



## **AKTIVITAS SENYAWA BIOAKTIF BROTOWALI (*Tinospora crispa* L.) SEBAGAI AGEN ANTIDIABETES : KAJIAN KIMIA MEDISINAL DAN MOLEKULER DOCKING**

**Saeful Amin<sup>1</sup>, Wida Salsabila Dienia<sup>2\*</sup>, Nauval Sebastian Olivian<sup>3</sup>, Sini Qurota Aeni<sup>4</sup>, Tania Nuraeni<sup>5</sup>, Rizki Nina Padan<sup>6</sup>.**

<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada  
salsabilawida46@gmail.com

### **Abstrak**

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan defisiensi sekresi insulin, resistensi insulin, atau keduanya. Brotowali (*Tinospora crispa* L.), tanaman merambat asli Asia Tenggara, telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi DM. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis potensi brotowali sebagai agen antidiabetes melalui pendekatan *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak brotowali mengandung senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dan dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV). Studi *in vivo* pada hewan uji membuktikan efek hipoglikemik brotowali, dengan penurunan kadar glukosa darah hingga 89,3 mg/dL pada dosis 300 mg/kgBB. Analisis *molecular docking* mengungkap bahwa senyawa aktif brotowali (misalnya, borapetosida C dan N-asetilanonain) memiliki afinitas inhibisi lebih kuat terhadap  $\alpha$ -glukosidase ( $\Delta G = -11,6$  kcal/mol) dan DPP-IV ( $\Delta G = -107,7$  kcal/mol) dibandingkan acarbose dan alogliptin. Temuan ini menunjukkan bahwa brotowali berpotensi dikembangkan sebagai fitofarmaka antidiabetes, namun diperlukan penelitian lanjutan terkait uji klinis dan toksisitas pada manusia.

**Kata Kunci :** Antidiabetes, brotowali, *Tinospora crispa*,  $\alpha$ -glukosidase, DPP-IV, *molecular docking*.

### **Abstract**

*Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by insulin deficiency, insulin resistance, or both. *Tinospora crispa* L. (brotowali), a climbing plant native to Southeast Asia, has been traditionally used to treat DM. This literature review aims to evaluate the antidiabetic potential of brotowali through *in vivo*, *in vitro*, and *in silico* approaches. The results indicate that brotowali extracts contain bioactive compounds such as alkaloids, flavonoids, and tannins, which contribute to lowering blood glucose levels by inhibiting  $\alpha$ -glucosidase and dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) enzymes. *In vivo* studies on animal models demonstrated the hypoglycemic effects of brotowali, with a reduction in blood glucose levels up to 89.3 mg/dL at a dose of 300 mg/kgBW. Molecular docking analysis revealed that active compounds in brotowali (e.g., borapetoside C and N-acetylanonaine) exhibit stronger inhibitory affinity for  $\alpha$ -glucosidase ( $\Delta G = -11.6$  kcal/mol) and DPP-IV ( $\Delta G = -107.7$  kcal/mol) compared to acarbose and alogliptin. These findings suggest that brotowali has promising potential as an antidiabetic phytopharmaceutical, but further clinical trials and toxicity studies are required.*

**Keywords:** Antidiabetic, brotowali, *Tinospora crispa*,  $\alpha$ -glucosidase, DPP-IV, *molecular docking*.

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

Corresponding author :Wida Salsabila Dienia

Address : Jl. Letjen Mashudi No.20, Setiaratu, Kec. Cibeureum, Kab. Tasikmalaya, Jawa Barat 46196

Email : [salsabilawida46@gmail.com](mailto:salsabilawida46@gmail.com)

Phone: 085624318300

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya. Khususnya, insulin memainkan peran penting sebagai hormon anabolik, yang memengaruhi metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Tingkat keparahan gejala dapat bervariasi, tergantung pada durasi dan jenis diabetes. Individu dengan kadar gula darah tinggi, terutama mereka yang sama sekali tidak memiliki insulin, seperti anak-anak, dapat mengalami gejala-gejala seperti peningkatan nafsu makan, polidipsia, disuria, penurunan berat badan, peningkatan nafsu makan, dan masalah penglihatan. Beberapa penderita diabetes mungkin tidak mengalami gejala apa pun, terutama pasien diabetes tipe 2 pada tahap awal. Tanpa perawatan yang tepat, diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti koma, kebingungan, dan dalam kasus yang jarang terjadi, kematian akibat ketoasidosis atau sindrom hiperosmolar nonketotik yang tidak diobati (Antar *et al.*, 2023). Seseorang didiagnosis terkena diabetes melitus (DM) jika kadar glukosa darah puasa lebih dari 126 mg/dL atau kadar glukosa darah langsung lebih dari 200 mg/dL (Pratiwi *et al.*, 2018).

