

Article Review

Efek Potensial Rutin terhadap Kesehatan*Beneficial Health Effects of Rutin*Septi Nur Rachmawati¹, Ruris Haristiani²¹Department of Community Health Nutrition, Faculty of Public Health, University of Jember²Faculty of Nursing, University of Jember, Jember, IndonesiaEmail correspondent: septinr@unej.ac.id¹**Abstract**

Introduction: Flavonoids are secondary metabolites with flavones core characteristics and C6-C8-C6 carbon branches. Flavonoids have various pharmacological activities, including anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, antidiabetic, and antiviral activities through various cell signaling pathways. Rutin is a natural flavonoid derivative that has various health benefits. Many studies have been carried out, both in vitro and in vivo which prove the pharmacological benefits of rutin

Objectives: This article aims to describe the pharmacological benefits of rutin.

Method: A review of the literature was undertaken using the online databases: BMC, Elsevier, Pubmed, NCBI, Science Direct, and Google scholar.

Result: from the literature selected, it was found that rutin has many pharmacological benefits.

Conclusion: Beneficial Health Effects of Rutin include antidiabetic, anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective, and Main Protease SARS-CoV-2.

Keyword: beneficial, effect, routine**Hak Cipta**

©2022 Artikel ini memiliki akses terbuka dan dapat didistribusikan berdasarkan ketentuan Lisensi Atribusi Creative Commons, yang memungkinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi yang tidak dibatasi dalam media apa pun, asalkan nama penulis dan sumber asli disertakan. Karya ini dilisensikan di bawah **Lisensi Creative Commons Attribution - Share Alike 4.0 Internasional**.

Editor: Lenny Irmawaty

Available Article: (doi)

Pendahuluan

Flavonoid merupakan metabolit sekunder dengan karakteristik inti flavan dan cabang karbon C6-C8-C6.¹⁻³ Flavonoid termasuk kelompok senyawa struktural dengan cabang chromane-type yang memiliki substituen fenil pada posisi C2-C3.⁴ Ciri struktural dasar dari flavonoid adalah inti 2-fenil-benzo- γ -pyrane yang terdiri dari dua cincin benzena (A dan B) yang dihubungkan melalui cincin pyrane heterosiklik (C).⁵ Flavonoid memiliki berbagai macam aktivitas farmakologi antara lain aktivitas antikanker, antiinflamasi, antioksidan, antidiabetes, dan antivirus melalui berbagai jalur sinyal sel.⁶

Rutin (quercetin-3-rhamnosyl glucoside) merupakan turunan flavonoid alami yang pertama kali ditemukan dalam sorgum (buckwheat) pada abad ke-19, dan termasuk polifenol dengan berat molekul rendah yang didistribusikan secara luas dalam sayuran dan buah-buahan.⁷ Rutin atau disebut juga dengan sophorin, rutoside, quercetin-3-rutinoside, merupakan polifenolik flavonoid yang banyak terdapat pada berbagai makanan sumber serat seperti

sorgum, bawang, jeruk, lemon, jeruk nipis, anggur, beri, persik, apel, dan tomat, serta dalam minuman seperti anggur dan teh hitam.⁸ Rutin telah diteliti memiliki berbagai manfaat farmakologis. Beberapa dijelaskan berbagai manfaat farmakologis dari rutin.

Metode

Artikel ini ditulis dengan menggunakan metode studi literature review. Sumber pustaka yang digunakan berasal dari berbagai jurnal penelitian seperti BMC, Elsevier, Pubmed, NCBI, Science Direct dan Google Cendekia.

Hasil dan Pembahasan

Rutin sebagai Antidiabetes

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme kronis yang disebabkan oleh defisiensi sekresi insulin dan/atau penurunan respon organ terhadap insulin.⁹ Hiperglikemia kronis dan dislipidemia berhubungan dengan beberapa perubahan jalur metabolisme intraseluler yang menyebabkan kerusakan jaringan dan akan berkembang menjadi komplikasi diabetes. Mekanisme efek antihiperglikemik rutin termasuk penurunan penyerapan karbohidrat dari usus kecil, penghambatan glukoneogenesis jaringan, peningkatan penyerapan glukosa jaringan, stimulasi sekresi insulin dari sel beta, dan melindungi pulau Langerhans terhadap degenerasi. Rutin juga menurunkan pembentukan sorbitol, jenis oksigen reaktif, prekursor produk akhir glikasi lanjutan, dan sitokin inflamasi, yang dianggap bertanggung jawab atas efek perlindungan rutin terhadap hiperglikemia dan dislipidemia yang diinduksi nefropati, neuropati, kerusakan hati, dan gangguan kardiovaskular.¹⁰

