

PENELUSURAN SENYAWA INHIBITOR DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4 Inhibitors atau Gliptin) POTENSIAL UNTUK DIABETES MELITUS TIPE 2 MELALUI PENDEKATAN *IN SILICO* DENGAN EVALUASI PROFIL ADME VIA SWISSADME

Apriyani Pramudiyawati Yunar¹
Akademi Farmasi Persada¹
apriyani123yy@gmail.com¹

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi metode *in silico* sebagai pendekatan cepat dan hemat biaya dalam penyaringan awal kandidat inhibitor DPP-4, serta menentukan senyawa yang memenuhi kriteria *drug-likeness* dan profil ADME yang baik. Metode yang digunakan meliputi pencarian senyawa, analisis sifat fisikokimia, serta prediksi *drug-likeness* berdasarkan Aturan Lima Lipinski (Lipinski's Rule of Five), dan evaluasi profil ADME menggunakan platform SwissADME. Hasil menunjukkan bahwa Sitagliptin dan Linagliptin memiliki profil *drug-likeness* yang baik, mematuhi Aturan Lima Lipinski, dan menunjukkan karakteristik ADME yang mendukung pengembangan obat. Simpulan penelitian ini menegaskan bahwa pendekatan *in silico* efektif untuk penyaringan awal kandidat obat, namun tetap memerlukan validasi eksperimental lanjutan untuk memastikan aktivitas dan keamanannya.

Kata Kunci: ADME, Diabetes Melitus Tipe 2, DPP-4 Inhibitor, Drug-Likeness, *In Silico*, SwissADME.

ABSTRACT

This study aims to identify the potential of in silico methods as a rapid and cost-effective approach for the initial screening of DPP-4 inhibitor candidates, as well as to identify compounds that meet drug-likeness criteria and exhibit good ADME profiles. The methods used include compound discovery, physicochemical property analysis, drug-likeness prediction based on Lipinski's Rule of Five, and ADME profile evaluation using the SwissADME platform. The results indicate that Sitagliptin and Linagliptin have good drug-likeness profiles, comply with Lipinski's Rule of Five, and exhibit ADME characteristics that support drug development. The conclusions of this study confirm that the in-silico approach is effective for the initial screening of drug candidates, but further experimental validation is required to ensure their activity and safety.

Keywords: ADME, *In Silico*, DPP-4 Inhibitor, Drug-Likeness, SwissADME, Type 2 Diabetes Mellitus.

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) akibat resistensi insulin atau defisiensi insulin relatif (Shah et al., 2024). Salah satu strategi terapeutik untuk mengelola DMT2 adalah dengan meningkatkan kadar hormon inkretin, Glucagon-Like

Peptide-1 (GLP-1) dan Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP), yang secara alami diproduksi oleh tubuh. Hormon-hormon ini berperan penting dalam merangsang sekresi insulin yang bergantung pada glukosa dan menekan pelepasan glukagon, sehingga membantu mengendalikan kadar gula darah (Khan et al., 2024).

Enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) bertanggung jawab atas degradasi cepat hormon inkretin endogen. Oleh karena itu, penghambatan aktivitas DPP-4 menjadi strategi yang efektif untuk memperpanjang efek menguntungkan dari GLP-1 dan GIP, yang pada gilirannya meningkatkan kontrol glikemik pada pasien DMT2 (Khan et al., 2024). Beberapa inhibitor DPP-4 (juga dikenal sebagai gliptin) telah disetujui dan digunakan secara luas dalam praktik klinis, seperti Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, dan Alogliptin (Olivares et al., 2024; Epelde, 2024).

Pengembangan obat adalah proses yang panjang dan mahal. Namun, kemajuan dalam bioinformatika dan kimia komputasi telah membuka jalan bagi pendekatan *in silico* (menggunakan simulasi komputer) untuk mempercepat tahap awal penemuan obat (Pramudiyawati et al., 2024; Sari et al., 2023). Pendekatan ini memungkinkan peneliti untuk menyaring ribuan bahkan jutaan senyawa secara virtual, mengidentifikasi kandidat yang paling menjanjikan sebelum sintesis dan pengujian laboratorium.

