

**ANALISIS INTERAKSI SENYAWA FLAVONOID DAUN BELIMBING WULUH
(*AVERRHOA BILIMBI L.*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM GLUKOSIDASE
SECARA *IN SILICO* SEBAGAI ANTI HIPERGLIKEMIA**

**Ida Bagus Surya Prabawa Satya Keniten^{1*}, I Putu Dedy Arjita², I Putu Bayu
Agus Saputra³, Resna Hermawati⁴**

¹⁻⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Al-Azhar

Email Korespondensi: guskeniten21@gmail.com

Disubmit: 21 Januari 2025

Diterima: 29 Juli 2025

Diterbitkan: 01 Agustus 2025

Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v5i8.19263>

ABSTRACT

*Diabetes mellitus is a condition of chronic hyperglycemia due to impaired insulin secretion. α -glucosidase is an enzyme on the surface of small intestinal epithelial cells that breaks down disaccharides or oligosaccharides into free monosaccharides, which then enter the bloodstream. This research used descriptive exploratory research through several stages including: ligand preparation, α -glucosidase enzyme preparation, Human Intestinal Absorption (HIA) test, Lipinski Rule of Five (Ro5) test, Prediction of Activity Spectra for Substance (PASS) test, molecular docking, and visualization of docking results. Data was analyzed by grouping values based on categories from the HIA test, Ro5 test, and PASS test. The docking results are analyzed by grouping the ligand models according to the energy and types of bonds formed. The results of the research showed that of the ten flavonoid compounds of bilimbi leaves (*Averrhoa bilimbi L.*) tested, the compounds quercetin/3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavone; 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone; apigenin; retusin 7-o-neohesperidoside; and catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate has a binding affinity value for the activity of the α -glucosidase enzyme as antihyperglycemia. The compounds quercetin, 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone, apigenin 7-cellobioside, catechin 3-o-gallate/epigallocatechin gallate are effective in the activity of the α -glucosidase enzyme as antihyperglycemia.*

Keywords: *Flavonoids, Averrhoa Bilimbi L., α -glucosidase, In Silico, Anti Hyperglycemia*

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan kondisi hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin. α -glukosidase merupakan enzim di permukaan sel epitel usus halus yang memecah disakarida atau oligosakarida menjadi monosakarida bebas, yang kemudian masuk ke aliran darah. Penelitian ini menggunakan deskriptif eksploratif dengan melalui beberapa tahap meliputi: preparasi ligan, preparasi enzim α -glukosidase, uji *Human Intestinal Absorption* (HIA), uji *Lipinski Rule of Five* (Ro5), uji *Prediction of Activity Spectra for Substance* (PASS), *molecular docking*, dan visualisasi hasil *docking*. Data dianalisis dengan mengelompokkan nilai berdasarkan kategori dari uji HIA, uji Ro5, dan uji PASS. Hasil *docking*

dianalisis dengan cara mengelompokkan model ligan yang memiliki energi dan jenis ikatan yang terbentuk. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari sepuluh senyawa flavonoid daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yang diujikan, senyawa *quercetin*/3, 5, 7, 3', 4'-pentahydroxyflavonone; 5, 7, 3', 4', 5'-pentahydroxyflavone; *apigenin*; *retusin 7-o-neohesperidoside*; dan *catechin 3-o-gallate*/ *epigallocatechin gallate* memiliki nilai *binding affinity* terhadap aktivitas enzim α -glukosidase sebagai antihiperglikemia. Senyawa *quercetin*, 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone, *apigenin 7-cellobioside*, *catechin 3-o-gallate*/ *epigallocatechin gallate* efektif terhadap aktivitas enzim α -glukosidase sebagai antihiperglikemia.

Kata Kunci: Flavonoid, *Averrhoa Bilimbi* L, α -Glukosidase, *In Silico*, Anti Hiperglikemia

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah sebuah penyakit tidak menular yang termasuk dalam kelompok gangguan metabolik, ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia) secara kronis akibat gangguan dalam sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Gaspersz, N. dkk. 2022; Yanti, E. dkk. 2023). Pada tahun 2015, terdapat 415 juta orang dewasa menderita diabetes. Jumlah tersebut meningkat empat kali lipat dibandingkan tahun 1980-an (Gendokesumo, M.E. dkk. 2022). Pada tahun 2021, penyakit ini telah menyebabkan 6,7 juta kematian dan diperkirakan setiap 5 detik terdapat 1 orang meninggal akibat diabetes (Webber, S. 2021). Data Riskesdas tahun 2013 dan 2018 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes di Indonesia meningkat dari 6,9% menjadi 8,5%. Jumlah penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2021 sebanyak 19,5 juta orang dan menempati peringkat kelima terbanyak di dunia (Webber, S. 2021). Berdasarkan data dinas kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB). (2024), prevalensi diabetes melitus didapatkan 71.031 kasus dengan jumlah tertinggi di Kabupaten Lombok Timur sebanyak 14.335 kasus.

Untuk menjaga kestabilan glukosa dalam darah, maka penyerapan glukosa harus ditunda melalui penghambatan enzim yang dapat menghidrolisis karbohidrat seperti enzim α -amilase dan α -glukosidase dari saluran pencernaan (Khadayat, K. *et al.* 2020). Enzim α -glukosidase merupakan enzim yang terletak di tepi sikat enterosit jejunum. Enzim ini berfungsi untuk mengkatalisis hidrolisis karbohidrat makanan dan mengubahnya menjadi monosakarida, yang kemudian diserap di jejunum (Şöhretoğlu, D. dan Sari, S. 2020). Inhibitor enzim α -glukosidase bekerja dengan menghambat aktivitas glukosidase sehingga dapat memperlambat penyerapan karbohidrat (Gaspersz, N. dkk. 2022). Inhibitor α -glukosidase, seperti akarbosa dan miglitol adalah obat utama untuk mengontrol diabetes (Yanti, E. dkk. 2023). Namun, obat ini dapat memiliki efek samping yang cukup serius, seperti mual, muntah, perut kembung, distensi, dan diare (Yuniarto, A. dan Selifiana, N. 2018; Tsuraya, A. *et al.* 2022). Saat ini, penggunaan tanaman tradisional secara ekonomis lebih terjangkau, memiliki beragam nilai obat, potensi keamanan yang luas, dan efek samping yang lebih rendah. Tanaman tradisional tersebut dapat dijadikan

sebagai sumber pilihan obat baru (Juman, M. *et al.* 2020). Belakangan ini, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa 80% orang di seluruh dunia bergantung pada obat alami untuk layanan kesehatan primer (Juman, M. *et al.* 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Amalia, R. *et al.* (2023), daun cempaka kuning (*Michelia champaca* L.) mempunyai kandungan flavonoid yang bersifat sebagai inhibitor enzim α -glukosidase. Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) merupakan tanaman tradisional yang memiliki pula kandungan flavonoid (Kurniawaty, E. dan Lestari, E.E. 2016). Flavonoid terdapat pada hampir semua jenis tumbuhan, namun subkelompoknya (seperti *flavone* dan *flavanols*) hanya terdapat pada beberapa spesies. (Hamdanah, S. dkk. 2015). Pada beberapa penelitian menemukan bahwa ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) memiliki senyawa flavonoid seperti *quercetin* (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavanone), *rutin*, 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone, *apigenin*, *kaempferol* 3,4'-dixyloside, *apigenin 7-cellobioside*, *vitexin 4'-o-rhamnoside*, *retusin 7-o-neohesperidoside*, *maysin*, *catechin* 3-o-gallate/*epigallocatechin gallate* (Damayanti, E.V.I. 2015; Kurian, A.J. dkk. 2018; Lau, W.K. *et al.* 2019; Ryan, M. *et al.* 2019).

Seiring perkembangan zaman, banyak metode telah dikembangkan untuk merancang obat baru, termasuk penggunaan komputer sebagai alat bantu yang disebut metode *in silico* (Sari, I.W. dkk. 2020). Salah satu tahapan metode *in silico* seperti *molecular docking* merupakan metode komputer yang digunakan dalam penelitian obat untuk melihat potensi senyawa baru

yang bermanfaat secara medis. Metode ini membantu memprediksi senyawa tertentu untuk berinteraksi dengan target pada tingkat *molecular*. *Molecular docking* menggambarkan hubungan antara struktur senyawa dan aktivitas biologisnya dengan besar energi yang dihasilkan, tanpa perlu mengetahui struktur kimia modulator lainnya terlebih dahulu (Pinzi, L. dan Rastelli, G. 2019). Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk melihat interaksi senyawa flavonoid daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap aktivitas enzim α -glukosidase secara *in silico* sebagai antihiperglikemia.

