



**POTENSI ANTI KOLESTEROL TEMPE KACANG  
MERAH (*Phaseolus vulgaris L.*) MELALUI  
PENGHAMBATAN *Fatty Acids Synthase* (FAS) DAN  
LIPASE PANKREAS DENGAN PENDEKATAN STUDI  
*IN SILICO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh  
**GHINA ROFIFAH ZHANI**  
21701101045

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

**2021**

**POTENSI ANTI KOLESTEROL TEMPE  
KACANG MERAH (*Phaseolus vulgaris L.*)  
MELALUI PENGHAMBATAN *Fatty Acids  
Synthase* (FAS) DAN LIPASE PANKREAS  
DENGAN PENDEKATAN STUDI *IN SILICO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**GHINA ROFIFAH ZHANI**

**21701101045**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2021**

**POTENSI ANTI KOLESTEROL TEMPE KACANG  
MERAH (*Phaseolus vulgaris L.*) MELALUI  
PENGHAMBATAN *Fatty Acids Synthase* (FAS) DAN  
LIPASE PANKREAS DENGAN PENDEKATAN STUDI  
*IN SILICO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh  
**GHINA ROFIFAH ZHANI**  
**21701101045**

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

## RINGKASAN

**Ghina Rofifah Zhani**, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 08 November 2021. Studi In Silico : Potensi Anti Kolesterol Tempe Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris L.*) terhadap Penghambatan enzim *fatty acid synthase* (FAS) dan Lipase Pankreas.

Pembimbing I : Dr. dr. Dini Sri Damayanti.,M.Kes, Pembimbing II : Yoyon Arif Martino., S.Si., M.Kes.

**Pendahuluan:** Tempe merupakan makanan produk fermentasi yang memiliki kandungan probiotik. Kacang merah memiliki efek antihiperkolesterol dikarenakan dalam kacang merah mengandung proantosianidin dan isoflavon yaitu *genestein*, *daidzein*, *biochanin A*, *glycitein*, dan formononetin. Tujuan penelitian untuk memprediksi afinitas yang terbentuk antara senyawa aktif tempe kacang merah dengan enzim target serta memprediksi fisikokimia, ADME, toksisitas senyawa aktif tempe kacang merah.

**Metode:** Penelitian secara in silico dilakukan pada 10 senyawa aktif tempe kacang merah dengan metode *molecular docking* pada <http://www.dockingserver.com>. Struktur 3D senyawa aktif tempe kacang merah dan orlistat diambil dari Pubchem, enzim Lipase pankreas dan *Fatty Acid Synthase* (FAS) diambil dari RCSB dan Uniprot. Konversi format pdb menggunakan <http://swissmodel.expasy.org>. Analisa afinitas senyawa ligan terhadap enzim dengan membandingkan energi bebas, konstanta inhibisi, interaksi permukaan, dan residu asam amino dengan orlistat. Analisa fisikokimia, ADME, dan toksisitas senyawa aktif tempe kacang merah menggunakan pKCSM

**Hasil:** Hasil *pKSCM online tool* didapatkan seluruh senyawa aktif tempe kacang merah memiliki efektifitas yang baik untuk bekerja di intestinal dan tidak mempunyai efek hepapatotoksik serta efek toksisitas lainnya, sementara *catechin* diprediksi bersifat karsinogenik. Hasil *molecular docking* didapatkan *Kaempferol-O*, *Quercetin-O-acylhexoside* dan *Glisitein* memiliki afinitas tinggi dalam menghambat enzim FAS. *Genistein* mempunyai afinitas rendah dalam menghambat lipase pankreas, namun diprediksi memiliki potensi yang sama dengan kontrol.

**Kesimpulan:** Seluruh senyawa aktif tempe kacang merah kecuali *catechin*, efektif bekerja di interstinal dan tidak bersifat toksik. Senyawa aktif tempe kacang merah yang memiliki afinitas terhadap FAS adalah *Kaempferol-O*, *Quercetin-O-acylhexoside* dan *Glisitein*. Adapun yang memiliki afinitas terhadap lipase pankreas adalah *Genistein*.

**Kata Kunci:** *antikolesterol, tempe, senyawa aktif tempe kacang merah, in silico, pkCSM.*

## SUMMARY

**Ghina Rofifah Zhani**, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 08 November 2021. In Silico Study: Anti-Cholesterol Potential of Red Beans Tempe (*Phaseolus vulgaris L.*) on the inhibition of enzymes *fatty acid synthase* (FAS) and pancreatic lipase.

