



e-ISSN : 2621-4660, p-ISSN : 1979-004X

Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada
Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi

Home page : https://ejurnal.universitas-bth.ac.id/index.php/P3M_JKBTH/index



Network Pharmacology Dan Profil Fitokimia Metabolit Dominan *Clitoria ternatea* L. Sebagai Kandidat Obat Antidiabetik

Network Pharmacology And Phytochemical Profiling Of Dominant Metabolites Of Clitoria ternatea L. As Antidiabetic Drug Candidates

Syaiful Prayogi^{1*}, Baedi Mulyanto² Mega Kartikasari³, Ilva Maulin⁴, Tsaniatul Mahbubah⁵, Lukman Hakim⁶

^{1,2,4,5}Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban

^{3,6}Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kesehatan Universitas Harapan Bangsa

* E-mail: syaifulprayogimfarm@gmail.com

ABSTRAK

Clitoria ternatea L. merupakan tanaman obat yang diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder dengan aktivitas biologis potensial, namun informasi mengenai kandidat metabolit yang paling prospektif sebagai antidiabetik masih terbatas. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi metabolit dominan bunga telang dan mengevaluasi potensinya sebagai kandidat obat antidiabetik melalui pendekatan komputasi yang mengintegrasikan analisis profil fitokimia, prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas, serta *network pharmacology*. Penelitian dilakukan secara *in silico* menggunakan data metabolit yang diperoleh dari literatur ilmiah dan basis data kimia publik. Evaluasi *drug-likeness* dan ADMET dilakukan menggunakan SwissADME, pkCSM, dan ProTox-3.0, sedangkan prediksi target protein, analisis interaksi protein, dan pemetaan jalur biologis dilakukan menggunakan SwissTargetPrediction, STRING, dan Cytoscape. Hasil penelitian mengidentifikasi Ternatin C5, clitorin, manghaslin, astragalin, dan genistein sebagai metabolit dominan bunga telang. Di antara metabolit tersebut, genistein menunjukkan karakteristik farmakokinetik paling baik, ditandai dengan tidak adanya pelanggaran terhadap Lipinski's Rule of Five, prediksi absorpsi gastrointestinal yang tinggi, serta toksisitas akut yang rendah. Analisis *network pharmacology* mengungkapkan bahwa target utama metabolit meliputi AKT1, PPAR γ , TNF, IL6, DPP4, dan HSD11B1 yang berperan dalam jalur PI3K-Akt, insulin signaling, AMPK signaling, dan PPAR signaling. Integrasi seluruh hasil menunjukkan bahwa genistein memiliki potensi terbesar sebagai kandidat antidiabetik multitarget karena mengombinasikan profil farmakokinetik yang baik dengan kemampuan memodulasi protein-protein kunci yang terlibat dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2. Temuan ini memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan lebih lanjut genistein sebagai *lead compound* antidiabetik berbasis bahan alam.

Kata Kunci: *Clitoria ternatea* L.; type 2 diabetes mellitus; genistein; ADMET; *network pharmacology*

ABSTRACT

Clitoria ternatea L. is a medicinal plant recognized for its rich diversity of secondary metabolites with promising biological activities. However, information regarding the most promising metabolites as antidiabetic candidates remains limited. This study aimed to identify the dominant metabolites of *C. ternatea* flowers and evaluate their potential as antidiabetic drug candidates through an integrated computational approach combining phytochemical profiling, pharmacokinetic and toxicity prediction, and network pharmacology. An *in silico* study was conducted using metabolite data compiled from published literature and publicly available chemical databases. Drug-likeness, pharmacokinetic

properties, and toxicity were assessed using SwissADME, pkCSM, and ProTox-3.0, while potential protein targets, protein–protein interaction networks, and biological pathway enrichment were analyzed using SwissTargetPrediction, STRING, and Cytoscape. The analysis identified Ternatin C5, clitorin, manghaslin, astragalin, and genistein as the dominant metabolites of *C. ternatea*. Among these compounds, genistein exhibited the most favorable pharmacokinetic profile, characterized by compliance with Lipinski's Rule of Five, high predicted gastrointestinal absorption, and low acute toxicity. Network pharmacology analysis revealed that the principal targets included AKT1, PPARG, TNF, IL6, DPP4, and HSD11B1, which are involved in key signaling pathways associated with type 2 diabetes mellitus, including PI3K-Akt, insulin, AMPK, and PPAR signaling pathways. Integrative analysis demonstrated that genistein possesses the greatest potential as a multitarget antidiabetic candidate by combining favorable pharmacokinetic characteristics with the ability to modulate multiple key proteins involved in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. These findings provide a scientific basis for the further development of genistein as a natural-product-derived lead compound for antidiabetic drug discovery.

Keywords: *Clitoria ternatea* L.; type 2 diabetes mellitus; genistein; ADMET; network pharmacology

Diterima: 25 Juni 2026

Direview: 20 Juli 2026

Diterbitkan: 15 Agustus 2026

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh resistensi insulin, penurunan fungsi sel β pankreas, inflamasi, dan stres oksidatif, serta menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia (Dludla et al., 2023). *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa jumlah penyandang diabetes di dunia telah mencapai 589 juta orang pada tahun 2024 dan diperkirakan terus meningkat dalam dua dekade mendatang, sehingga menempatkan DMT2 sebagai prioritas utama riset dan intervensi kesehatan global (*International Diabetes Federation*, 2025). Kompleksitas patogenesis DMT2 menunjukkan bahwa pendekatan terapeutik yang hanya menarget satu protein sering kali belum mampu memberikan kontrol metabolik yang optimal. Oleh karena itu, strategi penemuan obat modern semakin mengarah pada pendekatan multi target, yang dirancang untuk memodulasi beberapa protein dan jalur biologis utama secara simultan, termasuk jalur (*Phosphatidylinositol 3-Kinase–Protein Kinase B*) PI3K-Akt, (*AMP-Activated Protein Kinase*) AMPK, (*Advanced Glycation End Products–Receptor for Advanced Glycation End Products*) AGE-RAGE, dan *insulin signaling* yang berperan sentral dalam homeostasis glukosa dan sensitivitas insulin (Mózsik & others, 2023).

Produk alam menjadi salah satu sumber paling potensial dalam penemuan obat dewasa ini. Analisis komprehensif dan integratif menunjukkan bahwa lebih dari separuh obat baru memiliki hubungan struktural baik langsung maupun tidak langsung dengan metabolit sekunder tumbuhan, mikroorganisme, maupun organisme laut (Newman & Cragg, 2020). Dalam konteks tersebut, *Clitoria ternatea* L. atau bunga telang, merupakan tanaman tropis yang sangat menarik karena kaya akan antosianin terasilasi dari kelompok ternatin, flavonol glikosida seperti clitorin dan manghaslin, serta berbagai senyawa fenolik lain yang diketahui memiliki aktivitas antidiabetik, neuroprotektif, antioksidan, dan antiinflamasi (Multisona et al., 2023; Vidana Gamage et al., 2021). Beberapa penelitian eksperimental menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang mampu menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki profil lipid, serta mengurangi stres oksidatif dan inflamasi pada model hewan diabetes. Meskipun demikian, mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas tersebut, terutama keterlibatan target protein dan jalur pensinyalan biologis, masih belum dipahami secara komprehensif (Multisona et al., 2023; Widowati et al., 2023).

