

**Inhibitor CARDS Toxin sebagai Pengobatan Pnemonia pada Biji Jintan Hitam
(*Nigella sativa*)**

**CARDS Toxin Inhibitor as Pnemonia Treatment in Black Cumin Seed (*Nigella
sativa*)**

**La Ode Muhammad Anwar*, Embriana Dinar Pramestyani,
Nuzul Gyanata Adiwisastra, Hamdan Faisal Muslih, Cindy Junita Romli,
Zam Zam Zainatul Jannah, Kurnia Pebriyanti Harahap,
Awanda Pramudita Okhanza, Sri Lestari**

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Medika Suherman, Bekasi, Indonesia

*Email Korespondensi: la.ode.muhammad.anwar@medikasuherman.ac.id

Abstrak

CARDS toxin merupakan komponen protein pencetus penyakit pnemonia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa apa saja yang mampu menghambat CARDS toxin pada senyawa biji jintan hitam. CARDS toxin diunduh pada situs PDB dengan kode 4TLW. Kontrol yang digunakan adalah senyawa *hydroxychloroquine*. Hasil docking menunjukkan terdapat penghambatan CARDS toxin yaitu *quercetin 3-(6'''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside* (-16.4 kcal/mol), *gramisterol* (-10.0 kcal/mol), *taraxerol* (-9.6 kcal/mol) dan *quercetin* (-9.0 kcal/mol) dibanding dengan kontrol. Nilai farmakokinetik SwissADME menunjukkan senyawa bersifat lipofilik yaitu *gramisterol* dan *taraxerol*. Nilai absorpsi menunjukkan hanya senyawa *quercetin 3-(6'''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside* dan *quercetin* memiliki nilai absorpsi yang tinggi sedangkan senyawa lain masih sangat rendah. Hanya senyawa *quercetin* yang menghambat CYP1A2. Nilai bioavailabilitas semua senyawa lebih dari 10%. Semua senyawa tanaman memungkinkan untuk dapat disintesis (range score 1-10).

Kata Kunci: CARDS Toxin, Pnemonia, *Mycoplasma pneumoniae*

Abstract

CARDS toxin is a protein component that triggers pnemonia. The purpose of this research is to find out what compounds can inhibit CARDS toxin in black cumin seed compounds. CARDS toxin was downloaded on the PDB site with the code 4TLW. The control used is *hydroxychloroquine* compound. The docking results showed inhibition of CARDS toxin, namely *quercetin 3-(6'''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside* (-16.4 kcal/mol), *gramisterol* (-10.0 kcal/mol), *taraxerol* (-9.6

kcal/mol) and *quercetin* (-9.0 kcal/mol) compared to the control. SwissADME pharmacokinetic values showed that the compounds were lipophilic, namely gramisterol and taraxerol. Absorption values showed that only *quercetin 3-(6'''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside* and *quercetin* compounds had high absorption values while other compounds were still very low. Only *quercetin* compound inhibited CYP1A2. Bioavailability values of all compounds were more than 10%. All plant compounds are possible to be synthesized (range score 1-10).

Keywords: CARDS Toxin, Pnemonia, *Mycoplasma pneumoniae*

Diterima: 30 Mei 2024

Disetujui: 22 Mei 2025

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v7i3.2459>



Copyright (c) 2025, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Anwar, L. O. M., Pramestyani, E. D., Adiwisastra, N. G., Muslih, H. F., Romli, C. J., Jannah, Z. Z. Z., Harahap, K. P., Okhanza, A. P. Lestari, S., 2025. Inhibitor CARDS Toxin sebagai Pengobatan Pnemonia pada Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*). *J. Sains Kes.*, 7(3). 207-212. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v7i3.2459>

