

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF DAUN SIRSAK
(*Annona muricata* L.) PADA *ALDOSE REDUCTASE*
DAN *GLUTATHIONE REDUCTASE* UNTUK
MENCEGAH KATARAK DIABETIK**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Shafwatul Fida

21601101090

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021



**STUDI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF DAUN SIRSAK
(*Annona muricata* L.) PADA *ALDOSE REDUCTASE*
DAN *GLUTATHIONE REDUCTASE* UNTUK
MENCEGAH KATARAK DIABETIK**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

SHAFWATUL FIDA

21601101090

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2021**



**STUDI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF DAUN SIRSAK
(*Annona muricata* L.) PADA *ALDOSE REDUCTASE* DAN
GLUTATHIONE REDUCTASE UNTUK MENCEGAH
KATARAK DIABETIK**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

SHAFWATUL FIDA

21601101090

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2021**

Studi *In Silico* Senyawa Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) pada *Aldose Reductase* dan *Glutathione Reductase* untuk Menghambat Katarak Diabetik

Shafwatul Fida, Ariani Ratri Dewi, Dini Sri Damayanti*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Patofisiologi katarak diabetik berkaitan dengan akumulasi sorbitol dijalur poliol dengan peningkatan aktivitas enzim *Aldose Reductase* (AR) dan penurunan enzim *Glutathione Reductase* (GR) di lensa. Akumulasi intraseluler dari sorbitol memicu perubahan osmotik yang menghasilkan serat lensa hidrofik yang berdegenerasi dan membentuk katarak diabetik. Daun sirsak memiliki kandungan aktif golongan flavonoid, alkaloid dan tanin yang bermanfaat sebagai antidiabetes dan antioksidan. Mekanisme senyawa aktif daun sirsak sebagai terapi preventif katarak diabetik belum diketahui. Penelitian ini dilakukan untuk melihat bioavailabilitas dari senyawa aktif etanol dari daun sirsak sebagai kandidat obat dalam inhibisi AR dan aktivasi GR secara *in silico*.

Metode: Tahapan penelitian ini terbagi menjadi dua yaitu memprediksi afinitasnya terhadap AR dan GR melalui *docking server* dengan *Epalrestat* dan *Ascorbid acid* sebagai kontrol, serta memprediksi sifat fisikokimia (*Lipinski Rule of five*) dan farmakokinetik ADMET melalui *pkCSM online tool*.

Hasil: Berdasarkan nilai ΔG (energi ikatan bebas), K_i (konstanta inhibisi), ikatan hidrogen pada residu asam amino dan luas interaksi permukaan, diperoleh senyawa aktif daun sirsak yang memiliki afinitas tinggi terhadap AR dibandingkan kontrol *Epalrestat* adalah *Annoionol A*, *Chlorogenic acid*, *Coclaurine*, *Coreximine*, dan *Quercetin 3-0-rutinoside*. Senyawa yang mempunyai afinitas tinggi dibandingkan kontrol *Ascorbid acid* ialah *Quercetin 3-0-rutinoside*, *Kaempferol 3-0-rutinoside*, *Annoionoside*, *Stepharine*, dan *Xylopine*. Senyawa aktif yang memiliki kemiripan dengan kontrol *Epalrestat* maupun *Ascorbid acid* dengan memenuhi *Lipinski Rule of Five*, diabsorpsi baik di intestinal, tidak menembus *blood brain barrier*, dimetabolisme dan diksresikan sempurna, serta tidak bersifat hepatotoksik ialah *Epicatechine*, *Quercetin*, *Anonaine*, *Annoionol A*, *Annoionol B*, dan *Vomifoliol*.

Kesimpulan: Senyawa aktif daun sirsak diprediksi memiliki afinitas yang tinggi terhadap penghambatan enzim AR dan aktivasi enzim GR, dan juga diprediksi memiliki bioavailabilitas tinggi, mudah diabsorpsi dan berpotensi sebagai kandidat obat baru.

