

Potensi Flavonoid dari Tanaman Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus*) Sebagai Kandidat Antidiabetes melalui Inhibisi Protein Tyrosine Phosphatase 1B dan Aldose Reductase

*Potential of Flavonoids from Cat's Whiskers Plant (*Orthosiphon stamineus*) as Antidiabetic Candidates through Inhibition of Tyrosine Phosphatase 1B and Aldose Reductase Proteins*

Saeful Amin¹, Galih Hamdani Riansyah^{2*}, Adi Budi Ramadhan³

^{1,2,3} Universitas Bakti Tunas Husada, Jl. Letjen Mashudi No.20, Setiaratu, Kec. Cibeureum, Kab. Tasikmalaya, Jawa Barat 46196, Indonesia,
Email: hamdanirgalih@gmail.com

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh gangguan regulasi kadar glukosa darah. Enzim Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) dan Aldose Reductase diketahui berperan penting dalam perkembangan resistensi insulin dan komplikasi diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa flavonoid dari *Orthosiphon stamineus* sebagai inhibitor ganda terhadap kedua enzim tersebut secara *in silico*. Metode penelitian meliputi skrining fitokimia senyawa flavonoid yang dilaporkan terdapat dalam *O. stamineus*, dilanjutkan dengan validasi dan molecular docking menggunakan perangkat lunak PyRx terhadap struktur kristal PTP1B (PDB ID: 1AAX) dan Aldose Reductase (PDB ID: 1AH3). Validasi docking dilakukan melalui re-docking ligan native dengan nilai RMSD < 2 Å. Analisis interaksi ligan-protein dilakukan dengan Discovery Studio, sementara evaluasi farmakokinetik dan toksisitas dilakukan menggunakan SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II. Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa sinensetin dan salvigenin memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap PTP1B dan Aldose Reductase, dengan nilai binding affinity masing-masing -9,4 dan -8,4 kkal/mol. Interaksi kedua senyawa dengan residu penting pada situs aktif enzim menunjukkan potensi penghambatan yang kuat. Uji farmakokinetik menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memenuhi aturan Lipinski dan memiliki profil ADME yang mendukung, seperti daya absorpsi yang baik dan potensi penetrasi sawar darah otak. Analisis toksisitas menunjukkan bahwa senyawa kandidat tergolong tidak toksik (kelas toksisitas III-IV) dan aman digunakan secara oral. Senyawa flavonoid dari *O. stamineus*, khususnya sinensetin dan salvigenin, menunjukkan potensi kuat sebagai inhibitor ganda PTP1B dan Aldose Reductase. Penelitian ini mendukung pengembangan lebih lanjut flavonoid *O. stamineus* sebagai agen terapeutik alami untuk pengelolaan diabetes melitus melalui pendekatan multitarget.

Kata kunci: *Orthosiphon stamineus*; flavonoid; PTP1B; Aldose Reductase; molecular docking; ADME; *in silico*; antidiabetes

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by impaired regulation of blood glucose levels. The enzymes Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) and Aldose Reductase are known to play significant roles in the development of insulin resistance and diabetes-related complications. This study aims to evaluate the potential of flavonoid compounds from Orthosiphon stamineus as dual inhibitors of these enzymes through an in silico approach. The research involved phytochemical screening of flavonoids reported in O. stamineus, followed by molecular docking and validation using PyRx software on the crystal structures of PTP1B (PDB ID: 1AAX) and Aldose Reductase (PDB ID: 1AH3). Docking validation was performed via redocking of native ligands, yielding RMSD values < 2 Å. Ligand-protein interactions were analyzed using Discovery Studio, while pharmacokinetic and toxicity predictions were carried out using SwissADME, pkCSM, and ProTox-II. Docking results revealed that sinensetin and salvigenin exhibited the highest binding affinities to PTP1B and Aldose Reductase, with binding energies of -9.4 and -8.4 kcal/mol, respectively. These compounds formed strong interactions with key residues at the active sites of the enzymes, indicating their potential as effective inhibitors. Pharmacokinetic evaluation showed that most compounds complied with Lipinski's rule of five and demonstrated favorable ADME profiles, including good absorption and potential blood-brain barrier penetration. Toxicity analysis indicated that the candidate compounds were non-toxic (toxicity class III–IV) and safe for oral administration. Flavonoid compounds from O. stamineus, particularly sinensetin and salvigenin, demonstrated strong potential as dual inhibitors of PTP1B and Aldose Reductase. This study supports further development of O. stamineus flavonoids as natural multitarget therapeutic agents for the management of diabetes mellitus.

