

**POTENSI ANTI LIPEMIKA SENYAWA AKTIF
KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona Muricata* Linn.)
TERHADAP PROTEIN TARGET PPAR-ALPHA DAN
LIPOPROTEIN LIPASE DENGAN STUDI *IN SILICO***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

FATWA ZULVA VASTIANI

21701101061

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

2021

**POTENSI ANTI LIPEMIKA SENYAWA AKTIF
KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona Muricata* Linn.)
TERHADAP PROTEIN TARGET PPAR-ALPHA DAN
LIPOPROTEIN LIPASE DENGAN STUDI *IN SILICO***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

FATWA ZULVA VASTIANI

21701101061

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021



**POTENSI ANTI LIPEMIKA SENYAWA AKTIF
KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona Muricata* Linn.)
TERHADAP PROTEIN TARGET PPAR-ALPHA DAN
LIPOPROTEIN LIPASE DENGAN STUDI *IN SILICO***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

FATWA ZULVA VASTIANI

21701101061

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

2021



RINGKASAN

Vastiani, Fatwa Zulva. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, November 2021. Potensi Anti Lipemika Senyawa Aktif Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Terhadap Protein Target Ppar-Alpha Dan Lipoprotein Lipase Dengan Studi *In Silico*.

Pembimbing 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.kes Pembimbing 2: dr. Rosaria Dian Lestari, M.Biomed

Pendahuluan: Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida, serta penurunan kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL). Kandungan flavonoid dari kombucha daun sirsak dapat meningkatkan aktivitas PPAR- α dan Lipoprotein lipase yang memegang peranan penting dalam metabolisme lipid. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan mekanisme perbaikan profil lipid dari senyawa aktif kombucha daun sirsak melalui prediksi afinitas yang terjadi antara senyawa aktif flavonoid kombucha daun sirsak dengan protein target PPAR- α dan *Lipoprotein Lipase* dengan fenofibrat sebagai kontrol obat secara *in silico*, serta memprediksi fisikokimia, farmakokinetik, toksisitas senyawa aktif kombucha daun sirsak.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *in silico* dengan menambatkan senyawa aktif flavonoid kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap protein target PPAR- α dan Lipoprotein lipase (LPL) dengan menggunakan fenofibrat sebagai kontrol. Untuk memprediksi nilai fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas senyawa aktif kombucha daun sirsak digunakan *pkCSM online tool*.

Hasil: Berdasarkan uji *molecular docking*, *epicatechin gallate* merupakan senyawa aktif dengan afinitas yang paling tinggi terhadap protein target PPAR- α . Adapun senyawa aktif yang memiliki afinitas terhadap lipoprotein lipase dari yang paling tinggi secara berurutan adalah *epicatechin gallate*, *cumoric acid*, dan *homoorientin*. Analisa *pkCSM* menunjukkan senyawa *homoorientin*, *epicatechin gallate*, dan *cumoric acid* efektif dijadikan kandidat obat peroral yang berpotensi sebagai anti lipemika.

Kesimpulan: Senyawa aktif *homoorientin*, *epicatechin gallate*, *cumoric acid* dari kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn) berpotensi sebagai agen anti lipemika.

Kata Kunci : Antilipemika, Kombucha, *Annona muricata* Linn., *in silico*, *pkCSM*

SUMMARY

Vastiani, Fatwa Zulva. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang November 2021. Anti Lipemik Potential of Active Compound Kombucha Soursop Leaves (*Annona muricata* Linn.) Againts Ppar- α and Lipoprotein Lipase Target Protein with *In Silico* Study.

1st Supervisor: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes. 2nd Supervisor: dr. Rosaria Dian Lestari, M.Biomed

Introduction: Dyslipidemia is a lipid metabolism disorder characterized by an increase in total cholesterol, Low Density Lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, and a decrease in High Density Lipoprotein (HDL) cholesterol. The flavonoid content of soursop leaves kombucha has the ability to increase the activity of PPAR- α and Lipoprotein lipase which plays an important role in lipid metabolism. This research aims to prove the mechanism of flavonoid of soursop leaves kombucha with target protein PPAR- α , and Lipoprotein Lipase through an *in silico* study, and also predicting the physicochemistry, pharmacokinetics, and toxicity of soursop leaves kombucha's active compounds.

