

***A Literature Review of Bioactive Compounds as Enzyme Inhibitors in Diabetes Mellitus Therapy***

Saeful Amin<sup>1</sup>, Laela Sonia Agustin<sup>2</sup>

Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Email Korespondensi Penulis: [laelasoniaa@gmail.com](mailto:laelasoniaa@gmail.com)

***Abstract***

*Diabetes mellitus is a long-term metabolic condition marked by elevated blood glucose levels, which can result from inadequate insulin production or resistance to insulin action. One therapeutic approach for diabetes is to inhibit key enzymes involved in the regulation of blood glucose levels, such as Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2), Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ), Aldose Reductase (AR), and Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B). Various bioactive compounds from natural sources have shown potential as inhibitors of these enzymes. Studies conducted through in silico, in vitro, and in vivo methods have demonstrated that flavonoids, terpenoids, and polyphenols from plants such as *Caesalpinia crista* L., *Smallanthus sonchifolius*, *Caesalpinia sappan* L., *Syzygium polyanthum*, *Crocus sativus* L., and *Orthosiphon stamineus* Benth. interact strongly with the target enzymes. Compounds such as 3,4-dicaffeoylquinic acid, kaempferol-7-O-glucoside, luteolin, quercetin, and sinensetin exhibit high affinity and pharmacological effects in lowering blood glucose levels. This article reviews recent studies on the molecular mechanisms of bioactive compounds as enzyme inhibitors for diabetes and in silico approaches for the development of safer and more effective therapies.*

*Keywords: Diabetes melitus, enzyme inhibitors, bioactive compounds, in silico*

***Literatur Review : Senyawa Bioaktif sebagai Inhibitor Enzim Diabetes Melitus***

Saeful Amin<sup>1</sup>, Laela Sonia Agustin<sup>2</sup>

Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Email Korespondensi Penulis: [laelasoniaa@gmail.com](mailto:laelasoniaa@gmail.com)

**Abstrak**

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik jangka panjang yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah, yang dapat disebabkan oleh kurangnya produksi insulin atau resistensi terhadap kerja insulin. Salah satu pendekatan dalam terapi diabetes adalah dengan menghambat enzim penting yang mengatur kadar glukosa darah, seperti Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2), Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ), Aldosa Reduktase (AR), dan Protein Tirosin Fosfatase 1B (PTP1B). Berbagai senyawa bioaktif dari sumber alam telah menunjukkan potensi sebagai inhibitor enzim-enzim tersebut. Studi in silico, in vitro dan in vivo yang dilakukan menunjukkan bahwa senyawa flavonoid, terpenoid, dan polifenol dari tanaman seperti *Caesalpinia crista* L., *Smallanthus sonchifolius*, *Caesalpinia sappan* L., *Syzygium polyanthum*, *Crocus sativus* L., dan *Orthosiphon stamineus* Benth. berinteraksi secara kuat dengan target enzim. Senyawa seperti 3,4-Dicaffeoylquinic acid, kaempferol-7-O-glucoside, luteolin, quercetin, dan sinensetin menunjukkan afinitas tinggi serta efek farmakologis dalam menurunkan kadar glukosa darah. Artikel ini merangkum studi terbaru mengenai mekanisme kerja senyawa bioaktif sebagai inhibitor enzim diabetes dan pendekatan in silico untuk pengembangan terapi yang lebih aman dan efektif.

Kata kunci: Diabetes melitus, inhibitor enzim, senyawa bioaktif, in silico

## PENDAHULUAN

Dalam dunia kesehatan, penelitian dan inovasi dalam bidang farmasi dan kedokteran terus berkembang untuk meningkatkan efektivitas pengobatan serta kualitas hidup pasien. Salah satu aspek penting dalam pengembangan ilmu farmasi adalah eksplorasi bahan aktif alami yang memiliki potensi sebagai agen terapi. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa senyawa bioaktif yang terkandung dalam tanaman obat dapat berperan signifikan dalam pengobatan berbagai penyakit.

