

Penghambatan Aktivitas Enzim Aldosa Reduktase dari Senyawa Aktif Daun Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.): Studi In-Silico

Daini Amanah, Morani Fauziyah, Nindya Rahmasari Putri,
Hasri Kurnia Afajar, Azkiya Fikriyyah, Rosario Trijuliamos Manalu*

Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional
Jalan Moh Kahfi II, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Kota Jakarta Selatan, 12630, Indonesia
*E-mail: rio@ism.ac.id

Abstrak

Di Indonesia, terdapat berbagai macam tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat tradisional, salah satunya yaitu daun tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.) yang berpotensi sebagai antidiabetes. Proses penemuan obat memerlukan tahapan yang banyak dan waktu yang lama. Salah satu cara dalam mempercepat proses penemuan kandidat obat baru adalah dengan pendekatan secara komputasi secara *docking* molekuler. Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah protein 2HV5 pada enzim aldosa reduktase, ligan ZST, dan senyawa aktif pada daun kelor yaitu marumosi A, quercetin, asam ferulat, kaempferol, dan asam galat. Berdasarkan validasi metode *docking* molekuler, diperoleh nilai RMSD 0,8704 Å, dengan hasil *best score docking* dari masing-masing ligan adalah sebagai berikut: ZST (-126,7120); Pioglitazone (-120,4064); Sitagliptin (-120,056); Marumosi A (-93,7856); Quercetin (-80,9221); Asam Ferulat (-80,2762); Kaempferol (-80,0963); dan Asam Galat (-72,6102), dimana semua ligan memenuhi aturan Lipinski. Dapat disimpulkan bahwa kelima senyawa aktif daun kelor tersebut kurang potensial jika dibandingkan dengan obat pioglitazone dan sitagliptin serta perlu dilanjutkan uji aktivitas in vitro di laboratorium.

Kata Kunci: Antidiabetes, Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.), Aldosa Reduktase, *Docking* Molekuler

Abstract

In Indonesia, there are various kinds of plants that can be used as traditional medicine, one of which is the leaves of the *Moringa oleifera* L., which have the potential as an antidiabetic. The discovery process requires many stages and a long time. One way to start the process of new drug discovery is through a computational approach using molecular docking. The material used in this study were protein 2HV5 in aldose reductase enzyme, ZST ligand, and active compounds in Moringa leaves, namely marumosi A, quercetin, ferulic acid, kaempferol, and gallic acid. Based on the validation of the molecular docking method, an RMSD value of 0.8704 Å was obtained, with the results of the best docking scores for each ligand as follows: ZST (-126.7120); Pioglitazone (-120.4064); Sitagliptin (-120.056); Marumosi A (-93.7856); Quercetin (-80.9221); Ferulic Acid (-80.2762); Kaempferol (-80.0963); and Gallic Acid (-72.6102), where all the ligands qualify the Lipinski's rule. It can be concluded that the five active compounds of Moringa leaf are less potent when compared to pioglitazone and sitagliptin drugs and need to be continued with in vitro activity tests in the laboratory.

Keywords: antidiabetic, Moringa leaf (*Moringa oleifera* L.), Aldose Reductase, Molecular Docking

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah akibat tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif (Saputri *et al.*, 2016; World Health

Organization, 2021). Organisasi World Health Organization (WHO) memprediksi kenaikan jumlah pasien DM Tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Begitu pula dengan *International Diabetes Federation* (IDF) yang memperkirakan kenaikan jumlah pasien DM

dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta pada tahun 2030 (Perkeni, 2021). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 juga menunjukkan bahwa prevalensi DM di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur ≥ 15 tahun meningkat dari 1,5% (2013) menjadi 2%, serta prevalensi DM menurut hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% (2013) menjadi 8,5% (Kemenkes RI, 2020).

Pengobatan DM Tipe 2 dapat menggunakan obat-obatan penghambat enzim aldosa reduktase. Struktur kristal protein dengan kode PDB 2HV5 merupakan suatu aldosa reduktase. Enzim aldosa reduktase adalah enzim yang terdapat di beberapa bagian tubuh dan berfungsi dalam metabolisme glukosa jalur poliol yang bertanggung jawab dalam pembentukan fruktosa dan glukosa. Peningkatan aktivitas aldosa reduktase dapat memicu peningkatan konsentrasi gula darah pada pasien diabetes sehingga insulin menjadi tidak sensitif (Saputri *et al.*, 2016). Obat yang digunakan sebagai pembanding dalam penelitian ini adalah pioglitazone dan sitagliptin.