Perubahan intraseluler yang paling dikenal termasuk generasi berlebihan jenis oksigen/nitrogen reaktif intraseluler (ROS/RNS), peningkatan prekursor produk akhir glikasi (AGE), akumulasi sorbitol, peningkatan level diasil gliserol, penurunan aktivitas gliseraldehid-3 fosfat dehidrogenase (GAPDH), dan peningkatan aktivitas jalur heksosamin.¹¹

Hiperglikemia dan hiperlipidemia menyebabkan oksidasi glukosa intraseluler dan asam lemak bebas yang menghasilkan ROS/RNS secara berlebihan. Selain itu, peningkatan konsentrasi glukosa intraseluler menghasilkan peningkatan konversi glukosa menjadi sorbitol (oleh aldosa reduktase), dengan konsumsi NADPH secara bersamaan. Penurunan NADPH melemahkan regenerasi glutathione tereduksi, adanya antioksidan intraseluler sangat penting, karena dapat meningkatkan kerentanan terhadap stres oksidatif.¹¹ Peningkatan produksi ROS/RNS mengganggu fungsi biomolekul intraseluler seperti protein, RNA dan DNA. Selain itu, akumulasi ROS dan peningkatan diasilgliserol yang diinduksi hiperglikemia mengaktifkan protein kinase C (PKC), yang pada gilirannya mendorong berbagai proses metabolisme dalam sitosol dan nukleolus tergantung pada jenis sel. Rutin menghambat aldosa reduktase dan menurunkan konsentrasi sorbitol dalam eritrosit di bawah kondisi glukosa tinggi, dan menunjukkan potensi rutin untuk mempertahankan tingkat intraseluler NADPH.^{12,13} Pada hewan yang mengalami diabetes, pemberian rutin meningkatkan status antioksidan dalam jaringan yang berbeda dengan meningkatkan non-enzimatik (misalnya, glutathione tereduksi) dan enzimatik (misalnya, superoksida dismutase dan katalase) antioksidan.¹⁴⁻¹⁷ Rutin seperti senyawa flavonoid lain yang mengandung beberapa substitusi OH memiliki efek yang cukup besar pada radikal bebas.^{18,19} Analisis hubungan struktur fungsi menunjukkan pentingnya bagian B-ring dan 3'-OH dan 4'-OH dalam efek pembersihan radikal bebas dari rutin.²⁰ Karena bagian ini, rutin memiliki kecenderungan untuk memberikan elektron pada radikal bebas, mengubahnya menjadi intermediet radikal yang lebih stabil dan menghambat reaksi radikal

bebas lebih lanjut.²⁰ Aktivitas antioksidan rutin dan efek penghambatannya pada pembentukan AGE menciptakan harapan bahwa rutin dapat mengganggu jalur pensinyalan PKC.

Rutin sebagai Antiinflamasi

Proses inflamasi merupakan suatu mekanisme perlindungan dengan keadaan tubuh yang berusaha untuk menormalisir atau menetralkan sesuatu agen yang berbahaya di area cedera, dan kemudian mempersiapkan keadaan untuk perbaikan jaringan tubuh.²¹ Flavonoid dapat menghambat terjadinya proses inflamasi melalui berbagai cara antara lain dengan cara menghambat permeabilitas kapiler, metabolisme asam arakidonat, serta sekresi enzim lisosom, sel neutrophil dan sel endothelial.²²

Senyawa fenolik berfungsi sebagai antiinflamasi dengan mekanisme penangkapan radikal bebas dan menghambat enzim siklooksigenase.²³ Senyawa fenolik mampu menangkap radikal bebas yang merupakan penyebab terjadinya kerusakan jaringan dan akan memicu terjadinya biosintesis asam arakidonat menjadi mediator inflamasi (prostaglandin). Mekanisme aktivitas antiinflamasi flavonoid adalah dengan melalui beberapa jalur, yaitu dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase secara langsung yang menyebabkan penghambatan biosintesis prostaglandin dan leukotrien (produk akhirnya). Mekanisme tersebut dapat menghambat akumulasi leukosit dan degranulasi netrofil yang secara langsung mengurangi pelepasan arakidonat oleh netrofil, dan menghambat pelepasan histamin. Pada keadaan normal leukosit bergerak bebas di sepanjang dinding endotel, sedangkan pada keadaan inflamasi, mediator dari turunan endotel dan factor komplemen menyebabkan adhesi leukosit ke dinding endotel. Oleh karena itu, adanya penambahan flavonoid dapat menurunkan jumlah leukosit dan mengurangi aktivasi komplemen yang menurunkan adhesi leukosit ke endotel, serta menyebabkan penurunan respon inflamasi tubuh.²⁴

Rutin sebagai Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang menghambat oksidasi molekul lain dan menyeimbangkan keadaan oksidatif dalam sel. Antioksidan mampu mencegah atau memperlambat kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas. Produksi radikal bebas yang berlebihan dan peroksidasi lipid secara *in vivo* dapat menyebabkan berbagai macam penyakit. Rutin memiliki sifat antioksidan karena menunjukkan berbagai tindakan farmakologis dan digunakan sebagai agen pelindung di sejumlah penyakit.