Jurnal ini bertujuan untuk memberikan contoh langkah-langkah dasar dalam melakukan penelusuran *in silico* menggunakan data yang tersedia secara online untuk mengidentifikasi senyawa potensial sebagai inhibitor DPP-4 untuk penanganan DMT2, dengan fokus pada evaluasi profil ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) melalui SwissADME.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengidentifikasi kandidat inhibitor DPP-4 menggunakan pendekatan *in silico*. Pertama, Istrate et al. (2022) melakukan virtual screening terhadap lebih dari 224.000 senyawa alami dalam database ZINC-NPs menggunakan 3D similarity search, molecular docking, dan prediksi ADMET. Penelitian ini berhasil mengidentifikasi 11 senyawa alami dengan potensi menghambat DPP-4, sehingga menunjukkan efektivitas penapisan komputasi skala besar. Kedua, Baziar et al. (2024) merancang serta mensintesis turunan 4-aminopiperidine-dihydroquinazolin sebagai kandidat obat antidiabetes, lalu mengevaluasi aktivitasnya menggunakan molecular docking, molecular dynamics, dan uji *in vitro*. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa 9i memiliki aktivitas penghambatan DPP-4 yang kuat dengan stabilitas interaksi tinggi pada situs aktif. Ketiga, Balogun et al. (2022) menggunakan pendekatan cheminformatics untuk mengevaluasi senyawa-senyawa fenolik dari jalur shikimat dan menemukan bahwa beberapa senyawa memiliki afinitas tinggi sebagai modulator DPP-4 melalui molecular docking dan validasi komputasi.

Meskipun berbagai studi telah mengidentifikasi kandidat inhibitor DPP-4 melalui analisis komputasi, masih terdapat beberapa celah penelitian penting. Sebagian besar penelitian hanya berfokus pada molecular docking dan belum mengintegrasikan penilaian mendalam mengenai drug-likeness dan ADME secara komprehensif. Selain itu, banyak studi hanya mengevaluasi senyawa dari database tertentu sehingga ruang kimia yang dieksplorasi terbatas, terutama senyawa-senyawa alam dari tanaman tropis yang berpotensi memiliki struktur unik. Penelitian sebelumnya juga belum memberikan alur kerja ringkas dan dapat direplikasi untuk penapisan senyawa berbasis data online, sehingga diperlukan kajian yang menyoroti langkah-langkah praktis untuk pemula maupun peneliti yang ingin memulai eksplorasi *in silico*.

Kebaruan penelitian ini terletak pada penyajian *workflow* sederhana namun komprehensif dalam penelusuran awal senyawa potensial inhibitor DPP-4 menggunakan data senyawa yang tersedia secara online, kemudian dievaluasi melalui SwissADME untuk menilai karakteristik ADME dan drug-likeness secara sistematis. Penelitian ini memberikan gambaran praktis yang dapat menjadi panduan dasar untuk peneliti pemula dalam melakukan eksplorasi *in silico* tanpa memerlukan perangkat laboratorium atau pemrograman tingkat lanjut. Selain itu, integrasi analisis ADME, drug-likeness, dan parameter farmakokinetik sejak tahap awal menjadikan penelitian ini relevan sebagai pendekatan penyaringan efisien sebelum melangkah pada evaluasi eksperimental lebih lanjut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *in silico* untuk mengidentifikasi dan menganalisis potensi senyawa sebagai inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) dalam penanganan Diabetes Melitus Tipe 2. Seluruh data dan proses analisis diperoleh dari basis data dan perangkat daring yang dapat diakses secara publik. Tahapan penelitian dimulai dari pencarian dan seleksi senyawa menggunakan PubChem, suatu basis data publik yang dikelola oleh *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) dan menyediakan informasi struktur, sifat fisikokimia, serta aktivitas biologis jutaan senyawa. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang relevan seperti “Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor”, “DPP-4 inhibitor”, dan “gliptin”. Sebagai pembanding, senyawa inhibitor DPP-4 yang telah diketahui aktivitasnya, seperti Sitagliptin (CID: 4369359) dan Linagliptin (CID: 10096344), juga disertakan. Dari hasil pencarian awal, senyawa-senyawa yang relevan kemudian dipilih berdasarkan aktivitas biologis yang dilaporkan serta ketersediaan data struktur, termasuk informasi SMILES (Simplified Molecular-Input Line-Entry System) dan CID (Compound ID) yang diperlukan untuk analisis lebih lanjut.