Menurut survei kesehatan nasional 2013 dan International Diabetes Foundation (IDF) tahun 2015, Diperkirakan terdapat sekitar 285 juta orang penderita diabetes melitus (DM) di seluruh dunia, dan angka ini diprediksi akan meningkat setidaknya menjadi 438 juta pada tahun 2030. Selain itu, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengungkapkan bahwa sekitar 422 juta jiwa di seluruh dunia terkena penyakit diabetes melitus, dengan peningkatan sekitar 8,5 persen di kalangan dewasa. Selain itu, diprediksi terdapat sekitar 2,2 juta kematian yang disebabkan penyakit diabetes melitus sebelum usia 70 tahun, hal ini terjadi terutama pada negara dengan taraf ekonomi rendah dan menengah (Endriani *et al.*, 2020).

Brotowali (*Tinospora crispa* L.) tergolong kedalam tanaman obat yang sudah dikenal luas oleh masyarakat. Secara empiris, tanaman ini telah umum digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati berbagai kondisi kesehatan. Di Indonesia, sejak awal abad ke-20, rebusan batang *T. crispa* telah dilaporkan secara empiris untuk terapi diabetes mellitus. Studi ilmiah telah menunjukkan bahwa *T. crispa* memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk antiinflamasi, sitotoksik terhadap sel kanker, antimalaria, hipoglikemik, dan antifilaria. Komposisi fitokimia *T. crispa* meliputi kelompok alkaloid, glikosida, diterpenoid, triterpenoid, lakton, steroid, dan flavonoid. Dari studi literatur menunjukkan bahwa aktivitas antidiabetes *T. crispa* merupakan kombinasi dari beberapa mekanisme yang berkaitan dengan sekresi insulin, penghambatan

penyerapan glukosa, dan pensinyalan insulin pada jaringan otot dan hati (Zuhri *et al.*, 2024),

Brotowali (*Tinospora crispa* L.) memiliki banyak senyawa aktif yang berguna dalam pengobatan berbagai penyakit. Tanaman ini mengandung flavonoid, fenol, alkaloid, diterpenoid, lignin, dan lakton secara kimiawi. Terpenoid dan terpenoid glikosida adalah senyawa aktif utama. Borapetosida C dan borapentol B adalah terpenoid glikosida yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan jumlah glikogen dalam otot lurik serta mengubah ekspresi transporter glukosa melalui fosforilasi reseptor insulin dan protein kinase B. Ini memungkinkan penurunan kadar gula darah pada penderita diabetes tipe 2 (Fatikhurokhmah & Agustini, 2022).

Literatur review ini bertujuan untuk mengkaji potensi brotowali (*Tinospora crispa* L.) sebagai agen antidiabetes secara komprehensif. Review ini akan mencakup berbagai aspek, termasuk efektivitas brotowali (*Tinospora crispa* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah, komponen senyawa aktif dalam brotowali (*Tinospora crispa* L.) dan mekanisme kerjanya dalam menurunkan kadar glukosa darah, serta kajian molekuler docking yang memprediksi interaksi antara senyawa aktif brotowali (*Tinospora crispa* L.) dengan target protein antidiabetes. Dengan menyajikan tinjauan literatur yang komprehensif, review ini diharapkan dapat memberikan wawasan yang lebih baik tentang potensi brotowali (*Tinospora crispa* L.) sebagai agen antidiabetes dan memandu penelitian lebih lanjut di bidang ini.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi literatur (*literature review*) dilakukan secara online melalui studi pustaka yang bersifat deskriptif analitis. Studi ini akan mengkaji berbagai literatur ilmiah yang relevan mengenai potensi brotowali (*Tinospora crispa* L.) sebagai agen antidiabetes. Sumber Pustaka yang digunakan diambil dari berbagai situs web jurnal terkemuka di internet, seperti Science Direct, Google Scholar, NCBI, dan lain-lain.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Potensi Brotowali (*Tinospora crispa* L.) dalam Penurunan Kadar Glukosa Darah