1 Pendahuluan

Pneumonia merupakan suatu infeksi yang menyebabkan peradangan di kantung udara paru-paru yang mana kantung udara tersebut berfungsi untuk pertukaran oksigen [1]. *Mycoplasma pneumoniae* adalah bakteri atipikal yang menyebabkan penyakit pernapasan akut pada manusia, termasuk faringitis, trakeobronkitis, dan pneumonia yang didapat dari komunitas [2], [3]. Pneumonia dapat juga disebabkan oleh patogen lain seperti SARS-CoV-2, seperti bakteri, jamur dan virus [4], [5]. Penderita pneumonia meliputi kelompok umur 1 sampai dengan 4 tahun, dan jumlah penderita pneumonia berumur 45 sampai dengan 54 tahun mulai meningkat terutama akibat pneumonia komunitas (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP), pneumonia komunitas dan rumah sakit (*Hospital-Acquired Pneumonia*, HAP)[6], [7]. Di sisi lain, racun CARDS adalah protein multifungsi unik yang menunjukkan ribosilasi ADP dan aktivitas vakuolar, seperti toksin

pertusis dan toksin difteri. *Helicobacter pylori* dan lainnya menunjukkan sitotoksin yang disekresikan secara enzimatik. Selain itu, racun CARDS diregulasi secara signifikan selama infeksi *M.pneumoniae* pada manusia [8]–[10].

Berdasarkan penelitian disebutkan bahwa biji jintan hitam dapat menghambat pertumbuhan beberapa bakteri patogen [11], [12]. Jintan hitam merupakan salah satu tanaman herbal yang digunakan dalam pengobatan tradisional. Biji jintan mengandung senyawa minyak esensial, alkaloid, terpen, kumarin, saponin, flavonoid, asam amino serta beberapa senyawa mineral dimana mampu menghambat terbentuknya CARDS toxin [12], [13].

Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk mencari senyawa yang terkandung didalam biji jintan hitam dalam menghambat terbentuknya CARDS toxin sebagai pengobatan penyakit pneumonia.

2 Metode Penelitian

2.1 Penyiapan Model Senyawa Kimia

Penyiapan model senyawa kimia dilakukan dengan cara mengunduh model ligan senyawa berdasarkan penelitian yang diperoleh di Take Out "JAMU" of KNAPsacK (<https://www.knapsack+family.com/jamu/top.php>) [14]. Selanjutnya makromolekul diunduh dari Protein Data Bank (PDB) (<http://www.pdb.org>) dengan kode CARDS toxin PDB : 4TLW

2.2 Optimasi Senyawa

Dalam prosesnya, setelah mendapatkan senyawa, strukturnya diubah lalu ditambahkan molekul hidrogen menggunakan aplikasi UCSF Chimera. Selanjutnya, muatannya disesuaikan dengan menambahkan muatan Parsial Gasteiger charges dan menggunakan Forcefield autodock. Dilakukan proses minimisasi dan pencarian konfirmasi sebanyak 3000 langkah. Senyawa dari tanaman disimpan dalam format .mol2.

2.3 Preparasi Target Molekul Penambatan

Proses dimulai dengan mempersiapkan makromolekul menggunakan perangkat lunak UCSF Chimera. Makromolekul kemudian dipecah menjadi bagian ligan atau residu nonstandar menggunakan perangkat lunak yang sama. Setelah itu, dilakukan persiapan docking pada makromolekul tersebut. Akhirnya, makromolekul disimpan dalam format .pdb.

2.4 Penambatan Molekul Dan Visualisasi

Proses penambatan molekul dilakukan dengan program PyRx. Struktur makromolekul dan ligan yang telah diunduh dan dioptimasi secara terpisah disimpan dalam satu folder yang sama. Hasil dari proses penambatan tersebut dihasilkan dalam bentuk tabel data. Untuk visualisasi, program PyMol digunakan untuk tampilan grafis.

