



**MEKANISME SENYAWA AKTIF DAUN SIRSAK  
(*Annona muricata* Linn.) SEBAGAI ANTI DIABETES:  
STUDI *IN SILICO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**MUHAMMAD IQBAL SUGIHARTO  
21601101066**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2021**

## Mekanisme Senyawa Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Sebagai Antihiperqlikemia Secara Komputasi

Muhammad Iqbal Sugiharto, Yoni Rina Bintari, Dini Sri Damayanti\*  
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Secara *In Vivo* dan *In Vitro* daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) diketahui memiliki efek sebagai anti diabetik melalui penghambatan aktifitas enzim  $\alpha$ -Glucosidase dan  $\alpha$ -Amylase, namun senyawa aktif yang bekerja sebagai penghambat kedua enzim tersebut masih belum diketahui. Penelitian bertujuan untuk mengetahui prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik serta mekanisme senyawa aktif daun Sirsak menghambat enzim  $\alpha$ -Glucosidase dan  $\alpha$ -Amylase dengan studi *In Silico*.

**Metode:** prediksi Sifat fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*) dan farmakokinetik dengan parameter ADME dan toksisitas menggunakan PKCSM. Visualisasi menggunakan *Software drug discovery studio*. Uji *In Silico* dilakukan terhadap 27 senyawa aktif dari 200 senyawa penelitian sebelumnya yang teridentifikasi. Pengukuran afinitas senyawa aktif daun sirsak terhadap  $\alpha$ -Glucosidase dan  $\alpha$ -Amylase secara *In Silico* menggunakan pemodelan komputasi *molecular docking*, dengan parameter nilai energi bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan dan residu asam amino dibandingkan dengan kontrol *Acarbose*.

**Hasil:** Dari prediksi fisikokimia dan farmakokinetik (ADMET) senyawa aktif daun sirsak mempunyai sifat fisikokimia dan farmakokinetik mirip dengan *Acarbose* yaitu tidak memenuhi kriteria 5 Lipinski, tidak diabsorpsi oleh intestinal, dimetabolisme dihepar, dan diekresikan melalui ginjal, hepar dan saluran cerna, serta tidak bersifat toksik. Dari hasil *molecular docking* berdasarkan empat kriteria didapatkan 5 senyawa aktif yang diprediksi mempunyai afinitas tinggi terhadap enzim  $\alpha$ -Glucosidase dan  $\alpha$ -Amylase. Lima senyawa tersebut secara berurutan dari yang tertinggi *Rutin*, *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Kaempferol 3-O-rutinoside*, *Coclaurine* dan *Roseoside*.

**Kesimpulan:** Senyawa aktif daun sirsak yaitu *Rutin*, *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Kaempferol 3-O-rutinoside*, dan *Roseoside*, mempunyai kemiripan sifat fisikokimia dan farmakokinetik serta potensi yang lebih rendah dalam menghambat  $\alpha$ -Glucosidase dan  $\alpha$ -Amylase dibandingkan *Acarbose*

**Kata Kunci :** Daun Sirsak,  $\alpha$ -Glucosidase dan  $\alpha$ -Amylase, ADMET, *INSILICO*

\*korespondensi:

Dini Sri Damayanti

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia, 65145

+62-341-578920

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

### ABSTRACT

**Introduction:** Soursop leaf (*Annona muricata* Linn.) is known to have anti-diabetic effects by inhibiting the activity of the  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase enzymes, but the active compounds that act as inhibitors of these two enzymes are still unknown. The study aims to measure the affinity of the active compound mollecular docking in soursop leaf with *In Silico* study.

**Method:** In silico test will be done with 27 active compounds from 200 comounds identified in the previous studies. The affinity measurement of the soursop leaf's active compounds in inhibiting  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -Amylase by In Silico uses molecular docking computational modeling. By the parameter of free energy value, inhibition contants, surface interaction, and amino acid residue compared with acarbose control. Physicochemistry, ADME, and toxicity using PKCSM.

**Result:** By the result of molecular docking according to the four criterias, it has found five active compounds predicted to have high affinity to  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -Amylase enzyme. The five compounds mentioned from the highest are *Rutin*, *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Kaempferol 3-O-rutinoside*, *Coclaurine* dan *Roseoside*. Whilst, in phyfichochemistry, *Kaempferol 3-O-rutinoside* compound is not toxic and can be enhanced as oral drug.