Meskipun profil fitokimia *C. ternatea* telah banyak dilaporkan, sebagian besar penelitian masih bersifat deskriptif dan berfokus pada identifikasi senyawa atau pengujian aktivitas biologis ekstrak kasar secara umum. Penelitian yang secara sistematis memprioritaskan metabolit dominan berdasarkan kelimpahan relatif, karakteristik farmakokinetik, keamanan, dan relevansi biologis terhadap target penyakit masih sangat terbatas (Multisona et al., 2023). Selain itu, belum tersedia kajian integratif yang mengevaluasi parameter *drug-likeness*, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) metabolit utama *C. ternatea* menggunakan *platform* komputasi modern seperti pkCSM dan ProTox-3.0 (Banerjee & others, 2022; Pires et al., 2015). informasi

mengenai sifat fisikokimia, *drug-likeness*, farmakokinetik, dan toksisitas sangat penting dalam proses penemuan obat modern untuk menyaring senyawa yang tidak hanya aktif secara biologis, tetapi juga memiliki probabilitas keberhasilan yang tinggi pada tahap pengembangan praklinik sebagai *lead compound* (Daina et al., 2017; Pires et al., 2015).

Pendekatan *network pharmacology* telah berkembang sebagai metode sistem biologi yang mampu menjelaskan interaksi multi-komponen dan multi-target dari senyawa bahan alam secara terintegratif. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi protein target potensial, hubungan antartarget, serta jalur biologis utama yang terlibat dalam efek farmakologis suatu tanaman obat (Hopkins, 2008; Zhang & others, 2023). Berdasarkan telaah literatur yang dilakukan, kajian yang mengintegrasikan profil fitokimia, prediksi *absorption, distribution, metabolism, excretion*, dan *toxicity* (ADMET), serta *network pharmacology* untuk memetakan secara sistematis potensi metabolit dominan *Clitoria ternatea* sebagai kandidat antidiabetik masih sangat terbatas. Keterbatasan pendekatan integratif tersebut menyebabkan proses prioritisasi metabolit bioaktif belum sepenuhnya mempertimbangkan keseimbangan antara kelimpahan senyawa, karakteristik farmakokinetik, keamanan, dan relevansi biologis terhadap target penyakit. Padahal, integrasi informasi fitokimia, ADMET, dan *network pharmacology* merupakan strategi yang semakin banyak diterapkan dalam penemuan obat berbasis produk alam untuk meningkatkan efisiensi seleksi *lead compound* sebelum dilakukan *molecular docking* maupun validasi eksperimental (Daina et al., 2017; Pires et al., 2015; Zhang & others, 2023).

Penelitian ini diharapkan dapat melengkapi informasi mengenai potensi metabolit dominan *Clitoria ternatea* sebagai kandidat antidiabetik melalui integrasi analisis profil fitokimia, prediksi ADMET, dan *network pharmacology*. Hasil yang diperoleh berupa karakterisasi metabolit, evaluasi sifat farmakokinetik dan toksisitas, serta identifikasi target biologis yang relevan diharapkan dapat mendukung proses prioritisasi kandidat *lead compound* untuk penelitian lanjutan. Meskipun aspek fitokimia dan aktivitas biologis *C. ternatea* telah banyak dilaporkan, penerapan ketiga pendekatan tersebut secara terpadu terhadap metabolit dominan masih relatif terbatas, sehingga penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan bukti ilmiah dalam pengembangan kandidat antidiabetik berbasis bahan alam.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi *in silico* komputasi dengan pendekatan integratif yang menggabungkan tiga tahapan utama, yaitu profil fitokimia, prediksi sifat farmakokinetik dan toksikologi, serta *network pharmacology*. Desain ini dipilih untuk menyaring secara rasional metabolit dominan *Clitoria ternatea* L. yang tidak hanya memiliki kelimpahan tinggi dalam tanaman, tetapi juga memenuhi kriteria *drug-likeness*, memiliki profil keamanan yang baik, dan berpotensi memodulasi target-target molekuler yang relevan dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Strategi integratif telah banyak digunakan dalam penelitian penemuan obat berbasis bahan alam karena mampu meningkatkan efisiensi prioritisasi senyawa sebelum dilakukan validasi eksperimental (Banerjee & others, 2022; Daina et al., 2017).

Alat dan Bahan

Alat utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat keras yang digunakan adalah satu unit komputer sistem operasi Windows 10 64-bit, prosesor Intel Core i7, memori RAM 16 GB, dan koneksi internet stabil untuk mengakses basis data daring. Pengolahan data tabular dilakukan menggunakan *Microsoft Excel*. Visualisasi grafik dan pembuatan gambar dilakukan menggunakan bantuan Chat GPT. Analisis *drug-likeness* dan farmakokinetik dilakukan menggunakan SwissADME (Daina et al., 2017). Prediksi parameter ADMET dan toksisitas dilakukan menggunakan pkCSM (Pires et al., 2015) dan ProTox-3.0 (Banerjee et al., 2022). Prediksi target molekuler dilakukan menggunakan SwissTargetPrediction (Gfeller & others, 2014). Basis data penyakit yang digunakan meliputi GeneCards dan DisGeNET. Analisis interaksi protein–protein dan *network pharmacology* dilakukan menggunakan STRING Database dan Cytoscape (D & others, 2023).

Bahan penelitian berupa data metabolit dominan bunga *Clitoria ternatea* yang diperoleh dari publikasi ilmiah terindeks Scopus/PubMed dan basis data kimia publik, khususnya PubChem, KNApSACk, dan NPASS. Metabolit yang digunakan sebagai objek analisis meliputi senyawa golongan antosianin terasilasi (misalnya Ternatin C5, Ternatin C3, dan Ternatin C4), flavonol glikosida (clitorin, manghaslin, astragalin), serta isoflavon (genistein) yang telah dilaporkan sebagai komponen dominan dan relevan secara farmakologis (Vidana Gamage et al., 2021; Multisona et al., 2023). Data gen yang

terkait dengan diabetes melitus tipe 2 diperoleh dari GeneCards dan DisGeNET menggunakan kata kunci yang relevan dengan *type 2 diabetes mellitus*.

Identifikasi Metabolit

Tahap awal penelitian dilakukan melalui identifikasi metabolit dominan bunga *C. ternatea* berdasarkan telaah sistematis literatur terindeks Scopus/PubMed dan penelusuran basis data kimia publik, yaitu PubChem, KNApSACk, dan NPASS. Informasi yang diekstraksi meliputi nama senyawa, PubChem CID, canonical SMILES, kelas kimia, dan data kelimpahan relatif apabila tersedia dari studi LC-MS/MS atau HPLC. Senyawa yang secara konsisten dilaporkan sebagai komponen mayor, seperti ternatin, clitorin, manghaslin, dan genistein, ditetapkan sebagai kandidat untuk analisis lanjutan. Tahap ini bertujuan memastikan bahwa senyawa yang dievaluasi benar-benar merepresentasikan komponen bioaktif utama tanaman, bukan hanya metabolit minor yang secara biologis kurang relevan (Vidana Gamage et al., 2021). Struktur molekul setiap senyawa kemudian dikonversi ke format canonical SMILES untuk analisis lanjut.