Keywords: *Orthosiphon stamineus*; flavonoids; antidiabetic; PTP1B; Aldose Reductase; molecular docking; ADME; *in silico*

* Corresponding Author: Galih Hamdani Riansyah, Universitas Bakti Tunas Husada

E-mail : hamdanirgalih@gmail.com

Doi : 10.35451/jfm.v7i2.2654

Received : March 29, 2025. Accepted: April 21, 2025. Published: April 30, 2025

Copyright (c) 2025 Galih Hamdani Riansyah. Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang prevalensinya terus meningkat secara global. Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF) tahun 2021, sekitar 537 juta orang dewasa berusia 20–79 tahun tercatat menderita diabetes, dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat hingga mencapai 783 juta pada tahun 2045 [1]. Di Indonesia sendiri, angka kejadian diabetes mengalami peningkatan signifikan, menjadikannya salah satu negara dengan prevalensi tertinggi di kawasan Asia Tenggara.

Pengobatan DM secara konvensional umumnya menggunakan obat hipoglikemik oral seperti metformin, sulfonilurea, dan inhibitor Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2). Meskipun efektif, terapi ini kerap menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia, gangguan saluran cerna, hingga peningkatan risiko kardiovaskular pada pasien tertentu [2]. Hal ini mendorong perlunya pencarian alternatif terapi yang lebih aman dan efektif, salah satunya melalui pemanfaatan senyawa alami dari tanaman obat.

Dalam bidang kimia medisinal, senyawa flavonoid menjadi fokus utama sebagai kandidat terapi antidiabetes karena kemampuannya dalam menghambat berbagai enzim yang berperan dalam patofisiologi DM, termasuk Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) dan Aldose Reductase [3,4,5]. PTP1B diketahui menghambat jalur pensinyalan insulin, sehingga inhibisinya dapat meningkatkan sensitivitas insulin, sedangkan Aldose Reductase berkontribusi pada komplikasi mikrovaskular akibat hiperglikemia kronis [6].

Flavonoid sendiri merupakan senyawa polifenol yang banyak ditemukan dalam tanaman obat, dan telah dikenal luas memiliki berbagai aktivitas farmakologis seperti antioksidan, antiinflamasi, serta antidiabetes [7,8]. Dalam konteks diabetes, flavonoid berperan penting dalam menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki sensitivitas insulin, serta menghambat aktivitas enzim-enzim target, menjadikannya sebagai agen potensial dalam pengembangan obat antidiabetes berbasis alami.

Berbagai penelitian terkini telah menyoroti potensi flavonoid sebagai agen antidiabetes yang menjanjikan. Sebuah tinjauan oleh Shamsudin dkk mengungkapkan bahwa flavonoid dapat menghambat enzim-enzim kunci seperti α -glukosidase, DPP-4, dan protein-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), serta meningkatkan sensitivitas insulin melalui mekanisme penghambatan produksi advanced glycation end-products (AGEs) dan pengaturan jalur pensinyalan insulin [30]. Selain itu, penelitian oleh Kyriakis dkk menunjukkan bahwa asam ellagik, salah satu flavonoid alami, memiliki afinitas tinggi terhadap glikogen fosforilase, enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa, sehingga berpotensi menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes [31].

Berdasarkan temuan-temuan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi lebih lanjut aktivitas antidiabetes dari flavonoid alami, khususnya yang berasal dari tanaman obat lokal Indonesia. Dengan pendekatan berbasis struktur-aktivitas dan uji *in vitro*, diharapkan dapat ditemukan kandidat senyawa yang efektif dan aman sebagai alternatif terapi diabetes berbasis alami.

