




# Jurnal Engrid 8

## Jurnal Dosen Bu Engrid 8

-  Jurnal Dosen Bu Engrid 1
-  Cek Turnitin Dosen
-  University of Muhammadiyah Malang

---

### Document Details

Submission ID

trn:oid::1:3172770893

Submission Date

Mar 4, 2025, 5:57 PM GMT+7

Download Date

Mar 6, 2025, 8:55 AM GMT+7

File Name

Jurnal\_8.pdf

File Size

1.2 MB

13 Pages

3,299 Words

20,299 Characters

# 13% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

## Filtered from the Report




- ▶ Bibliography
- ▶ Quoted Text
- ▶ Cited Text
- ▶ Small Matches (less than 8 words)

## Exclusions

- ▶ 9 Excluded Matches

---

## Top Sources

- 14%  Internet sources
- 2%  Publications
- 5%  Submitted works (Student Papers)

---

## Integrity Flags




### 0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

## Top Sources

- 14%  Internet sources
- 2%  Publications
- 5%  Submitted works (Student Papers)

---

## Top Sources

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

<b>1</b>	<b>Internet</b>	
<b>journal.ubpkarawang.ac.id</b>		<b>8%</b>
<hr/>		
<b>2</b>	<b>Student papers</b>	
<b>Konsorsium PTS Indonesia - Small Campus</b>		<b>5%</b>



## PEMANFAATAN SENYAWA METABOLIT SEKUNDER KAWISTA (*Limonia acidissima*) UNTUK PENGELOLAAN DIABETES: TINJAUAN ANALISIS JEJARING FARMAKOLOGI

Dina Siti Rahma M. Hentu\*, M. Artabah Muchlisin, Ahmad Shobrun Jamil, Engrid Juni Astuti, Agustin Rafikayanti

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang, Malang, Jawa Timur, Indonesia

\*Penulis Korespondensi: [dinasitirahma@webmail.umm.ac.id](mailto:dinasitirahma@webmail.umm.ac.id)

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa metabolit sekunder dari tanaman kawista (*Limonia acidissima*) sebagai agen antidiabetes melalui pendekatan *in silico*. Kami menggunakan metode jejaring farmakologi dan analisis protein paling penting untuk mengidentifikasi protein-target potensial serta jalur-jalur sinyal yang terlibat dalam regulasi diabetes. Analisis menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder kawista memiliki kemungkinan untuk memengaruhi berbagai aspek penting dari metabolisme glukosa dan lipid dalam tubuh, termasuk melalui interaksi dengan protein-protein kunci seperti AKT1. Hasil ini memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi tambahan untuk pengobatan diabetes, serta menunjukkan potensi metode *in silico* dalam mempercepat penemuan dan pengembangan obat-obatan baru.

**Kata Kunci:** Jejaring farmakologi, Kawista, *Limonia acidissima*, MCC.

### ABSTRACT

This study aims to explore the potential of secondary metabolite compounds from the kawista plant (*Limonia acidissima*) as antidiabetic agents through an *in silico* approach. We utilized pharmacological network analysis and analysis of the most important proteins to identify potential protein targets and signaling pathways involved in diabetes regulation. The analysis revealed that secondary metabolite compounds from kawista have the potential to affect various crucial aspects of glucose and lipid metabolism in the body, including through interactions with key proteins such as AKT1. These findings provide new insights into the development of additional therapies for diabetes treatment, and demonstrate the potential of *in silico* methods in accelerating the discovery and development of new drugs.

**Keywords:** Network pharmacology, Kawista, *Limonia acidissima*, MCC.

### PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit dengan gangguan metabolisme yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah yang disebabkan adanya kecacatan dalam mensintesis insulin,

sekresi, pengikatan pada reseptor atau terjadinya peningkatan pada resistensi insulin (Alkandahri *et al.*, 2021). Penyakit ini menjadi penyakit yang mengkhawatirkan bagi kesehatan global (Al-Ishaq *et al.*, 2019).

