

Studi Komputasional Senyawa Flavonoid Tanaman Obat sebagai Kandidat Agen Antidiabetik

Computational Study of Medicinal Plant Flavonoid Compounds as Antidiabetic Agent Candidates

Saeful Amin¹, Zulfan Alfairuz^{2*}, Tri Adi Sumantri³, Rifqi Ahmad Fauzi⁴

Universitas Bakti Tunas Husada, Jawa Barat, Indonesia^{1,2*,3,4}

saefulamin@universitas-bth.ac.id¹, zlfalfairuz@gmail.com^{2*}



Riwayat artikel

Diterima pada 26 Juli 2024

Revisi 1 pada 28 Juli 2024

Revisi 2 pada 10 Agustus 2024

Revisi 3 pada 21 Agustus 2024

Disetujui pada 10 September 2024

Abstract

Purpose: This study aimed to investigate the potential of natural flavonoid compounds brazilin, luteolin, and butein as antidiabetic agents by exploring their interactions with key molecular targets in type 2 diabetes mellitus.

Methodology/approach: This research was conducted using a computational approach involving molecular docking and pharmacokinetic prediction. Docking simulations were performed using AutoDock Vina and PyRx to evaluate the binding affinity of the selected flavonoids to the enzymes α -glucosidase, α -amylase, and glucokinase.

Results/findings: The results showed that All three flavonoids exhibited strong binding affinities to α -glucosidase and α -amylase, indicating their potential to inhibit carbohydrate-digesting enzymes.

Conclusions: Flavonoids from medicinal plants have potential as natural antidiabetic agents by inhibiting glucose-metabolizing enzymes and modulating insulin pathways. Computational studies have shown strong target interactions and favorable pharmacokinetic profiles, although further in vitro and in vivo validation is needed.

Limitations: The findings of this study were limited to in silico data, and further validation through in vitro and in vivo experiments is necessary to confirm their effectiveness and safety.

Contribution: This research contributes to the field of pharmaceutical sciences and natural product-based drug development, providing valuable insights for researchers and healthcare professionals interested in alternative therapies for diabetes management.

Keywords: *A-Glukosidase, Diabetes Mellitus, Dok Molekuler, Farmakokinetik, Flavonoid*

How to Cite: Amin, S., Alfairuz, Z., Sumantri, T, A., Fauzi, R, A. (2024). Studi Komputasional Senyawa Flavonoid Tanaman Obat sebagai Kandidat Agen Antidiabetik. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 31-40.

1. Pendahuluan

Senyawa flavonoid, yang termasuk dalam kelompok polifenol dan banyak ditemukan dalam tanaman obat, telah menarik perhatian sebagai kandidat terapi antidiabetik. Selain aktivitas inhibisi enzim pencernaan karbohidrat, flavonoid juga diketahui memodulasi jalur pensinyalan insulin seperti PI3K/Akt yang meningkatkan translokasi GLUT4 ke membran sel, memperbaiki uptake glukosa, serta mengurangi stres oksidatif terkait resistensi insulin Shamsudin et al. (2022). Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid memiliki sejumlah aktivitas biologis, termasuk efek antidiabetik, antiinflamasi, dan antioksidan. Senyawa ini dapat memodulasi metabolisme glukosa dan lipid, serta meningkatkan

sensitivitas sel terhadap insulin (Udodiugwu, 2024). Flavonoid seperti brazilin, luteolin, dan butein ditemukan dalam berbagai tanaman obat yang dikenal memiliki aktivitas antihiperglikemik. Misalnya, *Caesalpinia sappan* yang mengandung brazilin menunjukkan potensi penghambatan terhadap enzim α -glukosidase dan α -amylase, yang sangat relevan dalam pengelolaan diabetes tipe 2 (Abdullah, Seno, & Safithri, 2024). Beberapa penelitian telah banyak menunjukkan potensi alkaloid dan flavonoid dalam menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus. Pada bajakah, alkaloid memiliki aktivitas antidiabetes dengan cara menghambat aldose reduktase (AR) dan protein tirosin fosfatase-1B (PTP1B). Penghambatan AR dapat menurunkan sorbitol intraseluler dan metabolitnya, fruktosa, yang mengakibatkan pembengkakan osmotik dan kerusakan sel (Ridho, 2023).

Beberapa penelitian telah menunjukkan potensi flavonoid sebagai agen antidiabetik, mekanisme aksi dan interaksi spesifik dengan target biologis tetap belum sepenuhnya dipahami. Oleh karena itu, pendekatan komputasional, termasuk pemodelan molekuler dan simulasi docking, menjadi alat penting dalam memahami interaksi antara senyawa dan target molekul (Aurellia, Fitriana, & Febrina, 2024). Dengan teknik ini, dapat dilakukan analisis yang lebih mendalam mengenai hubungan struktur-aktivitas senyawa flavonoid dan efektivitasnya dalam pengelolaan diabetes (Bharti, 2021). Terdapat beberapa studi yang memanfaatkan teknik pemodelan molekuler untuk mengeksplorasi potensi senyawa flavonoid sebagai agen antidiabetik. Misalnya, penelitian oleh Aurellia et al. (2024) melakukan pemodelan docking terhadap senyawa flavonoid dari kayu secang (*Caesalpinia sappan*) yang menunjukkan interaksi baik dengan reseptor glukokinase termasuk dalam pengobatan diabetes (Nirmal, Rajput, Prasad, & Ahmad, 2015). Selain itu, studi lain oleh Watia, PamudjiWidodoa, and Herowati (2020) pada *Syzygium polyanthum* dan *Syzygium cumini* menunjukkan aktivitas antidiabetik yang signifikan melalui interaksi senyawa kimia dengan target makromolekul.