**Conclusion:** The active compounds of soursop leaves are *Rutin*, *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Kaempferol 3-O-rutinoside* and *Roseoside* has a lower physicochemical properties and potency in inhibiting  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase compared to *Acarbose*

**Keyword:** Diabetes mellitus, Soursop leaf, *in silico*, ADMET

\*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Jl MT Haryono 193 Malang City, East Java Indonesia, 65145

+62-341-57892

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit degeneratif yang disebabkan karena faktor genetik, diet tinggi kalori, pola hidup sendetary, dan penyakit lainnya yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia akibat penurunan atau gangguan fungsi signaling insulin di sel target (Kopp, 2019). Data dari WHO menyebutkan bahwa Indonesia merupakan negara dengan urutan ke lima tertinggi untuk jumlah penderita DM di dunia, 90 % penderita DM merupakan DM tipe2 (IDF, 2019). Komplikasi dari DM berkaitan dengan kondisi hiperglikemai kronik yang menyebabkan gangguan mikrovaskuler dan makrovaskuler. DM meningkatkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskuler, stroke dan gagal ginjal. (Hastuti, 2008).

Salah satu faktor penyebab terjadinya hiperglikemia adalah diet tinggi karbohidrat tanpa disertai dengan aktifitas fisik (Guthrie and Gutzhrrie, 2004). Karbohidrat dalam makanan di rongga mulut akan di pecah mekanik dan secara kimia. Secara mekanik karbohidrat di rongga mulut akan dihancurkan oleh gerakan dari otot-otot pengunyah, gigi geligi, dan lidah. Adapun secara kimia karbohidrat akan dipecah menjadi disakaria oleh enzim *amylase* yang dihasilkan oleh kelenjar saliva. Setelah bolus sampai di intestinal, maka disakarida akan dipecah menjadi monosakarida oleh enzim amilase yang dihasilkan oleh pankreas dan sel epitel intestinal. Selain itu oligosakarida akan dihidrolisis oleh  $\alpha$ -*glucoside* menjadi monosakarida. Penyerapan karbohidrat di intestinal dalam bentuk monosakarida dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (E Julie *et al.*, 2020). Dengan demikian peran penghambatan  $\alpha$ -*amylase* dan  $\alpha$ -*glucosidase* penting untuk

menekan terjadinya hiperglikemia pada pasien dengan DM.

Talaksana diabetes melitus mempunyai tujuan akhir menurunkan morbiditas dan mortalitas dengan dua target utama, yaitu menjaga kadar glukosa darah berada dalam keadaan normal dan mencegah terjadinya kemungkinan komplikasi (Hastuti, 2008). *Acarbose* merupakan salah satu obat hipoglikemik oral yang digunakan untuk menghambat aktifitas enzim pencernaan  $\alpha$ -Amylase dan  $\alpha$ -Glukosidase. (Muchid *et al.*, 2005). *Acarbose* memiliki efek samping, utamanya pada gastrointestinal seperti perut kembung, diare, dan sakit perut. Gejala-gejala tersebut terjadi ketika karbohidrat yang tidak tercerna sampai ke usus besar. (McIntosh B *et al.*, 2011). Selain penghambatan absorpsi glukosa, mekanisme obat oral antidiabetes adalah menghambat glukoneogenesis, meningkatkan sekresi insulin, menghambat aktifitas enzim DPP4, meningkatkan aktifitas GLP-1 (Damayanti *et al.*, 2019). Namun penggunaan jangka panjang obat-obatan tersebut dapat menimbulkan efek samping kegagalan penurunan kadar glukosa darah dan HbA1c (contoh biguanid), menyebabkan hipoglikemia (contoh golongan sulfonilurea), dan menyebabkan proliferasi sel beta pankreas (contoh agonis GLP-1) (Damayanti *et al.*, 2019).