Dalam pengobatan tradisional brotowali (*Tinospora crispa* L.) sudah dikenal sejak lama sebagai tanaman yang berkhasiat untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk diabetes. Penggunaan brotowali (*Tinospora crispa* L.) sebagai antidiabetes telah didukung oleh bukti empiris dari pengalaman masyarakat yang telah menggunakan tanaman ini secara turun-temurun. Selain itu, berbagai penelitian ilmiah juga telah dilakukan untuk mengkonfirmasi potensi brotowali

(*Tinospora crispa* L.) sebagai agen hipoglikemik (Riza *et al.*, 2024).

Dalam penelitian yang sudah dilakukan oleh (Kuswati *et al.*, 2017) ditemukan bahwa ekstrak etanol batang brotowali (*Tinospora crispa* L.) pada dosis 40,25 mg/kgBB, 80,5 mg/kgBB, dan 161 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi dengan glukosa oral pada dosis 4,5 mg/kgBB. Dosis yang paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah dosis 161 mg/kgBB. Dosis tersebut terbukti lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada hewan percobaan jika dibandingkan dengan metformin yang berfungsi sebagai kontrol positif. Ini disebabkan oleh kesamaan aktivitas antara ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa* L.) dan metformin, di mana metformin berperan dalam meningkatkan produksi insulin, sedangkan ekstrak batang brotowali berfungsi untuk meningkatkan sensitivitas insulin.

Kemudian penelitian lainnya yang dilakukan oleh pada kelompok mencit yang diberikan ekstrak metanol daun brotowali (*Tinospora crispa* L.) pada dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB menunjukkan terjadinya penurunan kadar gula darah yang menandakan bahwa ekstrak brotowali (*Tinospora crispa* L.) mempunyai efek antidiabetes yang baik pada tikus yang diinduksi menggunakan suspensi aloksan. Dimana pada kelompok dengan dosis 300 mg/kg BB menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang paling signifikan dengan rata-rata penurunan kadar glukosa darah sebesar 89,3 mg/dL (Hasan *et al.*, 2024).

Penelitian yang dilakukan oleh (Fatikhurokhmah & Agustini, 2022) Studi tersebut menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase oleh ekstrak brotowali (*Tinospora crispa* L.) lebih baik daripada acarbosa, yang memiliki nilai IC<sub>50</sub> sebesar 246 g/mL. Beberapa senyawa aktif tanaman brotowali (*Tinospora crispa* L.) dapat menyebabkan situasi ini terjadi. Senyawa ini memungkinkan reaksi antara senyawa dalam sampel yang belum murni. Selain itu, penelitian ini menjelaskan bagaimana konsentrasi ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa* L.) terhadap penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase berpengaruh. Konsentrasi ekstrak 2000 ppm memiliki nilai inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase tertinggi, sebesar 78,065%. Ini karena nilai presentase aktivitas dalam menghambatan  $\alpha$ -glukosidase meningkat dengan konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi, sedangkan nilai serapannya menurun dengan konsentrasi ekstrak yang lebih rendah.

#### Komponen Senyawa Aktif Dalam Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa* L.)

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, mengenai penafsiran fitokimia ekstrak metanol brotowali (*Tinospora crispa* L.) mengandung metabolit sekunder alkaloid,

flavonoid, dan tannin (Hasan *et al.*, 2024). Alkaloid adalah senyawa yang mengandung nitrogen yang berasal dari tanaman, yang dikenal karena aktivitas farmakologisnya yang beragam, termasuk efek antidiabetes. Alkaloid sebagai agen antidiabete bekerja dengan cara menghambat atau menginduksi protein seperti AMP-activated protein kinase (AMPK), transporter glukosa, dan glukokinase. Kemudian alkaloid juga bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin dan meniru kerja insulin, yang membantu menurunkan kadar glukosa darah (Riza *et al.*, 2024).