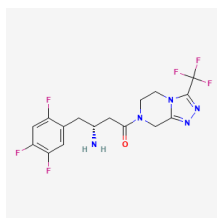
Analisis sifat fisikokimia dilakukan dengan mengumpulkan parameter penting dari PubChem, seperti bobot molekul, koefisien partisi (LogP), jumlah donor ikatan hidrogen, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen. Evaluasi kelayakan absorpsi oral dilakukan berdasarkan Aturan Lima Lipinski (Lipinski’s Rule of Five), yang menyatakan bahwa suatu senyawa cenderung memiliki potensi absorpsi oral yang baik apabila memenuhi kriteria: bobot molekul tidak melebihi 500 Dalton, nilai LogP tidak lebih dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10. Pemenuhan kriteria ini menjadi indikator awal kesesuaian farmakokinetik suatu senyawa sebagai kandidat obat.

Selanjutnya, prediksi profil ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) dianalisis menggunakan SwissADME, yaitu perangkat daring (<http://www.swissadme.ch/>) yang memungkinkan evaluasi komprehensif terhadap sifat farmakokinetik dan *drug-likeness* suatu senyawa. Melalui SwissADME, diperoleh beragam prediksi penting, termasuk aturan *drug-likeness* (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, dan Muegge), bioavailabilitas, absorpsi Gastrointestinal (GI), permeabilitas terhadap *Blood-Brain Barrier* (BBB), potensi interaksi dengan enzim Sitokrom P450 (CYP450), serta nilai *Synthetic Accessibility* yang mencerminkan tingkat kesulitan sintesis suatu senyawa. Keseluruhan rangkaian analisis ini memberikan gambaran menyeluruh mengenai kelayakan farmakokinetik awal kandidat senyawa sebelum dipertimbangkan untuk tahap eksperimental lebih lanjut.

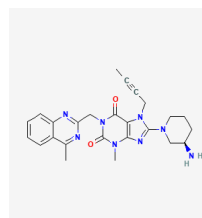
HASIL PENELITIAN

Berdasarkan pencarian senyawa pada PubChem menggunakan kata kunci “*DPP-4 inhibitor*”, diperoleh dua senyawa yang merupakan inhibitor DPP-4 dan telah digunakan sebagai obat golongan gliptin, yaitu Sitagliptin (CID: 4369359) dan Linagliptin (CID: 10096344). Sitagliptin diketahui sebagai inhibitor DPP-4 yang sangat selektif, sedangkan Linagliptin memiliki karakteristik eliminasi utama melalui jalur bilier. Struktur kedua senyawa tersebut ditampilkan pada gambar 1.

Gambar 1.
a) Sitagliptin b) Linagliptin



a) Sitagliptin



b) Linagliptin

Sumber: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Hasil analisis sifat fisikokimia dan kepatuhan terhadap Aturan Lima Lipinski dari kedua senyawa disajikan pada tabel 1 berikut:

Tabel 1.
Sifat Fisikokimia dan Kepatuhan Aturan Lima Lipinski Senyawa Potensial Inhibitor DPP-4.

Senyawa	Bobot Molekul (Da)	LogP	Donor Ikatan H	Akseptor Ikatan H	Rotatable Bonds	Pelanggaran Aturan Lipinski
Sitagliptin	407.3	0.05	2	5	4	0
Linagliptin	472.5	0.44	2	6	5	0

Sumber: Data Hasil Analisis Menggunakan SwissADME <https://www.swissadme.ch/>

Kedua senyawa menunjukkan kepatuhan penuh terhadap Aturan Lima Lipinski, ditandai dengan tidak adanya pelanggaran (0 pelanggaran) pada masing-masing parameter yang dinilai. Hal ini menunjukkan bahwa Sitagliptin dan Linagliptin memiliki potensi absorpsi oral yang baik serta memenuhi karakteristik dasar *drug-likeness* sesuai parameter farmakokinetik awal.

Prediksi Profil ADME dan Drug-Likeness via SwissADME

Untuk memperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai potensi farmakokinetik kedua senyawa, analisis prediksi ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi) dilakukan menggunakan SwissADME.