Method: This study used *in silico* method by binding the flavonoid active compound of Soursop Leaves kombucha's to PPAR- α and Lipoprotein lipase (LPL) using fenofibrate as a control. Then pkCSM online tool also used to predict the physicochemical, pharmacokinetic and toxicity values of soursop leaves kombucha active compounds.

Results: Based on the *molecular docking test*, *epicatechin gallate* is the active compound with the highest affinity for the target protein PPAR- α . The active compounds that have the highest affinity for lipoprotein lipase are respectively *epicatechin gallate*, *cumoric acid*, and *homoorientin*. The pkCSM analysis showed that *homoorientin*, *epicatechin gallate*, and *cumoric acid* were effective candidates for oral drugs with potential as anti-lipemics.

Conclusion: Senyawa aktif *homoorientin*, *epicathecin gallate*, cumoric acid from soursop leaves kombucha (*Annona muricata* Linn) can be considered as a potential antilipemic agent.

Kata Kunci : Anti-lipemic, Kombucha, *Annona muricata* Linn. , *in silico*, pkCSM

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam darah. Beberapa kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) (IDI, 2017). Dislipidemia dapat terjadi saat seseorang mengkonsumsi makanan berkolesterol tinggi dan mengandung asam lemak jenuh, serta adanya faktor genetik yang dapat memicu penurunan aktivitas reseptor dan enzim yang memegang peranan penting dalam metabolisme lipid termasuk *peroxisome proliferator-activated receptor-alpha* (PPAR- α) dan lipoprotein lipase (Mori *et al.*, 2007).

PPAR- α berperan merubah trigliserida yang ada di dalam hepar menjadi glukosa dan badan keton melalui proses ketogenesis dan glukoneogenesis yang akan dijadikan sumber energi jaringan perifer yang akan dibutuhkan pada kondisi puasa. Penurunan aktivitas PPAR- α akan menyebabkan peningkatan pembentukan LDL, penurunan HDL, dan penurunan dari trigliserida sehingga dapat menyebabkan kondisi dislipidemia (Mori *et al.*, 2007). Adapun lipoprotein lipase adalah protein yang berfungsi mengangkut kilomikron menuju ke jaringan ekstra hepatic dan hepar (Piranchi *et al.*, 2021). Disamping itu lipoprotein juga berfungsi mengangkut LDL dari jaringan menuju ke hepar (Piranchi *et al.*, 2021). Penurunan fungsi dari PPAR- α dan lipoprotein lipase akan menyebabkan

peningkatan TG di jaringan terutama pada jaringan adiposa. Kondisi ini akan memicu terjadinya peningkatan pembentukan dari *Free Fatty Acid* (FFA), yang selanjutnya akan akan diangkut ke hepar untuk dibentuk menjadi VLDL dan LDL (Piranchi *et al.*, 2021).

Salah satu terapi yang digunakan untuk mencegah terjadinya dislipidemia adalah fenofibrat yang termasuk golongan fibrat (Adelina *et al.*, 2018). Mekanisme kerja fenofibrat yaitu dengan mengaktifkan PPAR- α yang berperan dalam pengaturan metabolisme lipid (Adelina *et al.*, 2018). PPAR- α yang aktif akan menstimulasi berbagai enzim yang mengatur metabolisme dari asam lemak dan lipoprotein. Fenofibrat juga bekerja dengan cara meningkatkan ekspresi lipoprotein lipase di hepar yang dimediasi oleh aktivasi PPAR- α (Adelina *et al.*, 2018). Melalui kedua mekanisme tersebut fenofibrat dapat menurunkan kadar LDL, meningkatkan HDL, serta menurunkan konsentrasi TG melalui peningkatan laju hidrolisisnya (Adelina *et al.*, 2018). Fenofibrat memiliki efek samping berupa gangguan pada saluran pencernaan, pruritus, ruam kulit, urtikaria, vertigo, miotoksisitas, dan resiko khusus pada gangguan ginjal. Efek samping yang ditimbulkan dari konsumsi obat tersebut menjadi salah satu faktor pendukung digunakannya pengobatan tradisional sebagai alternatif untuk terapi di masyarakat (PDSKI, 2013). Masyarakat sering mengkonsumsi daun sirsak (*Annona muricata* liin.) sebagai penurun tekanan darah, penurun kadar gula darah (Sukandar *et al.*, 2014). Daun sirsak selain dikenal sebagai antioksidan juga memiliki manfaat lain sebagai anti bakteri, antijamur, dan anti inflamasi (Hasmila, 2019). Bentuk sediaan yang sering dikonsumsi masyarakat adalah bentuk infusa atau dekokta, bau yang khas dari hasil perebusan daun sirsak

