

## PENDEKATAN IN SILICO TERHADAP SENYAWA FLAVONOID SEBAGAI INHIBITOR ENZIM DIABETES

Saeful Amin<sup>1</sup>, Dede Evita Setiawati<sup>2</sup>  
Universitas Bakti Tunas Husada<sup>1,2</sup>  
[devitasetiawati24@gmail.com](mailto:devitasetiawati24@gmail.com)

Received: 11-05-2025

Revised: 25-05-2025

Approved: 05-06-2025

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa flavonoid sebagai agen antidiabetes melalui pendekatan *in silico*. Metode penelitian yang digunakan adalah studi tinjauan pustaka yang bersifat kualitatif dan eksploratif, dengan fokus pada analisis molekuler flavonoid terhadap target-target enzim dan reseptor yang berperan dalam patofisiologi diabetes mellitus tipe 2. Literatur diperoleh secara sistematis dari database Scopus dengan kriteria inklusi berupa artikel penelitian asli yang dipublikasikan antara tahun 2015–2024 dan menggunakan pendekatan *in silico* seperti *molecular docking*, *pharmacophore modeling*, dan *network pharmacology*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa flavonoid seperti rutin, quercetin, vitexin, luteolin, kaempferol, dan butein memiliki nilai binding affinity yang tinggi terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase,  $\alpha$ -amilase, serta reseptor PPAR $\gamma$ . Senyawa-senyawa ini juga menunjukkan profil ADMET yang baik, termasuk bioavailabilitas oral tinggi dan risiko toksisitas rendah, serta validasi metode *docking* dengan nilai RMSD < 2 Å. Simpulan, bahwa flavonoid memiliki potensi kuat sebagai kandidat terapi alami diabetes, meskipun tantangan seperti bioavailabilitas rendah dan stabilitas metabolik masih memerlukan solusi lebih lanjut melalui formulasi dan validasi eksperimental lanjutan.

**Kata Kunci :** Flavonoid, Antidiabetes, *In silico*, *Molecular docking*, ADMET

### PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia persisten akibat gangguan sekresi atau kerja insulin. Penyakit ini telah menjadi masalah kesehatan global utama, dengan prevalensi yang terus meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup dan pola makan. Menurut laporan WHO, prevalensi global DM diperkirakan mencapai 9,3% pada tahun 2019 dan diperkirakan akan terus meningkat pada tahun-tahun mendatang (Yasir et al., 2024). DM dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius, seperti kerusakan pada pembuluh darah, ginjal, saraf, dan mata, yang pada akhirnya dapat mengarah pada kecacatan atau kematian prematur jika tidak dikelola dengan baik. Terapi konvensional untuk DM, seperti penggunaan insulin dan obat hipoglikemik oral, telah terbukti efektif dalam mengendalikan kadar glukosa darah. Namun, penggunaan jangka panjang dari terapi ini dapat menimbulkan efek samping, termasuk hipoglikemia, gangguan pencernaan, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Demir et al., 2022). Oleh karena itu, terdapat kebutuhan mendesak untuk mengembangkan alternatif terapi yang lebih aman dan efektif.

Salah satu sumber kandidat terapi yang menjanjikan adalah flavonoid, senyawa polifenol yang secara alami terdapat pada berbagai jenis tanaman. Flavonoid diketahui memiliki mekanisme kerja antidiabetes yang beragam, antara lain menghambat enzim

pencernaan karbohidrat seperti  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, serta mengaktivasi reseptor PPAR $\gamma$  yang berperan dalam metabolisme glukosa dan lipid (Andhiarto et al., 2022). Dalam studi mereka, senyawa flavonoid dari *Syzygium cumini var. album*, seperti kaempferol dan myricetin, menunjukkan afinitas kuat terhadap reseptor  $\alpha$ -glukosidase berdasarkan hasil molecular docking dan prediksi ADMET. Ini menunjukkan bahwa tanaman tradisional Indonesia juga memiliki potensi besar dalam pengembangan antidiabetik berbasis senyawa alam. Studi komputasi lainnya juga mendukung potensi ini. Bitew et al. (2021) dalam kajiannya menggunakan pendekatan *density functional theory* (DFT) dan molecular docking terhadap berbagai flavonoid, menemukan bahwa banyak senyawa menunjukkan sifat *drug-like* yang baik, termasuk kepatuhan terhadap aturan Lipinski, serta bioavailabilitas dan stabilitas yang layak. Ini memperkuat bahwa pendekatan *in silico* dapat menjadi alat yang sangat efisien dalam skrining awal kandidat senyawa obat antidiabetes dari sumber alam.