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: "Apakah terdapat interaksi senyawa flavonoid daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap aktivitas enzim α -glukosidase secara *in silico* sebagai antihiperglikemia?". Tujuan penelitian untuk mengetahui adanya interaksi senyawa flavonoid dari daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap aktivitas enzim α -glukosidase secara *in silico* sebagai antihiperglikemia.

KAJIAN PUSTAKA

Diabetes Melitus (DM)

Diabetes Melitus (DM) adalah sebuah penyakit tidak menular yang termasuk dalam kelompok gangguan metabolik, yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia) secara kronis akibat gangguan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau tubuh tidak dapat menggunakan hormon insulin yang dihasilkan dengan efektif (Gaspersz dkk. 2022; Yanti, E. dkk. 2023).

Enzim α -Glukosidase

Proses pencernaan pati dimulai dengan penguraian polisakarida

menjadi malto-oligosakarida linier dan bercabang oleh α -amilase (*Enzyme Commission/EC* 3.2.1.1) di saliva. Pemecahan ini dimulai sebentar di lambung dan berlanjut di usus halus dengan bantuan enzim α -amilase dari pankreas, menghasilkan maltosa, maltotriosa, atau oligosakarida yang lebih kecil. Setelah itu, empat α -glukosidase yang berbeda, yaitu maltase (juga dikenal sebagai α -glukosidase, (*EC* 3.2.1.20), glucoamilase (*EC* 3.2.1.3), sukrase (*EC* 3.2.1.48), dan isomaltase (*EC* 3.2.1.10), bertanggung jawab untuk degradasi lebih lanjut. Perlu dicatat bahwa, meskipun istilah " α -glukosidase" merujuk pada sejumlah enzim hidrolase dalam *Enzyme Nomenclature* (1992), dalam konteks umum, istilah ini lebih sering digunakan untuk menggambarkan enzim maltase tanpa spesifikasi tambahan. α -glukosidase merupakan suatu enzim yang terletak di tepi sikat sel epitel, terutama di bagian atas usus halus yang bekerja dengan cara mengkatalisis hidrolisis karbohidrat makanan dan mengubahnya menjadi monosakarida, yang kemudian diserap di jejunum (Şöhretoğlu, D dan Sari, S. 2020). Untuk menjaga kestabilan glukosa dalam darah, maka penyerapan glukosa harus ditunda melalui penghambatan enzim yang dapat menghidrolisis karbohidrat seperti enzim α -amilase dan α -glukosidase dari saluran pencernaan (Khadayat, K. *et al.* 2020). Penghambatan enzim α -glukosidase bekerja dengan menghambat aktivitas glukosidase sehingga dapat memperlambat penyerapan karbohidrat (Gaspersz, N. dkk. 2022).

Tubuh manusia memproduksi enzim ini dalam dua kompleks multifungsi, yaitu Maltase-Glucoamilase (MGAM) dan Sukrase-Isomaltase (SI), yang memecah

ikatan α -glikosidik dalam disakarida atau oligosakarida untuk melepaskan monosakarida bebas. Monomer yang terhidrolisis kemudian diserap ke dalam sel epitel usus melalui transporter khusus seperti SGLT1 (untuk glukosa dan galaktosa) atau GLUT5 (untuk fruktosa), sebelum akhirnya masuk ke dalam aliran darah melalui transporter GLUT2 di membran basolateral (Lam, T.P. *et al.* 2024).

Tanaman Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.)

Belimbing wuluh merupakan suatu tumbuhan yang berasal dari Kerajaan *Plantae*, Divisi *Magnoliophyta*, Kelas *Magnoliopsida*, Bangsa *Oxalidales*, Suku *Oxalidaceae*, Marga *Averrhoa*, Jenis *Averrhoa bilimbi* L., dengan sinonim *Averrhoa abtusangulata stokes*, *Averrhoa obtusangulo stokes* (Nurlela, L. dan Harfika, M. 2019).

Analisis *In Silico* Melalui Pendekatan *Molecular Docking*

Seiring perkembangan zaman, banyak metode telah dikembangkan untuk merancang obat baru, termasuk penggunaan komputer sebagai alat bantu yang disebut metode *in silico* (Sari, I.W. dkk. 2020). *In silico* adalah metode berbantuan komputer yang dikembangkan dan diterapkan secara luas, salah satunya untuk mendukung pengembangan di bidang farmakologi. Metode *in silico* mencakup penggunaan *database*, identifikasi kesamaan, pengolahan data, pemodelan, dan penambatan *molecular (molecular docking)*. *Molecular docking* merupakan metode komputer yang digunakan dalam penelitian obat untuk melihat potensi menemukan senyawa baru yang bermanfaat secara medis. Metode ini membantu memprediksi bagaimana senyawa tertentu dapat berinteraksi dengan target pada

tingkat *molecular* dan menggambarkan hubungan antara struktur senyawa dan aktivitas biologisnya dengan besar energi yang dihasilkan, tanpa perlu mengetahui struktur kimia modulator lainnya terlebih dahulu (Pinzi, L. dan Rastelli, G. 2019).

Prinsip *docking* adalah menambatkan ligan pada sisi aktif reseptor sehingga interaksi yang terjadi dapat dianalisis (Marques, L. *et al.* 2024). Sisi aktif reseptor dapat ditentukan dengan menggunakan gridbox sehingga hal ini dapat membatasi wilayah di mana ligan dapat berinteraksi dengan enzim, sehingga *docking* terjadi di sekitar sisi aktif. Metode *molecular docking* digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa bioaktif dalam tumbuhan obat. Pendekatan ini dinilai lebih hemat waktu dan biaya dibandingkan langsung melakukan penelitian secara *in vivo* maupun *in vitro* (Praceka, M. *et al.* 2022).

Model Ikatan Yang Mempengaruhi Interaksi Ligan-Reseptor

Ligan secara kimiawi berikatan pada sekuen asam amino yang dimiliki oleh reseptor. Apabila suatu ikatan kimia memiliki jenis interaksi yang berbeda maka akan memiliki nilai ikatan (*binding affinity*) yang berbeda pula. Hal ini tentunya akan mempengaruhi hasil *molecular docking* dari suatu penelitian *in silico*.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif eksploratif. Penelitian deskriptif eksploratif bertujuan untuk menemukan sebuah data yang dapat memberikan definisi ataupun penjelasan terkait konsep atau pola yang digunakan dalam penelitian. Populasi penelitian ini adalah senyawa flavonoid daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). Sampel dari penelitian ini menggunakan senyawa *flavanols* dan *flavone* dari daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.).

