



Homepage Journal: <https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/JKS>

Tinjauan Literatur: Pendekatan Komputasi Dan Sintesis Turunan Flavonoid Sebagai Kandidat Obat Antidiabetes Tipe 2

Literature Review: Computational Approaches And Synthesis Of Flavonoid Derivatives As Candidates For Type 2 Antidiabetic Drugs

Saeful Amin¹, Silma Lutfi Farwah^{2*}, Reza Fathurrahman³

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia, email: saefulamin@universitas-bth.ac.id

²Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia, email: silmalutfifarwah@gmail.com

³Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia, email: rezafathurrahman79@gmail.com

*Corresponding Author: silmalutfifarwah@gmail.com

Artikel Review

Article History:

Received: 05 Sep, 2025

Revised: 14 Oct, 2025

Accepted: 22 Oct, 2025

Kata Kunci:

Turunan flavonoid;

Komputasi;

Antidiabetes;

Keywords:

Flavonoid derivatives;

Computation;

Antidiabetic;

DOI:

10.56338/jks.v8i11.7997

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin, mengakibatkan hiperglikemia. Terapi konvensional sering menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan agen terapeutik yang lebih aman dan efektif. Flavonoid, senyawa polifenolik alami, telah menunjukkan potensi antidiabetik melalui penghambatan enzim penting dalam metabolisme glukosa, seperti α -glukosidase, α -amilase, DPP-4, dan SGLT-2. Tinjauan ini menganalisis perkembangan pendekatan komputasi—molecular docking, simulasi dinamika molekuler, dan prediksi ADMET—bersama dengan sintesis turunan flavonoid yang dimodifikasi secara struktural (misal triazole, isoxazole, trifluoromethyl) untuk meningkatkan afinitas dan aktivitas biologis. Hasil literatur menunjukkan bahwa flavonoid alami maupun sintetik mampu berinteraksi kuat dengan target enzim, dengan efektivitas yang mendekati obat kontrol seperti acarbose dan empagliflozin. Analisis struktur-aktivitas (SAR) menegaskan peran substituen tertentu dalam memperkuat interaksi H-bond dan hidrofobik di situs aktif enzim. Kombinasi strategi komputasi multitarget dan optimasi struktur flavonoid menawarkan pendekatan yang menjanjikan untuk pengembangan agen antidiabetik tipe 2 yang selektif, efektif, dan berisiko efek samping rendah. Validasi lebih lanjut melalui uji in vitro, in vivo, dan formulasi farmasetika sangat diperlukan untuk mendukung pengembangan kandidat flavonoid menuju tahap pra-klinis.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance and dysfunction, requiring safer and more effective alternative therapies. Flavonoids, natural polyphenolic compounds, have demonstrated antidiabetic potential through the inhibition of key enzymes in glucose metabolism, such as α -glucosidase, α -amylase, DPP-4, and SGLT-2. This review analyzes the development of computational approaches—molecular docking, molecular dynamics simulations, and ADMET prediction—along with the synthesis of structurally modified flavonoid derivatives (e.g., triazole, isoxazole, trifluoromethyl) to enhance affinity and biological activity. Literature results show that both natural and synthetic flavonoids are capable of strong interactions with enzyme targets, with efficacy approaching that of control drugs such as acarbose and empagliflozin. Structure-activity relationship (SAR) analysis confirms the role of specific substituents in strengthening H-bond and hydrophobic interactions at the enzyme active site. The combination of multitarget computational strategies and flavonoid structure optimization offers a promising approach for the development of selective, effective, and low-risk type 2 antidiabetic agents. Further validation through in vitro, in vivo, and pharmaceutical formulation testing is essential to support the development of flavonoid candidates toward the preclinical stage.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas, yang pada akhirnya menyebabkan hiperglikemia. Berbeda dengan diabetes tipe 1 yang bersifat autoimun, DMT2 berkaitan erat dengan gaya hidup, pola makan tinggi kalori, serta obesitas. Menurut data International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2019 terdapat sekitar 463 juta orang dewasa di dunia yang hidup dengan diabetes, dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 578 juta pada tahun 2030. Di Indonesia sendiri, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi diabetes pada penduduk berusia di atas 15 tahun mencapai 10,9%, dan diperkirakan akan meningkat hingga 16,09% pada tahun 2045 (Kumamoto *et al.*, 2021).

