

## Studi Literatur *Molecular Docking* Senyawa Flavonoid Terhadap Peran Enzim CYP3A4

Mahirah Mardiyah\*<sup>1</sup>, Dessylva Maulud<sup>2</sup>, Moch Alif Haqi<sup>3</sup>,  
M. Brilyan Nurul Firdaus<sup>4</sup>, Linda Nur Rahmawati<sup>5</sup>, Laila  
Meirin Azzahra<sup>6</sup>, Mery Anjani<sup>7</sup>, Linda Purnama Sari<sup>8</sup>,  
Maharani Chyntia Dwiandati<sup>9</sup>, Lubna Khairunisa<sup>10</sup>,  
Muhamad Iqbal Rhamadianto<sup>11</sup>

<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi,  
Universitas Muhammadiyah Bandung, Indonesia  
e-mail: \*[diyahmahirah@gmail.com](mailto:diyahmahirah@gmail.com)

### Article Info

#### Article history:

Submission Mei 2025

Review Juli 2025

Accepted September 2025

### Abstrak

*Flavonoid merupakan metabolit yang dihasilkan dari senyawa dalam tumbuhan, Flavonoid adalah turunan dari 2-phenyl-benzyl- $\gamma$ -pyrone. Enzim CYP merupakan kumpulan enzim yang mengandung heme serta memiliki peran penting dalam proses metabolisme obat dan xenobiotik lainnya (biotransformasi fase I). Tujuan studi literatur ini untuk mengidentifikasi dan mengkaji peran enzim CYP3A4 dalam proses inhibisi atau induksi secara molecular docking melalui penggunaan senyawa flavonoid. Riset ini menggunakan metode studi literatur untuk mengumpulkan, menganalisis, dan mensintesis informasi dari riset sebelumnya. Hasil riset menunjukkan bahwa senyawa 3,8''-biapigenin memiliki aktivitas paling kuat dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 0,08  $\mu M$ , didukung oleh jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang tinggi serta energi bebas ikatan yang rendah. Berdasarkan analisis Lipinski rule, baicalein dan chrysin memiliki jumlah H donor dan akseptor yang rendah sehingga diprediksi memiliki permeabilitas dan absorpsi yang baik. Konformasi enzim CYP3A4 dengan senyawa flavonoid terbaik terdapat pada naringin dengan energi bebas ikatan -65,8 kkal/mol, menunjukkan kekuatan ikatan yang sangat kuat antara flavonoid dan CYP3A4. Dapat disimpulkan, senyawa 3,8''-biapigenin, chrysin, baicalein, dan naringin direkomendasikan sebagai kandidat pengembangan obat baru.*

**Kata kunci**—Molecular docking, CYP3A4, Flavonoid

Ucapan terima kasih: Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam studi literatur ini. Kami berterima kasih kepada bapak Muhamad Iqbal Rhamadianto atas bimbingan dan dukungan finansial yang diberikan untuk riset ini. Terakhir, kami ingin mengucapkan terima kasih kepada rekan-rekan penulis atas pengerjaan dan motivasi yang diberikan selama studi. Tanpa bantuan dan

### Abstract

*Flavonoids are metabolites derived from compounds found in plants. Flavonoids are derivatives of 2-phenyl-benzyl- $\gamma$ -pyrone. CYP enzymes are a group of enzymes containing heme that play an important role in the metabolism of drugs and other xenobiotics (phase I biotransformation). The purpose of this research was to identify and examine the role of the CYP3A4 enzyme in the inhibition or induction process through molecular docking using flavonoid compounds. This research used a literature review approach to collect, analyze, and synthesize information from previous studies. The results showed that the compound 3,8''-biapigenin showed the strongest activity with an  $IC_{50}$  value of 0.08  $\mu M$ , supported by a high number of hydrogen bond donors and acceptors and low bond free energy. Lipinski's rule analysis predicts that baicalein and chrysin have good permeability and absorption due to the low number of H-bond donors and acceptors. The optimal conformation of the CYP3A4 enzyme occurs with naringin, showing a very strong binding (free energy: -65.8 kcal/mol). It is concluded that 3,8''-biapigenin, chrysin, baicalein, and naringin are*

Mahirah Mardiyah\*<sup>1</sup>, Dessylva Maulud<sup>2</sup>, Moch Alif Haqi<sup>3</sup>, Vol 14 ( 3 ) 2025, pages 281-295

*dukungan dari semua pihak, recommended as candidates for the development of new drugs.*  
*studi literatur ini tidak dapat diselesaikan dengan baik.* **Keyword** – *Molecular docking, CYP3A4, Flavonoids*

DOI ....

©2020 Politeknik Harapan Bersama Tegal

---

Alamat korespondensi: [diyahmahirah@gmail.com](mailto:diyahmahirah@gmail.com)  
Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal  
Gedung A Lt.3. Kampus 1  
Jl. Mataram No.09 Kota Tegal, Kodepos 52122  
Telp. (0283) 352000  
E-mail: [parapemikir\\_poltek@yahoo.com](mailto:parapemikir_poltek@yahoo.com)

**p-ISSN: 2089-5313**  
e-ISSN: 2549-5062

## A. Pendahuluan

Flavonoid merupakan metabolit yang dihasilkan dari senyawa dalam tumbuhan. Senyawa tersebut adalah turunan dari 2-*phenyl-benzyl-γ-pyrone* dimana senyawa ini masuk kedalam turunan dari polifenol [1]. Flavonoid diklasifikasikan sebagai flavon, flavanone, flavonol, katekin, flavanol, kalkon dan antosianin [2]. Penggolongan dari flavonoid didasarkan pada perbedaan struktur terutama pada substitusi karbon pada gugus aromatik sentral dengan beragamnya aktivitas farmakologi yang ditimbulkan [3].

Flavonoid mempunyai tiga mekanisme kerja yaitu menurunkan pembentukan dan menghancurkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), serta mengatur dan melindungi dengan antioksidan. Dalam dunia medis, flavonoid mempunyai banyak peran diantaranya sebagai antikanker, antimikroba, antioksidan, antivirus, antiangiogenik, serta agen antiproliferatif [4]. Flavonoid memiliki aktivitas yang luas hanya saja pada flavonoid ketika digunakan memiliki potensi interaksi dengan metabolisme obat, contohnya dengan menginhibisi enzim sitokrom P450 3A4 di hati [5].

Enzim CYP merupakan kumpulan enzim yang mengandung heme serta memiliki peran penting dalam proses metabolisme obat dan xenobiotik lainnya (biotransformasi fase I) [6]. Enzim CYP terletak pada retikulum endoplasma sel di seluruh tubuh, tetapi enzim tersebut ditemukan paling banyak di hati. Enzim CYP dapat mengkatalisis berbagai reaksi, seperti reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis dan isomerasi. Reaksi yang paling umum dikatalisis oleh enzim CYP adalah reaksi oksidasi. Selain itu, enzim CYP juga terlibat dalam lebih dari 90% reaksi enzimatik [5], [7].

Berdasarkan hasil dari studi *molecular docking* di temukan berbagai flavonoid seperti baicalein, luteolin, scutellarein, dan myricetin dapat menghambat aktivitas CYP3A4 dengan tingkat efektivitas yang bervariasi tergantung pada struktur kimianya, khususnya keberadaan gugus katekol pada cincin B dan posisi gugus hidroksil. gugus katekol memberikan efek penghambatan yang kuat karena kemampuannya untuk berinteraksi secara erat dan spesifik dengan bagian yang esensial dari CYP3A4, sehingga

menurunkan efisiensi enzim dalam memetabolisme obat atau substrat lainnya [8].