Diabetes menjadi ancaman yang serius bagi kesehatan global karena termasuk kedalam 10 besar penyebab kematian didunia, dimana terjadi peningkatan dari 151 juta (4,6%) pada tahun 2000 menjadi 463 juta (9,3%) pada tahun 2019 pada orang berusia 20-79 tahun. Peningkatan ini diperkirakan akan terus melonjak hingga tahun 2030 dengan perkiraan 578 juta (10,2%) jika tindakan yang dilakukan tidak memadai, dan akan terus berlanjut ke tahun 2045 dengan 700 juta (10,9%) (International Diabetes Federation, 2019). Kawista (*Limonia acidissima*) adalah tanaman dari keluarga Rutaceae (Dhakar *et al.*, 2019) yang sudah cukup lama dikenal sebagai tanaman obat kuno di zaman Romawi serta Yunani (Prastiwi dan Haryoto, 2023). Kawista mengandung senyawa flavanoid yang memiliki potensi terapeutik sebagai antidiabetes dengan cara menghambat mekanisme enzim alfa amilase sebagai senyawa bioaktif dan antioksidan (Al-Ishaq *et al.*, 2019).

Metode *in silico* Saat ini mulai dilirik orang orang seiring berkembangnya zaman disebabkan biaya yang terbilang lebih murah serta hasil yang didapatkan lebih cepat dibandingkan dengan penelitian yang

menggunakan hewan uji yang relatif waktunya lebih lama serta biaya yang dikeluarkan lebih besar dan juga terkait dengan kode etik (Gunawan *et al.*, 2021). Selain itu, *in silico* juga merupakan metode riset terbaru dengan hanya menggunakan *database* untuk pengembangan penelitian (Makatita *et al.*, 2020). Salah satu metode tersebut adalah jejaring farmakologi, yang merupakan pendekatan *in silico* untuk menganalisis dan memodelkan interaksi antara obat-obatan dan target dalam skala besar (Hopkins, 2008), sehingga menawarkan potensi besar dalam memperdalam pemahaman tentang mekanisme aksi *L. acidissima* dalam antidiabetes dengan memanfaatkan data molekuler yang tersedia. Metode ini dapat mengidentifikasi target biologis potensial dari senyawa metabolit sekunder yang ada dalam *L. acidissima*, serta dapat memahami interaksi mereka dengan jalur-jalur yang terkait dalam regulasi diabetes. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi tambahan untuk pengobatan diabetes.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah beberapa *online web server* dan *online tools* seperti *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), *SwissTargetPrediction* (<http://swisstargetprediction.ch/>), *GeneCards* (<https://www.genecards.org/>), *Venny* (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), dan *STRING* (<https://string-db.org/>). Selain itu penelitian ini juga menggunakan bantuan *software* *Cytoscape* 3.10.1 dengan *plugin* *CytoHubba* 0.1.

### Bahan

Daftar senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari literatur (Murthy and Dalawai, 2020).

### Metode Penelitian

Dicari kode SMILES dari masing-masing senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* pada *PubChem* (Kim *et al.*, 2023). Kemudian dimasukkan kode SMILES tersebut ke *SwissTargetPrediction* untuk dicari prediksi protein yang mampu berikatan

dengan senyawa metabolit sekunder (Daina *et al.*, 2019). Hanya protein dengan nilai *probability* lebih dari 0 yang akan digunakan untuk analisis lebih lanjut (Lena *et al.*, 2023). Protein yang berhubungan dengan diabetes dicari dengan menggunakan *GeneCards* (Safran *et al.*, 2022). Untuk mencari irisan protein antara hasil *SwissTargetPrediction* dan pencarian di *GeneCards* digunakan *Venny* (Oliveros, 2015). Hasil protein perpotongan lalu dimasukkan ke dalam *STRING* untuk mengetahui jejaring farmakologi antara protein-protein yang diprediksi mampu berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder pada *L. acidissima* serta berhubungan dengan diabetes (Szklarczyk *et al.*, 2023).

