



POTENSI SENYAWA AKTIF EKSTRAK DAUN
Annona muricata Linn. TERHADAP PROTEIN
Sulfonylurea Receptor-1 (SUR-1) DAN *Sodium-dependent*
Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) SEBAGAI
ANTIDIABETES DENGAN STUDI *IN SILICO*

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh

FATHUL MUN' IEM

21601101074

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2023

RINGKASAN

Mun`iem, Fathul. Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Islam Malang, Agustus 2023. Potensi Senyawa Aktif Ekstrak Daun *Annona muricata* Linn. Terhadap Protein *Sulfonylurea Receptor-1* (SUR-1) Dan *Sodium-dependent Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2) Sebagai Antidiabetes Dengan Studi *In Silico*. Pembimbing 1: Dini Sri Damayanti. Pembimbing 2: Reza Hakim.

Pendahuluan: Daun sirsak dengan nama latin *Annona muricata* Linn. memiliki banyak macam bahan aktif yang berperan sebagai antidiabetes. Pada studi *in vivo* menunjukkan ekstrak dari daun sirsak dapat mengendalikan jumlah glukosa dalam darah. Saat ini potensi antidiabetes pada bahan aktif di dalam ekstrak daun sirsak masih belum diketahui secara spesifik. Karena hal tersebut, penelitian ini penting untuk melakukan prediksi fisikokimia, farmakokinetik dan secara *in silico* guna mengetahui bahan aktif daun sirsak apa saja yang berpotensi sebagai agen antidiabetes.

Metode: Penggunaan *Lipinski Rule of Five* dan farmakokinetik pada penelitian ini dengan parameter ADME dan toksisitas pada PKCSM digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia pada herbal. Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan docking server dan akan mengevaluasi 4 parameter seperti jumlah energi ikatan bebas, besar konstanta inhibisi, luas interaksi permukaan, serta kemiripan residu asam amino. Penambatan dilakukan dengan memasang protein target SUR-1 dan SGLT-2 dengan kontrol obat (glibenklamid dan dapaglifozin) dan ligan dari senyawa herbal.

Hasil: Prediksi fisikokimia menunjukkan 23 dari 26 senyawa aktif memenuhi kriteria Lipinski. Prediksi farmakokinetik menunjukkan 23 senyawa aktif diabsorpsi dengan baik di intestinal, 4 senyawa aktif yang dapat menembus BBB. Tujuh senyawa aktif terdistribusi tinggi dan terikat dalam bentuk bebas. Lima belas senyawa aktif berpotensi rendah untuk berinteraksi dengan obat lain. Satu senyawa aktif dengan kemampuan ekskresi yang terbaik. Tujuh belas senyawa aktif yang tidak menunjukkan sifat hepatotoksik. Prediksi *in silico* mendapatkan hasil berupa senyawa aktif memiliki afinitas tinggi terhadap SUR-1 dan 1 senyawa aktif terhadap SGLT-2 berjumlah 5.

Simpulan: Senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) diprediksi memiliki potensi baik untuk mengaktivasi SUR-1, tapi memiliki potensi rendah untuk menghambat SGLT-2.

Kata Kunci : *Annona muricata* Linn., SUR-1, SGLT-2, Antidiabetes, PKCSM, IN SILICO

SUMMARY

Mun`iem, Fathul. Medical Faculty, Islamic University of Malang, August 2023. Potential of Active Compounds from *Annona muricata* Linn. Extract on *Sulfonylurea Receptor-1* (SUR-1) and Sodium-dependent *Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2) as Antidiabetic Agents Using In Silico Study. **Supervisor 1:** Dini Sri Damayanti. **Supervisor 2:** Reza Hakim.