Advisor I : Dr. dr. Dini Sri Damayanti., M.Kes, Advisor II : Yoyon Arif Martino., S.Si., M.Kes.

**Introduction:** Tempe is a fermented food product that contains probiotics. Kidney beans have an antihypercholesterol effect because red beans contain proanthocyanidins and isoflavones, namely genestein, daidzein, biochanin A, glycitein, and formononetin. The research objectives were to predict the affinity formed between the active compound of red bean tempeh and the target enzyme and to predict the physicochemical, ADME, and toxicity of the active compound of red bean tempeh.

**Methods:** An in silico study was conducted on 10 active compounds of red bean tempeh using the molecular docking method at <http://www.dockingserver.com>. The 3D structure of the active compounds of red bean tempeh and orlistat were taken from Pubchem, pancreatic Lipase and Fatty Acid Synthase (FAS) enzymes were taken from RCSB and Uniprot. Convert pdb format using <http://swissmodel.expasy.org>. Analysis of the affinity of the ligand compound to the enzyme by comparing the free energy, inhibition constant, surface interaction, and amino acid residue with orlistat. Physicochemical analysis, ADME, and toxicity of red bean tempeh active compounds using pKCSM

**Results:** The results of the pKSCM online tool show that all the active compounds of red bean tempeh have good effectiveness for working in the intestines and do not have hepatotoxic effects and other toxic effects, while *catechins* are predicted to be carcinogenic. The molecular docking results showed that *Kaempferol-O*, *Quercetin-O-acylhexoside* and *Glycitein* had high affinity for inhibiting the FAS enzyme. *Genistein* had a low affinity for inhibiting pancreatic lipase, but was predicted to have the same potency as controls.

**Conclusion:** All the active compounds of red bean tempeh, except *catechins*, work effectively in the interstitium and are non-toxic. The active compounds of red bean tempeh that have affinity for FAS are *Kaempferol-O*, *Quercetin-O-acylhexoside* and *Glycitein*. The one that has an affinity for pancreatic lipase is *Genistein*.

**Keywords:** *anticholesterol, tempe, red bean tempeh active compound, in silico, pkCSM.*



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Hiperlipidemia merupakan kondisi abnormalitas lipid, termasuk kolesterol ester, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL). Berdasarkan data laporan Riskesdas 2014, Indonesia memiliki prevalensi hiperlipidemia sekitar 39,8%. Salah satu faktor terjadinya hiperlipidemia adalah diet tinggi lemak (Oktomalioputri, Darwin dan Decroli, 2016). Peningkatan *uptake* makanan yang mengandung lemak akan mengakibatkan sintesis trigliserida oleh lipase pankreas dan protein kolesterol ester transferase meningkat, sehingga terjadi peningkatan VLDL1 dan *small dense* LDL. VLDL1 yang meningkat menyebabkan peningkatan katabolisme HDL sehingga HDL menjadi rendah (Wierzbicki, 2006). Selain itu, peningkatan *uptake* makanan dapat meningkatkan aktifitas lipase hepatic dalam memproduksi insulin (Zelly Dia Rofinda and Eti Yerizel, 2015). Insulin akan mengekspresikan *fatty acid synthase* (FAS) untuk kemudian merubah kalori diet menjadi cadangan energi. Proses inhibisi yang dilakukan FAS akan menyebabkan penurunan lemak tubuh yang secara langsung akan berpengaruh pada profil lipid

Terapi yang digunakan untuk mengatasi hiperlipidemia adalah dengan memperlambat metabolisme asam lemak melalui penghambatan aktivitas enzim lipase pankreas (Berglund *et al.*, 2012). Mekanisme lain yang dapat digunakan untuk mengatasi hiperlipidemia yaitu dengan menghambat aktifitas enzim *fatty acid synthase*. Orlistat merupakan obat sintetik yang dapat menghambat kedua aktifitas enzim tersebut. Mekanisme kerja obat ini dengan menghambat secara langsung enzim lipase pankreas. Penemuan terbaru mengatakan selain menghambat secara

langsung lipase pankreas, orlistat mampu menghambat FAS dengan menginduksi apoptosis spesifik sel tumor dan menghambat tioesterase FAS (Pemble *et al.*, 2007). Namun, penggunaan orlistas jangka panjang dapat menimbulkan efek samping berupa berbagai masalah pada saluran pencernaan, adanya kemungkinan terbentuk batu ginjal, dan terjadi defisiensi vitamin D (Nalinda B. Wasala, Shi-jie Chen, 2016). Akibat efek samping tersebut, terapi alternatif dapat menjadi pilihan untuk meminimalisir efek samping yang ditimbulkan. WHO telah merekomendasikan pengobatan herbal sebagai pemelihara kesehatan, pencegahan, dan pengobatan penyakit, terutama penyakit degeneratif, seperti hiperlipidemia (Eddouks *et al.*, 2012).