Pengelolaan DMT2 secara farmakologis umumnya dilakukan dengan menggunakan obat-obatan seperti metformin, sulfonilurea, dan acarbose. Namun, penggunaan jangka panjang dari obat-obatan ini sering kali disertai efek samping gastrointestinal, hipoglikemia, dan penurunan kepatuhan pasien. Oleh karena itu, pencarian agen terapeutik baru yang lebih aman dan efektif terus dikembangkan, salah satunya dari sumber senyawa alam seperti flavonoid. Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik yang banyak ditemukan dalam tumbuhan dan dikenal memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta efek antidiabetik. Senyawa ini mampu menghambat enzim kunci dalam metabolisme karbohidrat seperti α -glukosidase, α -amilase, dan DPP-4, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah postprandial (Zhu & Zhong, 2022). Selain itu, (Lam *et al.*, 2024) melaporkan melalui tinjauan sistematis bahwa terdapat lebih dari 170 jenis flavonoid yang memiliki kemampuan sebagai inhibitor ganda terhadap enzim α -glukosidase dan α -amilase, dengan analisis struktur-aktivitas yang menunjukkan peran penting gugus hidroksil pada cincin B dalam meningkatkan potensi inhibisi. Temuan ini memperkuat potensi flavonoid sebagai agen antidiabetik alami dengan mekanisme kerja multi-target.

Dalam upaya mengembangkan flavonoid sebagai kandidat obat antidiabetes, dua pendekatan utama yang banyak digunakan adalah pendekatan komputasi (*in silico*) dan sintesis turunan flavonoid. Pendekatan komputasi seperti *molecular docking*, *structure-activity relationship* (SAR), dan prediksi farmakokinetik serta toksisitas (ADMET) sangat berguna dalam mengevaluasi interaksi senyawa dengan target protein, efisiensi pengikatan, serta profil bioavailabilitasnya. Metode ini mampu mempercepat proses identifikasi senyawa potensial sebelum dilakukan uji laboratorium (Aurellia *et al.*, 2024). Di sisi lain, pendekatan sintesis memungkinkan modifikasi struktur flavonoid dengan

menambahkan gugus fungsional tertentu (seperti halogen, metoksi, atau triazol) untuk meningkatkan aktivitas biologisnya. Studi oleh Zhu dan Zhong (2022) menunjukkan bahwa modifikasi flavonoid dengan substituen brom mampu meningkatkan aktivitas penghambatan α -glukosidase secara signifikan dengan nilai IC_{50} yang mendekati senyawa acarbose sebagai pembanding.

Dalam satu dekade terakhir, riset mengenai flavonoid semakin berkembang pesat seiring kemajuan teknologi analisis dan komputasi. Flavonoid diketahui memiliki struktur kimia yang bervariasi, terutama antara bentuk aglikon dan glikosida, yang memengaruhi bioavailabilitas serta aktivitas biologisnya (Xiao, 2017). Sejumlah kajian menegaskan bahwa flavonoid berperan penting dalam menghambat enzim kunci metabolisme karbohidrat sehingga dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah (Al-Ishaq *et al.*, 2019). Selain itu, senyawa ini juga diakui memiliki peran biologis luas dalam pencegahan penyakit metabolik, termasuk diabetes melitus tipe 2 (Panche *et al.*, 2016). Penelitian terbaru juga menunjukkan potensi flavonoid tanaman *Tagetes* sebagai inhibitor enzim α -amilase melalui pendekatan uji *in vitro*, molecular docking, dan simulasi dinamika molekuler, sehingga mendukung peranannya dalam terapi antidiabetes (Mohamed *et al.*, 2023).

Pendekatan komputasi telah menjadi salah satu metode penting dalam pengembangan kandidat obat baru, termasuk untuk senyawa flavonoid. Aplikasi molecular docking, prediksi ADMET, dan simulasi dinamika molekuler memungkinkan penapisan awal secara cepat dan efisien terhadap senyawa bioaktif (Amin, Wihdatunnisa, *et al.*, 2024). Metode ini juga telah dimanfaatkan untuk mengeksplorasi berbagai senyawa alami sebagai inhibitor enzim target yang berperan dalam patogenesis diabetes (Amin, Azijah, *et al.*, 2024). Selain itu, strategi sintesis turunan flavonoid melalui modifikasi gugus fungsional tertentu terbukti mampu meningkatkan afinitas dan aktivitas biologis senyawa, sehingga memperluas peluang dalam pengembangan obat antidiabetes yang lebih efektif (Amin *et al.*, 2025). Temuan-temuan ini menunjukkan pentingnya integrasi antara pendekatan komputasi dan rekayasa struktur kimia dalam riset terapi antidiabetes berbasis senyawa alami.