mejadi salah satu faktor yang mengganggu saat mengonsumsi dekokta atau infusa daun sirsak (Damayanti *et al.*, 2019). Sehingga sebagai alternatifnya dapat dilakukan fermentasi dari infusa daun sirsak, yang akan menghasilkan suatu produk yaitu kombucha. Kombucha merupakan hasil proses fermentasi dari rebusan daun teh yang ditambahkan gula dan *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* (SCOBY) (Jayabalan *et al.*, 2008). Saat ini kombucha juga sudah mulai banyak beredar di pasaran tidak terkecuali di Indonesia.

Tanaman yang banyak mengandung fenol sangat cocok untuk digunakan sebagai bahan dasar minuman kombucha (Suhardini *et al.*, 2016). Proses fermentasi menyebabkan terjadinya pembentukan etanol, asam organik, dan aktivasi dari senyawa fenol (Suhardini *et al.*, 2016). Jenis asam organik yang banyak ditemukan dalam minuman kombucha adalah asam asetat dan asam glukoronat (Jayabalan *et al.*, 2008). Adanya kandungan bakteri penghasil asam, etanol, dan senyawa aktif fenol sangat menguntungkan untuk mempertahankan fisiologis intestinal (Suhardini *et al.*, 2016). Beberapa penelitian membuktikan bahwa kombucha dapat mempertahankan integritas intestinal (Pakravan *et al.*, 2019). Disintegritas intestinal dibuktikan berperan dalam proses penyakit akibat gangguan metabolisme seperti obesitas, hipertensi, diabetes, dan keganasan (Pakravan *et al.*, 2019).

Daun sirsak terbukti memiliki kandungan senyawa fenol yang tinggi (Suhardini, *et al.*, 2016). Selain itu pemanfaatan daun sirsak sebagai bahan baku minuman kombucha belum ada di pasaran. Berdasarkan fakta tersebut di atas maka penelitian ini dilakukan untuk membuktikan potensi kombucha daun sirsak untuk mencegah dislipidemia. Penelitian ini dilakukan secara *in silico* untuk

memprediksi mekanisme kerja senyawa aktif kombucha dalam mengaktivasi PPAR- α dan lipoprotein lipase melalui metode molecular docking. Untuk mengetahui kelarutan, keamanan dan efektifitas dari senyawa aktif bila dikonsumsi secara oral maka dilakukan prediksi fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa aktif kombucha daun sirsak dengan menggunakan metode analisis pkCSM secara *online*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana afinitas dari penambatan molekul antara senyawa aktif kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap PPAR- α dan Lipoprotein lipase dengan studi *In Silico*?
2. Bagaimanakah sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa aktif kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) sebagai kandidat obat anti lipemika melalui analisis *pkCSM online tools*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui afinitas penambatan molekul antara senyawa aktif Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap protein target PPAR- α dan lipoprotein lipase dengan studi *In Silico*.
2. Mengetahui sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa aktif kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) sebagai kandidat obat anti lipemika melalui *pkCSM online tools*.