Dalam rangka mencari terapi anti diabetik yang aman dan efektif, maka penelitian tentang manfaat herbal sebagai antidiabetes telah banyak dilakukan salah satunya adalah tanaman Sirsak. Pada penelitian sebelumnya telah dibuktikan secara *in vitro* oleh Iyos and Astuti, 2017 bahwa daun sirsak memiliki kandungan senyawa aktif flavonoid, polifenol, alkaloid, dan tanin yang berpotensi antidiabetik. Hasil penelitian menyebutkan bahwa kecenderungan penurunan kadar glukosa darah disebabkan penurunan kadar DPP4, penurunan kadar TNF- $\alpha$ , dan peningkatan



kadar Leptin (Damayanti *et al.*, 2019). Penelitian lain menunjukkan bahwa tikus yang induksi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa dan induksi Streptozotocin (STZ) menyebabkan penurunan aktifitas enzim amilase dan glucosidase serta penurunan kadar glukosa darah (bikadi *et al.*, 2009) (choy *et.al.*, 2012). Salah satu tanaman yang telah digunakan secara empiris sebagai antidiabetik adalah daun sirsak. Hal ini berkaitan dengan kandungan metabolit sekunder pada daun sirsak. Senyawa metabolit sekunder dari golongan alkaloid seperti *anonaine*, *isolaureline* dan *xylopine* yang berperan dalam meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan penyerapan glukosa diusus sehingga gula darah menjadi turun. (Moghadamtousi *et al.*, 2015) Pada senyawa metabolit sekunder dari golongan Flavonoid seperti *gallic acid*, *epicarecine* dan *catechine* memiliki mekanisme menghambat absorpsi glukosa dan meningkatkan toleransi glukosa, (Brahmachari, 2011). Namun demikian, semua penelitian tersebut belum dapat menjelaskan mekanisme senyawa aktif daun sirsak menurunkan kadar glukosa darah.

Berdasarkan uraian diatas, penelitian dilakukan untuk memprediksi mekanisme kerja seanya aktif daun sirsak secara komputasi. Pada tahap pertama panelitian dilakukan untuk memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa aktf daun sirsak menggunakan software PkcSM. Hal ini bertujuan untuk mengetahui bioavaliabilitas senyawa aktif daun sirsak yang berkaitan dengan efek farmakologisnya (Pires, Blundell and Ascher, 2015). Sifat fisikokimia menggunakan indikaotr *Lipinski Rule of Five*. Profil farmakokinetik menggunakan ADME, sedangkan toksisitas menggunakan prediksi potensi hepatotoksik dan karsinogenik. Tahap berikutnya dilakukan prediksi afinitas senyawa aktif daun sirsak terhadap enzim  $\alpha$ -amylase dan  $\alpha$ -glukosidase

menggunakan metode *in silico*. Jenis metode *in silico* yang digunakan adalah *molecular docking* dengan pendekatan *specific docking* dengan parameter energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ), nilai konstanta inhibitor ( $K_i$ ), ikatan hidrogen pada residu asam amino, dan nilai interaksi permukaan ( $\text{\AA}$ ) dan kontrol obat yang digunakan adalah acarbose, dengan alasan acarbose mempunyai target kerja menghambat enzim  $\alpha$ -amylase dan  $\alpha$ -glucosidase (Damayanti *et al.*, 2019).

### 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana sifat fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*), farmakokinetik (ADME) dan toksisitasnya dari senyawa aktif ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.)?
2. Bagaimana afinitas senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap enzim  $\alpha$ -Glukosidase dengan studi *In Silico*?
3. Bagaimana afinitas senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap  $\alpha$ -Amylase dengan studi *In Silico*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa aktif ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.)
2. Mengetahui afinitas senyawa aktif ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap enzim  $\alpha$ -Glukosidase
3. Mengetahui afinitas senyawa aktif ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap enzim  $\alpha$ -Amylase