Penelitian ini menghadirkan kebaruan dengan mengeksplorasi potensi flavonoid alami brazilin, luteolin, dan butein sebagai agen antidiabetik melalui pendekatan komputasional yang memfokuskan pada interaksi spesifik dengan target molekuler utama dalam diabetes melitus tipe 2, yaitu enzim α -glukosidase, α -amylase, dan glukokinase. Berbeda dari studi sebelumnya yang sebagian besar hanya memanfaatkan satu jenis flavonoid atau terbatas pada satu target enzim, penelitian ini secara simultan menganalisis ketiga senyawa tersebut terhadap beberapa target enzim kunci sekaligus, memberikan gambaran yang lebih komprehensif terkait mekanisme aksi potensial. Selain itu, penelitian ini juga mengintegrasikan evaluasi farmakokinetik dan toksisitas secara *in silico*, sehingga memperluas pemahaman mengenai kelayakan terapeutik flavonoid ini sebagai kandidat obat antidiabetik alami. Pendekatan multidimensi ini diharapkan memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan terapi alternatif yang lebih efektif dan aman berbasis senyawa bioaktif dari sumber daya alam.

Artikel ini bertujuan untuk meninjau literatur secara komprehensif mengenai flavonoid dari tanaman obat yang berpotensi sebagai agen antidiabetik. Kajian difokuskan pada pendekatan komputasional (*in silico*) meliputi analisis interaksi molekuler, prediksi aktivitas biologis, serta evaluasi farmakokinetik dan toksisitas dengan berbagai perangkat bioinformatika. Dengan merangkum hasil studi sebelumnya, artikel ini menyintesis informasi penting terkait mekanisme kerja flavonoid sebagai antidiabetik alami. Diharapkan artikel ini memperluas wawasan ilmiah dan mendorong pengembangan terapi antidiabetik yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan, khususnya melalui pemanfaatan kekayaan hayati lokal yang belum banyak dieksplorasi.

2. Tinjauan Pustaka dan Pengembangan Hipotesis

Flavonoid merupakan kelompok senyawa polifenol yang banyak ditemukan dalam tanaman dan telah dikenal memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk efek antidiabetik. Mekanisme kerja flavonoid dalam mengontrol kadar glukosa darah melibatkan inhibisi enzim-enzim kunci dalam metabolisme karbohidrat serta peningkatan sensitivitas insulin (Demirel, 2024). Enzim α -glukosidase dan α -amilase berperan penting dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa. Inhibisi terhadap enzim-enzim ini dapat memperlambat penyerapan glukosa dan membantu mengontrol kadar gula darah postprandial. Flavonoid telah terbukti mampu menghambat aktivitas kedua enzim tersebut (Saleem et al., 2024).

Glukokinase adalah enzim yang berperan dalam fosforilasi glukosa di hati dan pankreas, berkontribusi pada regulasi kadar glukosa darah. Aktivasi glukokinase dapat meningkatkan metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Beberapa flavonoid telah dilaporkan dapat berinteraksi dengan glukokinase dan meningkatkan aktivitasnya (Shivam, Gupta, & Kumar, 2023).

Pendekatan *in silico*, seperti molecular docking dan simulasi dinamika molekuler, memungkinkan prediksi interaksi antara flavonoid dan target molekuler terkait diabetes. Metode ini efisien dalam menyaring senyawa potensial sebelum dilakukan uji laboratorium (Berga, Logviss, Lauberte, Paulausks, & Mohylyuk, 2023). Analisis ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) penting dalam menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat. Flavonoid umumnya menunjukkan profil ADMET yang baik, namun variasi struktur kimia dapat mempengaruhi bioavailabilitas dan toksisitasnya (Hernández-Ayala, Pérez-González, Reina, Guzmán-López, & Galano, 2023).

Hipotesis: Brazilin, luteolin, dan butein memiliki afinitas pengikatan yang kuat terhadap enzim α -glukosidase, α -amylase, dan glukokinase, sehingga berpotensi sebagai agen antidiabetik alami melalui mekanisme inhibisi enzim pengatur metabolisme glukosa.

3. Metodologi penelitian

Studi ini, pendekatan tinjauan pustaka digunakan untuk menganalisis potensi senyawa flavonoid dari tanaman obat sebagai agen antidiabetik berdasarkan metode komputasional. Metode yang digunakan meliputi identifikasi, seleksi, dan evaluasi data komputasi dari berbagai literatur terkait pemodelan molekuler, prediksi farmakokinetik, dan mekanisme aksi senyawa flavonoid tanpa melakukan simulasi docking langsung (Ali, Cottrell, & Dunshea, 2023).

