

**STUDI *IN SILICO* POTENSI ANTIDIABETES
SENYAWA FITOKIMIA DAUN ENCENG GONDOK
(*EICHHORNIA CRASSIPES*) DENGAN
PENGHAMBATAN ENZIM MALTASE
GLUCOAMYLASE DAN ALPHA GLUCOSIDASE**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**YUSRIL EMKA PRIAWANSYAH
21801101082**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN**

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2023

**STUDI *IN SILICO* POTENSI ANTIDIABETES
SENYAWA FITOKIMIA DAUN ENCENG GONDOK
(*EICHHORNIA CRASSIPES*) DENGAN**

PENGHAMBATAN ENZIM MALTASE GLUCOAMYLASE DAN ALPHA GLUCOSIDASE

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

YUSRIL EMKA PRIAWANSYAH

21801101082

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2023

**STUDI *IN SILICO* POTENSI ANTIDIABETES
SENYAWA FITOKIMIA DAUN ENCENG GONDOK
(*EICHHORNIA CRASSIPES*) DENGAN
PENGHAMBATAN ENZIM MALTASE
GLUCOAMYLASE DAN ALPHA GLUCOSIDASE**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

YUSRIL EMKA PRIAWANSYAH

21801101082

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2023

RINGKASAN

Yusril Emka Priawansyah. Antidiabetes Senyawa Fitokimia Daun Enceng Gondok (*Eichhornia Crassipes*) Dengan Penghambatan Enzim Maltase Glucoamylase Dan Alpha Glucosidase. Pembimbing 1: Dini Sridamayanti Pembimbing 2: Fancy Brahma Adiputra

Pendahuluan: Kombinasi ekstrak eceng gondok dan daun sitrong telah terbukti dapat menurunkan gula dalam darah mencit. Namun penelitian eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) sebagai antidiabetes secara mekanisme molekuler masih belum diketahui dan dilakukan. Penelitian ini berfokus melihat secara molekuler potensi senyawa fitokimia eceng gondok sebagai obat herbal antidiabetes dengan penghambatan enzim *maltase glucoamylase* dan *alpha glucosidase* menggunakan metode *in silico*.

Metode: Studi *in silico* dengan metode *molecular docking* menggunakan aplikasi autodocvina 1.5.6. Penambatan antara senyawa fitokimia eceng gondok terhadap protein target enzim *maltase glucoamylase* dan *alpha glucosidase*, kemudian senyawa terbaik diuji sifat fisikokimia dan farmakokinetiknya menggunakan *pkcsm online tool*.

Hasil: Terdapat 5 senyawa fitokimia daun enceng gondok yang mempunyai afinitas terbaik terhadap alfa glucosidase yakni orientine (ΔG -9,2 kkal/mol; 40%), Chrysoeriol (ΔG -8,7 kkal/mol; 31%), dan luteolin (ΔG -8,6 kkal/mol; 36%), kaempferol (ΔG -8,3 kkal/mol; 36%), apigenin (ΔG -8,2 kkal/mol; 36%). Adapun terdapat 5 senyawa fitokimia daun enceng gondok yang mempunyai afinitas terbaik terhadap maltase glucoamylase yakni Chrysoeriol (-9,9 kkal/mol; 66%), Tricin (-9,0 kkal/mol; 66%), Azaleatin (-9,8 kkal/mol 50%), Orientin (-9,9 kkal/mol 33%), Gossypetin (-9,9 kkal/mol 33%). Prediksi farmakokinetik dan fisikokimia didapatkan hasil semua senyawa memiliki sifat fisikokimia baik namun rendah pada parameter Caco2. Hanya terdapat 4 senyawa fitokimia yang terbaik di semua parameter uji sifat fisikokimia dan farmakokinetik diantaranya Chrysoeriol, Kampferol, Luteolin, Apigenin.

Kesimpulan: Senyawa fitokimia eceng gondok diprediksi dapat menghambat enzim *maltase glucoamylase* dan *alpha glucosidase* secara *in silico*. Senyawa fitokimia Chrysoeriol, Kampferol, Luteolin, Apigenin memenuhi parameter fisikokimia dan farmakokinetik sehingga bisa dijadikan obat herbal antidiabetes secara oral.

