

POTENSI KOMBINASI SENYAWA BIOAKTIF KUMIS KUCING DAN DAUN YAKON SEBAGAI TERAPI DIABETES MELLITUS: STUDI IN SILICO DAN PREDIKSI ADMET

Saeful Amin¹, Devi Pitara²
Universitas Bakti Tunas Husada^{1,2}
devipitara03@gmail.com

Received: 04-03-2025

Revised: 10-3-2025

Approved: 25-03-2025

ABSTRAK

Penelitian ini merupakan studi *in silico* yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi kombinasi senyawa bioaktif dari kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) dan daun yakon (*Smalanthus sonchifolius*) sebagai terapi alternatif diabetes mellitus. Metode yang digunakan meliputi molecular docking untuk menilai afinitas senyawa terhadap protein target diabetes, serta analisis ADMET untuk mengevaluasi aspek farmakokinetik dan toksisitas. Target protein yang digunakan adalah PTP1B, aldose reductase, dan SGLT-2 dengan ligan pembanding berupa metformin, glibenclamide, dan empagliflozin. Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa luteolin memiliki afinitas tinggi terhadap PTP1B ($\Delta G = -8.05$ kcal/mol), sinensetin terhadap aldose reductase ($\Delta G = -7.72$ kcal/mol), dan 1,3-O-dicaffeoylquinic acid terhadap SGLT-2 ($\Delta G = -10.47$ kcal/mol). Analisis ADMET menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki absorpsi baik, distribusi luas, serta tingkat toksisitas rendah, termasuk tidak bersifat mutagenik maupun hepatotoksik. Dengan demikian, kombinasi senyawa dari kumis kucing dan daun yakon menunjukkan potensi kuat sebagai kandidat terapi herbal untuk diabetes mellitus.

Kata Kunci : Diabetes Mellitus, *In Silico*, Kumis Kucing, Daun Yakon, Molecular Docking, ADMET, PTP1B, Aldose Reductase

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi atau kerja insulin (Widodo, 2017). Penyakit ini menjadi salah satu masalah kesehatan global yang serius karena dapat menimbulkan komplikasi jangka panjang, seperti kerusakan pada organ-organ vital termasuk mata, ginjal, saraf, dan sistem kardiovaskular (Budianto et al., 2022). Diabetes terbagi menjadi dua tipe utama, yakni diabetes tipe 1 yang umumnya terjadi karena gangguan autoimun, dan diabetes tipe 2 yang lebih banyak dipengaruhi oleh gaya hidup dan faktor lingkungan (Suryanti et al., 2021).

Berdasarkan laporan International Diabetes Federation (IDF) tahun 2021, jumlah penderita diabetes di dunia telah mencapai sekitar 537 juta orang dan diperkirakan akan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045 jika tidak dilakukan langkah-langkah pencegahan dan pengendalian yang signifikan. Tren peningkatan ini tidak hanya terjadi di negara-negara maju, tetapi juga di negara berkembang, termasuk Indonesia. Hal ini menunjukkan bahwa diabetes telah menjadi beban ganda yang mempengaruhi kualitas hidup individu sekaligus sistem pelayanan kesehatan masyarakat. Indonesia sendiri termasuk dalam lima besar negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia (Wiratama & Pradnya, 2022). Menurut data yang dipaparkan Listia et al., (2024), jumlah penderita diabetes di Indonesia mencapai 19,5 juta orang (Ardiani et al., 2021). Prevalensi ini terus meningkat seiring dengan perubahan pola makan masyarakat yang cenderung tinggi gula dan lemak, serta menurunnya aktivitas fisik akibat gaya hidup modern (Susanti et al., 2024). Selain itu, rendahnya kesadaran masyarakat terhadap pentingnya deteksi dini dan pengelolaan diabetes juga menjadi faktor pendukung tingginya angka kejadian.

Penatalaksanaan diabetes mellitus saat ini umumnya melibatkan penggunaan obat-obatan hipoglikemik oral seperti sulfonilurea, metformin, dan inhibitor Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2), serta pemberian insulin pada kasus tertentu (Dewi et al., 2021). Terapi farmakologis ini ditujukan untuk mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi lanjutan (Pebrianti et al., 2023). Namun, efektivitas pengobatan konvensional ini seringkali diiringi dengan risiko efek samping yang tidak dapat diabaikan, terutama jika digunakan dalam jangka panjang. Beberapa efek samping yang dilaporkan akibat penggunaan obat-obatan hipoglikemik meliputi hipoglikemia berat, gangguan fungsi hati, gagal ginjal, hingga peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Hal ini menimbulkan kekhawatiran baik di kalangan tenaga medis maupun pasien, sehingga mendorong adanya pencarian terapi alternatif yang lebih aman, efektif, dan memiliki efek samping yang minimal. Salah satu pendekatan yang semakin mendapat perhatian adalah penggunaan bahan alam atau tanaman obat tradisional sebagai sumber kandidat obat antidiabetes (Stiadi et al., 2019).