Tinjauan literatur ini bertujuan untuk merangkum dan menganalisis hasil-hasil penelitian terkini terkait pendekatan komputasi dan sintesis turunan flavonoid dalam pengembangan agen antidiabetik tipe 2. Pembahasan akan difokuskan pada target enzim yang umum digunakan, hasil dari studi *in silico*, pengaruh struktur terhadap aktivitas senyawa, serta tantangan dan prospek penelitian ke depan. Melalui tinjauan ini, diharapkan dapat diperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai potensi flavonoid dan turunannya sebagai terapi alternatif antidiabetes tipe 2 yang lebih efektif dan aman.

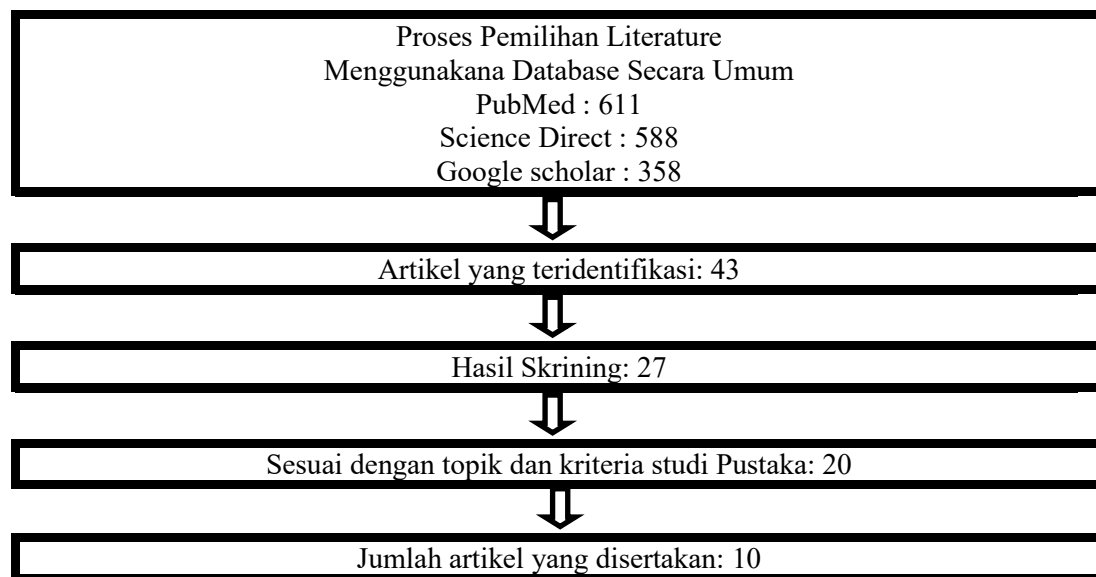
METODE

Metode penelitian ini menggunakan pendekatan *literature review* secara deskriptif-kualitatif dengan sifat eksploratif. Pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui basis data PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Artikel yang ditelaah diterbitkan pada rentang waktu 2015–2025, ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia, dan tersedia dalam bentuk teks lengkap. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian mencakup “turunan flavonoid”, “komputasi”, dan “antidiabetes”. Data yang dikumpulkan mencakup metode yang digunakan, target enzim, aktivitas biologis, serta hubungan struktur dan aktivitas (SAR). Seluruh data dianalisis secara kualitatif dan komparatif untuk mengidentifikasi pola interaksi serta mengeksplorasi potensi turunan flavonoid sebagai kandidat terapi antidiabetes tipe 2.

HASIL

Dari total 358 publikasi yang ditemukan di google scholar, PubMed sebanyak 611, dan Science Direct sebanyak 588 setelah itu sebanyak 43 artikel teridentifikasi lalu hasil skrining mendapatkan 27 dan yang sesuai dengan topik yaitu ada 20, dan 10 artikel yang dipilih untuk dianalisis berdasarkan kesesuaian dengan fokus kajian, yaitu pemanfaatan turunan flavonoid sebagai kandidat obat

antidiabetes tipe 2 melalui pendekatan *in silico* dan sintesis kimia. Kriteria inklusi mencakup artikel yang menggunakan metode *molecular docking*, melakukan prediksi ADMET, atau melaporkan sintesis senyawa dengan uji aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase. Artikel yang tidak memenuhi kriteria tersebut, tidak memiliki teks lengkap, atau tidak memenuhi kelayakan ilmiah dikecualikan dari telaah.