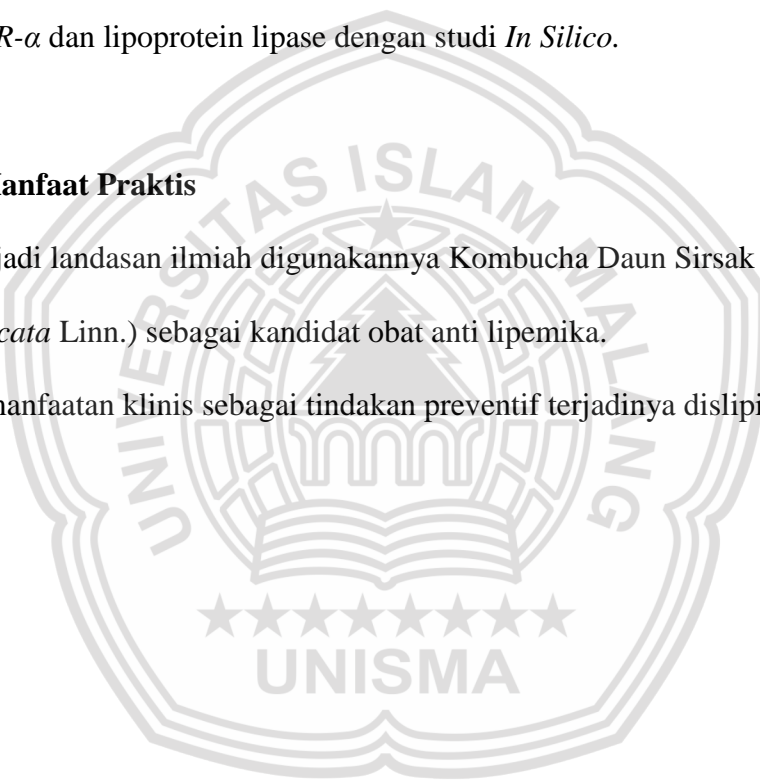
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan ilmiah tentang mekanisme senyawa aktif Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) yang memiliki aktivitas sebagai anti lipemika.
2. Menginformasikan bahwa senyawa aktif Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) dapat berikatan dengan protein target target *PPAR- α* dan lipoprotein lipase dengan studi *In Silico*.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menjadi landasan ilmiah digunakannya Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) sebagai kandidat obat anti lipemika.
2. Pemanfaatan klinis sebagai tindakan preventif terjadinya dislipidemia.



BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Berdasarkan hasil studi *in silico* melalui molecular docking didapatkan senyawa aktif *epicatechin gallate* yang memiliki afinitas kuat terhadap PPAR- α , adapun senyawa aktif *epicatechin gallate*, *homoorientin*, dan *cumoric acid* memiliki afinitas kuat terhadap lipoprotein lipase, ketiga senyawa aktif tersebut diprediksi memiliki afinitas terhadap protein target PPAR- α dan lipoprotein lipase yang tidak jauh berbeda dengan kontrol fenofibrat.
2. Berdasarkan hasil penelitian melalui *pkCSM online tool* *epicatechin gallate*, *homoorientin*, dan *cumoric acid* memiliki permeabilitas yang tinggi dan mudah larut sehingga efektif dijadikan kandidat obat peroral. *Epicatechin gallate* dan *cumoric acid* tidak bersifat toksik, sedangkan *homoorientin* memiliki sifat karsinogenik.

7.2 Saran

Untuk penelitian selanjutnya dapat menggunakan studi *in silico* melalui pendekatan *specific docking*, dan dapat dilanjutkan dengan penelitian secara *in vivo* pada hewan coba dengan diet tinggi lemak untuk membuktikan hasil prediksi yang didapatkan dari penelitian *in silico* ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aamir, M. et al. 2018. In Silico Prediction, Characterization, Molecular Docking, And Dynamic Studies On Fungal Sdrs As Novel Targets For Searching Potential Fungicides Against Fusarium Wilt In Tomato, *Frontiers in Pharmacology*, 9(OCT), pp. 1–28.
- Adelina, R., Kurniatri, A., Penelitian, P., & Dasar, T. 2018. Mekanisme Katekin Sebagai Obat Antidislipidemia (*Uji In Silico*). 147–154.
- Adeyemi, D. O. et al. 2009 ‘Anti hyperglycemic activities of *Annona muricata* (Linn)’, *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 6(1), pp. 62–69.
- Anwar, T., & Bahri. 2004. Dislipidemia Sebagai Faktor Resiko Jantung Koroner. *Fakultasa Kedokteran Sumatera Utara, January 2004*, 1–10.
- Arrasyid, M. A. A., Damayanti, D. S., & Lestari, R. D. 2018. Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc .) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase , β -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik In Silico Study on Compound Activities of Emprit Ginger Rhizomes. *East Java*, 147–158.
- Bare, Y., Rophi, A. H., Sulistya, S., Natalia, N., Tiring, D., Rachmad, Y. T., Arya, F., Nugraha, D., Ratih, D., Sari, T., Nipa, U. N., Cendrawasih, U., Progresif, S., Sholawat, B., Padang, U. N., & Brawijaya, U. 2019. *Prediction Potential Chlorogenic Acid As Inhibitor Ace (In Silico Study)*. 3(2), 197–203.
- Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. 2016. BDDCS, *the Rule of 5 and drugability*. *Adv Drug Deliv Rev*.