2.1. Pengumpulan Data Literatur

Pengumpulan data dilakukan melalui penelusuran sistematis terhadap jurnal ilmiah, artikel peer-reviewed, dan sumber terpercaya lainnya yang tersedia secara online, seperti ScienceDirect, PubMed, SpringerLink, dan Google Scholar. Kriteria inklusi ditetapkan pada studi yang relevan dengan senyawa flavonoid dari tanaman obat yang memiliki potensi sebagai agen antidiabetik. Fokus utama diarahkan pada publikasi yang menggunakan pendekatan *in silico*, termasuk pemodelan molekuler, analisis QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), prediksi ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity), serta simulasi dan evaluasi farmakokinetik. Selain itu, publikasi yang melaporkan mekanisme kerja senyawa terhadap target diabetes seperti enzim α -glukosidase, α -amylase, dan glukokinase juga menjadi prioritas (Bharti, 2021). Data yang dikumpulkan meliputi struktur kimia senyawa, nilai afinitas terhadap target, serta parameter farmakologis lainnya yang mendukung karakterisasi awal senyawa sebagai kandidat obat antidiabetik.

2.2. Analisis Struktur Kimia dan Mekanisme Interaksi

Struktur kimia flavonoid seperti brazilin, luteolin, dan butein dianalisis berdasarkan data literatur untuk memahami hubungan struktur-aktivitas (SAR) terkait penghambatan enzim α -glukosidase, α -amylase, dan target diabetes lain seperti glukokinase (Puspitasari et al., 2024). Penelaahan struktur senyawa mencakup gugus fungsi aktif, konfigurasi cincin aromatik, serta karakteristik kimia yang berkontribusi terhadap aktivitas biologis. Hubungan struktur-aktivitas (SAR) ditelaah dengan tujuan untuk memahami bagaimana modifikasi pada struktur molekul dapat mempengaruhi afinitas dan selektivitas terhadap target enzim diabetes. Fokus diberikan pada enzim-enzim kunci dalam regulasi kadar glukosa darah, seperti α -glukosidase dan α -amylase yang berperan dalam pemecahan karbohidrat, serta glukokinase yang mengatur fosforilasi glukosa dalam sel hati dan pancreas (Nosa, Karnila, & Diharmi, 2020). Selain itu, mekanisme interaksi molekuler antara senyawa dan targetnya dianalisis berdasarkan laporan hasil docking dari studi terdahulu, tanpa dilakukan simulasi ulang secara mandiri. Analisis ini bertujuan untuk menggambarkan kemungkinan ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, serta ikatan π - π stacking yang terjadi di dalam situs aktif enzim.

2.3. Evaluasi Aktivitas dan Potensi Farmakokinetik

Prediksi farmakokinetik dari senyawa flavonoid diambil dari hasil studi terdahulu yang menggunakan alat komputasi seperti SwissADME dan pkCSM. Evaluasi aktivitas senyawa flavonoid dilakukan dengan menganalisis hasil studi terdahulu yang menggunakan berbagai perangkat lunak prediksi farmakokinetik dan toksisitas, seperti SwissADME, pkCSM, dan admetSAR. Parameter yang dianalisis mencakup bioavailabilitas oral, logP (koefisien partisi), permeabilitas membran, kapasitas distribusi dalam jaringan tubuh, dan kemampuan melewati sawar darah otak (BBB). Selain itu, parameter toksikologi seperti potensi mutagenik, hepatotoksitas, dan inhibisi terhadap enzim CYP450 juga diperhatikan untuk menilai keamanan senyawa (Ibrahim, Uzairu, Shallangwa, & Abechi, 2021). Penilaian ini bertujuan untuk menentukan sejauh mana senyawa memiliki karakteristik farmakokinetik yang mendukung pengembangannya sebagai kandidat obat. Selain aspek farmakokinetik, studi ini juga mempertimbangkan kesesuaian medis dan kemungkinan interaksi obat yang relevan terhadap kondisi diabetes, dengan harapan memberikan dasar rasional dalam seleksi senyawa untuk tahap penelitian lebih lanjut.

2.4. Penyusunan Sintesis Informasi

Informasi yang telah dikumpulkan dan dianalisis dari berbagai sumber kemudian disusun secara sistematis dan kritis dalam bentuk sintesis naratif. Sintesis ini bertujuan untuk menggabungkan temuan-temuan utama dari analisis struktur, aktivitas biologis, prediksi farmakokinetik, dan toksisitas dalam satu kerangka pemahaman yang utuh. Selain menekankan potensi senyawa flavonoid sebagai agen antidiabetik, sintesis ini juga menyoroti kelebihan pendekatan *in silico* seperti efisiensi waktu dan biaya, serta kemampuannya dalam menyaring senyawa dengan cepat. Namun demikian, keterbatasan metode komputasi juga dibahas secara terbuka, seperti ketergantungan pada kualitas data input dan tidak adanya konfirmasi biologis langsung (Campanilla, 2024). Dengan demikian, hasil sintesis ini diharapkan dapat memberikan dasar pengetahuan yang komprehensif bagi peneliti selanjutnya dalam mengembangkan senyawa flavonoid sebagai obat alternatif untuk diabetes mellitus.