Enzim CYP3A4 berperan penting dalam proses metabolisme obat. Enzim ini dikode oleh gen CYP3A4 yang terdapat pada kromosom 7q22.1 [9]. Enzim CYP3A4 merupakan enzim yang didistribusikan ke berbagai jaringan, tetapi enzim ini berada paling tinggi di hati dan usus. Enzim ini memiliki tanggung jawab untuk mengatasi sekitar 33% dari reaksi oksidasi dan reaksi reduksi. Enzim CYP3A4 diketahui sebagai enzim yang paling penting dalam proses metabolisme obat, di mana enzim ini dianggap terlibat dalam proses metabolisme lebih dari 50% obat. Mekanisme kerjanya bertanggung jawab untuk berpartisipasi dalam beberapa reaksi kimia dan sejumlah besar proses biotransformasi obat sehingga penghambatannya dapat mengganggu mekanisme fisiologis dan efektivitas pemberian suatu obat [5], [10].

Berdasarkan hasil dari studi *molecular docking* menunjukkan bahwa flavonoid seperti chrysin memiliki afinitas pengikatan yang tinggi terhadap enzim CYP3A4, dengan gugus B-ring yang berinteraksi dengan besi di pusat aktif enzim. Hasil riset juga menunjukkan bahwa chrysin dapat menjadi inhibitor kuat yang mungkin berinteraksi dengan obat-obatan lain yang digunakan. Senyawa chrysin banyak terdapat dalam propolis dan merupakan flavonoid utama ketiga dalam madu. Dari beberapa jenis senyawa flavonoid yang diuji, senyawa chrysin merupakan inhibitor CYP3A4 yang paling potensial. Jenis uji yang dilakukan pada beberapa senyawa flavonoid, yaitu uji kinetika enzim, uji hemoglobin yang digunakan untuk menentukan ikatan kovalen dari zat antara bagian reaktif ke bagian protoporfirin dari heme dan uji penghambatan Pseudo-Irreversibel [11].

Kekurangan pada riset yang di atas, sangat terbatasnya bukti eksperimental dan klinis terkait spesifisitas, bioavailabilitas dan relevansi klinisnya dalam interaksi obat. Berdasarkan riset Zhang dkk., (2021), dinyatakan bahwa chrysin memiliki bioavailabilitas oral yang sangat rendah karena metabolisme cepat, ekskresi yang efisien dan siklus enterohepatik [11], [12].

Untuk mengatasi beberapa permasalahan

tersebut maka perlu dilakukan formulasi dan teknologi berupa peningkatan kelarutan, stabilitas, dan absorpsi dari chrysin. Selain itu dapat juga dilakukan pembuatan prodrug strategi atau mendesain prodrug chrysin yang lebih stabil, kemudian diubah menjadi bentuk aktif setelah dilakukan absorpsi [11].

Tujuan studi literatur ini, yakni untuk mengidentifikasi dan mengkaji peran enzim CYP3A4 dalam proses inhibisi atau induksi secara *molecular docking* melalui penggunaan senyawa flavonoid. Dengan pembahasan yang komprehensif terhadap peran enzim CYP3A4 dalam mengembangkan obat yang aman dan efektif digunakan. Demikian studi ini diharapkan dapat memberikan kontribusi baru pada pemahaman secara spesifik di bidang farmakologi, kimia medisinal, dan farmakokinetika.

## B. Metode

Riset ini dilakukan dengan metode studi literatur. Studi literatur merupakan suatu kegiatan riset yang memanfaatkan data sekunder yang diperoleh dari berbagai sumber kepustakaan atau literatur yang relevan. Melalui pendekatan ini, para peneliti dapat mengumpulkan, menganalisis, dan menyintesis informasi yang telah dipublikasikan oleh peneliti lain untuk membangun pemahaman yang lebih mendalam tentang topik yang diteliti [13], [14]

Jenis riset ini adalah studi literatur yang dilakukan melalui penelusuran artikel riset yang sudah terpublikasi. Sumber data yang digunakan adalah dari Google Scholar dan PubMed, NCBI dan lain-lain dengan rentang waktu antara tahun 2015-2025. Kata kunci yang dipakai adalah “Enzim CYP3A4”, “*Cytochrome P450*”, “*Molecular Docking*”. Kriteria inklusi adalah Enzim CYP3A4, *cytochrome p450*, *molecular docking*, jurnal ber-ISSN, artikel yang dipublikasi tahun 2015-2025, dapat diakses *full text* [15].

Agar kredibilitas metode meningkat, ditetapkan kriteria eksklusi seperti artikel yang tidak berkaitan dengan topik penelitian, tidak tersedia dalam format *full text*, atau

tidak dipublikasikan di jurnal yang bereputasi. Keterbatasan literatur yang digunakan mencakup variasi metode *molecular docking* di setiap studi, perbedaan tingkat kedalaman analisis senyawa yang terkadang tidak menyeluruh yang memerlukan perbandingan dengan sumber lain, serta adanya penelitian yang masih dalam tahap awal atau jarang dilakukan dalam sepuluh tahun terakhir, sehingga referensi ilmiah menjadi terbatas. Dengan memperhatikan kriteria inklusi, eksklusi, serta batasan literatur tersebut, analisis dalam studi ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih objektif dan menyeluruh, yang akan dibahas lebih lanjut pada bagian Hasil dan Pembahasan

Kriteria literatur yang telah diseleksi dan kemudian digunakan sebagai riset adalah literatur yang telah terindeks SCOPUS dari rentang Q1-Q4 dan SINTA dengan rentang terindeks mulai dari SINTA 1-5. Studi literatur yang digunakan bersumber dari jurnal nasional maupun internasional, dengan jurnal internasional yang lebih diutamakan sebagai acuan literatur. Selain itu, untuk membantu dalam analisis *molecular docking* secara spesifik maka digunakan sumber data seperti RCSB PDB yang dapat menyediakan struktur 3D protein untuk studi lebih lanjut. Keterbatasan dari riset ini terletak pada akses data yang kurang menunjang studi, subjektivitas dalam interpretasi, hingga keterbatasan dalam menguji hipotesis.

## C. Hasil dan Pembahasan

Dari berbagai literatur yang menggunakan metode *molecular docking*, dirincikan dalam Tabel 1. yang akan dianalisis meliputi energi bebas ikatan (*Gibbs energy*), nilai  $IC_{50}$ , dan ikatan hidrogen pada masing-masing senyawa. Konformasi dilakukan dengan membandingkan tiap senyawa untuk menentukan aktivitasnya sebagai inhibitor/induktor terhadap peran CYP3A4 di dalam tubuh manusia. Hal ini akan menentukan adanya prediksi mekanisme kerja tiap senyawa sebagai pengembangan obat baru di masa mendatang [16].