Analisis *Drug-Likeness*, Profil Farmakokinetik, dan Toksisitas

Senyawa dalam format canonical SMILES dianalisis menggunakan SwissADME untuk mengevaluasi *drug-likeness* dan parameter farmakokinetik. Parameter yang dikaji meliputi kepatuhan terhadap *Lipinski's Rule of Five*, absorpsi gastrointestinal, permeabilitas sawar darah-otak (BBB), *bioavailability score*, dan potensi interaksi terhadap enzim sitokrom P450. SwissADME merupakan platform yang banyak digunakan karena mengintegrasikan model prediksi yang tervalidasi untuk menilai kelayakan pengembangan molekul kecil sebagai kandidat obat (Daina et al., 2017). Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan pkCSM dan ProTox-3.0. pkCSM digunakan untuk memprediksi parameter toksikologi seperti hepatotoksitas dan toksisitas akut oral berbasis *graph-based signatures* (Pires et al., 2015). ProTox-3.0 digunakan untuk memperkirakan nilai LD₅₀ oral dan mengklasifikasikan senyawa ke dalam enam kelas toksisitas menurut sistem *Globally Harmonized System* (GHS) (Banerjee et al., 2022). Senyawa dengan profil *drug-likeness* yang baik, absorpsi oral tinggi, dan toksisitas rendah diprioritaskan untuk analisis target biologis.

Prediksi Protein Target dan Analisis *Network Pharmacology*

Prediksi target protein dilakukan menggunakan SwissTargetPrediction. Platform ini memanfaatkan kemiripan struktural dan pendekatan kimioinformatika untuk memprediksi protein target potensial dari molekul kecil. Target dengan probabilitas prediksi tertinggi dikompilasi dan dideduplikasi untuk setiap metabolit. Gen-gen yang berkaitan dengan DMT2 dikumpulkan dari GeneCards dan DisGeNET. Irisan antara target prediksi metabolit dan gen penyakit ditentukan menggunakan diagram Venn untuk memperoleh target kandidat yang paling relevan secara biologis (Daina et al., 2017; Piñero et al., 2020; Stelzer et al., 2016).

Analisis *network pharmacology* dilakukan dengan membangun jaringan senyawa > target > penyakit menggunakan Cytoscape. Interaksi protein–protein (PPI) dievaluasi menggunakan STRING dengan batas minimum *confidence score* 0,700. Parameter topologi seperti *degree centrality* dan *betweenness centrality* digunakan untuk mengidentifikasi *hub genes* yang berperan sentral dalam jaringan (D & others, 2023). Selanjutnya, analisis pengayaan *Gene Ontology* (GO) dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) dilakukan untuk mengidentifikasi proses biologis dan jalur sinyal utama yang terlibat, dengan nilai signifikansi ditetapkan pada *adjusted p-value* < 0,05 (Kanehisa et al., 2023; Shannon et al., 2003; Szklarczyk et al., 2023; Tang et al., 2015).

Pendekatan ini banyak digunakan dalam penelitian *network pharmacology* karena memungkinkan identifikasi target molekuler potensial secara sistematis sebelum dilakukan validasi melalui *molecular docking* maupun pengujian eksperimental, sehingga meningkatkan efisiensi proses penemuan kandidat obat berbasis produk alam (Zhang et al., 2023).

Analisis (Penetapan Metabolit Prioritas)

Integrasi seluruh data untuk menetapkan metabolit prioritas. Penentuan dilakukan berdasarkan empat kriteria utama, yaitu kelimpahan relatif tinggi dalam bunga *C. ternatea*, kesesuaian terhadap parameter *drug-likeness*, toksisitas rendah, dan kemampuan menarget *hub genes* utama yang terlibat dalam patogenesis DMT2. Metabolit yang memenuhi seluruh kriteria tersebut diusulkan sebagai kandidat antidiabetik prioritas untuk penelitian lanjutan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil Metabolit

Kompilasi data fitokimia dari literatur dan basis data kimia menunjukkan bahwa bunga *Clitoria ternatea* L. didominasi oleh dua kelompok metabolit utama, yaitu antosianin terasilasi (ternatin) dan flavonol glikosida, sebagaimana disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Metabolit Dominan *Clitoria ternatea* L. dan Prioritas Awal untuk Analisis Lanjutan

Metabolit	Kelas Senyawa	Kelimpahan Relatif*	Target Kunci yang Diprediksi	Prioritas
Ternatin C5	Antosianin terasilasi	Sangat tinggi	AKT1, TNF, IL6	Sedang
Clitorin	Flavonol glikosida	Tinggi	DPP4, PPARG, AKT1	Tinggi
Manghaslin	Flavonol glikosida	Tinggi	DPP4, TNF, IL6	Tinggi
Genistein	Isoflavon	Sedang	DPP4, HSD11B1, PPARG	Sangat tinggi
Astragalin	Flavonol glikosida	Sedang	AKT1, MAPK1	Menengah

Keterangan:

AKT1: AKT Serine/Threonine Kinase 1; TNF: Tumor Necrosis Factor; IL6: Interleukin-6; DPP4: Dipeptidyl Peptidase-4; PPARG: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma; HSD11B1: 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1; MAPK1: Mitogen-Activated Protein Kinase 1

Hasil penelitian menunjukkan senyawa metabolit dominan pada bunga telang adalah antosianin terasilasi (ternatin) dan flavonoid. Kelompok antosianin didominasi oleh Ternatin C5, Ternatin C3, Ternatin C4, dan Preternatin A3, yang merupakan turunan poli-asilasi delphinidin dan bertanggung jawab terhadap warna biru khas bunga telang. Selain itu, flavonol glikosida seperti clitorin, manghaslin, astragalin, dan derivat quercetin serta myricetin juga ditemukan sebagai komponen mayor. Genistein, meskipun dilaporkan dalam jumlah lebih rendah, tetap dipertimbangkan karena memiliki bukti farmakologis kuat sebagai modulator jalur metabolik dan inflamasi (Vidana Gamage et al., 2021).

Metabolit dominan sebagaimana pada Tabel 1. Menunjukkan hasil penelitian, bahwa pemilihan kandidat obat berbasis bahan alam tidak dapat didasarkan semata-mata pada kelimpahan metabolit dalam tanaman. Kelimpahan metabolit dalam tanaman tidak selalu berkorelasi linear dengan potensi pengembangan sebagai kandidat obat, dan bahwa proses prioritisasi senyawa harus mempertimbangkan keseimbangan antara *abundance*, *developability*, dan *target relevance*. Pendekatan integratif yang digunakan dalam penelitian ini menempatkan proses seleksi kandidat pada kerangka translasi yang lebih kuat dibanding studi fitokimia atau *molecular docking* konvensional.

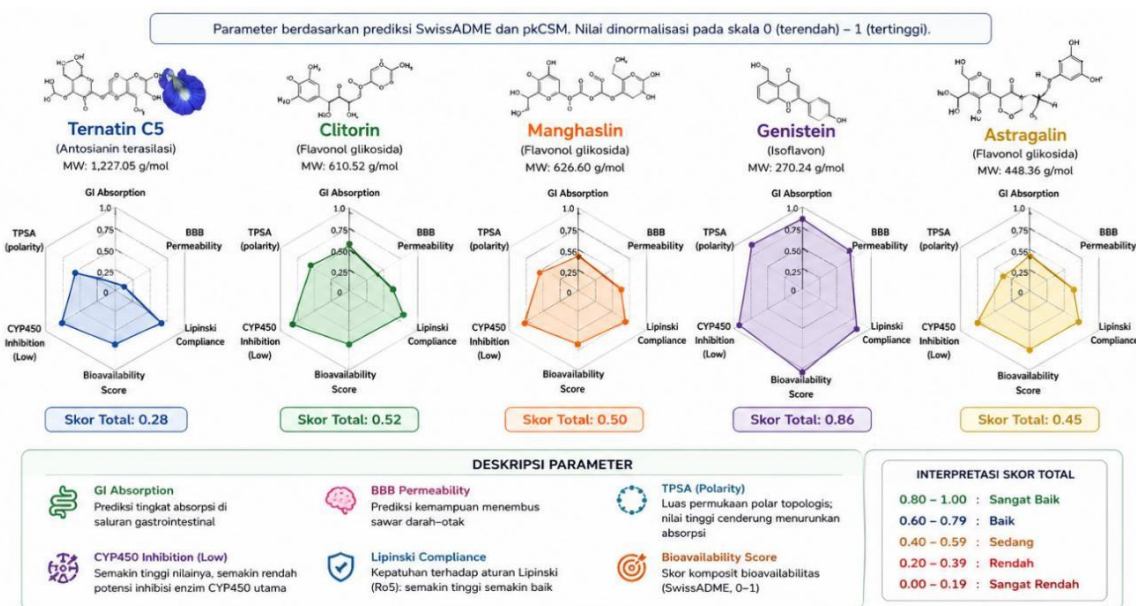
Analisis Drug-Likeness, Profil Farmakokinetik, dan Toksisitas