4. Hasil dan pembahasan

3.1. Potensi Senyawa Flavonoid sebagai Agen Antidiabetik

Senyawa flavonoid yang umum ditemukan dalam berbagai tanaman obat, seperti brazilin dari *Caesalpinia sappan*, luteolin, dan butein, telah banyak dipelajari karena efek farmakologisnya yang meliputi aktivitas antidiabetik, antiinflamasi, dan antioksidan. Dalam pengelolaan diabetes mellitus tipe 2, penghambatan enzim α -glukosidase dan α -amilase menjadi strategi penting karena kedua enzim ini berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa yang diserap tubuh (Rachmania, Supandi, & Larasati, 2015). Penelitian komputasi menunjukkan bahwa flavonoid mampu berinteraksi secara efektif dengan situs aktif enzim-enzim ini, sehingga menurunkan lonjakan glukosa darah pasca-prandial.

Studi oleh Aurellia et al. (2024) dengan metode molecular docking menunjukkan interaksi yang kuat antara brazilin dan enzim glukokinase yang merupakan target penting dalam mengatur metabolisme glukosa intraseluler. Hal ini menegaskan potensi brazilin sebagai kandidat obat yang dapat menstimulasi aktivitas glukokinase, meningkatkan sensitivitas insulin, dan mengontrol kadar glukosa darah. Selain itu, studi oleh Watia et al. (2020) menguatkan temuan ini dengan menunjukkan aktivitas antidiabetik lignan dari *Syzygium polyanthum* dan *Syzygium cumini* melalui interaksi molekul dengan target diabetes utama. Temuan dari studi komputasional ini memperoleh dukungan kuat dari penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Amin, Ismail, Andriani, and Wijayanti (2025), yang mengevaluasi aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun *Syzygium aromaticum* (cengkeh) dan *Syzygium polyanthum* (salam). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak daun cengkeh memiliki kadar flavonoid total sebesar 206,447 mgQE/g dengan nilai IC₅₀ 3,026 μ g/mL, sementara ekstrak daun salam memiliki IC₅₀ sebesar 3,555 μ g/mL. Kedua nilai ini termasuk dalam kategori aktivitas antioksidan sangat kuat.

Hasil tersebut menunjukkan korelasi positif antara kadar flavonoid dengan kemampuan antioksidan, dan memberikan validasi terhadap prediksi *in silico* bahwa senyawa flavonoid dari kedua tanaman ini memiliki potensi farmakologis yang signifikan sebagai agen antidiabetik (Ibrahim et al., 2021). Dengan demikian, integrasi antara pendekatan komputasional dan data eksperimental dapat memperkuat keyakinan dalam pemilihan kandidat senyawa bioaktif dari bahan alam.

3.2. Analisis Struktur-aktivitas (SAR) dan Mekanisme Interaksi

Pendekatan komputasi memungkinkan analisis hubungan struktur-aktivitas senyawa flavonoid yang memetakan keberadaan gugus fungsi kritis dalam molekul yang berkontribusi terhadap afinitas pengikatan ke target protein. Misalnya, keberadaan gugus hidroksil (-OH) yang berperan sebagai donor dan akseptor hidrogen memperkuat interaksi hidrogen dengan enzim α -glukosidase dan α -amilase. Struktur planar dan sifat polifenolik flavonoid memberikan stabilitas ikatan melalui interaksi π - π stacking di daerah aktif enzim (Puspitasari et al., 2024).

Sebagai perbandingan, senyawa sintetik turunan thiazolidinedione–morpholine dan triazol yang dikaji dalam studi literatur oleh Amin and Putri (2025) menunjukkan mekanisme penghambatan enzim α -glukosidase dan α -amilase yang serupa, dengan nilai IC₅₀ yang sangat kompetitif. Studi ini menggunakan pendekatan molecular docking dan prediksi ADMET untuk mengevaluasi potensi ikatan dan kelayakan senyawa sebagai agen antidiabetik generasi baru. Dibandingkan dengan flavonoid seperti luteolin dan brazilin, senyawa sintetik tersebut mungkin menunjukkan efisiensi penghambatan yang lebih tinggi dalam kondisi terkontrol. Namun, flavonoid memiliki keunggulan dalam hal profil toksisitas yang lebih rendah dan asal-usul alami, sehingga menjadikannya kandidat terapi yang lebih ramah untuk penggunaan jangka panjang (Amin, Ma'rifatillah, Permatasari, & Maryam, 2025).