**Tabel 1.** Hasil *Molecular Docking* Beberapa Senyawa Flavonoid Terhadap Enzim CYP3A4

Senyawa Bahan	$IC_{50}$	Jumlah Ikatan	Energi Bebas Ikatan	Pustaka
---------------	-----------	---------------	---------------------	---------

Alam		Hidrogen (Donor & Akseptor)	(kkal/mol)	
3,8''-biapigenin	0.08 $\mu\text{M}$	Donor: 6 Akseptor: 10	-37.8	[17], [18], [19]
Bilobetin	12,9 $\mu\text{M}$	Donor: 5 Akseptor: 10	(Tidak ditemukan)	[18], [20], [21], [22], [23], [24]
Quercetin	35.5 $\mu\text{M}$ & 20.9 $\mu\text{M}$	Donor: 5 Akseptor: 7	-7.57	[21], [22], [23], [24]
Naringin	33.3 $\pm$ 1.07 $\mu\text{M}$	Donor: 8 Akseptor: 14	-65,8	[19], [22], [25], [26]
Hesperidin	<i>Non inhibition</i>	Donor: 8 Akseptor: 15	-8.28	[21], [22], [27]
Baicalein	15,95 $\mu\text{M}$ & 18,38 $\mu\text{M}$	Donor: 3 Akseptor: 5	-5,8	[28], [29], [30]
Luteolin	31 $\pm$ 10 $\mu\text{M}$	Donor:7 Akseptor: 11	-8.80	[31], [32]
Herbasetin	32 $\pm$ 8 $\mu\text{M}$	Donor: 5 Akseptor: 7	-8.00	[32], [33]
Chrysin	0,6 $\pm$ 0,5 $\mu\text{M}$	Donor: 2 Akseptor: 4	-7,85	[34], [35]
Acacetin	10,9 $\pm$ 0,3 $\mu\text{M}$	Donor: 2 Akseptor: 5	22,6	[19], [34], [36]

### Judul Artikel 1: Dietary Inhibitors of CYP3A4 Are Revealed Using Virtual Screening by Using a New Deep-Learning Classifier

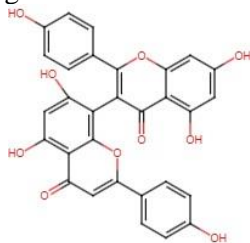
Pada riset yang dilakukan oleh Guttman & Kerem (2022) menggunakan metode KNIME *analytics* platform 4.0.3 pada data yang dipublikasikan tentang potensi penghambatan CYP3A4 oleh banyak senyawa untuk membangun model prediksi (model aktivitas DeepChem) [18]. Model ini digunakan untuk menyaring senyawa alami yang ada dalam makanan. Nilai operasi penerima AUC dari kurva karakteristik adalah 0,97. Indeks ambang batas yang bernilai 0,7 untuk menyeimbangkan *trade-off* antara spesifitas tinggi dan sejumlah besar molekul hit. Spesifitas dari model ditemukan sebesar 0,997, sensitivitasnya adalah 0,551, MCC

(*Matthew's correlation coefficient*) adalah 0,7, dan EF (*Enrichment Factor*) adalah 5,871 menggunakan ambang batas dan memvalidasi dengan set validasi eksternal memperoleh hasil uji berdasarkan penyaringan virtual berbasis data FoodDB dari 68.900 senyawa unik. Basis data yang dikurasi disaring menggunakan model baru, yang menghasilkan identifikasi 136 senyawa aktif (indeks  $\geq$  0,7). Kualitas model komputasi yang digunakan sama baiknya dengan kualitas data. Untuk pengujian secara eksternal, digunakan data *in vitro* *berthroughput* tinggi berdasarkan uji tunggal yang seragam. Kekurangannya pada metode ini, yakni terbatas atau tidak adanya ketersediaan komersial dari produk alami senyawa-senyawa uji [37].

Dilakukan penyaringan tambahan dengan

kriteria *Lipinski's Rule of five* untuk menspesifikasikan senyawa yang ingin diperoleh. Didapatkan 3 senyawa utama yang berpotensi sangat kuat terhadap  $IC_{50}$ , salah satunya adalah 3,8''-biapigenin bernilai  $IC_{50} = 0.08 \mu M$ . Senyawa 3,8''-biapigenin merupakan turunan flavonoid dari jenis biflavonoid yang terdapat 2 unit flavon (fenilbenzopiron) yang terikat melalui ikatan C-C atau C-O-C. Strukturnya terdiri dari dimer dan apigenin. Sedangkan senyawa rutin memiliki aktivitas penghambat CYP3A4 yang lemah dengan nilai  $IC_{50} = 45 \mu M$ . Dilanjutkan pengujian kapasitas penghambatan *in vitro* yang mendapati senyawa bilobetin (jenis biflavonoid) sebagai inhibitor CYP3A4 memperoleh indeks prediksi  $IC_{50} = 0,81$ , dengan nilai  $IC_{50} = 12,9 \mu M$ .

Senyawa 3,8''-biapigenin memiliki  $IC_{50}$  terendah dibanding yang lain karena gaya interaksi yang dimiliki sangat kuat untuk membentuk ikatan hidrogen, ikatan van der Waals, atau interaksi hidrofobik yang lebih stabil dengan residu asam amino enzim. Struktur molekul dimer yang unik memiliki afinitas kuat sehingga sulit terlepas [38]. Aktivitasnya menunjukkan penghambatan 50% suatu target terutama CYP3A4.



**Gambar 1.** Struktur senyawa 3,8''-biapigenin [39]

Dari hasil tersebut dapat diungkapkan bahwa bilobetin adalah flavonoid yang merupakan kelompok utama produk alami yang banyak dikonsumsi dalam sebagian besar diet dan khususnya sebagai obat tradisional yang diberikan bersamaan dengan obat konvensional. Asupan flavonoid rata-rata adalah 330 mg/hari di Amerika Serikat dan 430 mg/hari di Eropa. Jumlah ini secara umum dianggap aman, tetapi harus dinilai ulang berdasarkan data baru mengenai penghambatan CYP3A4 dan potensi gangguan metabolisme fase I serta interaksi makanan-obat yang mungkin terjadi selama pemberian obat. Bilobetin menunjukkan berbagai sifat farmakologis, seperti sifat

antioksidan, antikanker, antibakteri, antijamur, anti radang, dan antivirus; ia juga mendorong diferensiasi osteoblas. Selain itu, ia memiliki sifat anti adipogenesis dan anti obesitas serta efek penghambatan signifikan pada aktivitas trombin. Sifat-sifat tersebut memperkuat alasan bilobetin menjadi salah satu kandidat yang baik untuk pengembangan obat atau sebagai suplemen tradisional untuk pengobatan konvensional. Dengan mempertimbangkan hal ini, bukti eksperimental mengenai kemampuan bilobetin untuk menghambat CYP3A4 usus menjadi sangat relevan [18], [40].

Berdasarkan jumlah ikatan hidrogen sebagai donor dan akseptor pada senyawa berupa 3,8''-biapigenin dan bilobetin menunjukkan perbedaan yang mirip di mana perbedaannya terletak pada nilai ikatan hidrogen donor berselisih 1. Jumlah hidrogen donor menunjukkan adanya kelarutan yang baik atau tidak untuk melewati membran permeabel dalam proses absorpsi dan permeabilitas. Senyawa bilobetin memiliki tingkat permeabilitas dan penyerapan yang sedikit lebih baik dibandingkan 3,8''-biapigenin dalam pengembangan obat baru untuk menginhibisi CYP3A4 dalam proses metabolisme dikarenakan pendonor H berada pada Lipinski *rule* yang tepat  $< 5$ . Keduanya memiliki senyawa H akseptor yang tepat dengan jumlah masing-masing 10 yang masih sesuai dengan Lipinski *rule*. Sedangkan, energi bebas ikatan yang tercantum dari berbagai literatur hanya ditemukan 3,8''-biapigenin sehingga perlu adanya studi docking lebih lanjut untuk melihat interaksi antara senyawa bilobetin dengan CYP3A4 untuk membandingkan ikatan ligan-reseptor yang paling baik [41], [42].