Kata Kunci: Antidiabetes; *Eichhornia Crassipes*; *in silico*; Alfa Glucosidase; Maltase Glucoamylase

SUMMARY

Yusril Emka Priawansyah. Faculty of Medicine, Islamic University. The Potential Of Active Compounds Of Water Hyacinth Leaves (*Eichhornia Crassipes*) Inhibiting The Enzymes Maltase Glucoamylase And Alpha Glucosidase As Antidiabetic Herbal Medicine Through In Silico Research. Advisor 1: Dini Sridamayanti Advisor 2: Fancy Brahma Adiputra

Introduction: The combination of water hyacinth extract and strong leaf extract has been proven to reduce blood sugar in mice. However, research on water hyacinth (*Eichhornia crassipes*) as an antidiabetic molecular mechanism is still unknown. This research focuses on looking at the molecular potential of the active compound of water hyacinth as an antidiabetic herbal medicine by inhibiting the enzymes maltase glucoamylase and alpha glucosidase using the in silico method.

Methods: In silico study with the molecular docking method using the Autodocvina 1.5.6 application. Docking between the active compounds of water hyacinth and target proteins of the enzymes maltase glucoamylase and alpha glucosidase, then the best compounds were tested for their physicochemical and pharmacokinetic properties using the PKCSM online tool.

Results: There are 5 active compounds in water hyacinth leaves that have the best affinity against alpha glucosidase, namely orientine (ΔG -9.2 kcal/mol; 40%), Chrysoeriol (ΔG -8.7 kcal/mol; 31%), and luteolin (ΔG - 8.6 kcal/mol; 36%), kaempferol (ΔG -8.3 kcal/mol; 36%), apigenin (ΔG -8.2 kcal/mol; 36%). There are 5 active compounds in water hyacinth leaves that have the best affinity against maltase glucoamylase including Chrysoeriol (-9.9 kcal/mol; 66%), Tricin (-9.0 kcal/mol; 66%), Azaleatin (-9.8 kcal/mol 50%), Orientin (-9.9 kcal/mol 33%), Gossypetin (-9.9 kcal/mol 33%). In total there were 8 best compounds that were tested for their pharmacokinetic and physicochemical properties. The results of pharmacokinetic and physicochemical properties showed that all compounds had good physicochemical properties but were low in the Caco2 parameter. There are only 4 active compounds that are good in all parameters of physicochemical and pharmacokinetic including Chrysoeriol, Kampferol, Luteolin, Apigenin.

Conclusion: The active compound of water hyacinth is predicted to inhibit the enzymes maltase glucoamylase and alpha glucosidase in silico. The active compounds Chrysoeriol, Kampferol, Luteolin, Apigenin meet the physicochemical and pharmacokinetic parameters so they can be used as oral anti-diabetic herbal medicines.

Keywords: *Antidiabetes; Eichhornia Crassipes; in silico; Alfa Glucosidase; Maltase Glucoamylase*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes merupakan sekelompok kumpulan gejala yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin berkurang atau diabetes tipe 1 dan kurangnya sensitivitas insulin ke reseptor insulin atau diabetes tipe 2 (Perkeni, 2021). Secara epidemiologi, menurut kemenkes (2009) Diperkirakan pada tahun 2030 prevalensi penyakit diabetes melitus (DM) di Indonesia akan mencapai 21,3 juta jiwa. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 mengungkapkan bahwa 14,7% kematian akibat diabetes di perkotaan dan 5,8% di pedesaan disebabkan oleh DM (Kurniawaty, 2014). Besarnya angka diabetes berdampak besar pada tingkat kesehatan nasional, dikarenakan DM memiliki banyak komplikasi (Perkeni, 2021).