Penelitian sebelumnya menunjukkan aktivitas antioksidan rutin dan menemukan bahwa rutin memiliki kapasitas antioksidan yang kuat terhadap berbagai sistem antioksidan yang menunjukkan aktivitas pemulungan radikal yang kuat serta penghambatan peroksidasi lipid yang efektif. Studi tersebut menunjukkan bahwa pemberian rutin secara *in vivo* mampu meningkatkan sistem pertahanan antioksidan terhadap stres oksidatif hepatic yang diinduksi oleh kelebihan zat besi pada tikus.²⁵ Efek perlindungan pada hati tikus yang mengandung besi ini mungkin disebabkan oleh aktivitas antioksidan dan khelasi logam.²⁶ Temuan ini menunjukkan bahwa kapasitas antioksidan rutin dapat dikaitkan dengan daya pendonor elektron atau hidrogennya atau kemampuan pemulung hidrosil.²⁷ Penelitian terkait kemampuan Rutin untuk mengurangi pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dan peningkatan aktivitas tingkat berbagai antioksidan dalam sel juga telah banyak dibuktikan.²⁸ Penelitian Wang et al. (2012) menunjukkan bahwa rutin bertindak sebagai agen multifungsi dengan menghambat agregasi -amiloid dan sitotoksitas, mencegah kerusakan mitokondria, mengurangi produksi malondialdehid (MDA), ROS, oksida nitrat (NO), glutathione disulfide

(GSSG), inducible nitric oxide synthase (iNOS), dan sitokin pro-inflamasi, dan meningkatkan katalase, superoksida dismutase, glutathione tereduksi (GSH), dan tingkat glutathione peroksidase.²⁹ Penelitian lain juga menunjukkan efek perlindungan rutin dan quercetin terhadap kerusakan DNA akibat radiasi pada limfosit manusia, yang mungkin dikaitkan dengan kapasitas antioksidan rutin yang melibatkan pembersihan radikal bebas yang diinduksi radiasi dan juga oleh penghambatan stres oksidatif yang diinduksi radiasi.³⁰

Rutin sebagai Neuroprotektif

Rutin memiliki beragam aplikasi farmakologis seperti sebagai antioksidan, antiinflamasi, neuroprotektif, antidiabetik, dan aktivitas antikanker.^{31,32} Berbagai mekanisme rutin sebagai antioksidan telah diketahui, baik dalam model *in vitro* maupun *in vivo*. Mekanisme pertama, diketahui bahwa struktur kimia rutin dapat langsung mengais ROS.³³ Mekanisme kedua, rutin mampu meningkatkan produksi GSH dan sistem pertahanan oksidatif seluler yang diregulasi oleh peningkatan ekspresi berbagai enzim antioksidan seperti CAT dan SOD.³⁴⁻³⁶ Mekanisme ketiga, rutin berperan dalam menghambat xanthine oxidase yang terlibat dalam menghasilkan ROS.³⁷

Telah banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* yang menunjukkan kemampuan rutin untuk memperbaiki berbagai proses neurodegeneratif yang memicu penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson. Kemampuan rutin sebagai neuroprotektif dalam berbagai penyakit neurodegeneratif yang berbeda dapat dianggap berasal dari aktivitas antioksidannya serta antiapoptosis dan antiinflamasi. Selain itu, aktivasi rutin dalam *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan kaskade MAPK (ERK1/2 dan CREB) menandakan keterlibatannya dalam plastisitas dan kelangsungan hidup neuron di SSP.³⁸