Selain itu, salah satu flavonoid yang menarik perhatian adalah butein, senyawa chalcone yang ditemukan pada beberapa tanaman herbal seperti *Butea monosperma*. Semwal et al. (2015) mengulas bahwa butein memiliki aktivitas biologis luas, termasuk sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antidiabetes. Mekanisme kerja antidiabetes dari butein terkait dengan kemampuannya mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa, serta aktivitasnya terhadap PPAR $\gamma$ . Butein juga dikaitkan dengan efek perlindungan terhadap sel-sel  $\beta$  pankreas dan penurunan stres oksidatif—dua faktor penting dalam patofisiologi diabetes.

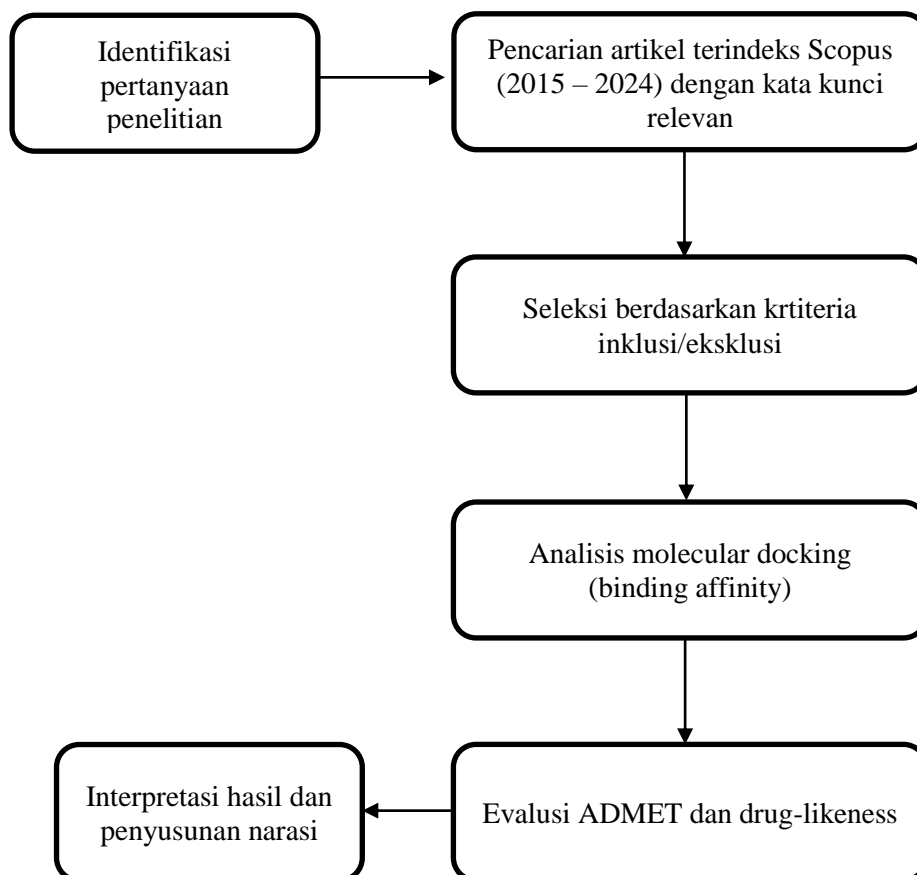
Masalah utama yang dihadapi dalam pengobatan diabetes adalah efek samping jangka panjang dari terapi konvensional serta tingginya biaya terapi, terutama di negara berkembang. Oleh karena itu, riset terhadap alternatif terapi yang lebih aman dan murah seperti senyawa alami menjadi sangat penting. Studi-studi terbaru mengungkap bahwa flavonoid seperti quercetin dan vitexin tidak hanya mampu menghambat enzim pencernaan karbohidrat, tetapi juga meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi PPAR $\gamma$  (Vo Van et al., 2022). Pendekatan *in silico* memungkinkan penyaringan senyawa dengan efisien sebelum dilanjutkan ke uji biologis lanjutan (Jain et al., 2015).