Analisis menggunakan SwissADME menunjukkan bahwa sebagian besar ternatin dan antosianin terasilasi memiliki bobot molekul tinggi (>1000 Da), jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang berlebihan, serta topological polar surface area (tPSA) yang sangat besar. Karakteristik tersebut menyebabkan pelanggaran terhadap *Lipinski's Rule of Five* dan memprediksi absorpsi gastrointestinal yang rendah. Sebaliknya, genistein menunjukkan profil paling ideal dengan berat molekul rendah, lipofilisitas moderat, dan tidak melanggar aturan Lipinski, sedangkan clitorin dan manghaslin memiliki profil intermediate dengan bioaktivitas yang masih menjanjikan meskipun disertai beberapa pelanggaran. Prediksi pkCSM dan ProTox-3.0 mengindikasikan bahwa mayoritas metabolit berada pada kelas toksisitas IV–VI dengan nilai LD₅₀ oral yang relatif tinggi, menunjukkan margin keamanan yang baik. Hasil disajikan pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Parameter SwissADME Metabolit Prioritas *Clitoria ternatea* L.

Senyawa	BM (g/mol)	HBA	HBD	tPSA (Å ²)	LogP (XlogP3)	Lipinski Violations	Prediksi GI Absorption	Kelas Toksisitas (ProTox)
Ternatin C5	~1.550–1.700	>30	>15	>500	–1.0 s.d. 1.5	>3	Rendah	V
Clitorin	740,66	19	11	~300	0.5–1.5	3	Rendah	V
Manghaslin	756,66	20	12	~320	0.3–1.2	3	Rendah	V
Genistein	270,24	5	3	90,9	2.0–3.0	0	Tinggi	V–VI
Astragalin	448,38	11	7	190,3	0.0–1.0	2	Rendah–sedang	V

Selain penyerapan GI, prediksi parameter bioavailabilitas sangat penting untuk dasar penelitian lanjutan. Hasil prediksi radar bioavailabilitas senyawa dominan disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Radar radar bioavailabilitas senyawa dominan *Clitoria ternatea* L.

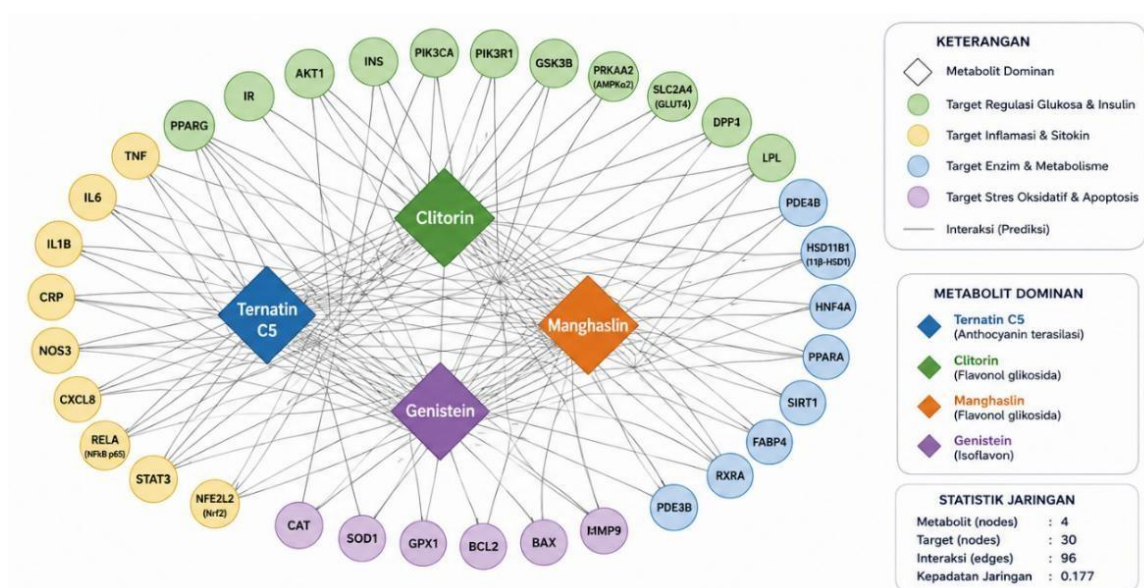
Ternatin C5 merupakan metabolit paling dominan secara kuantitatif pada bunga *C. ternatea*, namun hasil evaluasi farmakokinetik menggunakan SwissADME menunjukkan bahwa Ternatin C5 memiliki bobot molekul sangat tinggi (>1000 Da), jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen berlebihan, serta *topological polar surface area* (TPSA) yang ekstrem (Tabel 2). Karakteristik tersebut menyebabkan pelanggaran signifikan terhadap Lipinski's Rule of Five dan memprediksi absorpsi gastrointestinal yang rendah. Temuan ini menunjukkan bahwa walaupun Ternatin C5 merupakan metabolit mayor, potensi pengembangannya sebagai kandidat obat oral relatif terbatas (Vidana Gamage et al., 2021).

Genistein menunjukkan profil farmakokinetik paling ideal di antara seluruh metabolit yang dianalisis (Tabel 2). Senyawa ini tidak menunjukkan pelanggaran Lipinski, memiliki lipofilisitas moderat, dan diprediksi memiliki absorpsi gastrointestinal tinggi serta bioavailabilitas yang baik (Gambar. 1). Dari perspektif kimia medisinal, parameter tersebut sangat penting karena berhubungan langsung dengan bioavailabilitas oral dan peluang pengembangan menjadi kandidat obat. Flavonoid dengan ukuran molekul lebih kecil dan polaritas moderat memiliki karakteristik ADME yang lebih baik dibanding antosianin terasilasi atau flavonoid poliglikosida. Oleh karena itu, walaupun kandungan genistein dalam bunga telang tidak sebesar Ternatin C5, karakteristik farmakokinetiknya menjadikannya kandidat yang lebih realistis untuk dikembangkan lebih lanjut.

Clitorin dan manghaslin menempati posisi menengah dalam evaluasi ADMET. Kedua metabolit tersebut memiliki aktivitas biologis yang menjanjikan dan menunjukkan interaksi terhadap target metabolik utama, namun masih memiliki beberapa pelanggaran Lipinski akibat ukuran molekul dan polaritas yang relatif tinggi (Tabel 2). Kondisi ini menunjukkan bahwa bioaktivitas yang baik belum tentu diikuti dengan karakteristik farmakokinetik optimal. Meskipun demikian, kemungkinan hidrolisis glikosida oleh mikrobiota usus dapat meningkatkan absorpsi metabolit aktif turunannya, sehingga potensi farmakologis keduanya masih layak dipertimbangkan dalam konteks bahan alam.

