

**STUDI *IN SILICO*: POTENSI ANTIDIABETES SENYAWA  
AKTIF PRODUK FERMENTASI BIJI KACANG MERAH  
(*Phaseolus vulgaris L.*) DALAM MENGHAMBAT ENZIM  
*ALPHA AMYLASE* DAN *MALTASE-GLUCOAMYLASE***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**ALIFA ISHMAHDINA**

**21701101036**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2021**



**STUDI *IN SILICO*: POTENSI ANTIDIABETES SENYAWA  
AKTIF PRODUK FERMENTASI BIJI KACANG MERAH  
(*Phaseolus vulgaris L.*) DALAM MENGHAMBAT ENZIM  
*ALPHA AMYLASE* DAN *MALTASE-GLUCOAMYLASE***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**ALIFA ISHMAHDINA**

**21701101036** ★★

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2021**

**STUDI *IN SILICO*: POTENSI ANTIDIABETES SENYAWA  
AKTIF PRODUK FERMENTASI BIJI KACANG MERAH  
(*Phaseolus vulgaris L.*) DALAM MENGHAMBAT ENZIM  
*ALPHA AMYLASE* DAN *MALTASE-GLUCOAMYLASE***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**ALIFA ISHMAHDINA**

**21701101036**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2021**

## RINGKASAN

**Alifa Ishmahdina.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, September 2021. *STUDI IN SILICO: POTENSI ANTIDIABETES SENYAWA AKTIF PRODUK FERMENTASI BIJI KACANG MERAH (Phaseolus vulgaris L.) DALAM MENGHAMBAT ENZIM ALPHA AMYLASE DAN MALTASE-GLUCOAMYLASE.* **Pembimbing 1:** Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes, **Pembimbing 2:** Yoyon Arif Martino, S.Si.

**Pendahuluan:** Biji kacang merah dalam bentuk produk fermentasi mengandung senyawa aktif yang diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah diprediksi bekerja pada enzim *α-amylase* dan *maltase-glucoamylase* (MGAM). Tujuan penelitian ini memprediksi afinitas yang terbentuk antara senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah dengan enzim target dan memprediksi fisikokimia, farmakokinetik, toksisitas senyawa produk fermentasi biji kacang merah.

**Metode:** Penelitian secara *in silico* dilakukan pada 10 senyawa aktif pada produk fermentasi biji kacang merah. Menggunakan metode *molecular docking* di web <http://www.dockingserver.com>. Menggunakan kontrol acarbose dan enzim *α-amylase* dan MGAM. Struktur 3D senyawa dan kontrol diambil dari Pubchem. Konversi format pdb menggunakan <http://swissmodel.expasy.org>. Analisa afinitas senyawa ligan terhadap enzim membandingkan energi bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan, dan residu asam amino dengan acarbose. Analisa fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas menggunakan pKCSM.

**Hasil dan Pembahasan:** Berdasarkan afinitasnya, senyawa hesperetin-glucuronide-hexoside dan kaempferol-3-O-glucoside diprediksi memiliki afinitas terhadap enzim *α-amylase*, senyawa hesperetin glucuronide-hexoside dan kaempferol-3-O-glucoside diprediksi memiliki afinitas terhadap enzim MGAM. Analisa pKCSM menunjukkan senyawa hesperetin-glucuronide-hexoside dan kaempferol-3-O-glucoside berpotensi bekerja optimal pada lumen usus dan tidak menjadi agen hepatotoksik maupun karsinogenik.

**Kesimpulan:** Senyawa produk fermentasi biji kacang merah hesperetin-glucuronide-hexoside dan kaempferol-3-O-glucoside diprediksi menghambat aktifitas enzim *α-amylase* dan *maltase-glucoamylase*. Pada pKCSM, hesperetin-glucuronide-hexoside dan kaempferol-3-O-glucoside diprediksi bekerja optimal di lumen intestinal dan tidak bersifat hepatotoksik maupun karsinogenik.