Kriteria penerimaan sampel yaitu kriteria senyawa *flavanols* dan *flavone* dari daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yang terdapat pada *webserver* Pubchem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>) serta dapat ditambatkan pada sisi aktif enzim α -glukosidase yang didapat dari *webserver* dari *Protein Data Bank* (PDB) dengan kode PDB 3A4A (<http://www.rcsb.org>). Kriteria Penolakan Sampel yaitu senyawa *flavanols* dan *flavone* dari daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yang tidak memiliki bentuk 3 dimensi pada *webserver* Pubchem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>). penelitian ini telah dilakukan uji layak etik dengan nomor surat 124/EC-01/FK-06/UNIZAR/IX/2024.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Hasil Uji *Human Intestinal Absorption*

Senyawa	Rumus Molekul	HIA (%)
<i>Retusin 7-o-neohesperidoside</i>	$C_{28}H_{32}O_{14}$	25
<i>Catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate</i>	$C_{22}H_{18}O_{11}$	20,7
<i>5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone</i>	$C_{15}H_{10}O_7$	63,5
<i>Apigenin</i>	$C_{15}H_{10}O_5$	88,1
<i>Quercetin/3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavonone</i>	$C_{15}H_{10}O_7$	63,5
<i>Rutin</i>	$C_{27}H_{30}O_{16}$	2,9

<i>Kaempferol 3,4'-dixyloside</i>	$C_{25}H_{26}O_{14}$	11
<i>Apigenin 7-cellobioside</i>	$C_{27}H_{30}O_{15}$	6,3
<i>Vitexin 4'-o-rhamnoside</i>	$C_{27}H_{30}O_{14}$	8,3
<i>Maysin</i>	$C_{27}H_{28}O_{14}$	11,1
<i>α-D-glucopyranose</i>	$C_6H_{12}O_6$	22,4

Berdasarkan tabel 1, menunjukkan bahwa senyawa *apigenin* dengan HIA 88,1% mampu terabsorpsi dengan baik pada dinding usus. Terdapat 3 kategori absorpsi yaitu, absorpsi buruk dengan nilai HIA 0-20%, absorpsi menengah 20-70% dan absorpsi baik oleh tubuh 70-100% (Komalasari, E. dkk. 2024). Pada penelitian Mardianingrum, R. dkk. (2021) dikatakan bahwa persentase yang tinggi menunjukkan ikatan kuat dengan protein plasma. Jika kemampuan terabsorpsinya rendah maka obat tersebut tidak mampu untuk mencapai reseptor targetnya. Senyawa yang memiliki nilai absorpsi tinggi akan lebih mudah mencapai target reseptor enzim α -glukosidase sehingga efek yang diberikan akan lebih besar.

Pemeriksaan *Human Intestinal Absorption* (HIA) digunakan untuk memprediksi persentase molekul yang terabsorpsi dari saluran cerna,

Prediksi ini dilakukan karena ketika obat diberikan secara oral maka obat tersebut harus terabsorpsi baik pada dinding usus agar dapat masuk ke pembuluh darah. Untuk terserap baik oleh tubuh dan mencapai suatu protein target, beberapa senyawa tersebut membutuhkan bantuan enzim atau protein transport yang mampu membawanya masuk ke sirkulasi darah. Seperti contohnya senyawa *quercetin* yang membutuhkan bantuan enzim *UDP-glucuronosyltransferases* (UGTs), *katekol-o-methyltransferase* (COMT), dan *sulfotransferases* (SULTs) dalam proses metabolismenya (Shahbaz, M. *et al.* 2023). Senyawa yang memenuhi absorpsi baik dan menengah dapat dilanjutkan dengan uji *Lipinski Rule of Five*, yaitu *retusin 7-o-neohesperidoside*, *catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate*, *5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone*, *apigenin*, dan *quercetin*.

Tabel 2. Hasil Uji Lipinski *Rule Of Five*

Senyawa	Da (g/mol)	H- Donor	H- Akseptor	Log P	Molar Refractivity
<i>Retusin 7-o-neohesperidoside</i>	592.00	7	14	- 0.95	139.66
<i>Catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate</i>	458.00	8	11	2.23	108.92
<i>5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone</i>	302.00	5	7	1.83	74.14
<i>Apigenin</i>	270.00	3	5	2.42	70.81
<i>Quercetin/3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavonone</i>	302.00	5	7	2.01	74.05
<i>α-D-glucopyranose</i>	168.00	0	6	- 2.03	30.31

Uji Lipinski *rule of five* menyatakan bahwa suatu molekul dapat dilanjutkan untuk simulasi *docking* jika (1) berat molekulnya kurang dari 500 Da, (2) nilai log P tidak lebih dari 5, (3) jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, (4) jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, dan (5) *molar refractivity* diantara 40-130 (Rukmono dkk. 2019). Jika suatu senyawa memenuhi 4 dari 5 syarat yang terdapat pada Lipinski maka dikatakan masih mampu untuk

menembus membran. Jika dua atau lebih, maka terdapat kemungkinan yang besar bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas oral dan bioavailabilitas yang rendah (Praceka, M. dkk. 2022). Berdasarkan hasil uji Lipinski *rule of five* (tabel 10) senyawa *catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate, 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone, apigenin*, dan *quercetin* masih dikatakan mampu menembus membran.

Tabel 3. Hasil Uji *Prediction Of Activity Spectra For Substance*

Senyawa	SMILES	Pa	Pi	PASS
<i>Catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate</i>	<chem>C1[C@H]([C@H](OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C4)O)O)O</chem>	0,342	0,003	rendah
<i>5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone</i>	<chem>C1=C(C(=C(C(=C1O)O)O)C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C=C3O)O)O)O</chem>	0,322	0,003	rendah
<i>Apigenin</i>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C(=C(C=C3O)O)O)O</chem>	0,249	0,004	rendah
<i>Quercetin/ 3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavone</i>	<chem>C1=CC(=C(C(=C1C2=C(C(=O)C3=C(C(=C(C=C3O)O)O)O)O)O)O</chem>	0,273	0,004	rendah
<i>α-D-glucopyranose</i>	<chem>C([C@@H]1[C@H]([C@@H]([C@H]([C@H](O1)O)O)O)O)O</chem>	0,785	0,001	tinggi

Akurasi yang baik ditandai dengan nilai *Probability activity* (Pa) yang lebih besar daripada nilai *Probable inactivity* (Pi) dan mempunyai nilai Pa lebih dari 0,7 (Pa>0,7). Nilai *Probable activity* (Pa) merupakan nilai yang menggambarkan potensi suatu senyawa uji (Suprihatin, T. dkk. 2020; Yueniwati, Y. et al. 2024).

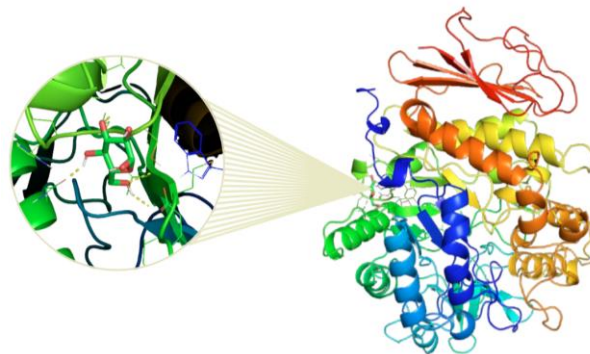
Berdasarkan tabel 11, menunjukkan senyawa *retusin 7-o-*

neohesperidoside mempunyai akurasi yang baik dengan nilai PASS yang tinggi. senyawa *catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate, 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone, apigenin*, dan *quercetin* memiliki nilai PASS yang rendah karena nilai *Probability activity* (Pa) kurang dari 0,5 secara *in silico*.

Hasil Analisis Dan Visualisasi *Molecular Docking*

Dalam *molecular docking* yang dilakukan sebanyak delapan kali, dihasilkan delapan pose *docking* dengan nilai energi ikatan masing-masing. Energi ikatan atau *binding affinity* yang dipilih adalah yang paling negatif, karena menunjukkan interaksi yang paling kuat. *e. Senyawa α -D-glucopyranose* yang

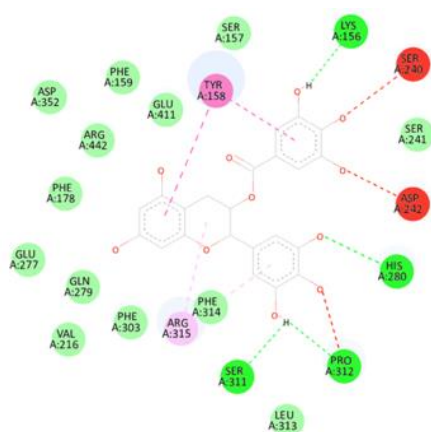
terikat pada enzim α -glukosidase yang digunakan sebagai contoh yang baik memiliki ikatan hidrogen terbanyak dengan residu masing-masing pada GLU277, ARG213, ARG442, ASP69, ASP215, HIS351, HIS112. Dari proses *docking*, didapatkan nilai *binding affinity* α -D-glucopyranose sebagai kontrol yaitu -6,1 kkal/mol (gambar 1).