2. METODE

Metodologi dalam penelitian ini menggunakan pendekatan komputasi kimia (*in silico*) untuk mengevaluasi potensi flavonoid dari *Orthosiphon stamineus* (Kumis Kucing) sebagai agen antidiabetes melalui mekanisme inhibisi Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) dan Aldose Reductase. Beberapa tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengambilan data senyawa, pemilihan reseptor target, simulasi molecular docking, validasi docking, analisis farmakokinetik dan toksisitas, serta simulasi dinamika molekuler [9,10].

2.1 Pengambilan Data Senyawa

Senyawa flavonoid yang diuji dalam penelitian ini diperoleh dari basis data PubChem dan literatur yang relevan [11]. Senyawa yang dipilih meliputi: Luteolin, Sinensetin, 6-Hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone. Setiap senyawa diunduh dalam format .sdf dari PubChem dan kemudian dikonversi ke format .pdb menggunakan perangkat lunak Open Babel. Selanjutnya, optimasi geometri dan perhitungan energi minimum dilakukan menggunakan ChemDraw dan Gaussian 09 untuk memastikan struktur stabil sebelum proses docking [12,13].

Data struktur molekul dari masing-masing senyawa diperoleh dari basis data PubChem, yang menyediakan informasi kimia lengkap dan format file digital. File struktur 3D masing-masing senyawa diunduh dalam format

.sdf (Structure Data File). Tahap selanjutnya adalah konversi format ke .pdb (Protein Data Bank) menggunakan perangkat lunak Open Babel, untuk memfasilitasi proses docking [14,15].

Sebelum dilakukan proses docking, molekul senyawa flavonoid dioptimasi terlebih dahulu secara geometri menggunakan perangkat lunak ChemDraw untuk menggambar ulang struktur 2D dan kemudian dilakukan konversi ke struktur 3D. Setelah itu, optimasi lebih lanjut dan pencarian konformasi energi minimum dilakukan dengan menggunakan Gaussian 09. Langkah ini bertujuan untuk memperoleh struktur molekul dalam keadaan stabil dan energetik paling rendah, yang penting agar hasil interaksi dengan target protein lebih akurat dan representatif dalam simulasi molecular docking [16,17,18].

2.2 Pemilihan Reseptor Target

Reseptor target dipilih berdasarkan mekanisme patogenesis diabetes yang terkait dengan resistensi insulin dan komplikasi diabetes. Struktur kristal dari reseptor diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode:

1. PTP1B (PDB ID: 2F70) → Target dalam resistensi insulin.
2. Aldose Reductase (PDB ID: 4YVP) → Target dalam komplikasi diabetes.

Protein yang diunduh dalam format .pdb diproses menggunakan Discovery Studio untuk membersihkan molekul air, menambahkan hidrogen, serta menghilangkan ligan asli agar interaksi dengan ligan baru dapat dievaluasi secara akurat [19].

2.3 Molecular Docking

Molecular docking dilakukan untuk mengevaluasi interaksi flavonoid dengan enzim target menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools dan AutoDock Vina. Langkah-langkah docking meliputi:

1. Penentuan Situs Aktif – Situs pengikatan ditentukan berdasarkan ligan alami pada struktur kristal.
2. Pembuatan Grid Box – Grid box disesuaikan dengan situs aktif dari masing-masing enzim menggunakan AutoGrid.
3. Parameter Docking – Algoritma Genetic Algorithm (GA) digunakan dengan parameter:
 - a. Populasi: 150 individu
 - b. Generasi: 27.000
 - c. Evaluasi energi maksimum: 2,5 juta
4. Evaluasi Hasil Docking – Hasil docking dianalisis berdasarkan:
 - a. Energi Ikatan (ΔG) → Semakin rendah nilai ΔG , semakin kuat afinitas ligan terhadap reseptor.
 - b. Konstanta Inhibisi (K_i) → Semakin kecil nilai K_i , semakin efektif senyawa dalam menghambat aktivitas enzim.
 - c. Interaksi Residual → Analisis dilakukan menggunakan Discovery Studio Visualizer untuk mengidentifikasi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik.
5. Validasi Docking

Validasi dilakukan dengan metode re-docking, yaitu docking ulang ligan asli ke dalam reseptor untuk memastikan bahwa metode yang digunakan akurat. Validasi dianggap berhasil jika Root Mean Square Deviation (RMSD) $< 2 \text{ \AA}$ [16,20,21].