- Bhardwaj, S. S., & Chalasani, N. (2007). Lipid-Lowering Agents That Cause Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*, 11(3), 597–613.
- Cohen, P., Spiegelman, B. M. and Drubin, D. G. 2016. Cell biology of fat storage, *Molecular Biology of the Cell*, 27, pp. 2523–2527.
- Cushnie, T. P. T., & Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343–356.
- Damayanti, D. S., Nurdiana, Chandra Kusuma, H. M. S., & Soeatmadji, D. W. (2019). The Potency of Soursop Leaf Water Extract on Activating GLP-1R, Inhibiting DPP4 and FOXO1 Protein Based on In Silico Analysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(Special Issue 6), 72–79.9.
- Damre M. 2013. *Design and Pharmacokinetic Profiling of Selective PPAR- α Agonists: a Molecular Docking and MD Simulation Approach*. University of Cincinnati.
- Dini Kesuma, S. B. (2018). Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 01-11.
- Du, X. et al. 2016. Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods, *International Journal of Molecular Science*, 17(144), pp. 1–34.
- Dubrac, S., & Schmuth, M. 2011. PPAR-alpha in cutaneous inflammation. *Dermato-Endocrinology*, 3(1), 23–26.
- Dufresne, C., & Farnworth, E. 2000. Tea, Kombucha, and health: A review. *Food*

Research International, 33(6), 409–421.

- Elam, M. B., Ginsberg, H. N., Lovato, L. C., Corson, M., Largay, J., Leiter, L. A., Lopez, C., O'Connor, P. J., Sweeney, M. E., Weiss, D., Friedewald, W. T., Buse, J. B., Gerstein, H. C., Probstfield, J., Grimm, R., Ismail-Beigi, F., Goff, D. C., Fleg, J. L., Rosenberg, Y., & Byington, R. P. (2017). Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiology*, 2(4), 370–380.
- Erlanson-albertsson, C. 2010. Fat-Rich Food Palatability and Appetite Regulation, in Montmayeur JP and J, le C. (eds) Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis;
- Febriantara, S., Ruslin, & Yamin. 2014. Studi In Silico Senyawa 2-amino-5-(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy- benzoyl)guanidino)pentanoic acid dan Turunannya sebagai Inhibitor Phospodiesterase-5. *Majalah Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, 2(1), 22–26.
- Fofana, S., Ziyaev, R. and Abdusamatov, A. 2011. Alkaloids From *Annona Muricata* Leaves, *Chemistry of Natural Compounds*, 47(2), p. 4702.
- Feingold, K. R. and Carl, G. 2018. Diagnosis and Treatment of Diseases of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Adults and Children, in Feingold, K. and Wilson, D. P. (eds) Diagnosis and Treatment of Diseases of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Adults and Children. South Dartmouth:
- Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. 2021. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

- Gavhane, Y. N., & Yadav, A. V. (2012). Loss of orally administered drugs in GI tract. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(4), 331–344.
- Gherzi, Dario and Sanchez, Roberto. 2009. Improving Accuracy and Efficiency of Blind Protein-Ligand Docking by Focusing on Predicted Binding Sites Proteins. 74:4170424
- Goldstein, J. L., & Brown, M. S. 2009. The LDL receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(4), 431–438.
- Gomes, A. C., Bueno, A. A., De Souza, R. G. M. H., & Mota, J. F. 2014. Gut Microbiota, Probiotics And Diabetes. *Nutrition Journal*, 13(1).
- González, F., Gimeno, A., Espinal, I., Sanabria, A. M., Uribe Rodríguez, A. F., Del Valle, N. Q., Velázquez, J. A. V., García, F. J., López, M. D. L. G., Buenabad, N. G. A., Icaza, M. E. M. M., Luz Yolanda Toro Suarez, Eneida, D., Ávila, O., Esthela, L., Hernández, A., Laura, L., Yépiz, S., Braun, V., & Clarke, V. (2006).
- Haroun, M. A. et al. 2011. The Effect of High Fat Diet and High Fructose Intake on Insulin Resistance and GLP-1 in Experimental Animals, *Medical journal of Cairo University*, 79(2), pp. 23–32.
- IDI. 2017. Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer Edisi Revisi Tahun 2017. *Ikatan Dokter Indonesia*, 406–408.
- Ii, B. A. B., & Pustaka, T. (2000). *ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga*. 6–27.
- Indriyani, D. F., Hidayah, F., & Damayanti, D. S. (2019). Efekekstrak Air Daun (*Annona Muricata L.*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan Trigliserida Serumentikus Wistar Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak Dan Tinggi Fruktosa