Introduction: The soursop leaf, known by its Latin name *Annona muricata* Linn., possesses a variety of active compounds that play a role as antidiabetic agents. In in vivo studies, extracts derived from soursop leaves have demonstrated the ability to regulate blood glucose levels. Currently, the specific antidiabetic potential of the active compounds within soursop leaf extracts remains to be fully elucidated. Consequently, this research aims to undertake physicochemical and pharmacokinetic predictions using in silico methods to identify the active compounds present in soursop leaves that hold potential as antidiabetic agents.

Methods: The physicochemical properties were evaluated using the Lipinski Rule of Five, and pharmacokinetics were assessed with ADME and toxicity parameters using PKCSM. The docking of active compounds from soursop leaves with SUR-1 and SGLT-2 target proteins was evaluated in silico through parameters such as free binding energy, inhibition constants, surface interactions, and amino acid residues using a docking server with Glibenclamide and Dapagliflozin as controls.

Results: Physicochemical predictions indicate that 23 out of 26 active compounds meet Lipinski's criteria. Pharmacokinetic predictions reveal that 23 active compounds are well absorbed in the intestines, with 4 active compounds capable of penetrating the blood-brain barrier (BBB). Seven active compounds are highly distributed and bind in their free form. Fifteen active compounds show low potential for interactions with other drugs. One active compound demonstrates the optimal excretion capability. Seventeen active compounds exhibit no hepatotoxic properties. In silico predictions yield results suggesting that active compounds exhibit high affinity towards SUR-1, and 1 active compound towards SGLT-2, totaling 5 compounds.

Conclusion: Active compounds from soursop leaves (*Annona muricata* Linn.) are predicted to have good potential for activating SUR-1 but have low potential for inhibiting SGLT-2.

Keywords: *Annona muricata* Linn., SUR-1, SGLT-2, Antidiabetes, PKCSM, IN SILICO

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 (DMT-2) sering terjadi pada usia dewasa yang mengalami resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Penderita DMT-2 berada dalam kondisi hiperinsulinemia, namun insulin tidak mampu meregulasi glukosa ke jaringan karena terjadi resistensi reseptor terhadap insulin. DMT-2 dapat terjadi pada semua usia dan seringkali tidak terdeteksi selama beberapa tahun (*International Diabetes Federation, 2019*).

Prevalensi penderita Diabetes melitus (DM) yang tercatat tahun 2019 diprediksi berkisar 463 juta penduduk dunia pada usia 20 hingga 79 tahun (*International Diabetes Federation, 2019*). Pada tahun 2018 prevalensi DM sebesar 8,5% dengan 90% penderitanya merupakan jenis DMT-2. Pasien DM beresiko mengalami penyakit jantung koroner, stroke, gagal ginjal dan kerusakan retina (*Soelistijo et al, 2019*). Jaringan lemak diketahui berperan pada DM tipe 2 yang memicu gluconeogenesis akibat dari proses lipolysis serta peningkatan jumlah asam lemak bebas dalam plasma. Organ ginjal juga berperan dalam regulasi kadar gula darah melalui mekanisme peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal karena ekspresi gen SGLT-2 (*Sodium Glucose cotransporter – 2*) yang berlebih. Oleh sebab itu, usaha pencegahan dan pengobatan DM perlu diintensifkan (*Soelistijo, et al., 2019*).

Pengobatan DMT-2 diutamakan pada upaya mengendalikan kadar glukosa secara farmakologis dan non farmakologis. Pengaturan pola makan, olahraga, istirahat yang cukup dan pengolahan stress yang baik merupakan terapi non