**Kata Kunci:** antidiabetes, fermentasi biji *Phaseolus vulgaris L.*, *in silico*, pKCSM

## SUMMARY

**Alifa Ishmahdina.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, September 2021. STUDY *IN SILICO*: ANTIDIABETIC POTENTIAL ACTIVE COMPOUNDS OF FERMENTED RED BEAN PRODUCTS (*Phaseolus vulgaris L.*) IN INHIBITING THE *ALPHA AMYLASE* AND *MALTASE-GLUCOAMYLASE ENZYME*. **Supervisor 1:** Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes. **Supervisor 2:** Yoyon Arif Martino, S.Si.

**Introduction:** Red bean seeds in the form of fermented products contain active compounds known to lower blood glucose levels thought to work on the enzymes *α-amylase* and *maltase-glucoamylase* (MGAM). The purpose of this study is to predict the affinity formed between the active compounds of fermented products of red bean seeds with target enzymes and predicts physicochemical, pharmacokinetic, toxicity of fermented product compounds of red bean seeds.

**Method:** Research *in silico* was conducted on 10 active compounds in fermented products of red bean seeds. Use the *molecular docking* method on the web <http://www.dockingserver.com>. It uses acarbose control and enzymes *α-amylase* and MGAM. The 3D structure of the compound and controls is taken from Pubchem. Convert the pdb format using <http://swissmodel.expasy.org>. Analysis of the affinity of ligand compounds to enzymes compares free energy, inhibition constants, surface interactions, and amino acid residues with acarbose. Analysis of physicochemicals, pharmacokinetics, and toxicity using pKCSM.

**Results and Discussion:** Based on its affinity, hesperetin-glucuronide-hexoside and kaempferol-3-O-glucoside compounds predicted to have an affinity for enzyme *α-amylase*, hesperetin glucuronide-hexoside and kaempferol-3-O-glucoside compounds predicted to have an affinity for MGAM enzymes. PkCSM analysis showed hesperetin-glucuronide-hexoside and kaempferol-3-O-glucoside compounds have the potential to work optimally on the intestinal lumen and not be hepatotoxic or carcinogenic agents.

**Conclusion:** The fermented product compounds of hesperetin-glucuronide-hexoside and kaempferol-3-O-glucoside are predicted to inhibit the activity of enzymes *α-amylase* and *maltase-glucoamylase*. In pkCSM, hesperetin-glucuronide-hexoside and kaempferol-3-O-glucoside are predicted to work optimally in the intestinal lumen and are neither hetoxic nor carcinogenic.

**Keywords:** antidiabetics, fermented seeds *Phaseolus vulgaris L.*, *in silico*, pkCSM

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus Tipe 2 (DM tipe 2) merupakan gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia persisten akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin perifer, atau keduanya (Goyal and Jialal, 2021). Hiperglikemia merupakan kondisi jumlah glukosa yang berlebihan bersirkulasi dalam plasma darah (Tang *et al.*, 2014). Salah satu penyebab terjadinya hiperglikemia adalah kebiasaan diet tinggi lemak dan karbohidrat. Diet tinggi lemak dan karbohidrat menyebabkan perubahan komposisi bakteri flora normal di intestinal yang menyebabkan penurunan fermentasi oligosakarida untuk menghasilkan *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) dimana hal ini menyebabkan peningkatan pH di intestinal. pH yang tinggi akan meningkatkan aktivitas enzim *alpha amylase* dan *maltase-glucoamylase* dalam mendegradasi bentuk polisakarida menjadi bentuk monosakarida sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Anhê *et al.*, 2015; Damayanti *et al.*, 2019; Puddu *et al.*, 2014; Wangko, 2020; Tatah and Otitoju, 2015).