Salah satu pendekatan yang menarik perhatian ilmuwan adalah penggunaan senyawa alami dari tumbuhan sebagai agen antidiabetes. Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik yang tersebar luas di alam dan ditemukan dalam berbagai buah, sayur, teh, dan tanaman obat. Senyawa ini dikenal memiliki berbagai aktivitas biologis termasuk antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetes. Mekanisme antidiabetes flavonoid meliputi penghambatan enzim pencernaan karbohidrat seperti  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, serta aktivasi reseptor PPAR $\gamma$  yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid. Seiring berkembangnya teknologi komputasi, pendekatan *in silico* seperti molecular docking dan prediksi ADMET semakin banyak digunakan dalam penelitian awal untuk mengevaluasi potensi bioaktif senyawa alami. Metode ini memungkinkan simulasi interaksi antara senyawa dan target protein diabetes secara efisien dan ekonomis, sebelum dilakukan uji laboratorium lebih lanjut. Beberapa flavonoid seperti quercetin, rutin, vitexin, dan butein telah dilaporkan menunjukkan afinitas kuat terhadap enzim dan reseptor terkait diabetes berdasarkan studi *in silico*.

## METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini disusun sebagai studi tinjauan pustaka (literature review) yang bersifat kualitatif dan eksploratif, dengan fokus pada analisis potensi senyawa

flavonoid sebagai agen antidiabetes melalui pendekatan *in silico*. Pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui basis data Scopus dengan menggunakan kata kunci seperti “flavonoid”, “antidiabetic”, “*in silico*”, “molecular docking”, “ $\alpha$ -glucosidase”, “ $\alpha$ -amylase”, “PPAR $\gamma$ ”, dan “natural compound”. Pencarian dibatasi pada artikel yang diterbitkan antara tahun 2015 hingga 2024 untuk memastikan relevansi dan kebaruan studi yang dikaji. Artikel yang dikumpulkan kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi artikel asli (original research) yang terindeks Scopus, menggunakan pendekatan *in silico* (seperti molecular docking, network pharmacology, atau pharmacophore modeling), serta meneliti senyawa flavonoid dalam konteks terapi antidiabetes. Sebaliknya, artikel ulasan, editorial, serta artikel yang tidak menggunakan pendekatan *in silico* atau tidak relevan dengan topik flavonoid dan diabetes dikeluarkan dari analisis. Selanjutnya, artikel yang memenuhi kriteria dievaluasi lebih lanjut dengan menelaah judul, abstrak, dan isi secara menyeluruh. Fokus evaluasi mencakup jenis flavonoid yang diteliti, target protein diabetes yang dianalisis, nilai binding affinity yang dihasilkan dari simulasi molecular docking, serta hasil prediksi farmakokinetik dan ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas). Artikel yang menyediakan data validasi metode seperti nilai RMSD juga menjadi perhatian khusus dalam penilaian kualitas penelitian. Seluruh data yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif.



Gambar 1. Alur Penelitian

## HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penyakit diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme kronis yang

melibatkan gangguan pada regulasi glukosa. Terapi konvensional seringkali memunculkan efek samping, sehingga mendorong pencarian agen antidiabetes dari sumber alam, salah satunya flavonoid. Berdasarkan studi *in silico* yang ditinjau, senyawa seperti rutin, quercetin, vitexin, dan butein menunjukkan kemampuan menghambat aktivitas enzim-enzim kunci seperti  $\alpha$ -glukosidase,  $\alpha$ -amilase, dan aktivasi reseptor PPAR $\gamma$ . Menurut Ode Sumarlin et al., (2019), senyawa yang berperan sebagai penghambat aktivitas  $\alpha$ -glukosidase adalah senyawa flavonoid turunan yang dapat menghambat aktivitas  $\alpha$ -glukosidase karena adanya reaksi glikosilasi pada gugus hidroksil C-3 di cincin C dari flavonol. Glikosilasi terjadi akibat adanya substitusi bagian gula (glikan) ke gugus hidroksil dari flavonol, sehingga akan terbentuk suatu glikosida yang memiliki kemiripan struktur dengan substrat p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida yang juga merupakan suatu glikosida. Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa seperti rutin dan quercetin memiliki nilai energi ikatan antara -7,0 hingga -9,5 kcal/mol terhadap enzim tersebut, yang menandakan aktivitas penghambatan yang kuat. Penemuan ini diperkuat oleh Gupta et al., (2016) yang menegaskan bahwa procyanidin A menunjukkan afinitas ikatan yang tinggi terhadap enzim target tersebut, memperkuat peran flavonoid sebagai kandidat utama terapi antidiabetes.