### Analisis Data

Data hasil dari *STRING* dilakukan analisis dengan menggunakan *Gene Ontology* dan *KEGG enrichment*. Selain itu, data juga di import ke dalam *Cytoscape* (Shannon *et al.*, 2003) untuk dicari protein mana yang paling penting dalam jejaring ini dengan menggunakan *plugin* *CytoHubba* (Chin *et al.*, 2014).

### HASIL DAN PEMBAHASAN Jejaring Farmakologi Senyawa Metabolit Sekunder *L. Acidissima*

Terdapat 47 senyawa metabolit sekunder yang ada pada tanaman *L. acidissima* yang mana dapat ditemukan pada beberapa bagian tanaman seperti buah, batang, akar, dan daun (Tabel 1). Dari hasil analisis didapatkan bahwa terdapat 629 protein yang diprediksi

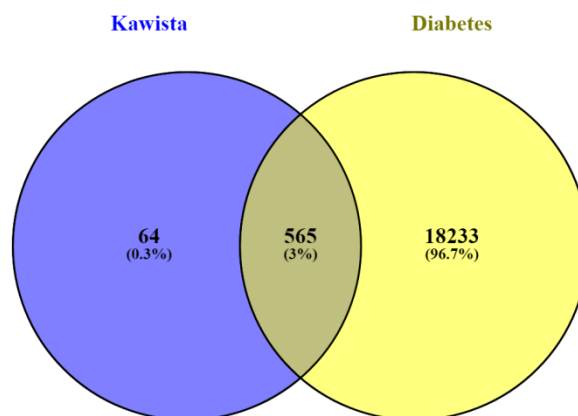
dapat berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* dan 18.798 protein yang berkaitan dengan diabetes, dengan 565 protein merupakan irisan keduanya, yaitu protein yang berhubungan dengan diabetes dan diprediksi mampu berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* (Gambar 1).

**Tabel 1.** Daftar Nama Senyawa dan Bagian Tanaman Metabolit Sekunder *L. Acidissima* (Murthy and Dalawai, 2020)

No	Nama Senyawa	Bagian Tanaman	No	Nama Senyawa	Bagian Tanaman
1	2,6-Dimethoxy benzoquinone	1	24	Lupeol	2
2	3-Formylindole	2	25,26	Marmesin	2,3
3	4-Hydroxybenzoic acid	1	27	N, N-dimethyltryptamine	2
4	4-Methoxy-1-methyl-2-quinolone	2	28	N-benzoyltyramine	1
5	4-Methoxy-2-quinolone	2	29	Obacunone	2
6	5-(3-Acetoxypropenyl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydroxybenzofuran-3-ylmethyl acetate	2	30	Orientin	4
	5-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one	3		Osthenol	1-3
7	Acidissimin	1,3	32	Osthol	3
9	Acidissiminol	1	33	Physcion	2
10	Acidissiminol epoxide	1	34	Psoralen	1-3
11	Aurapten	3	35	Rutaevin	2
12	Bergapten	1-4	36	Saponarin	1,4

13	Columbianetin	2	37	Seselin	2
14	Demethylsuberosin	1,2	38	Stigmasterol	2-4
15	Dihydrosuberanol	3	39	Suberenol	2
16	Dihydroxyacidissiminol	1	40	Syringaldehyde	2
17	Edulitine	2	41	Syringaresinol	2
18	Gallic acid	1	42	Tanakamine	2
19	Gallocatechin	1	43	Tanakine	2
20	Hederatriol	2	44	Tembamide	2
21	Isopimpinellin	1-3	45	Vitexin	1,4
22	Limodissimin A	2	46	Xanthotoxin	1-3
23	Limonin	2	47	Yangambin	2