Gambar 1. Prisma Flow chart pencarian Literatur

Berdasarkan hasil skrining literatur yang dilakukan melalui berbagai basis data ilmiah seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, diperoleh sepuluh artikel yang memenuhi kriteria inklusi untuk dianalisis lebih lanjut. Artikel-artikel tersebut dipilih berdasarkan kesesuaiannya dengan topik penelitian, yaitu penggunaan pendekatan komputasi dalam identifikasi dan sintesis turunan flavonoid sebagai kandidat obat antidiabetes tipe 2. Kesepuluh artikel inilah yang kemudian dianalisis dan dirangkum dalam Tabel 1 untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai potensi flavonoid sebagai agen antidiabetes berbasis pendekatan komputasi.

Tabel 1. Hasil Telaah Artikel Terkait Pendekatan Komputasi Dan Sintesis Turunan Flavonoid Sebagai Kandidat Obat Antidiabetes Tipe 2

No.	Judul	Penulis	Metode Komputasi	Hasil
1.	Bioactive Antidiabetic Flavonoids from the Stem Bark of <i>Cordia dichotoma</i> Forst.: Identification, Docking and ADMET Studies	(Hussain <i>et al.</i> , 2021)	Docking ke α -glucosidase; menggunakan software AutoDock	Senyawa luteolin dan apigenin dari kulit batang menunjukkan ikatan kuat dengan enzim target dan hasil ADMET baik.
2.	Synthesis, α -Glucosidase Inhibitory Activity and Molecular Docking Study of Chalcone Derivatives Bearing a 1 <i>H</i> -1,2,3-Triazole Unit	(Ardiansah <i>et al.</i> , 2023)	AutoDock Vina; docking ke α -glucosidase, validasi dengan acarbose	Beberapa senyawa (C9, C10) menunjukkan skor docking < -9 kcal/mol, aktivitas IC ₅₀ mendekati acarbose. Triazole meningkatkan interaksi H-bond.

3.	MOLECULAR DOCKING STUDIES OF FLAVONOIDS FROM SECANG WOOD (<i>Caesalpinia sappan</i> L.) AGAINST GLUCOKINASE ENZYME AS ANTIDIABETIC CANDIDATES	(Aurellia <i>et al.</i> , 2024)	AutoDock docking ke glucokinase	Vina; ke	Brazilin dan sappanchalcone menunjukkan afinitas tinggi, nilai binding energy -8.5 hingga -9.1 kcal/mol, mendekati kandidat obat potensial.
4.	Molecular Docking Approach of Potential Alpha Glucosidase Inhibitors from Extracts Compounds of <i>Ruellia tuberosa</i> L	(Safitri <i>et al.</i> , 2020)	Docking dengan perangkat HEX 8.0 dan visualisasi di Discovery Studio; ligan-ligan flavonoid alamiah (cirsimaritin, sorbifolin) dibandingkan dengan quercetin; analisis interaksi seperti H-bond, van der Waals		Flavonoid menunjukkan pola ikatan yang mirip dengan quercetin, mengindikasikan potensi sebagai inhibitor α -glucosidase; binding energy: cirsimaritin (~ 323.3 cal/mol), cirsimaritin (~ 279.4 cal/mol), sorbifolin (~ 256.8 cal/mol), quercetin (~ 241.5 cal/mol).
5.	Synthesis of novel flavonoid alkaloids as α -glucosidase inhibitors	(Zhen <i>et al.</i> , 2017)	Docking studi terhadap α -glucosidase; identifikasi lokasi ikatan; analisis SAR bahwa gugus-gugus H-bond dan hidrofobik penting; juga uji kinetik (non-kompetitif)		Senyawa nomor 23 adalah paling aktif ($IC_{50} \approx 4.13 \mu M$). Mode penghambatan non-kompetitif. Penambahan gugus ekstra H-bond dan gugus hidrofobik pada cincin A meningkatkan aktivitas.
6.	Trifluoromethylated Flavonoid-Based Isoxazoles as Antidiabetic and Anti-Obesity Agents: Synthesis, In Vitro α -Amylase Inhibitory Activity, Molecular Docking and Structure-Activity Relationship Analysis	(Algethami <i>et al.</i> , 2021)	Docking terhadap α -amylase; analisis interaksi hidrofobik dan H-bond; SAR studi untuk melihat substitusi trifluoromethyl dan posisi gugus modifikasi		Di antara senyawa-baru, beberapa (3b, 3h, 3j, 3m) menunjukkan efek penghambatan tinggi; komponennya 3b paling efektif dengan $IC_{50} \approx 12.6 \pm 0.2 \mu M$, mendekati acarbose
7.	Flavone-1,2,3-triazole derivatives as potential	(Dhameja <i>et al.</i> , 2022)	Docking (blind docking) terhadap		Dari 19 turunan, yang paling aktif adalah 9k