Selanjutnya, Feng et al., (2016) menjelaskan bahwa flavonoid tidak hanya berfungsi sebagai inhibitor enzim, tetapi juga berperan dalam aktivasi reseptor PPAR $\gamma$ . Dalam penelitiannya, senyawa vitexin dan isovitexin yang berasal dari tanaman *Passiflora incarnata* mampu berinteraksi secara stabil dengan PPAR $\gamma$  dan glukokinase, dua target molekuler yang penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan peningkatan sensitivitas insulin. Penemuan ini diperkuat oleh hasil studi Vo Van et al., (2022) yang juga menunjukkan efek sinergis flavonoid terhadap peningkatan kerja reseptor tersebut.

Dalam prediksi ADMET, studi *in silico* yang ditinjau menyebutkan bahwa flavonoid seperti butein, chrysin, kaempferol, dan skopoletin menunjukkan bioavailabilitas oral tinggi dan risiko toksisitas yang rendah Menurut Jain et al. (2015), pendekatan *in silico* seperti molecular docking menjadi strategi penting dalam fase awal pengembangan obat, karena dapat digunakan untuk menyaring ratusan senyawa dengan cepat dan efisien. Dalam studi tersebut, senyawa seperti butein dan chrysin dievaluasi dan menunjukkan hasil prediksi ADMET yang baik, termasuk bioavailabilitas oral yang tinggi dan risiko toksisitas yang rendah. Hal ini diperkuat oleh temuan Zhang et al., (2021), yang menyebutkan bahwa simulasi farmakokinetik secara *in silico* dapat menjadi dasar pemilihan kandidat senyawa yang layak diuji secara biologis.

Di Indonesia, Amin et al., (2025) melakukan studi sistematis terhadap senyawa bioaktif dalam daun kelor (*Moringa oleifera*) yang menunjukkan potensi luar biasa sebagai agen antidiabetes. Dari studi tersebut daun kelor (*Moringa oleifera*) mengandung senyawa bioaktif seperti chlorogenic acid dan quercetin dengan afinitas ikatan lebih tinggi dibandingkan alogliptin. Nilai binding affinity mencapai -10,93 kcal/mol, menunjukkan potensi penghambatan lebih baik dari obat standar. Dalam studi lainnya, kaempferol dan skopoletin memiliki afinitas tinggi terhadap PPAR $\gamma$ , masing-masing dengan -10,70 dan -9,81 kcal/mol, serta isorhoifolin yang aktif terhadap  $\alpha$ -glukosidase. Hal ini diperkuat oleh Fitria et al. (2025) yang mencatat bahwa beberapa senyawa tersebut memiliki nilai binding affinity mencapai -10,93 kcal/mol, melebihi obat konvensional yang ada di pasaran.

Penelitian lain oleh Amin et al. (2025) juga memberikan kontribusi penting dalam mendemonstrasikan efektivitas senyawa alami melalui molecular docking. Mereka

menemukan bahwa kaempferol dan skopoletin memiliki afinitas yang sangat tinggi terhadap reseptor PPAR $\gamma$ , masing-masing dengan energi ikatan -10,70 dan -9,81 kcal/mol. Selain itu, isorhoifolin juga terbukti memiliki kemampuan penghambatan yang kuat terhadap  $\alpha$ -glukosidase. Penemuan ini menegaskan kembali pentingnya pendekatan multitarget dalam pengembangan terapi herbal untuk diabetes mellitus tipe 2.