Proses terjadinya diabetes terutama tipe 2 melibatkan banyak faktor eksternal berupa pola makan dan olahraga. Sedangkan faktor internal melibatkan hormon insulin dan beberapa enzim seperti *Maltase Glucoamylase* (MGAM) dan α -*Glukosidase*. Kedua enzim tersebut secara sinergis berperan pada tahap awal absorpsi glukosa di lumen usus yakni memecah karbohidrat dalam bentuk oligosakarida menjadi monosakarida. Penghambatan kerja kedua enzim dapat mengendalikan kadar glukosa dalam darah. Keunggulan menghambat kedua enzim tersebut dalam terapi diabetes antara lain memiliki onset mekanisme yang

cepat karena penghambatan absorpsi glukosa berada dilumen usus, sebelum masuk ke pembuluh darah sistemik sekaligus proses interaksi senyawa fitokimia dan protein target tidak terlalu jauh karena berada di lumen usus, kemudian interaksi senyawa fitokimia dan protein target tidak melibatkan metabolisme sistemik, hal tersebut dapat menurunkan efek samping obat nantinya (Ida, 2020; Sim *et all.*, 2008).

Terapi diabetes bersifat seumur hidup untuk mengontrol gula darah, perlunya obat antidiabetes yang memiliki onset mekanisme yang cepat dan resiko efek samping yang rendah. Penelitian sebelumnya menyebutkan terapi obat kimia antidiabetes terhadap 100 pasien, didapatkan 15,8% pasien lupa minum obat secara teratur dan 30,3% pasien menghentikan pengobatan karena efek samping. Hasil penelitian tersebut menunjukkan perlu adanya inovasi dalam pengobatan diabetes terutama dalam meminimalisir efek samping sistemik seperti kerusakan ginjal dan hepar jika konsumsi jangka panjang (Pane, 2021; Harreiter, 2019).

Salah satu inovasi dalam pengobatan diabetes adalah memanfaatkan tanaman herbal. Eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) adalah tanaman herbal yang berpotensi sebagai obat antidiabetes. Secara empiris dikutip dari beberapa situs tanaman enceng gondok adalah tanaman hama dimasyarakat, rebusan air dari enceng gondok biasa dikonsumsi sebagai pereda nyeri perut atau diare, jika tanaman enceng gondok ditumbuk dan dioleskan ke kulit yang radang diyakini dapat sembuh, namun masih belum ada penelitian lebih lanjut mengenai enceng gondok yang berkhasiat sebagai kesehatan. Penelitian sebelumnya pernah dilakukan secara in vitro, meneliti khasiat enceng gondok sebagai antidiabetes

terhadap tikus yang diinduksi hiperglikemia dengan streptozotocin, kemudian diberikan ekstrak enceng gondok secara oral selama 21 hari didapatkan hasil lab tikus menunjukkan peningkatan antioksidan dan perbaikan hiperglikemia dibandingkan kontrol yang tidak diberikan perlakuan dan yang diberikan perlakuan pemberian glibenclamide (Ganga, 2021). Penelitian lain sebelumnya yang dilakukan pada metcit, bahwa kombinasi ekstrak eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) dengan dosis 17,5 mg/KgBb dan daun sintorong (*Crassocephalum crepidioides*) dengan dosis 10,5 mg/kg BB pemberian selama 7 hari terbukti dapat menurunkan gula dalam darah mencit (Priyoherianto, 2021). Adanya beberapa bukti tersebut disimpulkan tanaman enceng gondok memiliki efek sebagai antidiabetes.

Namun untuk penelitian eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) secara interaksi molekuler sebagai antidiabetes masih belum dilakukan. Metode *in silico* adalah metode dasar dalam penemuan obat baru, yang terfokus pada interaksi molekuler antara ligan dan protein. Metode tersebut memudahkan dalam menilai potensi interaksi senyawa fitokimia terhadap protein target yang diteliti (Damayanti, 2019).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah afinitas senyawa fitokimia eceng gondok terhadap α -Glucosidase?
2. Bagaimanakah afinitas senyawa fitokimia eceng gondok terhadap maltase glucoamilase?
3. Apakah senyawa fitokimia eceng gondok memenuhi parameter farmakokinetik dan fisikokimia yang baik jika dikonsumsi secara oral?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk memprediksi afinitas senyawa fitokimia eceng gondok melalui penghambatan protein α -Glucosidase.
2. Untuk memprediksi afinitas senyawa fitokimia eceng gondok terhadap protein maltase glucoamylase.
3. Untuk memprediksi senyawa fitokimia eceng gondok memenuhi parameter farmakokinetik dan fisikokimia yang baik jika dikonsumsi secara oral.