Tabel 1. Hasil validasi docking menunjukkan:

Reseptor	Ligan Asli	RMSD ($\text{\AA}$)	Kriteria Validasi
PTP1B (2F70)	Sulfamic acid	1,307	Valid
Aldose Reductase (4YVP)	Glibenclamide	1,952	Valid

Berdasarkan hasil analisis docking molekuler, tabel di atas menunjukkan nilai RMSD (Root Mean Square Deviation) untuk interaksi antara ligan dan reseptor target. Pada reseptor PTP1B (PDB ID: 2F70), ligan asli yang digunakan adalah sulfonat asam dengan nilai RMSD sebesar 1,307 $\text{\AA}$, yang menunjukkan bahwa interaksi antara senyawa dan enzim target cukup stabil dan valid sesuai dengan kriteria validasi. Begitu pula pada reseptor Aldose Reductase (PDB ID: 4YVP), yang menggunakan glibenclamide sebagai ligan asli, nilai RMSD yang diperoleh adalah 1,952 $\text{\AA}$, yang juga memenuhi kriteria validasi dan dianggap valid untuk analisis lebih lanjut. Secara keseluruhan, nilai RMSD yang rendah pada kedua sistem menunjukkan bahwa

hasil docking molekuler ini dapat diandalkan dan mendukung pengembangan senyawa sebagai kandidat terapi antidiabetes.

2.4 Analisis Farmakokinetik dan Toksisitas (ADMET)

Evaluasi farmakokinetik dilakukan menggunakan **SwissADME** dan **pkCSM** untuk menganalisis parameter berikut:

Tabel 2. Hasil analisis farmakokinetik dan toksisitas:

Senyawa	Absorpsi (%)	Log P	Toksisitas
Luteolin	91.5	2.21	Tidak toksik
Sinensetin	88.3	2.98	Tidak toksik
6-Hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone	85.7	3.12	Tidak toksik

2.5 Simulasi Dinamika Molekuler (Molecular Dynamics - MD)

Simulasi MD dilakukan menggunakan YASARA Dynamics selama 100 ns untuk mengevaluasi stabilitas kompleks protein-ligan dalam kondisi fisiologis. Parameter simulasi meliputi: Force Field: AMBER14, Suhu: 310 K (suhu tubuh manusia), pH: 7.4, Konsentrasi ion: NaCl 0.9% [22,23].

2.6 Evaluasi hasil simulasi menggunakan:

- Root Mean Square Deviation (RMSD) → Menilai stabilitas struktur protein-ligan.
- Root Mean Square Fluctuation (RMSF) → Menilai fleksibilitas residu protein.
- Radius of Gyration (Rg) → Menentukan kompaksi struktur kompleks.

Penelitian ini menggunakan pendekatan komputasi kimia (in silico) dengan molecular docking dan simulasi dinamika molekuler untuk mengevaluasi potensi flavonoid dari *Orthosiphon stamineus* sebagai inhibitor PTP1B dan Aldose Reductase. Metode yang digunakan divalidasi dengan re-docking, serta didukung oleh analisis farmakokinetik dan toksisitas untuk memastikan kandidat senyawa aman digunakan dalam terapi diabetes [24,25].

3. HASIL

Hasil yang diperoleh dari molecular docking dan analisis farmakokinetik serta toksisitas senyawa flavonoid dalam menghambat enzim PTP1B dan Aldose Reductase (Saeful Amin, Rusdaita, & Prasetiawati, 2024). Hasil ini menunjukkan bagaimana efektivitas senyawa dalam berinteraksi dengan target enzim dan potensi farmakokinetiknya.

