JURNAL KARTIKA KIMIA

J. Kartika Kimia, Mei 2026, 9, (1), 35-45
Journal homepage: http://jkk.unjani.ac.id/index.php/jkk
P-ISSN: 2655-1322 E-ISSN: 2655-0938

Aktivitas Penghambatan α-Glukosidase secara *in vitro* dan *in silico* serta Penurunan Glukosa Darah pada Mencit dari Ekstrak Etanol Biji Gandaria (*Bouea macrophylla*)

In Vitro and In Silico α-Glucosidase Inhibitory Activity and Blood Glucose Reduction in Mice from Ethanol Extract of Gandaria (Bouea macrophylla) Seeds

Tarso Rudiana[1*], Eneng Elda Ernawati[2], Ayu Sunayah[2], Nuzulia Romadlotun Nikmah[2], Hasanah[1], Siti Sawalia[1], Lia Permatasari[2], Arini Khaerunnisa[2], Dimas Danang Indriatmoko[2], Swastika Oktavia[3], Siti Nurbayti[4], Muhammad Ihda Hamlu Liwatu Zein[5]

[1]Program Studi Kimia, Universitas Mathla'ul Anwar, Jalan Raya Labuan KM. 23, Pandeglang Banten, 42273 – Indonesia

[2]Program Studi Farmasi, Universitas Mathla'ul Anwar, Jalan Raya Labuan KM. 23, Pandeglang Banten, 42273 – Indonesia

[3]Program Studi Biologi, Universitas Mathla'ul Anwar, Jalan Raya Labuan KM. 23, Pandeglang Banten, 42273 – Indonesia

[4]Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jalan Ir. H. Juanda No. 95, Ciputat, Tangerang Selatan, 15412 - Indonesia

[5]Department of Chemistry, Giacomo Ciamician, Alma Mater Studiorum-University of Bologna, Bologna 40126, Italy

*E-mail: tarso.rudiana@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.26874/jkk.v9i1.1054

Received: 5 Oct 2025, *Revised*: 18 May 2026, *Accepted*: 18 May 2025, O*nline*: 31 May 2025

Abstrak

Gandaria (*Bouea macrophylla*) merupakan tumbuhan topis mengandung senyawa golongan fenolik dan flavonoid yang dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla*, menentukan potensi antidiabetes melalui inhibisi enzim α-glukosidase secara *in vitro* dan *in silico* serta menentukan penurunan kadar gula darah secara *in vivo*. Ekstrak etanol biji *B. macrophylla* memiliki % rendemen sebesar 31,74% dengan kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, fenolik, alkaloid, saponin dan triterpenoid. Hasil analisis UPLCMS/MS ekstrak etanol biji *B. macrophylla* mengandung senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat, larisitrin dan L-(-)-fenilalanin serta dapat menginhibisi enzim α-glukosidase dengan nilai IC_{50} sebesar 22,5627 µg/mL. Secara *in silico* senyawa L-(-)-fenilalanin dan larisitrin memiliki nilai energi bebas dan Konstanta inhibisi terbaik pada inhibisi enzim α-glukosidase (PDB ID: 3L4Y). Studi *in vivo* ekstrak etanol biji *B. macrophylla* dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit *Mus muscullus* yang diinduksi aloksan sebesar 63,0 % pada dosis 500 mg/kg BB. Senyawa golongan fenolik dan flavonoid diduga berperan dalam menginhibisi enzim α-glukosidase secara *in vitro* dan *in silico* serta dalam menurunkan kadar gula darah mecit.

Kata kunci: Antidiabetes, Ekstrak, Fenolik, Flavonoid, Gandaria

Abstract

Gandaria (Bouea macrophylla) is a tropical plant containing phenolic and flavonoid compounds that can be used as antidiabetic. This study aims to identify secondary metabolite compounds in the ethanol extract of B. macrophylla seeds, determine the antidiabetic potential through inhibition of the α-glucosidase enzyme in vitro and in silico and determine the reduction in blood sugar levels in vivo. The ethanol extract of B.

macrophylla seeds has a % yield of 31.74 with secondary metabolite content such as flavonoids, phenolics, alkaloids, saponins and triterpenoids. The results of the UPLCMS/MS analysis of the ethanol extract of B. macrophylla seeds contain 3,4-dihydroxymandelic acid, laricitrin and L-(-)-phenylalanine compounds and can inhibit the α-glucosidase enzyme with an IC_{50} value of 22.5627 µg/mL. In silico, L-(-)-fenilalanin and laricitrin compounds have the best free energy and inhibiton constant values for the inhibition of the α-glucosidase enzyme (PDB ID: 3L4Y). In vivo, the ethanol extract of B. macrophylla seeds can reduce blood sugar levels in alloxan-induced Mus muscullus mice by 63.0% at a dose of 500 mg/kg BW. Phenolic and flavonoid compounds are thought to play a role in inhibiting the α-glucosidase enzyme in vitro and in silico and in reducing blood sugar levels in mice.

Keywords: *Antidiabetic, extract, flavonoid, gandaria, phenolic*

1 Pendahuluan

Sejak zaman dahulu, tanaman telah banyak dimanfaatkan untuk pengobatan berbagai penyakit seperti demam, diare, penyembuhan luka hingga penyakit akibat kerusakan sel atau degeneratif [1]. Penyakit degeneratif seperti diabetes melitus (DM) telah menyerang masyarakat baik nasional maupun global, yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula dalam darah. *International Diabetess Federation (IDF)* memperkirakan penderita diabetes akan mengalami kenaikan menjadi 643 juta pada tahun 2030 [2]. Salah satu Upaya untuk menekan kasus tersebut adalah dengan memanfaatkan tanaman sebagai sumber senyawa kimia antidiabetes.

Bouea macrophylla Griff merupakan tanaman berbuah musiman yang dapat dikembangkan sebagai sumber senyawa antidiabetes. *B. macrophylla* mengandung senyawa metabolit sekunder seperti fenolik, flavonoid, steroid, alkaloid, dan saponin [3]. Ekstrak etanol daun *B. macrophylla* dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit sebesar 63,8% (dosis 125 mg/kg BB) [4]. Penelitian Rudiana (2023) menjelaskan bahwa total fenolik dan aktivitas antioksidannya paling tinggi terdapat pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla* yaitu sebesar 299,85 mg GAE/g sampel dan nilai IC_{50} sebesar 4,02 µg/mL [5].