2.5 Perhitungan nilai Farmakokinetik

Senyawa tanaman yang mempunyai nilai penghambatan tertinggi, dilakukan perhitungan farmakokinetik menggunakan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) [15]. Senyawa diambil kode SMILES menggunakan PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Setelah itu, kode SMILES di masukan ke dalam

SwissADME sehingga akan muncul nilai farmakokinetik masing-masing senyawa tanaman.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Kandungan kualitatif Fitokimia Ekstrak

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Kandungan Kualitatif Ekstrak Etanol Daun Kemangi

Uji Fitokimia	Pereaksi	Hasil	Keterangan
---------------	----------	-------	------------

Hasil dan pembahasan

3.2 Analisis Kualitatif Kalsium dan Oksalat Batu Ginjal

Hasil dan pembahasan

3.2.1 Larutan amonium karbonat

Hasil dan pembahasan

3.2.2 Larutan asam sulfat encer

Hasil dan pembahasan

3.3 Peluruhan kalsium Batu Ginjal secara in-vitro

Hasil dan pembahasan

Makromolekul protein yang digunakan adalah protein CARDS toxin. CARD toxin diperoleh pada situs Protein Data Bank. Infeksi *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) menyebabkan trakeobronkitis dan pneumonia "berjalan", dan terkait dengan asma dan penyakit saluran napas reaktif lainnya. Sebagai bagian dari proses infeksi, bakteri ini mengekspresikan faktor virulensi 591-aa dengan *mono-ADP ribosyltransferase* (mART) dan aktivitas vakuola yang dikenal sebagai *Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome Toxin* (CARDS TX). CARDS TX berikatan dengan protein surfaktan manusia A dan annexin A2 pada sel epitel saluran napas dan terinternalisasi, yang menyebabkan berbagai peristiwa patogenetik. Di sini Struktur CARDS TX, merupakan sebuah molekul segitiga di mana mART terminal-N dan domain β -trefoil tandem terminal-C berasosiasi untuk membentuk arsitektur keseluruhan yang berbeda dari toksin bakteri ADP-ribosilasi yang telah dikenal dengan baik. CARDS TX mengikat fosfatidilkolin dan sfingomielin secara khusus di

atas lipid membran lainnya, dan bahwa aktivitas pengikatan dan internalisasi permukaan sel ditempatkan di dalam domain β -trefoil terminal-C. Hasilnya meningkatkan pemahaman kita tentang patogenisitas Mp dan sebagai jalan baru untuk pengembangan terapi untuk mengobati asma terkait Mp dan penyakit saluran napas akut dan kronis lainnya [16]. CARDS toxin, yakni eksotoksin tunggal yang dihasilkan oleh *M. pneumoniae*, telah menjadi fokus studi mendalam, terutama terkait dengan aktivitas *ADP-ribosyltransferase* (ADPRT) dan kemampuannya menyebabkan vakuolisasi seluler. Selain itu, CARDS toxin mampu memicu respons inflamasi, menghasilkan pembengkakan sel, lisis nuklir, proliferasi lendir, dan vakuolisasi sel [18].

Tabel 1. Kandungan Kualitatif Ekstrak Etanol Daun Kemangi

Uji Fitokimia	Pereaksi	Hasil	Keterangan
---------------	----------	-------	------------

Tabel 1. Kandungan Kualitatif Ekstrak Etanol Daun Kemangi

Uji Fitokimia	Pereaksi	Hasil	Keterangan
---------------	----------	-------	------------

Hasil binding energy terendah antara CARDS toxin dengan senyawa jintan hitam dan obat anti virus bahwa senyawa *quercetin 3-(6'''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside* sebesar (-16,4 kcal/mol), *gamisterol* (-10,0 kcal/mol), *taraxerol* (-9,6 kcal/mol), dan senyawa *quercetin* (-9,0 kcal/mol), menghasilkan penurunan energi bebas dalam rentang -10,0 hingga -16,4 kcal/mol, senyawa tersebut memiliki potensi untuk mempengaruhi enzim CARDS toxin. Senyawa *quercetin 3-(6'''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside* sebesar -16,4 kcal/mol, *gamisterol* dengan nilai -16,4 kcal/mol mencatatkan binding energy terbaik, melebihi *hydroxychloroquine* sebagai kontrol positif obat antivirus dengan nilai -7,7 kcal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa beberapa senyawa dapat menghambat protein dan nilai penghambatannya lebih baik dibandingkan kontrol. (tabel 1). Melalui proses *docking*,

