



Pendekatan *In Silico* dalam Penemuan Senyawa Bioaktif Tanaman sebagai Kandidat Obat Antidiabetes

Saeful Amin¹, Fina Fatihatul Makia^{2*}

^{1,2}Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia.

*Penulis Korespondensi: fatihatulmakiyavina@gmail.com²

Abstract. *This paper presents a narrative review focusing on the significance of in silico methodologies in identifying and evaluating natural bioactive compounds as promising antidiabetic agents. By examining scientific publications from 2020 to 2025, the review highlights substantial evidence that various plant-derived metabolites such as flavonoids, phenolic acids, terpenoids, and glycosides from *Orthosiphon stamineus*, *Moringa oleifera*, *Syzygium polyanthum*, *Tinospora crispa*, and *Albizia saman* demonstrate notable affinity toward several crucial enzymes implicated in type 2 diabetes, including DPP-4, SGLT-2, α -glucosidase, and PTP1B. Findings from molecular docking analyses and ADMET simulations indicate that many of these compounds exhibit favorable pharmacokinetic behavior, strong receptor interactions, and minimal toxicity, suggesting their potential as multitarget natural therapeutics with synergistic modes of action. Utilizing in silico screening as an initial step effectively predicts biological activity and pharmacological profiles prior to experimental validation through in vitro and in vivo testing, thus reducing both time and research expenditure. The synergy between computational modeling, medicinal chemistry, and phytochemical exploration establishes a scientific framework that supports the advancement of rational, safe, and sustainable herbal-based antidiabetic drug development derived from Indonesia's vast biodiversity and encourages self-reliance within the national pharmaceutical sector.*

Keywords: Antidiabetic agents; Flavonoids; In silico; Natural bioactive compounds; Terpenoids.

Abstrak. Penelitian ini merupakan tinjauan naratif yang membahas peran pendekatan in silico dalam eksplorasi senyawa bioaktif alami sebagai kandidat terapi antidiabetes. Melalui telaah terhadap literatur ilmiah dari tahun 2020–2025, diperoleh berbagai bukti bahwa senyawa flavonoid, fenolat, terpenoid, dan glikosida dari tanaman seperti *Orthosiphon stamineus*, *Moringa oleifera*, *Syzygium polyanthum*, *Tinospora crispa*, dan *Albizia saman* memiliki afinitas tinggi terhadap enzim kunci diabetes tipe 2, termasuk DPP-4, SGLT-2, α -glukosidase, dan PTP1B. Hasil analisis molecular docking dan prediksi ADMET menunjukkan sebagian besar senyawa memiliki daya ikat kuat, absorpsi tinggi, serta toksisitas rendah, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai terapi alami multi-target dengan mekanisme kerja sinergis. Pendekatan in silico terbukti efisien dalam memprediksi aktivitas biologis dan farmakokinetika senyawa bioaktif sebelum dilakukan uji in vitro dan in vivo, sehingga dapat menghemat waktu dan biaya dalam proses penemuan obat. Integrasi antara teknologi komputasi, kimia medisinal, dan fitokimia memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk pengembangan fitoterapi antidiabetes yang rasional, aman, dan berkelanjutan berbasis kekayaan hayati Indonesia serta mendukung kemandirian industri farmasi nasional.

Kata kunci: Antidiabetes; Flavonoid; In silico; Senyawa bioaktif alami; Terpenoid.

1. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau kombinasi keduanya (Sharma et al., 2022). Menurut data epidemiologi global, prevalensi DM terus meningkat dari tahun ke tahun dan kini telah menjadi salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas di dunia (Macalalad & Gonzales, 2023). Kondisi hiperglikemia kronis menyebabkan kerusakan organ vital seperti ginjal, jantung, dan pembuluh darah, sehingga menimbulkan beban ekonomi dan sosial yang besar terhadap sistem kesehatan global (Hasnat et al., 2023).

Diabetes tipe 2 merupakan bentuk yang paling banyak dijumpai, dan berhubungan erat dengan pola hidup sedentari, pola makan tinggi gula, serta obesitas (Prakash, 2023). Terapi konvensional yang umum digunakan antara lain metformin, sulfonilurea, dan inhibitor α -glukosidase, yang bekerja menurunkan kadar glukosa melalui peningkatan sensitivitas insulin atau penghambatan absorpsi karbohidrat (Osman et al., 2021). Namun, obat-obat ini memiliki keterbatasan seperti efek samping gastrointestinal, risiko hipoglikemia, dan resistensi jangka panjang terhadap terapi (Hasnat et al., 2023). Oleh karena itu, diperlukan pendekatan alternatif yang lebih aman, efektif, dan memiliki mekanisme multi-target.

Selama sepuluh tahun terakhir, berbagai studi telah mengungkapkan bahwa senyawa bioaktif yang berasal dari tanaman memiliki prospek menjanjikan sebagai sumber pengembangan obat antidiabetes yang baru (Olaokun et al., 2023). Senyawa fitokimia seperti flavonoid, alkaloid, dan fenolik diketahui mampu berinteraksi dengan berbagai target molekuler yang berperan penting dalam regulasi metabolisme glukosa, termasuk enzim DPP-4, SGLT-2, α -glukosidase, α -amilase, dan reseptor PPAR- γ (Macalalad & Gonzales, 2023; Osman et al., 2021). Mekanisme multi-target ini menjadikan senyawa alami sebagai kandidat kuat untuk pengembangan terapi antidiabetik yang lebih holistik.