Flavonoid adalah metabolit sekunder tanaman yang memiliki struktur polifenolik dan dikenal luas karena berbagai sifat farmakologisnya, termasuk efek antidiabetes. Sebagai antidiabetik flavonoid bekerja melalui penghambatan enzim yaitu dengan menghambat enzim kunci yang terlibat dalam metabolisme glukosa, seperti glikogen fosforilase dan  $\alpha$ -glukosidase. Penghambatan ini membantu memodulasi kadar glukosa dalam aliran darah. Kemudian flavonoid memiliki mekanisme kerja lain dengan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer, yang membantu penyerapan dan pemanfaatan glukosa yang lebih baik oleh sel. Berdasarkan hubungan struktur aktivitasnya kehadiran gugus hidroksil spesifik dan ikatan rangkap C2-C3 dalam struktur flavonoid sangat penting untuk aktivitas antidiabetes (Shamsudin *et al.*, 2022).

Senyawa tanin sebagai antidiabetes memiliki beberapa mekanisme kerja diantaranya sebagai aktivitas antioksidan tanin bertindak sebagai pembersih radikal bebas dan mengaktifkan enzim antioksidan, yang membantu mengurangi stres oksidatif pada kondisi diabetes. kemudian berperan dalam peningkatan penyerapan glukosa, mereka meningkatkan penyerapan glukosa melalui jalur pensinyalan insulin, khususnya dengan mengaktifkan p38 mapk, yang mengarah ke translokasi glut-4. selanjutnya dalam penghambatan penyerapan nutrisi, tanin dapat mengurangi penyerapan glukosa dan nutrisi lainnya, sehingga membantu menurunkan kadar glukosa darah dan dalam regenerasi sel  $\beta$ , tanin telah terbukti menginduksi regenerasi sel  $\beta$  pankreas, yang sangat penting untuk produksi insulin (Kumari, 2012).

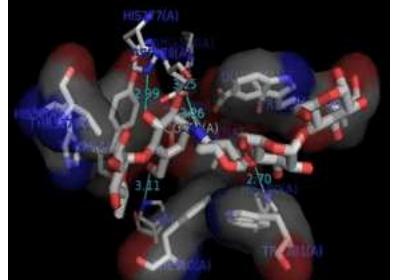
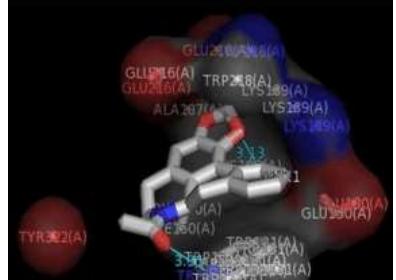
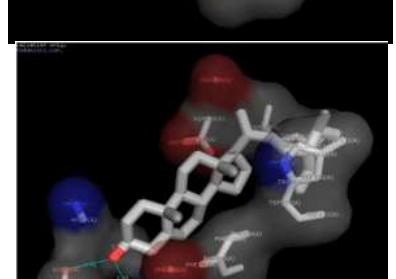
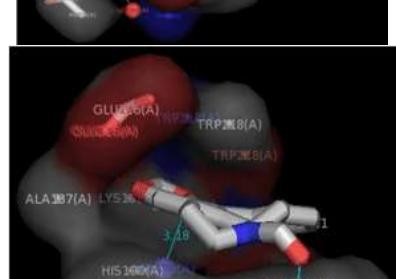
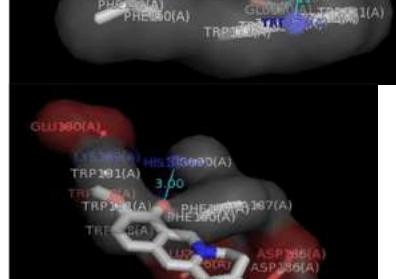
#### Kajian Molekuler Docking Senyawa Aktif Brotowali (*Tinospora crispa* L.)