diperoleh energi pengikatan atau energi bebas sebagai indikator stabilitas konformasi antara ligan dan reseptor. Interaksi antara ligan dan reseptor cenderung mencapai keadaan energi paling rendah, menghasilkan molekul dalam keadaan stabil. Semakin kecil nilai energi bebas, semakin stabil pula interaksi antara ligan dan reseptor.

Tabel 1. Kandungan Kualitatif Ekstrak Etanol Daun Kemangi

Uji Fitokimia	Pereaksi	Hasil	Keterangan
---------------	----------	-------	------------

SwissADME adalah sebuah alat atau layanan daring (*online tool*) yang disediakan oleh *Swiss Institute of Bioinformatics* (SIB) untuk memfasilitasi prediksi sifat farmakokinetik dan farmakodinamik molekul organik. SwissADME membantu dalam evaluasi dan analisis berbagai parameter terkait obat yang dapat mempengaruhi distribusi, metabolisme, ekskresi, dan aktivitas biologis suatu senyawa dalam tubuh (tabel 2).

Senyawa yang bersifat lipofil antara lain *gramisterol* dan *taraxerol*. Hal ini disebabkan struktur kimia dari kedua senyawa tersebut yang merupakan golongan senyawa sterol dan triterpenoid. *Gramisterol* memiliki inti cincin steroid yang terdiri dari empat cincin karbon. Cincin steroid ini umumnya bersifat hidrofobik karena terdiri dari kerangka karbon dan hydrogen. Triterpenoid, termasuk *taraxerol*, memiliki inti cincin triterpenoid yang terdiri dari beberapa unit isoprena yang disusun menjadi rantai karbon [19], [20]. Struktur ini umumnya bersifat hidrofobik. Absorpsi saluran cerna senyawa *quercetin 3-(6'''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside* dan *quercetin* memiliki nilai absorpsi yang baik. Sedangkan senyawa lain memiliki nilai absorpsi saluran cerna yang rendah. Senyawa *quercetin* memiliki penghambatan terhadap CYP1A2. CYP1A2 merupakan salah satu enzim krusial dalam proses metabolisme oksidatif senyawa eksogen [21]. Menurut Xiao (2014), studi sebelumnya menunjukkan bahwa *quercetin* menghambat aktivitas CYP1A2, dan kombinasi *quercetin* dengan substrat CYP1A2 dapat menghasilkan interaksi herbal-obat [22]. Data lain yang diperoleh adalah mengenai

kemampuan senyawa untuk disintesis. SwissADME memberikan range 1-10 dalam penggambaran apakah senyawa tersebut bisa disintesis. Semakin tinggi nilainya, maka senyawa tersebut akan semakin sulit untuk dilakukan proses sintesis. *Quercetin 3-(6''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside* memiliki nilai 8.61. Sehingga senyawa tersebut sulit untuk disintesis. Hal ini disebabkan karena senyawa ini memiliki struktur gula yang kompleks dan beraneka ragam, serta mengandung gugus *feruloyl* yang terhubung pada bagian tertentu dari molekul *quercetin*. Sintesis senyawa yang melibatkan struktur kimia yang kompleks seringkali memerlukan reaksi kimia yang akurat dan selektif [23]–[26]. Nilai bioavailabilitas semua senyawa di atas 10% menggunakan metode *Abbott Bioavailability Score (ABS)*. *Abbott Bioavailability Score* memprediksi probabilitas suatu senyawa untuk memiliki setidaknya 10% ketersediaan hayati oral pada tikus [27]. Dapat disimpulkan bahwa terdapat beberapa senyawa yang terdapat di dalam jintan hitam mampu menghambat CARDS toxin yang dapat menjadi rujukan dalam pengembangan obat penyakit pneumonia.