Tabel 2.
Prediksi Profil ADME Senyawa Sitagliptin dan Linagliptin

Senyawa	GI Absorption	BBB Permeant	P-gp Substrate	CYP1A2 Inhibitor	CYP2C19 Inhibitor	CYP2C9 Inhibitor	CYP2D6 Inhibitor	CYP3A4 Inhibitor	Lipinski Violations
Sitagliptin	High	No	Yes	No	No	No	No	No	0
Linagliptin	Low	No	Yes	No	No	No	No	No	0

Sumber: Hasil analisis menggunakan SwissADME <https://www.swissadme.ch/>

Hasil prediksi pada tabel 2, menunjukkan bahwa Sitagliptin memiliki tingkat absorpsi gastrointestinal (GI) yang tinggi, sedangkan Linagliptin menunjukkan absorpsi GI yang rendah. Kedua senyawa tidak menunjukkan permeabilitas terhadap *blood-brain barrier* (BBB) dan sama-sama teridentifikasi sebagai substrat P-glycoprotein (P-gp). Berdasarkan evaluasi metabolisme, baik Sitagliptin maupun Linagliptin tidak menunjukkan aktivitas sebagai inhibitor enzim sitokrom P450 (CYP), termasuk CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4. Selain itu, keduanya tidak memiliki pelanggaran terhadap Aturan Lipinski, sehingga tetap berada dalam kategori senyawa yang memenuhi karakteristik *drug-likeness*.

PEMBAHASAN

Hasil diperoleh melalui analisis data dari PubChem dan SwissADME, yang kemudian dibahas relevansinya dengan potensi terapi Diabetes Melitus Tipe 2. Hasil Pencarian dan Seleksi Senyawa Berdasarkan pencarian di PubChem dengan kata kunci "DPP-4 inhibitor", banyak senyawa teridentifikasi. Untuk penelitian ini, dua senyawa representatif yang sudah disetujui sebagai obat gliptin dipilih untuk analisis mendalam, yaitu Sitagliptin dan Linagliptin. Informasi dasar kedua senyawa tersebut adalah sebagai berikut: Sitagliptin (CID: [4369359](#)): Merupakan inhibitor DPP-4 yang sangat selektif dan sering digunakan sebagai terapi tunggal atau kombinasi untuk DMT2. Linagliptin (CID: [10096344](#)): Inhibitor DPP-4 yang juga digunakan untuk DMT2, dengan rute eliminasi utama melalui bilier, menjadikannya pilihan yang relevan untuk pasien dengan gangguan ginjal (Wilapangga et al., 2025).

Analisis Sifat Fisikokimia dan Kepatuhan Aturan Lima Lipinski Evaluasi sifat fisikokimia merupakan langkah krusial dalam memprediksi kemampuan suatu senyawa untuk menjadi obat oral yang efektif. Aturan Lima Lipinski menjadi pedoman awal untuk memprediksi *drug-likeness*. Sitagliptin Menunjukkan kepatuhan penuh terhadap Aturan Lima Lipinski (0 pelanggaran). Profil ini mengindikasikan potensi yang baik untuk penyerapan oral dan *drug-likeness* secara umum. Kepatuhan ini sejalan dengan status Sitagliptin sebagai obat yang diserap secara sistemik dan efektif dalam menghambat DPP-4.

Linagliptin Juga menunjukkan kepatuhan penuh terhadap Aturan Lima Lipinski (0 pelanggaran). Profil ini juga mendukung potensi yang baik untuk penyerapan oral dan *drug-likeness* secara umum, konsisten dengan statusnya sebagai obat DPP-4 inhibitor (Asnawi et al., 2024; Khan et al., 2024; Sulastri et al., 2024).

Senyawa Sitagliptin, GI Absorption (High) dan BBB Permeant (No), Prediksi penyerapan gastrointestinal yang tinggi dan ketidakmampuan menembus sawar darah otak konsisten dengan profil klinis Sitagliptin sebagai obat yang diserap baik secara oral dan bekerja secara perifer tanpa efek sentral yang signifikan. P-gp Substrate (Yes), Mengindikasikan Sitagliptin kemungkinan adalah substrat untuk P-glikoprotein. Meskipun demikian, Sitagliptin memiliki bioavailabilitas oral yang tinggi, menunjukkan

bahwa P-gp mungkin tidak menjadi faktor pembatas utama dalam absorpsinya secara *in vivo* atau ada mekanisme kompensasi lainnya. CYP Inhibitors (No): Prediksi bahwa Sitagliptin tidak menghambat isozim CYP utama menunjukkan risiko rendah interaksi obat-obat yang dimediasi oleh jalur metabolisme ini. Ini adalah profil metabolisme yang sangat diinginkan. Lipinski Violations (0): Mengkonfirmasi kepatuhan terhadap Aturan Lima Lipinski, mendukung potensi oral drug-likeness (Khedraoui et al., 2024; Arief, 2022).