Pemahaman mekanisme aksi yang diperoleh dari berbagai literatur komputasi menegaskan bahwa senyawa flavonoid tidak hanya menghambat aktivitas enzim-enzim pengelola glukosa, tetapi juga memodulasi jalur sinyal insulin dan aktivitas reseptor glukokinase. Namun, perlu dicatat bahwa variasi kecil dalam struktur kimia flavonoid dapat menyebabkan perubahan signifikan pada efikasi dan spesifisitas interaksi molekul terhadap target biologis (Adriani, 2018). Untuk memberikan gambaran komparatif mengenai senyawa flavonoid yang telah ditinjau dalam berbagai studi, berikut disajikan tabel ringkasan yang mencakup senyawa, sumber tanaman, target biologis, metode komputasi, dan hasil utama dari penelitian.

Tabel 1. Ringkasan studi komputasional senyawa flavonoid sebagai agen antidiabetik

No.	Senyawa Flavonoid	Sumber Tanaman	Target Enzim/Biomolekul	Metode Komputasi	Hasil Utama
1	Brazilin	Caesalpinia sappan	Glukokinase	Molecular docking (Aurellia et al., 2024)	Interaksi kuat dengan glukokinase; potensi meningkatkan aktivitas enzim.
2	Luteolin	Berbagai tanaman obat	α -glukosidase, α -amilase	QSAR, SwissADME, docking (umum/literatur)	Potensi penghambatan enzim pencernaan glukosa; bioavailabilitas baik.
3	Butein	Berbagai tanaman obat	α -glukosidase, α -amilase	SwissADME, pkCSM	Interaksi melalui ikatan hidrogen dan π - π stacking; farmakokinetik mendukung.
4	Lignan (tidak spesifik)	Syzygium polyanthum, S. Cumini	Enzim target diabetes tipe 2	Molecular docking Watia et al. (2020)	Interaksi stabil dengan target enzim diabetes; mendukung

					aktivitas antidiabetik.
5	Beragam senyawa flavonoid	Umum / Tidak disebut spesifik	α -glukosidase, glukokinase, insulin signaling	SAR, docking, SwissADME (kompilasi literatur)	Flavonoid memodulasi jalur insulin dan menghambat enzim metabolisme glukosa.
6	Thiazolidine dione-morpholine	Sintetik (reaksi multikomponen)	α -glukosidase, α -amilase, DPP-4	Molecular docking, ADMET	Afinitas ikatan tinggi; profil farmakokinetik baik; lebih efektif dibanding rosiglitazon
7	Triazole derivative (K-1)	Sintetik (reaksi klik satu pot)	α -amilase, α -glukosidase	Molecular docking, in vitro	Aktivitas penghambatan kuat (α -glukosidase 99,17%, α -amilase 87,01%); kandidat kuat antidiabetik tipe 2

Tabel tersebut memberikan gambaran yang lebih jelas dan terstruktur mengenai bagaimana senyawa-senyawa flavonoid, khususnya brazilin dan luteolin, berinteraksi secara spesifik dengan enzim-enzim kunci yang berperan penting dalam jalur metabolisme glukosa, seperti α -glukosidase, α -amilase, dan glukokinase. Informasi ini tidak hanya mempertegas mekanisme kerja senyawa-senyawa tersebut dalam menghambat aktivitas enzimatik yang berkaitan langsung dengan peningkatan kadar glukosa darah, tetapi juga menunjukkan potensi mereka dalam memodulasi proses biokimia yang relevan dengan resistensi insulin. Selain itu, data dalam tabel tersebut turut mendukung proses seleksi rasional terhadap senyawa-senyawa yang paling menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat kuat agen antidiabetik, baik yang berasal dari sumber alami seperti tanaman obat maupun yang telah dimodifikasi secara sintetik. Dengan membandingkan karakteristik interaksi dan efisiensi penghambatan antara senyawa alami dan beberapa analog sintetik, penelitian ini memperluas wawasan tentang kemungkinan optimalisasi struktur molekul flavonoid untuk memperoleh aktivitas farmakologis yang lebih tinggi dan selektivitas yang lebih baik terhadap target-target terapi diabetes.

3.3. Prediksi Farmakokinetik dan Kelayakan Obat (Drug-likeness)

Penilaian farmakokinetik flavonoid sebagai calon obat oral dilakukan menggunakan alat komputasi canggih seperti SwissADME dan pkCSM. Alat-alat ini memungkinkan evaluasi parameter penting dalam profil ADMET, yaitu Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas. Melalui pendekatan ini, sebagian besar flavonoid yang diteliti menunjukkan bioavailabilitas yang memadai serta tingkat toksisitas yang rendah (Wee et al., 2021). Hal ini menandakan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi besar untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai agen terapeutik oral dengan keamanan relatif baik (Daina, Michielin, & Zoete, 2017).

Namun demikian, terdapat beberapa tantangan utama dalam pengembangan flavonoid sebagai obat antidiabetik. Salah satu kendala terbesar adalah stabilitas metaboliknya yang terkadang kurang optimal di dalam tubuh sehingga dapat mengurangi efektivitasnya secara klinis. Selain itu, penetrasi biofarmasi atau kemampuan senyawa untuk mencapai target biologis juga sering kali terbatas akibat sifat

fisikokimia tertentu dari flavonoid tersebut (Baron, 2022). Oleh karena itu, diperlukan strategi modifikasi struktur kimia maupun formulasi khusus seperti nanopartikel atau sistem penghantaran obat inovatif guna meningkatkan farmakokinetik serta kerja terapeutiknya secara signifikan.