Selain obat sintetik, tumbuhan telah menjadi sumber utama obat-obatan pada bidang kesehatan karena adanya efek samping penggunaan obat kimia sintetik (Manalu *et al.*, 2021). Penggunaan bahan alam, baik sebagai obat maupun tujuan lain cenderung meningkat terlebih dengan adanya isu *back to nature*. Obat tradisional dari bahan alam menjadi salah satu alternatif pengobatan seperti diabetes melitus (Simanjuntak, 2018), salah satunya adalah daun kelor. Tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.) termasuk ke dalam kategori tanaman obat yang telah dievaluasi potensinya sebagai agen terapeutik untuk diabetes. Daun kelor merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang berkhasiat sebagai obat antidiabetik dan antiinflamasi (Yasaroh *et al.*, 2021). Daun kelor mengandung beberapa senyawa bioaktif yang telah berhasil diidentifikasi. Senyawa-senyawa ini dikelompokkan sebagai vitamin, karotenoid, polifenol, asam fenolik, flavonoid, alkaloid, glukosinolat, isotiosianat, tanin, saponin, oksalat, dan fitat (Leone *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil uji fitokimia, daun

kelor menunjukkan adanya senyawa alkaloid dan steroid/triterpenoid yang berperan aktif dalam menurunkan kadar gula darah (Azizah *et al.*, 2018).

Berdasarkan latar belakang ini, penulis tertarik dengan melakukan penelitian senyawa aktif pada daun kelor sebagai antidiabetes terhadap hubungannya dengan enzim aldosa reduktase yang mencerna karbohidrat.

METODE

Pada penelitian ini dilakukan *docking* menggunakan protein *Human Aldose Reductase* dengan kode 2HV5. Senyawa uji yang diteliti yaitu senyawa uji dari tanaman daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan obat pembanding pioglitazone dan sitagliptin. Molekuler *docking* bertujuan untuk memprediksi kompleks antara ligan dengan reseptor dan hasil akhirnya yaitu *score docking*. Hasil *score docking* antara senyawa aktif daun kelor dengan protein dibandingkan dengan obat pioglitazone dan sitagliptin. Jika senyawa aktif daun kelor memiliki *score docking* lebih rendah dibandingkan dengan ligan pembanding maka senyawa aktif tersebut memiliki kemampuan yang lebih baik sebagai antidiabetes.

Alat dan bahan

Penelitian ini berdasarkan metode *computer-aided drug design* dengan bantuan perangkat keras: Laptop dengan spesifikasi prosesor Intel Celeron N3060 dual-core 1,6GHz TurboBoost 2,48GHz, RAM 2 GB, DDR3L, Windows 10 64-bit sebagai sistem operasi. Perangkat lunak yang digunakan adalah YASARA, MarvinSketch, PLANTS, PDB (*Protein Data Bank*), Pubchem (*database senyawa*), *Lipinski's Rule of Five* (<http://www.scfbioiitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>), dan Discovery Studio Biovia. Bahan yang digunakan adalah protein *Human Aldose Reductase* yang dikomplekskan dengan inhibitor zopolrestat setelah tiga hari perendaman. Protein ini diunduh dari PDB dengan kode: 2HV5. Ligan asli yang digunakan adalah ligan ZST dengan nama 3,4-dihydro -4-oxo-3-((5-trifluoro

methyl 2 = benzo thiazolyl) methyl)-1-phthalazine acetic acid, senyawa pembanding antidiabetes: pioglitazone dan sitagliptin, serta senyawa uji dari beberapa senyawa aktif daun kelor (*Moringa oleifera* L.) yaitu asam galat, asam ferulat, quercetin, kaempferol, dan marumosiide A.

PROSEDUR KERJA

Preparasi Protein Uji dan Ligan Asli

Protein target uji yang digunakan adalah reseptor aldosa reduktase dengan kode PDB: 2HV5 dalam format .pdb yang terlebih dahulu diunduh melalui website PDB (<https://www.rcsb.org/structure/2hv5>).