Senyawa Linagliptin, GI Absorption (Low) dan BBB Permeant (No), Meskipun penyerapan gastrointestinal diprediksi rendah, hal ini sesuai dengan mekanisme eliminasi utama Linagliptin yang non-renal, yaitu melalui bilier. Ketidakmampuan menembus sawar darah otak juga merupakan sifat yang menguntungkan untuk target perifer (Nakamura, 2024). P-gp Substrate (Yes), Mirip dengan Sitagliptin, Linagliptin diprediksi menjadi substrat P-glikoprotein. Meskipun demikian, bioavailabilitas oralnya cukup untuk efek terapeutik. CYP Inhibitors (No), Prediksi bahwa Linagliptin tidak menghambat isozim CYP utama juga menunjukkan risiko rendah interaksi obat-obat yang dimediasi oleh jalur metabolisme ini, menjadikannya pilihan yang aman dalam hal metabolisme. Lipinski Violations (0), Konfirmasi kepatuhan terhadap Aturan Lima Lipinski, mendukung potensi drug-likeness (Hakiki, 2024; Lupina et al., 2024)

SIMPULAN

Penelitian *in silico* ini telah berhasil menunjukkan potensi besar basis data *online* seperti PubChem dan web tool SwissADME sebagai instrumen awal yang efisien dalam penelusuran kandidat obat. Dengan berfokus pada inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) untuk penanganan Diabetes Melitus Tipe 2, kami dapat mengevaluasi profil drug-likeness dan farmakokinetik dari senyawa-senyawa terpilih. Hasil analisis menunjukkan bahwa Sitagliptin dan Linagliptin memiliki profil drug-likeness yang sangat menjanjikan, memenuhi kriteria Aturan Lima Lipinski dan menunjukkan karakteristik ADME yang baik berdasarkan prediksi SwissADME. Keduanya menunjukkan profil *in silico* yang bersih dengan risiko interaksi obat yang minimal terkait dengan enzim CYP. Meskipun Linagliptin diprediksi memiliki penyerapan GI yang rendah, hal ini sesuai dengan jalur eliminasi utamanya dan tidak menghambat aktivitas terapeutiknya. Temuan ini menegaskan efisiensi pendekatan *in silico* dalam penapisan awal kandidat obat dan memberikan dasar yang kuat untuk penelitian lebih lanjut. Validasi eksperimental secara *in vitro* dan *in vivo* masih sangat diperlukan untuk mengkonfirmasi aktivitas penghambatan DPP-4 serta profil keamanan dan efikasi dari senyawa-senyawa kandidat yang teridentifikasi ini.