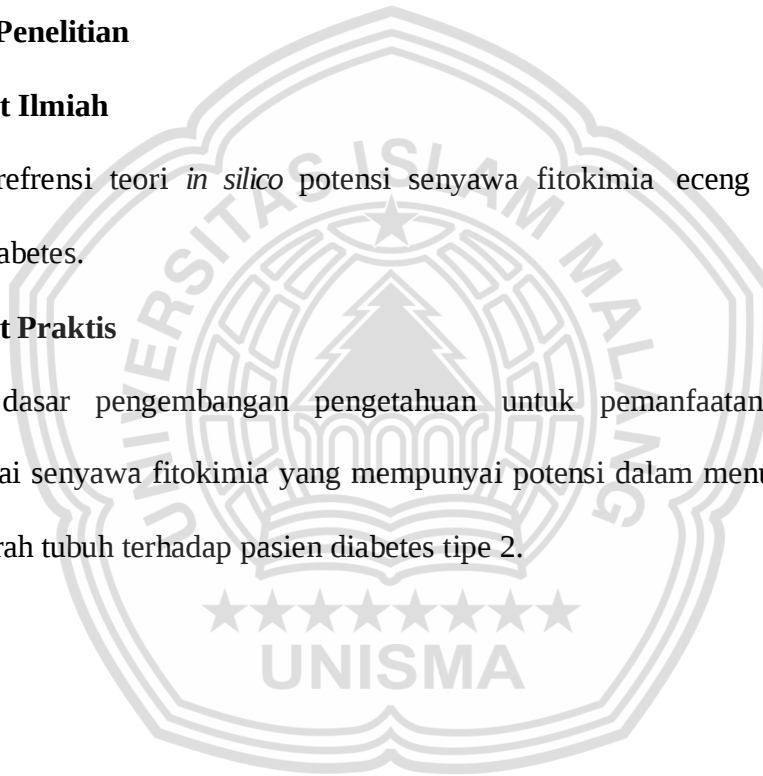
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Sebagai referensi teori *in silico* potensi senyawa fitokimia eceng gondok sebagai antidiabetes.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai dasar pengembangan pengetahuan untuk pemanfaatan eceng gondok sebagai senyawa fitokimia yang mempunyai potensi dalam menurunkan kadar gula darah tubuh terhadap pasien diabetes tipe 2.



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Senyawa fitokimia yang memiliki afinitas tinggi dan potensi terbesar sebagai obat herbal antidiabetes terhadap protein alfa glucosidase antara lain *Orientin* (-9,9 kkal/mol/33%), *Gossypetin* (-9,9 kkal/mol/33%), *Azaleatin* (-9,8 kkal/mol/ 50%).
2. Senyawa fitokimia yang memiliki afinitas tinggi dan potensi terbesar sebagai obat herbal antidiabetes terhadap protein maltase glucoamylase antara lain orientine (ΔG -9,2 kkal/mol, persamaan residu asam amino 31%), Chrysoeriol (ΔG -8,7 kkal/mol; 36%), dan luteolin (ΔG -8,6 kkal/mol; 36%).
3. Delapan senyawa fitokimia terbaik diujikan dengan parameter farmakodinamik berdasarkan aturan lima Lipinski, dari delapan senyawa didapatkan 4 senyawa memenuhi kriteria berat molekul, Log P, HBA dan HBD antara lain *Chrysoeriol*, *Kaempferol*, *Luteolin* dan *Apigenin*
4. Delapan senyawa fitokimia terbaik diujikan parameter farmakokinetik didapatkan semua senyawa memenuhi parameter uji kecuali parameter Caco2. Semua senyawa tidak memenuhi parameter Caco2 kecuali *apigenin*