Senyawa fenolik dan flavonoid pada biji *B. macrophylla* bertangung jawab terhadap aktivitas antioksidan [5]. Tingginya kandungan fenolik dan flavonoid pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla* dapat berfungsi sebagai antidiabetes. Aktivitas antioksidan memilik korelasi positif dengan antidiabetes [6]. Umumnya senyawa fenolik dan flavonoid mengandung minimal satu gugus hidroksi. Gugus hidroksi pada senyawa fenolik dapat membentuk kompleks dengan sisi aktif enzim sehingga kerja enzim α-glukosidase dapat terhambat [7,8]. Enzim α-glukosidase menjadi salah satu kunci dalam pencernaan karbohidrat [9]. Kandungan senyawa flavonoid juga berperan penting dalam menurunkan kadar gula darah, diketahui ekstrak etanol biji *B. macrophylla* memiliki total flavonoid sebesar 3,96 mg QE/g sampel [5]. Flavonoid berperan dalam menghambat glucose transport 2 pada usus [10].

Penelitian ini mengungkap potensi penghambatan kerja enzim α-gluosidase secara *in vitro* dan *in silico*, juga menentukan efektivitas ekstrak etanol biji *B. macrophylla* dalam menurunkan kadar gula darah pada mencit *Mus muscullus* yang diinduksi dengan aloksan. Hingga saat ini belum ada penelitian yang dilakukan secara komprehensif secara *in vitro*, *in silico* dan *in vivo* dalam pengembangan ekstrak biji *B. macrophylla* khsusunya sebagai antidiabetes.

2 Metode Penelitian

Penelitian melalui tahapan preparasi sampel dan ekstraksi, identifikasi senyawa kimia melalui uji fitokimia dan analisis UPLCMS/MS, uji aktivitas penghambatan enzim α-glukosidase secara *in vitro*, dan *in silico* serta efektivitas penuruan kadar gula darah pada mencit *Mus muscullus*.

2.1 Preparasi sampel dan ekstraksi

Biji *B. macrophylla* dikumpulkan dari Kabupaten Pandeglang-Provinsi Banten. Biji dipisahkan dari buah yang sudah tua (berwarna jingga), dikeringkan di bawah sinar matahari yang ditutup dengan kain hitam sebagai pelindung. Biji *B. macrophylla* yang sudah kering kemudian dihaluskan. Biji *B. macrophylla* halus sebanyak 800 g dimaserasi dengan etanol 96% selama 5 x 24 jam. Maserat disaring dan dipekatkan dengan *rotary vacuum evaporator* sehingga didapatkan ekstrak pekat.

2.2 Identifikasi senyawa kimia pada ekstrak etanol biji B. macrophylla

Ekstrak etanol biji *B. macrophylla* didentifikasi fitokimianya meliputi uji saponin,

flavonoid, triterpenoid/steroid, fenolik dan alkaloid [3].

Ekstrak etanol biji *B. macrophylla* sebanyak 1 mg dilarutkan dalam 20 µL metanol kemudian diinjeksikan sebanyak 10 µL ke dalam UPLCMS/MS melalui kolom ACQYUTY UPLC® BEH C18 (1,8µm 2 x 150 mm) dengan laju alir 0,2/mL. Campuran metanol: akuades digunakan sebagai fase gerak. Data kromatogram diinterpretasi dan dicocokan dengan data yang terdapat pada MassBank/PDB [11].

2.3 Uji aktivitas inhibisi enzim α-glukosidase secara in vitro dan in silico

Ekstrak etanol biji *B. macrophylla* diencerkan dengan DMSO menjadi 100; 50; 25; 13 dan 6 µg/mL. Larutan 4-nitrofenil-α-D-glukopiranosida sebanyak 25 µL sebagai substrat dicampurkan dengan dan buffer fosfat pH 7 0,1 M sebanyak 50 µL. Terhadap capuran substrat dimasukkan masing-masing konsentrasi sampel sebanyak 10 µL dan 250 µL larutan enzim α-glukosidase (0,04 unit). Campuran reaksi kemudian diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C. Reaksi dihentikan dengan ditambahkan 100 µL Na_2CO_3 0,2 M. Hidrolisis enzimatik substrat dipantau menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 410 nm [12]. DMSO digunakan sebagai kontrol negatif dan Akarbosa digunakan sebagai kontrol positif.

Analisis *in silico* menggunakan reseptor α-glukosidase (3L4Y). Reseptor diunduh dari Protein Data Bank (PDB) (http://www.rscb.org/) dalam format .pdb. Persyaranan kelayakan reseptor dianalisis melalui website http://ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgibin/pdbsum/GetPage.pl?pdbcode=index.html).
Pemisahan protein, native ligan dan pelarut menggunakan program Molegro Molekular Viewer dan disimpan dalam format .pdb. Molekul α-glukosidase yang sudah dipisahkan dari residu dioptimasi dengan AutodockTools.

Ligan yang digunakan merupakan senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla* serta Akarbosa sebagai ligan pembanding. Struktur kimia ligan digambar dengan aplikasi Chemsket dengan format .cdx, diprotonasi dan ditentukan konformasinya menggunakan aplikasi MarvinSketch dan disimpan dalam format .pdb dan .mol. Validasi ligan meliputi Lipinski's Rule of Five, dan water solubility [13].

Validasi docking dilakukan dengan meredocking native ligan dengan reseptor yang sebelumnya telah dipisahkan (*Grid box*; X: 40, Y:40, Z: 40). Senyawa pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla* yang sudah dioptimasi ditambatkan ke reseptor α-glukosidase dengan aplikasi AutodockTools. Hasil docking berupa skor terbaik dan dibandingkan dengan ligan pembanding. Kompleks protein-ligan divisualisasi dan diinterpretasi untuk dipelajari interaksi molekulernya menggunakan Biovia Discovery Studio Visualizer.

Senyawa terbaik berdasarkan *in silico* diprediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksreksi, dan Toksisitas (ADMET) serta pediksi aspek farmakokinetik dan toksisitas melalui web preADMET, SwissADME, dan ProTox.

2.4 Uji efektivitas ekstrak etanol biji B. macrophylla dalam menuruan kadar gula darah pada mencit Mus muscullus (4)

Perlakuan uji *in vivo* disetujui oleh komisi etik penelitian Kedokteran dan Kesehatan Universitas Prof. Dr. Hamka (KEPKK - Uhamka) dengan surat persetujuan etik nomor 02/22.08/02006. Mencit *(Mus musculus)* berumur sekitar 2-3 bulan diaklimatisasi selama 1 minggu. mencit diberi makan, minum, dan kandang yang sama. Hewan uji dibagi secara acak menjadi 5 kelompok masing-masing terdiri dari 3 ekor mencit putih jantan.