Akumulasi dari peptide A β adalah fitur kunci dari penyakit Alzheimer. Pada penelitian *in vitro*, terbukti jika rutin mampu mengurangi dan membalikkan pembentukan fibril A β . Hal ini menunjukkan kaitan aksi rutin dengan aktivitas pemulung radikal bebas dan penurunan neurotoksisitas.³⁹ Penelitian lainnya menunjukkan bahwa rutin bertindak sebagai agen multifungsi dengan menghambat agregasi A β dan sitotoksisitas, mencegah kerusakan mitokondria, mengurangi produksi MDA, ROS, NO, GSSG, iNOS, dan sitokin proinflamasi, dan meningkatkan CAT, SOD, tingkat GSH, dan GPx.²⁹ Sejalan dengan penelitian lainnya, rutin juga mampu untuk menghambat neurositotoksisitas yang diinduksi amylin dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dalam sel SH-SY5Y.⁴⁰ Pengobatan sel neuroblastoma manusia SH-SY5Y dengan nanopartikel rutin memberikan efek perlindungan pada sitotoksisitas yang diinduksi A β , penurunan kadar NO, dan ROS.⁴¹ Beberapa penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa setelah pemberian 100 mg/kg rutin perhari selama enam minggu mampu memperbaiki defisit memori pada tikus transgenik APPswe/PS1dE9, mengurangi tingkat oligomer A β serta menurunkan regulasi mikrogliosis dan astrositosis, dan mengurangi IL-1 dan tingkat IL-6 di otak.⁴²

Pada penyakit Parkinson yang dimodelkan secara *in vitro* melalui efek neurotoksik spesifik dari 6-OHDA pada neuron dopaminergic, efek pemberian rutin juga telah diteliti. Neurotoksisitas yang dipicu oleh 6 OHDA dapat dilemahkan oleh rutin di sel PC12 di mana aktivitas sitoprotektif tergantung dosis yang signifikan terdeteksi dalam sel yang diberi perlakuan rutin.⁴³ Rutin mampu mengaktivasi enzim antioksidan termasuk SOD, CAT, GPx, dan GSH bila dibandingkan dengan sel yang diinkubasi dengan 6-OHDA saja.^{43,44} Pada tahun 2015, Magalingam dkk. melaporkan bahwa pretreatment dengan rutin dalam sel PC12 dapat menurunkan regulasi ekspresi mRNA dari gen terkait penyakit Parkinson (PARK2, UCHL1,

dan DJ-1) dan gen proapoptosis (Casp3 dan Casp7) yang diregulasi dalam sel PC12. Studi tersebut menunjukkan bahwa rutin meningkatkan regulasi gen TH yang berperan penting dalam biosintesis dopamin dan selanjutnya meningkatkan transpor ion dan gen antiapoptosis (NSF dan Opa1).⁴⁵

Penelitian mengenai efek neuroprotektif dari rutin dalam model in vivo masih sangat terbatas. Pemberian rutin secara oral secara signifikan melindungi terhadap peningkatan rotasi yang diinduksi 6-OHDA, defisit dalam aktivitas lokomotor dan koordinasi motorik pada tikus Wistar jantan. Temuan imunohistokimia dan histopatologi di substansia nigra menunjukkan bahwa rutin melindungi neuron dari efek toksik 6-OHDA.⁴⁶ Penelitian lain menunjukkan bahwa rutin memainkan peran penting dalam melemahkan parameter perilaku, biokimia, dan histologis setelah pemberian haloperidol pada tikus dan selanjutnya menegaskan efek perlindungan rutin.⁴⁷

Rutin sebagai Inhibitor Main Protease SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai tunggal yang terbungkus, tidak tersegmentasi, positif-sense, mengandung ~30.000 nukleotida yang mengkode 9860 asam amino.⁴⁸ Genom SARS-CoV-2 berisi dua kerangka baca terbuka ORF1a dan ORF1ab yang masing-masing diterjemahkan ke dua poliprotein replika virus pp1a dan pp1ab melalui mekanisme pergeseran kerangka 1-ribosom.⁴⁹⁻⁵¹ Hal ini diikuti oleh pemrosesan proteolitik poliprotein oleh dua sistein yang dikodekan oleh virus protease, SARS-CoV-2 papain-like protease (PL^{pro}) dan SARS-CoV-2 main protease, M^{pro} atau biasa disebut juga 3C-like protease (3CL^{pro}). Kedua protease ini terlibat dalam proses proteolitik poliprotein.⁵²⁻⁵⁵ Sementara PL^{pro} mencerna tiga situs pembelahan pertama dari poliproteinnya, M^{pro} bertanggung jawab atas pembelahan 11 lokasi tersisa yang menghasilkan pelepasan protein non-struktural fungsional nsp4 hingga nsp16 yang merupakan bagian dari kompleks replicasetranscriptase. Pemrosesan proteolitik 16 nsps oleh M^{pro} dan PL^{pro} sangat penting untuk replikasi dan pematangan virus karena nsps terlibat dalam peristiwa pengikatan dan replikasi hilir, termasuk pembentukan kompleks replika, yang penting untuk replikasi virus dan transkripsi genom.^{56,57}