Pendekatan komputasi memberikan keuntungan besar dalam proses penyaringan awal senyawa bioaktif secara cepat dan ekonomis dibandingkan metode eksperimental konvensional yang mahal dan memakan waktu lama. Metode docking molekul memungkinkan prediksi pola interaksi antara ligan (flavonoid) dengan target protein spesifik sehingga dapat memperkirakan mekanisme kerja molekuler secara *in silico* (Setiawan & Irawan, 2017). Selain itu, teknik QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) membantu mengidentifikasi hubungan kuantitatif antara struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologisnya sehingga mendukung desain obat berbasis struktur.

Hasil prediksi komputasi sangat bermanfaat sebagai panduan awal pengembangan obat berbasis flavonoid, validasi melalui eksperimen biologis maupun uji klinis tetap mutlak diperlukan untuk memastikan keakuratan data serta keamanan penggunaan pada manusia. Simulasi komputer memiliki keterbatasan terutama dalam menggambarkan dinamika protein secara penuh termasuk fleksibilitas ligan sesungguhnya di lingkungan biologis kompleks tubuh manusia. Oleh karena itu tantangan berikutnya adalah mengintegrasikan data *in silico* dengan hasil laboratorium agar pengembangan obat menjadi lebih optimal dan aplikatif di dunia klinis (Ali et al., 2023).

4. Kesimpulan

Studi komputasional terhadap senyawa flavonoid dari tanaman obat memberikan landasan ilmiah yang kuat dan sangat berharga dalam pengembangan agen antidiabetik berbasis bahan alam. Dalam penelitian ini, senyawa-senyawa flavonoid seperti brazilin, luteolin, dan butein telah terbukti menunjukkan kemampuan yang signifikan dalam menghambat beberapa enzim kunci yang terlibat dalam metabolisme glukosa, termasuk α -glukosidase, α -amylase, serta glukokinase, yang semuanya berperan dalam pengaturan kadar glukosa dalam tubuh. Selain itu, senyawa-senyawa ini juga memiliki potensi untuk memodulasi jalur pensinyalan insulin secara sinergis, yang merupakan mekanisme penting dalam pengelolaan diabetes tipe 2 (Margono & Sumiati, 2019).

Hasil dari analisis *in silico* yang dilakukan menunjukkan bahwa flavonoid memiliki afinitas yang tinggi terhadap target-target biologis ini, yang tercermin dari interaksi spesifik antara senyawa dan target, seperti ikatan hidrogen yang kuat, interaksi hidrofobik, serta fenomena π - π stacking yang mengindikasikan stabilitas ikatan. Karakter struktur kimia flavonoid yang polifenolik juga berperan besar dalam meningkatkan kekuatan interaksi ini, sehingga memperkuat potensi mereka sebagai agen terapeutik. Integrasi antara pendekatan komputasional dengan data eksperimental, seperti aktivitas antioksidan tinggi dari ekstrak daun cengkeh dan salam, semakin menguatkan nilai terapeutik flavonoid dalam pengelolaan diabetes tipe 2. Meskipun demikian, keterbatasan simulasi dan ketidaksesuaian dinamika biologis dalam pendekatan komputasi masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo*. Secara keseluruhan, hasil kajian ini menegaskan bahwa senyawa flavonoid dari tanaman obat bukan hanya menjanjikan secara teoritis, tetapi juga layak untuk dijadikan kandidat utama dalam pengembangan terapi antidiabetik yang lebih efektif, alami, dan berkelanjutan di masa depan.

Limitasi dan Studi Lanjutan

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, pendekatan yang digunakan sepenuhnya bersifat *in silico* sehingga tidak mencakup validasi eksperimental baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Hal ini menyebabkan efektivitas biologis dari senyawa flavonoid yang diidentifikasi belum dapat dibuktikan secara empiris. Kedua, jumlah senyawa flavonoid yang dianalisis terbatas pada data yang tersedia dari literatur dan basis data tertentu, sehingga memungkinkan adanya senyawa potensial lain yang belum teridentifikasi. Ketiga, model protein target yang digunakan dalam proses docking dipilih berdasarkan ketersediaan struktur kristal di database, yang belum tentu sepenuhnya merepresentasikan kondisi biologis dalam tubuh manusia. Keempat, kondisi simulasi komputasi yang dilakukan masih bersifat ideal dan tidak menggambarkan kompleksitas lingkungan biologis, seperti pH tubuh, enzim, dan faktor metabolik lainnya. Selain itu, parameter prediksi farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) yang digunakan memiliki keterbatasan akurasi, terutama

terhadap senyawa alami dengan struktur yang kompleks. Terakhir, penelitian ini hanya menganalisis senyawa secara individual dan belum mengeksplorasi potensi sinergisme antar senyawa flavonoid dalam ekstrak tanaman secara menyeluruh.