Protein target dilakukan pemisahan dari berbagai residu, ligan atau pelarut menggunakan perangkat lunak YASARA (Edit>Delete>Residue) serta dilakukan penghapusan molekul air (Edit>Delete>Waters). Selanjutnya, dilakukan penambahan hidrogen (Edit>Add>Hydrogen to all) yang bertujuan untuk optimasi nilai *docking* yang dihasilkan setelah selesai preparasi, protein disimpan dalam format mol.2 dengan nama “protein.mol2”.

Preparasi ligan asli dari protein menggunakan perangkat lunak YASARA. Ligan asli yang digunakan adalah ligan ZST. Ligan asli dipisahkan dari protein dan residu seperti air. Pemisahan ligan dari protein dilakukan dengan Edit>Delete>Protein. Langkah pemisahan air yaitu Edit>Delete>Waters, kemudian protein ditambahkan hidrogen dengan langkah Edit>Add>Hydrogen to all. Setelah selesai ligan disimpan dalam format mol.2 dengan nama “ref_ligand.mol2”.

Preparasi Ligan

Preparasi ligan menggunakan aplikasi MarvinSketch. Berkas ligan asli yang dipreparasi merupakan ligan asli yang sebelumnya telah dibuat pada YASARA. Kemudian proses preparasi dilanjutkan dengan mengubah struktur ligan dalam bentuk 2D dengan langkah Structure>Clean 2D>Clean in 2D. Kemudian ligan dikondisikan pada pH 7,4 dengan cara

diprotonasi, proses ini bertujuan untuk menyesuaikan pH cairan tubuh manusia dengan langkah Tools>protonations>Major Microspecies, setelah diperoleh hasilnya, berkas disimpan dengan nama “Ligand2D” dalam format mrv., selanjutnya berkas ligan Ligan2D.mrv dikonformasi dengan langkah Tools>comformation>Confomer. Setelah diperoleh konfomernya, berkas disimpan dengan nama “ligand” dalam format .mol2. Pada ligan senyawa uji, berkas yang akan dipreparasi adalah struktur yang diperoleh dari Pubchem (*database* senyawa) kemudian dilakukan langkah yang sama seperti preparasi ligan asli (Rosario *et al.*, 2021).

Validasi Metode Molecular Docking

Validasi metode perlu dilakukan sebelum dilakukan *docking* antara ligan uji dengan protein. Validasi ditentukan berdasarkan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) menggunakan perangkat lunak YASARA (Analyze>RMSD of>Molecules) dengan memasukkan ligan asli dan reseptor dalam format .mol2.

Validasi yang diterima adalah nilai RMSD kurang dari 2,00 Amstrong, jika nilai RMSD lebih dari 2,00 Amstrong dianggap tidak valid karena jarak ikatannya akan tidak optimal.

Proses Molecular Docking dengan PLANTS 1.1

Proses *docking* pada penelitian ini dilakukan menggunakan sistem operasi Windows. Protein dan ligan dari hasil preparasi memiliki format .mol2. Kemudian untuk memperoleh sisi pengikatan dilakukan dengan perintah “plants --mode bind ref_ligand.mol2 5 protein.mol2”. Proses *docking* dijalankan dengan perintah “plants – mode screen pc_2hv5.txt” pada program PLANTS. Untuk melihat data hasil *docking* dijalankan dengan perintah “cd results” dan “more bestranking.csv” pada terminal program *docking*.

Dalam penelitian ini, ada beberapa ligan yang digunakan yaitu ligan asli, ligan pembanding dari obat antidiabetes, dan ligan uji yang diperoleh dari senyawa aktif daun

kelor (*Moringa oleifera* L.) terdiri dari: asam galat, asam ferulat, quercetin, kaempferol, dan marumosiide A.

Senyawa aktif yang dijadikan ligan uji memiliki sifat kemiripan obat yang sesuai dengan aturan Lipinski, melalui [website http://www.scfbioitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp](http://www.scfbioitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp).