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi/menseleksi potensi senyawa sebagai kandidat calon obat baru melalui pendekatan komputerisasi yaitu metode *in silico* melalui virtual screening dengan molecular docking. Studi molekuler docking adalah metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi suatu interaksi antara molekul kecil (ligan) dengan protein target (Prasetyo *et al.*, 2024). Dalam konteks brotowali (*Tinospora crispa* L.) sebagai

antidiabetes, kajian ini bertujuan untuk melihat dan memperkirakan interaksi antara senyawa aktif dalam brotowali (*Tinospora crispa* L.) dengan protein-protein yang terlibat dalam regulasi

glukosa darah (Mulyati & Panjaitan, 2021).

Tabel 1. Hasil Molekuler Docking Senyawa Aktif Brotowali (*Tinospora crispa* L.) dalam Menghambat Enzim  $\alpha$ -glukosidase

Ligan	$\Delta G$ (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen	Interaksi Ligan dengan Asam Reseptor	Amino
Acarbose	-9.8	Arg184 (3.25) ; Asp278 (3.26) ; His277 (2.99) ; His94 (3.11) ; His190 (2.70)		
N-Asetilanonain	-11.6	His190 (3.13) ; Trp131 (3.31)		
Stigmasterol	-10.7	Ser154 (2.95) ; Asp55 (3.31)		
N-Formylanonaine	-10.6	His190 (3.18) ; Trp131 (3.11)		
Berberin	-10.3	His190 (3.00)		

Penelitian yang dilakukan (Tahir *et al.*, 2023) terkait studi in silico senyawa kimia pada brotowali (*Tinospora crispa* L.) menggunakan program pyrx dengan ligan uji yang digunakan yaitu sebanyak 35 senyawa kimia dari Brotowali (*Tinospora crispa* L.). Data hasil docking 35 ligan uji dari brotowali

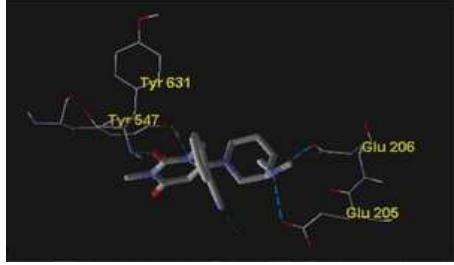
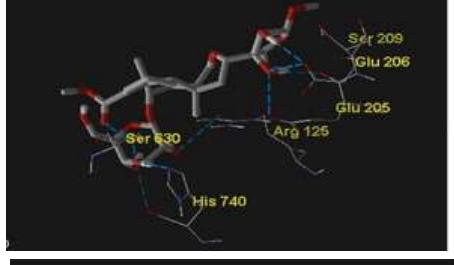
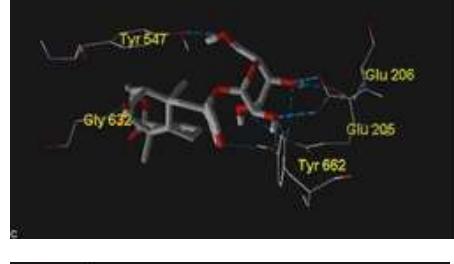
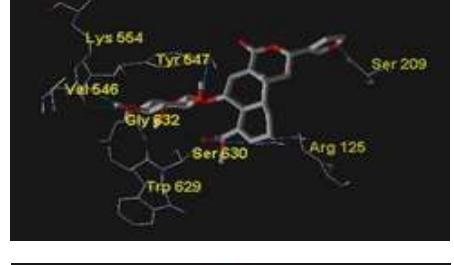
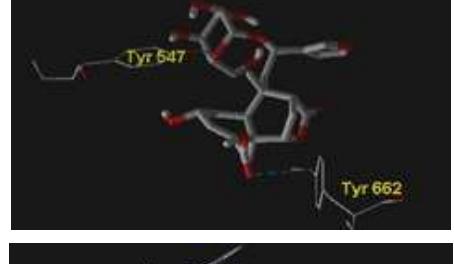
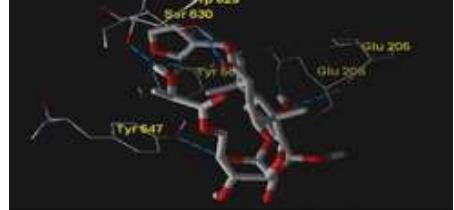
(*Tinospora crispa* L.) dengan reseptor  $\alpha$ -glukosidase, diperoleh nilai  $\Delta G$  berkisar antara -5,2 hingga -11,6 kkal/mol yang mengindikasikan bahwa seluruh senyawa memiliki afinitas inhibisi terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase. Dimana  $\Delta G$  adalah parameter yang menunjukkan afinitas dan stabilitas interaksi antara