	α -glucosidase inhibitors: Synthesis, enzyme inhibition, kinetic analysis and molecular docking study		α -glucosidase; analisis kinetik untuk menentukan tipe penghambatan (mixed, uncompetitive); interaksi H-bond dan interaksi ke situs aktif	(2,5-dichloro substituen) dengan $IC_{50} = 24.37 \pm 0.55 \mu M$ dan 9d (4-chloro) $\approx 24.77 \pm 0.30 \mu M$. Inhibitor 9k tipe mixed; 9d
8	Studi Komputasional Senyawa Flavonoid Tanaman Obat sebagai Kandidat Agen Antidiabetik	(Amin, Hurry, <i>et al.</i> , 2024)	Docking dan prediksi ADMET terhadap enzim α -glukosidase menggunakan AutoDock Vina	Quercetin, kaempferol, dan luteolin menunjukkan energi pengikatan $< -8,5$ kcal/mol serta profil ADMET baik (tidak toksik, bioavailabilitas tinggi); mendekati efektivitas acarbose
9	Antidiabetik dari Tanaman Kumis Kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i>) melalui Pendekatan Docking Molekuler	(Amin & Putri, 2025)	Docking molekuler pada enzim α -glukosidase dan DPP-4; analisis interaksi H-bond	Senyawa sinensetin dan eupatorin menunjukkan $\Delta G \approx -9,3$ kcal/mol dan interaksi kuat di situs aktif DPP-4, sebanding dengan acarbose; berpotensi sebagai inhibitor multitarget.
10	Studi In Silico Senyawa Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>) Sebagai Antidiabetes Melalui Mekanisme Inhibitor SGLT-2	(Amin, Muhtar, <i>et al.</i> , 2024)	Docking dan molecular dynamics simulation (MD); analisis stabilitas kompleks ligan-protein	Senyawa eugenol dan quercetin menunjukkan stabilitas kompleks $> 80\%$ selama simulasi MD dan energi ikatan lebih rendah dibanding kontrol empagliflozin; berpotensi sebagai inhibitor SGLT-2.

DISKUSI

Penelitian oleh Hussain dan kolega (2021) mengevaluasi aktivitas antidiabetik dari flavonoid alami yang diisolasi dari kulit batang *Cordia dichotoma* menggunakan pendekatan *molecular docking* terhadap enzim α -glukosidase. Dengan menggunakan perangkat lunak AutoDock, mereka menemukan bahwa dua senyawa utama, yaitu luteolin dan apigenin, menunjukkan afinitas ikatan yang kuat terhadap situs aktif enzim. Studi ini juga dilengkapi dengan analisis ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas), yang menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki profil farmakokinetik yang baik. Hasil ini mengindikasikan potensi luteolin dan apigenin sebagai kandidat awal pengembangan obat antidiabetes dari sumber alami.

Dalam studi ini, Ardiansah *et al.* (2023) mensintesis berbagai turunan chalcone yang mengandung gugus 1H-1,2,3-triazole dan mengevaluasi aktivitasnya terhadap α -glukosidase menggunakan uji in vitro dan *docking* dengan AutoDock Vina. Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa C9 dan C10 memiliki nilai afinitas lebih tinggi (skor energi < -9 kcal/mol), bahkan mendekati efektivitas acarbose sebagai kontrol positif. Analisis struktur-aktivitas (SAR) mengindikasikan bahwa

keberadaan gugus triazole meningkatkan pembentukan ikatan hidrogen (H-bond) dan berkontribusi pada peningkatan afinitas. Hal ini memperkuat potensi turunan chalcone-triazole sebagai penghambat enzim yang efektif.

Aurellia dan tim (2024) mengeksplorasi senyawa flavonoid dari kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.), seperti brazilin dan sappanchalcone, terhadap enzim glukokinase—target terapi alternatif untuk diabetes tipe 2. Studi *in silico* menggunakan AutoDock Vina menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki nilai binding energy yang kompetitif, berkisar antara $-8,5$ hingga $-9,1$ kcal/mol. Afinitas ini menandakan kemampuan ikatan yang kuat terhadap target, menunjukkan bahwa glukokinase dapat menjadi target molekuler baru selain α -glukosidase, dan secang sebagai sumber kandidat alami potensial.