Pendekatan *in silico* kini menjadi strategi utama dalam eksplorasi dan penapisan awal senyawa bioaktif tanaman. Teknik seperti molecular docking, ADMET prediction, dan molecular dynamics simulation memungkinkan peneliti memprediksi afinitas ikatan, kestabilan interaksi, serta toksisitas senyawa terhadap protein target diabetes secara cepat dan efisien (Manojkumar et al., 2024; Sharma et al., 2022). Studi oleh Macalalad & Gonzales (2023) mengidentifikasi sejumlah fitokimia dari tanaman Filipina yang memiliki afinitas kuat terhadap empat target protein utama DM, yaitu PTP1B, DPP-4, SGLT-2, dan FBPase. Penelitian lain oleh Oyeyemi et al. (2023) juga menunjukkan bahwa ekstrak *Nymphaea lotus* berpotensi sebagai inhibitor multi-target berdasarkan hasil docking dan analisis farmakokinetika *in silico*.

Dengan demikian, eksplorasi senyawa bioaktif tanaman melalui analisis *in silico* menawarkan pendekatan ilmiah yang efisien, berbiaya rendah, dan berpotensi menghasilkan kandidat obat antidiabetik baru yang aman dan selektif (Zainab et al., 2020; Hasnat et al., 2023).

2. KAJIAN TEORITIS

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya gangguan pada sekresi maupun kerja insulin, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah secara kronis (Sharma et al., 2022). Kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat memicu stres

oksidatif dan peradangan kronis yang berperan dalam kerusakan seluler, terutama pada jaringan ginjal dan pankreas (Oyeyemi et al., 2023). Pada diabetes melitus tipe 2, resistensi insulin menjadi faktor dominan yang diikuti oleh penurunan respons sel β pankreas terhadap peningkatan kadar glukosa darah (Macalalad & Gonzales, 2023). Kombinasi antara resistensi insulin dan disfungsi sel pankreas ini berkontribusi pada progresivitas penyakit serta komplikasi jangka panjang yang memengaruhi sistem kardiovaskular, ginjal, dan saraf perifer.

Terapi konvensional diabetes melitus tipe 2 saat ini umumnya menggunakan obat antidiabetik oral seperti metformin, sulfonilurea, dan tiazolidindion, yang bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin atau menghambat proses glukoneogenesis (Osman et al., 2021). Walaupun efektif menurunkan kadar glukosa darah, penggunaan jangka panjang dari obat-obat tersebut sering menimbulkan efek samping seperti gangguan saluran pencernaan, retensi cairan, serta risiko hipoglikemia (Hasnat et al., 2023). Selain itu, munculnya resistensi terhadap terapi konvensional menuntut perlunya pengembangan agen antidiabetik baru yang lebih aman, selektif, dan efektif. Dalam konteks ini, pemanfaatan bahan alam sebagai sumber obat potensial menjadi fokus penting penelitian farmasi modern (Olaokun et al., 2023).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa fitokimia dari tanaman seperti flavonoid, terpenoid, alkaloid, dan fenolik memiliki efek antidiabetik melalui beragam mekanisme kerja. Mekanisme tersebut meliputi inhibisi enzim α -glukosidase, DPP-4, dan SGLT-2, serta peningkatan sensitivitas insulin (Swilam et al., 2022). Penelitian oleh Zainab et al. (2020) melaporkan bahwa senyawa dari *Moringa oleifera* memiliki afinitas tinggi terhadap protein target diabetes, sehingga berpotensi sebagai inhibitor alami. Sementara itu, Manojkumar et al. (2024) menemukan bahwa metabolit aktif dari *Suaeda maritima* tidak hanya memiliki aktivitas antidiabetik, tetapi juga aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang dapat mendukung pengendalian stres oksidatif pada penderita diabetes. Hasil-hasil ini memperkuat bukti bahwa tanaman obat mengandung senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan sebagai kandidat terapi antidiabetik multi-target.

Dalam beberapa tahun terakhir, pendekatan *in silico* menjadi salah satu strategi penting dalam mempercepat penemuan dan pengembangan obat antidiabetik berbasis bahan alam. Pendekatan ini menggunakan teknologi komputasi seperti molecular docking untuk mengidentifikasi interaksi antara ligan dan protein target secara spesifik, serta molecular dynamics simulation untuk menganalisis kestabilan kompleks ligan–protein dalam kondisi biologis (Prakash, 2023). Studi oleh Olaokun et al. (2023) pada senyawa dari *Ficus lutea* menunjukkan afinitas yang kuat terhadap enzim DPP-4 dan SGLT-2, dengan hasil analisis ADMET yang menunjukkan profil keamanan dan ketersediaan hayati yang baik. Penelitian

lain oleh Sharma et al. (2022) pada fitokimia *Aegle marmelos* mengonfirmasi bahwa interaksi molekuler antara ligan dan protein diabetes tetap stabil selama simulasi dinamika molekuler, sehingga memperkuat potensinya sebagai kandidat obat antidiabetik alami.

Meskipun hasil penelitian *in silico* sangat menjanjikan, proses validasi eksperimental tetap menjadi tahap penting dalam memastikan efektivitas dan keamanan senyawa kandidat obat. Validasi *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk menilai aktivitas biologis, bioavailabilitas, serta potensi toksisitas dari senyawa tersebut (Hasnat et al., 2023). Tantangan yang sering dihadapi meliputi bioavailabilitas yang rendah, metabolisme cepat, serta stabilitas kimia yang kurang baik (Macalalad & Gonzales, 2023). Namun, seiring dengan perkembangan teknologi komputasi dan ketersediaan basis data fitokimia global yang semakin luas, pendekatan *in silico* diyakini akan terus menjadi fondasi penting dalam pengembangan obat antidiabetik berbasis tanaman yang efektif, aman, dan berkelanjutan (Swilam et al., 2022).