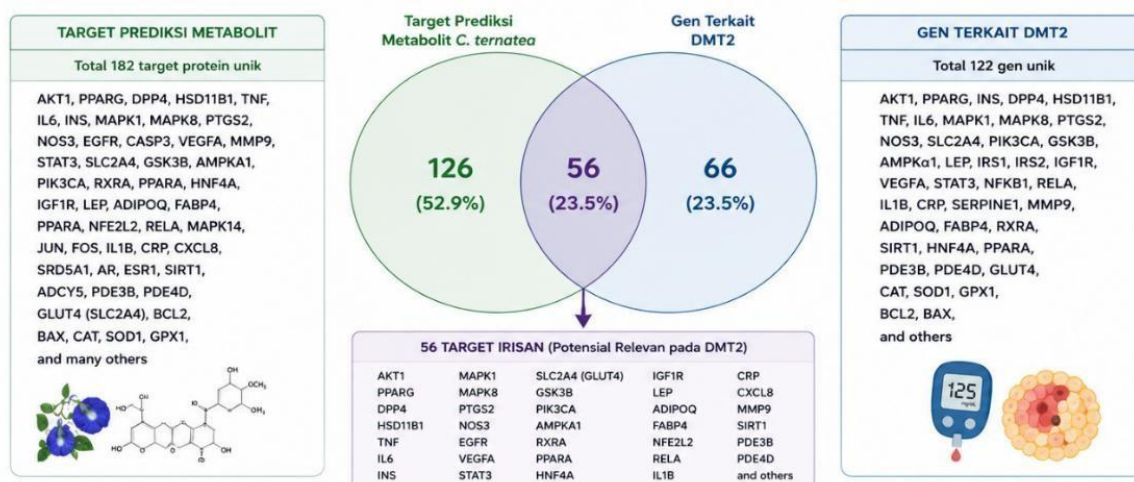
Prediksi Protein Target dan Analisis *Network Pharmacology*

Hasil identifikasi target menunjukkan sejumlah protein yang relevan dengan DMT2, antara lain AKT1, PPARG, TNF, IL6, MAPK1, DPP4, dan HSD11B1. Target secara keseluruhan tersaji pada Gambar 2.



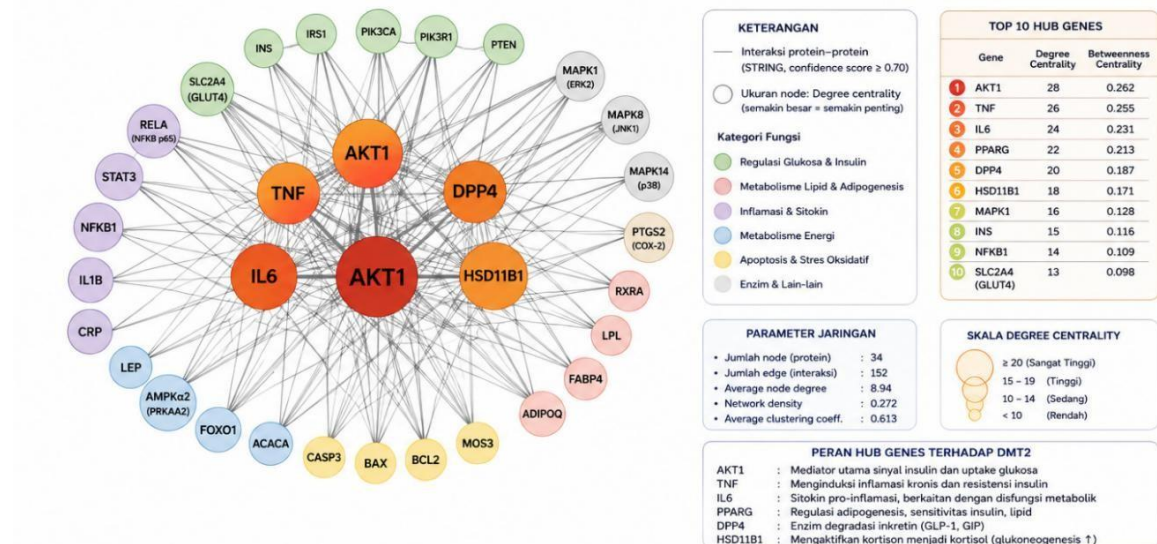
Gambar 2. Senyawa dan potensi target

Pencocokan target metabolit dengan gen DMT2 dari GeneCards, DisGeNET, dan OMIM menghasilkan irisan target yang substansial, terutama AKT1, TNF, IL6, PPARG, DPP4, dan HSD11B1. Hasil ini ditunjukkan dengan diagram Venn (Gambar 3).

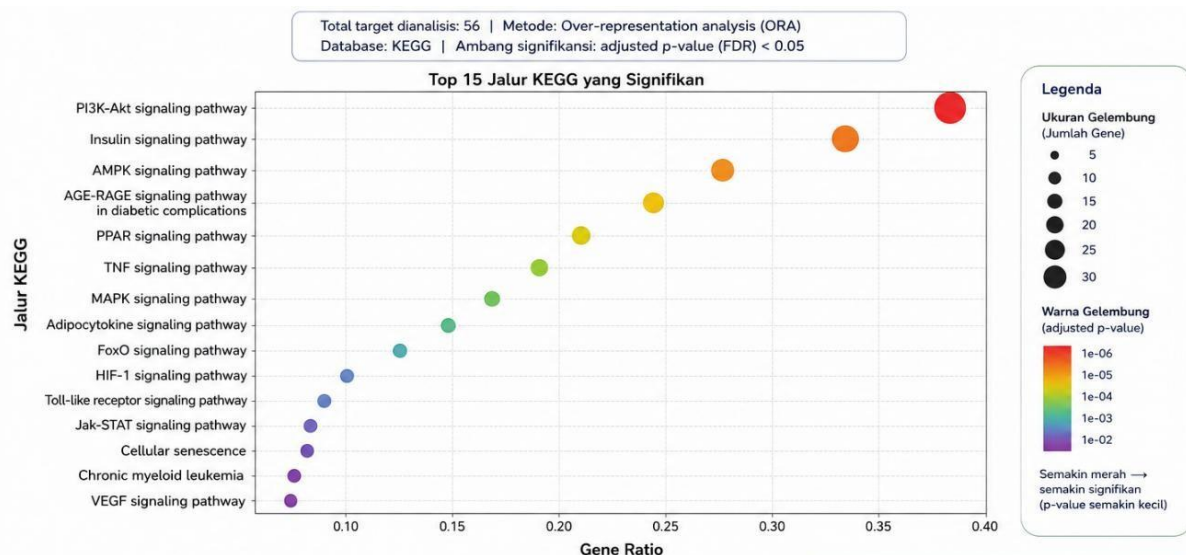


Gambar 3. Irisan target dengan Gen Terkait DMT 2

Analisis senyawa dengan jaringan target dan *protein-protein interaction* (PPI) menggunakan menunjukkan bahwa AKT1, TNF, IL6, PPARG, DPP4, dan HSD11B1 merupakan *hub genes* dengan nilai *degree centrality* tertinggi (Gambar. 4).



Gambar 4. Target network dan protein-protein interaction (PPI)



Gambar 5. Target yang terindikasi terlibat signifikan

Prediksi target molekuler menggunakan SwissTargetPrediction menunjukkan bahwa metabolit dominan *C. ternatea* berpotensi memodulasi sejumlah protein yang terlibat dalam homeostasis glukosa dan inflamasi metabolik (Gambar 2). Target utama yang teridentifikasi meliputi AKT1, PPARG, TNF, IL6, DPP4, dan HSD11B1. Menariknya, DPP4 dan HSD11B1 muncul sebagai target strategis yang memiliki relevansi translasi tinggi karena keduanya telah tervalidasi secara klinis dalam terapi DMT2.