farmakologis, sedangkan terapi farmakologi dapat berupa pengobatan secara oral dan juga injeksi (Soelistijo, *et al.*, 2019). Jenis obat hipoglikemia oral (OHO) terdiri dari sulfonylurea, metformin, inhibitor SGLT-2, dan tiazolidindion (Soelistijo *et al.*, 2019). Mekanisme kerja Sulfonylurea yaitu berikatan dengan *Sulfonylurea Receptor-1* (SUR-1) sehingga menyebabkan penutupan kanal K-ATP, yang pada akhirnya akan meningkatkan sekresi insulin (Gore, 2011). Efek samping yang diketahui dari obat ini adalah hipoglikemia, peningkatan berat badan, hepatoksisitas, dan gangguan gastrointestinal (Soelistijo *et al.*, 2019). Selain itu, ada OHO golongan inhibitor SGLT-2 yang bekerja di tubulus ginjal, yaitu Dapagliflozin. Mekanisme kerjanya adalah menghambat protein *sodium glucose co-transporter-2* (SGLT-2) yang menyebabkan penurunan proses reabsorpsi glukosa yang di filtrasi oleh glomerulus (Plosker, 2012). Namun, obat ini memiliki efek samping seperti polyuria, hipovolemia, hingga infeksi urogenital (Soelistijo *et al.*, 2019). Berdasarkan kondisi tersebut maka perlu diminimalisir dengan obat baru untuk terapi DMT-2. Terapi dengan herbal merupakan salah satu pilihan alternatif karena efek samping yang rendah, mudah didapatkan dan dapat digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan (Amani and Mustarichie, 2018).

Indonesia, terdapat banyak keanekaragaman sumber daya alam hayati yang dapat dimanfaatkan dalam terapi tradisional untuk mengurangi glukosa dalam darah, contohnya seperti daun sirsak (Iyos and Astuti, 2013). Ekstrak daun sirsak mempunyai beberapa senyawa aktif, diantaranya yaitu: *annoionol A*, *annoionol B*, *annoionoside*, *annonamine*, *anomuricine*, *anomurine*, *anonaine atherosperminine*, *catechine*, *chlorogenic acid*, *coclaurine*, *corexime*, *epicatechine*, *epiloliolide*, *gallic acid*, *isolaureline*, *kaempferol 3-0-rutinoside*, *kaempferol*, *loliolide*,

quercetine 3-O-rutinoside, quercetin, reticuline, roseoside, rutin, stepharine, vomifoliol, dan xylopine (Damayanti *et all*, 2019).

Ekstrak daun *Annona muricata* Linn. Berfungsi sebagai antihyperglukemi (Coria-Tellez *et all*, 2018). Ekstrak dari daun *Annona muricata* Linn. memiliki efek mengurangi glukosa darah, tetapi mekanisme molekularnya masih perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam. Dengan demikian, penting untuk memahami lebih dalam mengenai hal tersebut dengan melakukan penelitian lebih lanjut (Iyos and Astuti, 2013). Protein target SUR-1 dan SGLT-2 dipilih karena menjadi sasaran utama dalam terapi antidiabetes. Pendekatan secara *in silico*, *fisikokimia*, dan *farmakokinetik* digunakan untuk memprediksi mekanisme kerja senyawa herbal. Menurut data, studi pengkajian potensi bahan aktif daun sirsak yang ditambatkan dengan protein target SUR-1 dan SGLT-2 melalui pendekatan *in silico*, *fisikokimia*, dan *farmakokinetik* masih belum ada. Penelitian ini penting untuk dilakukan karena penjelasan di atas dan peneliti ingin menggali lebih dalam tentang studi *in silico*, *fisikokimia* dan *farmakokinetik* bahan daun sirsak terhadap protein target SUR-1 dan SGLT-2.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah karakteristik *fisikokimia* (*Lipinski Rule of Five*) dari bahan aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) secara studi *pkcs*?
2. Apakah perkiraan *farmakokinetik* ADME dan toksisitas dari bahan aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) secara studi *pkcs*?
3. Apakah bahan aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) memiliki afinitas terhadap protein SUR-1 secara studi *In Silico*?

4. Apakah bahan aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) memiliki afinitas terhadap protein SGLT-2 secara studi *In Silico*?