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang prevalensinya terus meningkat secara global. Laporan dari IDF (2021) menyebutkan bahwa terdapat sekitar 537 juta penderita diabetes secara global pada tahun 2021, dan angka ini diproyeksikan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045. Di Indonesia sendiri, tercatat 10,7 juta orang penderita pada tahun 2019 (Kemenkes RI, 2020) menjadikannya negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di Asia Tenggara.

Penyakit ini ditandai oleh kadar glukosa darah tinggi (hiperglikemia), yang disebabkan oleh gangguan produksi insulin atau resistensi insulin pada sel target (Amin et al., 2024). Jika tidak ditangani dengan baik, DM dapat menyebabkan komplikasi serius seperti nefropati, retinopati, neuropati, serta penyakit kardiovaskular, kebutaan

bahkan kematian (Amin et al., 2023; Sagitasa et al., 2021).

Beberapa tanaman telah digunakan dalam pengobatan diabetes berdasarkan pengetahuan tradisional dan laporan ilmiahnya. Diabetes umumnya dapat dikendalikan melalui olahraga teratur dan pola makan yang seimbang (Raut, 2016). Pengobatan DM tidak hanya bergantung pada terapi sintetik, namun masyarakat kini mulai beralih ke terapi alami berbasis bahan alam karena harga obat sintetik yang mahal dengan efek samping yang ditimbulkan (Adelina, 2020; Amin et al., 2024).

Berbagai senyawa bioaktif dari tanaman telah dikaji potensinya sebagai agen antidiabetes melalui mekanisme penghambatan enzim metabolisme glukosa, seperti Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2), Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ), Aldosa Reduktase (AR), dan Protein Tirosin Fosfatase 1B (PTP1B) (Amin et al., 2023; Amin et al., 2024; Afriana & Dewi, 2022).

Studi *in silico* menunjukkan bahwa berbagai senyawa bioaktif dari bahan alam memiliki potensi sebagai inhibitor enzim-enzim tersebut, sehingga dapat dikembangkan sebagai agen terapi antidiabetik yang lebih aman dan efektif dibandingkan dengan obat sintetik yang tersedia saat ini (Amin et al., 2024).

Amin et al. (2024) melaporkan bahwa flavonoid dari tanaman kumis kucing mampu menghambat enzim PTP1B dan Aldose Reductase melalui

afinitas molekuler yang kuat. Senyawa seperti luteolin, sinensetin, dan quercetin dalam tanaman ini terbukti dapat menghambat aktivitas enzim yang berperan dalam resistensi insulin dan komplikasi diabetes. Afriana & Dewi (2022) menunjukkan bahwa senyawa dalam saffron berinteraksi kuat dengan reseptor GSK-3 $\beta$  yang berperan dalam regulasi sinyal insulin dan metabolisme glukosa. Penambatan molekul menunjukkan bahwa kaempferol-7-O-glucoside memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor ini, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes.

Selain itu, hasil dari penelitian yang telah dilakukan oleh Amin et al., (2023). menunjukkan bahwa senyawa dari Daun Yacon (*Smallanthus sonchifolius*), Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.), dan Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menghambat aktivitas SGLT-2, yang berperan dalam reabsorpsi glukosa di ginjal. Studi ini menunjukkan bahwa 3,4-Dicaffeoylquinic acid memiliki stabilitas interaksi terbaik dalam penghambatan enzim tersebut, sehingga dapat berkontribusi dalam terapi diabetes tipe 2 dengan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin dan berpotensi sebagai SGLT-2 inhibitor karena senyawa 3,4-Dicaffeoylquinic acid merupakan senyawa yang stabil berinteraksi dengan enzim Sodium glucose co-transporter-2 dan tidak menyebabkan hepatotoksik.

Berdasarkan berbagai hasil penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa bioaktif dari bahan alam memiliki potensi besar sebagai inhibitor enzim yang berperan dalam diabetes melitus. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk merangkum berbagai studi terkini mengenai mekanisme kerja senyawa bioaktif dalam menghambat enzim terkait diabetes, pendekatan *in silico* dalam analisis molekuler, serta peluang pengembangan senyawa ini sebagai agen terapi antidiabetik yang lebih aman dan efektif.