- Dewi Fitri Indriyani , Fenti Hidayah , Dini Sri Damayanti * EFFECTS OF SOURSOP (*Annona mur.* *Jurnal Biokomplemener Medicine*, 214–223. riset.unisma.ac.id
- Irfa, R. et. a., & Suwandi, J. F. 2016. Efficacy Study Library Leaf Soursop (*Annona Muricata*) Reduces Pain In Patients Gout Arthritis. *Majority*, 5(3), 145–150.
- Jayabalan R, Malbasa RV, Lonca ES, Sathishkumar M . 2014. A Review on Kombucha Tea—Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. Volume 13. Institute of Food Technologists.
- Jayabalan R, Subathradevi P, Marimuthu S, Sathishkumar M, Swaminathan K. *Changes in Free-Radical Scavenging Ability of Kombucha Tea During Fermentation. Food Chem.* 109(1):227–34. 2008
- Jim, E. L. 2014. Metabolisme Lipoprotein. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 5(3).
- Joshi, G. V., & Nair, K. K. 1960. *Journal of Biological Sciences. The Journal of Ecology*, 48(3), 752.
- Junior, M. C. de A. 2018. Lipoprotein Lipase : A General Review Lipoprotein Lipase : Historical Hallmarks , Enzymatic Activity , Characterization , and Present Relevance in Human Pathophysiology and Therapeutics. *IMedPUB Journals*, 2(1), 1–14.
- Katsiki, N., Nikolic, D., Montalto, G., Banach, M., Mikhailidis, D. P., & Rizzo, M. 2013. The Role of Fibrate Treatment in Dyslipidemia: An Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 19(17), 3124–3131.
- Kumar, V., & Joshi, V. K. 2016. *Kombucha : Technology, Microbiology,*

Production, Composition and Therapeutic Value . *International Journal of Food and Fermentation Technology*, 6(1), 13.

Lagor, W. R., & Millar, J. S. 2010. Overview of the LDL receptor: Relevance to cholesterol metabolism and future approaches for the treatment of coronary heart disease. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*, 3, 1–14.

Lai, B., & Oostenbrink, C. 2012. *Binding free energy , energy and entropy calculations using simple model systems Binding free energy , energy and entropy calculations using simple model systems*. May 2014.

Leal, M., V. Suarez, R. Jayabalan, H. Oros, A. Escarlante-aburto. 2018. A review on Health Benefits of Kombucha Nutritional Compounds and Metabolites. *CYTA - J. Food* 16 (1), 390–399.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.

Manto C, Moss S, Alisaraie L. 2018. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions : Revisiting Lipinski ' s Rule of Five. *Int J Pharm*.

McIlhargey, T. L., Yang, Y., Wong, H., & Hill, J. S. 2003. *Identification of a lipoprotein lipase cofactor-binding site by chemical cross-linking and transfer of apolipoprotein C-II-responsive lipolysis from lipoprotein lipase to hepatic lipase*. *Journal of Biological Chemistry*. 278(25), 23027–23035.

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, 16(7), 15625–15658.

Morales, D. 2020. Biological activities of kombucha beverages: The need of clinical evidence. *Trends in Food Science and Technology*, 105(August), 323–333.

Mori, Y., Hirano, T., Nagashima, M., Shiraishi, Y., Fukui, T., & Adachi, M. 2007. Decreased peroxisome proliferator-activated receptor α gene expression is associated with dyslipidemia in a rat model of chronic renal failure. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 56(12), 1714–1718.

Na'i, A., Rakanita, Y., & Mulyani, S. 2019. Uji Efek Kombinasi EEDS dan DPW terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 16(1), 1–12.

Narita, Vanny et al. 2012. Analisis Bioinformatika Berbasis WEB untuk Eksplorasi Enzim Kitosanase Berdasarkan Kemiripan Sekuens. *Jurnal AlAzhar Indonesia Seri Sains dan Teknologi*.

Nguyen, K.N., P.B. Nguyen, H.T. Nguyen, P.H. Le. 2015. Screening the Optimal Ratio of Symbiosis Between Isolated Yeast and Acetic Bacteria Strain from Traditional Kombucha for High-DLevel Production of Glucuronic Acid. *LWT-Food Science and Technology*. 64 (2): 1149–1155.