M^{pro} ditemukan menjadi bagian integral dari ekspresi gen virus dan replikasi dan dikodekan oleh nsp5 dalam genom virus.⁵² Protease M^{pro} memiliki massa sekitar 33,8 kDa, 128 dan dicirikan oleh protein pembelahan diri.^{54,55} M^{pro} dari SARSCoV-2 memainkan peran penting dalam pematangan banyak protein virus. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penghambatan M^{pro} dapat mencegah replikasi virus dalam beberapa model sel dengan pseudovirus COVID-19 serta virus SARS2-CoV-2.⁵³

Penapisan 38 flavonoid alami terhadap situs aktif protein M^{pro} SARS-CoV-2 dengan docking molekuler dan dinamika molekul menunjukkan bahwa terjadi interaksi yang kuat antara flavonoid dengan gugus gula dan M^{pro}.⁵⁸ Dalam penelitian tersebut juga telah disimpulkan bahwa senyawa yang membentuk ikatan dengan kekuatan tertinggi biasanya mengikat Thr26, Ty54, His41, Asn142, Gly143, Cys145, dan Glu166 di subsitus pengikatan substrat untuk aktivitas proteolitik menyebabkan pengikatan kuat karena ikatan hidrogen. M^{pro} terdiri dari 3 domain dan residu situs pengikatan substrat di celah antara domain I dan II, sedangkan domain III terlibat dalam fungsi katalitik. Dimerisasi protein diperlukan untuk regulasi katalitiknya.⁵⁹⁻⁶¹ Residu Glu166 adalah asam amino kunci yang terlibat dalam dimerisasi M^{pro} dan pembuatan kantong pengikat substrat.^{62,63} Residu Cys141 dan His41 membentuk angka dua katalitik pada sisi aktif protein penting untuk fungsi katalitiknya. Hasil serupa baru-baru ini diperoleh dengan docking molekuler dengan molekul berbeda terhadap

protein Mpro.^{61,64} Rutin telah ditemukan berinteraksi dengan Thr26, Tyr54, Leu141, dan Glu166 melalui ikatan-H konvensional, interaksi -kation dengan His41, interaksi alkil dengan Met49, interaksi sulfur dengan Cys145, dan interaksi ikatan C-H dengan Met165. Hasil ini menunjukkan bahwa rutin memiliki skor docking yang tinggi dengan $-9,2$ kkal/mol. Pengikatan flavonoid pada situs aktif protease jelas bergantung pada struktur, dan sifatnya dari gula juga merupakan aktivitas primordial, karena flavonoid dengan rhamnosa memiliki afinitas pengikatan yang paling kuat. Flavonoid dengan bagian seperti itu tidak mengalami atau sedikit modifikasi di usus sehingga dimungkinkan menjadi kandidat yang baik untuk pengobatan COVID-19.⁵⁸

Pendekatan docking molekuler buta untuk mengidentifikasi kemungkinan penghambat protease utama SARS-CoV-2 (PDB: 6Y84) dilakukan dengan menyaring 33 molekul, yang mencakup produk alami, antivirus, antijamur, nematosida, dan antiprotozoal; rutin diidentifikasi sebagai salah satu senyawa penting. Ini mengalami beberapa interaksi non kovalen dengan residu dalam situs aktif dan distabilkan melalui ikatan hidrogen dengan HIS41, LEU141, ASN142, GLU166, THR190, dan GLN192; selanjutnya, ia mengalami interaksi -sulfur dan -alkil dengan CYS145 dan PRO168, masing-masing.⁶⁵

Menurut strategi pengikatan virtual dengan M^{pro}, rutin ditemukan memiliki skor docking 9,16 kkal/mol dan AUC (Area Di Bawah Kurva ROC) 0,990, dan, oleh karena itu, dianggap sebagai penghambat Mpro potensial. Rutin diprediksi membentuk ikatan hidrogen yang melibatkan Cys145 (2,63), Asn142 (2,1), Gly143 (2,3), dan Thr190 (2,35), dengan tambahan kemungkinan pembentukan interaksi susun - π dengan Gln189. Khususnya, afinitas pengikatan utama didasarkan pada keberadaan gugus hidroksil, yang menghadirkan kunci untuk menahan dan memblokir substrat ke dalam kantong aktif pusat katalitik.⁶⁶

Kesimpulan

Rutin adalah salah satu turunan flavonoid alami yang memiliki berbagai manfaat farmakologis. Beberapa manfaat farmakologis dari rutin yang telah diketahui mekanismenya antara lain sebagai antidiabetes, antiinflamasi, antioksidan, neuroprotektif, dan sebagai inhibitor Main Protease SARS-CoV-2.

Konflik Kepentingan

Penelitian ini independen dari konflik kepentingan individu dan organisasi

UcapanTerima Kasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini.