3. METODE PENELITIAN

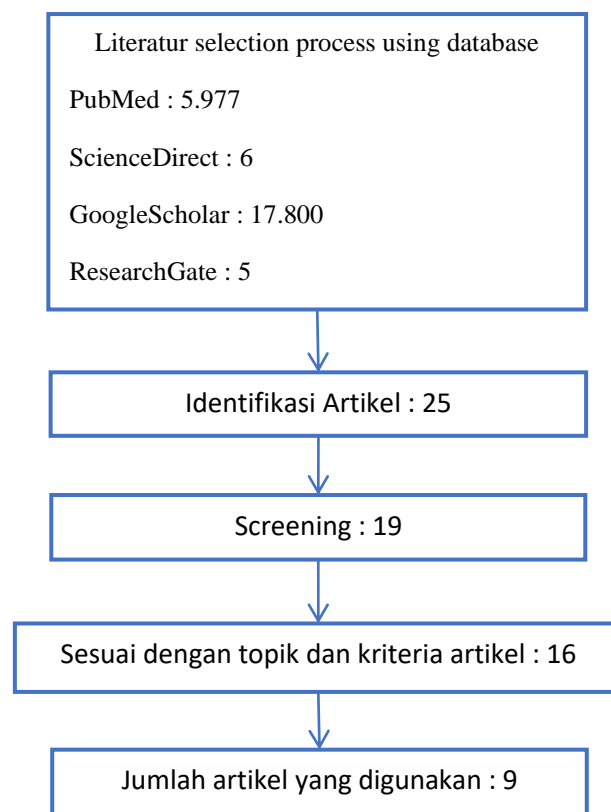
Penelitian ini merupakan tinjauan naratif (*narrative review*) yang membahas bagaimana pendekatan *in silico* berperan penting dalam mengeksplorasi dan mengoptimalkan senyawa alami sebagai kandidat terapi antidiabetes. Metode ini dipilih karena mampu memberikan gambaran menyeluruh tentang hasil-hasil penelitian sebelumnya, sekaligus mengidentifikasi kemajuan, tren, serta berbagai pendekatan komputasi yang digunakan dalam penemuan obat berbasis bahan alam.

Literatur yang ditinjau mencakup periode publikasi tahun 2020–2025, yang diperoleh melalui basis data ilmiah utama seperti PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan ResearchGate. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi: “*in silico*,” “antidiabetic,” “natural compounds,” “molecular docking,” “ADMET prediction,” “phytochemical,” dan “drug discovery.” Kriteria inklusi mencakup artikel penelitian atau tinjauan yang membahas penemuan, mekanisme kerja, dan aktivitas senyawa bioaktif alami terhadap target enzim atau reseptor terkait diabetes melitus tipe 2, seperti DPP-IV, SGLT-2, α -glukosidase, dan PTP1B. Artikel yang tidak relevan, tidak menggunakan pendekatan komputasi, atau tidak memiliki data pendukung dieksklusi dari analisis.

Penelitian ini tidak melakukan eksperimen laboratorium pada manusia maupun hewan, tetapi berfokus pada pengumpulan dan analisis data sekunder dari publikasi ilmiah yang valid dan dapat dipertanggungjawabkan. Tujuan dari pendekatan ini adalah untuk memberikan pemahaman komprehensif mengenai mekanisme kerja, potensi aktivitas, serta prospek pengembangan senyawa alami antidiabetes melalui pendekatan kimia komputasi. Lebih lanjut,

temuan dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah bagi pengembangan terapi herbal antidiabetes yang lebih terarah, aman digunakan, serta dapat diterapkan secara berkelanjutan.

Penelitian ini dilakukan melalui pendekatan tinjauan literatur (literature review) dengan menganalisis sejumlah publikasi ilmiah yang berfokus pada aspek tantangan serta inovasi kimia medisinal dalam proses penemuan dan pengembangan obat antidiabetes. Berikut merupakan tabel alur penelitian yang menggambarkan tahapan dalam proses pencarian, seleksi, dan analisis referensi yang digunakan pada penelitian ini.



Tabel 1. Flowchart Pencarian Literatur

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil proses pencarian dan seleksi literatur yang telah dilakukan, diperoleh sebanyak sembilan jurnal penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan relevan dengan topik tanaman kandidat antidiabetes menggunakan metode *in silico* molekular docking. Jurnal-jurnal tersebut dipilih berdasarkan kesesuaian topik, kejelasan metode penelitian, serta ketersediaan data yang mencakup senyawa uji dan target enzim atau protein yang dianalisis. Ringkasan dari sembilan jurnal penelitian yang terpilih tersebut disajikan pada Tabel berikut, yang memuat informasi

mengenai penulis, tahun publikasi, metode yang digunakan, senyawa uji, target enzim/protein, serta hasil dan kesimpulan utama.

Tabel 2. Hasil Kajian Literatur Senyawa Bioaktif Alami Antidiabetes.

No	Penulis	Metode Penelitian	Senyawa Uji	Target Enzim / Protein	Hasil Utama	Kesimpulan
1	(Amin & Pitara, 2025)	Studi <i>in silico</i> menggunakan molecular docking dan analisis ADMET dengan software MVD, AutoDock, SwissADME, pkCSM, dan Toxtree.	Kumis kucing: luteolin, sinensetin, 6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone. Daun yakon: 3,4-dicaffeoylquinic acid, 1,3-O-dicaffeoylquinic acid.	PTP1B, Aldose Reductase (AR), dan SGLT-2.	Luteolin (-8.05 kcal/mol), Sinensetin (-7.72 kcal/mol), dan 1,3-O-dicaffeoylquinic acid (-10.47 kcal/mol) menunjukkan afinitas tinggi terhadap target. Semua senyawa memiliki absorpsi >80% dan tidak toksik.	Gabungan komponen aktif yang terdapat pada tanaman kumis kucing dan daun yakon berpotensi dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan untuk diabetes alami multi-target yang efektif melalui inhibisi PTP1B, AR, dan SGLT-2.
2	(Amin et al., 2025)	Studi <i>in silico</i> menggunakan molecular docking (AutoDock) memprediksi interaksi ligan (PubChem) dan protein target (PDB)	α -Mangostin dan γ -Mangostin	PPAR- γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma), DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4), dan Aldose Reductase	α -Mangostin menunjukkan afinitas tertinggi terhadap PPAR- γ (-8,5 kcal/mol), DPP-4 (-7,8 kcal/mol) dan Aldose Reductase (-7,2 kcal/mol). Nilai ini lebih baik dibanding ligan standar	α -Mangostin dan γ -Mangostin berpotensi sebagai inhibitor alami enzim-enzim utama yang berperan dalam patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2. Kulit manggis berpotensi dikembangkan sebagai sumber fitoterapi