Studi ini memanfaatkan pendekatan *molecular docking* menggunakan HEX 8.0, dengan visualisasi menggunakan Discovery Studio, untuk mengevaluasi senyawa flavonoid alami seperti cirsimarin, cirsimaritin, dan sorbifolin dari *Ruellia tuberosa* L. terhadap α -glukosidase. Hasil docking menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki pola interaksi ikatan yang serupa dengan kontrol quercetin, termasuk interaksi H-bond dan gaya van der Waals, dengan energi pengikatan relatif tinggi. Nilai energi untuk cirsimarin ($\sim 323,3$ cal/mol) bahkan melampaui quercetin ($\sim 241,5$ cal/mol), yang mengindikasikan potensi kuat senyawa-senyawa tersebut sebagai inhibitor alami α -glukosidase.

Penelitian ini berfokus pada sintesis senyawa flavonoid alkaloid baru dan pengujian aktivitasnya terhadap α -glukosidase, termasuk analisis SAR dan kinetika enzim. Salah satu senyawa, senyawa nomor 23, menunjukkan aktivitas paling tinggi dengan IC_{50} sekitar $4,13$ μ M, dan mode penghambatan yang bersifat non-kompetitif. Studi ini menunjukkan bahwa penambahan gugus pembentuk H-bond dan interaksi hidrofobik pada cincin A flavonoid dapat secara signifikan meningkatkan aktivitas penghambatan. Pendekatan ini menunjukkan pentingnya modifikasi struktural dalam mengoptimalkan potensi senyawa flavonoid sintetik.

Artikel ini melaporkan sintesis dan evaluasi aktivitas dari senyawa isoxazole berbasis flavonoid yang mengandung gugus trifluoromethyl. Uji *in vitro* terhadap α -amilase, serta *docking* terhadap target enzim, dilakukan untuk mengidentifikasi hubungan struktur dan aktivitas. Senyawa 3b, 3h, 3j, dan 3m menunjukkan potensi penghambatan tinggi, dengan senyawa 3b sebagai kandidat paling aktif ($IC_{50} = 12,6 \pm 0,2$ μ M), mendekati efektivitas acarbose. Studi SAR menunjukkan bahwa posisi dan jumlah gugus trifluoromethyl sangat memengaruhi interaksi ikatan dengan enzim, termasuk ikatan hidrofobik dan H-bond.

Studi ini mengembangkan 19 turunan flavone-1,2,3-triazole dan mengevaluasi aktivitasnya terhadap α -glukosidase melalui pendekatan *blind docking* serta analisis kinetika enzim. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa 9k (mengandung substituen diklorin) dan 9d (substituen klorin tunggal) adalah yang paling aktif, masing-masing dengan $IC_{50} = 24,37 \pm 0,55$ μ M dan $24,77 \pm 0,30$ μ M. Inhibitor 9k menunjukkan tipe penghambatan mixed, sementara 9d bersifat uncompetitive. Efektivitas ini terkait erat dengan keberadaan gugus substituen pada posisi tertentu yang memperkuat interaksi pada situs aktif.

Penelitian dari Saeful Amin dan kolega (2024) turut memperkuat temuan bahwa senyawa flavonoid memiliki aktivitas antidiabetik yang signifikan melalui berbagai mekanisme molekuler. Dalam studi komputasionalnya terhadap beberapa tanaman obat, Amin *et al.* (2024) menemukan bahwa quercetin, kaempferol, dan luteolin menunjukkan afinitas tinggi terhadap enzim α -glukosidase ($\Delta G < -8,5$ kcal/mol) dengan profil farmakokinetik (ADMET) yang baik, sebanding dengan obat kontrol acarbose.

Selanjutnya, Amin *et al.* (2025) mengevaluasi flavonoid dari tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) menggunakan pendekatan docking molekuler terhadap dua target enzim utama, α -glukosidase dan DPP-4. Senyawa sinensetin dan eupatorin menunjukkan energi pengikatan setara dengan acarbose dan interaksi hidrogen yang kuat di situs aktif DPP-4, menunjukkan

potensi flavonoid sebagai inhibitor multitarget yang mampu menekan kadar glukosa melalui lebih dari satu jalur enzimatik.