Pendanaan

Pendanaan penelitian bersumber dari peneliti

References

1. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. REVIEWS: CURRENT TOPICS Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. 2002.
2. Peterson J, Dwyer J, Peterson J, Dwyer J. FLAVONOIDS: DIETARY OCCURRENCE AND BIOCHEMICAL ACTIVITY. Vol. 18, Nutrition Research. 1998.
3. Tsuchiya H. Structure-dependent membrane interaction of flavonoids associated with their bioactivity. Food Chemistry. 2010 Jun 15;120(4):1089–96.

4. de Rijke E, Out P, Niessen WMA, Ariese F, Gooijer C, Brinkman UAT. Analytical separation and detection methods for flavonoids. Vol. 1112, *Journal of Chromatography A*. 2006. p. 31–63.
5. Cushnie TPT, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. Vol. 26, *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier; 2005. p. 343–56.
6. Mozaffarian D, Wu JHY. Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: A review of emerging biologic pathways. Vol. 122, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 369–84.
7. Yang J, Guo J, Yuan J. In vitro antioxidant properties of rutin. *LWT - Food Science and Technology*. 2008 Jul;41(6):1060–6.
8. Agrawal PK, Agrawal C, Blunden G. Rutin: A Potential Antiviral for Repurposing as a SARS-CoV-2 Main Protease (M pro) Inhibitor. Vol. 16, *Natural Product Communications*.
9. Owens DR, Monnier L, Barnett AH. Future challenges and therapeutic opportunities in type 2 diabetes: Changing the paradigm of current therapy. Vol. 19, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1339–52.
10. Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. Vol. 96, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 305–12.
11. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism [Internet]. *Banting Lecture*. 2004. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/54/6/1615/381945/zdb00605001615.pdf>
12. Nagasawa T, Tabata N, Ito Y, Aiba Y, Nishizawa N, Kitts DD. Dietary G-rutin suppresses glycation in tissue proteins of streptozotocin-induced diabetic rats. Vol. 252, *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2003.
13. Reddy GB. Inhibition of aldose reductase and sorbitol accumulation by dietary rutin Lectin-sugar interactions View project Diabetes Complications View project [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/285826861>
14. Niture NT, Ansari AA, Naik SR. Anti-hyperglycemic activity of Rutin in streptozotocin-induced diabetic rats: An effect mediated through cytokines, antioxidants and lipid biomarkers. Vol. 52, *Indian Journal of Experimental Biology*. 2014.
15. Kamalakkannan N, Prince PSM. Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2006 Dec;293(1–2):211–9.
16. Wang Y bin, Ge ZM, Kang WQ, Lian ZX, Yao J, Zhou CY. Rutin alleviates diabetic cardiomyopathy in a rat model of type 2 diabetes. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;9(2):451–5.
17. Akondi RB, Kumar P, Annapurna A, Pujari M. Protective Effect of Rutin and Naringin on Sperm Quality in Streptozotocin (STZ) Induced Type 1 Diabetic Rats. 2011.
18. Yang J, Guo J, Yuan J. In vitro antioxidant properties of rutin. *LWT - Food Science and Technology*. 2008 Jul;41(6):1060–6.
19. Cao G, Sofic E, Prior RL. Original Contribution ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT BEHAVIOR OF FLAVONOIDS: STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS. Vol. 22. 1997.
20. Ghiasi M, Heravi MM. Quantum mechanical study of antioxidative ability and antioxidative mechanism of rutin (vitamin P) in solution. *Carbohydrate Research*. 2011 May 1;346(6):739–44.
21. Audina M, Khaerati K, Strata JF. EFEKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL DAUN SUMAMBU (*Hyptis capitata* Jacq.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus* L.) YANG DIINDUKSI DENGAN KARAGENAN. 2018;
22. Terhadap L), Ketebalan P, Granulasi J, Putih T, Norvegicus R, Jantan), et al. Pengaruh Perawatan Luka Bakar Derajat II Menggunakan Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* Effect of Betel Leaves (*Piper betle* Linn.) Extract Topical Treatment to the Thickness of Granulation Tissue in Male White Rats (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar with Second Degree Burn. Vol. 1, *Majalah Kesehatan FKUB*. 2014.
23. Khotimah SN, Muhtadi A. Farmaka REVIEW ARTIKEL: BEBERAPA TUMBUHAN YANG MENGANDUNG SENYAWA AKTIF ANTIINFLAMASI [Internet]. Available from: <https://scholar.google.co.id/>
24. Nijveldt R, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens P, van Norren K, van Leeuwen P. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Journal of Clinical and Nutrition*. 2001;74:418–25.
25. Yang J, Guo J, Yuan J. In vitro antioxidant properties of rutin. *LWT - Food Science and Technology*. 2008 Jul;41(6):1060–6.
26. Aziza S, Azab M, El-Shall S. Ameliorating Role of Rutin on Oxidative Stress Induced by Iron Overload in Hepatic Tissue of Rats. *Pakistan Journal of Biological Science*. 2014;17(8).