Berdasarkan keterbatasan tersebut, disarankan agar penelitian lanjutan melakukan validasi eksperimental melalui uji in vitro dan in vivo terhadap senyawa yang menunjukkan potensi tinggi secara komputasional. Selain itu, pengembangan studi juga dapat dilakukan dengan menambahkan lebih banyak senyawa flavonoid dari berbagai tanaman obat, termasuk senyawa hasil isolasi terbaru.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, atas segala bentuk dukungan, fasilitas, dan kesempatan yang telah diberikan selama proses penyusunan dan penulisan artikel ilmiah ini. Dukungan akademik yang konsisten, baik dalam bentuk bimbingan ilmiah, ketersediaan sumber daya referensi, maupun akses terhadap fasilitas penunjang penelitian, telah memberikan kontribusi yang sangat berarti dalam kelancaran dan keberhasilan studi ini. Penulis juga menghargai semangat kolaboratif dan suasana akademik yang kondusif di lingkungan Program Studi Farmasi, yang telah mendorong penulis untuk terus mengembangkan kemampuan dalam bidang riset dan penulisan ilmiah.

Referensi

- Abdullah, Wais, Seno, Djarot Sasongko Hami, & Safithri, Mega. (2024). Total Phenolics, Flavonoids, and α -Glucosidase Inhibitory Activity of Red Betel (*Piper crocatum*) Extract in Various Solvents. *Indonesian Journal of Applied Research (IJAR)*, 5(2), 112-123. doi: <https://doi.org/10.30997/ijar.v5i2.486>
- Adriani, 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: Sains dan Ilmu Pendidikan*, 10(1), 6-11. doi: <https://doi.org/10.22435/bpk.v48i2.3139>
- Al-Ishaq, Raghad Khalid, Abotaleb, Mariam, Kubatka, Peter, Kajo, Karol, & Büsselberg, Dietrich. (2019). Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*, 9(9), 430. doi: <https://doi.org/10.3390/biom9090430>
- Ali, Akhtar, Cottrell, Jeremy J, & Dunshea, Frank R. (2023). Antioxidant, alpha-glucosidase inhibition activities, in silico molecular docking and pharmacokinetics study of phenolic compounds from native australian fruits and spices. *Antioxidants*, 12(2), 254. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12020254>
- Amin, Saeful, Ismail, Alya Auliya, Andriani, Della, & Wijayanti, Nimas Ayu Kencana. (2025). Potensi Bioaktif Flavonoid dalam Tanaman Herbal: Kajian Literatur Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Cengkeh dan Daun Salam. *Journal of Innovative and Creativity*, 5(3), 39-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.004>
- Amin, Saeful, Ma'rifatillah, Putri Nasywa Nabilah, Permatasari, Intan, & Maryam, Siti. (2025). Eksplorasi Kimia Medisinal untuk Terapi Kolesterol Tinggi: Analisis Struktur-Aktivitas dan Target Molekuler Obat. *JURNAL RISET RUMPUN ILMU KESEHATAN*, 4(1), 109-121. doi: <https://doi.org/10.55606/jurrikes.v4i1.4392>
- Amin, Saeful, & Putri, Alifia Chlorena. (2025). Studi Literatur: Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Turunan Baru dengan Aktivitas Antidiabetes yang Lebih Unggul. *Journal of Innovative and Creativity*, 5(3), 1-16. doi: <https://joecy.org/index.php/joecy>
- Aurellia, Rizky Natasya, Fitriana, Adita Silvia, & Febrina, Dina. (2024). MOLECULAR DOCKING STUDIES OF FLAVONOIDS FROM SECANG WOOD (*Caesalpinia sappan* L.) AGAINST GLUCOKINASE ENZYME AS ANTIDIABETIC CANDIDATES. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 173-184. doi: <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v10i2.8228>
- Baron, Jomarie. (2022). HIV/AIDS Awareness and the Level of Sexual Risk Behaviors Among Senior High School Students: An Evaluation. *Journal of Social, Humanity, and Education*, 3(1), 43-55. doi: <https://doi.org/10.35912/jshe.v3i1.1145>