1.3. Tujuan Penelitian

Adapun penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui hasil karakteristik fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*) bahan aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.)
2. Mengetahui hasil perkiraan farmakokinetik bahan aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.)
3. Mengetahui afinitas bahan aktif Daun Sirsak (*annona muricata* Linn) terhadap protein SUR-1 secara studi *In Silico*
4. Mengetahui afinitas bahan aktif Daun Sirsak (*annona muricata* Linn) terhadap protein SGLT-2 secara studi *In Silico*.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat praktis dan teoritis sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Menginformasikan tentang senyawa aktif ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) yang memiliki sifat fisikokimia melalui analisa *Lipinski Rule of Five*, farmakokinetik melalui analisa ADME dan toksisitasnya.
2. Memberikan landasan ilmiah mekanisme antihiperqlikemik dari penggunaan ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn).

3. Menginformasikan tentang afinitas dan pengaktifan protein target SUR 1 dan SGLT-2 dari bahan aktif yang terdapat pada ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn).

1.4.2 Manfaat Praktis

Literatur mengenai potensi ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L) sebagai obat antihiperlikemik ini dapat digunakan untuk landasan ilmiah.



BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian sifat fisikokimia didapatkan 23 dari 26 senyawa aktif daun sirsak berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat oral karena memenuhi aturan 5 lipinski.

Berdasarkan hasil penelitian farmakokinetik didapatkan 18 dari 26 senyawa aktif daun sirsak memiliki nilai ADME dan Toksisitas yang baik dan dapat berpotensi dikembangkan menjadi obat oral.

Senyawa aktif daun sirsak, terutama *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Rutin*, *Kaemferol 3-O-rutinoside*, *Annoionoside*, dan *Roseoside* berpotensi mengaktivasi SUR-1.

Senyawa aktif daun sirsak *Isolaureline* berpotensi untuk menghambat SGLT-2.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disarankan untuk :

1. Melakukan verifikasi ulang dengan metode QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship).
2. Melakukan penelitian metode molecular docking dengan software MOE
3. Melakukan uji in vivo untuk memverifikasi senyawa aktif daun sirsak *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Rutin*, *Kaemferol 3-O-rutinoside*, *Annoionoside*, *Roseoside* dan *Isolaureline* dapat menurunkan kadar gula darah.

Daftar Pustaka

- Aittoniemi J, Fotinou C, Craig T J, de Wet H, Proks P., *et al.* 2009. **SUR-1: A Unique ATP-Binding Cassette Protein That Functions As An Ion Channel Regulator.** Philosophical Transactions Of The Royal Society Biological Sciences. 364(1514): 257–267.
- Amani Z A, and Mustarichie, R. 2018. Aktivitas Antihiperглиkemia Beberapa Tanaman di Indonesia. Farmaka. 116(1): 127–132.
- Arai H, Hirasawa Y, Rahman A, Kusumawati I, Zaini N C, *et al.* 2010. **Alstiphyllanines E-H, picraline and ajmaline-type alkaloids from *Alstonia macrophylla* inhibiting sodium glucose cotransporter.** Bioorg. Med.Chem. (18):2152–2158.
- Ashour M L, Youssef F S, Gad H A, and Wink M. 2017. Inhibition of Cytochrome P450 (CYP3A4) Activity by Extracts from 57 Plants Used in Traditional Chinese Medicine (TCM). Pharmacognosy magazine. 13(50): 300–308.
- Bikadi Z, and Hazai E. 2009. **Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock.** Journal of cheminformatics. 1(15).
- Brignac-Huber L M, Reed J R, Eyer M K, and Backes W L. 2013. **Relationship between CYP1A2 localization and lipid microdomain formation as a function of lipid composition.** Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 41(11) : 1896–190
- Carpenter T S, Kirshner D A, Lau E Y, Wong S E, Nilmeier J P, *et al.* 2014. **A method to predict blood-brain barrier permeability of drug-like compounds using molecular dynamics simulations.** Biophysical journal. 107(3).
- Chao E. C, 2014. **SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control.** American Diabetes Association. 32(1): 4–11.
- Coppack S W, Lant A F, McIntosh C S, and Rodgers A V. 1990. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of glibenclamide in non-insulin dependent diabetes mellitus.** British journal of clinical pharmacology, 29 (6): 673–684.
- Coria-Téllez, Efigenia G M, Elhadi M Y, and Eva N O. 2018. **A Comprehensive Review On Its Traditional Medicinal Uses, Phytochemicals, Pharmacological Activities, Mechanisms Of Action And Toxicity.** Arabian Journal Of Chemistry. 11(5): 662–691.