Tempe merupakan makanan tradisional Indonesia yang diproses melalui fermentasi. Makanan berfermentasi memiliki kandungan probiotik yang dapat menjaga keseimbangan *microflora intestinal*. Beberapa probiotik dapat memproduksi asam laktat dan asam asetat yang menurunkan pH didalam usus untuk mencegah pertumbuhan bakteri patogen (Widiyanongsih, 2011). Tempe yang paling banyak dikonsumsi adalah tempe berbahan dasar kedelai. Beberapa penelitian terdahulu menyatakan bahwa kandungan utama yang terdapat pada tempe kedelai adalah isoflavone. kandungan isoflavone utama dalam tempe kedelai yaitu genistein, daidzein, dan gilistein (Handayani, 2008). Komponen aktif biologis isoflavone yang secara *in vivo* diketahui mempunyai potensi menurunkan kadar kolesterol darah pada hewan coba dengan diet tinggi kolesterol (Prabowo, 2018). Selain kacang kedelai, kacang merah juga dapat digunakan sebagai bahan baku pembuatan tempe. Penggunaan kacang merah sebagai produk tempe dan penelitian berkaitan dengan mekanisme produk tempe kacang merah sebagai anti

hiperkolesterol belum dilakukan. Dibandingkan kacang – kacang lainnya, kacang merah memiliki kadar karbohidrat tinggi, kadar protein yang setara dengan kacang hijau, kadar lemak yang jauh lebih rendah dibandingkan kacang kedelai serta memiliki serat yang sama dengan kacang hijau (Ahidin, Firmansyah dan Khairunisah, 2019).

Kacang merah merupakan salah satu bahan pangan yang memiliki efek anti hiperkolesterol. Ini dikarenakan dalam kacang merah mengandung flavonoid (proantosianidin dan isoflavon) (Mcpherson, 1991). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Damayanti, 2020 disebutkan bahwa kacang merah mengandung senyawa aktif fitoestrogen yaitu genestein, daidzein, biochanin A, glycitein, dan formononetin. Fitoestrogen memiliki struktur yang mirip dengan estrogen, namun memiliki potensi yang lebih rendah sehingga efek samping yang dihasilkan lebih rendah. Disamping itu kacang merah juga mengandung flavonoid, senyawa fenol, tanin dan alkaloid (Damayanti, 2020). Flavonoid dalam kacang merah salah satunya adalah proantosianidin berperan menurunkan kadar kolesterol dengan menghambat pembentukan malonaldehid dan aktivitas lipase (Maruyama *et al.*, 2008). Isoflavone dalam kacang merah yaitu daidzein dan genistein merupakan senyawa utama yang bekerja menurunkan kadar kolesterol dengan cara menghambat sekresi hepatosit apo –  $\beta$  (Borradaile *et al.*, 2002).

Berlandaskan fakta diatas maka penelitian ini bertujuan untuk memprediksi mekanisme senyawa aktif dari kacang merah menurunkan kadar kolesterol. Penelitian terdiri dari 2 tahapan. Tahap pertama bertujuan untuk memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinektik dan potensi toksisitas dari senyawa aktif kacang merah secara komputasi menggunakan software PkcSM.