Sebagai bentuk validasi biologis secara langsung, Pratiwi et al. (2018) melakukan uji coba terhadap infus biji Kemrunggi (*Caesalpinia crista* L.) pada tikus Wistar, yang mampu menurunkan kadar glukosa darah hingga 55,28% tanpa toksisitas pada hati. Dalam penelitiannya, diketahui bahwa infus dengan konsentrasi 20% mampu menurunkan kadar glukosa darah hingga 55,28% tanpa menimbulkan efek toksik pada hati, ditunjukkan dengan penurunan kadar ALT serum. Peneliti menyatakan bahwa senyawa cassane diterpenoid yang terkandung dalam biji Kemrunggi berperan besar dalam memberikan efek hipoglikemik tersebut. Adapun penelitian menurut Amin et al. (2024) Sebanyak sebelas senyawa flavonoid turunan dari tanaman *Orthosiphon stamineus* menunjukkan profil fisikokimia yang sesuai dengan aturan Lipinski, menandakan kelayakan sebagai kandidat obat oral. Analisis farmakokinetik menunjukkan seluruh senyawa memiliki profil absorpsi yang baik, kecuali kuersetin dan luteolin, yang justru unggul dalam distribusi jaringan. Semua senyawa dinyatakan aman, karena bersifat non-mutagenik dan non-karsinogenik. Validasi metode docking berhasil dilakukan (RMSD < 2 Å), dan simulasi docking menunjukkan bahwa luteolin memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor PTP1B, sedangkan sinensetin dan 6-hidroksi-5,7,4'-trimetoksiflavan efektif terhadap enzim aldose reductase. Secara keseluruhan, senyawa-senyawa ini menunjukkan potensi kuat sebagai inhibitor enzim diabetes dengan keamanan yang baik. Adapun penelitian menurut Sari et al. (2020) menggunakan metode *molecular docking* untuk mengevaluasi afinitas senyawa flavonoid dari tanaman kumis kucing terhadap reseptor  $\alpha$ -glukosidase (PDB: 3W37), dengan akarbose sebagai pembanding. Hasil docking menunjukkan bahwa beberapa senyawa flavonoid memiliki skor afinitas lebih rendah daripada akarbose, yang mengindikasikan potensi penghambatan enzim yang lebih baik dan peluang sebagai inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dalam terapi diabetes tipe 2.

Kemudian menurut penelitian Amin et al. (2020) Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* dengan AutoDock untuk mengevaluasi interaksi  $\alpha$ -mangostin dan  $\gamma$ -mangostin terhadap enzim target Diabetes Mellitus Tipe 2, yaitu PPAR- $\gamma$ , DPP-4, dan aldose reductase. Hasil docking menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki afinitas ikatan lebih baik dibandingkan ligan sintesis pembanding.  $\alpha$ -Mangostin menunjukkan potensi meningkatkan sensitivitas insulin dan menghambat degradasi inkretin melalui interaksi kuat dengan PPAR- $\gamma$  dan DPP-4, sedangkan  $\gamma$ -mangostin berpotensi mencegah komplikasi mikrovaskular melalui inhibisi aldose reductase. Selanjutnya menurut Qurtam et al. (2021) Penelitian ini menggunakan pendekatan *molecular docking* untuk menilai afinitas narirutin terhadap  $\alpha$ -glukosidase dan PPAR- $\gamma$ . Narirutin disiapkan dalam format SDF, kemudian dikonversi ke PDBQT dan dianalisis menggunakan AutoDock Tools dan AutoDock Vina. Untuk uji *in vitro*, narirutin diuji untuk menghambat  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase dengan menggunakan spektrofotometer pada konsentrasi yang bervariasi. Inhibisi dihitung berdasarkan perubahan absorbansi setelah reaksi dengan masing-masing enzim, dan nilai IC<sub>50</sub> dihitung untuk narirutin dan akarbose sebagai kontrol positif.

Namun demikian, menurut Yan Berdasarkan kajian literatur *in silico* yang

dilakukan, senyawa flavonoid seperti rutin, quercetin, vitexin, luteolin, kaempferol, dan butein menunjukkan potensi yang kuat sebagai agen antidiabetes alami. Hal ini ditunjukkan melalui kemampuan mereka dalam menghambat enzim-enzim kunci seperti  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, serta mengaktivasi reseptor PPAR $\gamma$  yang penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Nilai afinitas ikatan yang tinggi, validasi metode docking (RMSD < 2 Å), serta profil farmakokinetik dan ADMET yang baik (bioavailabilitas tinggi, toksisitas rendah, dan memenuhi aturan Lipinski) menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini layak dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat terapi diabetes. Meskipun demikian, bioavailabilitas rendah dan stabilitas metabolik masih menjadi tantangan utama dalam pengembangan formulasi. Oleh karena itu, diperlukan validasi eksperimental lebih lanjut melalui uji in vitro, in vivo, serta pengembangan teknologi penghantaran obat yang tepat untuk memastikan efektivitas dan keamanan penggunaan flavonoid dalam terapi diabetes.g et al. (2020), salah satu tantangan utama dalam pemanfaatan flavonoid sebagai obat adalah bioavailabilitasnya yang rendah dan stabilitas metabolik yang terbatas.