- Dahlgren D, and Lennernäs H. 2019. **Intestinal Permeability and Drug Absorption: Predictive Experimental, Computational and In Vivo Approaches**. *Pharmaceutics*. 11(8):411.
- Damayanti D S, Nurdiana, Kusuma M C, and Soeadmadji D W. 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*. 72–79.
- Decroli E. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. Edisi Pertama. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Padang. 1-49.
- Deng D, and Yan N. 2016. **GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters**. *Protein science*. 25(3): 546–558.
- Dhillon S. 2019. **Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes**. *Drugs*. 79(10): 1135–1146.
- Doucet D, Retnakaran A. *Targeting Cuticular Components for Pest Management*. 2016.
- Ernest M W. 2021. **SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology**. *Kidney360*, 2 (12): 2027-2037.
- Ferreira L G, Dos-Santos R N, Oliva G, and Andricopulo A D. 2015. **Molecular docking and structure-based drug design strategies**. *Molecules*. 20(7): 13384–13421.
- Firmasyah, Reza R, Rexa. H, Dini S.R. 2015. **Efek Antihipertensi Dekokta Daun Sambung Nyawa (Gynura procumbens) Melalui Penghambatan tACE (Studi In Silico)**. *Jurnal Kedokteran komunitas*. 3(1)
- Fu Z R, Gilbert E and Liu D.2013. **Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes**. *Current Diabetes Reviews*. 9(1): 25–53.
- Gore M O, and McGuire D K. 2011. **Resolving Drug Effects From Class Effects Among Drugs For Type 2 Diabetes Mellitus: More Support For Cardiovascular Outcome Assessments**. *European Heart Journal*. 32(15): 1832–1834.
- Gupta P, Bala M, Gupta S, Dua A, Dabur R, Injeti E, *et al*. 2016. **Efficacy and risk profile of anti-diabetic therapies: Conventional vs traditional drugs—A mechanistic revisit to understand their mode of action**. *Pharmacol Res*. 636-740.

- Guyton A C, and Hall J E. 2019. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 13. Jakarta: EGC. 839-847.
- Hardjono S. 2016. **Prediksi farmakokinetik, toksisitas dan aktivitas sitotoksik turunan N-Benzoil-N'(4-fluorofenil)tiourea sebagai calon obat anti kanker melalui pemodelan molekul.** Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia. 14(2): 246-255.
- International Diabetes Federation. 2019. IDS Diabetes Atlas. Ninth edition. International Diabetes Federation. Diunduh dari <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html>. Diakses pada 1 september 2021.
- Iyos R N, and Astuti P D. 2013. **Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah.** Majority. 6(2):144–8.
- Jönsson A, Rydberg T, Sterner G, and Melander A. 1998. **Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function.** European journal of clinical pharmacology. 53(6): 429–435.
- Kappel V D, Cazarolli L H, Pereira D F, Postal B G, Zamoner A, *et al.* 2013. **Involvement of GLUT-4 in the stimulatory effect of rutin on glucose uptake in rat soleus muscle.** J Pharm Pharmacol.65(8):1179-86.
- Kim K Y, Nam K A, Kurihara H, and Kim SM. 2008. **Potent alpha-glucosidase inhibitors purified from the red alga Grateloupia elliptica.** Phytochemistry. 69(16):2820-5.
- Li Y, Sun D, Palmisano M, and Zhou S. 2016. **Slow drug delivery decreased total body clearance and altered bioavailability of immediate- and controlled-release oxycodone formulations.** Pharmacology research & perspectives. 4(1).
- Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, *et al.* 2019. **Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics.** Acta pharmaceutica Sinica. 9(6): 1113–1144.
- Lin L, and Wong H. 2017. **Predicting Oral Drug Absorption: Mini Review on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models.** Pharmaceutics. 9(4): 41.
- McConkey B, Sobolev V, and Edelman M. 2002. **The performance of current methods in ligand–protein docking.** *Current Science.* 83(7): 845-856.
- Moghadamtousi S Z, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G, Ali, H.M, *et al.* 2015. **A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological**