Mencit *(Mus musculus)* diinduksi aloksan monohidrat hingga mencit hiperglikemi. Dosis ekstrak etanol biji *B. macrophylla* yang digunakan sebanyak 3 variasi dosis yaitu Dosis A = 125 mg/kgBB; Dosis B = 250 mg/kgBB dan Dosis C = 500 mg/kgBB. Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan pada 3 ulangan. Pola pengelompokan perlakuan yaitu:

1) Kontrol Negatif: Na-CMC 0,5%
2) Kontrol Positif: Akarbosa
3) Kelompok A: Perlakuan yang diberi aloksan dan ekstrak etanol biji *B.macrophylla* dengan dosis 125 mg/kg BB
4) Kelompok B: Perlakuan yang diberi aloksan dan ekstrak etanol biji *B. macrophylla* dengan dosis 250 mg/kg BB
5) Kelompok C: Perlakuan yang diberi aloksan dan ekstrak etanol biji *B.macrophylla* dengan dosis 500 mg/kg BB.

Sebelum percobaan dilakukan, mencit putih jantan dipuasakan selama 8-12 jam dan diukur kadar gula darah puasa dengan cara mengambil darah dibagian ekor dengan jarum suntik dan glukometer.

Mencit yang sudah mengalami hiperglikemia pada semua kelompok kemudian dilanjutkan dengan perlakuan oral pemberian Na-CMC, Akarbosa, dan ekstrak etanol biji *B. macrophylla*) sesuai kelompok perlakuan 1-5. Masing-masing mencit yang sudah diberi perlakuan diukur kembali kadar gula darahnya menggunakan glucometer.

3 Hasil dan Diskusi

Ekstrak etanol biji *B. macrophylla* diperoleh melalui maserasi. Rudiana dkk (2023) menyatakan bahwa maserasi biji *B. macrophylla* dengan etanol 96% menghasilkan aktivitas antioksidan dan total fenolik terbaik dibandingkan dengan metode dan pelarut lainnya [5]. Etanol mampu menarik seluruh komponen senyawa metabolit sekunder baik yang bersifat polar maupun nonpolar. Hasil rendemen ekstrak etanol biji *B. macrophylla* sebesar 31,74%. Persen rendemen ini tertinggi jika dibandingkan dengan pelarut metanol 24,90% [14] dan etil asetat 18,60% [5]. Semakin tinggi %rendemen maka semakin banyak senyawa metabolit sekunder yang terekstraksi.

Hasil identifikasi golongan metabolit sekuder pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla* menunjukkan hasil yang beragam. Hasil analisis disajikan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Golongan fitokimia pada ekstrak etanol biji *B. macrohpylla*

Material	Fitokimia				
	Alkaloid	Fenolik	Flavonoid	Saponin	Triterpen/Steroid
Ekstrak Etanol	+	+	+	+	Triterpenoid (+)

Tabel 2. Senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla*

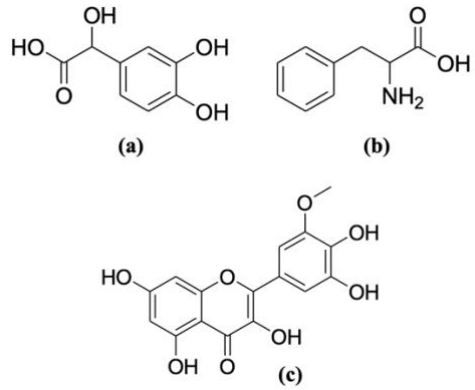
Rt (menit)	[M+H]	BM (g/mol)	RM	Nama Senyawa
3,981	185,045	184,150	$C_8H_8O_5$	Asam 3,4-dihidroksimandelat (**1**)
2,698	166,087	165,079	$C_9H_{11}NO_2$	L-(-)-fenilalanin (**2**)
6,730	333,062	332,264	$C_{16}H_{12}O_8$	Larisitrin (**3**)

Berdasarkan hasil identifikasi fitokimia pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla*, golongan senyawa metabolit sekunder seperti fenolik, flavonoid, alkaloid, saponin dan triterpenoid memberikan reaksi positif terhadap pereaksi uji. Hal ini sejalan dengan penelitian Nopiana dkk. (2023) menyatakan bahwa fraksi etil asetat biji *B. macrohylla* mengandung senyawa golongan alkaloid, fenolik, tanin dan flavonoid [15].

Ekstrak etanol biji *B. macrophylla* dianalisis dengan menggunakan UPLC-MS/MS bertujuan untuk mengetahui komponen kimianya. Berikut disajikan data hasil analisis UPLC-MS/MS pada **Tabel 2**.

Tiga senyawa teridentifikasi pada ekstrak etanol biji *B. macrohylla* (**Tabel 2**). Senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat (**Gambar 1a**) merupakan golongan senyawa fenolik dan senyawa larisitrin **(Gambar 1c)** merupakan senyawa flavonoid. Dechsupa dkk. (2019) sebelumnya telah berhasil mengisolasi senyawa asam galat dan asam ellagic yang termasuk golongan senyawa asam fenolik dari ekstrak etanol biji *B. macrophylla* [16].

Teridentifikasinya senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat dan larisitrin pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla* sejalan dengan hasil uji fitokimia yang memberikan positif pada uji fenolik dan flavonoid (**Tabel 1**) serta didukung oleh Rudiana dkk. (2023) menyatakan bahwa ekstrak etanol biji *B. macrophylla* mengandung total fenolik sebesar 299,85 mg GAE/g sampel dan total flavonoid sebesar 3,96 mg QE/g sampel [5].



Gambar 1. Struktur molekul senyawa: (a) asam 3,4-dihidroksimandelat; (b) L-(-)-fenilalanin; dan (c) larisitrin

Senyawa L-(-)-fenilalanin (**Gambar 1b**) teridentifikasi dalam ekstrak etanol biji *B.*

macrophylla. Fenilalanin adalah prekursor dasar untuk jalur metabolisme metabolit fenolik pada tumbuhan. Yadav dkk. (2020) menyatakan, fenilalanin merupakan asam amino esensial dan terdapat pada tumbuhan yang menjadi prekursor senyawa metabolit sekunder seperti senyawa-senyawa fenolik dan turunannya [17].