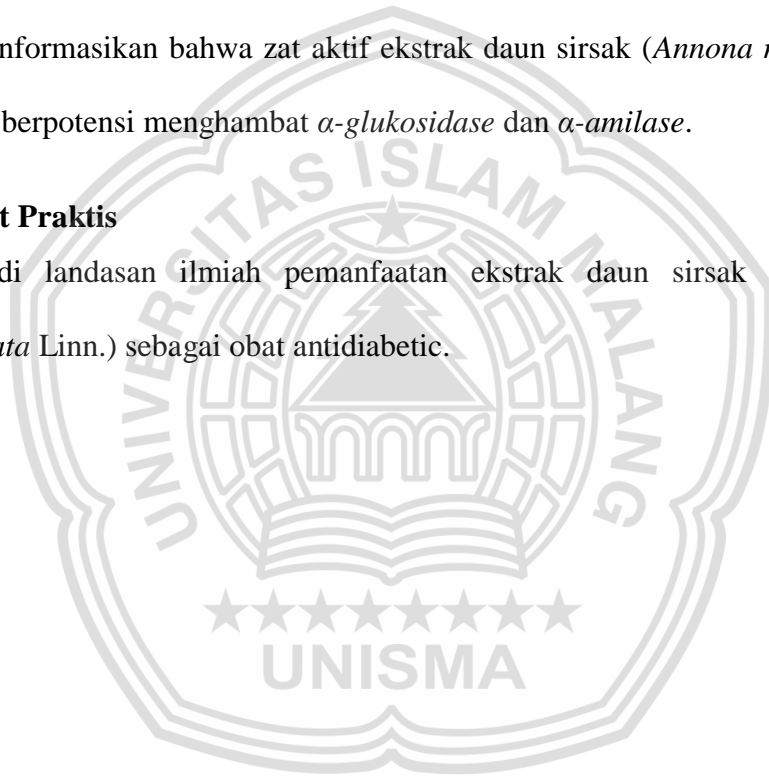
## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan landasan ilmiah mekanisme antidiabetik ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.).
2. Menginformasikan sifat fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*), farmakokinetik (ADME) dan toksisitasnya dari senyawa aktif ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.).
3. Menginformasikan bahwa zat aktif ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) berpotensi menghambat  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Menjadi landasan ilmiah pemanfaatan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) sebagai obat antidiabetic.





## BAB VII PENUTUP

### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil prediksi fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*) dan farmakokinetik (ADME) dan toksisitas dari keempat senyawa aktif yang mempunyai kemiripan dengan *Acarbose* adalah *Rutin*, *Quercetin 3-O-neohesperidoside* dan *Kaemferol 3-O-rutinoside*.

Berdasarkan hasil *molecular docking*, senyawa aktif ekstrak etanol daun sirsak (*Annoma nuricata* Linn.) berpotensi sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -*Glukosidase* dan  $\alpha$ -*Amilase* yang lebih rendah dibandingkan kontrol *Acarbose*. Urutan potensi penghambatan pada kedua enzim tersebut dari yang terbesar adalah *Rutin*, *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Kaemferol 3-O-rutinoside* dan *Roseoside*.

### 7.2 Saran

Perlu dilakukan pembuktian perbedaan potensi penghambatan aktifitas enzim  $\alpha$ -*Glukosidase* dan  $\alpha$ -*Amylase* menggunakan senyawa murni *Rutin*, *Quercetin 3-O-neohesperidoside*, *Kaemferol 3-O-rutinoside*, dan *Roseoside* yang dibandingkan dengan ekstrak kasar daun sirsak secara *In Vivo* dan *In Vitro*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akinfemiwa O, Muniraj T. 2020. Amylase. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557738/>
- Akmal M, Wadhwa R. 2020. Alpha Glucosidase Inhibitors. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557848/> (diakses 14 Desember 2020)
- Alqahtani, A. S. *et al.* (2020) ‘Alpha-amylase and alpha-glucosidase enzyme inhibition and antioxidant potential of 3-oxolupenal and katononic acid isolated from *Nuxia oppositifolia*’, *Biomolecules*, 10(1). doi: 10.3390/biom10010061.
- American Diabetes Association (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33 Suppl 1(Suppl 1),. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062> (diakses pada tanggal 10 Desember 2020)
- Anderson, LA. et al. 2016. Precose (Acarbose Tablets). <https://www.drugs.com/pro/acarbose.html>. (Diakses tanggal 10 Desember 2020)
- Arfi, A.S., Lestari, R. D., and Damayanti, D. S. 2020. Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica*) Terhadap Penghambatan Acetylcholinesterase, Microtubulin (Beta Tubulin), Dan Aktivasi Calcium Channel Sebagai Terapi Antelmintik. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. pp. 36–47.
- Ariandi (2016) ‘Pengenalan Enzim Amilase (Alpha-Amylase) dan Reaksi Enzimatiknya Menghidrolisis Amilosa Pati Menjadi Glukosa’, *Jurnal Dinamika*, 07(1), pp. 74–82.
- Arrasyid, M. A. A., Damayanti, D. S. and Lestari, R. D. Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase,  $\beta$ -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik In Silico Study on Compound Activities of Emprit Ginger Rhizomes. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. 2020. pp. 147–158.
- Bedekar, A. et al. 2010. “Natural products for type II diabetes treatment. In: Allen I. Laskin, Sima Sariaslani, Geoffrey M. Gadd, editors. **Advances in Applied Microbiology**”. Academic Press.
- Bikadi, Z. and Hazai, E. 2009. “Application of the PM6 semiempirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock”. **Journal of Cheminformatics**. 1(15): hal. 1-16.