## **Judul Artikel 2: Potential Herb–Drug Interactions in the Management of Age-Related Cognitive Dysfunction**

Hasil riset yang dilakukan Auxtero dkk., (2021) di mana pengaruh obat dan herbal dalam pengaruh disfungsi kognitif terkait usia, karakterisasi flavonoid pada riset menunjukkan bahwa flavonoid menempati urutan ke-3 sebagai senyawa kimia bioaktif nontrofik dengan dengan nilai kontribusi relatifnya, yaitu (21%) flavonoid memiliki potensi signifikan untuk mempengaruhi

aktivitas enzim CYP3A4, baik sebagai penghambat (inhibitor) maupun, dalam beberapa kasus, sebagai penginduksi (inducer) atau substrat [22]. Jenis flavonoid tertentu seperti quercetin, naringin, dan hesperidin disebutkan bahwa senyawa ini memiliki efek yang bervariasi terhadap CYP3A4. Misalnya pada quercetin, dikenal sebagai penghambat kuat berbagai isoenzim CYP, termasuk CYP3A4. Penghambatan enzim CYP3A4 oleh flavonoid bisa menyebabkan kadar obat yang menjadi substrat enzim tersebut meningkat di dalam plasma. Hubungan timbal balik ini antara flavonoid dan obat menghasilkan konsentrasi obat yang lebih tinggi dalam aliran darah. Hal ini terjadi ketika flavonoid bertindak sebagai penghambat (inhibitor) enzim CYP3A4, sehingga memperlambat metabolisme obat yang merupakan substrat enzim ini. Kondisi ini dapat menyebabkan obat menjadi kurang efektif atau bahkan meningkatkan konsentrasi obat dan risiko toksisitas. Selain itu aktivitas Flavonoid yang menginduksi CYP3A4, yang mempercepat metabolisme obat sehingga konsentrasi obat dalam darah bisa **menurun** di bawah ambang batas terapeutik yang diperlukan, di mana hal ini menyebabkan obat tidak memberikan efek terapi.

Hasil riset yang dilakukan oleh Ashour dkk., (2017) terkait Inhibisi Aktivitas *Cytochrome P450* (CYP3A4) oleh Ekstrak dari 57 Tanaman yang Digunakan dalam *Tradisional Chinese Medicine* (TCM), dengan metode yang digunakan berupa uji luminesensi untuk melihat penghambatan aktivitas sitokrom P450 [24]. Berdasarkan hasil  $IC_{50}$  yang telah didapatkan, quercetin menunjukkan adanya aktivitas sitotoksik berbagai variasi tergantung pada jenis sel target. Untuk sel kanker serviks manusia HeLa, nilai  $IC_{50}$  quercetin adalah  $35.5 \pm 1.1 \mu M$ . Sementara itu, pada sel fibroblas murine non-kanker NIH-3T3, nilai  $IC_{50}$  quercetin tercatat sebesar  $20.9 \pm 0.9 \mu M$ . Perbandingan nilai  $IC_{50}$  ini mengindikasikan bahwa Quercetin murni menunjukkan efek sitotoksik yang lebih tinggi pada sel NIH-3T3 (non-kanker) dibandingkan dengan sel HeLa (kanker), yang berarti quercetin mungkin kurang selektif terhadap sel kanker pada konsentrasi yang diuji [43].

Riset yang telah dilakukan ini juga

bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas quercetin melalui modifikasi struktural guna meningkatkan aksinya dalam sel. Turunan quercetin yang disintesis kemudian diuji untuk aktivitas antioksidan dan sitotoksiknya. Hasilnya menunjukkan bahwa beberapa turunan, terutama ester terasetilasi, ditemukan memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih baik pada sel HeLa daripada molekul aslinya (quercetin). Meskipun quercetin asli menunjukkan kemampuan penghambatan pertumbuhan sel, modifikasi pada struktur molekulnya, terutama melalui asetilasi (lipofilisasi), terbukti dapat meningkatkan aktivitas sitotoksiknya pada sel kanker [24]

Riset yang telah dilakukan Eom dkk., (2021) yang berfokus pada efek antioksidan dan analgesik naringin melalui penghambatan selektif *Transient Receptor Potential Vanilloid Member 1* (TRPV1). Melalui riset ini menunjukkan bahwa naringin memiliki nilai  $IC_{50}$  sebesar  $33.3 \pm 1.07 \mu M$  terhadap TRPV1, yang mengindikasikan bahwa senyawa ini cukup poten dalam menghambat 50% aktivitas reseptor tersebut. Sebagai perbandingan, *capsazepine*, antagonis TRPV1 yang dikenal, menunjukkan  $IC_{50}$  sebesar  $10.1 \pm 0.02 \mu M$ . Naringin ditemukan secara selektif menghambat arus masuk yang distimulasi oleh capsaicin pada oosit *Xenopus*, dengan mekanisme aksi yang reversibel dan tergantung konsentrasi. Selain itu, studi ini mengidentifikasi residu asam amino D471 dan N628 pada TRPV1 terlibat dalam pengikatan naringin, memberikan data molekuler tentang interaksi antara naringin dan targetnya. Temuan ini menunjukkan bahwa naringin memiliki karakteristik yang mirip dengan antagonis selektif model, sehingga menjadikan senyawa ini sebagai kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan analgesik baru yang menargetkan TRPV1 [26].

Berbeda dengan hesperidin yang ditemukan tidak memiliki nilai inhibisi terhadap aktivitas antioksidan. Riset Yim dkk., (2020) menunjukkan adanya nilai energi bebas ikatan terendah terhadap enzim CYP3A4 manusia adalah hesperidin ( $-8,28$  kkal/mol) dibandingkan senyawa lain yang diujikan. Semakin rendah dan negatif nilainya, energi yang dibutuhkan juga

semakin sedikit ketika berikatan sehingga berpotensi menciptakan ikatan yang kuat dengan reseptor [21].

### **Judul Artikel 3: How Plant Polyhydroxy Flavonoids Can Hinder the Metabolism of Cytochrome 3A4**

Pada riset Vieira dkk., (2025) tentang bagaimana polihidroksi flavonoid tumbuhan dapat menghambat metabolisme sitokrom 3A4 menunjukkan pada studi *docking* terhadap tiga flavonoid paling aktif yang ditemukan dalam uji inhibisi CYP3A4 secara *in vitro*, yaitu baicalein, luteolin, dan herbasetin. Struktur kristal CYP3A4 yang digunakan adalah PDB ID 2V0M yang mengandung inhibitor ketokonazol sebagai pembanding. *Docking* dilakukan menggunakan AutoDock Vina dengan protein sebagai struktur kaku dan ligan (flavonoid) sebagai struktur fleksibel untuk menemukan posisi dan afinitas pengikatan terbaik di situs aktif enzim yang mencakup domain pengikatan substrat dan gugus heme. Hasil *docking* menunjukkan bahwa baicalein dan scutellarein memiliki afinitas pengikatan yang kuat, sebanding dengan obat antifungi dan antivirus yang dikenal menghambat CYP3A4. Nilai energi bebas pengikatan (*binding free energy*) yang rendah mengindikasikan interaksi yang stabil dan kuat antara flavonoid dan situs aktif CYP3A4. Adapun peran gugus hidroksil yaitu pada posisi C6, C7, dan C8 di cincin A serta C3' di cincin B flavonoid sangat penting untuk pengikatan. Gugus-gugus ini membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino di sekitar situs aktif, seperti Arg-105, Ser-119, dan Arg-212, serta berinteraksi melalui gaya van der Waals dan  $\pi$ - $\pi$  *stacking* dengan residu fenilalanin dan gugus heme. Salah satunya *vicinal hydroxyls* (gugus hidroksil berdekatan) pada baicalein dan scutellarein berperan penting dalam menempatkan molekul flavonoid secara optimal dalam kantong katalitik enzim. Hal ini meningkatkan stabilitas kompleks enzim-inhibitor dan menghambat aktivitas katalitik CYP3A4. Selain itu, dilakukan perbandingan antara flavonoid dengan obat-obatan penghambat CYP3A4 seperti ketokonazol, yang menegaskan potensi flavonoid sebagai inhibitor enzim ini. Ketokonazol sendiri

memiliki  $IC_{50}$  sekitar 1.1  $\mu$ M, lebih kuat dari flavonoid, namun flavonoid tetap menunjukkan aktivitas penghambatan yang signifikan di rentang 15-40  $\mu$ M [30].