## KESIMPULAN

Berdasarkan kajian literatur in silico yang dilakukan, senyawa flavonoid seperti rutin, quercetin, vitexin, luteolin, kaempferol, dan butein menunjukkan potensi yang kuat sebagai agen antidiabetes alami. Hal ini ditunjukkan melalui kemampuan mereka dalam menghambat enzim-enzim kunci seperti  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, serta mengaktivasi reseptor PPAR $\gamma$  yang penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Nilai afinitas ikatan yang tinggi, validasi metode docking (RMSD < 2 Å), serta profil farmakokinetik dan ADMET yang baik (bioavailabilitas tinggi, toksisitas rendah, dan memenuhi aturan Lipinski) menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini layak dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat terapi diabetes. Meskipun demikian, bioavailabilitas rendah dan stabilitas metabolik masih menjadi tantangan utama dalam pengembangan formulasi. Oleh karena itu, diperlukan validasi eksperimental lebih lanjut melalui uji in vitro, in vivo, serta pengembangan teknologi penghantaran obat yang tepat untuk memastikan efektivitas dan keamanan penggunaan flavonoid dalam terapi diabetes.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amin, S., Ahya Fitria, A., Nurina Putri, L., Muhammad Fajrin, A., & Kata Kunci, A. (2025). Analisis Aktivitas Senyawa Flavonoid Rutin yang Dihasilkan oleh Tanaman sebagai Antidiabetes-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0). In *Indonesian Research Journal on Education Web Jurnal Indonesian Research Journal on Education* (Vol. 5).
- Amin, S., Aulia, M., Tita Anjani, P., Nova Leandra, D., & Author, C. (2025). Literature Review: Pendekatan In Silico Potensi Senyawa dalam Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai Kandidat Antidiabetes *Journal of Innovative and Creativity Literature Review: Pendekatan In Silico Potensi Senyawa dalam Daun Kelor (Moringa oleifera L.) sebagai Kandidat Antidiabetes Program Studi S1 Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada*. In *Journal of Innovative and Creativity* (Vol. 5, Issue 1).
- Amin, S., Citraeni Rusdaita, F., & Prasetiawati, R. (2024). Bioinformatics Study: Molecular Docking of Cat Whiskers Flavonoid Compounds for the Development of Antidiabetic Candidates. *Journal of Information System*, 2(4). <https://doi.org/10.61487/jiste.v2i4.112>
- Amin, S., Fauziah, G., Putri, N. A., Azizah, F., Universitas, F., Tunas, B., Corresponding, H.,