DPP4 merupakan enzim yang bertanggung jawab terhadap degradasi hormon inkretin GLP-1 dan GIP. Inhibisi DPP4 memperpanjang waktu paruh GLP-1 sehingga meningkatkan sekresi insulin bergantung glukosa dan memperbaiki kontrol glikemik. Relevansi klinis target ini telah dibuktikan melalui penggunaan inhibitor DPP4 seperti Sitagliptin, Vildagliptin, dan Linagliptin. Dalam penelitian ini, genistein, clitorin, dan manghaslin diprediksi menarget DPP4 (Gambar 2), menunjukkan bahwa metabolit bunga telang memiliki potensi untuk bekerja melalui mekanisme inkretin. Temuan ini konsisten dengan Thornberry and Gallwitz, 2009 yang menekankan pentingnya DPP4 dalam regulasi glukosa postprandial (Thornberry & Gallwitz, 2009).

Selain DPP4, penelitian ini juga mengidentifikasi HSD11B1 sebagai target penting terutama untuk genistein (Gambar 2). HSD11B1 merupakan enzim yang mengubah kortison inaktif menjadi

kortisol aktif pada jaringan perifer. Aktivitas berlebihan HSD11B1 meningkatkan glukoneogenesis, adipogenesis visceral, dan resistensi insulin. Oleh karena itu, inhibisi HSD11B1 dianggap sebagai strategi menjanjikan untuk mengatasi sindrom metabolik dan DMT2. Penghambatan HSD11B1 mampu memperbaiki sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah pada berbagai model eksperimental (Morgan et al., 2022). Temuan bahwa genistein diprediksi menarget DPP4 dan HSD11B1 secara simultan menunjukkan potensi metabolit ini sebagai *dual-target inhibitor*.

Keunggulan pendekatan dual-target terletak pada kemampuannya memodulasi dua mekanisme patofisiologis yang berbeda tetapi saling melengkapi. DPP4 bekerja pada regulasi hormonal postprandial melalui sistem inkretin, sedangkan HSD11B1 memengaruhi metabolisme basal melalui aktivasi glukokortikoid lokal. Dengan demikian, inhibisi simultan terhadap kedua target diperkirakan mampu meningkatkan sekresi insulin, menekan glukoneogenesis hepatic, mengurangi inflamasi metabolik, dan memperbaiki sensitivitas insulin secara lebih komprehensif dibanding inhibisi target tunggal. Pada *compound–target network* (Gambar 2), genistein menunjukkan konektivitas tertinggi dibanding metabolit lain, memperkuat dugaan bahwa senyawa ini memiliki spektrum farmakologis paling luas.

Analisis diagram Venn (Gambar 3) menunjukkan adanya irisan yang signifikan antara target protein hasil prediksi metabolit dominan *Clitoria ternatea* L. dan gen-gen yang diketahui berasosiasi dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Irisan tersebut terutama mencakup AKT1, PPARG, TNF, IL6, DPP4, dan HSD11B1, yang seluruhnya merupakan regulator penting dalam homeostasis glukosa, sensitivitas insulin, inflamasi metabolik, dan metabolisme energi. Keberadaan irisan target ini memiliki makna biologis yang sangat penting karena menunjukkan bahwa metabolit bunga telang tidak hanya memiliki aktivitas kimiawi umum, tetapi juga berpotensi memodulasi protein yang secara langsung terlibat dalam patogenesis DMT2.

Pada Gambar 3 terlihat bahwa jumlah target hasil prediksi metabolit jauh lebih besar dibanding jumlah target yang beririsan dengan gen penyakit. Hal ini menunjukkan bahwa tidak seluruh target yang diprediksi relevan terhadap DMT2. Oleh karena itu, proses irisan (*target intersection*) menjadi tahap penting untuk menyaring target-target yang benar-benar memiliki relevansi patologis. Pendekatan ini umum digunakan dalam *network pharmacology* untuk meningkatkan validitas biologis dari hasil prediksi komputasional (Zhang & others, 2023).

DPP4 dan HSD11B1 termasuk dalam kelompok target yang beririsan (Gambar 3). Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa metabolit dominan *C. ternatea* berpotensi bekerja melalui mekanisme antidiabetik yang spesifik dan tervalidasi secara klinis. DPP4 berperan dalam degradasi hormon inkretin GLP-1, sedangkan HSD11B1 terlibat dalam aktivasi kortisol lokal yang memengaruhi resistensi insulin dan glukoneogenesis. Dengan demikian, keberadaan kedua target tersebut dalam irisan diagram Venn menunjukkan bahwa metabolit bunga telang memiliki potensi untuk memodulasi dua jalur patofisiologis utama DMT2 secara simultan.

Irisan target seperti AKT1 dan PPARG menunjukkan bahwa metabolit *C. ternatea* kemungkinan memengaruhi jalur PI3K-Akt dan PPAR signaling yang sangat penting dalam regulasi translokasi GLUT4, uptake glukosa, dan sensitivitas insulin. Sementara itu, TNF dan IL6 yang juga berada dalam area irisan mengindikasikan adanya potensi aktivitas antiinflamasi metabolit bunga telang terhadap inflamasi kronis derajat rendah yang menjadi karakteristik utama DMT2. Dengan kata lain, diagram Venn pada Gambar 3 memberikan gambaran awal bahwa efek antidiabetik metabolit *C. ternatea* kemungkinan tidak bekerja melalui satu mekanisme tunggal, melainkan melalui modulasi multi-target yang saling terhubung.

Dari perspektif metodologis, hasil pada Gambar 3 juga memperkuat reliabilitas pendekatan integratif yang digunakan dalam penelitian ini. Irisan antara target metabolit dan gen penyakit menunjukkan adanya konsistensi antara prediksi kimioinformatika dan basis data penyakit, sehingga kandidat target yang diperoleh memiliki relevansi biologis yang lebih tinggi dibandingkan prediksi target tanpa validasi penyakit. Pendekatan seperti ini penting untuk mengurangi *false positive targets* yang sering muncul pada studi *in silico* berbasis prediksi struktur semata.

Analisis *protein–protein interaction* (PPI) menggunakan STRING Database dan Cytoscape menunjukkan bahwa AKT1, TNF, IL6, PPARG, DPP4, dan HSD11B1 merupakan *hub genes* utama dalam jaringan interaksi protein yang terbentuk (Gambar 4). Tingginya nilai *degree centrality* pada protein-protein tersebut menunjukkan bahwa mereka memiliki jumlah koneksi interaksi paling besar dibanding protein lain di dalam jaringan, sehingga berperan sebagai simpul regulator utama (*regulatory*

hubs) dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Dalam konteks biologis, posisi sentral suatu protein dalam jaringan PPI sering berkorelasi dengan pentingnya protein tersebut dalam mempertahankan stabilitas dan koordinasi jalur sinyal seluler. Oleh karena itu, protein dengan konektivitas tinggi umumnya dianggap sebagai target terapeutik yang lebih strategis dibanding protein perifer.