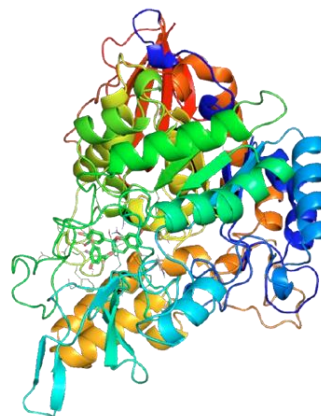
Gambar 1. Ikatan Senyawa α -D-Glucopyranose Dengan α -Glukosidase

Senyawa *catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate* didapatkan memiliki ikatan hidrogen pada residu PRO312, SER311, HIS280, dan LYS156. Selain itu, senyawa ini juga memiliki ikatan Pi-Alkil pada residu ARG315, dan ikatan Pi-Pi bertumpuk

(Pi-Pi stacked) pada residu TYR158 yang membantu dalam proses pengikatan antara ligan *catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate* dengan enzim α -glukosidase (gambar 2).



(a)

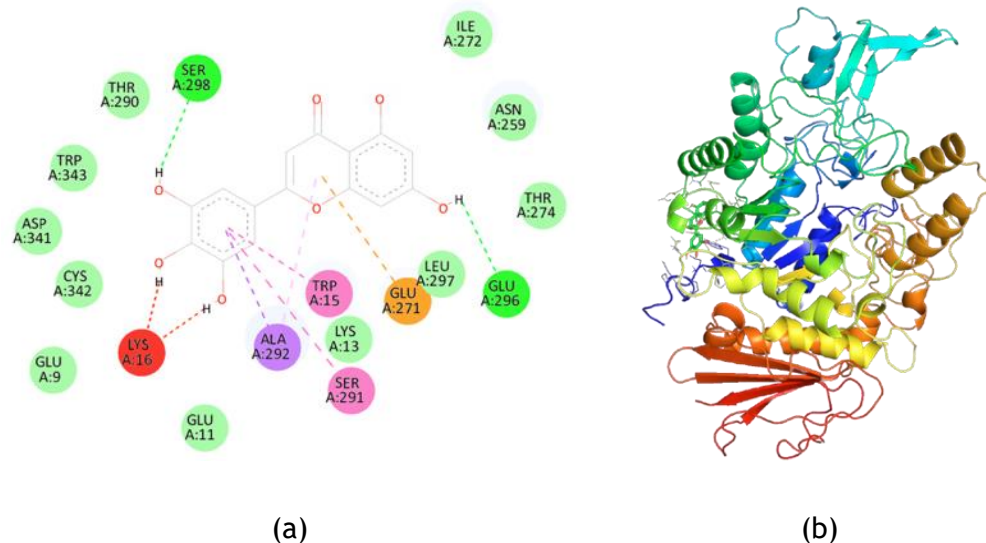


(b)

Gambar 2. Visualisasi Senyawa *Catechin 3-O-Gallate* Dengan α -Glukosidase 2 Dimensi (A) Dan 3 Dimensi (B)

Ikatan hidrogen memiliki peran yang penting dalam menentukan besar kecilnya nilai *binding affinity*

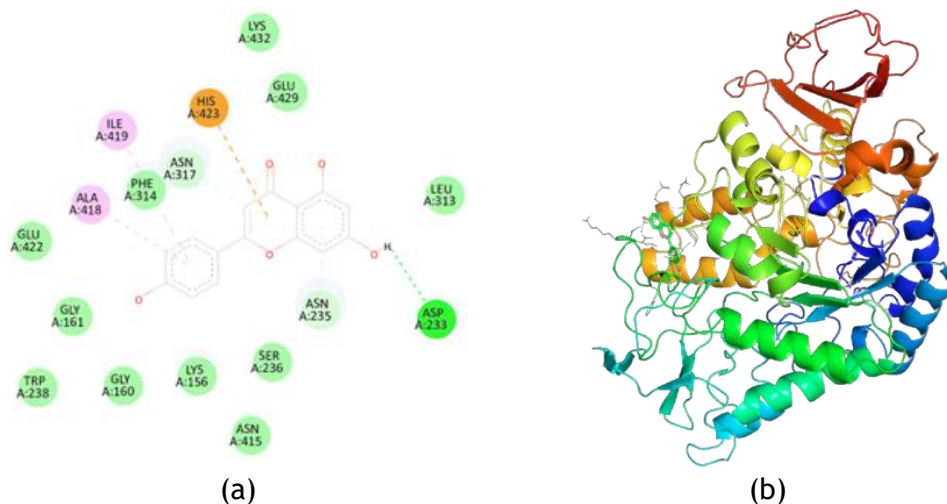
yang dihasilkan dari proses *docking* karena memiliki energi yang tinggi daripada ikatan hidrofobik.



Gambar 3. Visualisasi Senyawa 5,7,3',4',5'-Pentahydroxyflavone Dengan α -Glukosidase 2 Dimensi (A) Dan 3 Dimensi (B)

Ikatan pi-sigma merupakan ikatan yang terbentuk karena adanya tumpang tindih orbital secara aksial (ujung orbital saling bertemu) yang

memungkinkan elektron tunggal masing-masing atom C berpasangan (terjadi peristiwa berbagi elektron) (Asmara, A.P. 2016).

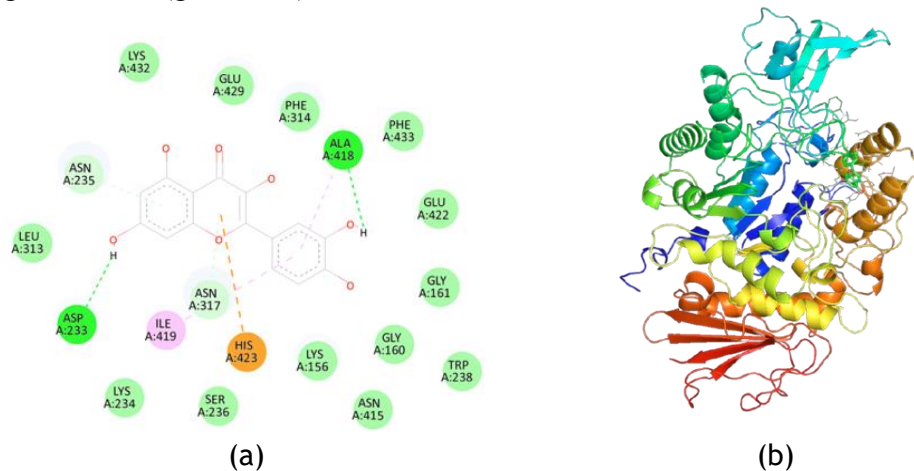


Gambar 4. Visualisasi Senyawa Apigenin Dengan α -Glukosidase 2 Dimensi (A) Dan 3 Dimensi (B)

Senyawa *apigenin* memiliki ikatan hidrogen pada residu ASP233, ikatan pi-alkil pada residu ILE419

dan ALA418, ikatan *Van der Waals* pada residu ASN235 dan ASN317, dan ikatan pi-kation pada residu HIS423

yang turut membantu dalam berikatan dengan protein dari enzim α -glukosidase (gambar 4).



Gambar 5. Visualisasi Senyawa *Quercetin* Dengan α -Glukosidase 2 Dimensi (A) Dan 3 Dimensi (B)

Berdasarkan nilai *binding affinity*, senyawa yang efektif untuk dijadikan α -glukosidase inhibitor sebagai kandidat antihiperglikemia adalah *quercetin*, *5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone*, *apigenin*, dan *catechin 3-o-gallate/epigallocatechin gallate*. Weni, M. dkk. (2020) menyatakan bahwa semakin negatif (kecil) nilai *binding affinity* yang dihasilkan maka tingkat kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor tersebut semakin baik

(stabil), sehingga ikatan yang terbentuk semakin kuat. Perbedaan nilai *binding affinity* dari setiap senyawa tersebut dipengaruhi oleh ikatan yang terbentuk. Pada penelitian Afliana, D. dan Ariyanti, D. (2024) menyatakan bahwa ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik diduga berperan penting dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor serta kekuatan dan karakteristik interaksi keduanya.