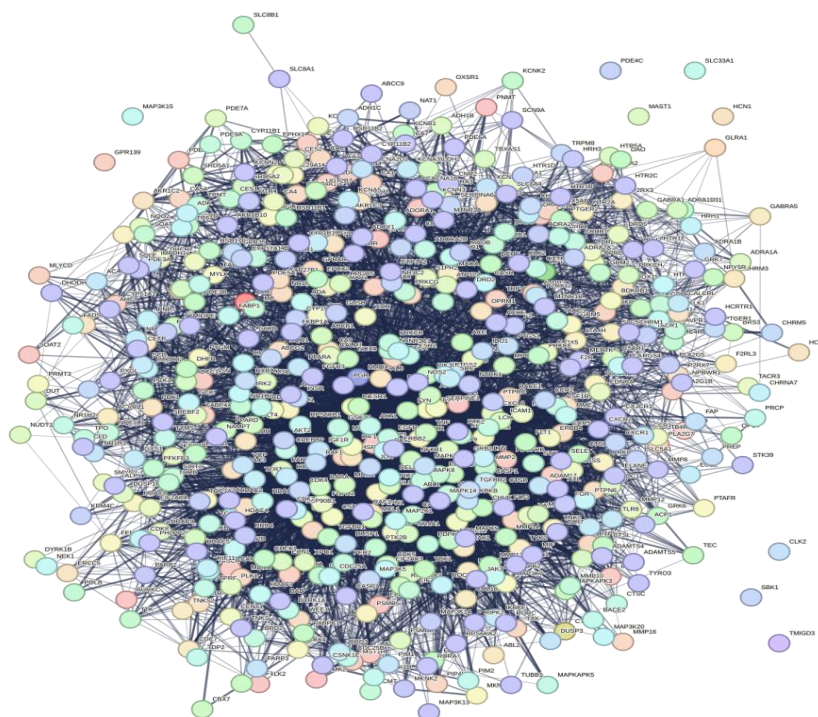
Keterangan : (1) buah; (2) batang; (3) akar; dan (4) daun.



**Gambar 1.** Diagram Venn Interseksi Antara Protein yang Diprediksi Mampu Berinteraksi dengan Metabolit Sekunder *L. acidissima* dan Protein yang Berhubungan dengan Diabetes.

Dari 565 protein yang telah didapatkan, dilakukan analisis jejaring farmakologi dengan menggunakan STRING. Analisis ini dilakukan untuk mendapatkan jejaring antara protein target yang sudah terseleksi dengan jalur biologis yang berhubungan dengan

protein-protein tersebut (Gambar 2). STRING sendiri merupakan sebuah database dengan lebih dari sembilan juta protein dari berbagai sumber yang dapat digunakan untuk melakukan prediksi interaksi antar protein (Susanto *et al.*, 2023).