					(Rosiglitazone, Sitagliptin, Epalrestat).	antidiabetes, namun perlu uji in vitro dan in vivo lanjutan.
3	(Amin et al., 2025)	SLR dengan protokol PRISMA meninjau studi in silico (molecular docking) dari 5 DB utama dalam periode 2020–2024.	Chlorogenic acid, Rhamnetin, Quercetin, Ellagic acid, Apigenin, Lutein, Serpentine	DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase-IV), α -Glucosidase, dan Reseptor Insulin Tyrosine Kinase	Senyawa daun kelor menunjukkan afinitas ikatan kuat terhadap enzim DPP-IV dan α -glukosidase (nilai docking - 8,342 s.d. - 10,93 kcal/mol), bahkan lebih baik dibanding obat standar seperti Alogliptin dan Acarbose. Serpentine dan Niazirin juga berinteraksi baik dengan reseptor insulin tyrosine kinase	Daun <i>Moringa oleifera</i> mengandung 41 senyawa bioaktif dengan potensi tinggi sebagai inhibitor alami enzim diabetes. Beberapa senyawa memiliki afinitas lebih baik dibanding obat konvensional sehingga berpotensi dikembangkan sebagai terapi alternatif antidiabetes, namun perlu validasi in vitro, in vivo, dan uji klinis lanjutan.
4	(Amin et al., 2024)	Penelitian in silico (molecular docking) menggunakan Molegro Virtual Docker dan simulasi dinamika molekuler (YASARA Dynamics).	Flavonoid dan asam fenolat, terutama 3,4-dicaffeoylquinic acid	Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2)	Senyawa bioaktif daun salam memiliki nilai rerank score lebih negatif daripada empagliflozin (obat pembanding), menunjukkan	Senyawa bioaktif daun salam, khususnya 3,4-dicaffeoylquinic acid, berpotensi kuat sebagai inhibitor alami SGLT-2 dengan stabilitas

		Struktur protein SGLT-2 diambil dari (Protein Data Bank).			n afinitas pengikatan lebih kuat terhadap SGLT-2. Simulasi dinamika molekuler memperlihatkan ikatan yang stabil, terutama pada senyawa 3,4-dicaffeoylquinic acid.	ikatan tinggi dan efektivitas yang menjanjikan sebagai fitofarmaka antidiabetes tipe 2, namun perlu diuji lebih lanjut secara <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> .
5	(Amin et al., 2025)	Analisis <i>in silico</i> (molecular docking) menggunakan PyRx untuk menilai afinitas ligan terhadap enzim α -glukosidase dan DPP-IV.	Borapetoside C, Borapetoside E, Borapetoside F, N-Asetilanonaine, N-Formylanonaine, Stigmasterol, Berberin, Rumphioside C, Rumphioside F, Rumphioside I	Enzim α -Glukosidase dan Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV)	Senyawa N-Asetilanonaine memiliki afinitas tertinggi terhadap α -glukosidase ($\Delta G = -11,6$ kkal/mol), lebih kuat dibanding acarbose ($-9,8$ kkal/mol). Untuk DPP-IV, Rumphioside C menunjukkan afinitas terbaik ($\Delta G = -107,7$ kkal/mol), melampaui alogliptin ($-101,6$ kkal/mol). Studi <i>in vivo</i> juga membuktikan penurunan kadar glukosa	Brotowali memiliki potensi kuat sebagai fitofarmaka antidiabetes melalui mekanisme penghambatan enzim α -glukosidase dan DPP-IV. Senyawa aktifnya menunjukkan afinitas ikatan lebih baik daripada obat standar, namun dibutuhkan penelitian lanjutan untuk uji klinis dan toksisitas pada manusia.

6	(Pangemanan et al., 2022)	GC-MS mengidentifikasi senyawa bioaktif ekstrak alpukat, dilanjutkan dengan molecular docking (in silico) menggunakan PyRx/DS 3.5 terhadap enzim α -glukosidase (3W37).	Tricyclo[20.8.0.0(7,16)]triacontane, 1(22), 7(16)-diepoxy dan Cholesta-8,24-dien-3-ol, 4-methyl-, (3 β ,4 α)-	Enzim α -Glukosidase	darah hingga 89,3 mg/dL pada dosis 300 mg/kgBB. Hasil docking menunjukkan nilai binding affinity sebesar -9,8 kkal/mol untuk Tricyclo[20.8.0.0(7,16)]triacontane dan -8,6 kkal/mol untuk Cholesta-8,24-dien-3-ol, lebih rendah (lebih baik) dibanding ligan kontrol Acarbose (-8,0 kkal/mol), menunjukkan interaksi stabil dengan residu asam amino pada situs aktif	Daging buah alpukat mentega mengandung dua senyawa bioaktif yang memiliki potensi kuat sebagai inhibitor alami enzim α -glukosidase dan dapat dikembangkan menjadi kandidat fitoterapi antidiabetes, namun diperlukan uji in vitro dan in vivo lanjutan untuk pembuktian aktivitas biologisnya. residu asam amino pada situs aktif enzim
7	(Hilma et al., 2020)	Molecular Docking (penambatan molekuler) menggunakan perangkat lunak Discovery Studio 4.1 terhadap	Cardiac glycosides, Ricinine, Proisianidin, dan Stigmast-4-ene-3-one (senyawa dari famili Euphorbiaceae)	α -Glukosidase (PDB ID: 3W37)	Kandungan total fenolik: 4,24 mg GAE/g, flavonoid total: 3,22 mg QE/g. Aktivitas antioksidan kuat dengan IC ₅₀ = 37,56	Ekstrak etil asetat daun <i>Euphorbia heterophylla</i> L. memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat dan potensi sebagai inhibitor alami α -