- & Faauziah, G. (2020). Analisis In Silico Senyawa Bioaktif Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Kandidat Inhibitor Enzim Diabetes Tipe 2. *Journal of Innovative and Creativity Analysis In Silico Senyawa Bioaktif Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana L.) sebagai Kandidat Inhibitor Enzim Diabetes Tipe 2*. In *Journal of Innovative and Creativity* (Vol. 1, Issue 1).
- Amin, S., Ismail, M., Huda, S., Program, ), Farmasi, S., Bakti, U., & Husada, T. (2025). Review Artikel: Pendekatan Molecular Docking Dalam Penemuan Senyawa Alami Sebagai Penghambat Enzim Diabetes Tipe 2. *Indonesian Journal of Science*, 2(1).
- Andhiarto, Y., Suciati, Praditapuspa, E. N., & Sukardiman. (2022). Analisis In Silico dan Prediksi ADMET Senyawa Flavonoid dari *Syzigium cumini* var. album pada Reseptor  $\alpha$ -Glukosidase untuk Pencarian Obat Anti-Diabetik Candida tes. *Jurnal Farmakognosi*, 14(6), 736–743. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.161>
- Bitew, M., Desalegn, T., Demissie, T. B., Belayneh, A., Endale, M., & Eswaramoorthy, R. (2021). Pharmacokinetics and drug-likeness of antidiabetic flavonoids: Molecular docking and DFT study. *PLoS ONE*, 16(12 December). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0260853>,
- Demir, C., & Istifli, E. S. (2022). Docking-based virtual screening, ADMET, and network pharmacology prediction of anthocyanidins against human alpha-amylase and alpha-glucosidase enzymes as potential antidiabetic agents. *International Journal of Plant Based Pharmaceuticals*, 2(2), 271–283. <https://doi.org/10.29228/IJPBP.9>
- Feng, X., Weng, D., Zhou, F., Owen, Y. D., Qin, H., Zhao, J., WenYu, Huang, Y., Chen, J., Fu, H., Yang, N., Chen, D., Li, J., Tan, R., & Shen, P. (2016). Activation of PPAR $\gamma$  by a Natural Flavonoid Modulator, Apigenin Ameliorates Obesity-Related Inflammation Via Regulation of Macrophage Polarization. *EBioMedicine*, 9, 61–76. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.017>
- Gupta, A. K., Bharadwaj, M., & Mehrotra, R. (2016). Skin Cancer Concerns in People of Color: Risk Factors and Prevention. In *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (Vol. 17, Issue 12, pp. 5257–5264). Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2016.17.12.5257>
- Jain, A., & Gupta, P. P. (2015). In silico Comparative Molecular Docking Study and Analysis of Glycyrrhizin from *Abrus precatorius* (L.) against Antidiabetic Activity. *European Journal of Medicinal Plants*, 6(4), 212–222. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2015/13855>
- Ode Sumarlin, L. A., Sukandar, D., & Pratiwi, D. L. (2019). Aktivitas Penghambatan  $\alpha$ -glukosidase Campuran Ekstrak Daun Namnam (*Cynometra Cauliflora* L.) dan Madu *Kaliandra* (Vol. 6, Issue 2).
- Pratiwi, N., Rasdianah aziz, I., Ismedsyah, Andayani, D., & Amin, saefuk. (2018). Antidiabetic Activity of Kemrunggi (*Caesalpinia crista* L.) Seeds Infusion in Albino Rats (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Hyperglycaemic. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 10(10).
- Qurtam, A. A., Mechchate, H., Es-Safi, I., Al-Zharani, M., Nasr, F. A., Noman, O. M., Aleissa, M., Imtara, H., Aleissa, A. M., Bouhrim, M., & Alqahtani, A. S. (2021). Citrus Flavanone Narirutin, In Vitro and In Silico Mechanistic Antidiabetic Potential. *Pharmaceutics* 2021, Vol. 13, Page 1818, 13(11), 1818. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13111818>
- Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) Pada reseptor  $\alpha$ -Glukosidase Sebahai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54.

- <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>
- Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, A. (2015). Butein: From ancient traditional remedy to modern nutraceutical. *Phytochemistry Letters*, *11*, 188–201. <https://doi.org/10.1016/J.PHYTOL.2014.12.014>
- Vo Van, L., Pham, E. C., Nguyen, C. V., Duong, N. T. N., Vi Le Thi, T., & Truong, T. N. (2022). In vitro and in vivo antidiabetic activity, isolation of flavonoids, and in silico molecular docking of stem extract of *Merremia tridentata* (L.). *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *146*. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112611>
- Yang, B., Dong, Y., Wang, F., & Zhang, Y. (2020). Nanoformulations to Enhance the Bioavailability and Physiological Functions of Polyphenols. *Molecules* *2020*, Vol. *25*, Page *4613*, *25*(20), 4613. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25204613>
- Yasir, M., Park, J., Han, E. T., Han, J. H., Park, W. S., & Chun, W. (2024). Investigating the Inhibitory Potential of Flavonoids against Aldose Reductase: Insights from Molecular Docking, Dynamics Simulations, and gmx\_MMPBSA Analysis. *Current Issues in Molecular Biology*, *46*(10), 11503–11518. <https://doi.org/10.3390/CIMB46100683/S1>
- Zhang, F., Jia, R., Gao, H., Wu, X., Liu, B., & Wang, H. (2021). In Silico Modeling and Simulation to Guide Bioequivalence Testing for Oral Drugs in a Virtual Population. *Clinical Pharmacokinetics*, *60*(11), 1373–1385. <https://doi.org/10.1007/S40262-021-01045-7/METRICS>