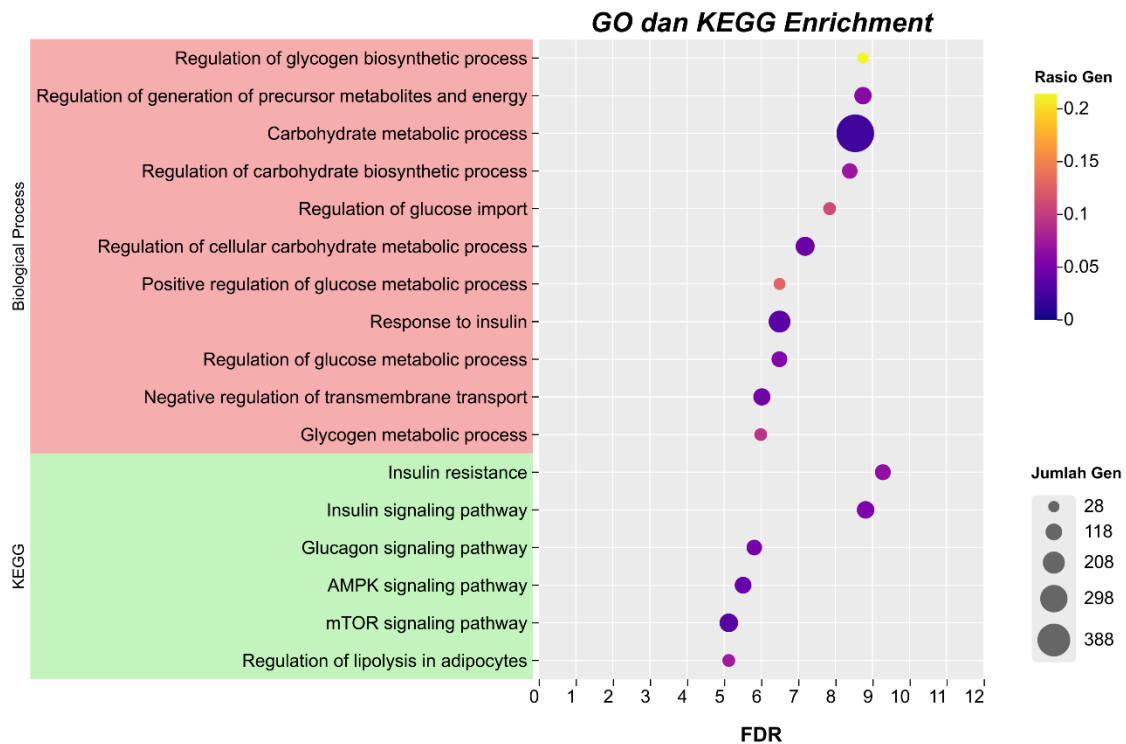


**Gambar 2.** Jejaring Farmakologi Menggunakan *STRING*

### **Analisis *Gene Ontology* dan KEGG *Enrichment***

Untuk mengetahui bagaimana proses molekular yang terlibat dalam jejaring farmakologi, maka dilakukan analisis lanjutan. *Gene ontology* (GO) *enrichment* adalah sebuah alat yang dapat digunakan untuk dapat mengetahui mekanisme biologis yang didasarkan dari kumpulan gen atau protein yang berasal dari data penelitian. Analisis ini terdiri dari analisis proses biologis (*Biological Process* (BP)), fungsi molekular (*Molecular Function* (MF)), dan komponen kimia (*Chemical Component* (CC)) (Aleksander *et al.*, 2023).

Sedangkan KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) *enrichment* merupakan alat yang dapat digunakan untuk mengetahui jalur-jalur biologis yang terlibat dalam jejaring farmakologi (Kanehisa *et al.*, 2023). Hasil analisis ini didasarkan pada nilai *False Discovery Rate* (FDR), yaitu jumlah kemungkinan data yang memberikan nilai positif palsu yang diharapkan ditolak. Dalam penelitian ini FDR dinyatakan dalam bentuk  $-\log(p\text{-values})$ , sehingga semakin besar nilai FDR, maka akan semakin rendah kemungkinan kesalahannya (Zhong *et al.*, 2004).



**Gambar 3.** Hasil Analisis GO dan KEGG *Enrichment* Jejaring Farmakologi

Berdasarkan hasil *GO enrichment* jejaring farmakologi senyawa metabolit sekunder *L. acidissima*, didapatkan hanya analisis BP dan KEGG (Gambar 3). Terdapat beberapa mekanisme proses biologis yang sangat berhubungan dengan diabetes. Hasil GO mencakup berbagai aspek penting dari metabolisme karbohidrat dan regulasinya dalam sel seperti regulasi proses seperti biosintesis dan metabolisme glikogen, generasi metabolit pendahulu dan energi, impor glukosa, dan metabolisme glukosa seluler. Selain itu, hasil ini juga

menampilkan adanya regulasi positif dan negatif proses metabolisme glukosa, bersama dengan respons terhadap insulin. Biosintesis glikogen sendiri adalah proses krusial yang diatur secara ketat untuk menjaga homeostatis glukosa dan penyimpanan energi di hati dan otot (Zhang *et al.*, 2021). Gambaran komprehensif ini menegaskan bahwa senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* diprediksi memiliki mekanisme pengendalian yang rumit dalam penggunaan dan penyimpanan karbohidrat dalam sel, yang sangat

penting untuk menjaga keseimbangan energi dan homeostasis metabolik.