SARAN

Linagliptin diprediksi memiliki penyerapan GI yang rendah, hal ini sesuai dengan jalur eliminasi utamanya dan tidak menghambat aktivitas terapeutiknya. Temuan ini menegaskan efisiensi pendekatan *in silico* dalam penapisan awal kandidat obat dan memberikan dasar yang kuat untuk penelitian lebih lanjut. Validasi eksperimental secara *in vitro* dan *in vivo* masih sangat diperlukan untuk mengkonfirmasi aktivitas penghambatan DPP-4 serta profil keamanan dan efikasi dari senyawa-senyawa kandidat yang teridentifikasi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arief, I., Hairunnisa, H. (2022). Profil ADME dari Entitas Molekul Baru yang Disetujui oleh FDA Tahun 2021: Suatu Kajian In Silico. *JAMBURA: Journal of Chemistry*. 4(2). 1–11. <https://doi.org/10.37905/jambchem.v4i2.15257>
- Asnawi, A., Mioldianisa, S., Aligita, W., Yuliantini, A., Febrina, E. (2024). Integrative computational approaches for designing novel alpha-glucosidase inhibitors based on curculigoside A derivatives: Virtual screening , molecular docking, and molecular dynamics. *JHP: Journal of Herbmmed Pharmacology*. 13(2). 308–323. <https://doi.org/10.34172/jhp.2024.49407>
- Balogun, F. O., et al. (2022). Cheminformatics identification and validation of dipeptidyl peptidase-IV modulators from shikimate pathway-derived phenolic acids. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2123457>
- Baziar, L., Emami, L., Rezaei, Z., Solhjoo, A., Sakhteman, A., & Khabnadideh, S. (2024). Design, synthesis, biological evaluation and computational studies of 4-aminopiperidine-3,4-dihydroquinazoline-2-uracil derivatives as promising antidiabetic agents. *Scientific Reports*, 14. 26538. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77481-9>
- Epelde F. (2024). Transforming Diabetes Care: The Expanding Role of DPP-4 Inhibitors in Cardiovascular and Renal Protection. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(11). 1793. <https://doi.org/10.3390/medicina60111793>
- Hakiki, A., Andika, A., Rahmawati, R. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 5(2). <https://doi.org/10.31764/lf.v5i2.22563>
- Istrate, D., et al. (2022). Natural compounds as DPP-4 inhibitors: 3D similarity search, ADMETox and molecular docking approaches. *Symmetry*, 14(1842). 1–30. <https://doi.org/10.3390/sym14091842>
- Khan, H., Jan, F., Shakoar, A., Khan, A., Alasmari, A. F., Alasmari, F., Ullah, S., Harrasi, A. Al, Khan, M., & Ali, S. (2024). Design , synthesis , molecular docking study , and α - glucosidase inhibitory evaluation of novel hydrazide–hydrazone derivatives of 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid. *Scientific Reports*. 4. 11410. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62034-x>
- Khedraoui, M., Abchir, O., Nour, H., Yamari, I., Errougui, A., Samadi, A., & Chtita, S. (2024). An In Silico Study Based on QSAR and Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation for the Discovery of Novel Potent Inhibitor against AChE. *Pharmaceuticals*. 17(7). 830. <https://doi.org/10.3390/ph17070830>
- Łupina, M., Wąsik, A., Baranowska-Bosiacka, I., Tarnowski, M., Słowik, T., Listos, P., Kotlińska, J., Kosik-Bogacka, D., Gutowska, I., & Listos, J. (2024). Acute and Chronic Exposure to Linagliptin, a Selective Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4), Has an Effect on Dopamine, Serotonin and Noradrenaline Level in the Striatum and Hippocampus of Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 25(5). 3008. <https://doi.org/10.3390/ijms25053008>
- Nakamura, R., Yoshikado, T., Aoki, Y., Sigiya, Y., Chiba, K. (2024). Elucidation of DPP- 4 involvement in systemic distribution and renal reabsorption of linagliptin by PBPK modeling with a cluster Gauss – Newton method. *Juni. CTS: Clinical and Translational Science*. 17(10). 1–14. <https://doi.org/10.1111/cts.70047>

- Olivares, M., Hernández-Calderón, P., Cárdenas-Brito, S., Liébana-García, R., Sanz, Y., & Benítez-Páez, A. (2024). Gut microbiota DPP4-like enzymes are increased in type-2 diabetes and contribute to incretin inactivation. *Genome biology*, 25(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s13059-024-03325-4>
- Pramudiyawati, A., Putri, D. E., & Wilapangga, A. (2024). *Skrining Studi in Silico Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Ekaliptus*. 4(1), 39–46. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v4i1.24493>
- Sari, S. W., Wilapangga, A., Sari, A. N., & Astriani, S. (2023). Studi In Silico Potensi Farmakokinetik Dua Senyawa Dari Tanaman Kenaf (*Hibiscus cannabinus* L) Untuk Prediksi Toksisitas. *Jurnal Bina Cipta Husada: Jurnal Kesehatan Dan Science* 19 (2), 70-79.
- Shah, B. R., Bajaj, H. S., Butalia, S., Dasgupta, K., Bsp, D. T. E., Jain, R., Leung, K., Coe, C., Bsp, K. M., & Bsp, S. S. (2024). Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults-2024 Update Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group: *Canadian Journal of Diabetes*. 48(7). 415–424. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2024.08.002>
- Sulastri, T., & Suwitono, M. R. (2024). In-Silico ADMETox Profiling of Quercetin Derivatives. *11th International Scholars Conference*. 11(6). 1597-1609. <https://doi.org/10.35974/isc.v11i6.3709>
- Wilapangga, A., Noordam, E. R., & Yudianto, D., Nurfaidlillah, N., Amelia, E. A., Yunar, A. P., Putri, D. E. (2025). Analisis in Silico Pengaruh Kurkumin Terhadap Stabilitas Protein Frataxin. *JSSCR: Journal Syifa Science Clinical Research*. 7(1). <https://doi.org/10.37311/jsscr.v7i1.29588>