



**KONTRAK PELAKSANAAN
PROGRAM PENELITIAN TAHUN ANGGARAN 2023
KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN,
PENDIDIKAN TINGGI, RISET, DAN TEKNOLOGI**

NOMOR: 041a Penel./LPPM-USD/VI/2023

Pada hari ini, **Jumat** tanggal **dua puluh tiga** bulan **Juni** tahun **dua ribu dua puluh tiga**, kami yang bertanda tangan di bawah ini:

1. **Dr. Gabriel Fajar Sasmita Aji** : Ketua LPPM Universitas Sanata Dharma, bertindak atas nama Rektor Universitas Sanata Dharma yang selanjutnya dalam Surat Perjanjian ini disebut sebagai **PIHAK PERTAMA**.
2. **Dr. apt. Yustina Sri Hartini** : Dosen Universitas Sanata Dharma, dalam hal ini bertindak sebagai pengusul dan Ketua Pelaksana Penelitian Tahun Anggaran 2023 yang selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

Kontrak ini berdasarkan Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 antara LLDIKTI Wilayah V Yogyakarta dengan Universitas Sanata Dharma Nomor: 0423.10/LL5-INT/AL.04/2023.

PIHAK KESATU dan **PIHAK KEDUA** secara bersama-sama selanjutnya disebut **PARA PIHAK**.

PARA PIHAK secara bersama-sama bersepakat mengikatkan diri dalam suatu Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 dengan ketentuan dan syarat-syarat sebagaimana diatur dalam pasal-pasal sebagai berikut:

**PASAL 1
RUANG LINGKUP**

- (1) **PIHAK PERTAMA** memberi tugas kepada **PIHAK KEDUA**, dan **PIHAK KEDUA** menerima tugas tersebut untuk melaksanakan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 dengan judul: *"Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik"*.
- (2) **PIHAK KEDUA** bertanggung jawab penuh atas pelaksanaan, administrasi, dan keuangan atas pekerjaan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan berkewajiban menyerahkan semua bukti-bukti pengeluaran serta dokumen pelaksanaan lainnya dalam bendel laporan yang tersusun secara sistematis kepada **PIHAK PERTAMA**.



PASAL 2 SUMBER DANA

Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 bersumber pada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Tahun Anggaran 2023, Nomor SP DIPA-023.17.1.690523/2023 revisi ke-4 tanggal 31 Maret 2023.

PASAL 3 NILAI, TAHAPAN DAN TATACARA PEMBAYARAN

- (1) **PIHAK PERTAMA** memberikan dana penelitian sebesar **Rp 196.100.000,-** (*seratus sembilan puluh enam juta seratus ribu rupiah*) yang di dalam nilai kontrak tersebut sudah termasuk seluruh biaya pajak sesuai peraturan perundang-undangan.
- (2) Dana Pelaksanaan Penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diberikan oleh **PIHAK PERTAMA** kepada **PIHAK KEDUA** secara bertahap dan dibayarkan setelah Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 ini ditandatangani oleh kedua belah pihak, dengan ketentuan sebagai berikut:
 - a) Pembayaran Tahap Pertama sebesar **Rp 137.270.000,-** (*seratus tiga puluh tujuh juta dua ratus tujuh puluh ribu rupiah*);
 - b) Pembayaran Tahap Kedua sebesar **Rp 58.830.000,-** (*lima puluh delapan juta delapan ratus tiga puluh ribu rupiah*).
- (3) Pembayaran tahap pertama sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a) akan dibayarkan setelah revisi proposal penelitian dan surat pernyataan kesanggupan pelaksanaan penelitian diunggah ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat.
- (4) Apabila pembayaran tahap pertama dari Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat sebagaimana dimaksud pada huruf (a) **cair setelah tanggal 16 Agustus 2023**, pelaksana penelitian mengunggah Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat **paling lambat 2 (dua) minggu setelah dana cair**.
- (5) Pembayaran tahap kedua sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b) akan dibayarkan setelah pelaksana peneliti mengunggah Laporan Kemajuan/Antara Penelitian dan Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat **paling lambat tanggal 30 Agustus 2023**.
- (6) Apabila pembayaran tahap kedua dari Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b) cair setelah tanggal **1 Desember 2023**, pelaksana penelitian mengunggah Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat **paling lambat 2 (dua) minggu setelah dana cair**.
- (7) **PIHAK KEDUA** harus menyampaikan surat pernyataan telah menyelesaikan seluruh pekerjaan yang dibuktikan dengan pengunggahan pada laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset,

Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat **paling lambat tanggal 10 Desember 2023**, dengan melampirkan dokumen sebagai berikut:

- a. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan; dan
 - b. Laporan akhir pelaksanaan penelitian untuk pendanaan monotahun dan multitahun pada tahun terakhir.
- (8) Dana Pelaksanaan Program Penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (1) dibayarkan kepada **PIHAK KEDUA** melalui rekening yang diajukan dan atas nama **PIHAK KEDUA**.
- (9) **PIHAK KEDUA** berkewajiban mengembalikan sisa dana yang tidak dibelanjakan kepada **PIHAK PERTAMA** untuk disetor ke Kas Negara.

PASAL 4

JANGKA WAKTU PELAKSANAAN DAN PENYELESAIAN

Jangka waktu pelaksanaan dan penyelesaian penelitian dimulai sejak tanggal **19 Juni 2023** sampai dengan tanggal **10 Desember 2023**.

PASAL 5

HAK DAN KEWAJIBAN

- (1) **PIHAK KEDUA** bertanggungjawab mutlak dalam pembelanjaan dana tersebut pada pasal 3 ayat (1) sesuai dengan proposal kegiatan yang telah disetujui dan berkewajiban untuk menyerahkan kepada **PIHAK PERTAMA** semua bukti-bukti pengeluaran sesuai dengan jumlah dana yang diberikan oleh **PIHAK PERTAMA**.
- (2) **PIHAK KEDUA** berkewajiban menindaklanjuti dan mengupayakan hasil penelitian yang dilakukannya untuk memperoleh paten dan/atau publikasi ilmiah dalam jurnal nasional/internasional dan/atau teknologi tepat guna atau rekayasa sosial dan/atau buku ajar sesuai luaran yang dijanjikan pada proposal.
- (3) Perolehan hasil sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dimanfaatkan sebesar-besarnya untuk pelaksanaan Tri Dharma Perguruan Tinggi.
- (4) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk melaporkan perkembangan perolehan hasil sebagaimana dimaksud pada ayat (2) kepada **PIHAK PERTAMA** selambat-lambatnya pada tanggal **10 Desember 2023**.
- (5) **PIHAK KEDUA** wajib mengunggah ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat selambat-lambatnya tanggal **10 Desember 2023**: catatan harian penelitian; laporan kemajuan penelitian; Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan; laporan penggunaan keuangan 70%; laporan akhir penelitian (dilaporkan pada tahun terakhir pelaksanaan penelitian); dan luaran penelitian; serta **mengunggah *softcopy* melalui Sistem Informasi Akademik (SIA) Dosen**: proposal penelitian; Surat Pernyataan Tanggungjawab

Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan; laporan akhir penelitian (dilaporkan pada akhir tahun penelitian berjalan), dan luaran penelitian.

- (6) **PIHAK PERTAMA** melakukan **Monitoring dan Evaluasi Internal** dan melakukan penilaian kemajuan pelaksanaan program penelitian setelah ketua pelaksana mengunggah laporan kemajuan pelaksanaan kegiatan ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, dengan berpedoman kepada prinsip-prinsip dan/atau kaidah program penelitian.

PASAL 6

PENGGANTIAN KEANGGOTAAN

- (1) Apabila **PIHAK KEDUA** selaku Ketua Peneliti Program Penelitian sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 tidak dapat menyelesaikan penelitian ini, maka **PIHAK KEDUA** wajib menunjuk pengganti Ketua Peneliti yang merupakan salah satu anggota tim setelah mendapat persetujuan tertulis dari Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi.
- (2) Apabila **PIHAK KEDUA** tidak dapat menyelesaikan penelitian atau mengundurkan diri dan tidak ada pengganti ketua sebagaimana dimaksud Pasal 6 ayat (1), maka **PIHAK KEDUA** harus mengembalikan dana kepada **PIHAK PERTAMA** yang selanjutnya disetor ke Kas Negara.

PASAL 7

PAJAK

Ketentuan pengenaan pajak pertambahan nilai dan/atau pajak penghasilan dalam rangka pelaksanaan kegiatan penelitian ini wajib dilaksanakan oleh **PIHAK KEDUA** sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan di bidang perpajakan.

PASAL 8

KEKAYAAN INTELEKTUAL

- (1) Hak atas kekayaan intelektual yang dihasilkan dari pelaksanaan penelitian diatur dan dikelola sesuai dengan peraturan dan perundang-undangan yang berlaku.
- (2) Setiap publikasi, makalah, dan/atau ekspos dalam bentuk apapun yang berkaitan dengan hasil penelitian **wajib mencantumkan Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat** sebagai pemberi dana.
- (3) Pencantuman nama Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat sebagaimana dimaksud pada ayat (2), paling sedikit mencantumkan nama Direktorat Riset, Teknologi dan Pengabdian kepada Masyarakat Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi.

- (4) Hasil penelitian berupa peralatan dan/atau alat yang dibeli dari kegiatan penelitian ini adalah milik negara dan dapat dihibahkan kepada institusi/Lembaga lain melalui Berita Acara Serah Terima (BAST).

PASAL 9 KEADAAN KAHAR

- (1) **PARA PIHAK** dibebaskan dari tanggung jawab atas keterlambatan atau kegagalan dalam memenuhi kewajiban yang dimaksud dalam Kontrak Penelitian disebabkan atau diakibatkan oleh peristiwa atau kejadian di luar kekuasaan **PARA PIHAK** yang dapat digolongkan sebagai keadaan kahar (*force majeure*).
- (2) Peristiwa atau kejadian yang dapat digolongkan keadaan kahar (*force majeure*) dalam Kontrak Penelitian ini adalah bencana alam, wabah penyakit, kebakaran, perang, blokade, peledakan, sabotase, revolusi, pemberontakan, huru-hara, serta adanya tindakan pemerintah dalam bidang ekonomi dan moneter yang secara nyata berpengaruh terhadap pelaksanaan Kontrak Penelitian ini.
- (3) Apabila terjadi keadaan kahar (*force majeure*) maka pihak yang mengalami wajib memberitahukan kepada pihak lainnya secara tertulis, selambat-lambatnya dalam waktu 7 (tujuh) hari kerja sejak terjadinya keadaan memaksa (*force majeure*), disertai dengan bukti-bukti yang sah dari pihak yang berwajib, dan **PARA PIHAK** dengan itikad baik akan segera membicarakan penyelesaiannya.

PASAL 10 PENYELESAIAN PERSELISIHAN

- (1) Apabila terjadi perselisihan antara **PIHAK PERTAMA** dan **PIHAK KEDUA** dalam pelaksanaan Perjanjian Penelitian ini akan dilakukan penyelesaian secara musyawarah dan mufakat.
- (2) Dalam hal tidak tercapainya penyelesaian secara musyawarah dan mufakat sebagaimana dimaksud ayat (1), maka penyelesaian dilakukan melalui jalur hukum.
- (3) Hal-hal yang belum diatur dalam perjanjian ini diatur kemudian oleh kedua belah pihak secara musyawarah.

PASAL 11 SANKSI

- (1) Apabila sampai dengan batas waktu yang telah ditetapkan untuk melaksanakan Kontrak Penelitian telah berakhir, **PIHAK KEDUA** tidak melaksanakan kewajiban sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5, maka **PIHAK KEDUA** dikenai sanksi administratif.
- (2) Apabila dikemudian hari terbukti bahwa judul-judul proposal yang diajukan pada program

penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 ditemukan adanya duplikasi dan/atau ditemukan adanya ketidakjujuran/itikad buruk yang tidak sesuai dengan kaidah ilmiah, maka kegiatan penelitian tersebut dinyatakan batal dan **PIHAK KEDUA** dikenai sanksi administratif.

- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan (2) dapat berupa penghentian pembayaran dan/atau Ketua Tim Pelaksana Penelitian tidak dapat mengajukan proposal penelitian dalam kurun waktu 2 (dua) tahun berturut-turut.

Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 ini dibuat rangkap 2 (dua), dan bermeterai cukup sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

PIHAK PERTAMA,

Ketua LPPM



Dr. Gabriel Fajar Sasmita Aji

NPP/NIDN: P.1534/ 0510066601

PIHAK KEDUA,

Ketua Peneliti



Dr. apt. Yustina Sri Hartini

NPP/NIDN: P.1557/ 0511096901



**KONTRAK PELAKSANAAN
PROGRAM PENELITIAN TAHUN ANGGARAN 2023
KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN,
PENDIDIKAN TINGGI, RISET, DAN TEKNOLOGI**

NOMOR: 041a Penel./LPPM-USD/VI/2023

Pada hari ini, **Jumat tanggal dua puluh tiga bulan Juni tahun dua ribu dua puluh tiga**, kami yang bertanda tangan di bawah ini:

1. **Dr. Gabriel Fajar Sasmita Aji** : Ketua LPPM Universitas Sanata Dharma, bertindak atas nama Rektor Universitas Sanata Dharma yang selanjutnya dalam Surat Perjanjian ini disebut sebagai **PIHAK PERTAMA**.
2. **Dr. apt. Yustina Sri Hartini** : Dosen Universitas Sanata Dharma, dalam hal ini bertindak sebagai pengusul dan Ketua Pelaksana Penelitian Tahun Anggaran 2023 yang selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

Kontrak ini berdasarkan Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 antara LLDIKTI Wilayah V Yogyakarta dengan Universitas Sanata Dharma Nomor: 0423.10/LL5-INT/AL.04/2023.

PIHAK KESATU dan **PIHAK KEDUA** secara bersama-sama selanjutnya disebut **PARA PIHAK**.

PARA PIHAK secara bersama-sama bersepakat mengikatkan diri dalam suatu Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 dengan ketentuan dan syarat-syarat sebagaimana diatur dalam pasal-pasal sebagai berikut:

**PASAL 1
RUANG LINGKUP**

- (1) **PIHAK PERTAMA** memberi tugas kepada **PIHAK KEDUA**, dan **PIHAK KEDUA** menerima tugas tersebut untuk melaksanakan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 dengan judul: *"Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik"*.
- (2) **PIHAK KEDUA** bertanggung jawab penuh atas pelaksanaan, administrasi, dan keuangan atas pekerjaan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan berkewajiban menyerahkan semua bukti-bukti pengeluaran serta dokumen pelaksanaan lainnya dalam bendel laporan yang tersusun secara sistematis kepada **PIHAK PERTAMA**.