Berdasarkan hasil analisis KEGG enrichment senyawa-senyawa metabolit sekunder *L. acidissima* juga menunjukkan dapat berinteraksi dengan protein-protein yang terdapat pada jalur biologis yang berhubungan dengan diabetes, khususnya dalam konteks resistensi insulin dan metabolisme lipid. Resistensi insulin merupakan gambaran utama dari diabetes melitus (Sakurai *et al.*, 2021). Pada keadaan resisten insulin, jaringan seperti hati, otot rangka, dan jaringan adiposa menunjukkan penurunan respon terhadap insulin, menyebabkan gangguan pengambilan glukosa, metabolisme lipid yang tidak teratur, dan hiperglikemia. (Ahmed *et al.*, 2021). Jalur sinyal insulin menjadi fokus penting, karena memainkan peran sentral dalam mengatur penyerapan glukosa dan metabolisme lipid di dalam jaringan, termasuk hati (Bechmann *et al.*, 2012). Ketika insulin berikatan dengan reseptornya, hal ini akan mengawali rangkaian peristiwa sinyal intraseluler yang meningkatkan pengambilan glukosa, sintesis glikogen, dan lipogenesis sekaligus menghambat glukoneogenesis dan lipolisis (Saltiel,

2021). Selain itu, jalur sinyal glucagon juga menjadi relevan, karena glucagon berkontribusi pada regulasi glukosa darah dan dapat memiliki efek yang berlawanan dengan insulin (Galsgaard *et al.*, 2019). AMPK dan mTOR, dua jalur sinyal yang terlibat dalam regulasi metabolisme energi dan pertumbuhan sel, juga terkait dengan hasil enrichment ini. AMPK dapat mempengaruhi lipolisis (Entezari *et al.*, 2022), sedangkan mTOR memiliki peran dalam mengontrol sintesis lipid dan pertumbuhan seluler (Bechmann *et al.*, 2012). Selanjutnya, regulasi lipolisis dalam adiposit, yang merupakan proses utama dalam metabolisme lipid dan homeostatis energi (Grabner *et al.*, 2021). Dengan demikian, hasil KEGG enrichment menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder kawista memiliki potensi untuk memengaruhi jalur-jalur sinyal kunci dan proses biologis yang terlibat dalam resistensi insulin dan metabolisme lipid, memberikan wawasan yang berharga untuk pengembangan terapi yang berorientasi pada gangguan metabolisme tersebut.

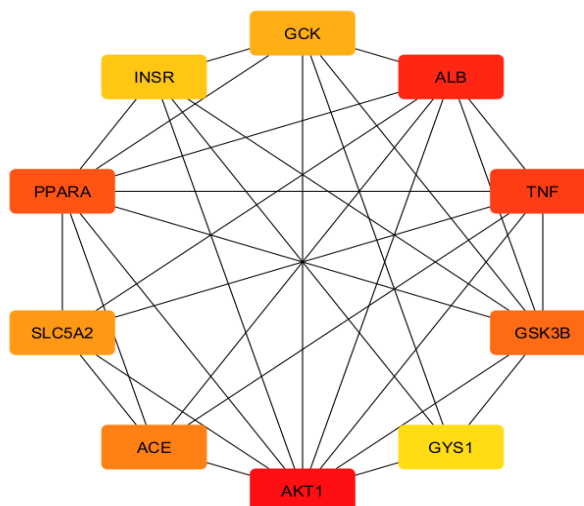
### **Analisis Protein Paling Penting**

Pada analisis jejaring farmakologi di STRING, didapatkan 17 protein



1 (Albury-Warren *et al.*, 2016). Dari hasil penelusuran lebih lanjut data dari Swiss Target Prediction, AKT1 sendiri diprediksi mampu berinteraksi dengan senyawa metabolit sekunder acidissiminol epoksida, limonin,

isopimpinellin, dan rutaevin. Hasil penelitian ini bisa dikembangkan untuk penelitian *L. acidissima* yang selanjutnya dalam aktivitas sebagai antidiabetes.