- Bintari, Y.R. 2018. Studi In Silico Potensi Ekstrak Lipida Tetraselmis chuii sebagai Antioksidan. *Jurnal Ketahanan Pangan*. 2(1);76-81.
- Bisht S, Sisodia SS. Anti-hyperglycemic and antidyslipidemic potential of Azadirachta indica leaf extract in stz-induced diabetes mellitus. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2010;2(10):622–7.
- Brahmachari, G. 2011, Bio-Flavonoids with Promising Anti-Diabetic Potentials : A Critical Survey. Opportunity Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry.
- Choy, Y. Bin and Prausnitz, M. R. (2012) ‘NIH Public Access’, 28(5), pp. 943–948. doi: 10.1007/s11095-010-0292-6.
- Damayanti, D. S., Utomo, D. H. and Kusuma, C. 2017. Revealing the potency of Annona muricata leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment through computational study. In *Silico Pharmacology*. **Springer Berlin Heidelberg**, 5(1), pp. 1–7.
- Damayanti, D. S., Nurdiana, Kusuma C, Soeatmadji D. W. 2019. The Potency Of Soursop Leaf Water Extract On Activating GLP-1R, Inhibiting DPP4 And FOXO 1 Protein Based On *In Silico* Analysis Malang: Doctoral Program Medical Science, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya.
- Damayanti, DS., Utomo, DH., and Kusuma, C. 2017. “Revealing the potency of Annona muricata leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment through computational study”. In *Silico Pharmacol*, 5: hal.3
- Fatimah, Restyana N. 2015. “Artikel Review: Diabetes Melitus Tipe 2. Lampung”:  
**JOURNAL MAJORITY**. 4(5): 93-101
- Firdaus, R. S., Hanum, S. and Damayanti, D. S. 2017. Potensi Minyak Atsiri Dan Ekstrak Etanol Daun Sirsak ( Annona muricata Linn .) Sebagai Anti Inflamasi : Studi In Silico Terhadap Protein Target Cyclooxygenase-1 Essential Oil And Ethanolic Extract Potential of Soursop Leaves ( Annona muricata Linn . ) As. 1.
- Firmasyah, R.R. 2015. “Efek Antihipertensi Dekokta Daun Sambung Nyawa (Gynura procumbens) Melalui Penghambatan tACE (Studi In Silico)”. Malang : Fakultas Kedokteran UNISMA.
- Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F. and El-Shemy, H. A. 2017. Annona muricata: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. Elsevier B.V., 10(9), pp. 835–848.
- Goyal R, Jialal I. 2020 Diabetes Mellitus Type 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/> (diakses pada tanggal 10 Desember 2020)