PASAL 2 SUMBER DANA

Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 bersumber pada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Tahun Anggaran 2023, Nomor SP DIPA-023.17.1.690523/2023 revisi ke-4 tanggal 31 Maret 2023.

PASAL 3 NILAI, TAHAPAN DAN TATACARA PEMBAYARAN

- (1) **PIHAK PERTAMA** memberikan dana penelitian sebesar **Rp 196.100.000,-** (*seratus sembilan puluh enam juta seratus ribu rupiah*) yang di dalam nilai kontrak tersebut sudah termasuk seluruh biaya pajak sesuai peraturan perundang-undangan.
- (2) Dana Pelaksanaan Penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diberikan oleh **PIHAK PERTAMA** kepada **PIHAK KEDUA** secara bertahap dan dibayarkan setelah Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 ini ditandatangani oleh kedua belah pihak, dengan ketentuan sebagai berikut:
 - a) Pembayaran Tahap Pertama sebesar **Rp 137.270.000,-** (*seratus tiga puluh tujuh juta dua ratus tujuh puluh ribu rupiah*);
 - b) Pembayaran Tahap Kedua sebesar **Rp 58.830.000,-** (*lima puluh delapan juta delapan ratus tiga puluh ribu rupiah*).
- (3) Pembayaran tahap pertama sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a) akan dibayarkan setelah revisi proposal penelitian dan surat pernyataan kesanggupan pelaksanaan penelitian diunggah ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat.
- (4) Apabila pembayaran tahap pertama dari Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat sebagaimana dimaksud pada huruf (a) **cair setelah tanggal 16 Agustus 2023**, pelaksana penelitian mengunggah Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat **paling lambat 2 (dua) minggu setelah dana cair**.
- (5) Pembayaran tahap kedua sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b) akan dibayarkan setelah pelaksana peneliti mengunggah Laporan Kemajuan/Antara Penelitian dan Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat **paling lambat tanggal 30 Agustus 2023**.
- (6) Apabila pembayaran tahap kedua dari Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b) cair setelah tanggal **1 Desember 2023**, pelaksana penelitian mengunggah Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat **paling lambat 2 (dua) minggu setelah dana cair**.
- (7) **PIHAK KEDUA** harus menyampaikan surat pernyataan telah menyelesaikan seluruh pekerjaan yang dibuktikan dengan pengunggahan pada laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset,

Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat **paling lambat tanggal 10 Desember 2023**, dengan melampirkan dokumen sebagai berikut:

- a. Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan; dan
 - b. Laporan akhir pelaksanaan penelitian untuk pendanaan monotahun dan multitahun pada tahun terakhir.
- (8) Dana Pelaksanaan Program Penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (1) dibayarkan kepada **PIHAK KEDUA** melalui rekening yang diajukan dan atas nama **PIHAK KEDUA**.
- (9) **PIHAK KEDUA** berkewajiban mengembalikan sisa dana yang tidak dibelanjakan kepada **PIHAK PERTAMA** untuk disetor ke Kas Negara.

PASAL 4

JANGKA WAKTU PELAKSANAAN DAN PENYELESAIAN

Jangka waktu pelaksanaan dan penyelesaian penelitian dimulai sejak tanggal **19 Juni 2023** sampai dengan tanggal **10 Desember 2023**.

PASAL 5

HAK DAN KEWAJIBAN

- (1) **PIHAK KEDUA** bertanggungjawab mutlak dalam pembelanjaan dana tersebut pada pasal 3 ayat (1) sesuai dengan proposal kegiatan yang telah disetujui dan berkewajiban untuk menyerahkan kepada **PIHAK PERTAMA** semua bukti-bukti pengeluaran sesuai dengan jumlah dana yang diberikan oleh **PIHAK PERTAMA**.
- (2) **PIHAK KEDUA** berkewajiban menindaklanjuti dan mengupayakan hasil penelitian yang dilakukannya untuk memperoleh paten dan/atau publikasi ilmiah dalam jurnal nasional/internasional dan/atau teknologi tepat guna atau rekayasa sosial dan/atau buku ajar sesuai luaran yang dijanjikan pada proposal.
- (3) Perolehan hasil sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dimanfaatkan sebesar-besarnya untuk pelaksanaan Tri Dharma Perguruan Tinggi.
- (4) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk melaporkan perkembangan perolehan hasil sebagaimana dimaksud pada ayat (2) kepada **PIHAK PERTAMA** selambat-lambatnya pada tanggal **10 Desember 2023**.
- (5) **PIHAK KEDUA** wajib mengunggah ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat selambat-lambatnya tanggal **10 Desember 2023**: catatan harian penelitian; laporan kemajuan penelitian; Surat Pernyataan Tanggungjawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan; laporan penggunaan keuangan 70%; laporan akhir penelitian (dilaporkan pada tahun terakhir pelaksanaan penelitian); dan luaran penelitian; serta **mengunggah *softcopy* melalui Sistem Informasi Akademik (SIA) Dosen**: proposal penelitian; Surat Pernyataan Tanggungjawab

Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan; laporan akhir penelitian (dilaporkan pada akhir tahun penelitian berjalan), dan luaran penelitian.

- (6) **PIHAK PERTAMA** melakukan **Monitoring dan Evaluasi Internal** dan melakukan penilaian kemajuan pelaksanaan program penelitian setelah ketua pelaksana mengunggah laporan kemajuan pelaksanaan kegiatan ke laman yang ditentukan oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, dengan berpedoman kepada prinsip-prinsip dan/atau kaidah program penelitian.

PASAL 6

PENGGANTIAN KEANGGOTAAN

- (1) Apabila **PIHAK KEDUA** selaku Ketua Peneliti Program Penelitian sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 tidak dapat menyelesaikan penelitian ini, maka **PIHAK KEDUA** wajib menunjuk pengganti Ketua Peneliti yang merupakan salah satu anggota tim setelah mendapat persetujuan tertulis dari Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi.
- (2) Apabila **PIHAK KEDUA** tidak dapat menyelesaikan penelitian atau mengundurkan diri dan tidak ada pengganti ketua sebagaimana dimaksud Pasal 6 ayat (1), maka **PIHAK KEDUA** harus mengembalikan dana kepada **PIHAK PERTAMA** yang selanjutnya disetor ke Kas Negara.

PASAL 7

PAJAK

Ketentuan pengenaan pajak pertambahan nilai dan/atau pajak penghasilan dalam rangka pelaksanaan kegiatan penelitian ini wajib dilaksanakan oleh **PIHAK KEDUA** sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan di bidang perpajakan.

PASAL 8

KEKAYAAN INTELEKTUAL

- (1) Hak atas kekayaan intelektual yang dihasilkan dari pelaksanaan penelitian diatur dan dikelola sesuai dengan peraturan dan perundang-undangan yang berlaku.
- (2) Setiap publikasi, makalah, dan/atau ekspos dalam bentuk apapun yang berkaitan dengan hasil penelitian **wajib mencantumkan Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat** sebagai pemberi dana.
- (3) Pencantuman nama Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat sebagaimana dimaksud pada ayat (2), paling sedikit mencantumkan nama Direktorat Riset, Teknologi dan Pengabdian kepada Masyarakat Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi.

- (4) Hasil penelitian berupa peralatan dan/atau alat yang dibeli dari kegiatan penelitian ini adalah milik negara dan dapat dihibahkan kepada institusi/Lembaga lain melalui Berita Acara Serah Terima (BAST).

PASAL 9 KEADAAN KAHAR

- (1) **PARA PIHAK** dibebaskan dari tanggung jawab atas keterlambatan atau kegagalan dalam memenuhi kewajiban yang dimaksud dalam Kontrak Penelitian disebabkan atau diakibatkan oleh peristiwa atau kejadian di luar kekuasaan **PARA PIHAK** yang dapat digolongkan sebagai keadaan kahar (*force majeure*).
- (2) Peristiwa atau kejadian yang dapat digolongkan keadaan kahar (*force majeure*) dalam Kontrak Penelitian ini adalah bencana alam, wabah penyakit, kebakaran, perang, blokade, peledakan, sabotase, revolusi, pemberontakan, huru-hara, serta adanya tindakan pemerintah dalam bidang ekonomi dan moneter yang secara nyata berpengaruh terhadap pelaksanaan Kontrak Penelitian ini.
- (3) Apabila terjadi keadaan kahar (*force majeure*) maka pihak yang mengalami wajib memberitahukan kepada pihak lainnya secara tertulis, selambat-lambatnya dalam waktu 7 (tujuh) hari kerja sejak terjadinya keadaan memaksa (*force majeure*), disertai dengan bukti-bukti yang sah dari pihak yang berwajib, dan **PARA PIHAK** dengan itikad baik akan segera membicarakan penyelesaiannya.

PASAL 10 PENYELESAIAN PERSELISIHAN

- (1) Apabila terjadi perselisihan antara **PIHAK PERTAMA** dan **PIHAK KEDUA** dalam pelaksanaan Perjanjian Penelitian ini akan dilakukan penyelesaian secara musyawarah dan mufakat.
- (2) Dalam hal tidak tercapainya penyelesaian secara musyawarah dan mufakat sebagaimana dimaksud ayat (1), maka penyelesaian dilakukan melalui jalur hukum.
- (3) Hal-hal yang belum diatur dalam perjanjian ini diatur kemudian oleh kedua belah pihak secara musyawarah.

PASAL 11 SANKSI

- (1) Apabila sampai dengan batas waktu yang telah ditetapkan untuk melaksanakan Kontrak Penelitian telah berakhir, **PIHAK KEDUA** tidak melaksanakan kewajiban sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5, maka **PIHAK KEDUA** dikenai sanksi administratif.
- (2) Apabila dikemudian hari terbukti bahwa judul-judul proposal yang diajukan pada program

penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 ditemukan adanya duplikasi dan/atau ditemukan adanya ketidakjujuran/itikad buruk yang tidak sesuai dengan kaidah ilmiah, maka kegiatan penelitian tersebut dinyatakan batal dan **PIHAK KEDUA** dikenai sanksi administratif.

- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan (2) dapat berupa penghentian pembayaran dan/atau Ketua Tim Pelaksana Penelitian tidak dapat mengajukan proposal penelitian dalam kurun waktu 2 (dua) tahun berturut-turut.

Kontrak Pelaksanaan Program Penelitian Tahun Anggaran 2023 ini dibuat rangkap 2 (dua), dan bermeterai cukup sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

PIHAK PERTAMA,
Ketua LPPM



Dr. Gabriel Fajar Sasmita Aji
NPP/NIDN: P.1534/ 0510066601

PIHAK KEDUA,
Ketua Peneliti

Dr. apt. Yustina Sri Hartini
NPP/NIDN: P.1557/ 0511096901



UNIVERSITAS

SANATA DHARMA

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

SURAT TUGAS PENELITIAN

No. 033D/LPPM USD/IV/2023

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma Yogyakarta dengan ini memberikan tugas kepada:

Nama : Dr. apt. Yustina Sri Hartini
Pekerjaan : Dosen
NIP/NIDN : P.1557 / '0511096901
Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Status : Ketua

Untuk melaksanakan Hibah Penelitian Skema Penelitian Dasar yang didanai oleh DIKTI dengan:

Judul Penelitian : Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik
Skema Penelitian : Penelitian Dasar
Waktu Penelitian : April - November 2023

Penerima tugas penelitian wajib mematuhi ketentuan-ketentuan sebagaimana diatur oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma.

Demikian Surat Tugas ini dibuat, mohon dilaksanakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 2 April 2023
Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat USD

Dr. Gabriel Pajar Sasmita Aji, M.Hum.
Ketua

Tembusan:

1. Yth. Wakil Rektor I
2. Yth. Dekan/Direktur Pasca Sarjana
3. Yth. Ketua Program Studi
4. Arsip



UNIVERSITAS

SANATA DHARMA

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

SURAT TUGAS PENELITIAN

No. 033D/LPPM USD/IV/2023

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma Yogyakarta dengan ini memberikan tugas kepada:

Nama : apt. Agustina Setiawati, M.Sc., Ph.D.
Pekerjaan : Dosen
NIP/NIDN : P.2324 / '0527038402
Jabatan Fungsional : Asisten Ahli
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Status : Anggota

Untuk melaksanakan Hibah Penelitian Skema Penelitian Dasar yang didanai oleh DIKTI dengan:

Judul Penelitian : Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik
Skema Penelitian : Penelitian Dasar
Waktu Penelitian : April - November 2023

Penerima tugas penelitian wajib mematuhi ketentuan-ketentuan sebagaimana diatur oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma.

Demikian Surat Tugas ini dibuat, mohon dilaksanakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 2 April 2023
Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat USD

Dr. Gabriel Pajar Sasmita Aji, M.Hum.
Ketua

Tembusan:

1. Yth. Wakil Rektor I
2. Yth. Dekan/Direktur Pasca Sarjana
3. Yth. Ketua Program Studi
4. Arsip



UNIVERSITAS

SANATA DHARMA

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

SURAT TUGAS PENELITIAN

No. 033D/LPPM USD/IV/2023

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma Yogyakarta dengan ini memberikan tugas kepada:

Nama : Dr. apt. Dewi Setyaningsih
Pekerjaan : Dosen
NIP/NIDN : P.1717 / '0520017401
Jabatan Fungsional : Lektor
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Status : Anggota

Untuk melaksanakan Hibah Penelitian Skema Penelitian Dasar yang didanai oleh DIKTI dengan:

Judul Penelitian : Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik
Skema Penelitian : Penelitian Dasar
Waktu Penelitian : April - November 2023

Penerima tugas penelitian wajib mematuhi ketentuan-ketentuan sebagaimana diatur oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma.

Demikian Surat Tugas ini dibuat, mohon dilaksanakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 2 April 2023
Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat USD

Dr. Gabriel Fajar Sasmita Aji, M.Hum.
Ketua

Tembusan:

1. Yth. Wakil Rektor I
2. Yth. Dekan/Direktur Pasca Sarjana
3. Yth. Ketua Program Studi
4. Arsip



UNIVERSITAS

SANATA DHARMA

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

SURAT TUGAS PENELITIAN

No. 033D/LPPM USD/IV/2023

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma Yogyakarta dengan ini memberikan tugas kepada:

Nama : Dr. apt. Yustina Sri Hartini
Pekerjaan : Dosen
NIP/NIDN : P.1557 / '0511096901
Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Status : Ketua

Untuk melaksanakan Hibah Penelitian Skema Penelitian Dasar yang didanai oleh DIKTI dengan:

Judul Penelitian : Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik
Skema Penelitian : Penelitian Dasar
Waktu Penelitian : April - November 2023

Penerima tugas penelitian wajib mematuhi ketentuan-ketentuan sebagaimana diatur oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma.