ligan dan reseptor. Nilai  $\Delta G < 0$  menunjukkan interaksi berlangsung secara spontan, dan  $\Delta G > 0$  menunjukkan interaksi tidak dapat terjadi secara spontan. Berdasarkan hasil analisis dan visualisasi, didapatkan hasil bahwa 4 ligan uji memiliki nilai  $\Delta G$  yang lebih rendah dibandingkan dengan pembanding rootbose yang mana hal ini mengindikasikan bahwa keempat ligan uji dari brotowali (*Tinospora crispa* L.) memiliki afinitas yang lebih baik terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase dibandingkan dengan rootbose (acarbose), sehingga

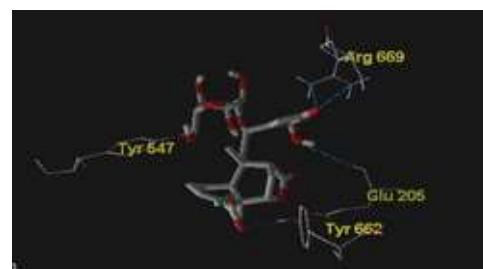
brotowali (*Tinospora crispa* L.) dapat memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes dengan mekanisme penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase. Berikut merupakan hasil dari molekular docking senyawa kimia dari brotowali (*Tinospora crispa* L.) inhibitor enzim  $\alpha$ -glukosidase.

**Kajian Molekuler Docking Senyawa Aktif Brotowali (*Tinospora crispa* L.) Sebagai Inhibitor Dipeptidilpeptidase-IV**

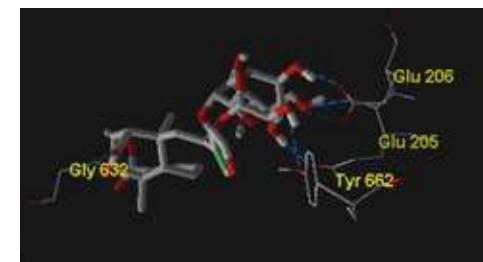
Tabel 2. Hasil Molekuler Docking Senyawa Aktif Brotowali (*Tinospora crispa* L.) dalam Menghambat Enzim Dipeptidilpeptidase-IV

Senyawa Ligan	$\Delta G$ (kkal/mol)	Situs Pengikatan	Interaksi Ligan dengan Asam Amino Reseptor
Alogliptin (Standar)	-101.6	(Glu 205, Glu 206, Tyr 547, Tyr 631)	
Rumphioside C	-107.7	Ser 630, His 740, Arg 125, Glu 205, Glu 206, Ser 209	
Borapetosida E	-105.4	Gly 632, Glu 205, Glu 206, Tyr 547, Tyr 662	
Borapetosida F	-104.2	Lys 554, Tnp 629, Val 546, Gly 632, Tyr 547, Ser 209, Arg 125, Ser 630	
Rumphioside I	-102.8	Tyr 547, Tyr 662	
6'-O-Lactoyl borapetosida B	-102.8	Tnp 629, Tyr 547, Ser 630, Tyr 666, Glu 206, Glu 205	