- activities.** International Journal of Molecular Sciences, 16(7): 15625–15658.
- Pires D E V, Bludell T L, and Ascher D B. 2015. **pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signature.** Journal of Medical Chemistry. (58).
- Plosker G L. 2012. **Dapagliflozin: A Review Of Its Use In Type 2 Diabetes Mellitus.** *Drugs*. 72(17): 2289–2312.
- Pollastri M P. 2010. **Overview on the Rule of Five.** Current Protocols in Pharmacology. 49: 9121-9128.
- Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, and Ashcroft F. 2002. **Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion.** *Diabetes*. 51(3): 368–376.
- Rarey M, Kramer B, and Lengauer T. 1999. **Docking Of Hydrophobic Ligands With Interaction-Based Matching Algorithms.** *Bioinformatics*. 15(3): 243–250.
- Rengasamy K R, Kulkarni M G, Stirk, W. A, and Van S J. 2014. **Advances in algal drug research with emphasis on enzyme inhibitors.** *Biotechnology advances*. 32(8): 1364–1381.
- Sano R, Shinozaki Y, and Ohta T. 2020. **Sodium–glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential.** *Journal of Diabetes Investigation*. 11(4): 770–782.
- Skyler J S, Bakris G L, Bonifacio E, Darsow T, Eckel R H, *et al.* 2017. **Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis.** *Diabetes*. 66(2): 241–255.
- Soelistijo S A, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto K W, *et al.* 2019. **Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019.** PB PERKENI. 1–117.
- Sola D, Rossi L, Schianca G P, Maffioli P, Bigliocca M, *et al.* 2015. **Sulfonylureas and their use in clinical practice.** *Archives of medical science*. 11(4): 840–848.
- Song P, Onishi A, Koepsell H, and Vallon V. 2016. **Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus.** *Expert opinion on therapeutic targets*. 20 (9): 1109–1125.
- Sugiarto B. 2007. *Kimia Dasar 1.* Surabaya : UNESA University Press.
- Tashtoush B M, Al-Qashi Z S, and Najib N M. 2004. **In vitro and in vivo evaluation of glibenclamide in solid dispersion systems.** *Drug development and industrial pharmacy*. 30(6): 601–607.

- Vallon V, and Thomson S C. 2017. **Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT-2 inhibition.** *Diabetologia*. 60(2): 215–225.
- Van Lenh, Canh Pham, Em guyen, Cuong Duong, Ngoc Thi, *et al.* 2022. **In vitro and in vivo antidiabetic activity, isolation of flavonoids, and in silico molecular docking of stem extract of Merremia tridentata (L).** *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 146.
- Viceconti M, Adriano H, and Morley-Fletcher E. 2016. **In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry.** *International Journal of Clinical Trials*. 3(37).
- Yuan L, Kaplowitz N. 2013. **Mechanisms of drug-induced liver injury.** *Clinics in liver disease*. 17(4): 507.
- Zhao Xinshu, Lynch John and Chen Qimei. 2010. **Reconsidering Baron and Kenny: Myths and truths about mediation analysis.** *Journal of Consumer Research*. 37: 197-206.