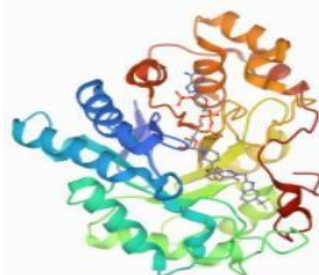
Visualisasi Hasil Docking

Hasil *docking* divisualisasikan dengan menggunakan perangkat lunak Discovery Studio Biovia. Berkas interaksi antara protein dengan ligan terlebih dahulu digabungkan di perangkat lunak YASARA dengan langkah Edit>Join>Object dan disimpan dalam format .pdb kemudian dilakukan visualisasi pada Discovery Studio Biovia untuk melihat struktur dua dimensinya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Validasi Metode Docking

Target protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah protein aldosa reduktase yang terdapat pada PDB 2HV5. Pemilihan protein 2HV5 berdasarkan pada nilai resolusinya yang rendah yaitu 1,59 Amstrong. Protein reseptor dengan nilai resolusi yang rendah menandakan bahwa protein tersebut memiliki stabilitas model yang baik dalam proses *docking* (Rachmania *et al.*, 2018). Dapat dilihat pada Gambar 1.

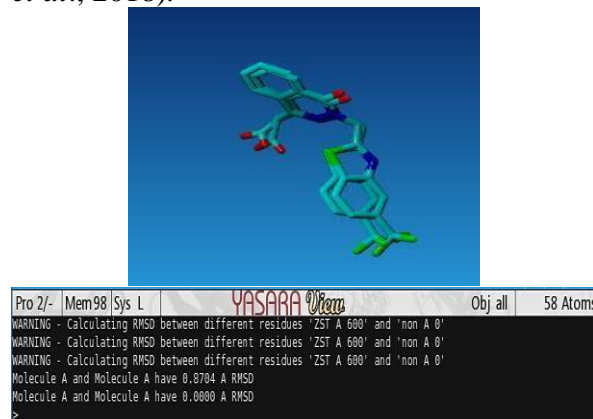


Gambar 1. Struktur reseptor protein aldosa reduktase (2HV5)

Struktur ligan baik ligan asli, ligan pembanding, dan ligan senyawa aktif dikondisikan pada pH 7,4 untuk menyesuaikan pH tubuh manusia karena proses *docking* memiliki kemampuan dalam mengikuti reaksi yang terjadi dalam tubuh

manusia dan hasil *docking* yang diperoleh akan optimal (Agistia *et al.*, 2013). Struktur ligan dioptimasi dengan dilakukan konformasi di perangkat lunak MarvinSketch menjadi 20 konformer sehingga diperoleh 20 bentuk struktur 3D dengan bentuk yang berbeda dan memiliki energi bebas yang optimal (Rachmania *et al.*, 2018). Hal ini terjadi karena adanya perubahan rotasi atom pada masing-masing konformasi secara acak sehingga konformasi yang dihasilkan memiliki jumlah energi terbaik dan bentuk ligan yang optimal (Primana & Widada, 2015).

Pada validasi *docking*, nilai RMSD (*Root Mean Squared Deviation*) <2 Amstrong menunjukkan parameter metode *molecular docking* yang digunakan memberikan hasil yang lebih mendekati hasil eksperimental (Nursamsiar *et al.*, 2020). Setelah dilakukan validasi diperoleh nilai RMSD dari protein 2HV5 yaitu 0,8074 Amstrong sehingga diketahui bahwa metode *docking* pada penelitian ini dianggap valid dan dapat dilanjutkan uji *docking* dengan ligan uji dari senyawa aktif daun kelor. Visualisasi *redocking* dapat dilihat pada Gambar 2. Nilai RMSD yang mendekati nol menunjukkan bahwa pose antara ligan asli dengan ligan *copy* memiliki kemiripan. Hal ini menunjukkan metode yang digunakan pada penelitian ini dapat diterima dan dilanjutkan untuk skrining virtual sebagai upaya dalam menemukan kandidat obat baru (Rachmania *et al.*, 2018).



Gambar 2. Validasi docking ligan asli dengan nilai RMSD 0,8704 Å

Analisa Skor *Docking* Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding

Dari hasil *docking* yang memprediksi senyawa marumosiide A, quercetin, asam ferulat, kaempferol, dan asam galat dengan protein 2HV5. Diperoleh hasil bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki nilai skor *docking* yang lebih tinggi dibandingkan dengan ligan aslinya, sehingga dapat diketahui ikatan antara kompleks protein-ligan asli lebih kuat (stabil) dibandingkan dengan ikatan protein-senyawa aktif daun kelor (*Moringa oleifera* L.).