PEMBAHASAN

Uji *Human Intestinal Absorption*

Berdasarkan tabel 1, menunjukkan bahwa senyawa *apigenin* dengan HIA 88,1% mampu terabsorpsi dengan baik pada dinding usus. Terdapat 3 kategori absorpsi yaitu, absorpsi buruk dengan nilai HIA 0-20%, absorpsi menengah 20-70% dan absorpsi baik oleh tubuh 70-100% (Komalasari, E. dkk. 2024). Pada penelitian Mardianingrum, R. dkk. (2021) dikatakan bahwa persentase yang tinggi menunjukkan ikatan kuat dengan protein plasma. Jika

kemampuan terabsorpsinya rendah maka obat tersebut tidak mampu untuk mencapai reseptor targetnya. Senyawa yang memiliki nilai absorpsi tinggi akan lebih mudah mencapai target reseptor enzim α -glukosidase sehingga efek yang diberikan akan lebih besar.

Pemeriksaan *Human Intestinal Absorption* (HIA) digunakan untuk memprediksi persentase molekul yang terabsorpsi dari saluran cerna, Prediksi ini dilakukan karena ketika obat diberikan secara oral maka obat tersebut harus terabsorpsi baik pada

dinding usus agar dapat masuk ke pembuluh darah. Untuk terserap baik oleh tubuh dan mencapai suatu protein target, beberapa senyawa tersebut membutuhkan bantuan enzim atau protein transport yang mampu membawanya masuk ke sirkulasi darah. Seperti contohnya senyawa *quercetin* yang membutuhkan bantuan enzim *UDP-glucuronosyltransferases* (UGTs), *katekol-o-methyltransferase* (COMT), dan *sulfotransferases* (SULTs) dalam proses metabolismenya (Shahbaz, M. *et al.* 2023). Senyawa yang memenuhi absorpsi baik dan menengah dapat dilanjutkan dengan uji Lipinski *Rule of Five*, yaitu *retusin 7-o-neohesperidoside*, *catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate*, *5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone*, *apigenin*, dan *quercetin*.

Uji Lipinski *Rule Of Five*

Uji Lipinski *rule of five* menyatakan bahwa suatu molekul dapat dilanjutkan untuk simulasi *docking* jika (1) berat molekulnya kurang dari 500 Da, (2) nilai log P tidak lebih dari 5, (3) jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, (4) jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, dan (5) *molar refractivity* diantara 40-130 (Rukmono dkk. 2019). Jika suatu senyawa memenuhi 4 dari 5 syarat yang terdapat pada Lipinski maka dikatakan masih mampu untuk menembus membran. Jika dua atau lebih, maka terdapat kemungkinan yang besar bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas oral dan bioavailabilitas yang rendah (Praceka, M. dkk. 2022). Berdasarkan hasil uji Lipinski *rule of five* (tabel 10) senyawa *catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate*, *5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone*, *apigenin*, dan *quercetin* masih dikatakan mampu menembus membran.

Menurut Rukmono dkk. (2019) nilai H-donor dan H-reseptor yang terlalu besar dapat membuat ikatan hidrogen semakin banyak terbentuk sehingga memperlambat obat untuk mencapai targetnya karena membutuhkan energi yang semakin tinggi untuk proses absorpsi. Menurut Wanat, K. (2020) menyatakan bahwa berat molekul obat yang terlalu besar akan sulit menembus membrane sel karena dapat mengganggu proses difusi.

Semakin kecil berat molekul obatnya maka akan lebih mudah berdifusi di membrane sel. Rukmono dkk. (2019) juga menyatakan bahwa nilai log P berhubungan dengan hidrofobisitas molekul obat. Semakin besar nilai log P maka semakin hidrofobik molekul tersebut. Di dalam tubuh senyawa ligan sebagai obat tidak boleh terlalu hidrofobik karena dapat tertahan di lapisan *lipid bilayer* dan obat tersebut dapat terdistribusi secara luas di dalam tubuh sehingga menyebabkan selektifitas ikatan terhadap reseptor target menjadi berkurang (Rukmono dkk. 2019). Senyawa yang memenuhi kriteria Lipinski, kemudian dilakukan uji *Prediction of Activity Spectra for Substance* (PASS).

Uji *Prediction Of Activity Spectra For Substance*

Akurasi yang baik ditandai dengan nilai *Probability activity* (Pa) yang lebih besar daripada nilai *Probable inactivity* (Pi) dan mempunyai nilai Pa lebih dari 0,7 ($Pa > 0,7$). Nilai *Probable activity* (Pa) merupakan nilai yang menggambarkan potensi suatu senyawa uji (Suprihatin, T. dkk. 2020; Yueniwati, Y. *et al.* 2024).

Berdasarkan tabel 11, menunjukkan senyawa *retusin 7-o-neohesperidoside* mempunyai akurasi yang baik dengan nilai PASS yang tinggi. senyawa *catechin 3-o-gallate/ epigallocatechin gallate*,

5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone, apigenin, dan quercetin memiliki nilai PASS yang rendah karena nilai *Probability activity* (Pa) kurang dari 0,5 secara *in silico*. Akan tetapi hal ini tidak dapat dinyatakan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas yang rendah, karena belum banyak yang meneliti secara *in vitro* dan *in vivo* dan diperlukan penelitian lebih lanjut (Yueniwati, Y. *et al.* 2024). Langkah selanjutnya, pada 4 senyawa tersebut dilakukan uji *molecular docking*.

Hasil Analisis Dan Visualisasi *Molecular Docking*

Ikatan senyawa α -D-glucopyranose dengan α -glukosidase

Molecular docking digunakan untuk memprediksi energi ikatan antara dua buah molekul atau lebih. *Molecular docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina. Struktur kristal *Saccharomyces cerevisiae* (kode PDB: 3A4A) digunakan sebagai reseptor dalam *docking* dengan penempatan ligan di sekitar sisi aktif enzim. Struktur ini memiliki kemiripan sebesar 84% dengan α -glukosidase manusia (Bhuyan, P. *et al.* 2022). Kristal *Saccharomyces cerevisiae* memiliki ligan asli berupa α -D-glucopyranose (CID:79025) *Gridbox* ditentukan pada koordinat X=24, Y=28, Z=36, dengan dimensi X=25.4394, Y=-3.3550, dan Z=18.3482. *Gridbox* ini membatasi wilayah untuk ligan dapat berinteraksi dengan enzim, sehingga *docking* terjadi di sekitar sisi aktif. Struktur ligan diperoleh dari Pubchem dalam format .sdf dan kemudian diubah ke format .pdb menggunakan *discovery studio*.

Dalam *molecular docking* yang dilakukan sebanyak delapan kali, dihasilkan delapan pose *docking* dengan nilai energi ikatan masing-masing. Energi ikatan atau *binding affinity* yang dipilih adalah yang

paling negatif, karena menunjukkan interaksi yang paling kuat. e. Senyawa α -D-glucopyranose yang terikat pada enzim α -glukosidase yang digunakan sebagai contoh yang baik memiliki ikatan hidrogen terbanyak dengan residu masing-masing pada GLU277, ARG213, ARG442, ASP69, ASP215, HIS351, HIS112. Dari proses *docking*, didapatkan nilai *binding affinity* α -D-glucopyranose sebagai kontrol yaitu -6,1 kkal/mol (gambar 1).

Visualisasi Senyawa Catechin 3-O-Gallate Dengan α -Glukosidase 2 Dimensi (A) Dan 3 Dimensi (B)

Senyawa catechin 3-o-gallate/epigallocatechin gallate didapatkan memiliki ikatan hidrogen pada residu PRO312, SER311, HIS280, dan LYS156. Selain itu, senyawa ini juga memiliki ikatan Pi-Alkil pada residu ARG315, dan ikatan Pi-Pi bertumpuk (Pi-Pi stacked) pada residu TYR158 yang membantu dalam proses pengikatan antara ligan catechin 3-o-gallate/epigallocatechin gallate dengan enzim α -glukosidase (gambar 2). Ikatan hidrogen memiliki peran yang penting dalam menentukan besar kecilnya nilai *binding affinity* yang dihasilkan dari proses *docking* karena memiliki energi yang tinggi daripada ikatan hidrofobik. Hal ini sebagaimana yang dinyatakan pada Agus, A.S.R. dkk. (2023) bahwa ikatan hidrogen memiliki energi lebih tinggi dibandingkan hidrofobik dalam hal berinteraksi. Ikatan pi-alkil merupakan interaksi yang terjadi antara gugus alkil pada senyawa uji dengan awan elektron pi (π) pada asam amino aromatik (Andrade, D.C.P.D.F. dan Mendes, A.N. 2020; Reynaldi, M. *et al.*, 2023). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Anju, K. *et al.* (2021) dijelaskan bahwa interaksi pi-alkil dengan residu asam amino bekerja sama dengan gaya non-kovalen lainnya

untuk memperkuat stabilitas kompleks protein-ligan.