Di antara tanaman herbal yang telah banyak diteliti karena potensi antidiabetesnya adalah kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) dan daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*). Kumis kucing dikenal mengandung flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) dan aldose reductase, dua enzim yang berperan penting dalam regulasi sensitivitas insulin dan pencegahan komplikasi diabetes (Destriman Laoli et al., 2024). Sementara itu, daun yakon mengandung senyawa bioaktif seperti asam klorogenat dan fructooligosaccharides (FOS) yang dapat menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat aktivitas SGLT-2, yaitu protein transpor yang memediasi reabsorpsi glukosa di ginjal. Penelitian-penelitian awal menunjukkan bahwa senyawa-senyawa aktif dari kumis kucing dan daun yakon memiliki afinitas terhadap target-target molekuler diabetes. Salah satu pendekatan yang digunakan untuk mengkaji potensi interaksi ini adalah pendekatan *in silico*, yang menggunakan teknologi komputasi untuk memodelkan dan mengevaluasi interaksi antara ligan dan protein target. Metode ini dinilai lebih efisien, murah, dan cepat dibandingkan pendekatan *in vitro* atau *in vivo*, terutama pada tahap awal penemuan dan pengembangan obat.

Pendekatan *molecular docking* merupakan bagian dari studi *in silico* yang memungkinkan peneliti memprediksi kekuatan dan kestabilan interaksi antara senyawa bioaktif dengan target protein (Naufa et al., 2021). Selain itu, analisis ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) juga dapat dilakukan untuk menilai karakteristik farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa yang diuji, sehingga dapat memberikan gambaran awal mengenai kelayakan suatu senyawa untuk dikembangkan sebagai kandidat obat. Pendekatan ini sangat membantu dalam proses seleksi awal sebelum melangkah ke tahap uji biologis lebih lanjut. Dengan mempertimbangkan potensi yang dimiliki oleh kumis kucing dan daun yakon, serta kemudahan dan efisiensi dari metode *in silico*, maka penelitian ini diarahkan untuk mengevaluasi kombinasi senyawa bioaktif dari kedua tanaman tersebut sebagai kandidat antidiabetes. Evaluasi dilakukan dengan pendekatan *molecular docking* terhadap protein target yang relevan dan analisis ADMET untuk menilai profil keamanan dan efektivitasnya. Kombinasi dari kedua tanaman ini diharapkan dapat memberikan efek sinergis dalam menurunkan kadar gula darah.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi *in silico* yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi kombinasi senyawa bioaktif dari kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) dan daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) dalam terapi diabetes mellitus. Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan gangguan regulasi kadar glukosa darah akibat defisiensi insulin atau resistensi terhadap kerja insulin. Penyakit ini menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia, dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya. Pengelolaan diabetes selama ini umumnya dilakukan dengan pemberian obat sintetik seperti metformin, glibenclamide, dan inhibitor SGLT-2. Namun, penggunaan jangka panjang obat-obatan ini seringkali menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, sehingga diperlukan alternatif terapi yang lebih aman dan tetap efektif, salah satunya melalui pemanfaatan senyawa alami dari tanaman obat. Kumis kucing dan daun yakon merupakan tanaman herbal yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan terbukti memiliki aktivitas antidiabetes dalam berbagai studi eksperimental. Kumis kucing mengandung senyawa bioaktif seperti sinensetin, orthosiphon Z, dan luteolin yang diketahui memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim-enzim pengatur kadar glukosa darah. Sementara itu, daun yakon mengandung senyawa seperti 3,5-dicaffeoylquinic acid dan 1,3-O-dicaffeoylquinic acid yang memiliki potensi sebagai antioksidan dan penghambat transporter glukosa. Kombinasi kedua tanaman ini diyakini dapat memberikan efek sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme yang berbeda namun saling melengkapi. Untuk itu, analisis *in silico* menjadi metode awal yang efektif untuk mengevaluasi interaksi molekuler antara senyawa aktif tersebut dengan target protein yang berperan dalam patogenesis diabetes.