Berdasarkan hasil riset tersebut maka *molecular docking* mengilustrasikan bahwa flavonoid menghambat CYP3A4 dengan cara menempati situs aktif enzim, menghalangi akses substrat metabolik ke gugus heme yang merupakan pusat katalitik. Interaksi hidrogen dan  $\pi$ - $\pi$  *stacking* dengan residu protein dan gugus heme menstabilkan kompleks ini, sehingga mengurangi aktivitas *monooxygenase* CYP3A4. Posisi dan jumlah gugus hidroksil sangat menentukan potensi penghambatan. Flavonoid dengan gugus hidroksil di posisi C6, C7, C8 dan C3' lebih efektif karena mampu membentuk interaksi hidrogen yang kuat dan menempatkan molekul dalam orientasi yang menguntungkan di situs aktif. Karena CYP3A4 memetabolisme lebih dari 50% obat yang beredar, penghambatan oleh flavonoid dapat memodulasi metabolisme obat, meningkatkan konsentrasi plasma obat yang dimetabolisme CYP3A4, sehingga berpotensi meningkatkan efek terapeutik maupun toksisitasnya. Studi *docking* ini membantu memahami dasar molekuler interaksi tersebut dan penting untuk evaluasi potensi interaksi makanan-obat. *Docking* molekuler menggunakan protein kaku dan simulasi statis, sehingga tidak sepenuhnya menggambarkan dinamika enzim dan ligan dalam kondisi fisiologis. Studi lanjutan seperti simulasi dinamika molekuler dan uji *in vitro/in vivo* diperlukan untuk mengkonfirmasi mekanisme penghambatan dan efek farmakologis flavonoid [30].

Hubungan antara energi bebas ikatan, ikatan hidrogen, dan  $IC_{50}$  pada senyawa baicalein, luteolin, dan herbasetin dengan CYP3A4. Jika energi semakin negatif (di bawah nol) menunjukkan bahwa interaksi antara ligan dengan enzim CYP3A4 berlangsung secara spontan dan stabil. Semakin negatif nilai  $\Delta G$ , semakin kuat dan spontan interaksi tersebut, yang berarti ligan lebih efektif mengikat enzim target. Faktor-faktor yang mempengaruhi energi gibbs, yaitu interaksi ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan interaksi van der Waals. Jika semakin banyak ikatan hidrogen yang

terbentuk antara lutein dan residu asam amino pada enzim CYP3A4, maka interaksi menjadi lebih kompleks dan stabil. Ikatan hidrogen berkontribusi secara signifikan terhadap stabilitas kompleks ligan-enzim, sehingga meningkatkan afinitas pengikatan. Namun, kapasitas ikatan hidrogen yang terlalu tinggi juga dapat mempengaruhi penyerapan ligan dalam tubuh karena memerlukan energi lebih besar untuk proses tersebut. Kemudian  $IC_{50}$  berperan menghambat 50% aktivitas enzim CYP3A4. Nilai  $IC_{50}$  yang rendah menunjukkan inhibitor yang lebih efektif, seperti halnya pada nilai  $IC_{50}$  baicalein. Baicalein memiliki energi bebas ikatan yang lebih tinggi dibandingkan luteolin dan herbasetin. Namun, luteolin memiliki interaksi stabil dengan CYP3A4 (energi Gibbs negatif dan ikatan hidrogen cukup) yang lebih baik dibandingkan baicalein dan herbasetin sehingga hal ini menunjukkan adanya kemungkinan baru menjadi kandidat aktivitas inhibisi CYP3A4 [44], [45].

Berikut keterbatasan-keterbatasan dari metode yang digunakan dalam hasil riset di atas:

1. Studi Kasus Klinis (*Case Reports*) memiliki keterbatasan hanya melaporkan dua kasus klinis individual, sehingga hasilnya tidak dapat digeneralisasi untuk populasi pasien yang lebih luas. Kekurangannya tidak ada kelompok kontrol sehingga sulit menentukan sebab-akibat secara definitif antara konsumsi senyawa alami dan kejadian efek samping atau interaksi obat. Studi ini lebih bersifat observasional dan deskriptif, sehingga rentan terhadap bias selection dan reporting.
2. *Medication Review* (MedRev) oleh Apoteker Klinis memiliki keterbatasan bergantung pada data yang dilaporkan oleh pasien tentang konsumsi produk alami, sehingga mungkin ada underreporting atau ketidakakuratan data. Kekurangannya aktivitas MedRev belum terstandarisasi di semua negara dan rumah sakit, sehingga hasilnya bisa bervariasi tergantung pada pelaksana. Metode ini sangat bergantung pada keahlian apoteker dan waktu yang tersedia, yang mungkin tidak dapat mencakup seluruh populasi pasien.
3. Metode Penilaian Interaksi Metabolik dan Farmakokinetik (berfokus pada CYP3A4) yang memiliki keterbatasan data mengenai interaksi senyawa alami dengan enzim CYP3A4 yang tidak konsisten, dan banyak berasal dari studi *in vitro* atau hewan, sehingga relevansi klinisnya perlu dikonfirmasi lebih lanjut. Kekurangannya variabilitas bioavailabilitas dan kompleksitas komposisi produk alami (kombinasi beberapa senyawa) menyulitkan penilaian interaksi yang akurat. Tidak ada pengukuran konsentrasi obat dan marker metabolisme secara langsung pada pasien dalam studi ini.
4. Model Sandpile *Dynamics* pada Jaringan (Sandpile Model) memiliki keterbatasan: Model sandpile adalah model yang sangat disederhanakan dan idealisasi yang tidak menggambarkan secara detail kompleksitas fisik jaringan energi nyata seperti aliran listrik yang mengikuti hukum Ohm dan Kirchhoff. Kekurangannya berupa tidak adanya pertimbangan aspek fisik dari sistem nyata, sehingga hasil simulasi mungkin tidak mencerminkan dinamika kegagalan yang sebenarnya dalam sistem infrastruktur seperti jaringan listrik.
5. Pendekatan *Multitype Branching Process* memiliki keterbatasan: Pendekatan ini mengasumsikan bahwa jaringan bersifat lokal tree-like (berstruktur seperti pohon tanpa banyak siklus pendek), padahal jaringan nyata (misalnya jaringan listrik) memiliki sedikit clustering yang bisa mempengaruhi akurasi model. Kekurangannya teknik ini tidak bisa secara tepat menghitung distribusi ukuran avalanche besar karena fungsi generating-nya memiliki singularitas pada tak hingga, sehingga metode asimptotik standar gagal untuk kasus multitype. Metode ini bergantung pada asumsi sparsitas dan skala jaringan yang cukup besar

untuk mendekati tree-like, yang tidak selalu terpenuhi dalam realitas.

6. Simulasi Numerik dengan Jaringan Ideal dan Jaringan Berdasarkan Data Nyata memiliki keterbatasan: Simulasi ini masih menggunakan jaringan yang disederhanakan (random regular *graphs*) yang tidak sepenuhnya mencerminkan semua fitur topologi dan heterogenitas jaringan asli. Kekurangannya jumlah interkoneksi dan tingkat beban yang diatur secara statis tanpa adaptasi perilaku jaringan atau operator sistem nyata yang dapat mengubah konfigurasi selama gangguan.
7. Metode Numerik untuk Menyelesaikan Persamaan Konsistensi Diri (Iterasi, Formula Integral *Cauchy*, *Lagrange Inversion*) memiliki keterbatasan: Metode ini memungkinkan kalkulasi distribusi tepat untuk peristiwa kecil tapi kurang efektif untuk peristiwa besar (*large cascades*) yang menjadi fokus utama studi. Kekurangannya tidak ada rumus tertutup untuk fungsi generating yang diperlukan untuk teknik asimptotik; keterbatasan komputasi membatasi ketelitian hasil terutama pada peristiwa besar yang langka.