Ikatan pi-pi bertumpuk (*stacked*) adalah interaksi nonkovalen antara ikatan pi pada cincin aromatik, yang biasanya mengalami tolakan elektrostatis (Cabaleiro-Lago, E.M. dan Rodríguez-Otero, J. 2018). Penumpukan Pi- π antara gugus aromatik ligan dan residu asam amino aromatik di dalam situs aktif protein berkontribusi terhadap peningkatan afinitas serta stabilitas ikatan (Kalaki, Z. dan Asadollahi-Baboli, M. 2020). Namun, senyawa *catechin 3-o-gallate/epigallocatechin gallate* juga memiliki ikatan lain yang dapat menurunkan afinitas pengikatan akibat adanya tolakan sterik berupa ikatan *unfavorable donor-donor*. Interaksi *unfavorable donor-donor* dapat menurunkan afinitas pengikatan yang diprediksi akibat adanya tolakan sterik (Molagoda, I.M.N. *et al.*, 2022). Oleh karena itu, pengikatan antara senyawa *catechin 3-o-gallate/epigallocatechin* dengan enzim α -glukosidase mendapatkan nilai *binding affinity* sebesar -10,1 kkal/mol. Oleh karena itu, senyawa *catechin 3-o-gallate/epigallocatechin gallate* dikatakan dapat digunakan sebagai kandidat antihiperlikemik.

Visualisasi Senyawa 5,7,3',4',5'-Pentahydroxyflavone Dengan α -Glukosidase 2 Dimensi (A) Dan 3 Dimensi (B)

Senyawa 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone ditemukan memiliki ikatan hidrogen pada residu GLU296 dan SER298, ikatan pi-sigma pada residu ALA292, ikatan pi-anion pada residu GLU271, dan ikatan pi-pi *T-shaped* pada residu LYS16 (hambur 3). Ikatan pi-sigma merupakan ikatan yang terbentuk karena adanya tumpang tindih orbital secara aksial (ujung orbital saling bertemu) yang

memungkinkan elektron tunggal masing-masing atom C berpasangan (terjadi peristiwa berbagi elektron) (Asmara, A.P. 2016). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Ranjbar, A. (2020), interaksi pi-sigma memainkan peran penting dalam memperkuat ikatan ligan-reseptor dengan melengkapi kontak hidrofobik sehingga membantu meningkatkan posisi ligan secara efektif yang mendukung stabilitas kompleks. Ikatan pi-anion adalah ikatan sistem aromatik yang kaya elektron dan anion yang kekurangan elektron (Nursamsiar, N. dkk. 2020). Interaksi pi-anion berperan penting dalam mengikat ligan pada situs aktif enzim (Anantharam, G. *et al.*, 2022), sehingga dapat meningkatkan stabilitas ligan di dalam situs aktif.

Pi-pi berbentuk T (Pi-Pi *T-shaped*), yaitu interaksi nonkovalen antara dua gugus aromatik yang berinteraksi dalam bentuk T melalui awan elektron pi (Cabaleiro-Lago, E.M. dan Rodríguez-Otero, J. 2018). Interaksi pi-pi berbentuk T (Pi-Pi *T-shaped*) antara gugus aromatik dan residu asam amino berperan penting dalam memberikan stabilitas yang signifikan pada kompleks ligan-protein (Edache, E.I. 2021; Shamsuddin, T. *et al.*, 2021). Dengan demikian, senyawa 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone memperoleh nilai *binding affinity* sebesar -8,9 kkal/mol. Hal ini terjadi karena, 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone memiliki ikatan *unfavorable donor-donor* yang dapat mengurangi stabilitas ligan-reseptor. Oleh karena itu, senyawa 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone dikatakan dapat digunakan sebagai kandidat antihiperlikemik.

Visualisasi Senyawa Apigenin Dengan α -Glukosidase 2 Dimensi (A) Dan 3 Dimensi (B)

Senyawa *apigenin* memiliki ikatan hidrogen pada residu ASP233,

ikatan pi-alkil pada residu ILE419 dan ALA418, ikatan *Van der Waals* pada residu ASN235 dan ASN317, dan ikatan pi-kation pada residu HIS423 yang turut membantu dalam berikatan dengan protein dari enzim α -glukosidase (gambar 4). Gaya *Van der Waals* merupakan interaksi tarik-menarik antar molekul, terutama yang timbul saat molekul mengalami polarisasi menjadi dipol sesaat. Gaya *Van der Waals* dapat berperan sebagai faktor utama dalam mendukung stabilitas ligan di dalam situs aktif protein (Mousavi dan Fatemi, 2019).

Ikatan pi-kation merupakan interaksi yang muncul akibat gaya tarik yang kuat antara entitas bermuatan positif dan awan elektron pi dari gugus aromatik (Infield, D.T. *et al.* 2021). Ikatan pi-kation berperan penting dalam berbagai proses biologis, termasuk neurotransmisi, kontraksi otot, dan reaksi yang dikatalisis oleh enzim. Pi-kation dapat bertindak sebagai perantara dalam jalur biokimia, seperti dalam metabolisme asam amino dan nukleotida. Sehingga pi-kation merupakan elektrofil yang kuat, sehingga menjadikannya kandidat yang baik (Widiastuti, N.L.G.K. 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Anantharam, G. *et al.* (2022) juga menunjukkan bahwa interaksi pi-kation berkontribusi secara signifikan terhadap peningkatan stabilitas pengikatan pada ligan tertentu. Dengan adanya beberapa ikatan yang dapat membantu menstabilkan dan memperkuat afinitas pengikatan antara senyawa *apigenin* dengan enzim α -glukosidase, didapatkan nilai *binding affinity* sebesar -8,7 kkal/mol. Oleh karena itu, senyawa *apigenin* dikatakan dapat digunakan sebagai kandidat antihiperglikemik.

Senyawa *quercetin* didapatkan memiliki ikatan hidrogen pada residu ALA418 dan ASP233, ikatan pi-alkil

pada residu ILE419, ikatan pi-kation HIS423, dan ikatan pi-donor hidrogen pada residu ASN235 dan ASN317. Ikatan pi-donor hidrogen merupakan ikatan hidrogen yang terbentuk antara atom donor ikatan hidrogen dan cincin pi pada senyawa aromatik yang berfungsi sebagai penerima ikatan hidrogen, seperti terlihat pada gambar 16 (Allo, V. dkk. 2023).

Visualisasi Senyawa *Quercetin* Dengan α -Glukosidase 2 Dimensi (A) Dan 3 Dimensi (B)

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Anantharam, G. *et al.* (2022), interaksi pi-donor hidrogen secara signifikan mendukung pengikatan yang kuat antara ligan dan protein. Jenis ikatan ini memainkan peran penting dalam menstabilkan ligan di dalam situs aktif protein dengan membentuk interaksi spesifik dengan residu-residu kunci. Dengan adanya beberapa ikatan yang terbentuk tersebut dapat membantu dalam stabilitas pengikatan, sehingga didapatkan nilai *binding affinity* sebesar -8,7 kkal/mol. Oleh karena itu, senyawa *quercetin* dikatakan dapat digunakan sebagai kandidat antihiperglikemik.

Berdasarkan nilai *binding affinity*, senyawa yang efektif untuk dijadikan α -glukosidase inhibitor sebagai kandidat antihiperglikemia adalah *quercetin*, 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone, *apigenin*, dan *catechin* 3-o-gallate/*epigallocatechin gallate*. Weni, M. dkk. (2020) menyatakan bahwa semakin negatif (kecil) nilai *binding affinity* yang dihasilkan maka tingkat kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor tersebut semakin baik (stabil), sehingga ikatan yang terbentuk semakin kuat. Perbedaan nilai *binding affinity* dari setiap senyawa tersebut dipengaruhi oleh ikatan yang terbentuk. Pada penelitian Afliana, D. dan Ariyanti,

D. (2024) menyatakan bahwa ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik diduga berperan penting dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor serta kekuatan dan karakteristik interaksi keduanya.