Demikian Surat Tugas ini dibuat, mohon dilaksanakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 2 April 2023
Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat USD

Dr. Gabriel Fajar Sasmita Aji, M.Hum.
Ketua

Tembusan:

1. Yth. Wakil Rektor I
2. Yth. Dekan/Direktur Pasca Sarjana
3. Yth. Ketua Program Studi
4. Arsip



UNIVERSITAS

SANATA DHARMA

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

SURAT TUGAS PENELITIAN

No. 033D/LPPM USD/IV/2023

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma Yogyakarta dengan ini memberikan tugas kepada:

Nama : apt. Agustina Setiawati, M.Sc., Ph.D.
Pekerjaan : Dosen
NIP/NIDN : P.2324 / '0527038402
Jabatan Fungsional : Asisten Ahli
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Status : Anggota

Untuk melaksanakan Hibah Penelitian Skema Penelitian Dasar yang didanai oleh DIKTI dengan:

Judul Penelitian : Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik
Skema Penelitian : Penelitian Dasar
Waktu Penelitian : April - November 2023

Penerima tugas penelitian wajib mematuhi ketentuan-ketentuan sebagaimana diatur oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma.

Demikian Surat Tugas ini dibuat, mohon dilaksanakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 2 April 2023
Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat USD

Dr. Gabriel Pajar Sasmita Aji, M.Hum.
Ketua

Tembusan:

1. Yth. Wakil Rektor I
2. Yth. Dekan/Direktur Pasca Sarjana
3. Yth. Ketua Program Studi
4. Arsip



UNIVERSITAS

SANATA DHARMA

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

SURAT TUGAS PENELITIAN

No. 033D/LPPM USD/IV/2023

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma Yogyakarta dengan ini memberikan tugas kepada:

Nama : Dr. apt. Dewi Setyaningsih
Pekerjaan : Dosen
NIP/NIDN : P.1717 / '0520017401
Jabatan Fungsional : Lektor
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Status : Anggota

Untuk melaksanakan Hibah Penelitian Skema Penelitian Dasar yang didanai oleh DIKTI dengan:

Judul Penelitian : Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik
Skema Penelitian : Penelitian Dasar
Waktu Penelitian : April - November 2023

Penerima tugas penelitian wajib mematuhi ketentuan-ketentuan sebagaimana diatur oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma.

Demikian Surat Tugas ini dibuat, mohon dilaksanakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 2 April 2023
Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat USD

Dr. Gabriel Fajar Sasmita Aji, M.Hum.
Ketua

Tembusan:

1. Yth. Wakil Rektor I
2. Yth. Dekan/Direktur Pasca Sarjana
3. Yth. Ketua Program Studi
4. Arsip

LAPORAN AKHIR PENELITIAN

**Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal
Terstandar Antidiabetik'**



Oleh:

Dr. apt. Yustina Sri Hartini, M.Si. (NIDN: 0511096901)
apt. Agustina Setiawati, M.Sc., PhD. (NIDN: 0527038402)
Dr. apt. Dewi Setyaningsih, M.Sc. (NIDN: 05200117401)

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SANATA DHARMA
DHARMA YOGYAKARTA**

(2023)

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN AKHIR PENELITIAN

1	Penelitian	
	a	Judul Penelitian
	b	Bidang Ilmu
	c	Jenis Penelitian
2	Ketua Peneliti	
	a	Nama Lengkap
	b	Jenis Kelamin
	c	NPP/NIDN
	d	Pangkat/Golongan
	e	Jabatan Fungsional
	f	Program Studi/Fakultas
	g	Bidang keilmuan
	h	No HP/WA
3	Anggota Peneliti I	
	a	Nama Lengkap
	b	Program Studi/Fakultas
	c	Bidang keilmuan
	Anggota Peneliti II	
	a	Nama Lengkap
	b	Program Studi/Fakultas
	c	Bidang keilmuan
4	Lokasi Penelitian	
5	Institusi Mitra>Nama & NIM Mahasiswa	
6	Jangka Waktu Penelitian	
7	Biaya yang diusulkan	
	a	Sumber dari DRTPM DIKTI

Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik

Farmasi

Penelitian Dasar

Dr. apt. Yustina Sri Hartini, M.Si.

Perempuan

P.1557/0511096901

Pembina/IVA

Lektor Kepala

Farmasi/Farmasi

Fitokimia

08122968364

apt. Agustina Setyawati, M.Sc., PhD.

Farmasi/Farmasi

Bioteknologi

Dr. apt. Dewi Setyaningsih, M.Sc.

Farmasi/Farmasi

Teknologi Farmasi

Sleman Yogyakarta

Mahasiswa Prodi Sarjana Farmasi:
1. Yuvita Vidhaya Dhamma (208114008),
2. Anastasya Sekar Kinasih (208114123)

Juni-Desember 2023

Rp. 196.100.000,-

Yogyakarta, 6 Desember 2023

Ketua



(Dr. apt. Yustina Sri Hartini, M.Si)

Menyetujui dan Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi



Dr. apt. Dewi Setyaningsih, M.Sc.)

Ketua LPPM



(Dr. Gabriel Pajar Sasmita Aji, M.Hum.)

Kata Pengantar

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, sehingga penelitian berjudul “Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Obat Herbal Terstandar Antidiabetik dapat dilaksanakan dan dilaporkan. Penelitian ini merupakan pelaksanaan dari roadmap penelitian Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma 2021-2025, dengan dana dari DRTPM Dikti tahun anggaran 2023. Tidak ada kendala berarti untuk pelaksanaan penelitian ini, kami menyadari bahwa penelitian ini masih dapat disempurnakan dan juga dilanjutkan, oleh karena itu peneliti mengharapkan adanya kritik dan saran demi perbaikan dan pengembangan penelitian ini.

Yogyakarta, 6 Desember 2023

Tim peneliti

Daftar Isi

	Hal
Halaman judul	-
Halaman pengesahan	1
Kata Pengantar	2
Daftar isi	3
Intisari	4
Abstrak	5
HASIL PELAKSANAAN PENELITIAN	6
STATUS LUARAN	10
PERAN MITRA	10
KENDALA PELAKSANAAN PENELITIAN	10
RENCANA TAHAPAN SELANJUTNYA	11
DAFTAR PUSTAKA	13
Lampiran: Bukti published manuskrip di jurnal <i>Tropical Journal of Natural Product Research</i> (terindeks Scopus Q3).....	14

Intisari

Tanaman sirih merah (*Piper crocatum*) mudah dibudidayakan dan di Indonesia tanaman ini mudah diperoleh. Penelitian kami terdahulu melaporkan potensi daun sirih merah sebagai bahan antidiabetik. Saat ini tersedia 2 merek Obat Herbal Terstandar antidiabetik, keduanya tidak menggunakan bahan sirih merah. Selain itu pada kelompok Fitofarmaka baru tersedia 2 merek produk antidiabetik, keduanya menggunakan bahan yang sama yakni *Cinnamomi burmannii* dan *Lagerstroemia speciosa*. Penelitian ini akan mengembangkan sirih merah menjadi Obat Herbal Terstandar dalam bentuk sediaan kapsul. Penelitian diawali dengan melakukan ekstraksi senyawa dari daun *P. crocatum*, kemudian dilakukan fraksinasi, dan isolasi senyawa neolignan yakni piper crocadin (Pc-1) dan deasetil crocadin (Pc-2). Piper crocadin digunakan sebagai senyawa identitas untuk produk kapsul antidiabetik *P. crocatum*. Aktivitas antidiabetik dipelajari melalui studi bioinformatik baik neolignan secara umum maupun isolat senyawa piper crocadin, untuk mengidentifikasi protein target aksi antidiabetik dari *P. crocatum*. Pengujian aktivitas antidiabetik daun *P. crocatum* baik ekstrak, fraksi, maupun isolat senyawa piper crocadin dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo*. Pengujian *in vitro* secara enzimatis menggunakan enzim alfa glukosidase. Pengujian *in vivo* dengan metode Uji Toleransi Gula Oral tersebut menggunakan hewan coba mencit dengan pemantauan kadar glukosa darah selama periode waktu tertentu. Kapsul antidiabetik *P. crocatum* berisi ekstrak kering daun *P. crocatum* yang diformulasi dengan metode dispersi padat. Hasil pembuatan kapsul diuji dengan parameter uji produk sediaan obat bahan alam mengacu pada ketentuan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan No. 29 tahun 2023 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Bahan Alam. Penelitian selanjutnya menguji aspek keamanan produk melalui uji toksisitas akut, uji toksisitas sub kronik, dan uji toksisitas khusus. Luaran yang ditargetkan dari penelitian ini, setiap tahun berupa publikasi hasil penelitian pada jurnal internasional bereputasi, dan pada tahun ketiga ditambah dengan paten sederhana. Tahun pertama dicapai TKT penelitian level 2 dengan teridentifikasinya secara bioinformatik mekanisme aksi antidiabetik golongan neolignan dan optimasi metode isolasi senyawa identitas piper crocadin dari ekstrak daun *P. crocatum*. TKT penelitian ini ditargetkan dicapai TKT level 3 pada tahun kedua dengan studi bioinformatik senyawa identitas piper crocadin dan formulasi kapsul antidiabetik *P. crocatum*, dan tkt 4 pada tahun ketiga dengan selesainya uji *in vivo* aktivitas antidiabetik kapsul *P. crocatum* yang telah distandarisasi.

Kata kunci: Sirih merah; Obat herbal terstandar; Antidiabetik; Ekstrak

C. HASIL PELAKSANAAN PENELITIAN: Tuliskan secara ringkas hasil pelaksanaan penelitian yang telah dicapai sesuai tahun pelaksanaan penelitian. Penyajian meliputi data, hasil analisis, dan capaian luaran (wajib dan atau tambahan). Seluruh hasil atau capaian yang dilaporkan harus berkaitan dengan tahapan pelaksanaan penelitian sebagaimana direncanakan pada proposal. Penyajian data dapat berupa gambar, tabel, grafik, dan sejenisnya, serta analisis didukung dengan sumber pustaka primer yang relevan dan terkini.

Pengisian poin C sampai dengan poin H mengikuti template berikut dan tidak dibatasi jumlah kata atau halaman namun disarankan ringkas mungkin. Dilarang menghapus/modifikasi template ataupun menghapus penjelasan di setiap poin.

Hasil penelitian yang telah diperoleh hingga saat ini berupa:

- C.1. Standarisasi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) melalui penetapan parameter spesifik dan parameter non spesifik ekstrak
- C.2. Fraksinasi dan subfraksinasi dari ekstrak daun *P. crocatum* beserta profil Kromatografi lapis tipis fraksi
- C.3. Isolasi senyawa Pc1 dan Pc2 dari fraksi ekstrak daun *P. crocatum*
- C.4. Analisis bioinformatika neolignan terhadap gen antidiabetik

C.1. Standarisasi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) melalui penetapan parameter spesifik dan parameter non spesifik ekstrak

Hasil standarisasi ekstrak daun sirih merah adalah sebagai berikut:

Identitas Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah

Nama ekstrak : Ekstrak daun sirih merah

Nama latin tumbuhan : *Piper crocatum* Ruiz & Pav.

Bagian tumbuhan yang digunakan : daun

Nama lokal di Indoensia : Sirih merah (Indonesia), suruh, sedah (Jaw), seureuh (Sunda, ranub (Aceh), cambia (Lampung), base (Bali), nahi (Bima), mata (Flores), dan gapura, donlite, gamjeng, perigi (Sulawesi) (1).

Table 1. Hasil pemeriksaan parameter spesifik ekstrak metanol daun sirih merah

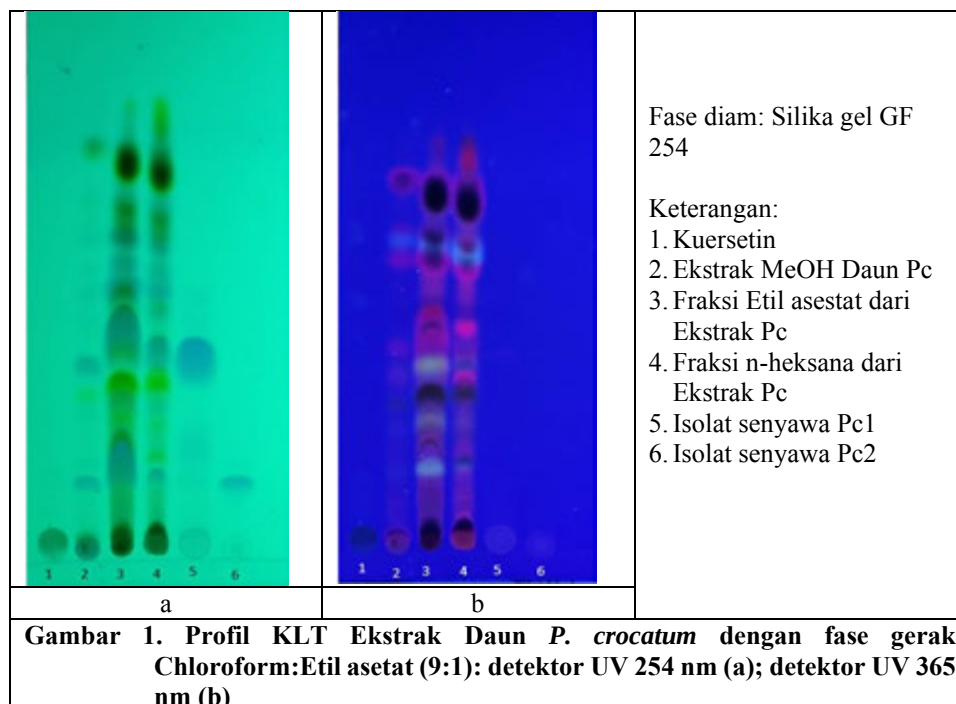
No	Assay	Result
1.	Organoleptic	Color: reddish brown Odor: specific odor Taste :strong bitter Shape: thick in shape
2.	Phytochemistry Content	Flavonoid total (%): 41.425 ± 0.103 ; positive quersetin

Table 2. Hasil pemeriksaan parameter non spesifik ekstrak metanol daun sirih merah