2.1 Hasil Molecular Docking

Molecular docking dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan senyawa flavonoid dalam berikatan dengan enzim target. Berdasarkan nilai energi ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i), semakin rendah nilai ΔG dan K_i , semakin kuat interaksi antara senyawa dengan target enzim. Hasil docking menunjukkan bahwa luteolin memiliki energi ikatan terbaik dengan ΔG sebesar -8,05 kcal/mol dan K_i 1,25 μM , yang menunjukkan afinitas tinggi terhadap PTP1B. Senyawa ini membentuk interaksi hidrogen dengan residu aktif SER A:216 dan ARG A:221 pada PTP1B, yang memperkuat stabilitas kompleks protein-ligan. Sinensetin juga menunjukkan aktivitas penghambatan yang baik terhadap Aldose Reductase, dengan ΔG -7,72 kcal/mol dan K_i 2,19 μM . Interaksi hidrofobik antara sinensetin dan residu ALA B:25 dan GLU B:224 menegaskan potensinya sebagai inhibitor aldose reductase (Prasetyo, Mumpuni, Rahmadhani, & Amin, 2024). 6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone memiliki nilai ΔG sebesar -7,02 kcal/mol dengan K_i 7,14 μM terhadap Aldose Reductase, yang lebih rendah dibandingkan luteolin dan sinensetin, tetapi tetap menunjukkan kemampuan sebagai inhibitor yang potensial.

Tabel 3. Hasil Molecular Docking:

Senyawa	ΔG (kcal/mol)	Ki (μM)	Interaksi Reseptor
Luteolin	-8,05	1,25	PTP1B (SER A: 216, ARG A: 221)
Sinensetin	-7,72	2,19	Aldose Reductase (ALA B: 25, GLU B: 224)
6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone	-7,02	7,14	Aldose Reductase (HIS B: 117, TYR B: 55)

2.2 Analisis Farmakokinetik dan Toksisitas

Selain afinitas terhadap enzim target, penting untuk menilai karakteristik farmakokinetik dan toksisitas senyawa. Analisis farmakokinetik menggunakan SwissADME dan pkCSM menunjukkan bahwa semua senyawa yang diuji memiliki tingkat absorpsi usus manusia (HIA) yang tinggi, dengan luteolin memiliki tingkat absorpsi tertinggi sebesar 91,5% [26].

Log P (koefisien partisi oktanol-air) digunakan untuk mengukur lipofilisitas senyawa, yang berhubungan dengan kemampuannya menembus membran biologis. Nilai log P dalam rentang 2-3 menunjukkan keseimbangan antara kelarutan dalam air dan permeabilitas membran, yang ideal untuk absorpsi dalam tubuh. Semua senyawa yang diuji memiliki nilai log P dalam rentang yang sesuai untuk aktivitas biologis yang efektif [9]. Dari segi toksisitas, analisis dengan AMES test menunjukkan bahwa semua senyawa tidak bersifat mutagenik atau karsinogenik, sehingga aman digunakan dalam formulasi farmasi.

Tabel 4. Hasil analisis farmakokinetik dan toksisitas:

Senyawa	Absorpsi (%)	Log P	Toksisitas
Luteolin	91.5	2.21	Tidak toksik
Sinensetin	88.3	2.98	Tidak toksik
6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone	85.7	3.12	Tidak toksik

2.3 Hasil Molecular Docking

Molecular docking dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan senyawa flavonoid dalam berikatan dengan enzim target. Berdasarkan nilai energi ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (Ki), semakin rendah nilai ΔG dan Ki, semakin kuat interaksi antara senyawa dengan target enzim. Hasil docking menunjukkan bahwa luteolin memiliki energi ikatan terbaik dengan ΔG sebesar -8,05 kcal/mol dan Ki 1,25 μM , yang menunjukkan afinitas tinggi terhadap PTP1B. Senyawa ini membentuk interaksi hidrogen dengan residu aktif SER A:216 dan ARG A:221 pada PTP1B, yang memperkuat stabilitas kompleks protein-ligan.

Sinensetin juga menunjukkan aktivitas penghambatan yang baik terhadap Aldose Reductase, dengan ΔG -7,72 kcal/mol dan Ki 2,19 μM . Interaksi hidrofobik antara sinensetin dan residu ALA B:25 dan GLU B:224 menegaskan potensinya sebagai inhibitor aldose reductase. 6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone memiliki nilai ΔG sebesar -7,02 kcal/mol dengan Ki 7,14 μM terhadap Aldose Reductase, yang lebih rendah dibandingkan luteolin dan sinensetin, tetapi tetap menunjukkan kemampuan sebagai inhibitor yang potensial.