3.1 Aktivitas inhibisi enzim α-glukosidase ekstrak etanol biji B. macrophylla secara in vitro

Enzim α-glukosidase menjadi salah satu kunci dalam mengendalikan kadar gula dalam darah. Jumlah gula yang diserap usus akan berkurang bila kerja enzim α-glukosidase dihambat, sehingga dapat mengatasi hiperglikemi [12].

Tabel 3. Aktivitas penghambatan α-glukosidase ekstrak etanol biji *B. macrophylla*

Material	IC_{50} (µg/mL)
Ekstrak etanol biji *B. macrophylla*	22,5627
Akarbosa	0,3399

Aktivitas penghambatan enzim α-glukosidase tergolong sangat kuat. Tingginya aktivitas penghambatan enzim α-glukosidase diduga karena ekstrak etanol biji *B. macrophylla* mengandung senyawa fenolik dan flavonoid.

Molekul fenolik sederhana dapat memblokir sisi aktif α-glukosidase, dan kondisi ini lebih mungkin terjadi ketika momen dipol tinggi sehingga molekul dapat membentuk dipol di sekitar sisi aktif [18]. Asam dihidroksi mandelate (**Gambar 1**) berperan dalam memblokir sisi aktif enzim α-glkosidase. Asam fenolat sederhana memerlukan interaksi dipol–dipol untuk secara efektif memblokir enzim [18]. Polifenol memainkan peran krusial dalam mengatur aktivitas enzim pencernaan pati, yaitu α-amilase dan α-glukosidase [18,19]. Akarbosa dirancang khusus untuk dapat menempel secara efektif pada enzim, tetapi ikatan N–H-nya tidak dapat diputuskan, sehingga nilai IC_{50}-nya jauh lebih rendah dibandingkan senyawa fenolik [18].

Flavonoid dapat menghambat aktivitas *a*-glukosidase melalui glikosilasi gugus hidroksil C-3 dari cincin-C dari flavonol. Selain itu, Senyawa flavonoid dapat menghambat enzim α-glukosidase melalui proses hidroksilasi dan pengikatan alternatif pada cincin β [20].

3.2 Aktivitas penghambatan enzim α-glukosidase (PDB ID 3L4Y) secara in silico

Secara *in silico*, fenolik dan flavonoid dapat menghambat secara kompetitif kerja enzim α-glukosidase [21]. Menurut *American Diabetes Association* pengobatan diabetes yang dapat dilakukan melalui pengobatan dengan bekerja menghambat reseptor untuk mencegah pemecahan polisakarida, mencegah pemecahan GLP-1 (sehingga kadar insulin tetap terjaga), dan mencegah transport glukosa sehingga tidak dapat diabsorpsi [22].

Penambatan ligan uji dengan reseptor dilakukan dengan parameter yang sama dengan yang digunakan saat validasi. Hasil redocking reseptor dengan native ligan menghasilkan nilai RMSD 1,4 Å. Ogboye et al. (2021) menyatakan bahwa nilai RMSD dibawah 2 Å merupakan nilai yang baik dan memungkinkan ligan melakukan penyesuaian struktur untuk mencapai konformasi yang stabil saat berikatan dengan sisi aktif [23]. Hasil dari simulasi penambatan molekul adalah nilai energi bebas (ΔG) dan nilai konstanta inhibisi (Ki).

Senyawa L-(-)-Fenilalanin memiliki energi bebas (ΔG) dan nilai konstanta inhibisi (Ki) lebih rendah dibandingkan dengan ligan pembanding Akarbosa (**Tabel 4**). Nilai Ki menunjukkan kemampuan hambatan dari suatu senyawa terhadap reseptornya, dimana semakin kecil nilainya maka semakin kuat kekuatan hambatannya [24].

Tabel 4. Hasil Analisis Penambatan Molekul Senyawa Ekstrak Biji *B. macrophylla* Terhadap Reseptor *α*-glukosidase (PDB ID 3L4Y)

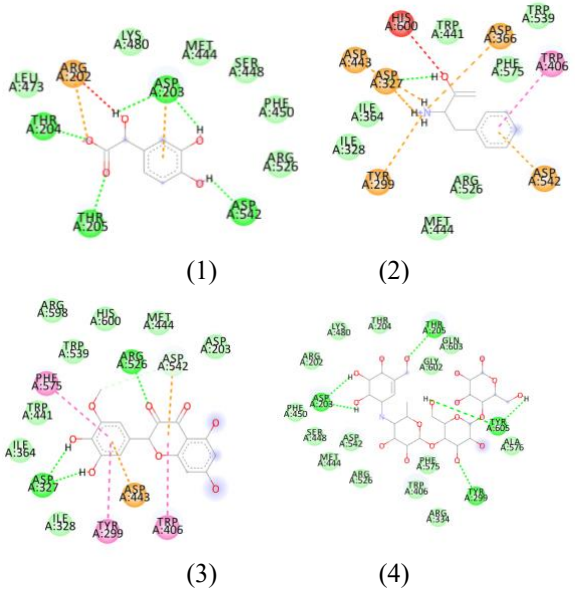
No.	Nama Senyawa (Ligan)	Energi bebas/ΔG (kkal/mol)	Konstanta inhibisi/Ki (µM)	Interaksi Ikatan Hidrogen
1.	Asam 3,4-Dihidroksimandelat*	-4.18	855.99	Asp203, Thr204, Thr205, Asp542
2.	L-(-)-Fenilalanin*	-7.66	2.43	Asp327
3.	Larisitrin*	-5.64	72.81	Asp327, Arg526
4.	Akarbosa***	-4.67	378.69	Asp203, Thr205, Tyr299, Tyr605

Ket: *senyawa Ekstrak Biji *B. macrophylla*;
**ligan alami;
***ligan pembanding

Molekul dengan energi ikatan terendah dalam penambatan molekul dianggap sebagai molekul terbaik dalam menghambat reseptor target karena energi ikatan yang rendah memiliki afinitas pengikatan yang tinggi [25]. Nilai energi bebas ikatan (afinitas) yang semakin kecil menandakan gugus fungsi membutuhkan atau melepaskan energi yang lebih sedikit untuk menambah elektronnya sehingga semakin bermuatan negatif dan mudah berinteraksi dengan atom-atom yang bermuatan positif pada asam amino. Nilai ΔG yang semakin negatif juga menunjukkan tingkat kestabilan yang baik antara ligan dengan reseptor, sehingga terbentuk ikatan yang semakin kuat dan stabil [26].