KESIMPULAN

Terdapat nilai *binding* afinitas senyawa flavonoid daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yaitu pada senyawa *catechin 3-o-gallate/epigallocatechin gallate, 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone, apigenin, dan quercetin/3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavonone* terhadap aktivitas enzim α -glukosidase secara *in silico* sebagai antihiperglikemia.

Terdapat interaksi senyawa flavonoid daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yaitu pada senyawa *catechin 3-o-gallate/epigallocatechin gallate, 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavone, apigenin, dan quercetin/3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavonone* terhadap aktivitas enzim α -glukosidase secara *in silico* sebagai antihiperglikemia.

Saran

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, dapat dikemukakan beberapa saran sebagai berikut: Pertama dilakukan uji fitokimia senyawa flavanols dan flavone daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) secara *in vitro*. Kedua dilakukan uji farmakokinetik daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) secara *in vitro* dan *in vivo* dengan hewan coba untuk mengetahui potensinya terhadap enzim α -glukosidase.

DAFTAR PUSTAKA

Adil, R.M., Saputri, I. & Lendarwati, Y. (2020) 'Penggunaan Aplikasi Pymol Dalam Proyeksi Spike

Virus Sars-Cov-2 Varian 7jzn Pada Aspek Pemurnian Dan Isolasi Selektif', Pp. 2-6.

Afliana, D. & Ariyanti, D. (2024) 'Analisis Molecular Docking Senyawa Metabolit Sekunder Asal Isolat *Trichoderma* Sp. Terhadap Reseptor Enzim Cutinase Pada Penyakit Layu Fusarium', 2(2), Pp. 25-39.

Agus, A.S.R. Dkk. (2023) *Buku Ajar Kimia Medisinal. 1st Edition*. Padang, Sumatera Barat: Pt Global Eksekutif Teknologi.

Alhassan, A.M. & Ahmed, Q.U. (2016) '*Averrhoa Bilimbi* Linn.: A Review Of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, And Pharmacology', *Pubmed Central*, 8(4), Pp. 265-271.

Al-Ishaq, R.K. Et Al. (2019) 'Flavonoids And Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms And Effects To Improve Blood Sugar Levels', *Biomolecules*.

Allo, V.L., Rahmah, S. & Gunawan, R. (2023) 'Studi *Molecular Docking* Senyawa Turunan Auron Sebagai Inhibitor Glikoprotein Spike Sars-Cov-2', *Akta Kimia Indonesia*, 8(2), P. 126.

Amalia, R. Dkk. (2023) 'Daun Cempaka Kuning (*Michelia Champaca* Linn) Sebagai Kandidat Penghambat Enzim A-Glukosidase Secara *In Silico*', 11(1), Pp. 23-32.

Anantharam, G. Et Al. (2022) 'Molecular Docking Analysis On 16 Therapeutic Ligands Of *Ocimum Tenuiflorum* L. (Tulasi) And Their Prospects In Drug Design For Covid-19', *Journal Of Phytology*, 14, Pp. 76-85.

Andrade, D.C.P.D.F. & Mendes, A.N. (2020) 'Computational Analysis Of Eugenol Inhibitory Activity In Lipooxygenase And Cyclooxygenase Pathways',

- Scientific Reports*, 10(1), Pp. 1-14.
- Andriani, M. Dkk. (2022) 'Back To Nature, Sehat Bersama Herbal Di Rt 16 Kelurahan Lebak Bandung, Jelutung Kota Jambi', *Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 05(03), Pp. 1079-1087.
- Anju, K. Et Al. (2021) 'Interaction Of Acridinedione Dye With A Globular Protein In The Presence Of Site Selective And Site Specific Binding Drugs: Photophysical Techniques Assisted By Molecular Docking Methods', *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular And Biomolecular Spectroscopy*, 258, P. 119814.
- Gendokesumo, M.E. Dkk. (2022) 'Studi In-Silico Menghambat Enzim A-Glukosidase Pada Fitokimia Yang Terkandung Pada *Momordica Charantia* Linn. (Pare) Sebagai Terapi Diabetes', *Akta Kimia Indonesia*, 7(1), P. 77.
- Hamdanah, S., Anam, S. & Jamaluddin, J. (2015) 'Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dari Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis', *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal Of Pharmacy)*, 1(1), Pp. 22-34.
- Hutskalov, I., Linden, A. & Ćorić, I. (2023) 'Directional Ionic Bonds', *Journal Of The American Chemical Society* [Preprint].
- Infield, D.T. Et Al. (2021) 'Cation- Π Interactions And Their Functional Roles In Membrane Proteins: Cation- Π Interactions In Membrane Proteins', *Journal Of Molecular Biology*, 433(17), P. 167035.
- Jamkhande, P.G., Ghante, M.H. & Ajgunde, B.R. (2017) 'Software Based Approaches For Drug Designing And Development: A Systematic Review On Commonly Used Software And Its Applications', *Bulletin Of Faculty Of Pharmacy, Cairo University*, 55(2), Pp. 203-210.
- Juman, M. Et Al. (2020) 'In Vitro Study Of Antifungal Activity Of *Averrhoa Bilimbi* Extracts Against *Candida Species*', *International Journal Of Veterinary Science*, 9(1), Pp. 104-110.
- Kalaki, Z. & Asadollahi-Baboli, M. (2020) 'Molecular Docking-Based Classification And Systematic Qsar Analysis Of Indoles As Pim Kinase Inhibitors', *Sar And Qsar In Environmental Research*, 31(5), Pp. 399-419.
- Khadayat, K. Et Al. (2020) 'Evaluation Of The Alpha-Amylase Inhibitory Activity Of Nepalese Medicinal Plants Used In The Treatment Of Diabetes Mellitus', *Clinical Phytoscience*, 6(1).
- Kim, S. Et Al. (2015) 'Pubchem Substance And Compound Data Bases'.
- Komalasari, E., Susanti & Mardianingrum, R. (2024) 'Uji In Silico Turunan Kuersetin Sebagai Penurun Kolesterol Ldl Dari Kulit Jeruk Manis (*Citrus Sinensis*)', *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 13(1), Pp. 46-56.
- Kurian, A.J., Geetha, G. & Thavamani, B.S. (2018) 'Isolation And Characterisation Of An Isolated Flavonoid From *Averrhoa Bilimbi*', *Asian Journal Of Chemical Sciences*, 5(1), Pp. 1-8.
- Kurniawaty, E. & Lestari, E.E. (2016) 'Uji Efektivitas Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Sebagai Pengobatan Diabetes