		protein target α -glukosidase (PDB ID: 3W37).		$\mu\text{g/mL}$ dan aktivitas penghambatan α -glukosidase sedang dengan $\text{IC}_{50} = 138,63 \mu\text{g/mL}$. Hasil molecular docking menunjukkan senyawa Prosianidin (kcal/mol) memiliki afinitas terbaik ($-46,54$ dibandingkan Akarbose ($25,53 \text{kcal/mol}$)).	glukosidase, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai agen antidiabetes alami, meskipun masih lebih lemah dibanding akarbose.	
8	(Ahmed et al., 2022)	In Silico (Molecular Docking, Molecular Dynamics (MD) Simulation, dan Prediksi ADMET)	Hydroxyl-5-Allyl-1,2-dimethoxybenzene (Allylcatechol), Allylpyrocatechol, dan Piperbetol. Target Enzim/Protein	α -Amylase (PDB ID: 4W91) α -Glucosidase (PDB ID: 3W37)	Allylcatechol menunjukkan afinitas ikatan tertinggi terhadap α -Amilase $\Delta G = -9.2 \text{kcal/mol}$ dan α -Glukosidase $\Delta G = -9.2 = -8.7 \text{kcal/mol}$. Nilai ini lebih baik dibandingkan kontrol obat standar Acarbose -8.8kcal/mol untuk α -Amylase	Senyawa alami Allylcatechol dari daun sirih (<i>Piper betle L.</i>) memiliki potensi yang sangat menjanjikan sebagai inhibitor ganda (dual inhibitor) enzim α -Amilase dan α -Glukosidase untuk pengobatan Diabetes Tipe 2, didukung oleh stabilitas dalam

					dan -7.4 kcal/mol untuk α -Glucosidase	simulasi Dinamika Molekul.
9	(Shofi, 2022)	Eksperimen berbasis komputer menggunakan metode in silico (molecular docking).	α -spinasterol dan palmitic acid (senyawa bioaktif dari biji trembesi)	GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1)	Senyawa α -spinasterol dan palmitic acid menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai kandidat obat. Keduanya memenuhi sebagian besar kriteria Lipinski's Rule of Five dan diprediksi memiliki absorpsi usus tinggi (>90%) dengan toksisitas rendah (LD_{50} antara 900–2000 mg/kg), serta tidak bersifat mutagenik atau hepatotoksik	Senyawa α -spinasterol dan palmitic acid dalam biji trembesi memiliki aktivitas antidiabetes potensial melalui interaksi dengan protein GLP-1. Keduanya memiliki sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas yang baik, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes berbasis bahan alam.

Pendekatan in silico saat ini menjadi salah satu metode unggulan dalam penelitian penemuan obat baru, terutama dalam eksplorasi senyawa alami sebagai antidiabetes. Metode ini memungkinkan peneliti untuk menganalisis interaksi molekul bioaktif dengan target protein secara cepat, akurat, dan hemat biaya sebelum dilakukan uji biologis lebih lanjut (Amin & Pitara, 2025).

Studi oleh Amin dan Pitara (2025) menunjukkan bahwa gabungan komponen aktif yang terdapat pada tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) dan daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) seperti luteolin, sinensetin, serta 1,3-O-dicaffeoylquinic acid memiliki afinitas pengikatan yang tinggi terhadap PTP1B, Aldose Reductase (AR), dan SGLT-2 dengan nilai energi hingga $-10,47$ kcal/mol. Hasil ADMET menunjukkan profil absorpsi $>80\%$ dan tidak toksik, sehingga mendukung potensinya sebagai kandidat fitoterapi antidiabetes multi-target yang aman dan efektif (Amin & Pitara, 2025).

Penelitian lanjutan oleh Amin et al. (2025a) memperkuat temuan tersebut melalui uji molecular docking senyawa α -mangostin dan γ -mangostin dari kulit manggis (*Garcinia mangostana*) terhadap PPAR- γ , DPP-4, dan Aldose Reductase. Senyawa α -mangostin menunjukkan afinitas tertinggi dengan nilai $-8,5$ hingga $-7,2$ kcal/mol, bahkan melebihi ligan standar. Aktivasi PPAR- γ dapat meningkatkan sensitivitas insulin, sedangkan penghambatan DPP-4 mampu memperpanjang efek hormon inkretin, sehingga kedua senyawa ini berpotensi sebagai agen antidiabetes alami (Amin et al., 2025a).

Selanjutnya, melalui Systematic Literature Review (SLR), Amin et al. (2025b) meninjau berbagai penelitian *in silico* terhadap senyawa daun kelor (*Moringa oleifera*). Senyawa seperti chlorogenic acid, quercetin, rhamnetin, dan serpentine menunjukkan afinitas kuat terhadap DPP-IV dan α -glukosidase dengan nilai energi $-8,342$ hingga $-10,93$ kcal/mol, melebihi inhibitor komersial alogliptin dan acarbose. Temuan ini memperkuat potensi daun kelor sebagai sumber inhibitor alami multi-enzim yang mendukung kontrol glukosa darah (Amin et al., 2025b).