Akarbosa dapat menghambat kerja enzim α-glukosidase sehingga mencegah penguraian sukrosa dan karbohidrat kompleks dalam usus halus dengan demikian penyerapan karbohidrat dihambat dan diperlambat [27].

Penambatan molekul menghasilkan interaksi antara ligan dengan sisi aktif reseptor. Menurut Rachmania (2019), ikatan hidrogen dapat menstabilkan interaksi antara ligan dan reseptor, serta dapat mempengaruhi nilai ΔG atau energi afinitas [28]. Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang paling kuat dibandingkan dengan ikatan antar molekul lain, namun ikatan ini masih lebih lemah dibandingkan dengan ikatan kovalen maupun ikatan ion. Berikut ini adalah visualisasi 2D hasil penambatan molekul antara ligan yang dengan reseptor.



Gambar 2. Hasil visualisasi dua dimensi antara ligan uji (1), (2), (3) dan ligan pembanding (4) dengan reseptor α-glukosidase

Target penambatan molekul senyawa ekstrak biji *B. macrophylla* dengan reseptor α-glukosidase diharapkan berikatan dengan residu asam amino yang merupakan sisi aktif reseptor yang berikatan dengan ligan. Sisi aktif reseptor berperan agar ligan menghambat kerja reseptor [29]. Reseptor α-glukosidase 3L4Y memiliki sisi katalitik pada residu asam amino Asp203, Thr204, Trp406, Tyr299, Ile364, Trp406, Phe575 [23].

Hasil visualisasi dua dimensi dari penambatan molekul senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat dengan reseptor α-glukosidase (**Gambar 2**) menunjukkan adanya ikatan hidrogen (garis hijau tua putus-putus) pada asam amino Asp203, Thr204, Thr205, Asp542. Pada senyawa L-(-)-Fenilalanin penambatan molekul dengan reseptor α-glukosidase menunjukkan adanya ikatan hidrogen pada Asp327. Senyawa larisitrin membentuk ikatan hidrogen dengan Asp327 dan Arg526. Pada ligan pembanding (Akarbosa) penambatan molekul dengan reseptor α-glukosidase menunjukkan adanya ikatan hidrogen pada Asp203, Thr205, Tyr299, Tyr605.

Senyawa pada ekstrak biji *B. macrophylla* berikatan dengan sisi katalitik reseptor α-glukosidase diantaranya Asp 203 dan Thr204. *Akarbosa* sebagai ligan pembanding berikatan dengan 2 sisi katalitik diantaranya: Asp203, dan Tyr299.

Berdasarkan nilai ΔG dan Ki menunjukkan bahwa senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla* seperti L-(-)-Fenilalanin dan larisitrin memiliki nilai aktivitas penghambatan lebih baik dibandingkan dengan ligan pembanding (*Akarbosa*).

Senyawa 1, 2 dan 3 yang terkandung pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla* telah memenuhi aturan obat yang baik menurut *Lipinski's Rule of Five*. Aturan *Lipinski* dapat menentukan sifat fisikokimia dari masing-masing ligan untuk menentukan karakter hidrofilik/hidrofobik suatu ligan atau senyawa untuk melewati membran sel oleh difusi aktif.

Pengamatan obat dilakukan pada semua ligan dengan memperhatikan aturan obat yang baik yaitu meliputi berat molekul <500 g/mol, lipofilitas <5, donor ikatan hidrogen <5, akseptor ikatan hidrogen <10, refractory molar antara 40 – 130 menggunakan Software MarvinSketch (30). Secara umum aturan *Lipinski* menggambarkan solubilitas senyawa atau ligan tertentu untuk melewati membran sel oleh difusi pasif. Jika memenuhi sekitar 90% persyaratan di atas maka didefinisikan suatu senyawa memiliki kelarutan, permeabilitas, dan bioavaibilitas yang lebih baik.

Prediksi farmakokinetik mendeskripsikan bagaimana tubuh dalam memperlakukan senyawa dengan melihat proses absorbsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) [31]. Sedangkan, prediksi toksisitas dilakukan untuk mengetahui senyawa atau ligan bersifat hepatotoksik, karsinogenik, imunotoksik, mutagenik, dan *cytotoxic*. Selain prediksi toksisitas, pengamatan obat juga dilakukan dengan melihat nilai *synthetic accessibility*. Suatu metode untuk memperkirakan kemudahan sintesis (*synthetic accessibility*) dibutuhkan di banyak bidang proses penemuan obat.

Tabel 5. Skrining Lipinski Senyawa pada Ekstrak etanol Biji *B. macrophylla*

Nama Senyawa (Ligan)	BM*	Ikatan Hidrogen**		Log P***	Refraktifit-as Molar****
		Donor Ikatan Hidrogen	Aseptor Ikatan Hidrogen		
Asam 3,4-Dihidroksimandelat	184.15	4	5	0.32	43.19
L-(-)-Fenilalanin	165.19	2	3	1.08	45.50
Larisitrin	332.26	5	8	2.24	84.53

Ket: *BM (Berat Molekul) ideal <500 g/mol;
**Nilai ideal ikatan hidrogen <5 untuk donor ikatan hidrogen, dan <10 untuk aseptor ikatan hidrogen;
***Nilai logP ideal <5;
****Nilai Refraktifitas Molar ideal berada pada rentang 40-130

Tabel 6. Prediksi Nilai pre ADMET

Farmakokinetik* \ Nama Senyawa		Asam 3,4-Dihidroksimandelat	L-(-)-Fenilalanin	Larisit-rin
Absorpsi	CaCO2	9.82	16.78	2.19
	HIA	83.5	56.9	62.7
	BBB	-	-	-
	GIA	*high*	*high*	*Low*
Distribusi (%)	PPB	12.6	0.0	72.9
Metaboli-sme	CYP1A2 inhibitor	-	-	-
	CYP2C19 inhibitor	-	-	-
	CYP2C9 inhibitor	-	-	-
	CYP2D6 inhibitor	-	-	+
	CYP3A4 Inhibitor	-	-	+

Tabel 6 memprediksi nilai absorbsi berupa CaCO2, HIA, BBB dan GIA dari 3 senyawa pada ekstrak etanol biji *B. macrophylla*. Nilai CaCO2 kurang dari 4 menunjukkan rendahnya permeabilitas obat, nilai 4-70 menunjukkan permeabilitas yang sedang, dan nilai CaCO2 lebih dari 70 menunjukkan permeabilitas yang tinggi. Senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat, L-(-)-fenilalanin dan larisitrin menunjukkan nilai CaCO2 di bawah 4 yang menunjukkan rendahnya permeabilitas yang dimiliki. Sel CaCO2 ini adalah model *in vitro* untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari adenokarsinoma kolon manusia. Pada senyawa larisitrin yang diketahui memiliki nilai CaCO2 rendah diperlukan modifikasi baik secara farmasetik maupun modifikasi struktur untuk meningkatkan sifat permeabilitasnya karena memiliki permeabilitas rendah yang akan memengaruhi bioavaibilitasnya.

Nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA) menunjukkan penyerapan obat oleh usus manusia. Nilai HIA 0-20% menunjukkan senyawa yang diserap dengan buruk, nilai HIA 20-70% menunjukkan senyawa yang terserap cukup, dan nilai HIA 70-100% menunjukkan senyawa terserap dengan baik [32]. Senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat, memiliki nilai HIA 83,5 yang menunjukkan senyawa terserap dengan baik. L-(-)-fenilalanin, dan larisitrin menunjukkan nilai HIA diantara 20% - 70% yang menunjukkan senyawa yang terserap cukup.

Nilai BBB menunjukkan kemampuan senyawa menembus selaput sawar darah otak. BBB bersifat selektif dalam memfasilitasi transport zat keluar-masuk ke otak, beberapa senyawa dengan struktur tertentu dapat memasuki otak dengan mudah sebagai contoh: alkohol, kafein, obat obat narkotik dan psikotropika. Pasca terserap oleh dinding usus, senyawa tersebut memasuki peredaran darah

dan dapat menembus BBB. Setelah menembus BBB, senyawa senyawa tersebut dapat menunjukan efek farmakologinya di sistem syaraf pusat [33]. Senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat, L-(-)-fenilalanin, dan larisitrin menunjukkan nilai negatif yang artinya ketiga senyawa tidak dapat menembus BBB dan tidak dapat digunakan sebagai kandidat obat yang bekerja di sistem saraf pusat.

Prediksi nilai distribusi senyawa dengan melihat nilai PPB (*Plasma Protein Binding*). Nilai PPB (*Plasma Protein Binding*) lebih dari 90% menunjukkan ikatan protein yang kuat dan nilai PPB kurang dari 90% menunjukkan ikatan protein yang lemah. Persentase ikatan protein plasma berpengaruh pada efikasi, disposisi, dan aksi obat. Semua senyawa uji memiliki nilai PPB <90% artinya terikat sedang hingga lemah sehingga dapat diprediksi bahwa semua senyawa uji memiliki kemampuan terdistribusi yang baik dalam tubuh, namun nilai PPB rendah dapat mengindikasikan waktu aktif obat dalam tubuh yang juga sebentar [34].

Prediksi nilai metabolisme senyawa dengan melihat adanya nilai positif pada CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 inhibitor. Enzim sitokrom P450 (CYP) mewakili sejumlah besar keluarga protein yang terlibat dalam metabolisme obat. Nilai positif pada CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 inhibitor menandakan adanya kemungkinan bahwa senyawa memiliki kemampuan untuk menghambat enzim yang memetabolisme obat sehingga proses metabolisme dapat terganggu [35]. Senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat dan L-(-)-fenilalanin menunjukkan nilai negatif pada kelima inhibitor enzim CYP yang artinya kedua senyawa tidak mempengaruhi proses metabolisme. Sedangkan, larisitrin memiliki nilai positif pada CYP2D6 dan CYP3A4 inhibitor yang menunjukkan senyawa diprediksi dapat menghambat kedua enzim dan mempengaruhi metabolisme.

Senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat menunjukkan adanya kemungkinan karsinogenetik. L-(-)-fenilalanin tidak menunjukkan adanya kemungkinan tokisisitas pada kelima uji. Sedangkan, larisitrin menunjukkan adanya kemungkinan karsinogenetik, dan imunotoksik. Hal ini dinilai cukup baik sehingga senyawa ekstrak biji *B. macrophylla* berpotensi sebagai agen antidiabetes.

Tabel 7. Screening Toksisitas

Nama Senyawa / Toksisitas	Asam 3,4-Dihidroksiman-delat	L-(-)-Fenilalanin	Larisistrin
LD50*	1550mg/kg	2400mg/kg	5000mg/kg
Toxicity Class**	4	5	5
Hepatotoxicity	-	-	-
Carcinogenicity	+	-	+
Immunotoxicity	-	-	+
Mutagenicity	-	-	-
Cytotoxicity	-	-	-

Tabel 8. Hasil uji efektivitas ekstrak etanol biji *B. macrophylla* dalam menurunkan gula darah *M. muscullus*

Kelompok	N	Glukosa Awal (mg/d)	Glukosa Setelah Induksi (mg/dl)	Glukosa Setelah perlakuan (mg/dl)	%penuruan
Kontrol Negatif	3	62,3±4,93	161±24,7	185±15,044	-
Kontrol Positif	3	64±9,53	182,6±14,84	92±6,23	49,6
Dosis 125 mg/kg BB	3	60,6±19,3	192,6±13,03	107±8,65	44,2
Dosis 250 mg/kg BB	3	60,3±93,31	185,3±15,044	80±17,3	56,8
Dosis 500 mg/kg BB	3	64,3±9,50	194±6,55	73±6,029	63,0

3.3 Efektivitas ekstrak etanol biji B. macrophylla dalam menuruan kadar gula darah pada mencit Mus muscullus

Uji efektivitas ekstrak etanol biji *B. macrophylla* pada mencit putih jantan (*M. muscullus*) merupakan skrining farmakologi awal (*Proof-of-concept*) untuk menilai potensi antihiperglikemi ekstrak. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dibandingkan dengan kadar gula darah pada saat hewan uji dipuasakan, rata-rata kadar gula darah setelah dilakukannya pemberian bahan induksi berupa aloksan, hewan uji mengalami kenaikan kadar gula darah. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetic eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan [36].

Kelompok kontrol negatif yaitu kelompok dengan pemberian suspensi Na-CMC 0,5% mengalami kenaikan kadar gula darah sebesar 185±15,044. Kelompok kontrol positif yaitu kelompok dengan pemberian suspensi Akarbosa dosis 6,5 mg/kg BB. Akarbosa merupakan obat golongan inhibitor α-glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Obat ini dapat mengurangi kadar gula darah setelah makan dalam pengobatan diabetes militus tipe 2 [37]. Pada kelompok kontrol positif mengalami penurunan kadar gula darah sebesar 92±6,23 dengan presentase sebesar 49,6%.