Rumphiosida F -102.8 Tyr 662, Glu 205, Arg 669, Tyr 547



Borapetosida D -101.8 Gly 632, Glu 206, Glu 205, Arg 125, Tyr 662



Dalam penelitian yang dilakukan oleh (Prasetyo *et al.*, 2022) pada simulasi docking molekuler dilakukan pada 50 senyawa tanaman brotowali (*Tinospora crispa* L.) dengan senyawa ligan standar menggunakan alogliptin, dimana alogliptin merupakan salah satu obat antidiabetes dengan mekanisme kerja menghambat Dipeptidilpeptidase-IV. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 7 senyawa yang memiliki nilai  $\Delta G$  lebih rendah dibandingkan dengan alogliptin, yang berarti bahwa senyawa tersebut memiliki afinitas yang lebih tinggi dan lebih aktif dibandingkan dengan ligan standar. Kemudian urutan tingkat kemiripan situs pengikatan yang paling mirip dengan ligan standar yaitu senyawa Borapetoside E dan 6'-O-Lactoyl Borapetoside B (75%), Rumphioside C, Rumphioside F dan Borapetoside B (50%) sedangkan untuk Borapetoside F dan Rumphioside I (25%). Sehingga brotowali (*Tinospora crispa* L.) berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes dengan mekanisme kerja menghambat Dipeptidilpeptidase-IV. Berikut hasil molekular docking senyawa kimia dari brotowali (*Tinospora crispa* L.) sebagai inhibitor dipeptidilpeptidase-IV

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian literatur yang sudah dilakukan terhadap potensi brotowali (*Tinospora crispa* L.) sebagai antidiabetes, dapat disimpulkan bahwa: Percobaan yang dilakukan pada hewan uji yang diberikan ekstrak brotowali (*Tinospora crispa* L.) pada dosis tertentu dapat menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan. Brotowali (*Tinospora crispa* L.) memiliki banyak kandungan kimia, untuk komponen utama diantaranya alkaloid, flavonoid, dan tanin yang mana senyawa tersebut dapat berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah. Pada penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase, didapatkan 4 ligan uji memiliki afinitas yang lebih baik terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase jika dibandingkan dengan senyawa pembandingnya

yaitu acarbose, ditandai dengan nilai  $\Delta G$  yang lebih rendah dibandingkan dengan pembanding. Pada penghambatan enzim dipeptidilpeptidase-IV, didapatkan 7 ligan uji memiliki afinitas yang lebih baik terhadap enzim dipeptidilpeptidase-IV jika dibandingkan dengan senyawa pembandingnya yaitu alogliptin, ditandai dengan nilai  $\Delta G$  yang lebih rendah dibandingkan dengan pembanding. Sehingga dapat disimpulkan bahwa brotowali (*Tinospora crispa* L.) berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat untuk antidiabetes. Dengan hasil yang menjanjikan dari studi *in vivo* dan *in silico*, brotowali memiliki prospek dikembangkan sebagai fitofarmaka antidiabetes. Diperlukan penelitian lanjutan untuk uji klinis dan evaluasi toksisitas pada manusia guna memastikan keamanan dan efektivitasnya.

## DAFTAR PUSTAKA

Antar, S. A., Ashour, N. A., Sharaky, M., Khattab, M., Ashour, N. A., Zaid, R. T., Roh, E. J., Elkamhawy, A., & Al-Karmalawy, A. A. (2023). Diabetes Mellitus: Classification, Mediators, And Complications; A Gate To Identify Potential Targets For The Development Of New Effective Treatments. *Biomedicine And Pharmacotherapy*, 168, 115734. <Https://Doi.Org/10.1016/J.Biopha.2023.115734>

Endriani, R., Rafni, E., Siregar, F. M., Setiawan, R. A., & Rasyid, F. (2020). <P>Pola Bakteri Pada Karies Gigi Pasien Diabetes Melitus</P><P>Bacteria In Dental Caries Of Diabetes Mellitus Patients</P>. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran*, 32(1), 34. <Https://Doi.Org/10.24198/Jkg.V32i1.24692>

Fatikhurokhmah, H. M., & Agustini, R. (2022). Concentration Effect Of Brotowali Stem (*Tinospora Crispa* (L.)) In Ethanol Extracts On The A-Glukosidase Enzyme Inhibition. *Indonesian Journal Of Chemical Science*, 11(3).

Http://Journal.Unnes.Ac.Id/Sju/Index.Php/Ijcs  
Hasan, H., Djuwarno, E. N., Hiola, F., & Ramadhani, F. N. (2024). Penapisan Fitokimia Dan Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Metanol Daun Brotowali (*Tinospora crispa* L.) Pada Mencit ( *Mus Musculus* ). *Journal Of Pharmacology And Natural Products (Jpnp)*, 1, 20–32.