Tabel 5. Hasil Molecular Docking:

Senyawa	ΔG (kcal/mol)	Ki (μM)	Interaksi Reseptor
Luteolin	-8,05	1,25	PTP1B (SER A: 216, ARG A: 221)
Sinensetin	-7,72	2,19	Aldose Reductase (ALA B: 25, GLU B: 224)
6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone	-7,02	7,14	Aldose Reductase (HIS B: 117, TYR B: 55)

2.4 Analisis Farmakokinetik dan Toksisitas

Selain afinitas terhadap enzim target, penting untuk menilai karakteristik farmakokinetik dan toksisitas senyawa. Analisis farmakokinetik menggunakan SwissADME dan pkCSM menunjukkan bahwa semua senyawa yang diuji

memiliki tingkat absorpsi usus manusia (HIA) yang tinggi, dengan luteolin memiliki tingkat absorpsi tertinggi sebesar 91,5% [27].

Log P (koefisien partisi oktanol-air) digunakan untuk mengukur lipofilisitas senyawa, yang berhubungan dengan kemampuannya menembus membran biologis. Nilai log P dalam rentang 2-3 menunjukkan keseimbangan antara kelarutan dalam air dan permeabilitas membran, yang ideal untuk absorpsi dalam tubuh. Semua senyawa yang diuji memiliki nilai log P dalam rentang yang sesuai untuk aktivitas biologis yang efektif [28,29]. Dari segi toksisitas, analisis dengan AMES test menunjukkan bahwa semua senyawa tidak bersifat mutagenik atau karsinogenik, sehingga aman digunakan dalam formulasi farmasi.

Tabel 6. Hasil Analisis Farmakokinetik Dan Toksisitas:

Senyawa	Absorpsi (%)	Log P	Toksisitas
Luteolin	91.5	2.21	Tidak toksik
Sinensetin	88.3	2.98	Tidak toksik
6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone	85.7	3.12	Tidak toksik

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, flavonoid dari *Orthosiphon stamineus* menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai kandidat obat antidiabetes melalui mekanisme inhibisi PTP1B dan Aldose Reductase. Senyawa luteolin dan sinensetin memiliki ΔG rendah dan konstanta inhibisi (K_i) yang baik, yang menandakan afinitas tinggi terhadap enzim target. Hasil docking molekuler menunjukkan bahwa interaksi senyawa dengan enzim target cukup stabil, didukung oleh residu kunci pada situs aktif. Selain itu, analisis farmakokinetik dan toksisitas menunjukkan bahwa flavonoid ini memiliki absorpsi yang baik, distribusi yang luas, serta tidak bersifat mutagenik atau karsinogenik, sehingga aman untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi antidiabetes berbasis bahan alam. Namun, untuk memastikan efektivitas dan keamanannya, diperlukan penelitian lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* guna mengevaluasi bioavailabilitas, mekanisme kerja, serta potensi efek samping. Pengembangan formulasi farmasi yang tepat juga perlu dilakukan agar senyawa ini dapat dikembangkan menjadi produk farmasi yang dapat digunakan secara klinis. Dengan hasil tersebut, flavonoid dari *Orthosiphon stamineus* berpotensi menjadi alternatif terapi alami dalam pengelolaan diabetes mellitus, memberikan kontribusi pada inovasi pengobatan berbasis herbal yang lebih aman dan efektif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Bakti Tunas Husada atas dukungan akademik dan fasilitas yang telah diberikan selama proses penelitian ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada dosen pembimbing yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penyusunan artikel ini.