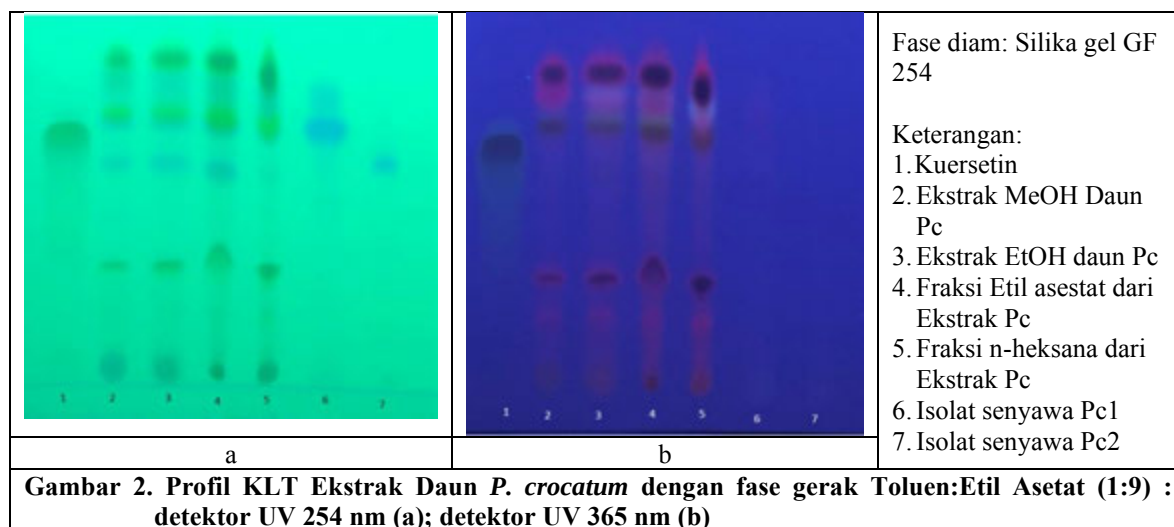
No.	Assay	Result
1.	Water Contens (%)	6.660 ± 0.578
2.	Pb (mg/kg)	0.157 ± 0.012
3.	Cd (mg/kg)	0.042 ± 0.007
4.	Ash Content (%)	0.736 ± 0.020
5.	Acid Insoluble Ash Content (%)	0.073 ± 0.006
6.	Total Plate Number (colonies/gr)	$< 10^1$
7.	Mold & Yeast Number (colonies/gr)	$< 10^1$

C.2. Fraksinasi dan subfraksinasi ekstrak daun *P. crocatum* beserta profil Kromatografi lapira Tipis fraksi

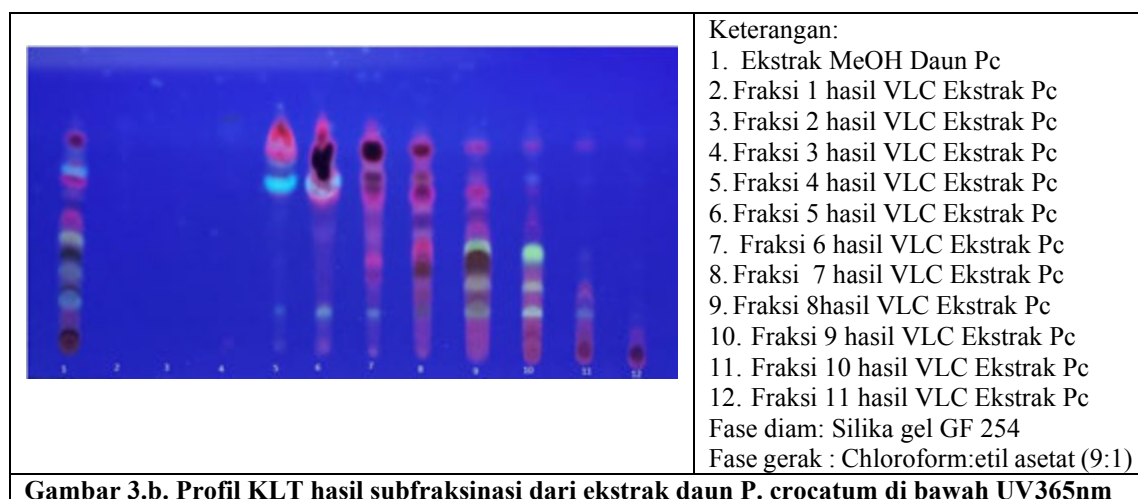
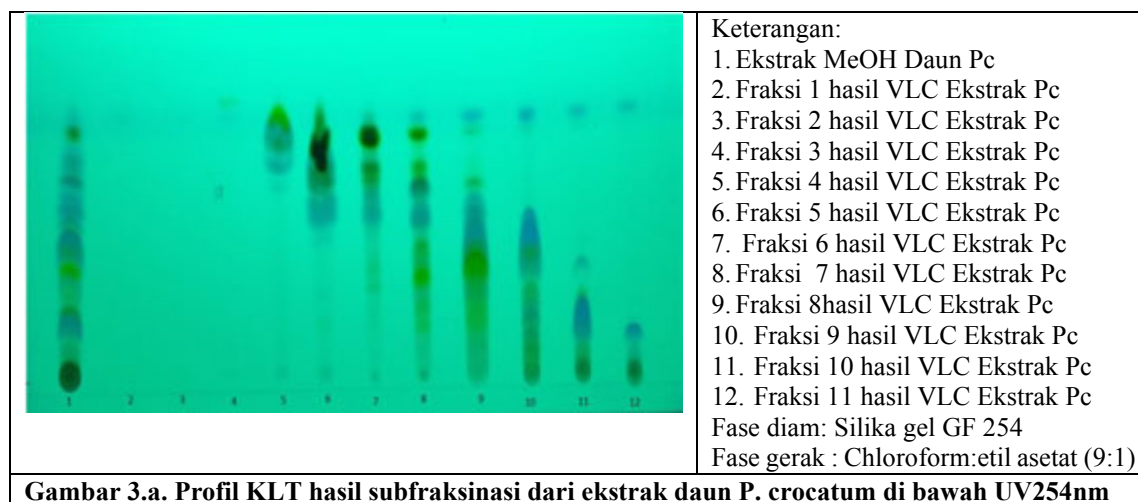
Profil KLT hasil fraksinasi dengan fase gerak Kloroform:Etil asetat (9:1) pada Gambar 1. Berikut:



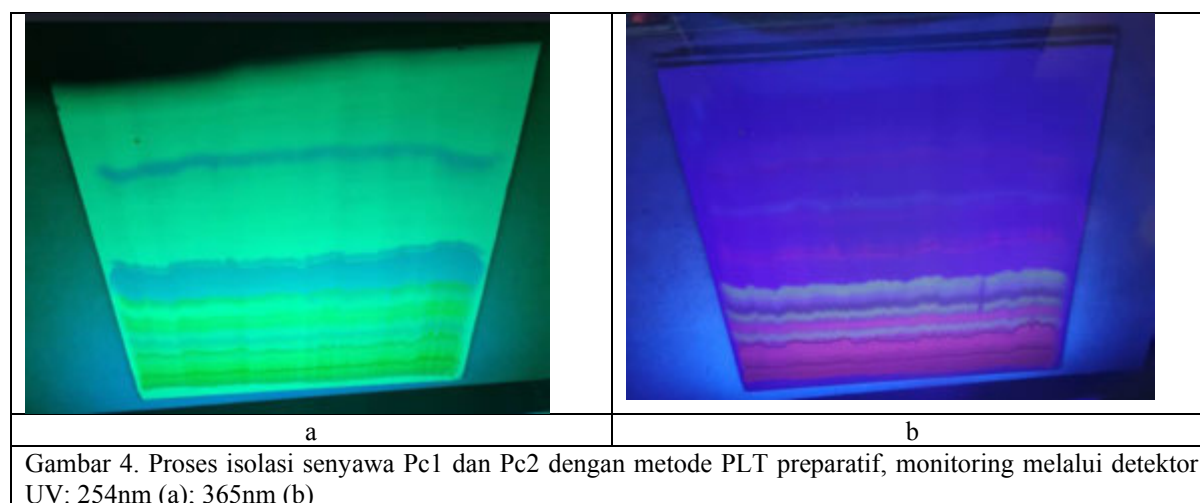
Profil KLT hasil fraksinasi dengan fase gerak Toluene:Etil asetat (1:9) ditampilkan pada Gambar 2. Berikut:



Profil KLT hasil subfraksinasi ditampilkan pada Gambar 3a dan 3b berikut:



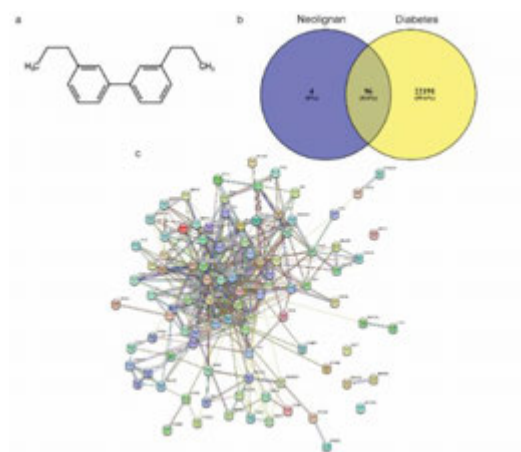
C.3. Isolasi senyawa Pc1 dan Pc2 dari fraksi ekstrak daun *P. crocatum*



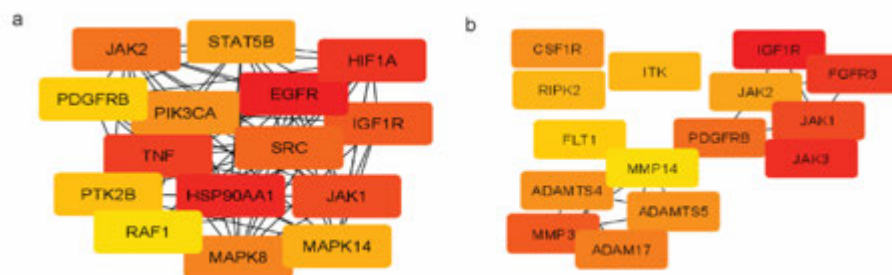
Ekstrak metanol daun sirih merah yang diperoleh telah dilakukan standarisasi dengan hasil ekstrak tersebut memenuhi persyarat mutu bahan baku obat tradisional, baik parameter spesifik maupun parameter non spesifik. Telah dilakukan pula fraksinasi dan subfraksinasi serta isolasi senyawa Pc1 dan Pc2 dari ekstrak metanol daun sirih merah. Didapat senyawa Pc1 dan Pc2, namun jumlahnya masih terbatas untuk kemudian

dilakukan proses selanjutnya. Isolat senyawa Pc1 masih perlu dimurnikan mengingat tampak bercak senyawa lain yang tampak pada hasil KLT dari senyawa tersebut. Profil KLT ekstrak metanol *daun P. crocatum*, ekstrak etanol daun *P. crocatum*, fraksi n-heksana dan fraksi aetil asetat dari ekstrak daun *P. crocatum* menunjukkan bahwa senyawa identitas yang ditetapkan sebagai senyawa identitas⁽¹⁾ tidak tampak pada ekstrak maupun fraksi tersebut. Kuersetin terdeteksi dengan fase gerak KLT Toluene:Etil asetat (1:9) baik dengan detektor UV 254 nm maupun UV 365 nm, namun pada ekstrak maupun fraksi daun *P. crocatum* tidak nampak bercak yang sama dengan Rf bercak kuersetin, oleh karena itu, secara aKLT kuersetin tidak tepat bila digunakan sebagai senyawa identitas dari ekstrak daun *P. crocatum*. Dengan detektor UV 254 nm, isolat senyawa Pc1 dan Pc2⁽²⁾, tampak jelas sebagai bercak berwarna ungu baik dengan fase gerak KLT kloroform:Etil asetat (1:9) maupun fase gerak Toluene:Etil asetat (1:9). Oleh karena itu diusulkan kedua senyawa tersebut sebagai senyawa identitas bagi ekstrak daun *P. crocatum*, menggantikan kuersetin.

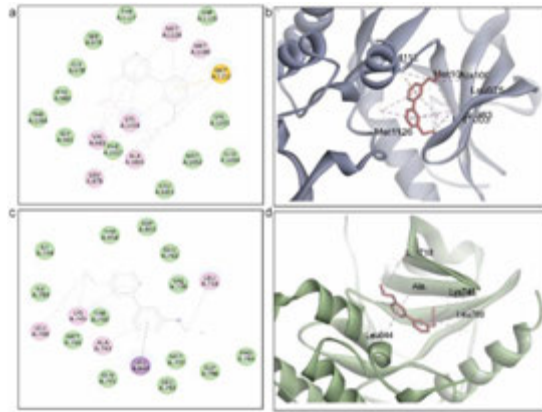
C.4. Analisis bioinformatika neolignan terhadap gen antidiabetik



Gambar 5. Neolignan's top target genes and proteins related to diabetes. a. Neolignan's structure, b. Venn diagram of neolignan and diabetes interfered genes, c. Protein-protein interaction (PPI) network of the intersecting genes.



Gambar 6. The clustering of top 15 genes related to diabetes according to MCC (a) and DMNC algorithm (b) in CytoHubba.



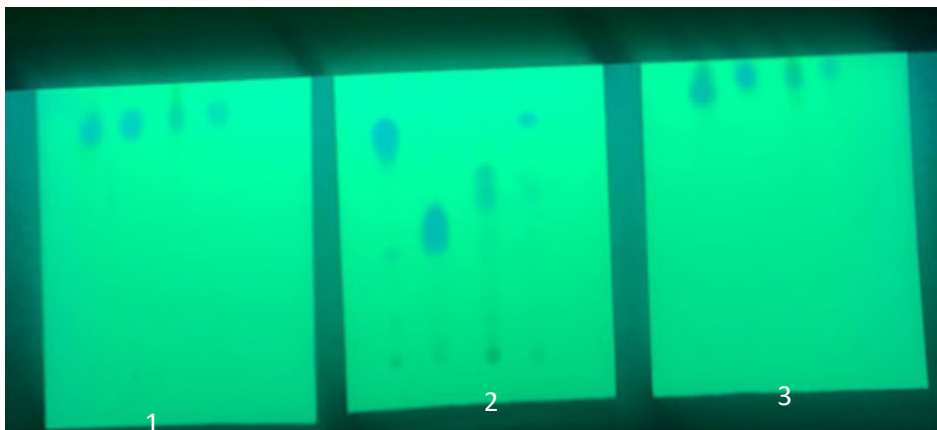
Gambar 7. The binding poses of neolignan at IGF-1R binding pocket in 2D view (a), and 3D view (b); and at EGFR binding pocket in 2D view (c), and 3D view (d). Yellow, red, and white indicated carbon, oxygen, and hydrogen atoms. The green, pink, orange, and purple represent Van der Waals, alkyl/pi-alkyl, pi-sulfur, and pi-sigma.