Kata Kunci : *Annona muricata L.*, *Aldose Reductase*, *Glutathion Reductase*, Katarak Diabetik, *In silico*

*Penulis Korespondensi: dinisridamayanti@unisma.ac.id, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144, Telp (+62) 341578920

In-Silico Study of Active Compound of Soursop Leaf (*Annona muricata L.*) on *Aldose Reductase* and *Glutathione Reductase* for Inhibiting Diabetic Cataracts

Shafwatul Fida, Ariani Ratri Dewi, Dini Sri Damayanti*

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Diabetic cataract formation is initialized by the accumulation of sorbitol from the polyol pathway due to increased *Aldose Reductase* (AR) activity and decreased *Glutathione Reductase* (GR) activity in lenses. Accumulation of sorbitol causes osmotic changes resulting in hydropic lens fibers that degenerates and then form diabetic cataracts. Soursop leaves contains active compounds like flavonoids, tannins, and alkaloids which are efficacious as antidiabetics and antioxidants. However, their mechanism as a preventive therapy for diabetic cataracts is unknown. This study was conducted to determine the bioavailability of active compounds from soursop leaf ethanol extract as a drug candidate in inhibiting the AR and activating the GR *in silico*.

Method: The research was divided into two stages: predicting of their affinity for AR and GR via *docking server* with *Epalrestat* and *Ascorbid acid* as controls, respectively, and the prediction of physicochemical (*Lipinski Rule of five*) and pharmacokinetics of ADMET via *pkCSM online tool*.

Result: Based on free bond energy (ΔG), Inhibition constant (K_i), hydrogen bonding on amino acid residues, and surface interaction area, the compounds that have high affinity for AR compared to *Epalrestat* control are *Annoionol A*, *Chlorogenic acid*, *Coclaurine*, *Coreximine*, and *Quercetin 3-0-rutinoside*. The compounds with a high affinity for GR compared to *Ascorbid acid* control are *Quercetin 3-0-rutinoside*, *Kaempferol 3-0-rutinoside*, *Annoionoside*, *Stepharine*, and *Xylopine*. Active compounds that have similarities with *Epalrestat* and *Ascorbid acid* controls by fulfilling the *Lipinski Rule of five* are well absorbed in the intestine, do not penetrate blood brain barrier, are completely metabolized and excreted, and are not hepatotoxic, namely *Epicatechine*, *Quercetin*, *Anonaine*, *Annoionol A*, *Annoionol B*, and *Vomifoliol*.

Conclusion: Soursop leaf active compounds are predicted to have a high affinity for inhibition of AR enzyme and activation of GR enzyme, and are also predicted to have high bioavailability, easy absorption and potential as new drug candidates

Keywords : *Annona muricata L.*, *Aldose Reductase*, *Glutathion Reductase*, Katarak Diabetik, *In silico*

*Author Correspondence: dinisridamayanti@unisma.ac.id, Faculty of Medicine, University of Islam Malang Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144, Phone (+62) 341578920

BAB I PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) ialah kondisi metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia (Goyal dan Jialal, 2020). Kondisi tersebut dapat menimbulkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Salah satu komplikasi makrovaskular DM adalah katarak (Pham *et al.*, 2020). Sekitar 77,7% kebutaan di Indonesia penyebab utamanya ialah katarak, dan pada pasien DM dapat beresiko 5 kali lipat lebih awal mengalami katarak (Ismandari, 2018; Kiziltoprak *et al.*, 2019). Katarak Diabetik adalah kondisi kekeruhan pada lensa, sehingga cahaya yang masuk menuju retina terhalangi akibat komplikasi dari DM (Rizkawati *et al.*, 2012).

Patofisiologi katarak pada pasien DM berkaitan dengan kondisi stres osmotik, glikasi non enzimatis, dan stres oksidatif (Lukitasari, 2011). Stres osmotik terjadi akibat penumpukan sorbitol karena peningkatan aktivitas enzim *aldose reductase* (AR) yang dipicu oleh kondisi hiperglikemia. Akumulasi intraseluler dari sorbitol memicu perubahan osmotik yang menghasilkan serat lensa hidrofik yang berdegenerasi dan membentuk katarak diabetik (Pollreis dan Schmidt-Erfurth, 2010). Peningkatan sorbitol berkaitan dengan penurunan *nicotinamide adenin dinucleotide phosphat* (NADPH) dan *glutathione* (GSH), sehingga aktivitas dari enzim *glutathion reductase* (GR) menurun. Enzim GR dengan NADPH berfungsi mengubah *glutathione disulfide* (GSSG) menjadi GSH. *Glutathione* (GSH) adalah antioksidan enzimatis yang merupakan pertahanan terhadap senyawa oksigen reaktif pada lensa mata (Kyselova *et al.*,