Tahap kedua bertujuan untuk memprediksi afinitas senyawa aktif tempe kacang merah terhadap protein target *Fatty Acid Synthase* (FAS) dan lipase pankreas, dengan menggunakan metode *in silico*. Metode *in silico* banyak digunakan untuk mengetahui mekanisme kerja suatu senyawa aktif dari suatu herbal dalam rangka penemuan obat baru (Wadood, 2013). Metode studi *in silico* yang digunakan adalah *molecular docking* dengan pendekatan *blind docking* yaitu penambatan antara ligan senyawa aktif tempe kacang merah (*Phaseolus Vulgaris L.*) tanpa mengetahui letak sisi aktif dari protein target FAS dan lipase pankreas dan dibandingkan dengan kontrol orlistat (G. Syahputra, L. Ambarsari, 2014). Hasil interaksi intermolekuler antara molekul orlistat dengan residu asam amino protein target diasumsikan sebagai sisi aktif dari protein target (Damayanti, Utomo dan Kusuma, 2017).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana prediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa aktif tempe kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*)?
2. Bagaimana afinitas senyawa aktif tempe kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) terhadap enzim *Fatty Acid Synthase* (FAS) dengan studi *in silico* ?
3. Bagaimana afinitas senyawa aktif tempe kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) terhadap enzim Lipase pankreas dengan studi *in silico* ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui sifat fisikokimia, profil farmakokinetik, dan toksisitas dari senyawa aktif tempe kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*).
2. Mengetahui afinitas *molecular docking* senyawa aktif tempe kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) terhadap penghambatan aktivitas enzim *Fatty Acid Synthase* (FAS) dengan studi *in silico*.
3. Mengetahui afinitas *molecular docking* senyawa aktif tempe kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) terhadap penghambatan aktivitas enzim Lipase Pankreas dengan studi *in silico*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Manfaat yang ingin diperoleh setelah melakukan penelitian ini di antaranya, yaitu mengetahui senyawa aktif tempe kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) memiliki mekanisme sebagai anti kolesterol melalui penghambatan aktivitas enzim *Fatty Acid Synthase* (FAS) dan lipase pankreas dengan pendekatan studi *in silico*.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan kontribusi dalam pengembangan teori mengenai alternatif pengobatan anti kolesterol dengan memanfaatkan produk tempe dan sebagai dasar penelitian lanjutan untuk mengembangkan sediaan obat tradisional, khususnya dalam pengembangan fitofarmaka anti kolesterol.

## BAB VII

### PENUTUP

#### 7.1 Kesimpulan

1. Hasil uji fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas pkCSM *online tool* didapatkan hasil senyawa *Kaempferol 3-O-glucoside*, *Glisitein*, *Quercetin-O-acylhexoside*, dan *Genistein* memiliki permeabilitas yang tinggi, dapat bekerja efektif dalam intestinal, dan tidak bersifat hepatotoksik maupun karsinogenik. Namun pemberian *Genistein* dalam jangka panjang perlu dipertimbangkan untuk mencegah efek samping.
2. Tempe kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) mempunyai senyawa aktif *Kaempferol 3-O-glucoside*, *Glisitein*, dan *Quercetin-O-acylhexoside* memiliki afinitas terhadap FAS, namun lebih rendah dibanding orlistat.
3. Tempe kacang merah (*Phaseolus vulgaris L.*) *Genistein* memiliki afinitas terhadap enzim lipase pankreas, tetapi dengan potensi yang lebih rendah dibandingkan orlistat.

#### 7.2 Saran

1. Perlu dilakukan prediksi awal untuk menentukan apakah kontrol yang digunakan sesuai dan memiliki mekanisme kerja terhadap enzim *fatty acid synthase*(FAS) dan Lipase pankreas.
2. Perlunya dilakukan penelitian lanjutan menggunakan *specific docking*, dilanjutkan dengan dengan penelitian in vitro maupun in vivo menggunakan hewan coba untuk memperkuat hasil prediksi yang didapatkan dari penelitian 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," 9(October), hal. 1–28. doi: 10.3389/fphar.2018.01038.
- Abdi Firdaus Masdianto, Reza Hakim, D. S. D. (2020) "Studi In Silico Potensi Senyawa Aktif Ekstrak Daun Annona Muricata Linn Agen Hipoglikemia Melalui Aktivasi Peroxisome Proliferator Activator Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) dan Glikogen Sintase," hal. 1–15.
- Ahern, K. dan Rajagopal, I. (2021) *BIOCHEMISTRY*.
- Ahidin, D., Firmansyah, D. dan Khairunisah, G. (2019) "Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kacang Merah(Phaseolus vulgaris L.) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Pada Mencit Putih ( Mus musculus) Jantan," *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 3(2), hal. 67–74. doi: 10.37874/ms.v3i2.72.
- Arnoldus Herdi Yanto, Yacobus Sunaryo\*, S. W. (2019) "Pengaruh Konsentrasi Dan Interval Pemberian Pupuk Organik Cair Terhadap Pertumbuhan Dan Hasil Tanaman Kacang Merah (Phaseolus vulgaris L.) Dalam Polybag," *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), hal. 1689–1699.
- Arrasyid, M. A. A., Damayanti, D. S. dan 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," hal. 147–158.
- Astawan, M., Mardhiyyah, Y. S. dan Wijaya, C. H. (2018) "Potential of Bioactive Components in Tempe for the Treatment of Obesity," 13(12), hal. 79–86. doi: 10.25182/jgp.2018.13.2.79-86.
- B. Fernandes, T. *et al.* (2016) "Analysis of the Applicability and Use of Lipinski's Rule for Central Nervous System Drugs," *Letters in Drug Design & Discovery*, 13(10), hal. 999–1006. doi: 10.2174/1570180813666160622092839.
- Benet, L. Z. *et al.* (2016) "Advanced Drug Delivery Reviews," *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.addr.2016.05.007.
- Berglund, L. *et al.* (2012) "Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline," (March 2014). doi: 10.1210/jc.2011-3213.
- Borradaile, N. M. *et al.* (2002) "B secretion from HepG2 cells through multiple