Studi lanjutan oleh Amin *et al.* (2024) menggunakan model molecular dynamics simulation terhadap senyawa daun salam (*Syzygium polyanthum*) juga menegaskan bahwa flavonoid seperti eugenol dan quercetin memiliki stabilitas kompleks tinggi terhadap SGLT-2, dengan fluktuasi ikatan di bawah 2 Å selama 100 ns simulasi. Hal ini menandakan potensi penghambatan yang kuat dan stabil secara termodinamika, menjadikan SGLT-2 sebagai target alternatif baru dalam desain obat antidiabetes berbasis senyawa alam.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil telaah literatur, pendekatan komputasi terbukti memiliki keunggulan signifikan dibandingkan metode eksperimental awal dalam proses penemuan obat. Molecular docking mampu menyaring senyawa flavonoid secara cepat dan efisien untuk mengidentifikasi afinitas terhadap berbagai target enzim penting, seperti α -glukosidase, α -amilase, DPP-4, dan SGLT-2. Sementara itu, simulasi dinamika molekuler (MD) memberikan gambaran stabilitas ikatan dalam kondisi biologis, dan prediksi ADMET memungkinkan penilaian awal terhadap bioavailabilitas serta toksisitas senyawa.

Dibandingkan dengan pendekatan sintesis kimia murni, pendekatan komputasi lebih unggul dari segi kecepatan, biaya, dan kemampuan multitarget, sehingga sangat efektif sebagai langkah awal penapisan kandidat obat. Sintesis tetap penting untuk validasi aktivitas dan optimalisasi struktur, namun sebaiknya dilakukan setelah seleksi *in silico* untuk mempersempit ruang pencarian senyawa potensial.

Dengan demikian, kombinasi molecular docking, MD simulation, dan ADMET prediction merupakan strategi komputasi paling efektif yang dapat diintegrasikan sebelum tahap sintesis dan uji biologis. Integrasi ini memberikan pendekatan yang lebih selektif, efisien, dan rasional dalam pengembangan turunan flavonoid sebagai terapi antidiabetes tipe 2.

SARAN

Penelitian lanjutan disarankan untuk memperluas kajian dengan integrasi antara pendekatan komputasi dan uji eksperimental. Validasi hasil *in silico* melalui uji *in vitro* dan *in vivo* sangat diperlukan untuk memastikan aktivitas biologis turunan flavonoid secara nyata. Selain itu, diperlukan studi farmakokinetik dan toksisitas lebih lanjut untuk menilai keamanan senyawa pada tingkat organisme. Pengembangan model *quantitative structure–activity relationship* (QSAR) yang lebih akurat juga dapat membantu dalam memprediksi potensi senyawa baru sebelum tahap sintesis. Kolaborasi multidisipliner antara bidang kimia medisinal, bioinformatika, dan farmakologi akan memperkuat validitas hasil dan mempercepat pengembangan kandidat obat antidiabetes berbasis flavonoid.