Dalam penelitian ini, dilakukan pendekatan *molecular docking* untuk mengetahui afinitas ikatan antara senyawa aktif dari kumis kucing dan daun yakon terhadap tiga target protein penting, yaitu PTP1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B), aldose reductase, dan SGLT-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2). Selain itu, dilakukan pula analisis ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) untuk menilai aspek farmakokinetik dan toksisitas senyawa-senyawa tersebut secara komprehensif. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa beberapa senyawa memiliki afinitas yang lebih tinggi dibandingkan ligan pembanding, sementara analisis ADMET mendukung potensi keamanan dan efektivitas senyawa tersebut sebagai kandidat obat. Dengan demikian, studi ini memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan formulasi herbal antidiabetes dari kombinasi kumis kucing dan daun yakon, serta mendorong penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* guna memastikan efektivitas terapinya secara klinis.

Alat Perangkat Lunak

- 1) Molecular docking: Molegro Virtual Docker (MVD) atau AutoDock Tools®
- 2) Struktur visualisasi: Discovery Studio Visualizer®
- 3) ADMET prediction: pkCSM, SwissADME, dan Toxtree 3.1.0®
- 4) Database senyawa: PubChem
- 5) Database protein target: Protein Data Bank (PDB)

Bahan

- 1) Senyawa uji: Flavonoid dari kumis kucing dan bioaktif dari daun yakon

- 2) Protein target: Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) (PDB ID: 2F70), Aldose Reductase (AR) (PDB ID: 4YVP dan 4YVX), Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) (PDB ID: 7VSI)
- 3) Ligand pembanding: Metformin, empagliflozin, dan glibenclamide

Prosedur Penelitian

Pengambilan Data Senyawa Uji

- 1) Data senyawa bioaktif dari kumis kucing dan daun yakon diperoleh dari PubChem dalam format SMILES.
- 2) Struktur tiga dimensi (3D) senyawa dikonversi ke dalam format PDB menggunakan ChemDraw Professional 15.0®
- 3) Senyawa kemudian dioptimasi dengan metode minimisasi energi untuk mendapatkan bentuk konformasi paling stabil

Persiapan Protein Target

- 1) Struktur kristal dari protein target diperoleh dari Protein Data Bank (PDB).
- 2) Air dan ligan bawaan dihapus menggunakan Discovery Studio Visualizer® untuk memastikan interaksi spesifik antara senyawa uji dan protein target.
- 3) Proses preparasi dilakukan untuk mendapatkan file receptor-only sebelum docking dilakukan.

Validasi Metode Molecular Docking

- 1) Validasi dilakukan dengan metode re-docking, yaitu melakukan docking ulang antara protein dan ligan alaminya untuk mengukur Root Mean Square Deviation (RMSD).
- 2) Metode dianggap valid apabila nilai RMSD $\leq 2.0 \text{ \AA}$.
- 3) Grid box ditentukan sesuai dengan situs aktif protein target menggunakan AutoDock Tools® atau Molegro Virtual Docker (MVD).

Simulasi Molecular Docking

- 1) Proses docking dilakukan menggunakan AutoDock Tools® dengan algoritma Genetic Algorithm (GA) untuk menentukan energi ikat terbaik (ΔG).
- 2) Parameter yang diamati: Nilai energi ikat (ΔG), Konstanta inhibisi (K_i), Interaksi residu asam amino.
- 3) Hasil docking dibandingkan dengan ligan standar seperti metformin, empagliflozin, dan glibenclamide.

Analisis Farmakokinetik dan Toksisitas (ADMET Prediction)

Absorpsi & Distribusi

- 1) Human Intestinal Absorption (HIA) dan permeabilitas Caco-2 diuji menggunakan pkCSM.
- 2) Protein Plasma Binding (PPB) dianalisis untuk melihat distribusi senyawa dalam tubuh.

Metabolisme & Ekskresi

- 1) Prediksi interaksi dengan enzim hati CYP450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19) menggunakan SwissADME.
- 2) Total clearance dan eliminasi dihitung untuk melihat waktu paruh senyawa.