**Gambar 5.** Hasil Analisis MCC dengan Menggunakan CytoHubba, Semakin Merah Warnanya Semakin Tinggi Pentingnya Protein tersebut dalam Jejaring Farmakologi

## KESIMPULAN

Penelitian ini menggali potensi senyawa metabolit sekunder dari tanaman kawista (*Limonia acidissima*) sebagai agen antidiabetes melalui pendekatan *in silico*. Dengan menggunakan metode jejaring farmakologi dan analisis protein paling penting, kami berhasil mengidentifikasi protein-target potensial serta jalur-jalur sinyal yang terlibat dalam regulasi diabetes. Hasil analisis menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder

kawista memiliki kemungkinan untuk memengaruhi berbagai aspek penting dari metabolisme glukosa dan lipid dalam tubuh, termasuk melalui interaksi dengan protein-protein kunci seperti AKT1. Hasil ini memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi tambahan untuk pengobatan diabetes, serta menunjukkan potensi metode *in silico* dalam mempercepat penemuan dan pengembangan obat-obatan baru. Dengan demikian, penelitian ini memberikan dasar yang kuat untuk

1 penelitian lanjutan yang bertujuan untuk memahami secara lebih mendalam mekanisme aksi senyawa-senyawa tersebut serta uji klinis untuk validasi potensi terapeutiknya dalam pengobatan diabetes.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, B., Sultana, R., and Greene, M.W. Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021, 137, 1-13.
- Albury-Warren, T.M., Pandey, V., Spinel, L.P., Masternak, M.M., and Altomare, D.A. Prediabetes Linked to Excess Glucagon in Transgenic Mice with Pancreatic Active AKT1. *Journal of Endocrinology*. 2016, 228(1), 49-59.
- Aleksander, S.A., Balhoff, J., Carbon, S., Cherry, J.M., Drabkin, H.J., Ebert, D., *et al.* The Gene Ontology knowledgebase in 2023. *Genetics*. 2023, 224(1), iyad031.
- Al-Ishaq, R.K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., and Büsselberg, D. Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules*. 2019, 9(9),1-35.
- Alkandahri, M.Y., Sujana, D., Hasyim, D.M., Shafirany, M.Z., Sulastri, L., Arfania, M., *et al.* Antidiabetic Activity of Extract and Fractions of *Castanopsis costata* Leaves on Alloxan-induced Diabetic Mice. *Pharmacognosy Journal*. 2021, 13(6)Suppl, 1589-1593.
- Bechmann, L.P., Hannivoort, R.A., Gerken, G., Hotamisligil, G.S., Trauner, M., and Canbay, A. The Interaction of Hepatic Lipid and Glucose Metabolism in Liver Diseases. *Journal of Hepatology*. 2012, 56(4), 952-964.
- Chin, C.H., Chen, S.H., Wu, H.H., Ho, C.W., Ko, M.T., and Lin, C.Y. CytoHubba: Identifying Hub Objects and Sub-Networks from Complex Interactome. *BMC Systems Biology*. 2014, 8(4), 1-7.
- Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V. Swiss Target Prediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*. 2019, 47(W1), W357-W3664.
- Dhakar, A., Chorotiya, P., Meena, M., Singh, C., Purvia, R.P., and Adlakha, M.K. Pharmacological Properties and Phytochemical of *Limonia acidissima*: A Review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2019, 8(10), 637-645.
- Entezari, M., Hashemi, D., Taheriazam, A., Zabolian, A., Mohammadi, S., Fakhri, F., *et al.* AMPK Signaling in Diabetes Mellitus, Insulin Resistance and Diabetic Complications: A Pre-Clinical and Clinical Investigation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022, 146(112563), 1-17.
- Galsgaard, K.D., Pedersen, J., Knop, F.K., Holst, J.J., and Albrechtsen, N.J.W. Glucagon Receptor