27. Kaur R, Arora S, Thukral A. EVALUATION OF ANTIMUTAGENIC AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF RUTIN. 2015;6(1):816–25. Available from: www.ijpbs.net
28. Gęgotek A, Rybałtowska-Kawałko P, Skrzydlewska E. Rutin as a Mediator of Lipid Metabolism and Cellular Signaling Pathways Interactions in Fibroblasts Altered by UVA and UVB Radiation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017.
29. Wang SW, Wang YJ, Su YJ, Zhou WW, Yang SG, Zhang R, et al. Rutin inhibits β -amyloid aggregation and cytotoxicity, attenuates oxidative stress, and decreases the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *NeuroToxicology*. 2012 Jun;33(3):482–90.
30. Patil SL, Swaroop K, Kakde N, Somashekarappa HM. In vitro protective effect of rutin and quercetin against radiation-induced genetic damage in human lymphocytes. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2017 Oct 1;32(4):289–95.
31. Al-Dhabi NA, Arasu MV, Park CH, Park SU. An up-to-date review of rutin and its biological and pharmacological activities. Vol. 14, *EXCLI Journal*. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors; 2015. p. 59–63.
32. Perk AA, Shatynska-mytsyk I, Gerçek YC, Boztas K, Yazgan M, Fayyaz S, et al. Rutin mediated targeting of signaling machinery in cancer cells. *Cancer Cell International*. 2014;14(1).
33. Hanasaki Y, Ogawa S, Fuku S. THE CORRELATION BETWEEN ACTIVE OXYGENS SCAVENGING AND ANTIOXIDATIVE EFFECTS OF FLAVONOIDS. Vol. 16, *Free Radical Biology & Medicine*. 1994.
34. Al-Enazi M. Combined Therapy of Rutin and Silymarin has More Protective Effects on Streptozotocin-Induced Oxidative Stress in Rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2014;4(01):21–8.
35. Kandemir FM, Ozkaraca M, Yildirim BA, Hanedan B, Kirbas A, Kilic K, et al. Rutin attenuates gentamicin-induced renal damage by reducing oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy in rats. *Renal Failure*. 2015 Apr 1;37(3):518–25.
36. Ahmed M, Zaki N. Assessment the Ameliorative Effect of Pomegranate and Rutin on Chlorpyrifos-ethyl-Induced Oxidative Stress in Rats Reduction of Acrylamide genotoxicity by natural components View project Buccal tablets View project. *Nature and Science [Internet]*. 2009;7(10):49–61. Available from: <http://www.sciencepub.net/nature>
37. Kostić DA, Dimitrijević DS, Stojanović GS, Palić IR, Dordević AS, Ickovski JD. Xanthine oxidase: Isolation, assays of activity, and inhibition. Vol. 2015, *Journal of Chemistry*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
38. Spencer JPE. Flavonoids: Modulators of brain function? Vol. 99, *British Journal of Nutrition*. Cambridge University Press; 2008.
39. Jiménez-Aliaga K, Bermejo-Bescós P, Benedí J, Martín-Aragón S. Quercetin and rutin exhibit anti-amyloidogenic and fibril-disaggregating effects in vitro and potent antioxidant activity in APPsw cells. *Life Sciences*. 2011 Dec 19;89(25–26):939–45.
40. Yu XL, Li YN, Zhang H, Su YJ, Zhou WW, Zhang ZP, et al. Rutin inhibits amylin-induced neurocytotoxicity and oxidative stress. *Food and Function*. 2015 Oct 1;6(10):3296–306.
41. Hu B, Dai F, Fan Z, Ma G, Tang Q, Zhang X. Nanotheranostics: Congo Red/Rutin-MNPs with Enhanced Magnetic Resonance Imaging and H₂O₂-Responsive Therapy of Alzheimer's Disease in APPsw/PS1dE9 Transgenic Mice. *Advanced Materials*. 2015 Oct 1;27(37):5499–505.
42. Xu P xin, Wang S wei, Yu X lin, Su Y jing, Wang T, Zhou W wei, et al. Rutin improves spatial memory in Alzheimer's disease transgenic mice by reducing A β oligomer level and attenuating oxidative stress and neuroinflammation. *Behavioural Brain Research*. 2014 May 1;264:173–80.
43. Magalingam KB, Radhakrishnan A, Haleagrahara N. Rutin, a bioflavonoid antioxidant protects rat pheochromocytoma (PC-12) cells against 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced neurotoxicity. *International Journal of Molecular Medicine*. 2013 Jul;32(1):235–40.
44. Magalingam KB, Radhakrishnan A, Haleagrahara N. Protective effects of quercetin glycosides, rutin, and isoquercetrin against 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced neurotoxicity in rat pheochromocytoma (PC-12) cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2016 Mar 1;29(1):30–9.
45. Magalingam KB, Radhakrishnan A, Ramdas P, Haleagrahara N. Quercetin Glycosides Induced Neuroprotection by Changes in the Gene Expression in a Cellular Model of Parkinson's Disease. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015 Mar 1;55(3):609–17.
46. Islam F, Khan MM, Raza SS, Javed H, Ahmad A, Khan A, et al. Rutin protects dopaminergic neurons from oxidative stress in an animal model of parkinson's disease. *Neurotoxicity Research*. 2012 Jul;22(1):1–15.