#### **Artikel 4: The Inhibitory Effect of Flavonoid Aglycones on the Metabolic Activity of CYP3A4 Enzyme**

Pada riset Mustapic dkk., (2018) menunjukkan bahwa dari semua senyawa yang diuji flavonoid akasetin, apigenin, chrysin, dan pinocembrin terbukti dapat menghambat aktivitas enzim CYP3A4 pada manusia dengan konsentrasi 1 $\mu$ m. Pada riset Kondža dkk., (2020) dilakukan uji penghambatan enzim CYP3A4 melalui karakterisasi kinetika penghambatan, penentuan nilai IC<sub>50</sub>, konstanta penghambatan (KI) dan laju penghambatan (*kinact*). Hasil pengujian menunjukkan bahwa senyawa yang memiliki penghambatan terkuat adalah chrysin dengan hasil IC<sub>50</sub> 0,6  $\mu$ M, konstanta penghambatan 0,6  $\mu$ M, konstanta laju penghambatan 0,065 menit<sup>-1</sup>, efikasi penghambatan 0,108 menit<sup>-1</sup>  $\mu$ M<sup>-1</sup>. Dalam studi *molekular docking*

molekuler sebelumnya ditemukan bahwa dalam bentuk molekul netral chrysin menunjukkan daya afinitas yang lebih kuat terhadap enzim CYP3A4, hal ini memungkinkan cincin B pada struktur chrysin terpapar terhadap besi yang berada di pusat aktif enzim. Perbedaan struktur kimia berpengaruh terhadap aktivitas penghambatan enzim, hal ini ditunjukkan oleh nilai akasetin dan apigenin lebih besar dari chrysin karena akasetin dan apigenin memiliki gugus metoksi dan hidroksi pada posisi 4' cincin B. Oksigen pada posisi tersebut dapat berinteraksi dengan ion besi pada situs aktif enzim, yang menyebabkan penghambatan enzim secara reversibel melalui mekanisme sebagai ligan. Interaksi ini cenderung mengurangi efektivitas penghambatan dibandingkan dengan chrysin, sehingga menghasilkan nilai IC<sub>50</sub> akasetin dan apigenin yang lebih tinggi [46].

Berdasarkan hasil pengamatan terhadap nilai energi bebas ikatan, senyawa chrysin menunjukkan nilai energi ikatan yang stabil (kuat) dibandingkan dengan senyawa acacetin karena senyawa chrysin memiliki nilai energi bebas ikatan yaitu sebesar -7,85 kkal/mol sedangkan senyawa akasetin memiliki nilai energi bebas ikatan sebesar 22,6 kkal/mol. Nilai energi ikatan pada senyawa menunjukkan kestabilan dalam pengikatan ligan terhadap reseptor. Energi ikatan yang lebih rendah (lebih negatif) mencerminkan kestabilan ikatan yang lebih tinggi antara protein dan ligan, sehingga kompleks yang terbentuk akan menjadi lebih kuat dan interaksi ligan dengan reseptor akan berlangsung lebih lama [47].

Efek kemoprotektif semakin banyak diteliti dan diyakini bahwa chrysin memiliki efek yang baik dalam menginduksi apoptosis. Riset *in vitro* yang dilakukan menunjukkan bahwa chrysin memiliki potensi efek positif terhadap berbagai jenis kanker termasuk kanker serviks, kanker prostat, leukemia, kanker payudara, dan kanker usus besar. Chrysin diketahui mampu menghambat aktivitas enzim sitokrom CYP3A4 berdasarkan uji dengan menggunakan 7-*benzyloxymethyloxy-3-cyano-coumarin* sebagai substrat penanda dan menghasilkan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 95  $\pm$  31  $\mu$ m. Namun, ketika testosteron digunakan sebagai substrat

penanda, nilai  $IC_{50}$  tercatat lebih rendah, yaitu  $0,9 \mu\text{M}$ , nilai tersebut serupa dengan hasil riset yang dilakukan Kondža dkk., (2020) yang menunjukkan nilai  $0,6 \pm 0,5 \mu\text{M}$  [34].

Pada riset Mustapic dkk., (2018) terdapat kekurangan berupa ketidakjelasan dalam penentuan kinetika terperinci dan langkah-langkah spesifik dari siklus katalitik enzim CYP3A4 yang dipengaruhi oleh beberapa inhibitor yang teridentifikasi, termasuk peran produk perantara reaktif potensialnya. Meskipun jenis penghambatan seperti inhibisi yang tidak dapat dipulihkan telah diidentifikasi pada penelitian tersebut menyatakan perlunya studi lanjutan terhadap senyawa seperti chrysin dimethyleter, isorhamnetin, pinocembrin, dan tangeretin untuk memahami kinetika inaktivasi dan langkah siklus katalitik yang lebih rinci pada sitokrom P450 dan 3A4. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme penghambatan pada tingkat kinetik yang lebih mendalam masih belum sepenuhnya dipahami dan memerlukan penelitian lebih lanjut [48].

Studi ini mencantumkan 10 senyawa turunan flavonoid yang telah diujikan sebelumnya berdasarkan uji *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico*. Masing-masing dari senyawa menunjukkan nilai yang beragam terhadap penghambatan antioksidan melalui  $IC_{50}$ , jumlah H donor dan akseptor, dan energi bebas ikatan. Flavonoid memiliki aktivitas penghambatan yang baik terhadap enzim sehingga jika dilihat dari 10 senyawa di atas, 3,8"-biapigenin menjadi yang paling baik dengan nilai terendah sebesar  $0,08 \mu\text{M}$ . Flavonoid berpotensi sebagai obat pencegah stres oksidatif. Antioksidan adalah senyawa yang melindungi sel terhadap efek oksidatif spesies oksigen reaktif. Keseimbangan yang terganggu karena radikal bebas akan mengganggu spesies oksigen reaktif dan antioksidan akan menghasilkan stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel yang terkait dengan berbagai penyakit seperti diabetes, kanker, CVD, hasil riset lain untuk dijadikan acuan

#### D. Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan di atas, senyawa 3,8"-biapigenin menunjukkan aktivitas  $IC_{50}$  terbaik sebesar  $0,08 \mu\text{M}$ . Senyawa chrystin dan baicalein secara

gangguan neurodegeneratif, dan penuaan. Selain itu, dapat merusak banyak molekul dan protein biologis merupakan target penting dari cedera sel. Antioksidan mengganggu sistem penghasil radikal dan meningkatkan fungsi antioksidan endogen, melindungi sel dari kerusakan oleh radikal bebas. Hal ini memungkinkan 3,8"-biapigenin untuk digunakan sebagai kandidat antioksidan yang dapat dikembangkan lebih lanjut [49].

Dari hasil analisis berdasarkan Lipinski *rule* terhadap jumlah H donor dan akseptor, didapatkan senyawa yang memiliki nilai paling baik, yaitu senyawa baicalein dan chrysin. Nilai H donor dan akseptor yang rendah menunjukkan bahwa permeabilitas dan absorpsinya dapat meningkat sehingga membran sel dapat dilewati dengan mudah. Senyawa yang mudah diabsorpsi akan membutuhkan energi yang lebih sedikit serta akan mencapai target biologis dengan cepat. Kedua senyawa ini sangat mungkin dikembangkan untuk menjadi obat oral karena bioavailabilitas yang dihasilkan juga akan lebih baik. Namun, perlu diperhatikan risiko interaksi hidrogen yang lemah dengan target reseptor dapat memengaruhi afinitas dan selektivitas obat. Maka dari itu, perlu perhatian khusus untuk meminimalkan potensi tersebut terjadi saat pengembangan obat baru nantinya [50].