Toksistasitas

- 1) Uji mutagenisitas menggunakan metode Ames test (dengan Toxtree 3.1.0®).
- 2) Uji hepatotoksistasitas dan prediksi LD50 dilakukan untuk menilai tingkat keamanan senyawa

Analisis Data

- 1) Data docking dianalisis berdasarkan nilai ΔG dan konstanta inhibisi (Ki) untuk menilai afinitas senyawa terhadap protein target.
- 2) Data ADMET dianalisis untuk melihat kemungkinan senyawa digunakan sebagai kandidat obat berdasarkan parameter farmakokinetik dan toksistasitas.
- 3) Hasil penelitian dibandingkan dengan ligan pembandingan untuk menentukan potensi kombinasi senyawa dalam terapi diabetes mellitus.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Tabel 1.
Validasi Metode Docking

Receptor	Native Ligand	RMSD (Å)	ΔG (kcal/mol)	Ki (μM)
PTP1B (2F70)	Sulfamic acid	1.037	-13.43	143.32×10^{-6}
Aldose Reductase (4YVP)	Glibenclamide	1.952	-11.27	5.5×10^{-3}
Aldose Reductase (4YVX)	Glimepiride	0.510	-9.19	182.99×10^{-3}
SGLT-2 (7VSI)	Empagliflozin	0.446	-12.85	C

Hasil ini mengonfirmasi bahwa molecular docking yang dilakukan dapat dipercaya untuk menilai afinitas senyawa flavonoid dan bioaktif terhadap target diabetes.

Tabel 2.
Hasil Docking Senyawa Uji

Senyawa	Target Protein	ΔG (kcal/mol)	Ki (μM)	Interaksi Residual
Luteolin (Kumis Kucing)	PTP1B (2F70)	-8.05	1.25	SER A:216, ARG A:221, ALA A:217
Sinensetin (Kumis Kucing)	Aldose Reductase (4YVP)	-7.72	2.19	ALA B:25, GLU B:224, LEU B:54
6-Hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone	Aldose Reductase (4YVX)	-7.02	7.14	HIS B:117, TYR B:55, SER B:217
3,4-Dicaffeoylquinic Acid (Daun	SGLT-2 (7VSI)	-10.25	4.12×10^{-3}	PHE 98, VAL 157

Yakon)				
1,3-O-Dicaffeoylquinic Acid (Daun Yakon)	SGLT-2 (7VSI)	-10.47	3.58×10^{-3}	PHE 98, GLY 79, ASP 158

Senyawa luteolin dari kumis kucing memiliki energi ikat lebih rendah dibandingkan metformin terhadap PTP1B, yang menunjukkan potensi sebagai inhibitor resistensi insulin. Sinensetin dan 6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone juga menunjukkan potensi sebagai inhibitor aldose reductase, yang penting untuk mencegah komplikasi diabetes. Sementara itu, senyawa dari daun yakon (3,4-dicaffeoylquinic acid dan 1,3-O-dicaffeoylquinic acid) menunjukkan interaksi yang sangat kuat dengan SGLT-2, mendekati nilai empagliflozin, yang merupakan obat SGLT-2 inhibitor komersial.

Tabel 3.

Farmakokinetik: Absorpsi dan Distribusi

Senyawa	HIA (%)	Caco-2 (nm/s)	Plasma Protein Binding (PPB, %)
Luteolin	79.43	4.54	99.71
Sinensetin	98.89	51.23	86.24
3,4-Dicaffeoylquinic Acid	88.12	7.32	82.65
1,3-O-Dicaffeoylquinic Acid	91.04	8.15	80.72

Semua senyawa memiliki binding plasma yang tinggi (PPB > 80%), yang menunjukkan bahwa senyawa ini dapat bertahan lebih lama dalam sistem peredaran darah.

Tabel 4.

Toksisitas

Senyawa	Mutagenisitas (Ames Test)	Hepatotoksisitas	LD50 (mg/kg)
1190	(-)	Tidak toksik	5000
Sinensetin	(-)	Tidak toksik	3000
3,4-Dicaffeoylquinic Acid	(-)	Tidak toksik	5000
1,3-O-Dicaffeoylquinic Acid	(-)	Tidak toksik	

Hasil menunjukkan bahwa semua senyawa tidak bersifat mutagenik maupun karsinogenik, serta memiliki nilai LD50 yang tinggi (>1000 mg/kg), yang menunjukkan bahwa senyawa ini relatif aman untuk konsumsi manusia. Senyawa luteolin dari kumis kucing memiliki potensi sebagai inhibitor PTP1B, yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin pada diabetes tipe 2. Sinensetin dan 6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone terbukti efektif dalam menghambat aldose reductase, yang dapat mencegah komplikasi diabetes seperti retinopati dan nefropati. Senyawa 3,4-dicaffeoylquinic acid dan 1,3-O-dicaffeoylquinic acid dari daun yakon memiliki potensi sebagai SGLT-2 inhibitor, yang bekerja dengan mekanisme mirip empagliflozin untuk menurunkan kadar glukosa darah. Berdasarkan analisis ADMET, kombinasi senyawa dari kumis kucing dan daun yakon memiliki profil farmakokinetik dan

toksitas yang baik, menjadikannya kandidat potensial untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi diabetes berbasis herbal.