## METODE PENELITIAN

### Sumber dan Kriteria Pemilihan

#### Literatur

Penelitian ini merupakan kajian pustaka (literature review) yang dilakukan melalui tahapan: (1) pencarian literatur melalui Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect dengan kata kunci tertentu; (2) seleksi artikel berdasarkan relevansi dan kualitas; dan (3) analisis isi menggunakan pendekatan deskriptif dan komparatif.

#### Kriteria inklusi:

1. Artikel 10 tahun terakhir (2014–2024)
2. Studi tentang inhibitor enzim SGLT-2, GSK-3 $\beta$ , AR, dan PTP1B
3. Studi *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo*
4. Artikel yang telah terindeks SINTA atau jurnal internasional bereputasi

## Metode Analisis dan Penyusunan Data

Data yang diperoleh dari literatur dianalisis dengan pendekatan deskriptif dan komparatif untuk:

1. Mengidentifikasi senyawa bioaktif dari berbagai sumber alam yang memiliki potensi sebagai inhibitor enzim diabetes.
2. Menganalisis mekanisme kerja senyawa dalam menghambat enzim target menggunakan metode *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo*.
3. Membandingkan efektivitas dan potensi farmakologis berbagai senyawa bioaktif yang telah diteliti dalam berbagai jurnal.
4. Menganalisis berbagai aspek farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa bioaktif untuk menilai potensi pengembangannya sebagai agen terapi diabetes.

Hasil analisis yang didapatkan kemudian disusun secara sistematis dalam bentuk review untuk memberikan wawasan komprehensif mengenai peran senyawa bioaktif sebagai inhibitor enzim diabetes dan potensinya dalam pengembangan obat herbal atau sintetik yang lebih efektif dan aman.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Peran Senyawa Bioaktif sebagai Inhibitor Enzim dalam Terapi Diabetes

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang disebabkan

oleh ketidakseimbangan produksi insulin atau resistensi insulin, yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah (Amin et al., 2023). Beberapa enzim berpengaruh dalam metabolisme glukosa dan menjadi target utama dalam pengembangan terapi antidiabetik, termasuk Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ), Aldose Reductase (AR), dan Protein Tirosin Fosfatase 1B (PTP1B).

### 1. Inhibisi GSK-3 $\beta$ untuk Regulasi Metabolisme dari Glukosa

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Afriana & Dewi (2022) menunjukkan bahwa senyawa dari Saffron (*Crocus sativus L.*), khususnya kaempferol-7-O-glucoside, memiliki afinitas tinggi terhadap GSK-3 $\beta$ . GSK-3 $\beta$  berperan dalam menghambat produksi glikogen di hati; oleh karena itu, inhibisi terhadap enzim ini dapat meningkatkan efektivitas kerja insulin dan membantu mengatur kadar glukosa darah. *Molecular docking* merupakan komputasi untuk memprediksi suatu hubungan apakah senyawa tersebut mempunyai aktifitas sebelum diujikan (Saputri et al., 2016). Hasil *molecular docking* dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kaempferol-7-O-glucoside memiliki nilai energi pengikatan sebesar -11,5 kkal/mol, lebih baik dibandingkan ligan pembanding. Ini menunjukkan bahwa senyawa ini berpotensi menjadi kandidat inhibitor GSK-3 $\beta$  yang efektif.

## **2. Inhibisi dari Aldose Reductase dalam Pencegahan terjadinya Komplikasi pada penyakit**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Amin et al., (2024) senyawa flavonoid dari tanaman Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) yang memiliki potensi dalam menghambat Aldose Reductase (AR) dan PTP1B. Enzim Aldose Reductase mengkatalisis konversi glukosa menjadi sorbitol dalam jalur poliol. Kelebihan sorbitol dapat memicu berbagai komplikasi diabetes, termasuk kerusakan saraf dan lensa mata. Enzim ini juga terdapat di beberapa bagian tubuh yang bertanggung jawab dalam pembentukan fruktosa dan glukosa. Peningkatan aktivitas aldose reductase dalam tubuh, dapat memicu peningkatan konsentrasi gula darah pada pasien diabetes sehingga insulin menjadi tidak sensitif (Saputri et al., 2016). Studi ini menemukan bahwa senyawa luteolin dan sinensetin memiliki aktivitas penghambatan yang lebih tinggi terhadap AR dibandingkan inhibitor sintetik.