Analisis data: Berdasarkan analisis bioinformatika, neolignan mempengaruhi serangkaian protein, termasuk EGFR, sitokin inflamasi $\text{TNF-}\alpha$, protein pendamping Hsp90, dan beberapa molekul pemberi sinyal hilir seperti MAPK8, SCR, PI3K, dan JAK1⁽³⁾.

Isolasi senyawa dari daun sirih merah telah dilakukan pada 4 senyawa termasuk Pc-1 dan Pc-2. Di bawah ini adalah gambar senyawa



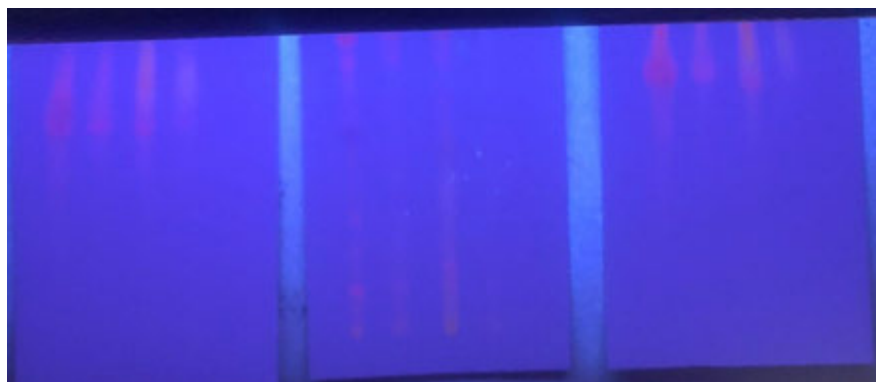
Gambar 8. Hasil uji kemurnian secara KLT dengan menggunakan 3 macam sistem fase gerak yang berbeda



Gambar 9. Profil KLT 4 isolat senyawa dari ekstrak daun *P. crocatum*, 3 macam fase gerak, deteksi pada UV 254nm

Keterangan:

1. Fase gerak, kloroform : metanol : asam asetat (10:50:0,2)
2. Fase gerak, kloroform : metanol : asam asetat (70:3:0,2)
3. Fase gerak, kloroform : metanol : asam asetat (7:60:0,2)



Gambar 10. Profil KLT 4 isolat senyawa dari ekstrak daun *P. crocatum*, deteksi pada UV 365nm

Keterangan:

1. Fase gerak, kloroform : metanol : asam asetat (10:50:0,2)
2. Fase gerak, kloroform : metanol : asam asetat (70:3:0,2)
3. Fase gerak, kloroform : metanol : asam asetat (7:60:0,2)

Profil KLT 4 isolat senyawa menunjukkan bahwa isolat masih belum murni secara KLT, perlu pemisahan senyawa lebih lanjut dari isolat yang telah diperoleh.

D. STATUS LUARAN: Tuliskan jenis, identitas dan status ketercapaian setiap luaran wajib dan luaran tambahan (jika ada) yang dijanjikan. Jenis luaran dapat berupa publikasi, perolehan kekayaan intelektual, hasil pengujian atau luaran lainnya yang telah dijanjikan pada proposal. Uraian status luaran harus didukung dengan bukti kemajuan ketercapaian luaran sesuai dengan luaran yang dijanjikan. Lengkapi isian jenis luaran yang dijanjikan serta unggah bukti dokumen ketercapaian luaran wajib dan luaran tambahan melalui BIMA.

Luaran wajib penelitian ini adalah satu naskah publikasi hasil penelitian yang diterbitkan pada jurnal internasional bereputasi. Saat ini naskah publikasi hasil penelitian berupa analisis bioinformatika neolignan terhadap gen antidiabetik dengan judul artikel ‘Molecular Cascade of Neolignan as Natural Anti Diabetics Agent: A Bioinformatics Approach’ telah published pada jurnal *Tropical Journal of Natural Product Research*. Berikut ini adalah link untuk akses jurnal tersebut : <https://tjnpr.org/index.php/home/article/view/3027/3580>

E. PERAN MITRA: Tuliskan realisasi kerjasama dan kontribusi Mitra baik *in-kind* maupun *in-cash* (untuk Penelitian Terapan, Penelitian Pengembangan, PTUPT, PPUPT serta KRUP). Bukti pendukung realisasi kerjasama dan realisasi kontribusi mitra dilaporkan sesuai dengan kondisi yang sebenarnya. Bukti dokumen realisasi kerjasama dengan Mitra unggah melalui BIMA.

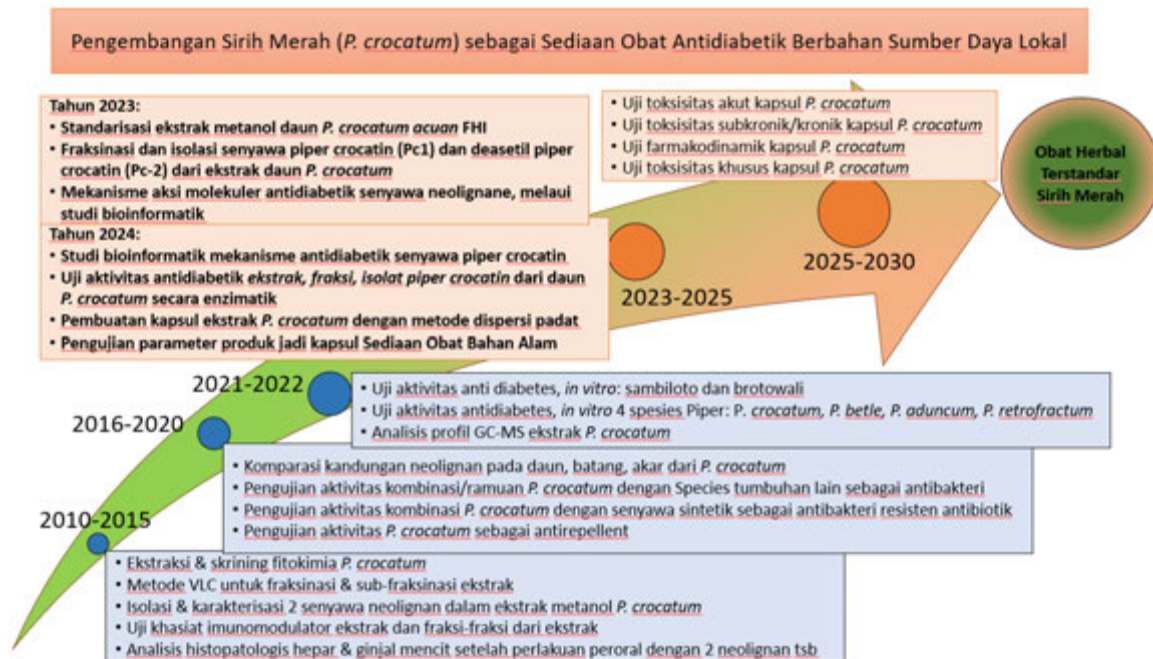
Tidak ada mitra dalam penelitian skema Fundamental Reguler ini

F. KENDALA PELAKSANAAN PENELITIAN: Tuliskan kesulitan atau hambatan yang dihadapi selama melakukan penelitian dan mencapai luaran yang dijanjikan, termasuk penjelasan jika pelaksanaan penelitian dan luaran penelitian tidak sesuai dengan yang direncanakan atau dijanjikan.

Tidak ada kendala berarti untuk penelitian ini. Analisis bioinformatika sudah dilakukan sesuai rencana. Proses ekstraksi, standarisasi ekstrak, fraksinasi ekstrak serta isolasi senyawa Pc1 dan Pc2 dari fraksi hasil subfraksinasi telah terlaksana dengan lancar, namun masih perlu waktu untuk mengumpulkan isolat senyawa Pc1 dan Pc2. Isolat senyawa yang telah terkumpul akan diproses uji kemurnian dan uji identifikasi senyawa isolat tersebut

G. RENCANA TAHAPAN SELANJUTNYA: Tuliskan dan uraikan rencana penelitian di tahun berikutnya berdasarkan indikator luaran yang telah dicapai, rencana realisasi luaran wajib yang dijanjikan dan tambahan (jika ada) di tahun berikutnya serta *roadmap* penelitian keseluruhan. Pada bagian ini diperbolehkan untuk melengkapi penjelasan dari setiap tahapan dalam metoda yang akan direncanakan termasuk jadwal berkaitan dengan strategi untuk mencapai luaran seperti yang telah dijanjikan dalam proposal. Jika diperlukan, penjelasan dapat juga dilengkapi dengan gambar, tabel, diagram, serta pustaka yang relevan. Pada bagian ini dapat dituliskan rencana penyelesaian target yang belum tercapai.

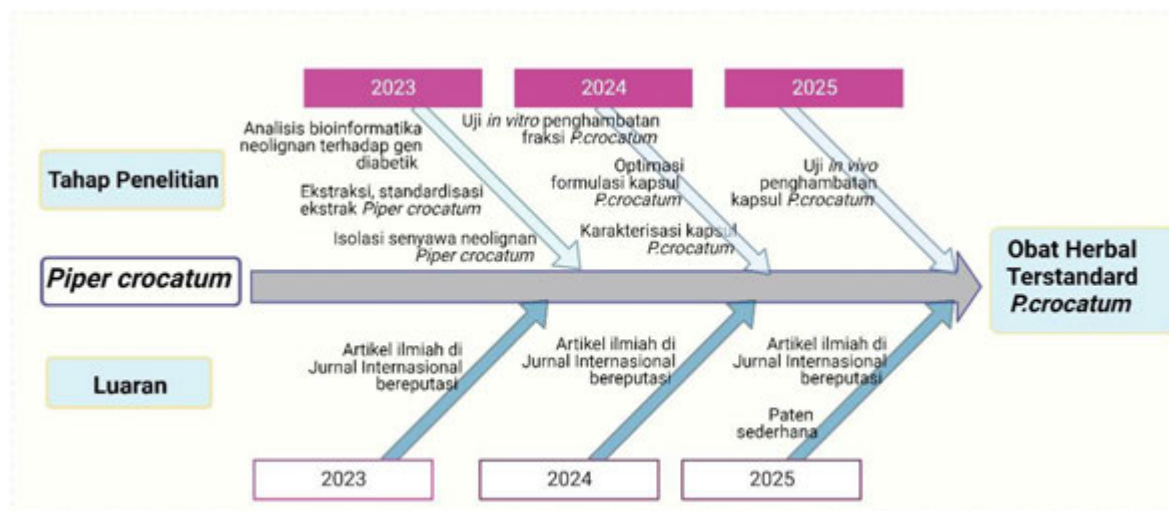
Pada tahun 2024 akan dilakukan penelitian berupa: analisis bioinformatik senyawa piper crocadin⁽²⁾, isolat senyawa golongan neolignan dari ekstrak daun *P. crocatum*, terhadap gen antidiabetik; pengujian aktivitas antidiabetik piper crocadin secara *in vitro* dengan metode uji enzimatis; dan formulasi kapsul antidiabetik *P. crocatum* dengan metode dispersi padat. Studi bioinformatik kami pada tahun 2023 telah berhasil mengidentifikasi protein target antidiabetik dari neolignan⁽⁴⁾, selanjutnya akan dipelajari protein target antidiabetik yang spesifik untuk neolignan dari *P. crocatum* yakni piper crocadin. Saat ini telah diperoleh sejumlah isolat piper crocadin (dapat dilihat pada Gambar 8), masih perlu proses pemurnian senyawa isolat lebih lanjut. Bulan Januari 2024, ditargetkan penyelesaian proses pemurnian senyawa isolat piper crocadin, isolat yang telah dimurnikan kemudian digunakan untuk uji selanjutnya. Pengujian aktivitas antidiabetik isolat piper crocadin dilakukan secara enzimatis melalui uji penghambatan enzim alfa-glukosidase. Dibandingkan tingkat aktivitas antidiabetes antara isolat senyawa piper crocadin, fraksi, dan ekstrak daun *P. crocatum*, berdasar hasil uji *in vitro* tersebut. Akhir tahun 2023 pemerintah melalui Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Republik Indonesia memberlakukan beberapa peraturan terkait sediaan obat bahan alam^(5,6). Pembuatan sediaan obat herbal terstandar antidiabetes berbahan ekstrak daun sirih merah akan mengikuti ketentuan terbaru yang diatur dalam peraturan BPOM RI tersebut. Bentuk sediaan obat bahan alam antidiabetes akan dibuat bentuk sediaan kapsul, sediaan obat bahan alam yang terbungkus cangkang keras. Penyiapan ekstrak dilakukan dengan formulasi dispersi padat⁽⁷⁾, setelah ekstrak kering kemudian dimasukkan ke dalam kapsul. Standarisasi kapsul *P. crocatum* mengacu ketentuan Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat bahan Alam⁽⁵⁾. Parameter uji produk jadi dilakukan pada ekstrak dan sediaan kapsul obat herbal terstandar berupa kadar senyawa identitas yakni piper crocadin. Parameter umum yang diukur mencakup organoleptik berupa bentuk, rasa, bau, dan warna; kadar air tidak lebih dari 10%, waktu hancur tidak lebih dari 30 menit, keseragaman bobot pada 20 kapsul; cemaran mikroba, aflatoksin total, cemaran logam berat, dan batas residu pelarut. Pada tahun ketiga penelitian akan dilakukan untuk uji aktivitas antidiabetik kapsul *P. crocatum* secara *in vivo*. Uji *in vivo* dengan metode Uji Toleransi Gula Oral tersebut menggunakan hewan coba mencit dengan pemantauan kadar glukosa darah selama periode waktu tertentu. Pemilihan bahan uji apakah berupa ekstrak, fraksi, atau isolat senyawa piper crocadin, didasarkan pada hasil uji *in vitro* tahun kedua. Bahan uji yang memiliki tingkat aktivitas tinggi, yang kemudian digunakan untuk proses optimasi sediaan kapsul obat bahan alam antidiabetik berbahan daun *P. crocatum*. Roadmap penelitian ini ditampilkan pada gambar berikut:



Gambar 11. Roadmap penelitian Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai OHT Anridiabetik

Strategi untuk mencapai luaran penelitian tahun kedua yakni berupa publikasi di jurnal internasional bereputasi dilakukan dengan memulai studi bioinformatik secepatnya, melanjutkan yang telah dilakukan pada tahun pertama.

Diagram alir penelitian dan rencana jadwal penelitian tahun kedua (2024) ditampilkan di bawa hini.