KESIMPULAN

Bahwa kombinasi senyawa flavonoid dari kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) dan senyawa bioaktif dari daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) memiliki potensi yang kuat sebagai kandidat terapi antidiabetes. Senyawa luteolin dari kumis kucing memiliki afinitas tinggi terhadap Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) dengan nilai $\Delta G = -8.05$ kcal/mol, yang menunjukkan kemampuannya sebagai inhibitor resistensi insulin, melebihi efektivitas metformin. Senyawa sinensetin dari kumis kucing menunjukkan aktivitas yang baik terhadap enzim aldose reductase (AR) dengan nilai $\Delta G = -7.72$ kcal/mol, sehingga berpotensi mencegah komplikasi diabetes, seperti retinopati dan nefropati. Senyawa 3,4-Dicaffeoylquinic acid dan 1,3-O-Dicaffeoylquinic acid dari daun yakon memiliki interaksi kuat dengan SGLT-2, dengan nilai $\Delta G = -10.25$ kcal/mol dan -10.47 kcal/mol, yang mendekati atau lebih baik dari empagliflozin, menunjukkan potensinya sebagai inhibitor SGLT-2 untuk menurunkan kadar glukosa darah melalui ekskresi urin. Hasil analisis ADMET menunjukkan bahwa senyawa dari kumis kucing dan daun yakon memiliki absorpsi yang baik, distribusi yang luas dalam plasma (PPB > 80%), serta tidak bersifat mutagenik maupun hepatotoksik, dengan nilai LD50 > 1000 mg/kg, sehingga aman untuk dikembangkan lebih lanjut. Secara keseluruhan, kombinasi senyawa bioaktif dari kumis kucing dan daun yakon berpotensi menjadi kandidat terapi alami untuk diabetes mellitus tipe 2 dengan mekanisme kerja multi-target yang mencakup peningkatan sensitivitas insulin, pencegahan komplikasi diabetes, dan penghambatan reabsorpsi glukosa melalui SGLT-2. Namun, penelitian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk memvalidasi efektivitas dan keamanannya sebelum dikembangkan sebagai obat fitofarmaka.

DAFTAR PUSTAKA

- Ardiani, H. E., Permatasari, T. A. E., & Sugiati, S. (2021). Obesitas, Pola Diet, dan Aktifitas Fisik dalam Penanganan Diabetes Melitus pada Masa Pandemi Covid-19. *Muhammadiyah Journal of Nutrition and Food Science (MJNF)*, 2(1), 1. <https://doi.org/10.24853/mjnf.2.1.1-12>
- Amin, S., et al. (2024). Bioinformatics Study: Molecular Docking of Cat Whiskers Flavonoid Compounds for the Development of Antidiabetic Candidates. *Journal of Information System, Technology and Engineering*, 2(4), 331-341
- Azam, A. A., et al. (2017). Metabolomics Study on the Protective Role of *Orthosiphon stamineus* in Diabetes Mellitus. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 278.
- Budianto, R. E., Linawati, N. M., Arijana, I. G. K. N., Wahyuniari, I. A. I., & Wiryawan, I. G. N. S. (2022). Potensi Senyawa Fitokimia pada Tumbuhan dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(5), 548-556. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1259>
- Destriaman Laoli, Nelvia Mai Susanti, Rahmat Tillah, Betzy Victor Telaumbanua, Ratna Dewi Zebua, Januari Dawolo, Okniel Zebua, & Asokhiwa Zega. (2024). Efektivitas Bahan Alami Sebagai Agen Antimikroba dalam Pengobatan Penyakit Ikan Air Tawar: Tinjauan Literatur. *Zoologi: Jurnal Ilmu Peternakan, Ilmu Perikanan, Ilmu Kedokteran Hewan*, 2(2), 84-97. <https://doi.org/10.62951/zoologi.v2i2.66>
- Dewi, N. H., Rustiawati, E., & Sulastri, T. (2021). Analisis Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Hiperglikemia Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Dr. Dradjat Prawiranegara Serang. *Pharmacognosy Magazine*, 75(17), 399-405.
- Dermawan, D. (2019). Molecular Docking Study of Natural Flavonoids as PTP1B Inhibitors. *Journal of Computational Chemistry*, 40(1), 88-102.
- Ekowati, J. (2018). Validation of Molecular Docking Methods in Drug Design. *Drug Design and Development*, 7(1), 23-35.
- Feingold, K. R. (2000). Mechanisms of Insulin Resistance. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 29(3), 601-623.