Pencernaan karbohidrat diperankan oleh enzim yang disekresikan kelenjar saliva dan pankreas yaitu enzim *α-amylase* untuk memotong ikatan *α-(1,4) glycosidic* (Sinha *et al.*, 2015). Dilanjutkan dengan peran enzim hidrolitik yang berasal dari enterosit di vili usus halus yaitu enzim *maltase-glucoamylase* untuk memotong ikatan *α-(1,4) glycosidic* dan *α-(1,6) glycosidic* yang kemudian mengubah bentuk polisakarida menjadi bentuk monosakarida (Sinha *et al.*, 2015). Obat yang digunakan pada kondisi hiperglikemia salah satunya

adalah acarbose yang memiliki mekanisme kerja menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase untuk menghidrolisis oligosakarida pada dinding usus halus, serta menghambat enzim  $\alpha$ -amylase untuk hidrolisis polisakarida serta efektif mengurangi peningkatan kadar glukosa postprandial (Dinicolantonio *et al.*, 2015; Oboh *et al.*, 2016).

Salah satu produk makanan yang telah dibuktikan secara *in vivo* pada tikus mempunyai kemampuan menurunkan kadar glukosa darah adalah tempe (Astawan *et al.*, 2018). Tempe merupakan produk makanan tradisional Indonesia yang dibuat dari proses fermentasi menggunakan jamur *Rhizopus oligosporus* (Alvina and Hamdani, 2019). Proses fermentasi akan menyebabkan proses hidrolisis yang menghasilkan enzim beta glikosida yang berperan dalam perubahan bentuk isoflavon glikosida menjadi bentuk isoflavon aglikon bebas (Maryam, 2016). Kadar isoflavone bentuk aglikon senyawa aktif biji kacang merah pasca proses fermentasi lebih tinggi dibandingkan dengan sebelum proses fermentasi (Limón *et al.*, 2015; Maryam, 2016; Hu *et al.*, 2010).

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa senyawa isoflavone pada tempe kacang kedelai yang dibuktikan secara *in vitro* mempunyai daya hambat terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase sebesar 11.89% dengan nilai IC50 sebesar 1,4 mg (Suarsana, 2010). Selain biji kacang kedelai, biji kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) juga dapat digunakan sebagai bahan baku pembuatan tempe. Hasil penelitian *in vitro*, ekstrak kacang merah dapat menghambat  $\alpha$ -amylase yang ditunjukkan dengan tidak terbentuk gula pereduksi pada konsentrasi 2,5mg/ml

dan 5mg/ml (Wardani, 2018). Penelitian ini menggunakan biji kacang merah sebagai bahan dasar produk fermentasi.

*in silico* merupakan metode komputasi yang banyak digunakan untuk memprediksi mekanisme kerja suatu senyawa aktif menimbulkan efek biologis (Wadood *et al.*, 2013). Metode yang digunakan adalah *molecular docking* dengan prinsip *ligan-receptor structure relationship* dan metode analisis pkCSM memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas untuk mengetahui potensi senyawa aktif apabila diberikan peroral untuk mencapai target intestinal (Wadood *et al.*, 2013; Sasi *et al.*, 2010; Pires *et al.*, 2015). Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini untuk memprediksi senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah apa yang dapat menghambat enzim *alpha amylase* dan *maltase-glucoamylase* dengan mengukur afinitas senyawa aktif produk fermentasi kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) terhadap enzim *alpha amylase* dan *maltase-glucoamylase* secara *in silico* dengan menggunakan kontrol acarbose. Serta memprediksi potensi penggunaan senyawa aktif diberikan secara peroral melalui prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah afinitas *molecular docking* senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) terhadap enzim *alpha amylase* dan *Maltase-glucoamylase* dengan studi *in silico*?
2. Bagaimanakah sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksitas senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) secara *in silico*?



### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui afinitas *molecular docking* senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) terhadap enzim  $\alpha$ -amylase dan Maltase-glucoamylase dengan studi *in silico*.
2. Mengetahui sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksitas senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) secara *in silico*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan landasan ilmiah mekanisme antidiabetes dari penggunaan produk fermentasi biji kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*).
2. Menginformasikan bahwa senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) dapat berikatan dengan protein  $\alpha$ -amylase dan Maltase-glucoamylase dan mempunyai potensi sebagai obat peroral untuk mencapai target intestinal melalui studi *in silico*.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menjadi landasan ilmiah penggunaan produk fermentasi biji kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) sebagai obat antidiabetes.
2. Menjadi landasan teori untuk modifikasi ligan yang dapat mengikat enzim  $\alpha$ -amylase dan maltase-glucoamylase.

## BAB VII PENUTUP

### 7.1 Kesimpulan

1. Berdasarkan hasil studi *in silico* melalui *molecular docking* didapatkan senyawa hesperetin-glucoronide-hexoside dan kaempferol 3-0-glucoside memiliki afinitas kuat untuk menghambat kerja enzim *alpha amylase* dan enzim *maltase glucoamylase* melalui sisi aktif yang berbeda dengan kontrol.
2. Hasil penelitian melalui *pkCSM online tool* didapatkan hasil senyawa hesperetin-glucoronide-hexoside dan kaempferol 3-0-glucoside dapat bekerja optimal pada lumen instestinal melalui rute oral dan tidak bersifat hepatotoksik maupun karsinogenik.

### 7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vitro* maupun *in vivo* senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah dalam menghambat enzim *alpha amylase* dan *maltase-glucoamylase*.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai mekanisme lain dari senyawa aktif produk fermentasi biji kacang merah sebagai antihiperglikemia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, S. N., Kuswanto and Soeganto, A. 2017. Evaluasi Sifat Morfologi Enam Aksesori Buncis ( *Phaseolus vulgaris* L .) dan Korelasinya Terhadap Daya Hasil. *Jurnal Produksi Tanaman*. 5(4), pp. 661–669.
- Alvina, A. and Hamdani, D. 2019. Proses Pembuatan Tempe Tradisional. *Jurnal Pangan Halal*. 1(1), p. 1/4.
- Anhê, F. F., Varin, T. V., Le Barz, M., Desjardins, Y., Levy, E., Roy, D., & Murette, A. 2015. Gut Microbiota Dysbiosis in Obesity-Linked Metabolic Diseases and Prebiotic Potential of Polyphenol-Rich Extracts. *Current obesity reports*. 4(4), pp. 389–400.
- Arrasyid, M. A. A., Damayanti, D. S. and Lestari, R. D. 2020. 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. pp. 147–158.
- Astawan, M., Mardhiyyah, Y. S. and Wijaya, C. H. 2018. Potential of Bioactive Components in Tempe for the Treatment of Obesity, *Jurnal Gizi dan Pangan*. 13(2), pp. 79–86.
- Auwal, M., Bester, Megan J., Neitz, Albert W., Gaspar, Anabella R M. 2018. Biomedicine & Pharmacotherapy Rational in silico design of novel  $\alpha$  -glucosidase inhibitory peptides and in vitro evaluation of promising candidates. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 107. pp. 234–242.
- Benet, Leslie Z., Hosey, Chelsea M., Ursu, Oleg., Oprea, Tudor I. 2016. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 101, pp. 89–98.
- Chagas, C. M., Moss, S. and Alisaraie, L. 2018. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*. 549(1–2), pp. 133–149..
- Damayanti, Dini Sri., Nurdiana., Chandra Kusuma, H. M.S., Soeatmadji, Djoko Wahono. 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), pp. 72–79.
- Dinicolantonio, J. J., Bhutani, J. and Keefe, J. H. O. 2015. Acarbose : safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. *BMJ journal*. 2(1).
- Ferwadi, Susmi., Gunawan, Rahmat. 2017. Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat dan Derivatnya sebagai Inhibitor Protein 1J4X Pada Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman*. 14(2).
- Gherzi, D. and Sanchez, R. 2009. Improving accuracy and efficiency of blind protein-ligand docking by focusing on predicted binding sites. *Proteins*:

- Structure. Function and Bioinformatics*. 74(2), pp. 417–424.
- Gitawati, R. 2008. Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya. *Media Litbang Kesehatan*. 18(4), pp. 175–184.
- Goyal, R. and Jialal, I. 2021. *Diabetes Mellitus Tipe 2*. StatPearls Publishing LLC. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/> (Accessed: 9 September 2021).
- Hidayati, N. R., Oktaviani, P. and Setyaningsih, I. 2018. Gambaran Interaksi Obat Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Obat Penyakit Penyerta Pada Pasien Rawat Inap Di Rsud Gunung Jati Kota Cirebon Tahun 2016. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2(2), pp. 58–64.
- Hu, Y., Ge, Changrong., Yuan, Wei., Zhu, Renjun., Zhang, Wujiu., Du, Lijuan., Xue, Jie. 2010. Characterization of fermented black soybean natto inoculated with *Bacillus natto* during fermentation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 90(7), pp. 1194–1202.
- Ismail-Beigi, F. 2012. Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 366(14), pp. 1319–1327.
- Jiang, Jennifer; Ghosh, S. 2019. *Alpha glucosidase*, RCSB PDB. Available at: <https://pdb101.rcsb.org/global-health/diabetes-mellitus/drugs/alpha-glucosidase-inhibitors/alpha-glucosidase>.
- Kam, Alexander., Efendi, Yanne Pradwi., Decroli, Garri Prima., Rahmadi, Afdol. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Padang.
- Kilo, Akram La Kilo., Aman, La Ode., Sabihi, Ismail., Kilo, Jafar La. 2019. Study of Potential of 1-N-Substituted Pyrazoline Analogues of Thiosemicarbazones as Antiamoebic Agent using In Silico Screening. 7(1), pp. 9–24.
- Kusnandar, F., Karisma, Vega Widya., Firlieyanti, Antung Sima., Purnomo, Eko Hari. 2020. Perubahan Komposisi Kimia Tempe Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L.) Selama Pengolahan. *Jurnal Teknologi Pangan*. 14(1).
- Lai, B. and 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. *Theoretical Chemistry Accounts*. 131(10).
- Limón, Rocio I., Peñas, Elena., Torino, M. Inés., Martínez-Villaluenga, Cristina., Dueñas, Montserrat., Frias, Juana. 2015. Fermentation enhances the content of bioactive compounds in kidney bean extracts. *Food Chemistry*. 172, pp. 343–352.
- Malunga, L. N., Eck, P. and Beta, T. 2016. Inhibition of Intestinal  $\alpha$  -Glucosidase and Glucose Absorption by Feruloylated Arabinoxylan Mono- and Oligosaccharides from Corn Bran and Wheat Aleurone. *Journal of*