Pada Gambar 4 terlihat bahwa AKT1 menempati posisi paling sentral dengan jumlah koneksi tertinggi terhadap berbagai protein metabolik dan inflamasi lainnya. Temuan ini sangat relevan karena AKT1 merupakan komponen utama jalur PI3K-Akt signaling yang berfungsi mengatur translokasi GLUT4 ke membran sel dan meningkatkan uptake glukosa pada jaringan perifer. Aktivasi AKT1 juga berperan dalam stimulasi sintesis glikogen dan penghambatan glukoneogenesis hepatic. Disfungsi AKT1 diketahui menyebabkan gangguan transduksi sinyal insulin dan menjadi salah satu mekanisme utama resistensi insulin pada DMT2 (Mózsik et al., 2023 [1], doi:10.3390/ijms241310688). Dengan demikian, konektivitas AKT1 yang sangat tinggi pada Gambar 4 menunjukkan bahwa metabolit *Clitoria ternatea* kemungkinan memberikan efek antidiabetik melalui pemulihan regulasi sinyal insulin pada tingkat sentral.

AKT1, PPAR γ juga menunjukkan konektivitas yang tinggi dalam jaringan. PPAR γ merupakan faktor transkripsi nuklir yang mengontrol diferensiasi adiposit, metabolisme lipid, dan sensitivitas insulin. Aktivasi PPAR γ meningkatkan ekspresi transporter glukosa dan memperbaiki penyimpanan asam lemak pada jaringan adiposa, sehingga mengurangi lipotoksitas dan resistensi insulin. Pada Gambar 4, PPAR γ tampak berinteraksi erat dengan AKT1 dan mediator inflamasi seperti TNF dan IL6. Pola interaksi ini menunjukkan bahwa regulasi metabolisme lipid dan inflamasi berlangsung secara terintegrasi dalam jaringan DMT2. Posisi strategis PPAR γ dalam jaringan juga menjelaskan mengapa agonis PPAR γ seperti tiazolidindion memiliki efek klinis yang kuat terhadap sensitivitas insulin, meskipun sering disertai efek samping metabolik.

TNF dan IL6 pada Gambar 4 membentuk kluster inflamasi yang sangat terhubung dengan protein metabolik utama. TNF- α diketahui menghambat fosforilasi *insulin receptor substrate* (IRS) dan menurunkan aktivitas jalur PI3K-Akt, sedangkan IL6 berperan dalam inflamasi kronis derajat rendah yang menjadi ciri khas DMT2. Konektivitas tinggi kedua sitokin tersebut menunjukkan bahwa inflamasi bukan sekadar komplikasi sekunder, melainkan bagian integral dari jaringan patogenesis DMT2. Dengan demikian, metabolit bunga telang yang diprediksi menarget TNF dan IL6 kemungkinan tidak hanya bekerja sebagai antihiperглиkemia, tetapi juga memiliki efek antiinflamasi metabolik. Hal ini penting karena inflamasi kronis diketahui mempercepat progresi resistensi insulin dan kerusakan sel β pankreas.

DPP4 dan HSD11B1 juga menunjukkan posisi sentral dalam jaringan meskipun jumlah koneksinya sedikit lebih rendah dibanding AKT1 atau TNF. Pada Gambar 4 terlihat bahwa DPP4 memiliki hubungan langsung dengan protein yang berkaitan dengan regulasi insulin dan metabolisme energi. DPP4 berperan dalam degradasi hormon inkretin GLP-1 dan GIP, sehingga inhibisi protein ini meningkatkan sekresi insulin bergantung glukosa. Posisi DPP4 yang terhubung dengan AKT1 dan PPAR γ menunjukkan bahwa sistem inkretin memiliki keterkaitan erat dengan jalur sensitivitas insulin dan homeostasis energi. Dengan demikian, prediksi bahwa genistein dan clitorin menarget DPP4 memberikan dasar molekuler yang kuat terhadap potensi aktivitas antidiabetik metabolit tersebut.

Sementara itu, HSD11B1 pada Gambar 4 tampak menghubungkan jalur metabolik dan hormonal melalui interaksi dengan protein yang terlibat dalam glukoneogenesis dan regulasi lipid. HSD11B1 mengkatalisis konversi kortison menjadi kortisol aktif di jaringan perifer, sehingga peningkatan aktivitas enzim ini dapat memperburuk resistensi insulin, adipogenesis visceral, dan hiperglikemia. Posisi HSD11B1 yang terintegrasi dengan PPAR γ dan mediator inflamasi menunjukkan bahwa aktivasi glukokortikoid lokal memiliki hubungan erat dengan inflamasi metabolik dan disfungsi adiposit. Oleh karena itu, inhibisi HSD11B1 dipandang sebagai strategi penting untuk memperbaiki gangguan metabolik pada DMT2 (Gregory et al., 2020).

Secara keseluruhan, pola jaringan pada Gambar 4 menunjukkan bahwa target-target metabolit *C. ternatea* membentuk sistem regulasi yang saling terhubung antara metabolisme glukosa, homeostasis lipid, regulasi hormonal, dan inflamasi. Karakteristik ini mendukung paradigma *network pharmacology* bahwa produk alam bekerja melalui modulasi *multi-target* dan *multi-pathway*, bukan melalui mekanisme tunggal. Dengan kata lain, efek farmakologis metabolit bunga telang kemungkinan berasal dari kemampuan mereka memodulasi beberapa simpul utama jaringan biologis secara simultan.

Pendekatan seperti ini sangat relevan untuk penyakit kompleks seperti DMT2 yang melibatkan interaksi multifaktorial antara gangguan metabolik dan inflamasi.

Dari perspektif translasi, posisi sentral AKT1, PPARG, DPP4, dan HSD11B1 pada jaringan PPI memperkuat rasional untuk menjadikan protein-protein tersebut sebagai target utama pada studi *molecular docking* dan *molecular dynamics* berikutnya. Selain itu, konektivitas tinggi genistein terhadap beberapa *hub genes* pada Gambar 4 semakin menegaskan bahwa metabolit ini merupakan kandidat paling prospektif untuk dikembangkan sebagai antidiabetik multitarget berbasis bahan alam.

Temuan tersebut semakin diperkuat melalui analisis GO dan KEGG *enrichment* (Gambar 5), yang menunjukkan keterlibatan target-target utama pada jalur PI3K-Akt signaling, insulin signaling, AMPK signaling, AGE-RAGE signaling, dan PPAR signaling. Jalur PI3K-Akt dan insulin signaling berperan dalam translokasi GLUT4 dan sintesis glikogen, sedangkan AMPK mengatur homeostasis energi dan oksidasi asam lemak. AGE-RAGE signaling berkaitan erat dengan komplikasi diabetes dan inflamasi vaskular. Keterlibatan simultan berbagai jalur ini menunjukkan bahwa metabolit *C. ternatea* tidak hanya berpotensi menurunkan kadar glukosa darah, tetapi juga memperbaiki lingkungan metabolik dan inflamasi secara sistemik.