4 Kesimpulan

Terdapat senyawa sebagai inhibitor CARDS toxin diantaranya *quercetin 3-(6''-feruloylglucosyl)-(1->2)-galactosyl-(1->2)-glucoside* (-16.4 kcal/mol), *gramisterol* (-10.0 kcal/mol), *taraxerol* (-9.6 kcal/mol) dan *quercetin* (-9.0 kcal/mol) yang dapat digunakan sebagai pengembangan pengobatan penyakit pneumonia.

5 Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Universitas Medika Suherman yang telah membantu tercapainya penelitian ini.

5.2 Penyandang Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan dari sumber manapun.

5.3 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi pada penelitian ini. Penulis pertama membantu dalam penyusunan metode, penulis lainnya

membantu dalam melakukan finalisasi manuskrip jurnal.

5.4 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] F. Sains, D. A. N. Teknologi, U. Islam, and N. Walisongo. (2021) "Klasifikasi Pneumonia Akibat Virus Corona Pada Citra Rontgen Toraks Berbasis Fitur Statistik,".
- [2] K. B. Waites and D. F. Talkington. (2004) "Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 17, no. 4, pp. 697–728, table of contents, Oct, doi: 10.1128/CMR.17.4.697-728.
- [3] J. B. Baseman, S. P. Reddy, and S. F. Dallo. 1996 "Interplay between mycoplasma surface proteins, airway cells, and the protean manifestations of mycoplasma-mediated human infections," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 154, no. 4 Pt 2, pp. S137-144, Oct, doi: 10.1164/ajrccm/154.4_Pt_2.S137.
- [4] W. S. Lim. 2022 "Pneumonia—Overview," *Encycl. Respir. Med.*, pp. 185–197, doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11636-8.
- [5] G. R. S. Budinger, A. V. Misharin, K. M. Ridge, B. D. Singer, and R. G. Wunderink, "Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia," *J. Clin. Invest.*, vol. 131, no. 14, p. e149412, doi: 10.1172/JCI149412.
- [6] A. Rizky, Rafieqah Nalar and Mahardika. (2023) "SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah," *SENTRI J. Ris. Ilm.*, vol. 2, no. 4, pp. 1275–1289.
- [7] C. Ebeledike and T. Ahmad (2003) "Pediatric Pneumonia," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Accessed: Jan. 01, 2024. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536940/>
- [8] D. K. Dwi, R. Sasongkowati, and E. Haryanto. (2020) "Studi in Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus," *J. Indones. Med. Lab. Sci. JoIMedLabS*, vol. 1, no. 1, pp. 76–85, doi: 10.53699/joimedlabs.v1i1.14.
- [9] K. Ramasamy *et al.*, (2021) "Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities," *Sci. Rep.*, vol. 11, p. 11571, doi: 10.1038/s41598-021-90948-3.
- [10] T. R. Kannan, J. J. Coalson, M. Cagle, O. Musatovova, R. D. Hardy, and J. B. Baseman.