Penelitian lain oleh Amin et al. (2024) membuktikan bahwa senyawa 3,4-dicaffeoylquinic acid yang terdapat pada daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki aktivitas kuat sebagai penghambat enzim SGLT-2, dengan nilai rerank score lebih negatif daripada empagliflozin, menunjukkan stabilitas dan daya ikat tinggi. Hasil ini memperlihatkan bahwa senyawa fenolat dari tanaman lokal berpotensi dikembangkan menjadi fitofarmaka SGLT-2 inhibitor alami (Amin et al., 2024).

Selain itu, Amin et al. (2025c) dalam ulasan literatur terhadap tanaman brotowali (*Tinospora crispa*) melaporkan bahwa senyawa N-Asetilanonain dan Rumphioside C memiliki nilai energi ikatan $-11,6$ dan $-107,7$ kcal/mol terhadap α -glukosidase dan DPP-IV, melebihi acarbose dan alogliptin. Data *in vivo* menunjukkan penurunan kadar glukosa darah hingga $89,3$ mg/dL pada dosis 300 mg/kgBB, menandakan aktivitas antidiabetes yang signifikan (Amin et al., 2025c).

Hasil serupa juga diperoleh oleh Pangemanan et al. (2022) yang mengidentifikasi senyawa Tricyclo[20.8.0.0(7,16)]triacontane dan Cholesta-8,24-dien-3-ol dari ekstrak alpukat mentega (*Persea americana*) melalui analisis GC-MS dan docking terhadap α -glukosidase (PDB 3W37). Energi ikatan yang dihasilkan ($-9,8$ dan $-8,6$ kcal/mol) lebih baik dibandingkan acarbose ($-8,0$ kcal/mol), menunjukkan bahwa komponen lipid alpukat juga berperan dalam aktivitas hipoglikemik alami (Pangemanan et al., 2022).

Sementara itu, penelitian oleh Hilma et al. (2020) menunjukkan bahwa senyawa prosianidin dari daun *Euphorbia heterophylla* memiliki afinitas tertinggi terhadap α -glukosidase ($-46,54$ kcal/mol) serta aktivitas antioksidan yang kuat ($IC_{50} = 37,56$ μ g/mL). Aktivitas antioksidan ini turut mendukung mekanisme antidiabetes melalui penurunan stres oksidatif pada sel β pankreas (Hilma et al., 2020).

Penelitian Ahmed et al. (2022) juga menunjukkan potensi besar dari senyawa alami dalam menghambat enzim kunci diabetes melalui pendekatan in silico. Dalam studi mereka yang berfokus pada Daun Sirih (*Piper betle L.*), ditemukan bahwa senyawa Allylcatechol menunjukkan afinitas ikatan yang sangat kuat terhadap dua enzim target. Senyawa tersebut memiliki energi ikatan (Binding Affinity) sebesar $\Delta G = -9.2$ kcal/mol terhadap α -Amilase dan $\Delta G = -8.7$ kcal/mol terhadap α -Glukosidase (Ahmed et al., 2022). Hasil ini bahkan melampaui efikasi obat standar Acarbose, yang memiliki nilai ikatan -8.8 kcal/mol dan -7.4 kcal/mol terhadap enzim yang sama. Temuan ini menempatkan Allylcatechol sebagai kandidat inhibitor ganda (dual inhibitor) yang sangat menjanjikan untuk terapi Diabetes Tipe 2, yang stabilitasnya juga dikonfirmasi melalui simulasi Dinamika Molekul (Ahmed et al., 2022).

Terakhir, Shofi (2022) menunjukkan bahwa dua senyawa dari biji trembesi (*Albizia saman*) yaitu α -spinasterol dan palmitic acid berinteraksi stabil dengan reseptor GLP-1. Analisis ADMET memperlihatkan tingkat absorpsi usus $>90\%$, toksisitas rendah (LD_{50} 900–2000 mg/kg), serta tidak bersifat mutagenik maupun hepatotoksik (Shofi, 2022). Hal ini menunjukkan potensi biji trembesi sebagai sumber agonis GLP-1 alami yang aman dan efektif.

Secara keseluruhan, seluruh hasil penelitian tersebut menegaskan bahwa senyawa flavonoid, fenolat, terpenoid, dan glikosida dari tanaman obat Indonesia berpotensi sebagai inhibitor multi-target terhadap enzim dan reseptor penting dalam patogenesis diabetes tipe 2. Pendekatan in silico terbukti mempercepat proses identifikasi senyawa bioaktif, sekaligus memungkinkan prediksi toksisitas dan farmakokinetika secara awal. Walaupun pendekatan in silico memberikan hasil yang tampak potensial, diperlukan pembuktian lebih lanjut melalui pengujian in vitro dan in vivo guna menilai efektivitas biologis serta tingkat keamanannya dalam jangka panjang (Amin et al., 2025b; Shofi, 2022).

Dengan demikian, akumulasi bukti ilmiah ini mengindikasikan bahwa pengembangan fitoterapi berbasis bahan alam dapat menjadi strategi potensial untuk terapi diabetes melitus tipe 2. Sinergi antara pendekatan komputasi modern dan eksperimen biologis akan memperkuat dasar ilmiah dalam pemanfaatan tanaman obat Indonesia sebagai terapi komplementer yang efektif, aman, dan berkelanjutan.