Gambar 12. Diagram alir tahap dan luaran penelitian Pengembangan Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai OHT Antidiabetik

Jadwal penelitian tahun kedua (2024) adalah sebagai berikut:

No	Nama Kegiatan	Bulan											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Studi bioinformatik aktivitas antidiabetik isolat senyawa <i>P. crocatum</i> yakni senyawa piper crocadin			✓	✓	✓							

2	Uji aktivitas antidiabetik isolat piper crocatin, fraksi, dan ekstrak daun <i>P. crocatum</i> secara enzimatis				✓	✓	✓	✓					
3	Formulasi kapsul sediaan obat bahan alam antidiabetik berbahan ekstrak daun <i>P. crocatum</i> dengan metode dispersi padat				✓	✓	✓	✓					
4	Pengujian parameter produk kapsul antidiabetik <i>P. crocatum</i> mengacu ketentuan PerBPOM RI No. 29 tahun 2023							✓	✓	✓			
5	Penyusunan naskah publikasi di jurnal internasional							✓	✓	✓	✓		
6	Penyusunan laporan											✓	

H. DAFTAR PUSTAKA: Penyusunan Daftar Pustaka berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan. Hanya pustaka yang disitasi pada laporan kemajuan yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

1. Departemen Kesehatan. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta
2. Hartini YS, Widyarini S, Nugroho LH. 2018. The comparison of two neolignans isolated from red betel leaf and its extract against macrophage phagocytic activity, the level of AST, and histopathological features of the liver in mice. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. 18 (4):325-333. <https://doi.org/10.1007/s13596-018-0326-x>
3. Thirone ACP., Jebaley L., Bilan PJ., Klip A., 2006. Opposite Effect of JAK2 on Insulin-Dependent Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases and Akt in Muscle Cells Possible Target to Ameliorate Insulin Resistance. *Diabetes* 55, April 2006:942-951. DOI: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1265
4. Hartini YS, Maharani BA, Widyantara KA, Saputra BW, Setyaningsih D, Setiawati A. 2023. Molecular Cascade of Neolignan as A Natural Anti-diabetics Agent: A Bioinformatics Approach. *Tropical Journal of Natural Product Research*; 7(11):5188-5194. <http://www.doi.org/10.26538/tjnpr/v7i11.23>
5. Badan POM RI. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 29 tahun 2023 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat bahan Alam. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta. <https://jdih.pom.go.id/preview/slide/1537/29/2023>
6. Badan POM RI. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 20 tahun 2023 tentang Pedoman Uji Farmakodinamik Praktikum Obat Tradisional. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta. <https://jdih.pom.go.id/view/slide/ee320342eb768e68cb0cc7eeef386d79/1509/20/2023>
7. Setyaningsih D, Palupi DR, Hartini YS. 2022. Influence of dispersing solvent on curcumin dissolution from solid dispersions prepared using hydroxypropyl methylcellulose-polyvinylpyrrolidone K30. *Pharmacy Education*; 22 (2): 74-78. <https://doi.org/10.46542/pe.2022.222.7478>



Molecular Cascade of Neolignan as A Natural Anti-Diabetics Agent: A Bioinformatics Approach

Yustina S. Hartini, Brigitta A. Maharani, Kadek A. Widyantara, Bakti W. Saputra, Dewi Setyaningsih, Agustina Setiawati*

Faculty of Pharmacy, Sanata Dharma University, Paingan, Maguwoharjo, Depok, Sleman, Yogyakarta 55282, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 06 September 2023

Revised 15 October 2023

Accepted 02 November 2023

Published online 01 December 2023

ABSTRACT

In cases of chronic diabetes, hyperglycemia triggers the activation of various molecular pathways. To control hyperglycemia in diabetic patients, anti-diabetic agents should precisely target these specific molecular pathways or elaborate on protein targets within the molecular cascade. However, it's important to note that anti-diabetic medications often come with significant side effects, including the risk of hypoglycemic coma and potential liver and kidney complications. Therefore, the inclusion of medicinal plants with anti-hypoglycemic properties continues to be crucial for diabetes management.

Neolignan, a biosynthesis product of the shikimate pathway in plants, has previously shown *in vitro* anti-diabetic activity. This study was designed to identify neolignan's multiple molecular targets and its molecular cascade for inhibiting diabetes. The researchers mined online databases for genes related to diabetes and hyperglycemia, as well as genes affected by neolignan. The Venn diagram result of these genes was further utilized to figure out a network of protein-protein interaction and gene clustering.

In summary, the study identified proteins targeted by neolignan, which include IGFR-1, EGFR, the inflammatory cytokine TNF- α , the chaperone protein Hsp90, as well as various downstream signaling molecules such as MAPK8, SCR, PI3K, and JAK1. These proteins work in concert during neolignan treatment to support its anti-diabetic activity. This research provides an initial glimpse into the molecular mechanisms of neolignan in diabetes treatment.

Copyright: © 2023 Hartini *et al.* This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Keywords: Neolignan, gene targets, diabetes, bioinformatics.

Introduction

Globally, diabetes mellitus increased fourfold over the past three decades and currently ranks as the ninth most common cause of mortality.¹ The prevalence is rapidly increasing and is now recognized as a major contributor to cardiovascular disease.² Two main categories of diabetes are distinguished: type 1 diabetes mellitus (T1DM), which results from the complete absence of insulin secretion, and type 2 diabetes (T2D). Type 2 diabetes is the most prevalent, constituting over 90% of all diabetes cases, and it has reached the status of a global pandemic.¹ The widespread occurrence of diabetes mellitus and its associated complications presents a significant and pervasive global health hazard.^{1,3} Maintaining strict glycemic control can effectively deter the initiation and progression of complications associated with diabetes.⁴

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) stands as the most widespread metabolic condition, marked by persistent high blood sugar levels and a limited reaction of peripheral tissues to insulin in the bloodstream, which leads to insulin resistance.⁵ Elevated levels of sugar in the blood, referred to as hyperglycemia, play a central role in the development of complications associated with diabetes.

*Corresponding author. E mail: nina@usd.ac.id
Tel: +62-(274)-883037

Citation: Hartini YS, Maharani BA, Widyantara KA, Saputra BW, Setyaningsih D, Setiawati A. Molecular Cascade of Neolignan as A Natural Anti-Diabetics Agent: A Bioinformatics Approach. Trop J Nat Prod Res. 2023; 7(11):5188-5194. <http://www.doi.org/10.26538/tjnpr/v7i11.23>.

Official Journal of Natural Product Research Group, Faculty of Pharmacy, University of Benin, Benin City, Nigeria

In cases of long-term diabetes, hyperglycemia sets off the activation of various biochemical pathways, which include the hexosamine biosynthetic pathway, protein kinase C, the sorbitol–aldose reductase pathway, and mitogen-activated protein kinases (MAPKs).^{6,7} Furthermore, hyperglycemia results in an increased expression of growth factors and cytokines such as vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- β (TGF- β), insulin-like growth factor (IGF), platelet-derived growth factor, and tumor necrosis factor- α (TNF- α).^{8,9} Reactive oxygen species (ROS) have a critical role in orchestrating these processes and activating intracellular signaling and transcription pathways, with nuclear factor kappa B (NF- κ B) and MAPKs playing significant roles.¹⁰ Thus, some anti-hyperglycemic agents work by inhibiting the activity of α -glucosidase enzymes located in the small intestine. It converts oligosaccharides and disaccharides into monosaccharides, a crucial step for the absorption of nutrients in the gastrointestinal system.¹¹ Therefore, to control hyperglycemia in diabetes patients, the anti-diabetic agent should precisely address those molecular pathways of diabetes, or elaborate protein targets in the molecular cascade.

Treatment approaches for diabetes have advanced in recent decades. Nevertheless, anti-diabetic medications come with significant side effects, including the risk of experiencing a coma as a result of low blood sugar levels and potential liver and kidney complications.¹² The World Health Organization (WHO) advises incorporating medicinal plants into food for managing DM.^{13,14} In developing countries, at least four billion people utilize medicinal plants to address metabolic conditions like DM.^{14,15,16} Different medicinal plants or plant extracts that include chemical components such as flavonoids, alkaloids, phenolic compounds, terpenoids, saponins, and phytosterols have shown effectiveness in treating complications associated with diabetes. This efficacy can be linked to their ability to improve chronic high blood sugar levels, reduce oxidative stress, and influence various metabolic processes that play a role in the development of diabetic complications.¹¹ Hence, the inclusion of medicinal plants with anti-

hypoglycemic properties continues to be crucial for diabetes management. Scientific studies have demonstrated their effectiveness in reducing blood sugar levels, as evidenced by both pre-clinical and clinical research.^{17,18} One of the natural compounds exhibiting anti-diabetics activity is neolignan which exists in various plants.² Neolignan from *Viburnum macrocephalum* inhibited α -glucosidase, comparable with acarbose, a commercial anti-diabetic agent.¹⁹ Neolignan-containing plant extract, *Piper crocatum*, inhibited *in vitro* α -glucosidase and α -amylase enzyme.²⁰ The impeded activity of α -glucosidase disrupts the absorption of carbohydrates in the intestine, with a rapid onset of action but relatively low effectiveness.²¹ Neolignans linked to 2-styryl-1,3-dioxane at 8-9' containing *Torreya yunnanensis* inhibited *in vitro* phosphodiesterase 9A (PDE9A) activity which plays a crucial role in insulin secretion.²² Thus, neolignan-containing extract of the leaves of *Eugenia sonderiana* has shown remarkable effectiveness in both *in vitro* and *in vivo* for decreasing blood glucose levels and enhancing diabetic conditions through the inhibition of amylase and glucosidase activity, as evidenced in studies involving diabetic mice.²³ Thus, neolignan's ability to impair hyperglycemia may elaborate other molecular mechanisms. Therefore, the comprehensive molecular pathway mechanisms of neolignan for impeding the progression of diabetes are interesting to investigate.

This study offered a comprehensive molecular mechanism based on bioinformatics analysis. We extracted genes related to diabetes from Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov), OMIM (www.omim.org), and GeneCard (www.genecard.org). Thus, this study utilized both STITCH and STRING to obtain the direct and indirect protein interfered with by neolignan. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed from the affected genes from Venn diagram. This study found that 96 of 100 genes interfered with by neolignan are diabetes-related genes in which epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) and Insulin Growth Factor Receptor (IGF-1R) are recognized as the top interfered genes by neolignan. Thus, the protein-protein interaction (PPI) network was constructed to determine neighborhood information, shortest path, distance, and modularity of interacting proteins. The PPI network was validated by high-throughput experiments, including *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* methods.²⁴ Thus, this study ranked the most influence genes with MCC (Maximal Clique Centrality), an algorithm to form an interlinked cluster, and DMNC (Density Maximal Neighborhood Centrality) quantifies centrality by considering the distance from a node to its neighboring nodes.^{25,26}

Furthermore, the use of protein-ligand docking, and simulation techniques has significantly applied to identify the identification of new medications for diabetes. There were previous molecular docking studies employed AutoDock 4.2 with Lamarckian Genetic Algorithm (Lamarckian GA), and Molecular Operating Environment (MOE) software to determine RMSD value, binding energy, and S-score as the parameters.²⁷⁻²⁹ A study by Arief *et al.* (2021) conducted molecular docking of peptides from *M. charantia* against SGLT1, DPP IV, and GLUT2.²⁸ While other studies applied α -amylase, β -glucosidase, and pancreatic lipase.²⁹ This study used AutoDock 4.2 to explore neolignan's ability to bind to diabetic-related proteins. We found that neolignan bound to both EGFR and IGF-1R with the lowest energy binding of -6.64 and -6.84 kcal/mol mostly through Van der Waals interaction. Instead of those two targets having similar protein downstream targets such as PI3K and AKT, other genes related to hyperglycemia and reactive oxygen species; HIF1A. Another neolignan downstream target is MAPKs, a protein kinase in glucose homeostasis, which is also targeted by metformin, a commercial anti-diabetic.³⁰⁻³² Moreover, neolignan targets TNF- α , a proinflammatory cytokine playing an important role in developing insulin resistance if it is overexpressed in myocytes and adipocytes. Since it is targeted by metformin and pioglitazone,³³ neolignan may be a promising agent for diabetes therapy. In summary, our study has revealed a range of molecular pathways that involve diverse targets, including growth factor and insulin growth factor receptor, cytokine, and hypoxia, all of which play a role in influencing anti-diabetics activity.

Materials and Methods

Data Mining and Collection

Proteins and genes that are involved in diabetes, hyperglycemia, and insulin resistance were mined from an online database, Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov), OMIM (www.omim.org), and GeneCard (www.genecard.org). Afterward, proteins and genes targeted directly and indirectly from Neolignan were screened from www.stitch.embl.de. The genes affected by Neolignan in diabetes, hyperglycemia, and insulin resistance were determined using a Venn diagram (www.interactivenn.net).

Protein-protein Interaction (PPI) Network and Gene Clustering Construction

Using www.string-db.org we got protein-protein interaction (PPI) network. The PPI network was analyzed using Cytoscape 3.9.1 (<https://cytoscape.org/>) and STRING-DB v11.5 (<https://string-db.org/>) software, generating the top 15 genes using the MCC and Degree algorithm from the Cyto-Hubba plugin. The bioinformatics analysis employed a computer with Intel(R) Core (TM) i3-1005G1, CPU@ 1.20GHz, RAM 4GB.

Molecular Docking

The IGF-1R and EGFR proteins were sourced from rcsb.org. Using BIOVIA Discovery Studio 2021, the ligand was extracted from IGF-1R (PDB ID: 2OJ9) and EGFR (PDB ID: 7U9A), while AutodockTools 1.5.7 (www.scripps.edu) was employed for control docking.³⁴ Unlike the ligand, which underwent Gasteiger charges, the protein was protonated and assigned Kollman charges. The central coordinates of the grid box for IGF-1R were $x = 5.708$, $y = -7.753$, and $z = 20.645$. Correspondingly, for EGFR, these coordinates were $x = 52.045$, $y = 0.217$, and $z = 23.279$. Grid point spacing for the grid box was set at 0.375 with a 40 x 40 x 40 number of grid points. Docking was performed using AutoDock-GPU The Lamarckian Genetic Algorithm (LGA) was run for 1000 iterations.³⁵ The cumulative free energy of binding included various components such as final van der Waals forces, hydrogen bonding, intermolecular energy, electrostatic interactions, desolvation, final total internal energy, the energies of the unconstrained system, and torsional freedom. A docking configuration was considered valid if the Root Mean Square Deviation (RMSD) between initial and post-docking poses did not exceed 2.0³⁶. Visualization of docking poses was executed using BIOVIA Discovery Studio 2021. For the new ligand (neolignan), preparation and docking were conducted following the same parameters as control dockings, utilizing PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). The molecular docking was conducted in computer with computer with AMD Ryzen 3 3300, RAM DDR4 16 GB, and Nvidia GTX 1650.