Kelompok dosis 1 yaitu kelompok hewan uji diabetes yang mendapatkan perlakuan suspensi ekstrak etanol biji *B. macrophylla* dosis 125 mg/kg BB. Mengalami penurunan kadar gula darah, dimana pemberian ekstrak etanol biji g *B. macrophylla* mampu menurunkan kadar gula darah sebesar 107±8,65 dengan hasil presentase penurunan sebesar 44,2%.

Kelompok dosis 2 dengan dosis 250 mg/kg BB, mengalami penurunan kadar gula darah lebih besar dibandingkan dengan kelompok dosis 125 mg/kg BB, dengan penurunan gula darah sebesar 80±17,3 atau 56,8%. Kelompok dosis 3 dengan dosis 500 mg/kg BB mengalami penurunan kadar gula darah paling besar dibandingkan dengan kelompok dosis sebelumnya maupun dengan control positif, dengan penurunan sebesar 73±6,029 atau 63% (**Tabel 8**).

Penurunan kadar gula darah ini diduga karena adanya metabolit sekunder berupa flavonoid. Flavonoid adalah senyawa antidiabetik yang menurunkan kadar gula darah dengan berperan sebagai inhibitor *a glukosidase, maltase* dan *a amylase* [38]. Mekanisme flavonoid yaitu dapat menghambat reabsorbsi glukosa dari ginjal dan meningkatkan sekresi insulin sehingga dapat menurunkan kadar gula darah [4].

4 Kesimpulan

Ekstrak etanol biji *B. macrophylla* berpotensi sebagai antidiabetes melalui penghambatan enzim α-glucosidase secara *in vitro* dan *in silico*. Nilai IC_{50} hambatan enzim α-glucosidase ekstrak etanol biji *B. macrophylla* sebesar 22,5627 µg/mL. Ekstrak etanol biji *B. macrophylla* mengandung senyawa asam asam 3,4-dihidroksimandelat (fenolik), larisitrin (flavonoid) dan L-(-)-fenilalanin. Senyawa asam 3,4-dihidroksimandelat dan larisitrin memiliki nilai energi bebas terbaik pada inhibisi enzim α—glukosidase (PDB ID: 3L4Y) sebesar -4,18 dan -5,65 kkal/mol secara *in silico*. Ekstrak etanol biji *B. macrophylla* dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit *Mus muscullus* yang diinduksi aloksan sebesar 63,0 % pada dosis 500 mg/kg BB.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Riset, Teknologi dan Pengabdian kepada Masyarakat, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi Republik Indonesia yang telah mendanai seluruh kegiatan penelitian dengan nomor kontrak 106/E5/PG.02.00/PL/2024; 025/SP2H/RT-MONO/LL4/2024; -13/PP-MONO/LPPM-UNMA/2024. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Rektor dan LPPM Universitas Mathla'ul Anwar yang telah memfasilitasi kegiatan penelitian.

Daftar Pustaka

[1] Asmaliyah, Hadi EEW, Waluyo EA, Muslimin I, Nopriansah A. Tumbuhan obat dan herbal dari hutan untuk penyakit degeneratif metabolic: gaya hidup kembali ke alam.Unsri Press, Palembang 2018.

[2] Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. International Diabetes Federation; 2021.

[3] Rudiana T, Fitriyanti F, Adawiah A, 2018, Aktivitas Antioksidan dari Batang Gandaria (*Bouea macrophylla* Griff), *EduChemia (Jurnal Kimia dan Pendidikan)*, 3(2):195. https://doi.org/10.30870/educhemia.v3i2.3328

[4] Kumalasari E, Susanto Y, Yulia R M, Rizky F, 2019, Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun ramania (*Bouea macrophylla* Griffith) terhadap

penurunan kadar gula darah mencit putih (Mus muscullus) yang diinduksi aloksan, *Journal of Current Pharmaceutical Science*, 2(2): 137-179.

[5] Rudiana T, Nurbayti S, Ashari TH, Zhorif SA, Suryani N, 2023, Comparison of Maceration and Soxhletation Methods on the Antioxidant Activity of the *Bouea macrophylla* Griff Plant, *Jurnal Kimia Valensi*, 9(2):244–52. https://doi.org/10.15408/jkv.v9i2.35239

[6] Sarian MN, Ahmed QU, Mat So'Ad SZ, Alhassan AM, Murugesu S, Perumal V, et al, 2017, Antioxidant and antidiabetic effects of flavonoids: A structure-activity relationship based study, *BioMed Research International*, 8386065. https://doi.org/10.1155/2017/8386065

[7] Swargiary A, Roy MK, Mahmud S, 2023, Phenolic compounds as α-glucosidase inhibitors: a docking and molecular dynamics simulation study, *J Biomol Struct Dyn*, 41(9):3862–71. https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2058092

[8] Proença C, Freitas M, Ribeiro D, Oliveira EFT, Sousa JLC, Tomé SM, et al, 2017, α-Glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure–activity relationship study, *J Enzyme Inhib Med Chem*, 32(1):1216–28. https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1368503

[9] Han L, Wang H, Cao J, Li Y, Jin X, He C, et al, 2023, Inhibition mechanism of α-glucosidase inhibitors screened from Tartary buckwheat and synergistic effect with Akarbosa. *Food Chem,* 420. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136102

[10] Gauer JS, Tumova S, Lippiat JD, Kerimi A, Williamson G, 2018, Differential patterns of inhibition of the sugar transporters GLUT2, GLUT5 and GLUT7 by flavonoids. Biochem Pharmacol, 152:11–20. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.03.011

[11] Rudiana T, Suryani N, Indriatmoko DD, Yusransyah, Amelia A, Noviany, et al, 2019, Characterization of antioxidative fraction of plant stem *Bouea macrophylla* Griff, J. Phys.: Conf. Ser. 1341 072008. https://doi.org/10.1088/1742-6596/1341/7/072008

[12] Susilawati E, Astuti AD, Sulaeman A, 2023, Potensi Penghambatan Enzim Alfa-Glukosidase dan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) Ektrak Daun Dadap Serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk) Merr.), *JFIOnline*, 15(1):43–9. https://doi.org/10.35617/jfionline.v15i1.135