Tantangan dan Implikasi Pengembangan Terapi Antidiabetes

Meskipun pendekatan *in silico* memberikan kemajuan signifikan dalam penemuan kandidat obat antidiabetes, masih terdapat sejumlah tantangan yang perlu diatasi sebelum hasil penelitian ini dapat diterapkan secara klinis. Tantangan utama terletak pada kesenjangan antara hasil simulasi komputasi dan respons biologis aktual di dalam tubuh. Energi ikatan yang rendah dalam uji docking tidak selalu menjamin aktivitas biologis tinggi, karena faktor-faktor seperti metabolisme, bioavailabilitas, dan stabilitas senyawa dalam sistem biologis dapat memengaruhi efektivitasnya (Amin et al., 2025b). Oleh karena itu, setiap temuan *in silico* harus dikonfirmasi melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memvalidasi mekanisme kerja serta keamanan farmakologinya.

Selain itu, sebagian besar senyawa alami memiliki kompleksitas struktural tinggi yang dapat mempersulit proses isolasi, sintesis, maupun standarisasi bahan baku. Hal ini berdampak pada konsistensi mutu dan dosis fitofarmaka yang akan dikembangkan (Hilma et al., 2020). Tantangan lainnya adalah kurangnya data farmakokinetika dan toksikologi yang komprehensif pada manusia, sehingga menghambat proses registrasi dan pengakuan regulatori terhadap produk fitoterapi antidiabetes (Shofi, 2022). Pendekatan multidisipliner antara bidang kimia komputasi, bioteknologi, dan farmasi klinik sangat diperlukan untuk mengintegrasikan hasil simulasi *in silico* ke dalam tahapan pra-klinik dan klinik secara sistematis.

Dari sisi implikasi, hasil penelitian *in silico* membuka peluang besar dalam pengembangan terapi antidiabetes berbasis bahan alam yang lebih efisien dan ramah lingkungan. Pemanfaatan tanaman lokal seperti kumis kucing, daun salam, kelor, brotowali, dan trembesi tidak hanya mendukung kemandirian bahan baku farmasi nasional tetapi juga berpotensi memperkuat industri fitofarmaka berbasis kekayaan hayati Indonesia. Identifikasi senyawa multi-target seperti luteolin, sinensetin, quercetin, dan 3,4-dicaffeoylquinic acid yang mampu berinteraksi dengan berbagai enzim diabetes menunjukkan bahwa pendekatan fitoterapi tidak hanya bersifat simptomatik, tetapi juga dapat menargetkan beberapa jalur patofisiologis sekaligus (Amin & Pitara, 2025).

Lebih jauh, penerapan metode *in silico* juga berimplikasi pada efisiensi biaya dan waktu dalam proses drug discovery. Penggunaan perangkat lunak seperti AutoDock, MVD, dan YASARA memungkinkan skrining ratusan senyawa alami hanya dalam waktu singkat, dibandingkan metode konvensional yang memerlukan waktu bertahun-tahun (Amin et al., 2024). Hal ini memberikan keuntungan strategis dalam mempercepat inovasi di bidang pengembangan obat berbasis alam, terutama untuk penyakit metabolik kronis seperti diabetes melitus tipe 2.

Secara keseluruhan, keberhasilan penerapan pendekatan *in silico* dalam penelitian antidiabetes memerlukan dukungan berkelanjutan dari aspek riset eksperimental, regulasi, dan industri. Kolaborasi lintas sektor antara akademisi, peneliti, pemerintah, dan industri farmasi menjadi kunci utama dalam mentranslasi hasil simulasi komputasi menjadi terapi fitofarmaka yang terbukti efektif dan aman. Dengan demikian, integrasi teknologi digital dalam penelitian bahan alam dapat menjadi tonggak penting menuju pengembangan terapi antidiabetes yang inovatif, berkelanjutan, dan berbasis potensi biodiversitas Indonesia.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Pendekatan *in silico* berperan penting dalam percepatan penemuan dan pengembangan terapi antidiabetes berbasis bahan alam. Senyawa flavonoid, fenolat, terpenoid, dan glikosida dari tanaman seperti kumis kucing, kelor, salam, brotowali, dan trembesi menunjukkan potensi sebagai inhibitor multi-target terhadap enzim penting pengatur glukosa. Metode molecular docking, ADMET prediction, dan systematic review efektif untuk menilai interaksi, farmakokinetika, dan toksisitas senyawa bioaktif. Namun, validasi *in vitro* dan *in vivo* tetap diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan. Diperlukan kolaborasi multidisipliner antara kimia komputasi, bioteknologi, dan farmasi klinik guna mewujudkan terapi antidiabetes alami yang efektif, aman, dan berkelanjutan, serta mendukung kemandirian farmasi nasional.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, atas segala bentuk dukungan, fasilitas, serta bimbingan yang telah diberikan selama proses penulisan artikel ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada seluruh dosen, rekan sejawat, dan pihak-pihak yang telah memberikan saran, masukan, serta motivasi yang sangat berarti dalam penyusunan kajian ini. Dukungan akademik dan lingkungan penelitian yang kondusif dari Universitas Bakti Tunas Husada menjadi faktor penting yang membantu penulis dalam menyelesaikan karya ilmiah ini dengan baik dan tepat waktu.