- (2011) "Synthesis and Distribution of CARDS Toxin During *Mycoplasma pneumoniae* Infection in a Murine Model," *J. Infect. Dis.*, vol. 204, no. 10, pp. 1596–1604, doi: 10.1093/infdis/jir557.
- [11] W. Nafiu Muhammad. (2020) "Antimicrobial Activity of *Nigella sativa* (Black Seed) Combined with Honey Wax Against Selected Clinical Isolated," vol. 8, pp. 2217–2224.
- [12] M. F. Ahmad *et al.*, (2021) "An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties," *J. Herb. Med.*, vol. 25, p. 100404, doi: 10.1016/j.hermed.2020.100404.
- [13] J. Zhu *et al.*, (2022) "Progress on SARS-CoV-2 3CLpro Inhibitors: Inspiration from SARS-CoV 3CLpro Peptidomimetics and Small-Molecule Anti-Inflammatory Compounds," *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 16, no. April, pp. 1067–1082, doi: 10.2147/DDDT.S359009.
- [14] F. M. Afendi *et al.*, (2012) "KNASAcK family databases: integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant research," *Plant Cell Physiol.*, vol. 53, no. 2, p. e1, doi: 10.1093/pcp/pcr165.
- [15] D. Salaria *et al.*, (2022) "Phytoconstituents of traditional Himalayan Herbs as potential inhibitors of Human Papillomavirus (HPV-18) for cervical cancer treatment: An In silico Approach," *PLOS ONE*, vol. 17, no. 3, p. e0265420, doi: 10.1371/journal.pone.0265420.
- [16] A. Becker *et al.*, "Structure of CARDS toxin, a unique ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin from *Mycoplasma pneumoniae*," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 112, no. 16, pp. 5165–5170, doi: 10.1073/pnas.1420308112.
- [17] L. Senerovic, D. Opsenica, I. Moric, I. Aleksic, M. Spasić, and B. Vasiljevic, "Quinolines and Quinolones as Antibacterial, Antifungal, Antivirulence, Antiviral and Anti-parasitic Agents," in *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health: Volume 14*, G. Donelli, Ed., in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Cham: Springer International Publishing, 2020, pp. 37–69. doi: 10.1007/5584_2019_428.
- [18] X. Su *et al.*, "Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome Toxin: Unique Exotoxin for *M. pneumoniae*," *Front. Microbiol.*, vol. 12, no. November, pp. 1–13, 2021, doi: 10.3389/fmicb.2021.766591.
- [19] Z. Jiang, C. Kempinski, and J. Chappell, "Extraction and Analysis of Terpenes/Terpenoids," *Curr. Protoc. Plant Biol.*, vol. 1, pp. 345–358, 2016, doi: 10.1002/cppb.20024.
- [20] H. A. Noushahi *et al.*, "Biosynthetic pathways of triterpenoids and strategies to improve their Biosynthetic Efficiency," *Plant Growth Regul.*, vol. 97, no. 3, pp. 439–454, Jul. 2022, doi: 10.1007/s10725-022-00818-9.
- [21] Y. Chen *et al.*, "Simultaneous action of the flavonoid quercetin on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, N-acetyltransferase and xanthine oxidase activity in healthy volunteers," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 36, no. 8, pp. 828–833, Aug. 2009, doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05158.x.
- [22] J. Xiao *et al.*, "Quercetin Significantly Inhibits the Metabolism of Caffeine, a Substrate of Cytochrome P450 1A2 Unrelated to CYP1A2*1C (-2964G>A) and *1F (734C>A) Gene Polymorphisms," *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, p. 405071, 2014, doi: 10.1155/2014/405071.
- [23] M. N. Nakrani, R. H. Wineland, and F. Anjum, "Physiology, Glucose Metabolism," in *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023. Accessed: Jan. 03, 2024. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560599/>
- [24] R. W. Hanson and O. E. Owen, "Gluconeogenesis," in *Encyclopedia of Biological Chemistry*, W. J. Lennarz and M. D. Lane, Eds., New York: Elsevier, 2004, pp. 197–203. doi: 10.1016/B0-12-443710-9/00268-4.
- [25] Y. Wang, H. M. Carder, and A. E. Wendlandt, "Synthesis of rare sugar isomers through site-selective epimerization," *Nature*, vol. 578, no. 7795, Art. no. 7795, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-1937-1.
- [26] A. Septembre-Malaterre *et al.*, "Focus on the high therapeutic potentials of quercetin and its derivatives," *Phytomedicine Plus*, vol. 2, no. 1, p. 100220, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.phyplu.2022.100220.
- [27] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules," *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 42717, doi: 10.1038/srep42717.