*Nutrition and Metabolism*. 2016, pp. 1–9

- Maryam, S. 2016. Komponen Isoflavon Tempe Kacang Merah (*Phaseolus Vulgaris* L) pada Berbagai Lama Fermentasi. *Prosiding Seminar Nasional MIPA*. pp. 363–368.
- McIver, Lindsey A.; Trip, J. 2021. *Acarbose*. StatPearls Publishing LLC. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493214/>.
- Muttaqin, Fauzan Zein., Pratama, Muhammad Ferdian., Kurniawan, Fransiska. 2019. Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivate Compounds as Sirtuin-3 ( SIRT3 ) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities. 2(2), pp. 112–121.
- Oboh, Ganiyu Ogunsuyi, Opeyemi Babatunde Ogunbadejo, Mariam Damilola Adefegha, Stephen Adeniyi. 2016. Influence of gallic acid on  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory properties of acarbose. *Journal of Food and Drug Analysis*. 24(3), pp. 627–634.
- Pandithurai, M., Thennarasan, S. and Thennarasan, S. 2015. In vitro  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibition activity of methanolic extract of marine brown alga *Spatoglossum asperum*. pp. 2–6.
- Panus, P. C. et al. 2008. Drug Receptor Dynamics, in *Pharmacology for the Physical Therapist*. 1st edn. McGraw-Hill Medical.
- 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.
- Pires, D. E. V, Blundell, T. L. and Ascher, D. B. 2015. pkCSM : predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures (Theory- How to Enterpret pkCSM Result). *pkCSM*. p. 5.
- Poovitha, S. and Parani, M. 2016. In vitro and in vivo  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibiting activities of the protein extracts from two varieties of bitter gourd ( *Momordica charantia* L .). *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 16, pp. 1–8.
- Puddu, Alessandra., Sanguineti, Roberta., Montecucco, Fabrizio., Viviani, Giorgio Luciano. 2014. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators of Inflammation Journal*. 2014, pp. 1–9.
- Purnomo, Yudi Soeatmadji, Djoko Wahono Sumitro, Sutiman Bambang Widodo, Mochamad Aris. 2015. Anti-diabetic potential of *Urena lobata* leaf extract through inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. pp. 1–5.
- Rani, K., Rana, R. and Datt, S. 2015. Review on characteristics and application of amylases. *International Journal of Microbiology and Bioinformatics*. 5(1), pp. 1–5.
- Sasi, Arun Kani, Manthiri Panneerselvam, A Jegadeesh, G Muthu, K Kumar, M

- Ravi. 2010. Optimizing the conditions of  $\alpha$ -amylase by an Esturian strain of *Aspergillus* spp. 4(8), pp. 581–586.
- Sinha, D., Satapathy, T., Dewangan, M. K., Kumar, A., Roy, A. 2015. Recent Status on Carbohydrate Metabolizing Enzyme Inhibitors in Regulation. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*. 3(2348), pp. 1–7.
- Suarsana, I. N. 2010. Karakterisasi senyawa bioaktif isoflavon dan uji antioksidan ekstrak etanol tempe. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. pp. 74–79.
- Suiraoaka, I. 2012. Penyakit Degeneratif: Mengenal, Mencegah dan Mengurangi faktor resiko 9 Penyakit Degenaratif. *Nuha Medica*. pp. 1–123.
- Syahputra, G., Ambarsari L and T, S. 2014. Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Biofisika*. 10(1), pp. 55–67.
- Tang, Y., Long, J. and Liu, J. 2014. *Hyperglycemia-Associated Oxidative Stress Induces Autophagy: Involvement of the ROS-ERK/JNK-p53 Pathway, Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging*. Elsevier Inc. 1, pp. 105-115.
- Tatah, V. S. and Otitoju, O. 2015. Characterization of immobilized post-carbohydrate meal salivary  $\alpha$ -amylase, *African Journal of Biotechnology*, 14(31), pp. 2472–2477.
- Thilakarathna, S. H. and Vasantha Rupasinghe, H. P. 2013. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients*. 5(9), pp. 3367–3387.
- Veber, D. F., Johnson, Stephen R., Cheng, Hung-yuan., Smith, Brian R., Ward, Keith W., Kopple, Kenneth D. 2002. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. pp. 2615–2623..
- Wadood, A., Ahmed, N., Shah, L., Ahmad, A., Hassan, H., Shams, S. 2013. In-silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process. *Drug Design and Delivery*. 1(1), pp. 1–4.
- Wangko, W. S. 2020. Aspek Fisiologik Short Chain Fatty Acid ( SCFA ). *Medical Scope Journal*. 2(1), pp. 26–35.
- Wardani, N. A. K. 2018. Enzim  $\alpha$ -Amilase Inhibitor Pada Ekstrak Air Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L.) Untuk Penanggulangan Diabetes Melitus. *Jurnal Ilmu Pangan dan Hasil Pertanian*. 1(2), p. 50.