2004; Braakhuis *et al.*, 2019). Selain itu, sorbitol juga mengakibatkan stres di *retikulum endoplasma* (RE) sehingga memicu terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) dan mengakibatkan stres oksidatif di jaringan lensa (Handayani *et al.*, 2020).

Tatalaksana definitif katarak adalah operasi. Operasi katarak pada pasien DM memerlukan perhatian khusus adanya resiko komplikasi pasca operasi (Balducci *et al.*, 2014). Akhir-akhir ini mulai dikembangkan tatalaksana farmakologis untuk menghambat proses pembentukan katarak, terutama katarak diabetik, yaitu pemberian Vitamin C, Vitamin E, dan karotenoid sebagai antioksidan, serta *aldose reductase inhibitor* (ARI) seperti epalrestat, sorbinil dan renirestat (Pollreisz dan Schmidt-Erfurth, 2010; Astari, 2018).

Di Indonesia, pemanfaatan tanaman herbal sebagai obat sudah banyak digunakan, salah satunya tanaman sirsak (*Annona muricata* L.), dan hampir semua bagiannya bisa dimanfaatkan, terutama bagian daunnya (Iyos dan Astuti, 2013). Daun sirsak mengandung senyawa aktif flavonoid, polifenol, alkaloid, dan tanin yang berpotensi sebagai antioksidan (Handayani and Sriherfyna, 2016; Indria, 2018). Rahman dkk (2014) membuktikan efek antioksidan dari kandungan ekstrak etanol daun sirsak yaitu flavonoid, tanin dan alkaloid, dengan menunjukkan adanya kadar *malondialdehyde* (MDA) yang turun pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan (Rahman *et al.*, 2014). Flavonoid dan polifenol juga diketahui dapat mencegah komplikasi DM melalui mekanisme pembersihan radikal bebas yang berlebihan, memutus rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam, serta memblokir jalur poliol (sorbitol) (Sasmita *et al.*, 2017). Penelitian daun sirsak sebagai antioksidan untuk diabetes sudah

banyak dilakukan, namun penelitian mengenai manfaatnya pada katarak diabetik belum banyak dilakukan, oleh karena perlu penelitian mengenai aktivitas antioksidan dari senyawa aktif daun sirsak yang diharapkan mampu menjadi alternatif preventif komplikasi katarak pada penderita DM.

Studi *in silico* adalah metode komputasi yang menggunakan program tertentu sebagai langkah awal dalam merancang atau memprediksi mekanisme suatu senyawa sebagai temuan obat baru (*drug discovery and development*), serta memiliki keunggulan efisiensi biaya dan waktu (Syahdi, 2012). Tahapan merancang obat baru ialah *molecular docking* (penambatan molekul), untuk mengukur kemampuan interaksi suatu senyawa dengan protein targetnya. Apabila suatu senyawa diprediksi memberikan efek farmakologis terhadap protein targetnya, maka tahap selanjutnya ialah prediksi sifat fisikokimia, profil farmakokinetik dan toksisitas dari suatu senyawa tersebut (Bisht dan Singh, 2018).

Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan uji *in silico* dengan 2 tahapan untuk memprediksi potensi dan mekanisme dari senyawa aktif daun sirsak sebagai antioksidan untuk mencegah katarak diabetik. Uji *molecular docking* senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak terhadap enzim AR dan GR pada *docking server* dengan pendekatan *specific docking* untuk prediksi afinitasnya, serta prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak dengan *pkCSM Online Tools*. Afinitas ditentukan oleh energi ikatan bebas (ΔG), konstanta inhibitor (K_i), ikatan hidrogen pada residu asam amino, dan luas interaksi permukaan (Pratama, 2016). Penentuan sifat fisikokimia memakai aturan *Lipinski rule of five*