Results and Discussion

Neolignan is a phenolic compound derived from plants through the shikimate acid biosynthesis pathway, displaying diverse chemical structures and a range of biological activities (Figure 1a). There are 22,287 genes involved in diabetes, hyperglycemia, and insulin resistance, as well as 100 genes associated with neolignan. Based on Venn diagram analysis, there are 96 neolignan-related genes connected to diabetes, hyperglycemia, and insulin resistance (Figure 1b). Through protein interaction (PPI) networks, genes BCAT1, CETP, IMPDH1, IMPDH2, and SLC27A1 are identified separately from the pool of 96 genes (Figure 1c). Using the Cytoscape application, gene interactions are measured in terms of degree using MCC and DMNC algorithms, resulting in the top 15 ranks for each algorithm (Figure 2). The MCC data, comprising the top 10 ranks, are extracted and discussed in Table 1.

The study was further carried out by conducting molecular docking between Neolignan and the top 10 genes, resulting in the identification of Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor (IGF-1R) and Epidermal Growth Factor Receptor-1 (EGFR1). Neolignan interacts with IGF-1R with a binding energy of -6.84 kcal/mol through 7 hydrophobic interactions at Leu975, Val983, Ala1001, Lys1003, Met1049, Met1112, Met1126, as well as Van der Waals interactions at Gly978,

Ser979, Phe980, Gly981, Thr1004, Phe1017, Val1033, Glu1050, Leu1051, Met1052, Asp1123, Thr1127. Another interaction of neolignan with EGFR1 results in slightly weaker binding energy of -6.64 kcal/mol through hydrophobic interactions at Leu718, Ala743, Lys745, Leu788, Leu844, and Van der Waals interactions at Val726, Ile744, Glu762, Met766, Ile789, Thr790, Gln791, Leu792, Met793, Pro794, Gly796, Thr854, Asp855 (Table 2). In conclusion, the genes capable of interacting with Neolignan are IGF-1R and EGFR1. The results of the molecular interactions of neolignan docking onto the active sites of IGF-1R and EGFR1 can be visualized in both 2D and 3D forms in Figure 3.

Neolignan binds to IGF-1R and EGFR1, which both of them predict to activate Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) in the cytoplasm domain by phosphorylation (Figure 4). The activated IRS1 then phosphorylates PI3K, a downstream protein of IRS1, which then activates Akt, leading to the metabolic function of insulin.³⁷ Activated Akt is responsible for translocating GLUT4 transporter from cytoplasm to plasma membrane, resulting in glucose intake to the cell and lowering glucose blood level.³⁷ However, a study by Cong and colleagues showed that Akt not only can promote the translocation of GLUT4 but is also likely to have a substantial physiological role in insulin-triggered glucose uptake.³⁸ Moreover, neolignan also demonstrates to modulate SRC which is responsible for the cell survival effect downstream.³⁹ In kidney cells, SRC has been implicated in diabetic kidney fibrosis, by activating activator protein-1 (AP-1), then resulting in the accumulation of extracellular matrix (ECM), which is accountable for the development of renal diabetic fibrosis in fibroblast cells.^{39,40} Moreover, SRC plays a role in β -pancreas cell survival.³⁹

Interestingly, several studies have reported that inflammatory cytokines have played a pivotal role in diabetes pathogenesis, one of them is TNF- α which elevates glucose uptake by activating Janus Kinase 1/2 (JAK1/2).⁴¹ Neolignan exhibits TNF- α and JAK1/2 activation, resulting in the activation of the Signal transducer and activators of transcription (STAT5) translocation to the nucleus to activate gene target transcription, for instance, Insulin Growth Factor (IGF) (Figure 4).⁴² The activation of JAK2, resulting from TNF- α binding to its receptor exhibited the release of Hsp90 from β -pancreas cell.⁴³ Modulating inflammatory processes in a general sense, especially regulating inflammatory cytokines, like neolignan, could offer potential benefits in both preventing and treating diabetes.⁴³ Additionally, it could open up new avenues for therapeutic targets aimed at preventing and managing complications associated with diabetes.³⁷

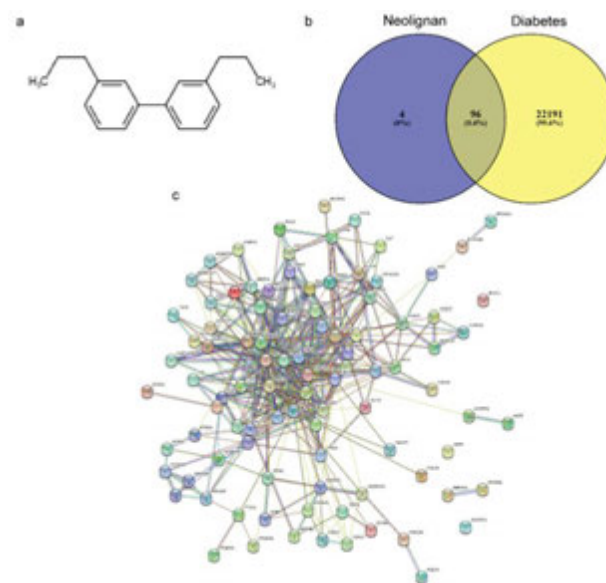


Figure 1: Neolignan's top target genes and proteins related to diabetes. a. Neolignan's structure, b. Venn diagram of neolignan and diabetes interfered genes, c. Protein-protein interaction (PPI) network of the intersecting genes.

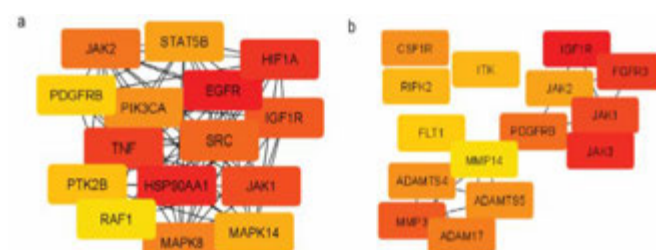


Figure 2: The clustering of the top 15 genes related to diabetes according to MCC (a) and DMNC algorithm (b) in CytoHubba.

Table 1: Top 10 proteins network interaction ranked by MCC algorithm

No	Gene symbol	Gene/Protein name	Biological function related to diabetes
1	EGFR1	Epidermal Growth Factor Receptor-1	Initiate various cell signaling and transcription factors, leading to the onset of multiple cellular and tissue reactions that play a role in the advancement of Diabetic Kidney Disease. ⁴⁴
2	HSP90AA1	Heat Shock Protein HSP 90-Alpha	An autoreactive peptide segment known as P277 is generated from HSP60 or HSP65 and discharged alongside insulin from pancreatic β -cell. ^{44,45}
3	HIF1A	Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha	In a shortage of iron or oxygen, the HIF-1 α protein builds up. It then binds with HIF-1 β to form a dimer, which attaches to hypoxia response elements (HREs). This action enables the regulation of gene expression. ⁴⁶
4	IGF-1R	Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor	The tyrosine kinase type receptor for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1). This binding harmonizes protein, carbohydrate, and fat metabolism. In skeletal muscle, it elicits an insulin-sensitizing effect and lowers blood glucose. ⁴²
5	JAK1	Janus Kinase-1	JAK1 serves as a substrate for the creation of PTPN2, a protein that

				plays a role in controlling the apoptosis (cell death) of pancreatic β -cells when exposed to inflammatory cytokines. ⁴⁷
6	TNF	Tumor Necrosis Factor		Regulate Insulin action, and as a pro-inflammatory mediator which is involved in the advancement of insulin resistance and the development of type II diabetes mellitus. ⁴³
7	PI3KCA	Phosphatidylinositol Kinase	3-	Downstream effectors of Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1), which lead Akt activation in signaling pathway. ³⁷
8	MAPK8	Mitogen-activated protein kinase 8		Activated by cytokines binding receptor, then induces phosphorylation and dimerization of STAT1, followed by its translocation to the nucleus, are key steps in the process of regulating the transcription of numerous genes. ^{44,48,49}
9	SRC	Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase SRC		In Src, the activation of kinase activity is encouraged by phosphorylation at Tyr416, whereas phosphorylation at Tyr527 leads to deactivation. Src contributes to the development of diabetic nephropathy (DN) through various mechanisms, such as influencing mesangial cell proliferation, inducing apoptosis in renal tubular cells, and triggering the activation of other pro-fibrotic signaling pathways like EGFR and MAPK. ^{40,50,51}
10	JAK2	Janus Kinase 2		Within pancreatic β -cells, the binding of IFN- γ to its receptor initiates the phosphorylation and dimerization of STAT1 through the action of JAK1/2, subsequently leading to its translocation into the cell nucleus. ^{37,52}

Table 2: Molecular Docking Results of Neolignan with IGF-1R and EGFR

Target Protein	Binding Energy (kcal/mol)	Hydrophobic residues	Van der Waals residues
IGF-1R	-6.84	Leu975, Val983, Ala1001, Lys1003, Met1049, Met1112, Met1126	Gly978, Ser979, Phe980, Gly981, Thr1004, Phe1017, Val1033, Glu1050, Leu1051, Met1052, Asp1123, Thr1127
EGFR	-6.64	Leu718, Ala743, Lys745, Leu788, Leu844	Val726, Ile744, Glu762, Met766, Ile789, Thr790, Gln791, Leu792, Met793, Pro794, Gly796, Thr854, Asp855

High levels of glucose within cells, along with situations involving low oxygen (hypoxia) and the presence of reactive oxygen species (ROS), lead to the activation of the Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha (HIF1 α) protein.⁵³ Hypoxia-inducible factors (HIFs) are involved in the development of β cell dysfunction and diabetes, and their stability is compromised by hyperglycemia, leading to impaired responses to hypoxia.⁵⁴ In diabetes, both insulin resistance and deficiency are linked to the destabilization of the HIF protein, resulting in the inability to protect cells from hypoxia.⁵⁴ The excessive generation of reactive oxygen species (ROS) in the mitochondria is a key factor in the onset of complications associated with diabetes.⁵³ Furthermore, recent research has highlighted the additional detrimental role of hypoxia in diabetes. A prior study has shown that the overproduction of ROS is a consequence of impaired responses to hypoxia, primarily due to the inhibition of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) caused by high blood sugar levels (hyperglycemia).⁵³ Thus, a deficiency in HIF-1 α has been linked to a decline in the function and survival of β cells, it is probable that the glucose-induced reduction in enhancing the stability of the HIF-1 α protein could lead to a faster decline in β cell function and hasten the development of diabetes.⁵⁴ Neolignan affects HIF-1 α which may reverse impaired hypoxia responses under hyperglycemia conditions, resulting in normalized diabetic conditions.⁴⁶ Moreover, neolignan thus interferes with Heatshock protein 90 (Hsp90), a molecular chaperone, which has previously been

demonstrated to be essential for maintaining the stability and proper functioning of HIF-1 α . When direct physical interaction between HIF-1 α and Hsp90 is disrupted, HIF-1 α undergoes efficient ubiquitination.^{44,45} This ultimately results in its degradation through the proteasome pathway, independent of oxygen levels.⁴⁶

In summary, the study identified proteins targeted by neolignan, which include IGF-1, EGFR, inflammatory cytokine TNF- α , chaperone protein Hsp90, as well as various downstream signaling molecules such as MAPK8, SCR, PI3K, and JAK1. These proteins work orchestrated during neolignan treatment to support its anti-diabetic activity. This research provides an initial glimpse into the molecular mechanisms of neolignan in diabetes treatment.

Conclusion

Based on bioinformatics analysis, neolignan affects a range of proteins, including EGFR, the inflammatory cytokine TNF- α , the chaperone protein Hsp90, and several downstream signaling molecules such as MAPK8, SCR, PI3K, and JAK1. These proteins collaborate in a coordinated manner during neolignan treatment to enhance its effectiveness in combating diabetes. This funding provides fundamental data to investigate *in vitro* and *in vivo* activities of neolignan as a prospective novel anti-diabetic agent.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' Declaration

The authors hereby declare that the work presented in this article is original and that any liability for claims relating to the content of this article will be borne by them.

Acknowledgements

This study was funded by project numbers 0423.10/LL5-INT/AL.04/2023 and No. 041a Penel./LPPM-USD/VI/2023 from the Directorate of Research, Technology, and Community Services under the Directorate General of Higher Education, Research, and Technology within the Indonesian Ministry of Education, Culture, Research, and Technology.

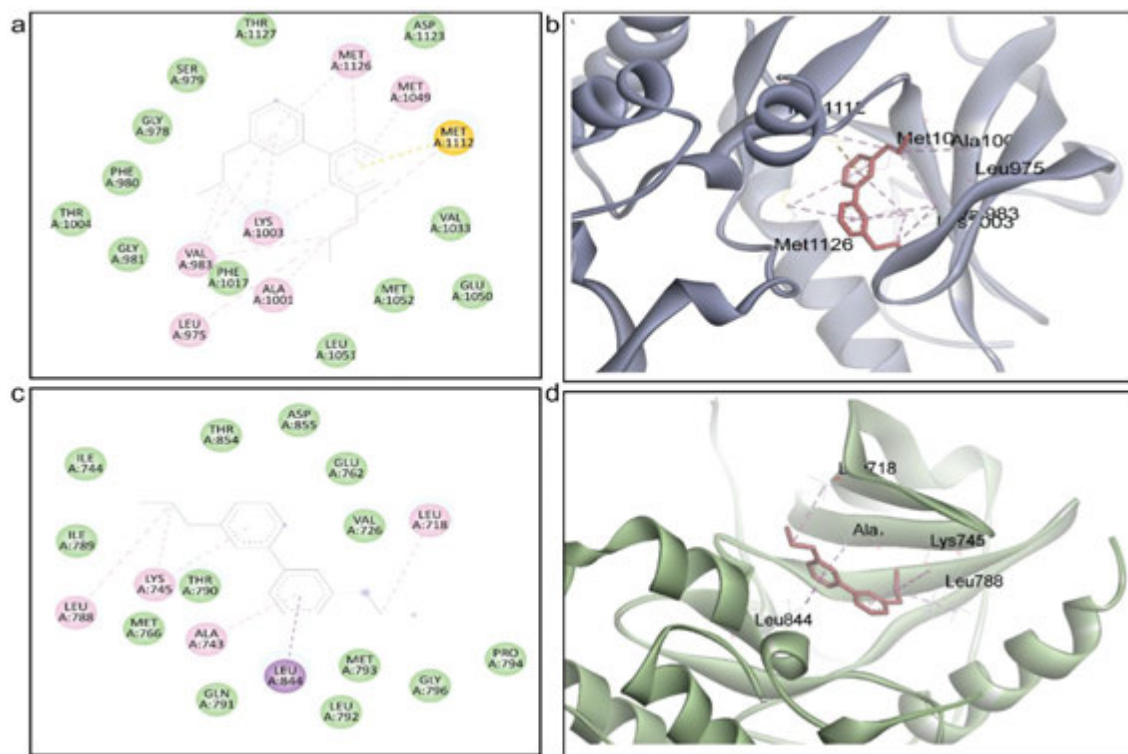


Figure 3. The binding poses of neolignan at IGF-1R binding pocket in 2D view (a), and 3D view (b); and at EGFR binding pocket in 2D view (c), and 3D view (d). Yellow, red, and white indicated carbon, oxygen, and hydrogen atoms. The green, pink, orange, and purple represent Van der Waals, alkyl/pi-alkyl, pi-sulfur, and pi-sigma.