## **3. Inhibisi Enzim PTP1B untuk Meningkatkan Sensitivitas pada Insulin**

PTP1B adalah suatu enzim yang dapat menghambat jalur sinyal insulin, sehingga dapat meningkatkan resistensi insulin. Studi *in silico* yang telah dilakukan oleh Amin et al., (2024) menunjukkan bahwa quercetin dan sinensetin dari Kumis Kucing memiliki

afinitas tinggi terhadap enzim PTP1B, dengan nilai energi pengikatan lebih rendah dibandingkan ligan alami. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut berpotensi meningkatkan efektivitas dari insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah.

## **4. Aktivitas Antidiabetik Infus Biji Kemrunggi (*Caesalpinia crista* L.) pada Tikus Albino**

Studi *in vivo* yang dilakukan Amin dan Pratiwi (2018) melaporkan bahwa infus biji kemrunggi (*Caesalpinia crista* L.) dengan konsentrasi 20% menunjukkan aktivitas antidiabetik yang signifikan pada tikus albino, ditandai dengan penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian perlakuan.

## **Validasi *In Silico* terhadap Studi *In Vitro***

Pendekatan *in silico* telah terbukti efisien dalam skrining senyawa potensial sebelum dilakukan uji *in vitro* atau *in vivo*. Afriana & Dewi (2022), menunjukkan bahwa hasil *molecular docking* sejalan dengan hasil uji *in vitro*, karena kaempferol-7-O-glucoside mampu menurunkan kadar glukosa darah pada model hewan. Amin et al. (2024), menyebutkan bahwa flavonoid dari Kumis Kucing tidak hanya memiliki potensi sebagai inhibitor enzim diabetes, tetapi juga menunjukkan profil farmakokinetik yang baik, dengan bioavailabilitas tinggi dan risiko toksisitas yang rendah.

Hasil *molecular docking* yang dilaporkan oleh Saputri et al. (2016)

menunjukkan bahwa metode ini efektif sebagai tahap awal skrining senyawa antidiabetes, karena hasilnya konsisten dengan uji *in vitro* dan *in vivo*.

### Perbandingan Efektivitas Senyawa Bioaktif terhadap Target Enzim

**Tabel 1. Perbandingan Potensi Aktivitas Senyawa Bioaktif pada berbagai Tanaman**

| Senyawa Bioaktif         | Sumber Tanaman                                      | Target Enzim  | Metode                               | Potensi Aktivitas                                    |
|--------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Kaempferol-7-O-glucoside | Saffron ( <i>Crocus sativus</i> L.)                 | GSK-3 $\beta$ | <i>In silico</i> dan <i>in vitro</i> | Potensi tinggi dalam regulasi metabolisme glukosa    |
| Luteolin                 | Kumis Kucing ( <i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.) | AR, PTP1B     | <i>In silico</i>                     | Penghambatan kuat terhadap enzim komplikasi diabetes |
| Quercetin                | Kumis Kucing, Daun Salam                            | PTP1B         | <i>In silico</i>                     | Meningkatkan sensitivitas insulin                    |
| Sinensetin               | Kumis Kucing ( <i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.) | AR, PTP1B     | <i>In silico</i>                     | Menunjukkan interaksi kuat dengan target enzim       |

Berdasarkan Tabel 1 yang diadaptasi dari Amin et al. (2023), Afriana & Dewi (2022), dan Saputri et al. (2016), dapat disimpulkan bahwa kaempferol-7-O-glucoside, luteolin, quercetin, dan sinensetin memiliki afinitas tinggi terhadap target enzim yang berperan dalam patogenesis penyakit diabetes melitus.

Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT-2) merupakan salah satu enzim yang berperan penting dalam proses reabsorpsi glukosa pada ginjal, khususnya di tubulus proksimal. Enzim

ini menjadi target dalam terapi diabetes karena penghambatannya dapat mencegah glukosa kembali diserap ke dalam darah. Dengan demikian, lebih banyak glukosa dikeluarkan melalui urin. Tidak seperti mekanisme insulin, kerja inhibitor SGLT-2 tidak bergantung langsung pada kadar insulin, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan risiko hipoglikemia yang lebih rendah. Selain itu, efek samping positif seperti penurunan berat badan (Abbas et al., 2019).

Selain pendekatan *in silico*, validasi terhadap efektivitas senyawa juga dilakukan melalui uji *in vivo* pada

model hewan, untuk mengamati secara langsung respons fisiologis terhadap senyawa yang diuji.

### **Prospek Pengembangan Senyawa Bioaktif sebagai Terapi Antidiabetes**

Senyawa fitokimia yang terkandung dalam berbagai tanaman seperti flavonoid telah terbukti memiliki khasiat dalam menurunkan kadar glukosa darah pasien DM tipe 1 dan 2 (Budianto et al., 2022).

Senyawa terpenoid juga telah terbukti mampu memengaruhi berbagai jalur metabolik terkait glukosa dan insulin. Mekanisme kerja senyawa tersebut meliputi penghambatan enzim pencernaan karbohidrat seperti  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase, peningkatan sensitivitas insulin, serta pengurangan stres oksidatif dan peradangan yang berkaitan dengan resistensi insulin (Anshika et al., 2022).

Meskipun senyawa bioaktif dari bahan alam memiliki potensi besar dalam terapi diabetes, masih ada beberapa tantangan yang perlu diatasi sebelum dapat digunakan secara klinis. Salah satu kendala utama adalah rendahnya bioavailabilitas yang menyebabkan efektivitas terapeutiknya terbatas ketika dikonsumsi secara oral dan untuk mengatasi hal tersebut, pendekatan teknologi dan penelitian lanjutan dengan penggunaan teknologi nanoformulasi dapat meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan absorpsi

senyawa bioaktif di dalam tubuh (Shahzad et al., 2023).

Dengan terus berkembangnya pemahaman mengenai senyawa bioaktif serta dukungan dari studi klinis yang memadai, aplikasi bahan alam sebagai terapi komplementer atau bahkan utama dalam pengobatan diabetes tampak semakin menjanjikan ke depannya.

### **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil literature review ini dapat disimpulkan bahwa senyawa bioaktif dari bahan alam memiliki potensi besar sebagai inhibitor enzim yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan komplikasi pada penyakit diabetes melitus. Senyawa dari Kumis Kucing (Luteolin, Sinensetin, Quercetin) lebih berperan dalam menghambat enzim yang terlibat dalam komplikasi diabetes dan resistensi insulin, sehingga cocok dikembangkan sebagai terapi tambahan untuk diabetes tipe 2 dengan risiko komplikasi tinggi. Senyawa dari Saffron (Kaempferol-7-O-glucoside) lebih spesifik dalam menghambat GSK-3 $\beta$ , yang berperan dalam sintesis glikogen, sehingga lebih cocok untuk mengontrol kadar glukosa darah secara langsung begitupun dengan senyawa dari Daun Yacon (*Smallanthus sonchifolius*), Kayu Secang

(*Caesalpinia sappan* L.), dan Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) yang dapat menghambat aktivitas SGLT-2, dan berperan dalam reabsorpsi glukosa di ginjal dengan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin dan infus dari biji kemrungsi (*Caesalpinia crista* L.) pada dosis 20% terbukti efektif untuk menurunkan tingkat glukosa pada tikus juga mampu menurunkan serum ALT pada tikus dengan tingkat hiperglikemik dengan dosis 10-30%. Kajian ini mendukung pengembangan terapi antidiabetes berbasis bahan alam sebagai alternatif yang lebih aman dan ekonomis.

#### SARAN

Berdasarkan hasil kajian ini, disarankan agar dilakukan penelitian lanjutan yang difokuskan pada validasi efektivitas senyawa bioaktif melalui uji praklinis dan klinis, untuk memastikan keamanan serta potensi terapeutiknya secara menyeluruh pada manusia. Penerapan teknologi seperti nanoenkapsulasi atau sistem pelepasan terkontrol dapat menjadi solusi untuk mengoptimalkan kinerja senyawa bioaktif sebagai agen terapi antidiabetik yang efektif dan aman.