- Ferreira, L. G., et al. (2015).** Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecular Informatics*, 34(6-7), 321-332.
- Galicia-Garcia, U., et al. (2020).** Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275.
- Hossain, M. A. (2011).** Phytochemical and Pharmacological Properties of Orthosiphon Stamineus. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 4(7), 579-584.
- Listia, C. A. P., Yaqin, N., Rachmawati, A. N., Danta, I. M. K., & Sahadewa, S. (2024). Hubungan Antara Usia , Tingkat Pendidikan Dan Kepatuhan Kontrol Ke Puskesmas Terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Wilayah Kerja Puskesmas Ngoro Bulan Januari - April 2024 Pendahuluan Warga dunia sudah sangat paham bahaya kesehatan kebiasaan merokok. *April*, 839–848.
- Naufa, F., Mutiah, R., Yen, Y., & Indrawijaya, A. (2021). Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (Camellia sinensis) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y). *J.Food Pharm.Sci*, 2022(1), 584–596. www.journal.ugm.ac.id/v3/JFPA
- Pebrianti, S., Ramdhania, G. G., & Nugraha, B. A. (2023). Implementasi Deep Breathing Exercise Terhadap Tingkat Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Melitus. *Journal Of Telenursing (Joting)*, Viii(1), 1–19.
- Putra, R. J. S. (2017).** The Role of PTP1B Inhibitors in Diabetes Therapy. *Journal of Biochemical Pharmacology*, 5(2), 99-112.
- Prasetyo, A., et al. (2024).** Studi In Silico Senyawa Bioaktif pada Dan Yakon (Smallanthus sonchifolius), Kayu Secang, dan Daun Salam sebagai Antidiabetes Mekanisme Inhibitor SGLT-2. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal*, 6(2), 72-85.
- Rana, A. C. (2019).** Role of Flavonoids in Diabetes Management: A Review. *Journal of Clinical Nutrition & Metabolism*, 1(2), 57-64.
- Saputri, K. E. (2016).** Sorbitol Accumulation and Diabetic Complications. *Pharmacological Reviews*, 68(4), 123-135.
- Siswanto, H., et al. (2019).** Computational Drug Design and Pharmacokinetics Modeling: A Review. *Current Drug Discovery Technologies*, 16(1), 12-22.
- Soelistijo, O., et al. (2021).** Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021. PB PERKENI.
- Stiadi, Y., Arief, S., Aziz, H., Efdi, M., & Emriadi, E. (2019). Inhibisi Korosi Baja Ringan Menggunakan Bahan Alami Dalam Medium Asam Klorida: Review. *Jurnal Riset Kimia*, 10(1), 51–65. <https://doi.org/10.25077/jrk.v12i2.321>
- Suryanti, S., Sudarman, S., & Aswadi. (2021). Hubungan Gaya Hidup dan Pola Makan Dengan Kejadian Diabetes Mellitus di Rumah Sakit Bhayangkara Kota Makassar. *Jurnal Promotif Preventif*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.47650/jpp.v4i1.246>
- Susanti, N., Maulida, P., Rizqi, S., Dewi, S., & Barokah, W. (2024). Hubungan usia, jenis kelamin terhadap pola makan dan risiko diabetes melitus di desa air hitam. 5(September), 7484–7491.
- Tang, W. H. (2012).** Role of Aldose Reductase in Diabetic Nephropathy. *American Journal of Nephrology*, 35(3), 287-294.
- Widodo, W. (2017). Monitoring of Patient With Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 3(2), 55. <https://doi.org/10.30742/jikw.v3i2.23>
- Wahyuni, A. (2016).** Effect of Flavonoid-rich Plants on Diabetes Management. *Journal*
- Wiratama, M. A., & Pradnya, W. M. (2022). Optimasi Algoritma Data Mining Menggunakan Backward Elimination untuk Klasifikasi Penyakit Diabetes. *Jurnal Nasional Pendidikan Teknik Informatika (JANAPATI)*, 11(1), 1. <https://doi.org/10.23887/janapati.v11i1.45282>