Skor *docking* senyawa aktif juga memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan skor senyawa pembanding (pioglitazone dan sitagliptin) sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif daun kelor sebagai inhibitor enzim aldosa reduktase kurang potensial jika dibandingkan dengan dua senyawa pembanding. Dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil *docking* antara ligan pembanding dan ligan senyawa aktif daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan ligan ZST

No.	Ligan	Skor <i>docking</i>
1.	ZST	-126,7120
2.	Pioglitazone	-120,4064
3.	Sitagliptin	-120,0560
4.	Marumosiide A	-93,7856
5.	Quercetin	-80,9221
6.	Asam ferulat	-80,2762
7.	Kaempferol	-80,0963
8.	Asam galat	-72,6102

Untuk melihat sifat fisikokimia ligan pada saat melintasi membran sel dalam tubuh, dilakukan uji Lipinski. Suatu ligan harus memenuhi syarat berdasarkan aturan Lipinski, yaitu nilai LogP ≤ 5 , berat molekul ≤ 500 Dalton, ikatan hidrogen akseptor ≤ 10 , ikatan hidrogen donor ≤ 5 , dan refraksi molar antara 40-130. Ligan yang memiliki berat molekul

≤ 500 Dalton memiliki kemampuan yang lebih baik dalam menembus membran sel. Kemampuan suatu senyawa dalam menembus lapisan lipid bilayer dapat dipengaruhi oleh nilai LogP. Senyawa dengan nilai LogP lebih dari 5 akan memiliki kemampuan yang baik saat menembus lapisan lipid bilayer membran sel serta terdistribusi secara luas di dalam tubuh sehingga terjadi pengurangan sensitivitas ikatan ligan-protein yang berakibat pada peningkatan toksisitas ligan dalam tubuh. Ligan dengan nilai LogP yang kecil memiliki kecenderungan untuk bersifat hidrofobik dan larut dalam air. (Adriani, 2018). Berdasarkan hasil Lipinski, diketahui bahwa kelima senyawa aktif yang terdapat pada daun kelor (*Moringa oleifera* L.) memenuhi aturan Lipinski. Dapat dilihat pada Tabel 2.

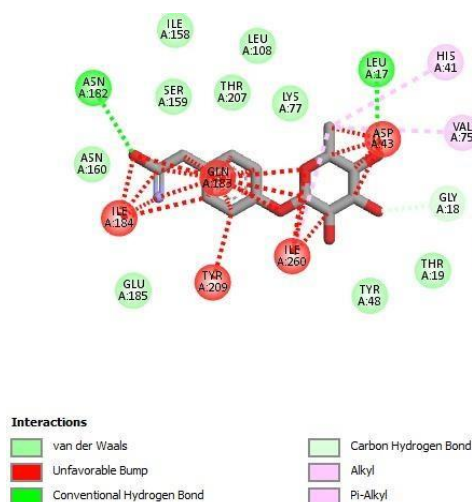
Tabel 2. Hasil skrining Lipinski senyawa aktif daun kelor (*Moringa oleifera* L.)

Ligan	BM	IHD	IHA	LogP	RM
Marumosiide A	297	4	6	-1,08	121,4
Quercetin	302	5	7	1,99	122,1
Asam Ferulat	194	2	3	1,50	81,0
Kaempferol	286	4	6	2,28	117,3
Asam Galat	170	4	4	0,50	67,1

Keterangan: BM (Berat Molekul), IHD (Ikatan Hidrogen Donor), IHA (Ikatan Hidrogen Akseptor), RM (Refraksi Molar).

Visualisasi Hasil *Docking*

Hasil *molecular docking* dari ligan divisualisasikan dengan aplikasi Discovery Studio Biovia. Visualisasi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein 2HV5.