Noblet, J. 2008. Pharmacodynamics and receptor physiology, *Update in Anaesthesia*, 24(2), pp. 86–89.

Nyeri, P., Bawah, P., Boom, C. E., Kardiovaskuler, F. A., Kita, R. H., Anestesi, K., & Kita, H. 2014. *Tinjauan Pustaka Tinjauan Pustaka Sudut Pandang Okupasi Infark Miokard Perioperatif*. 20(54), 20–27.

Pakravan, N., Kermanian, F., & Mahmoudi, E. 2019. *Filtered Kombucha tea*

ameliorates the leaky gut syndrome in young and old mice model of colitis.

Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 22(10), 1158–1165.

Panus, P. C. et al. 2008. Drug Receptor Dynamics, in *Pharmacology for the Physical Therapist*. 1st edn. McGraw-Hill Medical.

Park, A., Z. Dong. 2003. Signal Transduction Pathways: Targets for Green And Black Tea Polyphenols. *J. Biochem. Mol. Biol.* 36 (1): 66–77.

Aniswatul K, S.S. Antarlina. 2020. *Fungsional Opportunities Of Kombucha Drinking As A Functional Food*. Widyagama.

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. 2013. *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia*.

PERKENI. (2019). *Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019*. PB. Perkeni, 9

Piranchi Y, Anoruo MD, Sharma S. 2021. *Biokimia Lipoprotein lipase*. Stat Pearls.

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.

Pires, D. E. V, Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM : predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures (Theory-How to Enterpret pkCSM Result). *PKCSM*, 5.

Prasanti, D. 2017. Komunikasi Terapeutik Tenaga Medis tentang Obat Tradisional bagi Masyarakat. *10*(1), 53–64.

Prasetyo, Sp.S, D. E., & Shahnaz Garini, A. 2018. Prevalensi Dislipidemia pada Pasien Stroke Iskemik Berulang Rawat Jalan dan atau Rawat Inap di Rumah

- Sakit Pusat Otak Nasional Periode 2015 – Juni 2017. *Majalah Kesehatan Pharmamedika*, 10(1), 031.
- Price DA, Blagg J, Jones L, Greene N, Wager T. 2009. Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes : a review.
- Priyantoro, S. T., Mustika, S., Ilmu, P., Dalam, P., Divisi, S., & Hepatologi, G. 2015. Peranan Gut Mikrobiota dalam Patogenesis Inflammatory Bowel Disease dan Pendekatan Terapi Probiotik. 42(6), 467–470.
- Qorina, F., Arsianti, A., Fithrotunnisa, Q., & Tejaputri, N. A. 2019. Phytochemistry And Antioxidant Activity Of Soursop (*Annona Muricata*) Leaves. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(Special Issue 6), 1–6.
- Rahman, F. A., Haniastuti, T., & Utami, T. W. (2017). Skrining Fitokimia Dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Pada *Streptococcus Mutans* ATCC 35668. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(1), 1.
- Rip, J., Nierman, M. C., Ross, C. J., Jukema, J. W., Hayden, M. R., Kastelein, J. J. P., Stroes, E. S. G., & Kuivenhoven, J. A. 2006. Lipoprotein lipase S447X: A naturally occurring gain-of-function mutation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(6), 1236–1245.
- Rohmah, M. K. (2009). Studi In Silico Potensi Senyawa Alliin Bawang Putih (*Allium Sativum*) Sebagai Inhibitor Dpp-4 Pada Diabetes Mellitus. 4(1), 13–17.
- Safira, S. A., Lukmayani, Y., & Syafnir, L. 2016. Studi Literatur Karakterisasi Senyawa Flavonoid yang Berpotensi sebagai Antioksidan dari Daun Selada (

Lactuca Sativa L.).