DAFTAR REFERENSI

- Ahmed, S., Ali, M. C., Ruma, R. A., Mahmud, S., Paul, G. K., Saleh, M. A., Alshahrani, M. M., Obaidullah, A. J., Biswas, S. K., Rahman, M. M., Rahman, M. M., & Islam, M. R. (2022). Molecular Docking and Dynamics Simulation of Natural Compounds from Betel Leaves (*Piper betle* L.) for Investigating the Potential Inhibition of Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase of Type 2 Diabetes. *Molecules*, 27(14), 4526. <https://doi.org/10.3390/molecules27144526>
- Amin, S., & Pitara, D. (2025). Potensi Kombinasi Senyawa Bioaktif Kumis Kucing dan Daun Yakon Sebagai Terapi Diabetes Mellitus: Studi In Silico dan Prediksi ADMET. *Journal of Public Health Science (JoPHS)*, 2(1).
- Amin, S., Aulia, M., Anjani, P. T., & Leandra, D. N. (2025). Literature Review: Pendekatan In Silico Potensi Senyawa dalam Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai Kandidat Antidiabetes. *Journal of Innovative and Creativity*, 5(3), 91–101.
- Amin, S., Dienia, W. S., Olivian, N. S., Aeni, S. Q., Nuraeni, T., & Padan, R. N. (2025). Aktivitas Senyawa Bioaktif Brotowali (*Tinospora crispa* L.) Sebagai Agen Antidiabetes: *Kajian Kimia Medisinal dan Molekuler Docking. Jurnal Ners*, 9(2), 2962–2968.
- Amin, S., Fauziah, G., Putri, N. A., & Azizah, F. (2025). Analisis In Silico Senyawa Bioaktif Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Kandidat Inhibitor Enzim Diabetes Tipe 2. *Journal of Innovative and Creativity*, 5(2), 240–245.
- Amin, S., Muhtar, N. L. N., Kaamilah, D., & Yulianingsih, T. S. (2024). Studi In Silico Senyawa Daun Salam Sebagai Antidiabetes Melalui Mekanisme Inhibitor SGLT-2. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia (JIMI)*, 4(1), 21–29. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4539>
- Famili, D. N., & Amin, S. (2025). Studi Docking In Silico Analisis Potensi Jahe (*Zingiber officinale* Roscoe) Sebagai Obat Pengganti Omeprazole Untuk Ibu Hamil. *Journal of Public Health Science (JoPHS)*, 2(2).
- Hasnat, H., Shompa, S. A., Richi, F. T., Aftab, N., & Akter, H. (2023). Bioactive Secondary Metabolites to Combat Diabetic Complications: Evidenced from in Silico Study. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 26(2), 167–184.
- Hilma, R., Gustina, N., & Syahri, J. (2020). Pengukuran Total Fenolik, Flavonoid, Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Daun Katemas (*Euphorbia heterophylla* L.) Secara In Vitro dan In Silico Melalui Inhibisi Enzim α -Glukosidase. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 16(2), 240–249. <https://doi.org/10.20961/alchemy.16.2.40087.240-249>
- Macalalad, M. A. B., & Gonzales, A. A., 3rd. (2023). In Silico Screening and Identification of Antidiabetic Inhibitors Sourced from Phytochemicals of Philippine Plants against Four Protein Targets of Diabetes (PTP1B, DPP-4, SGLT-2, and FBPase). *Molecules*, 28(14), 5301. PMID: 37513175

- Manojkumar, S., Thandeeswaran, M., Thangavel, S. K., Santhosh, K., Kumar, A. P., & Muthuvel, A. (2024). Phytochemical Screening, In Silico Molecular Docking, ADME Properties, and In Vitro Antioxidant, Anticancer, and Antidiabetic Activity of Marine Halophyte *Suaeda maritima*. *ACS Omega*, 9(10), 11200–11216. PMID: 38496978
- Olaokun, O. O., Mthembu, N., Shode, F. O., Sastri, V., & Singh, M. (2023). Antidiabetic Activity, Molecular Docking, and ADMET Properties of Compounds Isolated from Bioactive Ethyl Acetate Fraction of *Ficus lutea* Leaf Extract. *Molecules*, 28(23), 7717. PMID: 38067448
- Osman, W., Ali, L. A., Osman, M. A., & Hussein, A. M. (2021). In silico assessment of potential leads identified from *Bauhinia rufescens* Lam. as α -glucosidase and α -amylase inhibitors. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 41(2), 159–169. PMID: 32718219
- Oyeyemi, I. T., Olawepo, J. A., & Agofure, F. (2023). In silico prediction of the possible antidiabetic and anti-inflammatory effects of *Nymphaea lotus*. *Journal of Diabetes Research*, 2023, 36645154. PMID: 36645154
- Pangemanan, K., Bodhi, W., Datu, O. S., Fatimawali, Kalalo, M. J., & Windah, A. L. (2022). Uji Aktivitas Antidiabetes Daging Buah Alpukat Mentega (*Persea americana*) Sebagai Inhibitor Enzim Alfa Glukosidase Secara In Silico. *Pharmacy Medical Journal*, 5(2).
- Prakash, S. R. (2023). In Silico Molecular Docking of Phytochemicals for Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Pharmacy Practice*, 14(1), 1–6.
- Rao, M. M. V., Venkata Ramana, M., & Kumar, K. (2021). In silico analysis of a potential antidiabetic phytochemical from lichens: Erythrin. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 12(1), 58–63. PMID: 33442532
- Sharma, P., Joshi, T., Mathpal, S., Chandra, S., & Tamta, S. (2022). In silico identification of antidiabetic target for phytochemicals of *Aegle marmelos* and mechanistic insights by molecular dynamics simulations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(21), 10543–10560. PMID: 34503463
- Shofi, M. (2022). Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Biji Trembesi (*Samanea saman* (Jacq.) Merr) Sebagai Kandidat Obat Diabetes Mellitus. *Jurnal Pharma Bhakta*, 1(2).
- Swilam, N., Abu-Serie, M. M., Eltoum, N. E., Taha, M. H., & El-Hanafy, A. A. (2022). Antidiabetic Activity and In Silico Molecular Docking of Phenolic Constituents of a Flowering Whole-Plant Extract. *Molecules*, 27(11), 3505.
- Zainab, B., Shama, S., Saima, A., Waseem, K., Zeeshan, K., Tahir, M. A., & Qadri, I. (2020). In-silico molecular docking reveals that screened phytochemicals of *Moringa oleifera* were highly selective and showed strong interactions with mutated proteins of diabetes. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33(1), 263–270.