- Guthrie, R. A. and Guthrie, D. W. (2004) 'Pathophysiology of Diabetes Mellitus', *Critical Care Nursing Quarterly*, 27(2), pp. 113–125. doi: 10.1097/00002727-200404000-00003.
- Guyton, A.C. dan Hall, J.E. 2014. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Hardjono S. 2013. „Sintesis dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)urea da 1-(4-klorobenzoiloksi) urea“. Berkala Ilmiah Kimia Farmasi, 2 (1), 1.
- Hastuti, Rini Tri. 2008 Faktor-faktor Risiko Ulkus Diabetika Pada Penderita Diabetes Melitus Studi Kasus di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Universitas Diponegoro (Semarang).
- He, Ke et al. 2014. “Safety and efficacy of acarbose in the treatment of diabetes in Chinese patients”. **Ther Clin Risk Manag.** 10: hal. 505–511.
- Hetényi, Csaba. 2006. „Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues“. FEBS Letters. Volume 580, Issue 5, 20 February 2006, Pages 1447-1450 Ferreira Daniel et al. 2015. Unbundling Ownership and Control. *Journal of Economics & Management Strategy*, Vol. 24, Issue 1, pp. 1-21, 2015
- Holesh JE, Aslam S, Martin A. Physiology, Carbohydrates. [Updated 2020 Aug 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459280/Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. \(2015\). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. \*\*World journal of diabetes.\*\* <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459280/Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World journal of diabetes. https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850)
- IDF (2019) *International Diabetes Federation, The Lancet.* doi: 10.1016/S0140-6736(55)92135-8.
- Iyos, R. N. and Astuti, P. D. (2017) ‘Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak ( *Annona muricata* L . ) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah The Effect of Soursop Leaf Extract ( *Annona muricata* L . ) to **Reduced Blood Glucose Levels**’, 6, pp. 144–148.
- Jeffrey GA. 1997. An Introduction to Hydrogen Bonding. Oxford University Press, Oxford
- Jhong et al. 2015. “Screening alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitors from natural compounds by molecular docking in silico”. **BioFactors.** 41(4): 242–251.
- Kim jong-sang, kwon chong-suk, son kun ho. Inhibition of alpha-glucosidase and amylase by luteolin, a flavonoid. Korea: departemen of animal science and biotechnology, Kyungpook national university, taegu 702-701, korea; 2000. 64(11), 2458-2461,2000



- King, F.D. (1994). *Medical Chemistry : Principles and Practice*. Cambridge: **The Royal Society of Chemistry**.
- Kopp, W. (2019) 'How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, pp. 2221–2236. doi: 10.2147/DMSO.S216791.
- Kumari, M dan Jain, S. 2012. Tannins : An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. **Research Journal of Recent Science**. Vol 1(12) : 70-1
- LeRoith, Derek et al. 2012. *Prevention of Type 2 Diabetes*. USA : Springer [e-book].
- Li, A. P. (2001) 'Screening for human ADME/Tox drug properties in drug discovery', *Drug Discovery Today*, 6(7), pp. 357–366. doi: 10.1016/S1359-6446(01)01712-3.
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & Del Cañizo-Gómez, F. J. 2016. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, 7(17), 354–395. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i17.354> (diakses pada 9 Desember 2020)
- Marks, DB. et al. 2000. *Biokimia Dasar Kedokteran*. Jakarta : EGC [e-book].
- McConkey BJ, Sobolev V, Edelman M. 2002. "The performance of current methods in ligand-protein docking". **Current Science**. 83(7): hal. 845–855.
- McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. 2011. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a **systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis**. *Open Med*.
- McIver LA, Tripp J. 2020. *Acarbose*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493214/?report=classic> (diakses 14 Desember 2020)
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602> (diakses pada tanggal 11 Desember 2020)
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M. dan Cui, M., 2012. „Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery“. *Curr Comput Aided Drug Des*, 7(2), hal. 146-157.
- Mikaili, P., Maadirad, S., Moloudizargari, M., Aghajanshakeri, S., & Sarahroodi, S. (2013). Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds. **Iranian journal of basic medical sciences**, 16(10), 1031–1048.