#### DAFTAR PUSTAKA

Abbas, G., Al Harrasi, A., Hussain, H., Hamaed, A., & Supuran, C. T. (2019). The management of diabetes mellitus—Imperative role of natural products against dipeptidyl peptidase-4,  $\alpha$ -glucosidase, and sodium-dependent glucose co-

transporter 2 (SGLT2). *Bioorganic Chemistry*, 86, 305–315.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.02.002>

Adelina, R. (2020). Simulasi docking molekuler senyawa potensial tanaman *Justicia gendarussa* Burm.f. sebagai antidiabetes. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 48(2), 117–122.  
<https://doi.org/10.22435/bpk.v48i2.3139>

Afriana, D., & Dewi, C. (2022). An *in silico* study of compounds from *Crocus sativus* L. towards Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3 $\beta$ ) receptors as an antidiabetic. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 1(5), 188-201.  
<https://doi.org/10.54883/jpmw.v1i5.4>

Amin, S., Prasetyo, A., Mumpuni E., Rahmadhani, S H. (2023). Analisis *in silico* senyawa bioaktif dari daun Yacon (*Smallanthus sonchifolius*), Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.), dan Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai inhibitor SGLT-2 dalam terapi diabetes mellitus. *Jurnal Kimia Medisinal*, 3(1), 45-58.

Amin, S., Prasetiawati, R., & Rusdaita, F. C. (2024). Senyawa untuk pengembangan kandidat antidiabetik: Studi bioinformatika docking molekuler flavonoid kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) terhadap enzim PTP1B dan Aldose Reductase. *Jurnal Sistem*

- Informasi, Teknologi dan Rekayasa*, 2(4),331-341.  
<https://doi.org/10.61487/jiste.v2i4.112>
- Amin, S., Cahya, N. A., Rachmat, S. W., Adri, & Amelya, I. N. (2024). *Tanaman lingkungan sebagai penyembuhan penyakit*. PT Sonpedia Publishing Indonesia. ISBN: 978-623-514-105-3.
- Amin, S., & Pratiwi, N. (2018). Aktivitas antidiabetik infus biji kemrungg (Caesalpinia crista L.) pada tikus albino (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) hiperglikemik. *Jurnal Internasional Penelitian Farmasi*, 10(4).
- Anshika, Singh, S., & Dutt, R. (2022). Plant bioactive compounds and their mechanistic approaches in the treatment of diabetes: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1), 18.  
<https://doi.org/10.1186/s43094-022-00443-3>
- 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 tanaman dalam menurunkan kadar glukosa darah pada diabetes melitus*. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 4(5).
- IDF. (2021). *IDF Diabetes Atlas (10th ed.)*. <https://diabetesatlas.org/>
- Kemenkes RI. (2018). *Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- <https://www.litbang.kemkes.go.id>
- Kemenkes RI. (2020). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa*.
- Raut, N. A. (2016). Selected bioactive natural products for diabetes mellitus. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 48, pp. 287–322).  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63602-7.00009-6>
- Sagitasa, S., Elizabeth, K., Sulaeman, L. I., Rafasafly, A., Syafra, D. W., Kristande, A., & Muchtaridi, M. (2021). *Studi in silico senyawa aktif daun Singawalang (Petiveria alliacea) sebagai penurun kadar glukosa darah untuk pengobatan penyakit diabetes melitus tipe-2*. *Chimica et Natura Act*, 9(2), 58-66  
<https://doi.org/10.24198/cna.v9.n2.34083>
- Shahzad, N., Khan, W., Ali, A., Aschner, M., Khan, H., & Akbar, S. (2023). Therapeutic strategy of biological macromolecules based natural bioactive compounds of diabetes mellitus and future perspectives: A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1204423.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1204423>
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking molekular potensi anti diabetes

melitus tipe 2 turunan zerumbon sebagai inhibitor aldosa reduktase dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Act*, 4(1), 16-20

World Health Organization (WHO). (2016). *Global report on diabetes*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>