7.2 Saran

Prediksi secara in silico telah menghasilkan efek yang sama secara labolatorium. Sehingga untuk membuktikan prediksi perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui efek antidiabetes senyawa fitokimia. Dengan pemberian ekstrak enceng gondok pada hewan coba yang diinduksi diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Banjarnahor, E. and Wangko, S. (2013) 'Sel Beta Pankreas Sintesis Dan Sekresi Insulin', *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 4(3). doi:10.35790/jbm.4.3.2012.795.
- Damayanti, D.S. (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*. vol 11 hal 1-7
- Darwati, D. *et al.* (2016) 'Anti-bacterial Activity of Prenylated Xanthone from The Bark of *Garcinia lowa*', *Jurnal Kimia VALENSI*, 0(0), pp. 65–69. doi:10.15408/jkv.v0i0.4057.
- DEPKES RI (2005) 'Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus', *Departemen Kesehatan RI*, pp. 1–89.
- Diabetes, D.O.F. (2010) 'Diagnosis and classification of diabetes mellitus', *Diabetes Care*, 33(SUPPL. 1). doi:10.2337/dc10-S062.
- Ganga., Tiwari, K. V., Amala, C. (2021) Evaluation of antidiabetic activity using methanolic extract of *Eichhornia crassipes* against streptozotocin induced diabetes in rats. *Diabetic Management*.
- Gumantara, M.P.B. and Oktarlina, R.Z. (2017) 'Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2', *Majority*, 6(1), pp. 55–59.
- Guo, W. *et al.* (2022) 'Manipulation of an α -glucosidase in the industrial glucoamylase-producing *Aspergillus niger* strain O1 to decrease non-fermentable sugars production and increase glucoamylase activity',

Frontiers in Microbiology, 13(October), pp. 1–10.
doi:10.3389/fmicb.2022.1029361.

Hanif, A.U., Lukis, P.A. and Fadlan, A. (2020) ‘Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi’, *Alchemy*, 8(2), pp. 33–40.
doi:10.18860/al.v8i2.10481.

Hardjono, S. (2013) ‘Sintesis Dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)Urea Dan 1-(4-Klorobenzoiloksi)Urea’, *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1), pp. 16–21.

Hafiz. (2020). Gambaran Penggunaan Obat Herbal Pada Masyarakat Indonesia Dan Interaksinya Terhadap Obat konvensional Tahun 2020. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

Harreiter, J. and Roden, M. (2019) ‘Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)’, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131(Update), pp. 6–15. doi:10.1007/s00508-019-1450-4.

Ida Ayu Preharsini Kusuma, S. (2020) ‘Penghambatan Aktivitas α -Glukosidase Oleh Ekstrak Etanol, Air, dan Serbuk Pare’, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 24(3), pp. 87–89. doi:10.20956/mff.v24i3.11547.

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2009). Tahun 2030 Prevalensi Diabetes Melitus Di Indonesia Mencapai 21,3 Juta Orang

Kurniawaty, E. (2014) ‘Diabetes Mellitus’, *Evi Kurniawaty JUKE*, 4(7), pp. 114–119.

Lestari, Zulkarnain and Sijid, S.A. (2021) ‘Diabetes Melitus: Review Etiologi,

Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan', *UIN Alauddin Makassar*, (November), pp. 237–241.
Available at: <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>.

Londono, M.M. and Leonhardt, B.K. (2012) 'Parameter identification of an executive transport aircraft - Simulation update and flight test results', *AIAA Atmospheric Flight Mechanics Conference 2012* [Preprint], (August 2012). doi:10.2514/6.2012-4734.

Makatita, F.A., Wardhani, R. and Nuraini (2020) 'Riset *in silico* dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: analisis potensi cendana sebagai agen anti-aging', *Jurnal ABDI*, 2(1), pp. 59–67.

Murtiningsih, M.K., Pandelaki, K. and Sedli, B.P. (2021) 'Gaya Hidup sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2', *e-CliniC*, 9(2), p. 328.
doi:10.35790/ecl.v9i2.32852.

Nabilah, J.F. (2022) 'Pengaruh Ekstrak Daun Eceng Gondok (*Eichhornia Crassipes*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus*) Hiperglikemia Dan Pemanfaatannya Sebagai Sumber Belajar Biologi.'

Nichols, B.L. *et al.* (2003) 'The maltase-glucoamylase gene: Common ancestry to sucrase-isomaltase with complementary starch digestion activities', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(3), pp. 1432–1437. doi:10.1073/pnas.0237170100.

Nugraha, dkk. (2018) 'Review Artikel: Metode Pengujian Aktivitas Antidiabetes', 16, pp. 28–34.