[13] Yuliantini A, Fauziyah Jamil M, Asnawi A, 2023, Kajian penambatan molekul fitokimia ashitaba (*Angelica keiskei* Koidzumi) terhadap enzim α-glukosidase sebagai senyawa potensial antidiabetes tipe 2, *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal,* 8(1): 21-32. https://doi.org/10.52447/inrpj.v8i1.6600

[14] Indriani V, Tobing NEKP, Rijai L, 2018, Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Biji Ramania (*Bouea macrophylla* Griff) dengan Asam Oleat (Oleic Acid) sebagai Minyak Pembawa, *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8:276–84. https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.334

[15] Nopiana M, Mutiara PE, Novariyani A, Pahrudin I, Junaedi C, Rudiana T, 2023, Karakterisasi Fraksi Aktif Antioksidan Dari Biji Gandaria, *Alchemy: Journal of Chemistry*, 11(1): 35-40. https://doi.org/10.18860/al.v11i1.17711

[16] Dechsupa N, Kantapan J, Tungjai M, Intorasoot S, 2019, Maprang "*Bouea macrophylla* Griffith" seeds: proximate composition, HPLC fingerprint, and antioxidation, anticancer and antimicrobial properties of ethanolic seed extracts, *Heliyon*, 5(7): e020502. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02052

[17] Yadav V, Wang Z, Wei C, Amo A, Ahmed B, Yang X, et al, 2020, Phenylpropanoid pathway engineering: An emerging approach towards plant defense, *Pathogens*, 9(4): 312. https://doi.org/10.3390/pathogens9040312

[18] Aleixandre A, Gil JV, Sineiro J, Rosell CM, 2022, Understanding phenolic acids inhibition of α-amylase and α-glucosidase and influence of reaction conditions, *Food Chem*, 372:131231. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131231

[19] Vinayagam R, Jayachandran M, Xu B, 2016, Antidiabetic Effects of Simple Phenolic Acids: A Comprehensive Review, *Phytother. Res.,* 30: 184–199. https://doi.org/10.1002/ptr.5528

[20] He C, Liu X, Jiang Z, Geng S, Ma H, Liu B, 2019, Interaction mechanism of flavonoids and α-glucosidase: Experimental and molecular modelling studies, *Foods*, 8(9):355. https://doi.org/10.3390/foods8090355

[21] Puspita PJ, Alimah SN, Ambarsari L, Wahyuni RN, 2023, Inhibisi Enzim α-Glukosidase oleh Senyawa Flavonoid Daun Kelor (Moringa

oleifera) In Silico dan In Vitro, *Current Biochemistry Journal*, 10(2):62-73. https://doi.org/10.29244/cb.10.2.3

[22] Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024, *Diabetes Care*, 47:S20–42. https://doi.org/10.2337/dc24-S002

[23] Ogboye RM, Patil RB, Famuyiwa SO, Faloye KO, 2022, Novel α-amylase and α-glucosidase inhibitors from selected Nigerian antidiabetic plants: an in silico approach, *J Biomol Struct Dyn*, 40(14):6340–9. https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1883480

[24] Cho I, Moon S, Cho KH, 2024, A time-efficient computational binding affinity estimation protocol with utilization of limited experimental data: A case study for adenosine receptor, *Bull Korean Chem Soc*, 45(9):778–87. https://doi.org/10.1002/bkcs.12890

[25] Simon L, Imane A, Srinivasan KK, Pathak L, Daoud I, 2017, In Silico Drug-Designing Studies on Flavanoids as Anticolon Cancer Agents: Pharmacophore Mapping, Molecular Docking, and Monte Carlo Method-Based QSAR Modeling, *Interdiscip Sci.*, 9(3):445–58. https://doi.org/10.1007/s12539-016-0169-4

[26] Syahputra G, Ambarsari L, Sumaryada T, 2014, Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim12-lipoksigenase, *Jurnal Biofisika*, 10(1): 55-57.

[27] Sukandar EY, Adnyanya IK, Sigit JI, Andrajati R, ISO Farmakoterapi. ISFI Penerbitan; 2008.

[28] Rachmania AA, Supandi S, Larasari OA, 2015, Analisis in silico senyawa diterpenoid lakton herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) pada reseptor alpha-glukosidase sebagai antidiabetes tipe II, *Pharmacy*, 02(12): 210–21.

[29] Sinurat MR, Rahmayanti Y, Rizarullah R, 2021, Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Baru Daun Yakon (Smallanthus sonchifolius) sebagai Inhibitor Enzim DPP-4: Studi in Silico, *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*, 5(2):138–50. https://doi.org/10.24815/jipi.v5i2.20068

[30] Athar M, Lone MY, Jha PC, 2017, First protein drug target's appraisal of lead-likeness descriptors to unfold the intervening chemical space, *J Mol Graph Model*, 72:272–82. https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2016.12.019

[31] Daina A, Michielin O, Zoete V, 2017, SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Sci Rep,* 7. https://doi.org/10.1038/srep42717

[32] Widiyana AP, 2021, Desain komputasi dari turunan senyawa kuinazolin-4(3h)-on sebagai inhibitor siklooksigenase-2 (cox-2), *JFSP*, 7(2): 163-170.

[33] Pimentel E, Sivalingam K, Doke M, Samikkannu T, 2020, Effects of Drugs of Abuse on the Blood-Brain Barrier: A Brief Overview, Frontiers in Neuroscience, Frontiers Media S.A.. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00513

[34] Prasetiawati R, Suherman M, Permana B, 2021, Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal*, 8(1): 8-20.

[35] Nahrstedt A, Butterweck V, 2010, Lessons learned from herbal medicinal products: The example of St. John's wort, *J Nat Prod*, 73(5):1015–21. https://doi.org/10.1021/np1000329

[36] Kim JM, 2024, Induction of Diabetes Mellitus Using Alloxan in Sprague Dawley Rats. Cureus. https://doi.org/10.7759/cureus.63359

[37] Kim JH, Ahn JH, Kim SK, Lee DH, Kim HS, Shon HS, et al, 2015, Combined use of basal insulin analog and Akarbosa reduces postprandial glucose in patients with uncontrolled type 2 diabetes, *J Diabetes Investig*, 6(2):219–26. https://doi.org/10.1111/jdi.12261

[38] Anggraini A, 2020, Manfaat antioksidan daun salam terhadap kadar glukosa darah dan penurunan apoptosis neuron di hippocampus otak tikus yang mengalami diabetes, *Jurnal Medika Hutama*, 02(01): 349-355.