- Melitus', *Majority*, 5(2), Pp. 32-36.
- Lam, T.P. Et Al. (2024) 'Flavonoids As Dual-Target Inhibitors Against A-Glucosidase And A-Amylase: A Systematic Review Of In Vitro Studies', *Natural Products And Bioprospecting*, 14(1).
- Lau, W.K. Et Al. (2019) 'Novel Discovery Of *Averrhoa Bilimbi* Ethanolic Leaf Extract In The Stimulation Of Brown Fat Differentiation Program In Combating Diet-Induced Obesity', *Bmc Complementary And Alternative Medicine*, 19(1), P. 243.
- Luersen, K. Et Al. (2023) 'Soy Extract, Rich In *Hydroxylated Isoflavones*, Exhibits Antidiabetic Properties In Vitro And In *Drosophila Melanogaster* In Vivo', *Nutrients*, 15(6).
- Mardianingrum, R. Dkk. (2021) 'Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy Sebagai Antiinflamasi Dan Antikanker Payudara', *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), P. 83.
- Marques, L. Et Al. (2024) 'Advancing Precision Medicine: A Review Of Innovative In Silico Approaches For Drug Development, Clinical Pharmacology And Personalized Healthcare', *Pharmaceutics*, 16(3).
- Mesrabadi, A.H., Faez, K. & Pirgazi, J. (2023) 'Drug-Target Interaction Prediction Based On Protein Features, Using Wrapper Feature Selection', *Scientific Reports*, 13(1), Pp. 1-17.
- Miller, D.K., Loy, C. & Rosokha, S. V. (2021) 'Examining A Transition From Supramolecular Halogen Bonding To Covalent Bonds: Topological Analysis Of Electron Densities And Energies In The Complexes Of Bromosubstituted Electrophiles', *Acs Omega*, 6(36), Pp. 23588-23597.
- Molagoda, I.M.N. Et Al. (2022) 'Acertannin Attenuates Lps-Induced Inflammation By Interrupting The Binding Of Lps To The Tlr4/Md2 Complex And Activating Nrf2-Mediated Ho-1 Activation.'
- Mousavi, S.F. & Fatemi, M.H. (2019) 'Probing The Binding Mechanism Of Capecitabine To Human Serum Albumin Using Spectrometric Methods, Molecular Modeling, And Chemometrics Approach', *Bioorganic Chemistry*, 90(June), P. 103037.
- Nurfajriah, S., Inggraini, M. & Ilsan, N.A. (2021) 'Identifikasi Molekuler Dan Uji Aktivitas Inhibitor Alfa Glukosidase Dari Bakteri Endofit Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina*)', *Chimica Et Natura Acta*, 9(3), Pp. 107-112.
- Nurlela, L. & Harfika, M. (2019) *Buku Ajar Belimbing Wuluh Untuk Meringankan Ispa*. Sidoarjo: Indomedia Pustaka.
- Nursamsiar, N. Dkk. (2020) 'In Silico Study Of Aglycon Curculigoside A And Its Derivatives As A-Amilase Inhibitors', *Indonesian Journal Of Pharmaceutical Science And Technology*, 7(1), P. 29.
- Nursanti, O., Aziz, A. & Hadisoebroto, G. (2023) 'Prediksi Toksisitas Dan Farmakokinetika Untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik', *Journal Of Noncommunicable Diseases*, 3(1), P. 34.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). (2021) *Buku Ajar Perkeni: Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2*

- Dewasa Di Indonesia 2021. Pb. Perkeni [Preprint].
- Phan, M.G., Do, T.V.H. & Nguyen, Q.B. (2020) 'Methylated Flavonols From *Amomum Koenigii* J.F.Gmel. And Their Antimicrobial And Antioxidant Activities', *Biochemistry Research International*.
- Pinzi, L. & Rastelli, G. (2019) 'Molecular Docking: Shifting Paradigms In Drug Discovery', *Pubmed Central*, 20(18), P. 4331.
- Praceka, M.S. Dkk. (2022) 'Molecular Docking And Toxicity From Temulawak Rhizome (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) Against Cox-2', *Indonesian Journal Of Pharmaceutical Science And Technology*, 1(1), P. 106.
- Pradyutha, A.C., Yadam, S. & Umamaheswara, P. (2024) 'In Vitro Antioxidant Activity, Antidiabetic Activity And Insilico Docking Studies'.
- Pratiwi, A.S. & Rosita, M.E. (2022) 'Studi Literatur Review Uji Efektivitas Tanaman Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Sebagai Antidiabetes', *Jurnal Farmasi Dan Kesehatan Indonesia*, 2(2), Pp. 1-13.
- Putra, S., Jailani, S.M. & Nasution, H.F. (2023) 'Penerapan Prinsip Dasar Etika Penelitian Ilmiah', *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 7(3), Pp. 27876-27881.
- Ranjbar, A., Jamshidl, M. & Torabi, S. (2020) 'Molecular Modelling Of The Antiviral Action Of Resveratrol Derivatives Against The Activity Of Two Novel Sars Cov-2 And 2019-Ncov Receptors', *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, 24(14), Pp. 7834-7844.
- Reynaldi, M. Dkk. (2023) 'Molecular Docking Senyawa Pada Komposisi Cincalok Terhadap Reseptor *Plasmodium Falciparum* Dihydroorotate Dehydrogenase', *Journal Pharmacy Of Tanjungpura*, 1(1), Pp. 1-12.
- Rukmono Dkk. (2019) 'Virtual Screening Metabolit Aktif Senyawa Asam Dari Pacar Air (*Impatiens Balsamina* L.) Terhadap Reseptor Sulfonilurea', *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran Untan*, 4(1), Pp. 1-9.
- Rumayomi, E., Watimmury, D.L. & Hutasoit, H. (2024) 'Pemanfaatan Anggur Laut (*Caulerpa Racemosa*) Untuk Memperbaiki Sistem Imun Yang Berdampak Pada Pencegahan Stunting Dengan Pendekatan Uji In Silico Dalam Bidang Neutraceutical', (September), Pp. 1086-1093.
- Ryan, M. Et Al. (2019) 'Solvent Concentration Effect On Total Flavonoid And Total Phenolic Contents Of *Averrhoa Bilimbi* Leaf Extract', 9(1), Pp. 137-144.
- Sari, I.W., Junaidin, J. & Pratiwi, D. (2020) 'Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2', *Jurnal Farmagazine*, 7(2), P. 54.
- Shahbaz, M. Et Al. (2023) 'Anticancer And Apoptosis Inducing Potential Of *Quercetin* Against A Wide Range Of Human Malignancies', *International Journal Of Food Properties*, 26(1), Pp. 2590-2626.
- Shamsuddin, T. Et Al. (2021) 'Uridine Derivatives: Antifungal, Pass Outcomes, Adme/T, Drug-Likeliness, Molecular Docking And Binding Energy Calculations', *Medicine*

- Science | International Medical Journal, 10(4), P. 1373.
- Simanullang, M. Dkk. (2021) 'Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Terhadap *Staphylococcus Epidermidis* Dan *Pityrosporum Ovale*', *Jurnal Kedokteran Stm (Sains Dan Teknologi Medik)*, 4(1), Pp. 26-32.
- Şöhretoğlu, D. & Sari, S. (2020) 'Flavonoids As Alpha-Glucosidase Inhibitors: Mechanistic Approaches Merged With Enzyme Kinetics And Molecular Modelling', *Phytochemistry Reviews*, 19(5), Pp. 1081-1092.
- Sousa, A.P. Et Al. (2021) 'In Silico, In Vitro And Ex-Vivo Toxicological Profiling Of 5,7,4'-Trihydroxyflavone-8-C-B-Glucopyranoside-Vitexin', *Revista De Ciencias Farmaceuticas Basica E Aplicada*, 42, Pp. 1-9.
- Vinsiah, R. & Fadhillah, F. (2018) 'Studi Ikatan Hidrogen Sistem Metanol-Metanol Dan Etanol-Etanol Dengan Metode Molekular Dinamik', *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 15(1), P. 14.
- Wanat, K. (2020) 'Biological Barriers, And The Influence Of Protein Binding On The Passage Of Drugs Across Them', *Molecular Biology Reports*, 47(4), Pp. 3221-3231.
- Webber, S. (2021) *International Diabetes Federation. 10th Edition*, Diabetes Research And Clinical Practice.
- Weni, M., Safithri, M. & Seno, D.S.H. (2020) 'Molecular Docking Of Active Compounds *Piper Crocatum* On The Alpha-Glucosidase Enzyme As Antidiabetic', *Indonesian Journal Of Pharmaceutical Science And Technology*, 7(2), Pp. 64-72.
- Widiastuti, N.L.G.K. (2019) 'Pendidikan Sains Terintegrasi Keterkaitan Konsep Ikatan Kimia Dengan Berbagai Bidang Ilmu', *Jurnal Kajian Pendidikan Widya Accarya Fkip Universitas Dwijendra*, 1(1), P. 3.
- Yanti, E. Dkk. (2023) 'Senam Yoga Dengan Media Audiovisual Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Di Puskesmas Puyung Lombok Tengah', 13(Februari), Pp. 1-8.
- Yueniwati, Y. Et Al. (2024) '7,8-Dihydroxyflavone Functions As An Antioxidant Through The Inhibition Of Kelch-Like Ech-Associated Protein 1: Molecular Docking And An In Vivo Approach In A Rat Model Of Ischemia-Reperfusion Brain Injury', *World Academy Of Sciences Journal*, 6(2), Pp. 1-14.
- Yuniarto, A. & Selifiana, N. (2018) 'Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-Glukosidase Dari Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) Secara In vitro', *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2(1), pp. 22-25.