- Moghadamtousi, S.Z., Fadaeinasab, M. Nikzad, S., Mohan, G., Ali. H.M., & Kadir, H.A. 2015, *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences*.
- Muchid, Abdul et al.. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI [e-book].
- Najib, Ahmad. 2010. "Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Aktif Inhibitor Alfa Glukosidase dari Fraksi N-Butanol Rimpang *Acorus Calamus L*". Skripsi. Universitas Indonesia : Depok.
- Nurhayati, Desty Mutiara Rezky, D. N. (2020) 'Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science', STUDI IN SILICO SIFAT FARMAKOKINETIK, TOKSISITAS, DAN AKTIVITAS IMUNOMODULATOR BRAZILEIN KAYU SECANG TERHADAP ENZIM 3-CHYMOTRYPSIN-LIKE CYSTEINE PROTEASE CORONAVIRUS, 116(1), pp. 32–47.
- Omar, A., Abdussalam-mohammed, W. and Omar, M. (2020) 'Review of Phytochemical and Medical Applications of *Annona muricata* Fruits', *Journal of Chemical Reviews*, 2(1), pp. 70–79. doi: 10.33945/sami/jcr.2020.1.5.
- Ophardt, CE. 2003. *Enzyme Inhibition*. [<http://chemistry.elmhurst.edu/vchembook/>]
- Ozougwu, J.C. et al. 2013. "The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus". *Journal Physiology and Patophysiology*. 4(4): hal. 46-57
- PERKENI, 2015, *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, PERKENI, Jakarta
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L. and Ascher, D. B. (2015) 'pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures', *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), pp. 4066–4072. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
- Pujiyanto, S. and Raharja, B. (2019) 'Aktivitas Inhibitor  $\hat{\pm}$ -Amilase Ekstrak Etanol Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa L.*)', *Bioma : Berkala Ilmiah Biologi*, 21(2), pp. 126–131. doi: 10.14710/bioma.21.2.
- Purnomo, Y. et al. 2015. "Anti Diabetic Potential of *Urena lobata* leaf Through Inhibition of DPP-IV Activity". *Asian Pac J Trop Biomed*. 5(8): hal. 645-649.
- Puspitasari RT, Hakim R, Damayanti DS. 2015. Studi In Silico Dekokta Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Angiotensin Converting Enzyme. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. 3:191-9.
- Puspitasari, RK. et al. 2015. "Studi In Silico Dekokta Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)". *Jurnal Kedokteran Komunitas*. 3: hal. 191-199



- Ramsay, R. R., & Tipton, K. F. (2017). Assessment of Enzyme Inhibition: A Review with Examples from the Development of Monoamine Oxidase and Cholinesterase Inhibitory Drugs. *Molecules* (Basel, Switzerland) <https://doi.org/10.3390/molecules22071192>
- Rarey, M., Kramer, B., & Lengauer, T. 1998. "Docking of hydrophobic ligands with interaction-based matching algorithms". *J. Comput. Aided Mol.* 4 hal. 243-250.
- Ratya, annisa. 2014. ANTIDIABETIC POTENTIAL OF SOURSOP LEAF EXTRACT (*Annona muricata L.*) AS A TREATMENT FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS. Lampung. Faculty of Medicine, Universitas Lampung
- Rochim, N. A., Damayanti, D. S. and Hakim, R. 2021. Potensi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata Linn.*) Sebagai Pengaktif LDL Receptor Dan Penghambat HMG-CoA Reductase Secara Insilico. *Jurnal Kedokteran Komunitas*.
- Ruhe, R.C and McDonald RB. Use of antioxidant nutrient in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001; 20(5): 363-369.
- Shanmugam, S. and Sathishkumar, T. 2009. *Enzyme Technology*. New Delhi: I.K. International Publishing House.
- Sim, L. et al. 2008. "Human Intestinal Maltase-Glucoamylase: Crystal Structure of The N-Terminal Catalytic Subunit and Basis of Inhibition and Substrate Specificity". *J.Mol.Bio.* 375: hal. 782-792.
- Sim, Lyann. 2010. Structural and inhibition studies of human intestinal glucosidases. Graduate Department of Medical Biophysics University of Toronto. [Tesis]
- Sugiarto, Bambang et al. 2007. *Kimia Dasar 1*. Surabaya : UNESA University Press.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., and Sumaryada, T. I. 2014. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. 10 (1): 55-67.
- Tang et al., 2005 (2008) 'NIH Public Access', *Bone*, 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1002/prot.22170.Principles.
- Toronto Research Chemicals (2018) 'Safety Data Sheet - Version 5 . 0, Methyl (R)-3-Hydroxybutyrate', pp. 1–7. Available at: <https://www.trc-canada.com/prod-img/MSDS/M312580MSDS.pdf>.
- Yin Zhenhua, Zhang Wei, Feng Fajin, Kang Wenyi. Glucisidase inhibitors isolated from medicinal plants. China: *aHuanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450063, ChinabCollege of Chemistry and Chemical Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025*; 2014