- Salmaso, V. and Moro, S. 2018. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview, 9(August), pp. 1–16.
- Schoonjans, K., Peinado-Onsurbe, J., Lefebvre, A. M., Heyman, R. A., Briggs, M., Deeb, S., Staels, B., & Auwerx, J. 1996. PPAR α and PPAR γ activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO Journal*, 15(19), 5336–5348.
- Shahab, A. 2013. Patofisiologi dan Penatalaksanaan Dislipidemia ! *Endokrinologi Metabolisme Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/ RSMH Palembang*, 1–32.
- Sirsak, D. 2019. *Annona muricata*. 3(2), 10–14.
- Sridamayanti, D. 2020. Efek Pemberian Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona Muricata*) Mencegah Resistensi Insulin Melalui Penghambatan Dpp4 Pada Tikus Wistar Jantan Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Doktor Oleh Dini Sri Damayanti PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN.
- Suhardini, P. N. dan E. Zubaidah. 2016. *StudiAktivitas Antioksidan Kombucha dari Berbagai Jenis Daun Selama Fermentasi*. Jurnal Pangan dan Agroindustri. Vol. 4 No. 1.
- Suhadi, A., Rizarullah, R., & Feriyani, F. (2019). Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase. *Sel Jurnal Penelitian Kesehatan*, 6(2), 55–65.
- Sukandar, E. Y., Sigit, J. I., & Dewi, N. P. (2014). Uji Efek Penurunan Tekanan

- Darah Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) pada Tikus Wistar Jantan. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 39(1 & 2), 40–44.
- Suling, F. R. W., Patricia, M. I., & Suling, T. E. 2018. Prevalensi dan Faktor Risiko Sindrom Koroner Akut di Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia. *Majalah Kedokteran UKI*, XXXIV(3), 110–114.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. *Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice*. *World J Gastroenterol* 11: 1131–1140,2005.
- Syahputra, G., Ambarsari L, & T, S. (2014). Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Tan, W. C., Muhiadin, B. J., & Meor Hussin, A. S. 2020. Influence of Storage Conditions on the Quality, Metabolites, and Biological Activity of Soursop (*Annona muricata*. L.) Kombucha. *Frontiers in Microbiology*, 11(December), 1–10.
- Test, H. v. (2009). *Part Two Physicochemical and Biological Studies of Membrane Permeability and Oral Absorption*.
- Theo De Boer, J. W. (2013). LC-MS BIOANALYSIS OF UNBOUND DRUGS. *Wiley Online Library*, 317-323.
- Thilakarathna, S. H., & Vasantha Rupasinghe, H. P. (2013). Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients*, 5(9), 3367–3387.
- Ulrich M. Zanger, M. S. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression,. *ELSEVIER*.

- V. Cijo George, D. R. (2014). Antioxidant, DNA protective efficacy and HPLC analysis of *Annona muricata* (soursop) extracts. *Journal Food Sci Technol*.
- Veber DF, Johnson SR, Cheng H, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. 2002. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates.
- Viceconti, M., Henney, A., & Morley-Fletcher, E. 2016. In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry. *International Journal of Clinical Trials*, 3(2), 37.
- Wadood, A. et al. 2013. In-Silico Drug Design: An Approach Which Revolutionarised The Drug Discovery Process, *Drug Design and Delivery*, 1(1), pp. 1–4.
- Wargasetia, Liliana T. 2006. Peran Bioinformatik dalam Bidang Kedokteran
- Wee Ching Tan, B. J. (2020). Influence of Storage Conditions on the Quality, Metabolites, and Biological Activity of Soursop (*Annona muricata*. L.) Kombucha. *Frontiers in Microbiology*.
- Wullur, A. C., Schadow, J., & Wardhani, A. N. K. (2012). Identifikasi Alkaloid Pada Daun Sirsak (*Annona Muricata* L .).
- Wu FE, Zeng L, Gu ZM, Zhao GX, Zhang Y, Schwedler JT, McLaughlin JL, S. S. 2016. Two new cytotoxic monotetrahydrofuran Annonaceous acetogenins, annomuricins A and B, from the leaves of *Annona muricata*, *Journal of Natural Product*, 3(4), pp. 543–551.
- Xu J, Gordon JJ. *Inaugural article: honor thy symbionts*. Proc Natl Acad Sci USA 100: 10452–10459, 2003.

- Yanti, N. A., Ambardini, S., Ardiansyah, A., Marlina, W. O. L., & Cahyanti, K. D. 2020. Aktivitas Antibakteri Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Dengan Konsentrasi Gula Berbeda. *Berkala Sainstek*, 8(2), 35.
- Yoo, S. *et al.* 2018. In silico profiling of systemic effects of drugs to predict unexpected interactions', *Scientific Reports*. Springer US, 8(1), pp. 1–15.