Dibandingkan penelitian sebelumnya yang umumnya hanya melaporkan aktivitas antihiperlikemik ekstrak atau aktivitas antioksidan bunga telang, penelitian ini menawarkan pendekatan yang lebih komprehensif dan *translationally relevant*. Vidana Gamage et al., 2021 dan Multisona et al., 2023 berfokus pada karakterisasi fitokimia dan aktivitas biologis umum (Multisona & others, 2023; Vidana Gamage et al., 2021) tanpa integrasi parameter ADMET dan *network pharmacology*. Namun, penelitian ini mengubah data fitokimia yang bersifat deskriptif menjadi kerangka prioritas kandidat berbasis data. Hasil penelitian ini tidak hanya memberikan informasi mengenai kandungan metabolit bunga telang, tetapi juga menyediakan dasar ilmiah yang lebih kuat untuk pemilihan *lead compounds*.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan profil fitokimia, prediksi ADMET/toksistas, dan *network pharmacology* menunjukkan metabolit dominan pada *Clitoria ternatea* L. (bunga telang) berpotensi sebagai sumber kandidat obat antidiabetik. Bunga telang didominasi oleh antosianin terasilasi (ternatin, terutama Ternatin C5) serta flavonol glikosida dan isoflavon seperti clitorin, manghaslin, astragalin, dan genistein. Meskipun Ternatin C5 merupakan metabolit paling melimpah, senyawa ini memiliki keterbatasan farmakokinetik berupa bobot molekul sangat tinggi, polaritas ekstrem, dan absorpsi gastrointestinal rendah, sehingga kurang ideal sebagai kandidat obat oral. Sebaliknya, genistein menunjukkan profil ADMET terbaik dengan tanpa pelanggaran Lipinski, absorpsi gastrointestinal tinggi, serta bioavailabilitas yang lebih baik. Seluruh metabolit prioritas juga diprediksi memiliki toksistas akut rendah (kelas V–VI) dengan margin keamanan yang baik. Analisis *network pharmacology* mengidentifikasi AKT1, PPARG, TNF, IL6, DPP4, dan HSD11B1 sebagai *hub genes* utama yang terlibat dalam regulasi homeostasis glukosa, sensitivitas insulin, dan inflamasi metabolik melalui jalur PI3K-Akt, insulin, AMPK, dan PPAR signaling. Di antara seluruh metabolit, genistein merupakan kandidat paling prospektif karena mampu menarget DPP4 dan HSD11B1, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai *lead compound* antidiabetik multitarget berbasis bahan alam.

Penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada validasi *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo*, terutama terhadap genistein sebagai metabolit prioritas, untuk mengonfirmasi aktivitas antidiabetik pada target utama DPP4 dan HSD11B1. Studi lanjutan seperti *molecular docking*, *molecular dynamics*, serta pengembangan sistem penghantaran obat juga diperlukan untuk meningkatkan bioavailabilitas metabolit dengan absorpsi rendah, khususnya kelompok ternatin.

PERNYATAAN

Penulis menyampaikan penghargaan dan terima kasih kepada **Direktorat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (DPPM), Kementerian Pendidikan Tinggi, Sains, dan Teknologi Republik Indonesia**, atas pendanaan penelitian ini melalui **Program Penelitian Dasar Tahun 2026**. Penyusunan naskah dibuat berbantuan Kecerdasan Buatan (Gen AI), digunakan untuk memperbaiki penyempurnaan tata bahasa dan memperbaiki tampilan sebagian gambar/diagram/grafik. Namun demikian, di tahap akhir dilakukan review kritis oleh penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Banerjee, P., & others. (2022). ProTox-3.0: A Comprehensive Toxicity Prediction Webserver. *Nucleic Acids Research*, 50(W1), W488–W497. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac464>
- D, S., & others. (2023). STRING database in 2023: protein-protein interaction networks. *Nucleic Acids Research*, 51, D638–D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* 2017 7:1, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Dludla, P. V., Mabhida, S. E., Ziqubu, K., Nkambule, B. B., Mazibuko-Mbeje, S. E., Hanser, S., Basson, A. K., Pfeiffer, C., & Kengne, A. P. (2023). Pancreatic β -cell dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Diabetes*, 14(3), 130. <https://doi.org/10.4239/WJD.V14.I3.130>
- Gfeller, D., & others. (2014). SwissTargetPrediction: A Web Server for Target Prediction of Bioactive Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, 42(W1), W32–W38. <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>
- Gregory, S., Hill, D., Grey, B., Ketelbey, W., Miller, T., Muniz-Terrera, G., & Ritchie, C. W. (2020). 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor use in human disease—a systematic review and narrative synthesis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 108. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154246>
- Hopkins, A. L. (2008). Network Pharmacology: The Next Paradigm in Drug Discovery. *Nature Chemical Biology*, 4(11), 682–690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- International Diabetes Federation. (2025). *IDF Diabetes Atlas* (11th ed.). <https://diabetesatlas.org/>
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Kawashima, M., & Ishiguro-Watanabe, M. (2023). KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D587–D592. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAC963>
- Morgan, S. A., Gathercole, L. L., Hassan-Smith, Z. K., Tomlinson, J., Stewart, P. M., & Lavery, G. G. (2022). 11 β -HSD1 contributes to age-related metabolic decline in male mice. *The Journal of Endocrinology*, 255(3), 117–129. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0169>
- Mózsik, D., & others. (2023). Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10688. <https://doi.org/10.3390/ijms241310688>
- Multisona, R. R., & others. (2023). Clitoria ternatea Flower and Its Bioactive Compounds. *Applied Sciences*, 13(4), 2134. <https://doi.org/10.3390/app13042134>
- Multisona, R. R., Shirodkar, S., Arnold, M., & Gramza-Michalowska, A. (2023). Clitoria ternatea Flower and Its Bioactive Compounds: Potential Use as Microencapsulated Ingredient for Functional Foods. *Applied Sciences (Switzerland)*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/app13042134>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Piñero, J., Ramírez-Anguita, J. M., Saüch-Pitarch, J., Ronzano, F., Centeno, E., Sanz, F., & Furlong, L. I. (2020). The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D845–D855. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKZ1021>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.5B00104/SUPPL_FILE/JM5B00104_SI_001.PDF
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B., & Ideker, T. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Research*, 13(11), 2498–2504. <https://doi.org/10.1101/GR.1239303>
- Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., Iny Stein, T., Nudel, R., Lieder, I., Mazor, Y., Kaplan, S., Dahary, D., Warshawsky, D., Guan-Golan, Y., Kohn, A., Rappaport, N., Safran, M., & Lancet, D. (2016). The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*, 54, 1.30.1-1.30.33.

- <https://doi.org/10.1002/CPBI.5>
- Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., Gable, A. L., Fang, T., Doncheva, N. T., Pyysalo, S., Bork, P., Jensen, L. J., & Von Mering, C. (2023). The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D638–D646. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAC1000>
- Tang, Y., Li, M., Wang, J., Pan, Y., & Wu, F. X. (2015). CytoNCA: A cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks. *BioSystems*, 127, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2014.11.005>
- Thornberry, N. A., & Gallwitz, B. (2009). Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(4), 479–486. <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2009.03.004>
- Vidana Gamage, V. G. C., Lim, Y. Y., & Choo, W. S. (2021). Anthocyanins from Clitoria ternatea Flower: Biosynthesis, Extraction, Stability, Antioxidant Activity, and Applications. *Frontiers in Plant Science*, 12, 792303. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.792303>
- Widowati, W., Darsono, L., Lucianus, J., Setiabudi, E., Obeng, S. S., Stefani, S., Wahyudianingsih, R., Tandibua, K. R., Gunawan, R., Wijayanti, C. R., Novianto, A., Kusuma, H. S. W., Rizal, R., Widowati, W., Darsono, L., Lucianus, J., Setiabudi, E., Obeng, S. S., Stefani, S., ... Rizal, R. (2023). Butterfly pea flower (Clitoria ternatea L.) extract displayed antidiabetic effect through antioxidant, anti-inflammatory, lower hepatic GSK-3 β , and pancreatic glycogen on Diabetes Mellitus and dyslipidemia rat. *Journal of King Saud University – Science*, 35(4). <https://doi.org/10.1016/J.JKSUS.2023.102579>
- Zhang, R., & others. (2023). Network Pharmacology and Its Application in Natural Product Research. *Pharmacological Research*, 194, 106734. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106734>