47. Sharma S, Narang JK, Ali J, Baboota S. Synergistic antioxidant action of Vitamin E and rutin SNEDDS in ameliorating oxidative stress in a Parkinson's disease model. *Nanotechnology*. 2016 Aug 3;27(37).
48. Correction to: Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan (*Emerging Microbes & Infections*, (2020), 9, 1, (221-236), 10.1080/22221751.2020.1719902). Vol. 9, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 540.
49. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
50. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):265–9.
51. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, Hayashi Y, Jung SH. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: Peptidomimetics and small molecule chemotherapy. Vol. 59, *Journal of Medicinal Chemistry*. American Chemical Society; 2016. p. 6595–628.
52. Bzówka M, Mitusińska K, Raczyńska A, Samol A, Tuszyński J, Góra A. Molecular Dynamics Simulations Indicate the COVID-19 Mpro Is Not a Viable Target for Small-Molecule Inhibitors Design. *bioRxiv [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.968008>
53. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020 Jun 11;582(7811):289–93.
54. Meng T, Cao H, Zhang H, Kang Z, Xu D, Wang J, et al. The insert sequence in SARS-CoV-2 enhances spike protein cleavage by 1 TMPRSS 2. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.926006>
55. Kang S, Yang M, Hong Z, Zhang L, Huang Z, Chen X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020 Jul 1;10(7):1228–38.
56. Ionescu MI. An Overview of the Crystallized Structures of the SARS-CoV-2. Vol. 39, *Protein Journal*. Springer; 2020. p. 600–18.
57. Augustin TL, Hajbabaie R, Harper MT, Rahman T. Novel small-molecule scaffolds as candidates against the sars coronavirus 2 main protease: A fragment-guided in silico approach. *Molecules*. 2020 Dec 1;25(23).
58. Cherrak SA, Merzouk H, Mokhtari-Soulimane N. Potential bioactive glycosylated flavonoids as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: A molecular docking and simulation studies. *PLoS ONE*. 2020 Oct 1;15(10 October).
59. Yousfi M, Serseg T, Benarous K. Hispidin and Lepidine E: two Natural Compounds and Folic acid as Potential Inhibitors of 2019-novel coronavirus Main Protease (2019-nCoV_M pro), molecular docking and SAR study. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/340769302>
60. Khan A, Ali SS, Khan MT, Saleem S, Ali A, Suleman M, et al. Combined drug repurposing and virtual screening strategies with molecular dynamics simulation identified potent inhibitors for SARS-CoV-2 main protease (3CL_{pro}). *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021;39(13):4659–70.
61. Anand K, Ziebuhr J, Wadhvani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus Main Proteinase (3CL_{pro}) Structure: Basis for Design of Anti-SARS Drugs [Internet]. Vol. 22, J. R. Duhamel, Exp. Brain Res. 1999. Available from: www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5626/1758/
62. Gupta S, Singh AK, Kushwaha PP, Prajapati KS, Shuaib M, Senapati S, et al. Identification of potential natural inhibitors of SARS-CoV2 main protease by molecular docking and simulation studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021;39(12):4334–45.
63. Mittal L, Kumari A, Srivastava M, Singh M, Asthana S. Identification of potential molecules against COVID-19 main protease through structure-guided virtual screening approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021;39(10):3662–80.
64. Kumar V, Dhanjal JK, Kaul SC, Wadhwa R, Sundar D. Withanone and caffeic acid phenethyl ester are predicted to interact with main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 and inhibit its activity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020;1–13.
65. Das S, Sarmah S, Lyndem S, Singha Roy A. An investigation into the identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease using molecular docking study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021;39(9):3347–57.
66. Xu Z, Yang L, Zhang X, Zhang Q, Yang Z, Liu Y, et al. Discovery of Potential Flavonoid Inhibitors Against COVID-19 3CL Proteinase Based on Virtual Screening Strategy. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020 Sep 29;7.