KETERBATASAN

Tinjauan ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, analisis hanya didasarkan pada data sekunder dari literatur yang tersedia hingga tahun 2025, sehingga potensi bias publikasi atau keterbatasan akses terhadap studi yang belum dipublikasikan mungkin memengaruhi kelengkapan hasil. Kedua, sebagian besar data bersumber dari penelitian *in silico* tanpa dukungan uji eksperimental langsung, sehingga validitas biologis hasil prediksi belum dapat dikonfirmasi sepenuhnya. Ketiga, variasi metode *docking* dan parameter simulasi yang digunakan pada tiap studi menyebabkan perbedaan nilai energi ikatan dan interpretasi afinitas ligan terhadap enzim target. Keempat, perbandingan aktivitas antidiabetik antar studi sulit dilakukan karena perbedaan spesifikasi model protein dan ligan yang digunakan. Oleh karena itu, hasil tinjauan ini sebaiknya diinterpretasikan sebagai dasar konseptual awal untuk pengembangan penelitian eksperimental lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., & Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/biom9090430>
- Algethami, F. K., Saidi, I., Abdelhamid, H. N., Elamin, M. R., Abdulkhair, B. Y., Chrouda, A., & Ben Jannet, H. (2021). Trifluoromethylated flavonoid-based isoxazoles as antidiabetic and anti-obesity agents: Synthesis, in vitro α -amylase inhibitory activity, molecular docking and structure–activity relationship analysis. *Molecules*, 26(17), 1–18. <https://doi.org/10.3390/molecules26175214>
- Amin, S., Azijah, R. N., & Gunawan, F. R. (2024). Eksplorasi Senyawa Alami sebagai Lead Antikanker Payudara dengan Pendekatan In Silico. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 63–74. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4560>
- Amin, S., Hurry, Z. A. Z., Sumantri, T. A., & Fauzi, R. A. (2024). Studi Komputasional Senyawa Flavonoid Tanaman Obat sebagai Kandidat Agen Antidiabetik. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 21–40. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4553>
- Amin, S., Muhtar, N. L. N., Sumardiawan, D. K., & Yulianingsih, T. S. Y. (2024). Studi In Silico Senyawa Daun Salam Sebagai Antidiabetes Melalui Mekanisme Inhibitor SGLT-2. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 21–29. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4539>
- Amin, S., & Putri, A. C. (2025). *Studi Literatur : Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Turunan Baru dengan Aktivitas Antidiabetes yang Lebih Unggul*. 5(3), 1–16.
- Amin, S., Supriatna, G. T., Ardian, M. I., & Iqmal, M. (2025). *Potensi Senyawa Turunan Terpenoid sebagai Agen Anti- Kanker (The Potential of Terpenoid Derivatives as Anti-Cancer Agents)*. 5(1), 1–9.
- Amin, S., Wihdatunnisa, I., Aisyah, R., & Kurniawan, Y. S. (2024). Potensi Senyawa Kuersetin sebagai Antikanker Payudara melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 41–51. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4565>
- Ardiansah, B., Rohman, N., Nasution, M. A. F., Tanimoto, H., Cahyana, A. H., Fadlan, A., & Ariyani, T. (2023). Synthesis, α -Glucosidase Inhibitory Activity and Molecular Docking Study of Chalcone Derivatives Bearing a 1H-1,2,3-Triazole Unit. In *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* (Vol. 71, Issue 5, pp. 342–348). <https://doi.org/10.1248/CPB.C22-00844>
- Aurellia, R. N., Fitriana, A. S., & Febrina, D. (2024). MOLECULAR DOCKING STUDIES OF FLAVONOIDS FROM SECANG WOOD (*Caesalpinia sappan* L.) AGAINST GLUCOKINASE ENZYME AS ANTIDIABETIC CANDIDATES. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 10(2), 173–184. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v10i2.8228>
- Dhameja, M., Kumar, H., Kurella, S., Uma, A., & Gupta, P. (2022). Flavone-1,2,3-triazole derivatives as potential α -glucosidase inhibitors: Synthesis, enzyme inhibition, kinetic analysis and molecular docking study. *Bioorganic Chemistry*, 127(June), 106028. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106028>
- Hussain, N., Kakoti, B. B., Rudrapal, M., Sarwa, K. K., Celik, I., Attah, E. I., Khairnar, S. J., Bhattacharya, S., Sahoo, R. K., & Walode, S. G. (2021). Bioactive antidiabetic flavonoids from the stem bark of *Cordia dichotoma* Forst.: Identification, docking and ADMET studies. *MolBank*, 2021(2), 1–10. <https://doi.org/10.3390/M1234>

- Kumamoto, T., Kainuma, M., Takahashi, A., Matsuo, Y., Katakawa, K., Taguchi, T., & Ichinose, K. (2021). Total synthesis of 6-deoxydihydrokalafungin, a key biosynthetic precursor of actinorhodin, and its epimer. *Molecules*, 26(21), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules26216397>
- Lam, T. P., Tran, N. V. N., Pham, L. H. D., Lai, N. V. T., Dang, B. T. N., Truong, N. L. N., Nguyen-Vo, S. K., Hoang, T. L., Mai, T. T., & Tran, T. D. (2024). Flavonoids as dual-target inhibitors against α -glucosidase and α -amylase: a systematic review of in vitro studies. *Natural Products and Bioprospecting*, 14(1). <https://doi.org/10.1007/s13659-023-00424-w>
- Mohamed, G. A., Omar, A. M., El-Araby, M. E., Mass, S., & Ibrahim, S. R. M. (2023). Assessments of Alpha-Amylase Inhibitory Potential of Tagetes Flavonoids through In Vitro, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12). <https://doi.org/10.3390/ijms241210195>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Safitri, A., Ratih, D., Sari, T., Roosdiana, A., & Fatchiyah, F. (2020). Molecular docking approach of potential alpha glucosidase inhibitors from extract compound of Ruellia tuberosa. *Journal of Smart Bioprospecting and Technology*, 01(02), 25–30.
- Xiao, J. (2017). Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: Which show better biological significance? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(9), 1874–1905. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1032400>
- Zhen, J., Dai, Y., Villani, T., Giurleo, D., Simon, J. E., & Wu, Q. (2017). Synthesis of novel flavonoid alkaloids as α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 25(20), 5355–5364. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.07.055>
- Zhu, H., & Zhong, X. (2022). Synthesis of activity evaluation of flavonoid derivatives as α -glucosidase inhibitors. *Frontiers in Chemistry*, 10(November), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1041328>