Konformasi enzim CYP3A4 dengan senyawa flavonoid yang paling baik berada di nilai  $-65,8 \text{ kkal/mol}$  pada senyawa naringin. Nilai paling rendah yang didapatkan merujuk pada kekuatan ikatan antara reseptor dengan ligan. Ikatan flavonoid dan CYP3A4 berarti sangat kuat ditunjukkan dengan nilai energi bebas ikatan (Gibbs energy) yang rendah dan berada di rentang nilai dominan negatif. Semakin rendah energinya, semakin sedikit energi yang dibutuhkan untuk mengikat suatu reseptor. Dengan demikian, senyawa tersebut memungkinkan sebagai kandidat penghambat enzim CYP3A4 [51].

farmakokinetik paling baik didasarkan pada Lipinski *rule*. Chrystin memiliki 2 H donor dan 4 akseptor, sedangkan baicalein dengan 3 H donor dan 5 akseptor. Jumlah H donor dan akseptor yang rendah menunjukkan potensi permeabilitas dan absorpsinya dapat meningkat sehingga

membran sel dapat dilewati dengan mudah.

Sifat-sifat tersebut memudahkan absorpsi karena energi yang dibutuhkan lebih sedikit sehingga target biologis tercapai dengan cepat. Sedangkan, naringin menunjukkan energi bebas ikatan terendah sebesar -65,8 kkal/mol. Dengan demikian, senyawa 3,8"-biapigenin, chrystin, baicalein, dan naringin direkomendasikan sebagai kandidat pengembangan obat baru dengan aktivitas antioksidan atau antikanker. Namun, diperlukan riset lebih lanjut untuk memvalidasi keamanan, efikasi, dan toksisitas senyawa-senyawa tersebut sebelum tahap pengujian secara klinis.

Tantangan yang perlu dihadapi dalam pengembangannya, yaitu sangat terbatasnya bukti eksperimental dan klinis terkait spesifisitas, bioavailabilitas dan relevansi klinisnya dalam interaksi obat sehingga perlu dilakukan formulasi dan teknologi berupa peningkatan kelarutan, stabilitas, dan absorpsi. Selain itu, dapat dilakukan pembuatan prodrug strategi atau mendesain prodrug yang lebih stabil, kemudian diubah menjadi bentuk aktif setelah dilakukan absorpsi.

#### Daftar Pustaka

- [1] S. Liga, C. Paul, and F. Péter, "Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques," Jul. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/plants12142732.
- [2] A. N. Panche, A. D. Diwan, and S. R. Chandra, "Flavonoids: An overview," Jan. 08, 2016, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/jns.2016.41.
- [3] T. yang Wang, Q. Li, and K. shun Bi, "Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate," Jan. 01, 2018, *Shenyang Pharmaceutical University*. doi: 10.1016/j.ajps.2017.08.004.
- [4] I. Ayu Putu Widiastriani, N. N. W. Udayani, G. A. Putri Triansyah, N. P. E. Mahita Kumari Dewi, N. L. W. Eva Wulandari, and A. A. S. Sri Prabandari, "Artikel Review: Peran Antioksidan Flavonoid dalam Menghambat Radikal Bebas," *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, vol. 6, no. 2, Sep. 2024, doi: 10.37311/jsscr.v6i2.27055.
- [5] M. Kondža, I. Brizić, and S. Jokić, "Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro," Mar. 01, 2024, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/biomedicines12030644.
- [6] D. A. Sychev *et al.*, "The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo," May 08, 2018, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/DDDT.S149069.
- [7] A. Rudik, A. Dmitriev, A. Lagunin, D. Filimonov, and V. Poroikov, "Computational Prediction of Inhibitors and Inducers of the Major Isoforms of Cytochrome P450," *Molecules*, vol. 27, no. 18, Sep. 2022, doi: 10.3390/molecules27185875.
- [8] C. S. P. Vieira, M. Freitas, A. Palmeira, E. Fernandes, and A. N. Araújo, "How Plant Polyhydroxy Flavonoids Can Hinder the Metabolism of Cytochrome 3A4," 2025, doi: 10.3390/biomedicines.
- [9] M. Tantawy, J. M. Collins, and D. Wang, "Genome-wide microRNA profiles identify miR-107 as a top miRNA associating with expression of the CYP3As and other drug metabolizing cytochrome P450 enzymes in the liver," *Front Pharmacol*, vol. 13, Aug. 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.943538.
- [10] D. Iacopetta *et al.*, "Impact of Cytochrome P450 Enzymes on the Phase I Metabolism of Drugs," May 01, 2023, *MDPI*. doi: 10.3390/app13106045.
- [11] M. Kondža, M. Bojić, I. Tomić, Ž. Maleš, V. Rezić, and I. Čavar, "Characterization of the cyp3a4 enzyme inhibition potential of selected flavonoids," *Molecules*, vol. 26, no. 10, 2021, doi: 10.3390/molecules26103018.
- [12] R. Zhang *et al.*, "Synthesis and biological evaluation of the novel chrysin prodrug for non-alcoholic fatty liver disease treatment," *Front Pharmacol*, vol. 15, 2024, doi: 10.3389/fphar.2024.1336232.
- [13] Mellyisa, Imatufah, N. M. Laili, S. Y. Mushawwir, and D. D. Wulandari, "SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: BAHAYA SENYAWA AKRILAMIDA PADA MAKANAN YANG DIOLAH DENGAN SUHU