(Lipinski *et al.*, 2012), sifat farmakokinetik dan toksisitas berupa ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas) (Ekowati *et al.*, 2018). Obat yang digunakan sebagai pembanding adalah Epalrestat dan *Ascorbid acid*.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana afinitas senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap enzim *aldose reductase* dibandingkan Epalrestat secara *in silico* menggunakan *molecular docking* ?
2. Bagaimana afinitas senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap enzim *glutathione reductase* dibandingkan *Ascorbid acid* secara *in silico* menggunakan *molecular docking*?
3. Bagaimanakah prediksi sifat fisikokimia senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) secara *in silico* menggunakan *pkCSM online tools* ?
4. Bagaimanakah prediksi farmakokinetik senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) secara *in silico* menggunakan *pkCSM online tools* ?
5. Bagaimanakah prediksi toksisitas (hepatotoksitas) senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) secara *in silico* menggunakan *pkCSM online tools* ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui afinitas senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap enzim *aldose reductase* dibandingkan Epalrestat secara *in silico* menggunakan *molecular docking*.
2. Mengetahui afinitas senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap enzim *glutathione reductase* dibandingkan *Ascorbid acid* secara *in silico* menggunakan *molecular docking*.
3. Mengetahui sifat fisikokimia senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) secara *in silico* menggunakan *pkCSM online tools*.
4. Mengetahui farmakokinetik senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) secara *in silico* menggunakan *pkCSM online tools*.
5. Mengetahui toksisitas (hepatotoksitas) senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) secara *in silico* menggunakan *pkCSM online tools*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Ilmiah

Penelitian ini dapat menjadi landasan teori mengenai potensi senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai preventif katarak diabetik dalam menghambat enzim AR dan mengaktifkan enzim GR, serta bioavailabilitasnya sebagai calon obat baru berdasarkan sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitasnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Sebagai landasan teori mengenai pemanfaatan senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai antioksidan dalam mencegah terjadinya katarak pada diabetes melitus.



BAB VII PENUTUP

7.1. Kesimpulan

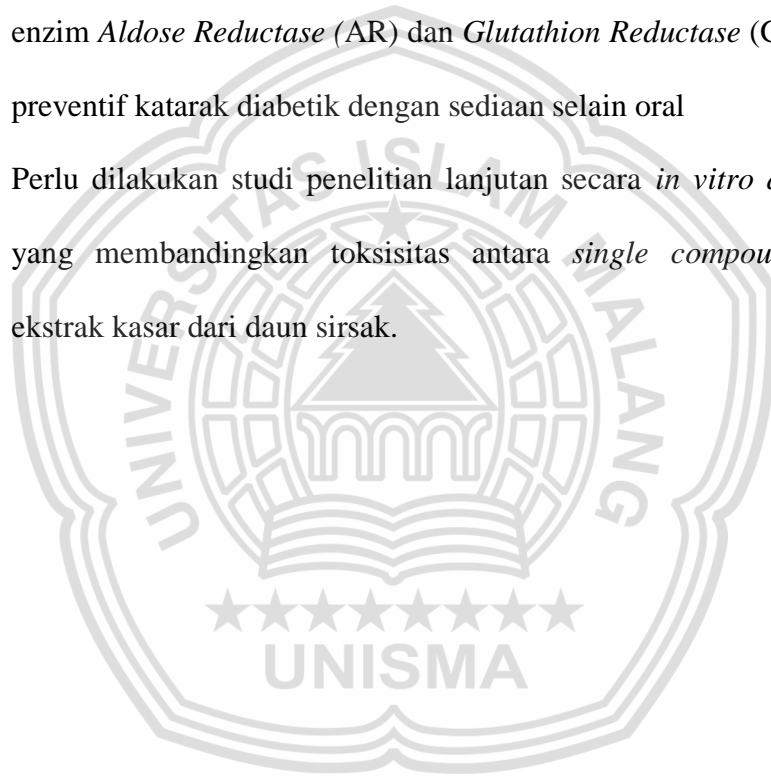
Berdasarkan hasil dan analisa data penelitian diatas, dapat disimpulkan bahwa:

1. Senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) yaitu *annoionol A*, *chlorogenic acid*, *coclaurine*, *coreximine*, dan *quercetin 3-O-rutinoside* mempunyai afinitas tinggi terhadap penghambatan protein target AR dan berpotensi seperti kontrol.
2. Senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) yaitu, *quercetin 3-O-rutinoside*, *kaempferol 3-O-rutinoside annoionoside*, *xylopine* dan *stepharine* mempunyai afinitas tinggi terhadap aktivasi protein target GR dan berpotensi seperti kontrol.
3. Senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) yaitu *epicatechine*, *quercetin*, *anonaine*, *annoionol A*, *annoionol B*, dan *vomifoliol* memiliki sifat fisikokimia (*Lipinski Rule Of Five*), profil farmakokinetik ADME terbaik dan tidak bersifat toksik dibanding senyawa aktif yang lain, sehingga senyawa tersebut diprediksi mudah diabsorbsi dan memiliki permeabilitas yang tinggi dan berpotensi baik sebagai kandidat obat.

7.2. Saran

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari penelitian ini, peneliti menyarankan beberapa hal untuk menunjang ilmu dan penelitian selanjutnya, yaitu:

1. Perlu dilakukan studi penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* yang membandingkan potensi farmakokinetik menghambat *Aldose Reductase* (AR) dan mengaktivasi *Glutathion Reductase* (GR) antara *single compound* dengan ekstrak kasar dari daun sirsak.
2. Perlu dilakukan studi penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap senyawa aktif yang diketahui tidak memenuhi profil fisikokimia dan farmakokinetik namun potensinya tinggi terhadap enzim *Aldose Reductase* (AR) dan *Glutathion Reductase* (GR) sebagai preventif katarak diabetik dengan sediaan selain oral
3. Perlu dilakukan studi penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* yang membandingkan toksisitas antara *single compound* dengan ekstrak kasar dari daun sirsak.



DAFTAR PUSTAKA

- AAO. (2016). Basic and Clinical Science Course, Section 12 : Retina and Vitreous (Vol. 12). San Fransisco.
- Adawiah, A., Sukandar, D. and Muawanah, A. (2015) ‘Aktivitas Antioksidan dan Kandungan Komponen Bioaktif Sari Buah Namnam’, *Jurnal Kimia VALENSI*, 1(November), pp. 130–136.
- Agte, V. and Gite, S. (2014) *Diabetic Cataract and Role of Antiglycating Phytochemicals, Handbook of Nutrition, Diet and the Eye*. Elsevier.
- Apriliana, E. and Syafira, A. U. (2016) ‘Ekstraksi daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Propionibacterium acnes* The soursop leaf extract as antibacterial against *Staphylococcus aureus* and *Propionibacterium acnes*’, *Fakultas Kedokteran. Universitas Lampung*, 5(1), pp. 1–5.
- Arfi, A. S., Lestari, R. D. and Damayanti, D. S. (2020) ‘Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica*) Terhadap Penghambatan Acetylcholinesterase, Microtubulin (Beta Tubulin), dan Aktivasi Calcium Channel Sebagai Terapi Antelmintik’, *Universitas Islam Malang*, pp. 36–47.
- Arifani, A. F. (2018) *Lensa dan Katarak*. Bandung.
- Arwansyah, Ambarsari, L. and Sumaryada, T. I. (2014) ‘Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase’, *Current Biochemistry*, 1(in silico), pp. 36–39.