- Signaling and Lipid Metabolism. *Frontiers in Physiology*. 2019, 10(413), 1-11.
- Grabner, G. F., Xie, H., Schweiger, M., and Zechner, R. Lipolysis: Cellular Mechanisms for Lipid Mobilization from Fat Stores. *Nature Metabolism*. 2021, 3(11), 1445-1465.
- Gunawan, I.P.W., Santoso, P., Pramitha, D.A.I., dan Adrianta, K.A. Uji Aktivitas Antiinflamasi serta Toksisitas Senyawa Eristrophine Terhadap Reseptor Prostaglandin Sintase 2 (PTGS2) Secara In Silico. *USADHA: Integrasi Obat Tradisional*. 2021, 1(1), 1-8.
- Hopkins, A.L. Network Pharmacology: The Next Paradigm In Drug Discovery. *Nature Chemical Biology*. 2008, 4(11), 682-690.
- International Diabetes Federation. 2019. *IDF Diabetes Atlas* (Ninth Edit). International Diabetes Federation. <https://diabetesatlas.org/atlas-reports/>.
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Kawashima, M., and Ishiguro-Watanabe, M. KEGG for Taxonomy-Based Analysis of Pathways and Genomes. *Nucleic Acids Research*. 2023, 51(D1), D587-D592.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., et al. PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*. 2023, 51(D1), D1373-D1380.
- Lena, N., Jamil, A.S., Muchlisin, M.A., dan Almuhtarhan, I.F. Analisis Jejaring Farmakologi Tanaman Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) Sebagai Imunomodulator. *Journal of Islamic Pharmacy*. 2023, 8(1), 1-6.
- Makatita, F.A., Wardhani, R., dan Nuraini. Riset In Silico dalam Pengembangan Sains di Bidang Pendidikan, Studi Kasus: Analisis Potensi Cendana Sebagai Agen Anti-Aging. *Jurnal Abdi*. 2020, 2(1), 59-67.
- Murthy, H.N., and Dalawai, D. 2020. Bioactive Compounds of Wood Apple (*Limonia acidissima* L.). In H. N. Murthy & V. A. Bapat (Eds.), *Bioactive Compounds in Underutilized Fruits and Nuts* (pp. 543-569). Springer Nature Switzerland.
- Oliveros, J.C. 2015. *Venny. An interactive tool for comparing lists with Venn's diagrams*.
- Prastiwi, L.D., dan Haryoto. Isolasi dan Identifikasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Kawista (*Limonia acidissima* L.). *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2023, 8(2), 597-604.
- Safran, M., Rosen, N., Twik, M., BarShir, R., Stein, T.I., Dahary, D., et al. The GeneCards Suite. *Practical Guide to Life Science Databases*. 2022, 27-56.
- Sakurai, Y., Kubota, N., Yamauchi, T., and Kadowaki, T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, 22(8), 1-26.
- Saltiel, A.R. Insulin Signaling In Health and Disease. *The Journal of*

- clinical investigation*. 2021, 131(1), 1-12.
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N.S., Wang, J.T., Ramage, D., *et al.* Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models. *Genome Research*. 2003, 13, 2498-2503.
- Susanto, A.F.F.S., Jamil, A.S., Muchlisin, M.A., and Almuhtarihan, I.F. A Network Pharmacology of Brotowali (*Tinospora cordifolia*) on Immunity Cases. *Proceedings of International Pharmacy Ulul Albab Conference and Seminar (PLANAR)*. 2023, 3, 29-37.
- Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., *et al.* The STRING database in 2023: Protein-protein Association Networks and Functional Enrichment Analyses for Any Sequenced Genome of Interest. *Nucleic Acids Research*. 2023, 51(1D), D638-D646.
- Ye, X.W., Wang, H.L., Cheng, S.Q., Xia, L.J., Xu, X.F., and Li, X.R. Network Pharmacology-Based Strategy to Investigate the Pharmacologic Mechanisms of Coptidis Rhizoma for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022, 14(June), 1-19.
- Zhang, H., Ma, J., Tang, K., and Huang, B. Beyond Energy Storage: Roles of Glycogen Metabolism in Health and Disease. *FEBS Journal*. 2021, 288(12), 3772-3783.
- Zhong, S., Tian, L., Li, C., Storch, K.F., and Wong, W.H. Comparative Analysis of Gene Sets In The Gene Ontology Space Under The Multiple Hypothesis Testing Framework. *Proceedings-2004 IEEE Computational Systems Bioinformatics Conference*, 2004. CSB 2004, 425-435.