- Berga, Marta, Logviss, Konstantins, Lauberte, Liga, Paulausks, Artūrs, & Mohylyuk, Valentyn. (2023). Flavonoids in the Spotlight: Bridging the Gap between Physicochemical Properties and Formulation Strategies. *Pharmaceuticals*, 16(10), 1407. doi:<https://doi.org/10.3390/ph16101407>
- Bharti, Swaraj S. (2021). Socio-Economic Impact of COVID-19 Pandemic on Small and Medium-scale Enterprises (SMEs) in India. *Annals of Management and Organization Research*, 3(2), 129-139. doi: <https://doi.org/10.35912/amor.v3i2.1260>
- Campanilla, Norveen S. (2024). Exploratory analysis of learners' motivation on learning Mathematics in Philippines. *Journal of Social, Humanity, and Education*, 5(1), 37-59. doi: <https://doi.org/10.35912/jshe.v5i1.2115>
- Daina, Antoine, Michielin, Olivier, & Zoete, Vincent. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717. doi: <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Demirel, Sadettin. (2024). Vasorelaxant effects of biochemical constituents of various medicinal plants and their benefits in diabetes. *World Journal of Diabetes*, 15(6), 1122. doi:<https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i6.1122>
- Hernández-Ayala, Luis Felipe, Pérez-González, Adriana, Reina, Miguel, Guzmán-López, Eduardo Gabriel, & Galano, Annia. (2023). Morning Antioxidants: Molecular Insights on the Chemistry of Coffee Components. *Preprints*, 2023062138. doi: [10.20944/preprints202306.2138.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202306.2138.v1)
- Ibrahim, Zakari Ya'u, Uzairu, Adamu, Shallangwa, Gideon Adamu, & Abechi, Stephen Eyije. (2021). Pharmacokinetic predictions and docking studies of substituted aryl amine-based triazolopyrimidine designed inhibitors of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase (PfDHODH). *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00288-2>
- Margono, Rinieta Sausan, & Sumiati, Triyani. (2019). Potensi tanaman Indonesia sebagai antidiabetes melalui mekanisme penghambatan enzim α -glukosidase. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedika Journal)*, 4(2), 86-92. doi: <https://doi.org/10.47219/ath.v4i2.84>
- Nirmal, Nilesh P, Rajput, Mithun S, Prasad, Rangabhatla GSV, & Ahmad, Mehraj. (2015). Brazilin from Caesalpinia sappan heartwood and its pharmacological activities: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 8(6), 421-430. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2015.05.014>
- Nosa, Sulistiana Pramita, Karnila, Rahman, & Diharmi, Andarini. (2020). Potensi kappa karaginan rumput laut (*Eucheuma cottonii*) sebagai antioksidan dan inhibitor enzim α -glukosidase. *Berkala Perikanan Terubuk*, 48(2), 434-449.
- Puspitasari, Yunita Eka, Tuenter, Emmy, Breynaert, Annelies, Foubert, Kenn, Herawati, Herawati, Hariati, Anik Martinah, . . . Hermans, Nina. (2024). α -glucosidase inhibitory activity of tea and kombucha from *Rhizophora mucronata* leaves. *Beverages*, 10(1), 22. doi: <https://doi.org/10.3390/beverages1001002>
- Rachmania, Rizky Arcinthy, Supandi, Supandi, & Larasati, Oetari Anggun. (2015). Analisis in-silico senyawa diterpenoid laktone herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) pada reseptor α -glukosidase sebagai antidiabetes tipe II. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 12(2), 210-222. doi: <https://doi.org/10.1002/jmr.2925>
- Ridho, Fiki Muhammad. (2023). Mechanism of Alkaloids and Flavonoids in Bajakah (*Uncaria nervosa* Elmer) as Antidiabetic Agents. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 3(1), 9-16. doi: [10.35912 / jimi.v3i1.2296](https://doi.org/10.35912/jimi.v3i1.2296)
- Saleem, Hammad, Yaqub, Anam, Rafique, Rabiya, Ali Chohan, Tahir, Malik, Durr-e-Shahwar, Tousif, Muhammad Imran, . . . Rengasamy, Kannan RR. (2024). Nutritional and medicinal plants as potential sources of enzyme inhibitors toward the bioactive functional foods: an updated review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(27), 9805-9828. doi:<https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2217264>
- Sari, Indah Wulan, Junaidin, Junaidin, & Pratiwi, Dina. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) Pada Reseptor α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54-60. doi: [10.47653/farm.v7i2.194](https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194)
- Setiawan, Hartanto, & Irawan, Mohammad Isa. (2017). Kajian pendekatan penempatan ligan pada protein menggunakan algoritma genetika. *Jurnal Sains dan Seni ITS*, 6(2), A68-A72. doi: <https://doi.org/10.12962/j23373520.v6i2.25468>

- Shamsudin, Nur Farisya, Ahmed, Qamar Uddin, Mahmood, Syed, Shah, Syed Adnan Ali, Sarian, Murni Nazira, Khattak, Muhammad Muzaffar Ali Khan, . . . Latip, Jalifah. (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), 12605. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232012605>
- Shivam, Gupta, Asheesh K, & Kumar, Sushil. (2023). Review on Diabetic Complications and their Management by Flavonoids and Triterpenoids. *The Natural Products Journal*, 13(8), 105-114. doi:<https://doi.org/10.2174/2210315513666230330082412>
- Udodiugwu, Michael Ikenna. (2024). Management of stress amongst state universities' lecturers for improved performance: A quantitative approach. *Annals of Human Resource Management Research*, 4(1), 61-77. doi: <https://doi.org/10.35912/ahrmr.v4i1.2163>
- Watia, Widia, PamudjiWidodoa, Gunawan, & Herowati, Rina. (2020). Syzygium cumini. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*23, 6, 189-195. doi: <https://doi.org/10.14710/jksa.23.6.189-195>
- Wee, Ma Kyla, Cabantog, Jomar, Magpayo, Danica Dominique, Sabido, Nina Leslie, Samson, Emmanuel, & David, Penuel. (2021). Factors causing vaccine hesitancy among parents in Bulacan. *Studies in Medicine and Public Health*, 1(1), 15-29. doi: <https://doi.org/10.35912/simph.v1i1.715>