- Astari, P. (2018) 'Katarak: Klasifikasi, Tatalaksana, dan Komplikasi Operasi', *CDK-269*, 45(10), pp. 748–753.
- Balducci, Stefano, Sacchetti, Massimo, Haxhi, Jonida, Orlando, Giorgio, D'Errico, Valeria, Fallucca, Sara, Menini, Stefano, Pugliese, G. (2014) 'Physical Exercise as therapy for type II diabetes', *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32(30), pp. 13–23.
- Bisht, N. and Singh, B. K. (2018) 'Role of Computer Aided Drug Design in Drug Development and Drug Discovery', *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(4), pp. 1405–1415.
- Braakhuis, A. J. *et al.* (2019) 'Nutritional strategies to prevent lens cataract: Current status and future strategies', *Nutrients*, 11(5).
- Cantor, L. B., Rapuano, C. J. and Cioffi, G. A. (2018) 'Basic and clinical courses: lens and cataract', in *Biochemistry and physiology*. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology, pp. 15–22.
- Damayanti, D. S. *et al.* (2019) 'The potency of soursop leaf water extract on activating GLP-1R, inhibiting DPP4 and FOXO1 protein based on in silico analysis', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(Special Issue 6), pp. 72–79.
- Damayanti, D. S., Utomo, D. H. and Kusuma, C. (2017) 'Revealing the potency of *Annona muricata* leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment through computational study', *In Silico Pharmacology*. Springer Berlin Heidelberg, 5(1), pp. 1–7.

- Datta, V. *et al.* (1997) 'Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes', *Archives of Disease in Childhood*, 76(2), pp. 118–120. doi: 10.1136/adc.76.2.118.
- Devi, A., Reddy, A. B. M. and Yadav, U. C. S. (2018) 'Aldose Reductase Inhibitors in the Functional Foods: Regulation of Diabetic Complications', *Functional Food and Human Health*.
- Dewi, M. K. C. (2016) *Penetapan Kandungan Fenolik Total Serbuk Daun Sirsak (Annona muricata L.) Varietas Ratu dan Lokal dan Model Klasifikasi NIR Kemometrik., Skripsi.*
- Ekowati, J. *et al.* (2018) 'Molecular docking of ferulic acid derivatives on P2Y12 receptor and their ADMET prediction', *Journal of Mathematical and Fundamental Sciences*, 50(2), pp. 203–219.
- Fauzi, M. (2006) 'Perbedaan Besar Risiko Kejadian Katarak Senilis Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2', 2(101211133060).
- Ganea, E. and Harding, J. J. (2006) 'Glutathione-related enzymes and the eye', *Current Eye Research*, 31(1), pp. 1–11.
- Gilbert, C. *et al.* (2007) 'Vision 2020 global initiative for the elimination of avoidable blindness: Action plan 2006-2011', *Geneva: World Health Organization*, 11(26), p. 29.
- Gitawati, R. (2008) 'Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya', *Media Litbang Kesehatan*, XVIII No 4.

- Goyal, R. and Jialal, I. (2020) *Diabetes Mellitus Type 2, StatPearls - NCBI Bookshelf*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Handayani, H. and Sriherfyna, F. H. (2016) ‘Antioxidant Extraction of Soursop Leaf with Ultrasonic Bath (Study of Material : Solvent Ratio and Extraction Time)’, 4(1), pp. 262–272.
- Handayani, N., Pasenggo, T. and Vrieda, W. V. (2020) ‘Hubungan Kadar Hba1c Dengan Reactive Oxygen Species Dalam Serum Darah Dan Gradasi Katarak Pada Pasien Katarak Dengan Diabetes Melitus’, *Majalah Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya*, 7, pp. 73–83.
- Hariz, M. F. (2019) *Uji Sitotoksik, Toksisitas, dan Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Isoliquiritigenin dan Oxyresveratrol Terhadap Reseptor B-Sel Lymphoma 2 (4AQ3) dan Vaskular Endotelia Growth Factor Reseptor-2 (2RL5) Sebagai Terapi Kanker Servic Secara In Silico*. Universitas Islam Negeri Malang.
- Hashim, Z. and Zarina, S. (2012) ‘Osmotic stress induced oxidative damage: Possible mechanism of cataract formation in diabetes’, *Journal of Diabetes and its Complications*. Elsevier Inc., 26(4), pp. 275–279.
- Hejtmancik, J. F. *et al.* (2015) *Lens Biology and Biochemistry*. 1st edn, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 1st edn. Elsevier Inc.
- Hilal A. Syahrir, N., Mochamad Afendi, F. and Susetyo, B. (2016) ‘Efek Sinergis Bahan Aktif Tanaman Obat Berbasis Jejaring dengan Protein Target’, *Jurnal Jamu Indonesia*, 1(1), pp. 35–46.