Gambar 3. Visualisasi *docking* ligan asli ZST dengan protein 2HV5

Berdasarkan hasil simulasi penambatan molekul (*molecular docking*), dapat disimpulkan bahwa beberapa senyawa aktif daun kelor memiliki ikatan yang stabil karena hasil energi afinitas ikatan (skor *docking*) memiliki nilai negatif. Semakin negatif skornya maka semakin stabil ikatannya. Senyawa pioglitazone memiliki skor terendah dalam *docking*, dimana senyawa ini telah dijadikan sebagai salah satu obat diabetes yang beredar, dengan senyawa tertingginya adalah asam galat.

KESIMPULAN

Senyawa yang terdapat pada daun kelor (*Moringa oleifera* L.) memiliki potensi sebagai antidiabetes. Berdasarkan metode molekuler *docking* terhadap protein 2HV5 yang merupakan aldosa reduktase, lima senyawa yang terdapat pada daun kelor dapat menghambat protein 2HV5, namun kurang potensial jika dibandingkan dengan obat pioglitazone dan sitagliptin.

DAFTAR RUJUKAN

Adriani, 2018, 'Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (*Lunasia amara Blanco*) sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) melalui Pendekatan Molecular Docking', *Jurnal Ilmiah Pena*, 1.

Agistia, D.D., Purnomo, H., Tegar, M. & Nugroho, A.E., 2013, 'Interaksi Senyawa Aktif dari *Aegle marmelos Correa* sebagai Anti Inflamasi dengan Reseptor COX-1 dan COX-2', *Traditional Medicine*, 18(2), 80–87.

Azizah, R.N., Kosman, R., Khaerunnisa, S., Urip Sumoharjo, J., Panakkukang, K. & Makassar, K., 2018, 'Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan', *J.Pharm.Sci*, 1(2).

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018, *Riset kesehatan dasar (RISKESDAS)*, Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kemenkes RI, 2020, *Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus - Infodatin*.

Leone, A., Spada, A., Battezzati, A., Schiraldi, A., Aristil, J. & Bertoli, S., 2015, 'Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* Leaves: An Overview', *International Journal of Molecular Sciences*, 16(6), 12791–12835.

Manalu, R.T., Safitri, H., Sari, H.P., Devina, R., Irnawati, I. & Liliwana, E.A., 2021, 'Analisis In-Silico Penghambatan Main Protease (MPRO) pada SARS-CoV-2 oleh Senyawa Aktif Teh Hijau (*Camelia sinensis*)', *Jurnal Farmagazine*, 8(2), 1.

Nursamsiar, Siregar, M., Awaluddin, A., Nurnahari, N., Nur, S., Febrina, E. & Asnawi, A., 2020, 'Molecular Docking and Molecular Dynamic Simulation of the Aglycone of Curculigoside A and Its Derivatives as Alpha Glucosidase Inhibitors', *Rasayan Journal of Chemistry*, 13(1).

Perkeni, 2021, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*.

Primana, M.H. & Widada, H., 2015, *Virtual Screening Senyawa Aktivator Potensial Enzim Sirtuin-3 Terkait Kanker Oral dari Ensiklopedia Tanaman Obat Indonesia dengan Metode Molecular Docking PLANTS* – PhD thesis,

- Muhammadiyah University,
Yogyakarta.
- Rachmania, R.A., Hariyanti, H., Zikriah, R. & Sultan, A., 2018, 'Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L.) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX)', *Jurnal Kimia VALENSI*, 4(2).
- Rosario Trijuliamos Manalu, Imelia Omega Meheda & Cintya Octaviani, 2021, 'Inhibition of HMG-CoA Reductase Activity from Active Compounds of Ginger (*Zingiber officinale*): In-Silico Study', *Jurnal Farmasi Etam (JFE)*, 1(1).
- 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', 16–20.
- Simanjuntak, H.A., 2018, 'Pemanfaatan Tumbuhan Obat Diabetes Mellitus di Masyarakat Etnis Simalungun Kabupaten Simalungun Provinsi Sumatera Utara', *BIOLINK (Jurnal Biologi Lingkungan, Industri, Kesehatan)*, 5(1), 59.
- World Health Organization, 2021, *Diabetes*.
- Yosaroh, S., Christijanti, W., Lisdiana, L. & Iswari, R.S., 2-21, 'Efek Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Induksi Aloksan', *Seminar Nasional Biologi*, 9(Zoologi), 224-229