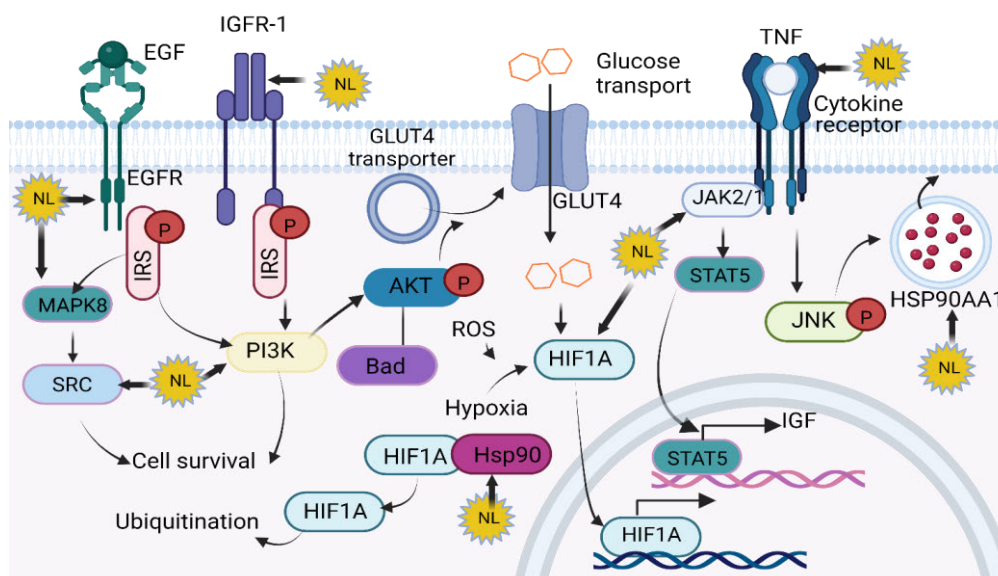


Figure 4: Molecular cascade of neolignan in diabetic disease.

References

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14(2): 88-98.
- Zhao C, Chen J, Shao J, Shen J, Li K, Gu W, Li S, Fan J. Neolignan Constituents with Potential Beneficial Effects in Prevention of Type 2 Diabetes from *Viburnum fordiae* Hance Fruits. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2018; 66(40): 10421-10430.
- Abdul M, Khan B, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *Epidemiol. Glob. Health* 2020; 10(1): 107-111.
- Wang S, Ding L, Ji H, Xu Z, Liu Q, Zheng Y. The Role of p38 MAPK in the Development of Diabetic Cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(7): 1037-1051.
- Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2020; 2020: 1-13.
- F. F. Jubaidi, S. Zainalabidin, I. S. Taib, Z. Abdul Hamid, N. N. Mohamad Anuar, J. Jalil, N. A. Mohd Nor, S. B. Budin. The Role of PKC-MAPK Signalling Pathways in the Development of Hyperglycemia-Induced Cardiovascular Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(15): 8582.
- M. Dunlop. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int. Suppl.* 2000; 58: S3-12.
- J. Shi, J. Fan, Q. Su, Z. Yang. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019; 10(1): 703
- L. Wang, H. L. Wang, T. T. Liu, H. Y. Lan. Regulation of plant responses to salt stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9): 4609.
- C. Iacobini, M. Vitale, J. Haxhi, C. Pesce, G. Pugliese, S. Menini. Mutual regulation between redox and hypoxia-inducible factors in cardiovascular and renal complications of diabetes. *Antioxidants* 2022; 11(11): 2183.
- Singh R, Kaur N, Kishore L, Gupta GK. Management of diabetic complications: a chemical constituents based approach. *Journal of Ethnopharmacology.* 2013; 150(1):51-70.
- Chaudhury, C. Duvoor, V. S. Reddy Dendi, S. Kraleti, A. Chada, R. Ravilla, A. Marco, N. S. Shekhawat, M. T. Montales, K. Kuriakose, et al., Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8:6.
- G. Roglic. WHO Global report on diabetes: A summary. *Int. J. Noncommunicable Dis.* 2016; 1(1):3.
- J. da Rocha Fernandes, K. Ogurtsova, U. Linnenkamp, L. Guariguata, T. Seuring, P. Zhang, D. Cavan, L. E. Makaroff. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016; 117:48-54.
- M. Ekor. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front. Neurol.* 2014; 4(1):1777.
- C. G. Yedjou, J. Grigsby, A. Mbemi, D. Nelson, B. Mildort, L. Latinwo, P. B. Tchounwou. The management of diabetes mellitus using medicinal plants and vitamins. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(10):9085.
- M. L. Willcox, C. Elugbaju, M. Al-Anbaki, M. Lown, B. Graz. Effectiveness of medicinal plants for glycaemic control in type 2 diabetes: an overview of meta-analyses of clinical trials. *Front. Pharmacol.* 2021; 12(1):777561.
- H. Choudhury, M. Pandey, C. K. Hua, C. S. Mun, J. K. Jing, L. Kong, L. Y. Ern, N. A. Ashraf, S. W. Kit, T. S. Yee, Picika, M.R., Gorain, B., Kesharwari., An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. *J. Tradit. Complement. Med.* 2018; 8(3):361.
- C. Zhao, J. Chen, J. Shao, J. Shen, X. Xu, K. Li, W. Gu, M. Zhao. Isolation of neolignan and phenolic glycosides from the branches of *Viburnum macrocephalum* f. *keteleeri* and their α -glucosidase inhibitory activity. *J. Fan, Holzforschung* 2018; 72(12):1017.
- Y. S. Hartini, D. Setyaningsih. α -amylase and α -glucosidase inhibitory effects of four piper species and GC-MS analysis of *Piper crocatum*. *Biodiversitas* 2023; 24(2): 1313-1319
- M. D. Goncalves, A. Farooki. Management of phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor-associated hyperglycemia. *Integr. Cancer Ther.* 2022; 21.
- Cheng ZB, Lu X, Bao JM, Han QH, Dong Z, Tang GH, Gan LS, Luo HB, Yin S. ($\pm$)-Torreyunlignans A–D, Rare 8–9' Linked Neolignan Enantiomers as Phosphodiesterase-9A Inhibitors from *Torreya yunnanensis*. *J. Nat. Prod.* 2014; 77(12): 2651-2657.
- Bastos RG, Rodrigues SdO, Marques LA, Oliveira CM, Salles BCC, Zanatta AC, Rocha FD, Vilegas W, Pagnossa JP, Paula FBdA, Silva GA, Batiha GE, Sarah SS, Aggad, Alotaibi BS, Yousef FM, Silva MA. *Eugenia sonderiana* O. Berg leaves: Phytochemical characterization, evaluation of in vitro and in vivo antidiabetic effects, and structure-activity correlation. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023; 165: 115126.
- Peng X, Wang J, Peng W, Wu FX, Pan Y. Protein-protein interactions: detection, reliability, assessment and applications. *Briefings in Bioinformatics.* 2017; 18(5): 798-819.
- Chin CH, Chen SH, Wu HH, Ho CW, Ko MT, Lin CY. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst Biol.* 2014; 8(4): 1-7.
- Lin CY, Chin CH, Wu HH, Chen SH, Ho CW, Ko MT. Hubba: hub objects analyzer - a framework of interactome hubs identification for network biology. 2008; 36(2): 438-443.
- Tan DC, Kassim NK, Ismail IS, Hamid M, Bustamam MSA. Identification of Antidiabetic Metabolites from *Paederia foetida* L. Twigs by Gas Chromatography-Mass Spectrometry-Based Metabolomics and Molecular Docking Study. *BioMed Research International.* 2019; 2019.
- Arif R, Ahmad S, Mustafa G, Mahrosh HS, Ali M, ul-Qamar MT, Dar HR. Molecular Docking and Simulation Studies of Antidiabetic Agents Devised from Hypoglycemic Polypeptide-P of *Momordica charantia*. *BioMed Res. Int.* 2021; 2021.
- Swilam N, Nawwar MAM, Radwam RA, Mostafa ES. Antidiabetic Activity and In Silico Molecular Docking of Polyphenols from *Ammannia baccifera* L. subsp. *Aegyptiaca* (Willd.) Koehne Waste: Structure Elucidation of Undescribed Acylated Flavonol Diglucoside. *Plants.* 2022; 11(452): 1-27.
- Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, Tschoop O. PI3K/AKT, MAPK, AMPK signalling: protein kinases in glucose homeostasis. *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 2012; 14(e1): 1-21.
- He X, Gao F, Hou J, Li T, Tan J, Wang C, Liu X, Wang M, Liu H, Chen Y, Yu Z, Yang M. Metformin inhibits MAPK signaling and rescues pancreatic aquaporin 7 expression to induce insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *J. Biol. Chem.* 2021; 297(2): 1-11.
- Mantravadi S, George M, Brensing C, Du M, Baker JF, Ogdie A. Impact of tumor necrosis factor inhibitors and methotrexate on diabetes mellitus among patients with inflammatory arthritis. *BMC Rheumatology.* 2020; 4(39): 1-10.
- Saxena M, Ali D, Modi DR, Almarzoug MH, Hussain SA, Manohrdas S. Association of TNF- α gene expression and release in response to anti-diabetic drugs from human adipocytes in vitro. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2020; 13: 2633-2640.

34. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, & Olson AJ. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* 2009; 30(16): 2785-2791.
35. Santos-Martins D, Solis-Vasquez LAF, Tillack MF, Sanner A, Koch S, Forli. Accelerating AutoDock4 with GPUs and gradient-based local search. *J. Chem. Theory Comput.* 2021; 17(2): 1060.
36. Zhong H, Wang Z, Wang X, Liu H, Li D, Liu H, Yao X, Hou T. Importance of a crystalline water network in docking-based virtual screening: a case study of BRD4. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2019; 21(45): 25276.
37. Thirone ACP, JeBailey L, Bilan PJ, Klip A. Opposite effect of JAK2 on insulin-dependent activation of mitogen-activated protein kinases and Akt in muscle cells: possible target to ameliorate insulin resistance. *Diabetes.* 2006; 55(4): 942
38. Cong LN, Chen H, Li Y, Zhou L, McGibbon MA, Taylor SI, Quon MJ. Physiological role of Akt in insulin-stimulated translocation of GLUT4 in transfected rat adipose cells. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11(13): 1881.
39. Yan Y, Ma L, Zhou X, Ponnusamy M, Tang J, Zhuang MA, Tolbert E, Bayliss G, Bai J, Zhuang S. Src inhibition blocks renal interstitial fibroblast activation and ameliorates renal fibrosis. *Kidney Int.* 2016; 89(1): 68-81.
40. Zheng T, Wang HY, Chen Y, Chen X, Wu ZL, Hu QY, Sun H. Src activation aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy via suppression of FUNDC1-mediated mitophagy. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 897046.
41. Rivero-González A, Martín-Izquierdo E, Marín-Delgado C, Rodríguez-Muñoz A, Navarro-González JF. Cytokines in diabetes and diabetic complications. *Cytokine Eff. Funct. Tissues* 2017; 119.
42. Kasprzak A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12): 6434.
43. K. Rehman, M.S.H. Akash. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked?. *J. Biomedical Science.* 2016; 23:87
44. Sheng L, Bayliss G, Zhuang S. Epidermal growth factor receptor: A potential therapeutic target for diabetic kidney disease. *Front. Pharmacol.* 2021; 11(1): 598910
45. Ding X, Meng C, Dong H, Zhang S, Zhou H, Tan W, Huang L, He A, Li J, Huang J, Li W, Zou F, Zou M.C., Extracellular Hsp90 α , which participates in vascular inflammation, is a novel serum predictor of atherosclerosis in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2022; 10(1): e002579.
46. Cerychova R, Pavlinkova G. HIF-1 α is required for the development of the sympathetic nervous system. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 116(27): 13414.
47. Gurzov EN, Stanley WJ, Pappas EG, Thomas HE, Gough DJ. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes. *FEBS J.* 2016; 283(16): 3002.
48. Bengal E, Aviram S, Hayek T. p38 MAPK in glucose metabolism of skeletal muscle: beneficial or harmful?. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(18): 6480.
49. Osawa H, Yamada K, Tabara Y, Ochi M, Onuma H, Nishida W, Shimizu I, Kawamoto R, Fujii Y, Miki T, Ohashi J, Makino H., The G/G genotype of a single nucleotide polymorphism at-1066 of c-Jun N-terminal kinase 1 gene (MAPK8) does not affect type 2 diabetes susceptibility despite the specific binding of AP2 α . *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2008; 69(1): 36-44.
50. Dorotea D, Jiang S, Pak ES, Son JB, Choi HG, Ahn SM, Ha H. Pan-Src kinase inhibitor treatment attenuates diabetic kidney injury via inhibition of Fyn kinase-mediated endoplasmic reticulum stress. *Exp. Mol. Med.* 2022; 54(8): 1086.
51. Jaeschke A, Rincón M, Doran B, Reilly J, Neuberger D, Greiner DL, Shultz LD, Rossini AA, Flavell RA, Davis RJ. Disruption of the Jnk2 (Mapk9) gene reduces destructive insulinitis and diabetes in a mouse model of type I diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005; 102(19): 6931.
52. Zhang Y, Lin C, Chen R, Luo L, Huang J, Liu H, Chen W, Xu J, Yu H, Ding Y. Polyunsaturated fatty acid intake and incidence of type 2 diabetes in adults: a dose response meta-analysis of cohort studies. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2022; 14(1): 34.
53. García-Pastor C, Benito-Martínez S, Moreno-Manzano V, Fernández-Martínez AB, Lucio-Cazaña FJ. Mechanism and Consequences of The Impaired Hif-1 α Response to Hypoxia in Human Proximal Tubular HK-2 Cells Exposed to High Glucose. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 15868.
54. Gunton JE. Hypoxia-inducible factors and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(10): 5063.