- Indria, C. M. (2018) ‘Pemeriksaan Flavonoid dan Polifenol serta Uji Aktivitas Antioksidan Teh Daun Sirsak Kemasan (*Annona muricata* Linn.) dengan Metode Dpph’, *TALENTA Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(1), pp. 277–283.
- Ismandari, F. (2018) ‘Infodatin Situasi Gangguan Penglihatan’, *Kementrian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi*.
- Iyos, R. N. and Astuti, P. D. (2013) ‘Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah’, *Majority*, 6(2), pp. 144–148.
- Kiziltoprak, H. *et al.* (2019) ‘Cataract in diabetes mellitus’, *World Journal of Diabetes*, 10(3), pp. 140–153.
- Krihariyani, D. *et al.* (2019) ‘Studi Insilico Aktivitas Antioksidan dan ADMET Brazilein Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) terhadap *Escherichia Coli* Extended Spectrum Beta- Lactamase (ESBL)’, *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan, Poltekkes Kemenkes Surabaya*, pp. 251–257.
- Kurniasih, N. *et al.* (2015) ‘Potensi Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn), Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis), dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker’, *Jurnal Edisis*, IX(1), pp. 162–184.
- Kyselova, Z., Stefek, M. and Bauer, V. (2004) ‘Pharmacological prevention of diabetic cataract’, *Journal of Diabetes and its Complications*, 18(2), pp. 129–140.

- Latta, K. and Augusteyn, R. C. (1984) 'The purification and properties of human lens glutathione reductase', *Experimental Eye Research*, 39(3), pp. 343–354.
- Leach, A. R., Stouten, P. F. W. and Kroemer, R. T. (2006) 'Docking and scoring', *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, 4(20), pp. 255–279.
- Li, A. P. (2001) 'Screening for human ADME/Tox drug properties in drug discovery', *Drug Discovery Today*, 6(7), pp. 357–366.
- Lipinski, C. A. *et al.* (2012) 'Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), pp. 4–17.
- Lukitasari, A. (2010) 'Lensa Mata', *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 10(3), pp. 153–156.
- Lukitasari, A. (2011) 'Katarak Diabetes', *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 11(1), pp. 42–47.
- Moghadamtousi, S. Z. *et al.* (2015) 'Annona muricata (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities', *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), pp. 15625–15658.
- Montecinos, V., Guzmán, P., Barra, V., Villagrán, M., Muñoz-Montesino, C., Sotomayor, K., Escobar, E., Godoy, A., Mardones, L., Sotomayor, P., Guzmán, C., Vásquez, O., Gallardo, V., van Zundert, B., Bono, M. R., Oñate, S. A., Bustamante, M., Cárcamo, J. G., Rivas, C. I., & Vera, J. C. (2007). Vitamin C is an essential antioxidant that enhances survival of oxidatively stressed human

vascular endothelial cells in the presence of a vast molar excess of glutathione. *The Journal of biological chemistry*, 282(21), 15506–15515.

Mulhern, M. L. *et al.* (2007) ‘Cellular osmolytes reduce lens epithelial cell death and alleviate cataract formation in galactosemic rats’, *Molecular Vision*, 13(June), pp. 1397–1405.

Nawwar, M. *et al.* (2012) ‘A flavonol triglycoside and investigation of the antioxidant and cell stimulating activities of *Annona muricata* Linn’, *Archives of Pharmacal Research*, 35(5), pp. 761–767.

Nurfitriyana, F. (2010) *penambatan molekuler beberapa senyawa xanton dari tanaman*. UNIVERSITAS INDONESIA.

Nusantoro, Y. R. and Fadlan, A. (2020) ‘Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL’, *Akta Kimia Indonesia*, 5(2), p. 114.

Octavia, N. . (2019) ‘Determination of Physicochemical Properties and Cytotoxic Activity of Gendarusin A-E Compounds Against Estrogen Alpha Receptors (2JF9) on Breast Cancer In Silico.’, *Skripsi*.

Padayatty, S. J. *et al.* (2003) ‘Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention’, *Journal of the American College of Nutrition*, 22(1), pp. 18–35.