- Nugroho, S. (2015) 'Pencegahan Dan Pengendalian Diabetes Melitus Melalui Olahraga', *Medikora*, IX(1). doi:10.21831/medikora.v0i1.4640.
- Nuryanti, R. (2014) 'Pengaruh Pemberian Puding Kacang Merah (*Vigna angularis*) terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa , Hipertensi dan Non-Hipertensi pada Remaja', pp. 1–38.
- Pangestuningsih, M. and Rukminingsih, F. (2022) 'Gambaran Fungsi Hati Pasien Diabetes Melitus Tipe Ii Di Salah Satu Rumah Sakit Swasta Di Kabupaten Demak Periode Oktober-Desember 2020 Description of Liver Function of a Type Ii Diabetes Mellitus Patients in a Private Hospital in Demak District on October', 4(2).
- Pannindriya, P., Safithri, M. and Tarman, K. (2021) 'Analisis *In silico* Senyawa fitokimia *Spirulina platensis* sebagai Inhibitor Tirosinase', *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), pp. 70–77. doi:10.17844/jphpi.v24i1.33122.
- Pane MH, Rahman AO, Ayudia EI. Gambaran Penggunaan Obat Herbal Pada Masyarakat Indonesia Dan Interaksinya Terhadap Obat Konvensional Tahun 2020. *J Med Stud*. 2021;1(1):40–62.
- Perkeni (2021) 'Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021', *Global Initiative for Asthma*, p. 46. Available at: www.ginasthma.org.
- Rahmasari, I. and Wahyuni, E.S. (2019) 'Efektivitas Memordoca Carantia (Pare) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah', *Infokes*, 9(1), pp. 57–64.
- Ratnani, R., Hartati, I. and Kurniasari, L. (2011) 'Pemanfaatan Eceng Gondok

(*Eichornia Crassipes*) Untuk Menurunkan Kandungan Cod(Chemical Oxygen Demand), Ph, Bau, Dan Warna Pada Limbah Cair Tahu', *Jurnal Momentum Unwahas*, 7(1), P. 113323.

Ramirez, D., & Caballero, J. (2018). Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules*, 23(5), 1–17.
<https://doi.org/10.3390/molecules23051038>

B. Fernandes T, C. F. Segretti M, C. Polli M, Parise-Filho R. Analysis of the Applicability and Use of Lipinski's Rule for Central Nervous System Drugs. *Lett Drug Des Discov*. 2016 Nov 14;13(10):999–1006.

Sun S, Wang Y, Wu A, Ding Z, Liu X. Influence Factors of the Pharmacokinetics of Herbal Resourced Compounds in Clinical Practice. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2019;2019.

Scheithauer, T.P.M. *et al.* (2020) 'Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes', *Frontiers in Immunology*, 11(October), pp. 1–29. doi:10.3389/fimmu.2020.571731.

Schwartz, S.S. *et al.* (2017) 'A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications', *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 28(9), pp. 645–655. doi:10.1016/j.tem.2017.05.005.

Sim, L. *et al.* (2008) 'Human Intestinal Maltase-Glucoamylase: Crystal Structure of the N-Terminal Catalytic Subunit and Basis of Inhibition and Substrate Specificity', *Journal of Molecular Biology*, 375(3), pp. 782–792. doi:10.1016/j.jmb.2007.10.069.

- Sulistianingsih, D.P. (2019) 'Sulfonilurea sebagai Terapi Tambahan Lini Pertama', *MIMS Education Continuing Professional Development*, 2. Available at: http://www.mims-cpd.co.id/Portals/0/CME_San1.pdf.
- Virtue, S. and Vidal-Puig, A. (2010) 'Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome - An allostatic perspective', *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(3), pp. 338–349. doi:10.1016/j.bbalip.2009.12.006.
- Widad Ben B. (2022). *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms: A Comprehensive Review of Its Chemical Composition, Traditional Use, and Value-Added Products. *Front Pharmacol*.
- Ye, J. (2012) 'Role of Insulin in the Pathogenesis of Free Fatty Acid-Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscle', *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 7(1), pp. 65–74. doi:10.2174/187153007780059423.
- Zhang, S. *et al.* (2021) 'Targeting N-Terminal Human Maltase-Glucoamylase to Unravel Possible Inhibitors Using Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulations, and Adaptive Steered Molecular Dynamics Simulations', *Frontiers in Chemistry*, 9(August), pp. 1–13. doi:10.3389/fchem.2021.711242.