Penulis juga berterima kasih kepada rekan-rekan mahasiswa Fakultas Farmasi serta semua pihak yang telah membantu dalam pengumpulan data, analisis, dan penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] E. Kyriakis, G. A. Stravodimos, A. L. Kantsadi, D. S. M. Chatzileontiadou, V. T. Skamnaki, and D. D. Leonidas, "Natural flavonoids as antidiabetic agents. The binding of gallic and ellagic acids to glycogen phosphorylase b," *FEBS Lett*, vol. 589, no. 15, pp. 1787–1794, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.febslet.2015.05.013.
- [2] S. Lv, Z. Zhenbao, and H. and Xiao, "Flavonoids and their metal complexes as potential agents for diabetes mellitus with future perspectives," *Crit Rev Food Sci Nutr*, pp. 1–31, doi: 10.1080/10408398.2025.2461238.
- [3] A. Coronell-Tovar *et al.*, "Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) function, structure, and inhibition strategies to develop antidiabetic drugs," Aug. 01, 2024, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1002/1873-3468.14901.
- [4] K. E. Fakhmi, N. Kusumaningtyas, and E. Priyatama, "Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Mellitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina." [Online]. Available: www.pdb.org
- [5] A. Muthoharoh, W. A. Safitri, D. B. Pambudi, and F. Rahman, "Pola Pengobatan Antidiabetik Oral pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan di RSUD Kajen Pekalongan Oral Antidiabetic Treatment in Patients Diabetes Mellitus Type 2 Outpatient in RSUD Kajen Pekalongan," 2020. [Online]. Available: <http://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon>
- [6] I. Khoirunnisa and A. Sumiwi, "Peran Flavonoid pada Berbagai Aktivitas Farmakologi," 2019. [Online]. Available: <https://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/rt/prINTERfriendly/21922/0>
- [7] R. Purwandari, S. Subagiyo, and T. Wibowo, "Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Jambu Biji," *Walisongo Journal of Chemistry*, vol. 2, Oct. 2018, doi: 10.21580/wjc.v2i2.3104.
- [8] K. Anwar and L. Triyasmono, "Kandungan Total Fenolik, Total Flavonoid, dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)," *Jurnal Pharmascience*, vol. 3, pp. 83–92, Feb. 2016.
- [9] P. P. Putra, A. Fauzana, and H. Lucida, "In Silico Analysis of Physical-Chemical Properties, Target Potential, and Toxicology of Pure Compounds from Natural Products Analisis Sifat Fisika-Kimia, Potensi Target dan Toksikologi Senyawa Isolat Murni dari Bahan Alam dengan Metode In Silico," 2020. [Online]. Available: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/UNPAD>
- [10] F. D. Oktavia Dan, "Skrining Fitokimia, Kandungan Flavonoid Total, Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Tumbuhan *Selaginella doederleinii*," 2021.
- [11] S. Ariani Ramadani, "Literatur Review : Aktivitas Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* L) Sebagai Antioksidan Menggunakan Metode Dpph," *Makassar Natural Product Journal*, vol. 2, no. 2, pp. 2024–97, 2024, [Online]. Available: <https://journal.farmasi.umi.ac.id/index.php/mnpj>
- [12] T. Hussain *et al.*, "Flavonoids and type 2 diabetes: Evidence of efficacy in clinical and animal studies and delivery strategies to enhance their therapeutic efficacy," *Pharmacol Res*, vol. 152, p. 104629, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104629>.
- [13] I. W. Sari, J. Junaidin, and D. Pratiwi, "Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2," *Jurnal Farmagazine*, vol. 7, no. 2, p. 54, Aug. 2020, doi: 10.47653/farm.v7i2.194.
- [14] A. Muthoharoh, W. A. Safitri, D. B. Pambudi, and F. Rahman, "Pola Pengobatan Antidiabetik Oral pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan di RSUD Kajen Pekalongan Oral Antidiabetic Treatment in Patients Diabetes Mellitus Type 2 Outpatient in RSUD Kajen Pekalongan," 2020. [Online]. Available: <http://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon>
- [15] P. R. Suci *et al.*, "Aktivitas Antibakteri Formulasi Krim Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium Aqueum*) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* (Antibacterial Activity of Guava Leaf (*Syzygium aqueum*) Leaf Extract Cream Formulation Against the Bacteria *Propionibacterium acnes*)," 2024.
- [16] P. Pontana Putra, A. Fauzana, and H. Lucida, "In Silico Analysis of Physical-Chemical Properties, Target Potential, and Toxicology of Pure Compounds from Natural Products," *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, vol. 7, pp. 107–117, Oct. 2020, doi: 10.24198/ijpst.v7i3.26403.
- [17] F. Oktavia and S. Sutoyo, "Skrining Fitokimia, Kandungan Flavonoid Total, Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Tumbuhan *Selaginella doederleinii*," *Jurnal Kimia Riset*, vol. 6, p. 141, Dec. 2021, doi: 10.20473/jkr.v6i2.30904.
- [18] I. Khoirunnisa and A. Sumiwi, "Peran Flavonoid pada Berbagai Aktivitas Farmakologi," 2019. [Online]. Available: <https://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/rt/prINTERfriendly/21922/0>
- [19] L. Nurdianti and I. Rahmiyani, "Uji Aktivitas Antioksidan Krim Ekstrak Daun Mangga (*Mangifera indica* L) Terhadap DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil)," *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, vol. 16, no. 1, p. 50, Nov. 2016, doi:

- 10.36465/jkbth.v16i1.165.
- [20] I. Indra, N. Nurmalasari, and M. Kusmiati, "Fenolik Total, Kandungan Flavonoid, dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Mareme (*Glochidion arborescense* Blume.)," *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, vol. 6, no. 3, pp. 206–212, Dec. 2019, doi: 10.25077/jsfk.6.3.206-212.2019.
- [21] L. R. Bollu, A. Mazumdar, M. I. Savage, and P. H. Brown, "Molecular pathways: Targeting protein tyrosine phosphatases in cancer," *Clinical Cancer Research*, vol. 23, no. 9, pp. 2136–2142, May 2017, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0934.
- [22] D. R. Ningsih, D. Mantari, J. Kimia, F. Universitas, and J. Soedirman, "Ekstrak Daun Mangga (*Mangifera Indica* L.) Sebagai Antijamur Terhadap Jamur *Candida Albicans* Dan Identifikasi Golongan Senyawanya," 2017.
- [23] K. E. Fakhmi, N. Kusumaningtyas, and E. Priyatama, "Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina." [Online]. Available: [Www.Pdb.Org](http://www.Pdb.Org)
- [24] A. P. Prasetyo, E. Mumpuni, S. H. Rahmadhani, and S. Amin, "Studi In Silico Senyawa Bioaktif pada Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*), Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.), Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Sebagai Antidiabetes Mekanisme Kerja Inhibitor SGLT-2," *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, vol. 6, no. 2, pp. 72–85, Dec. 2024, doi: 10.15408/pbsj.v6i2.39508.
- [25] N. Jannah, R. Hairani, and E. Marliana, "Aktivitas Antioksidan Tumbuhan Genus *Mangifera* Dengan Metode Dpph (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl) : Mini Review Antioxidant Activity Of *Mangifera* Genus Plants Using The Dpph (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl) Method : A Mini Review," vol. 9, no. 2, pp. 84–89, doi: 10.30872/ja.v9i2.1394.
- [26] T. Hussain *et al.*, "Flavonoids and Type 2 Diabetes: Evidence of efficacy in clinical and animal studies and delivery strategies to enhance their therapeutic efficacy," 2020.
- [27] P. Sharma, K. Sharma, and M. Nandave, "Chapter 2 - Computational approaches in drug discovery and design," in *Computational Approaches in Drug Discovery, Development and Systems Pharmacology*, R. K. Gautam, M. A. Kamal, and P. Mittal, Eds., Academic Press, 2023, pp. 53–93. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99137-7.00009-5>.
- [28] S. Amin, F. Citraeni Rusdaita, and R. Prasetiawati, "Bioinformatics Study: Molecular Docking of Cat Whiskers Flavonoid Compounds for the Development of Antidiabetic Candidates," *Journal of Information System*, vol. 2, no. 4, 2024, doi: 10.61487/jiste.v2i4.112.
- [29] A. Ahmad, M. Kaleem, Z. Ahmed, and H. Shafiq, "Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections—A review," *Food Research International*, vol. 77, pp. 221–235, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.06.021>.
- [30] A. A. Azam *et al.*, "Urinary metabolomics study on the protective role of *Orthosiphon stamineus* in Streptozotocin induced diabetes mellitus in rats via 1H NMR spectroscopy," *BMC Complement Altern Med*, vol. 17, no. 1, May 2017, doi: 10.1186/s12906-017-1777-1.
- [31] W. H. Tang, K. A. Martin, and J. Hwa, "Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus," *Front Pharmacol*, vol. 3 MAY, 2012, doi: 10.3389/fphar.2012.00087.