- Parwata, M. O. A. (2016) 'Bahan Ajar Antioksidan', *Kimia Terapan Program Pascasarjana Universitas Udayana*, (April), pp. 1–54.
- Pham, T. B. *et al.* (2020) 'Effects of Diabetic Complications on Health-Related Quality of Life Impairment in Vietnamese Patients with Type 2 Diabetes', *Journal of Diabetes Research*, 2020.
- Pollreisz, A. and Schmidt-Erfurth, U. (2010) 'Diabetic Cataract—Pathogenesis, Epidemiology and Treatment', *Journal of Ophthalmology*, 2010, pp. 1–8.
- Pratama, M. R. F. (2016) 'Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen-', *Jurnal Surya Medika*, 2(1), pp. 1–7.
- Purnomo (2015) 'Potensi Antimalaria Senyawa Azadiractin, Gedunin, dan Nimbolide dalam Mengikat PfATP6 dan Menghambat Lactate Dehydrogenase : Studi In Silico.', *Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang*.
- Putera, I. G. G. (2016) *Hubungan Kadar Gula Darah Sewaktu Terhadap Tajam Penglihatan Pada Pasien Katarak Diabetikum Di Rumah Sakit Jember Klinik*.
- Rahman, S., Kosman, R. and Rahmaniari, I. (2014) 'Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L) pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Diabetes Melitus yang Diinduksi Aloksan dengan Parameter Malondialdehid (MDA)', *As-syifaa Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia*, 06(01), pp. 34–42.

- Rizkawati;, Iqbal, M. and Andriani; (2012) ‘Hubungan Antara Kejadian Katarak Dengan Diabetes Melitus Di Poli Mata Rsud Dr. Soedarso Pontianak’.
- Rohmah, M. K. (2017) ‘Studi In Silico Kompleks Ligand-Reseptor Eugenol Daun Basil (*Ocimum basilicum* L.) Dengan Reseptor Her2 Pada Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Dengan Kontrol Gefitinib’, *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 3(2), pp. 71–78.
- Rosmayanti, K. *et al.* (2014) ‘(*Annona muricata* L) Sebagai Larvasida Pada Larva *Aedes Aegypti* Instar Iii / Iv’.
- Sasmita, F. W. *et al.* (2017) ‘Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan’, *Biosfera*, 34(1), p. 22.
- Sativa, A. R. (2019) ‘Mekanisme Diabetes Melitus Tipe 2 Dalam Meningkatkan Risiko Penyakit Katarak’, *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, 6(2), pp. 160–165.
- Setiawan, A. (2009) ‘Analisis In Silico Inhibisi Sitokrom P450 3A4 Oleh Senyawa Golongan Inhibitor HIV-Protease Dengan Teknik Molecular Docking’.
- Setiawan, G. (2020) *Perkembangan Penglihatan pada Bayi*. Bandung.
- Silvia, D. *et al.* (2016) ‘Pengumpulan Data Base Sumber Antioksidan Alami Alternatif Berbasis Pangan Lokal Di Indonesia’, *Surya Octagon Interdisciplinary Journal of Technology*, 1(2), pp. 181–198.

- Singh Grewal, A. *et al.* (2015) ‘Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases’, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 16(2), pp. 120–162.
- Suhud, F. (2015) ‘Uji Aktivitas In-silico Senyawa Baru 1-Benzil-3-benzoilurea Induk dan Tersubstitusi sebagai Agen Antiproliferatif’, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(4), pp. 245–251.
- Sun, S. *et al.* (2019) ‘Influence Factors of the Pharmacokinetics of Herbal Resourced Compounds in Clinical Practice’, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Syahdi, R. R. (2012) *Penapisan Virtual Basis Data Senyawa Tanaman Obat Di Indonesia Sebagai Inhibitor Enzim-Enzim Hiv-1*. Universitas Indonesia.
- Triyadi, A. (2019) *Ocular Development*. Bandung.
- Yandi, N. (2018) *Biokimia dan Metabolisme Lensa*. Bandung.
- Yudiasari, P. S. (2019) *Biokimia dan Metabolisme Lensa*. Bandung.
- Zhao, H. and Huang, D. (2011) ‘Hydrogen bonding penalty upon ligand binding’, *PLoS ONE*, 6(6).