- TINGGI,” Surabaya, Dec. 2022. Accessed: Jun. 30, 2025. [Online]. Available: <https://conferences.unusa.ac.id/index.php/NCU2020/article/view/631>
- [14] H. Munandar *et al.*, “Pendekatan Etnokimia dalam Pendidikan Kimia: Literature Review Terhadap Berbagai Metode dan Penerapannya,” *Pentagon : Jurnal Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam*, no. 2, 2024, [Online]. Available: <https://sinta.kemdikbud.go.id/>;
- [15] Y. Hariani, “PENGARUH PAPARAN BAHAN KIMIA TERHADAP KESEHATAN REPRODUKSI PADA PEKERJA 2023 : Literature Review,” *Babul Ilmi\_Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan*, vol. 15, no. 1, pp. 95–111, Jun. 2023, doi: <https://doi.org/10.36729/bi.v15i1.1066>.
- [16] A. I. Sari and Y. Herdiana, “REVIEW: FORMULASI NANOEMULSI TERHADAP PENINGKATAN KUALITAS OBAT,” *Farmaka*, vol. 16, no. 1, pp. 247–254, 2018, doi: <https://doi.org/10.24198/jf.v16i1.17464>.
- [17] National Center for Biotechnology Information., “3,8’-Biapigenin,” PubChem Compound Summary for CID 10414856.
- [18] Y. Guttman and Z. Kerem, “Dietary Inhibitors of CYP3A4 Are Revealed Using Virtual Screening by Using a New Deep-Learning Classifier,” *J Agric Food Chem*, vol. 70, no. 8, pp. 2752–2761, Mar. 2022, doi: [10.1021/acs.jafc.2c00237](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c00237).
- [19] R. Caspi *et al.*, “The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes - a 2019 update,” *Nucleic Acids Res*, vol. 48, no. 1, pp. 4445–453, 2020.
- [20] National Center for Biotechnology Information, “Bilobetin,” PubChem Compound Summary for CID 5315459.
- [21] S. K. Yim *et al.*, “Screening of Human CYP1A2 and CYP3A4 Inhibitors from Seaweed In Silico and In Vitro,” *Mar Drugs*, vol. 18, no. 12, Dec. 2020, doi: [10.3390/MD18120603](https://doi.org/10.3390/MD18120603).
- [22] M. D. Auxtero, S. Chalante, M. R. Abade, R. Jorge, and A. I. Fernandes, “Potential herb–drug interactions in the management of age-related cognitive dysfunction,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 1, pp. 1–70, Jan. 2021, doi: [10.3390/pharmaceutics13010124](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010124).
- [23] National Center for Biotechnology Information, “Quercetin,” PubChem Compound Summary for CID 5280343.
- [24] M. L. Ashour, F. S. Youssef, H. A. Gad, and M. Wink, “Inhibition of cytochrome P450 (CYP3A4) activity by extracts from 57 plants used in traditional Chinese medicine (TCM),” *Pharmacogn Mag*, vol. 13, no. 50, pp. 300–308, Apr. 2017, doi: [10.4103/0973-1296.204561](https://doi.org/10.4103/0973-1296.204561).
- [25] National Center for Biotechnology Information., “Naringin,” PubChem Compound Summary for CID 442428.
- [26] S. Eom *et al.*, “Antioxidative and analgesic effects of naringin through selective inhibition of transient receptor potential vanilloid member 1,” *Antioxidants*, vol. 11, no. 1, Jan. 2022, doi: [10.3390/antiox11010064](https://doi.org/10.3390/antiox11010064).
- [27] National Center for Biotechnology Information, “Hesperidin.”
- [28] National Center for Biotechnology Information, “Baicalein,” PubChem Compound Summary for CID 5281605.
- [29] X. Chen *et al.*, “Effects of baicalein and fangchinoline on abemaciclib metabolism in vivo and in vitro and molecular docking analysis,” *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 18, no. 1, Jan. 2025, doi: [10.1016/j.arabjc.2024.106073](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.106073).
- [30] C. S. P. Vieira, M. Freitas, A. Palmeira, E. Fernandes, and A. N. Araújo, “How Plant Polyhydroxy Flavonoids Can Hinder the Metabolism of Cytochrome 3A4,” 2025, doi: [10.3390/biomedicines](https://doi.org/10.3390/biomedicines).
- [31] National Center for Biotechnology Information, “Luteolin,” PubChem Compound Summary for CID 5280445.
- [32] B. Li *et al.*, “Imaging lutein and zeaxanthin in the human retina with confocal resonance Raman microscopy”, doi: [10.1073/pnas.1922793117/-/DCSupplemental](https://doi.org/10.1073/pnas.1922793117/-/DCSupplemental).
- [33] National Center for Biotechnology Information, “Herbacetin,” PubChem Compound Summary for CID 5280544.
- [34] M. Kondža, H. Rimac, Ž. Maleš, P. Turčić, I. Čavar, and M. Bojić, “Inhibitory Effect of Acacetin, Apigenin, Chrysin and Pinocembrin on Human Cytochrome P450 3A4,” *Croatica Chemica Acta*, vol. 93, no. 1, Jul. 2020, doi: [10.5562/CCA3652](https://doi.org/10.5562/CCA3652).
- [35] R. Prasiska Wulandari *et al.*, “Indonesian

- Journal of Chemical Science In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Therapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2,” 2023. [Online]. Available: <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>
- [36] National Center for Biotechnology Information, “Acacetin,” PubChem Compound Summary for CID 5280442.
- [37] Y. Guttman and Z. Kerem, “Dietary Inhibitors of CYP3A4 Are Revealed Using Virtual Screening by Using a New Deep-Learning Classifier,” *J Agric Food Chem*, vol. 70, no. 8, pp. 2752–2761, Mar. 2022, doi: 10.1021/acs.jafc.2c00237.
- [38] D. Winy *et al.*, “Bioinformatics and Molecular Docking Study of Amentoflavone and 3,8-Biapigenin as Inhibitors on Cervical Cancer Proteins,” 2023. doi: <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev14iss2pp105-116>.
- [39] Chemspace, “CSSB00025756425 (In-Stock Building Blocks),” <https://chemspace.com/CSSB00025756425-E980F6?resultsHash=wk4621>.
- [40] Noor-E-Tabassum *et al.*, “Ginkgo biloba: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications,” 2022, *Hindawi Limited*. doi: 10.1155/2022/8288818.
- [41] R. K. Tekade, *Dosage Form Design Parameters Volume II*, II. 2018.
- [42] I. Kurnia Klara *et al.*, “ACTA VETERINARIA INDONESIA Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada Reseptor  $\alpha$ -Amilase Sebagai Antihiperqlikemik,” 2023, [Online]. Available: [http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/ac\\_tavetindones](http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/ac_tavetindones)
- [43] M. L. Ashour, F. S. Youssef, H. A. Gad, and M. Wink, “Inhibition of cytochrome P450 (CYP3A4) activity by extracts from 57 plants used in traditional Chinese medicine (TCM),” *Pharmacogn Mag*, vol. 13, no. 50, pp. 300–308, Apr. 2017, doi: 10.4103/0973-1296.204561.
- [44] M. Safithri, S. Miantika, and L. Ambarsari, “In Silico Analysis of Red Betel (*Piper crocatum*) Active Compounds as Xanthine Oxidase Inhibitors,” *Current Biochemistry*, vol. 9, pp. 51–62, 2022, doi: <http://dx.doi.org/10.29244/cb.9.2.1>.
- [45] S. Orzetti and P. Baldo, “Toxicity Derived from Interaction between Natural Compounds and Cancer Therapeutic Drugs Metabolized by CYP3A4: Lessons Learned from Two Clinical Case Reports,” *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 21, Nov. 2023, doi: 10.3390/ijms242115976.
- [46] D. Š. Mustapic, Ž. Debeljak, Ž. Maleš, and M. Bojic, “The inhibitory effect of flavonoid aglycones on the metabolic activity of CYP3A4 enzyme,” *Molecules*, vol. 23, no. 10, Oct. 2018, doi: 10.3390/molecules23102553.
- [47] T. Z. A. D. Putri, R. P. Findrayani, M. Isrul, and N. Lolok, “Studi Molecular Docking Senyawa Kimia Dari Herba Putri Malu (*Mimosa pudica*) Terhadap Inhibisi Enzim A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus,” *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, vol. 3, no. 4, pp. 225–233, Aug. 2024, doi: 10.54883/jpmw.v3i4.104.
- [48] D. Š. Mustapic, Ž. Debeljak, Ž. Maleš, and M. Bojic, “The inhibitory effect of flavonoid aglycones on the metabolic activity of CYP3A4 enzyme,” *Molecules*, vol. 23, no. 10, Oct. 2018, doi: 10.3390/molecules23102553.
- [49] A. N. Panche, A. D. Diwan, and S. R. Chandra, “Flavonoids: An overview,” Jan. 08, 2016, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/jns.2016.41.
- [50] I. W. Sari, J. Junaidin, and D. Pratiwi, “STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* B.) PADA RESEPTOR  $\alpha$ -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2,” *Jurnal Farmagazine*, vol. 7, no. 2, p. 54, Aug. 2020, doi: 10.47653/farm.v7i2.194.
- [51] J. Na’imah and A. L. Nasyanka, “Potensi Flavonoid Dalam Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Antiinflamasi Secara In Silico,” *Fullerene Journal of Chemistry*, vol. 9, no. 1, p. 8, Apr. 2024, doi: 10.37033/fjc.v9i1.598.