Kumari, M. (2012). (*Pdf*) *Tanin: Antinutrien Dengan Efek Positif Untuk Mengelola Diabetes.* 1(12), 70–73.  
[Https://Www.Researchgate.Net/Publication/236143118\\_Tannin\\_An\\_Antinutrient\\_With\\_Positive\\_Effect\\_To\\_Manage\\_Diabetes](Https://Www.Researchgate.Net/Publication/236143118_Tannin_An_Antinutrient_With_Positive_Effect_To_Manage_Diabetes)

Kuswati, R., Nurmita, & Rijai, L. (2017). Uji In Vivo Aktivitas Ekstrak Etanol Batang Brotowali (*Tinospora Crispa*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah. *Mulawarman Pharmaceutical Conference*, 6(1), 78–83.  
<Https://Prosiding.Farmasi.Unmul.Ac.Id/Index.Php/Mpc/Article/View/262>

Mulyati, B., & Panjaitan, R. S. (2021). Studi Penambatan Molekul Flavonoid Pada Reseptor A-Glukosidase Menggunakan Plants Flavonoid Molecular Docking Study At A-Glucosidase Receptors Using. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 18(2), 68–76.

Prasetyo, A., Kumala, S., Mumpuni, E., & Tjandrawinata, R. R. (2022). Validation Of Structural-Based Virtual Screening Protocols With The Pdb Code 3g0b And Prediction Of The Activity Of *Tinospora Crispa* Compounds As Inhibitors Of Dipeptidyl-Peptidase-Iv. *Research Results In Pharmacology*, 8(1), 95–102.  
<Https://Doi.Org/10.3897/Rrpharmacology.8.76237>

Prasetyo, A., Mumpuni, E., Rahmadhani, S. H., & Amin, S. (2024). *Studi In Silico Senyawa Bioaktif Pada Dan Yakon ( Smallanthus Sonchifolius ) , Kayu Secang ( Caesalpinia Sappan L. ), Daun Salam ( Syzygium Polyanthum ) Sebagai Antidiabetes Mekanisme Kerja Inhibitor Sgl-2.* 6(2), 72–85.  
<Https://Doi.Org/10.15408/Pbsj.V6i2.39508>

Pratiwi, N., Aziz, I. R., Ismedsyah, Andayani, D., & Amin, S. (2018). Antidiabetic Activity Of Kemrunggi (*Caesalpinia Crista* L.) Seeds Infusion In Albino Rats (*Rattus Norvegicus* Berkenhout, 1769) Hyperglycaemic. *International Journal Of Pharmaceutical Research*, 10(4), 389–393.

Riza, M. F., Puspitasari, M., Prayekti, E., Fristiyanti, R. A., Matin, N. S., Denaya, A., Yuwono, P., Darah, G., & Masyarakat, P. (2024). *Pemberian Edukasi Tentang Pemanfaatan Daun Brotowali ( Tinospora Cardifolia ) Sebagai Agen Herbal Yang Mencegah Peningkatan.* 5(6), 11114–11119.

Shamsudin, N. F., Ahmed, Q. U., Mahmood, S., Shah, S. A. A., Sarian, M. N., Khattak, M. M. A. K., Khatib, A., Sabere, A. S. M., Yusoff, Y. M., & Latip, J. (2022). Flavonoids As Antidiabetic And Anti-Inflammatory Agents: A Review On Structural Activity Relationship-Based Studies And Meta-Analysis. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(20).  
<Https://Doi.Org/10.3390/Ijms232012605>

Tahir, M., Baharuddin, M., & Najib, A. (2023). In Silico Screening Of Brotowali (*Tinospora crispa* L.) Chemical Compounds As A-Glucosidase Inhibitor Using The Pyrx Program. *Aip Conference Proceedings*, 2595(January).  
<Https://Doi.Org/10.1063/5.0123693>

Zuhri, U. M., Yuliana, Nancy Dewi Fadilah, F., Erlina, L., Purwaningsih, E. H., & Khatib, A. (2024). Exploration Of The Main Active Metabolites From *Tinospora Crispa* (L.) Hook. F. & Thomson Stem As Insulin Sensitizer In L6.C11 Skeletal Muscle Cell By Integrating In Vitro, Metabolomics, And Molecular Docking. *Journal Of Ethnopharmacology*, 319.