mechanisms,” 539, hal. 531–539.

Cahyo, T. A. (2015) “Pengaruh Pemberian Yoghurt Kacang Merah Terhadap Kadar Kolesterol LDL Pada Wanita Dislipidemia.”

Chakrabarti, R., Klibanov, A. M. dan Friesner, R. A. (2005) “Computational prediction of native protein ligand-binding and enzyme active site sequences,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(29), hal. 10153–10158. doi: 10.1073/pnas.0504023102.

Daina, A., Michielin, O. dan Zoete, V. (2017) “SwissADME : a free web tool to evaluate pharmacokinetics , drug- likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules,” *Nature Publishing Group*. Nature Publishing Group, (January), hal. 1–13. doi: 10.1038/srep42717.

Damayanti, D. (2020) “Potency Of Vigna Angularis Against Era Through In Silico Studies,” *Jurnal Kesehatan Islam : Islamic Health Journal*, 9(2), hal. 49. doi: 10.33474/jki.v9i2.8871.

Damayanti, D. S. R. I., Kusuma, H. M. S. C. dan 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,” 11(6).

Damayanti, D. S., Utomo, D. H. dan 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), hal. 1–7. doi: 10.1007/s40203-017-0023-3.

Dweck, A. C. (2006) “Isoflavones , Phytohormones and Phytosterols,” 32(March).

Eddouks, M. *et al.* (2012) “Medicinal Plants in the Prevention and Treatment of Chronic Diseases,” 2012. doi: 10.1155/2012/458274.

Efriwati, L. N. (2013) “Effect of two production methods on macro nutrient and iso fl avone-aglycone composition in tempeh produced by household industries,” 4(2), hal. 69–73.

Fauziah, A., Marliyati, S. A. dan Kustiyah, L. (2017) “Substitusi Tepung Kacang Merah Meningkatkan Kandungan Gizi, Serat Pangan Dan Kapasitas Antioksidan Beras Analog Sorgum,” *Jurnal Gizi dan Pangan*, 12(2), hal. 147–152. doi: 10.25182/jgp.2017.12.2.147-152.

Febri Endra Budi Setyawan (2017) “Kajian Tentang Efek Pemberian Nutrisi Kedelai (Glicine max) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Pada Menopause,” 1, hal. 33–42.

Febriantara, S., Ruslin dan Yamin (2014) “Studi In Silico Senyawa 2-amino-5-(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy- benzoyl)guanidino)pentanoic acid dan



Turunannya sebagai Inhibitor Phosphodiesterase-5,” *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 2(1), hal. 22–26.

- Feingold, K. R. (2021) “Introduction to Lipids and Lipoproteins,” *National Library of Medicine*.
- Firdaus, R. S., Hanum, S. dan 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.
- Frank Jensen (2007) *Introduction to Computational Chemistry, Theoretical Chemistry Accounts*. doi: 10.1007/s00214-013-1372-6.
- G. Syahputra, L.Ambarsari, T. S. (2014) “Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase,” *Biofisika*, 10(1), hal. 55–67.
- Gan, W. *et al.* (2018) “The prevalence change of hyperlipidemia and hyperglycemia and the effectiveness of yearly physical examinations: An eight-year study in Southwest China,” *Lipids in Health and Disease*. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), hal. 4–9. doi: 10.1186/s12944-018-0724-6.
- Gvozdjáková1, A. *et al.* (2016) “Statin–Induced Mitochondrial Dysfunction and Targeting Coenzyme Q10 Therapy,” 8(June).
- Handayani, D. S. (2008) “Kandungan Senyawa Isoflavon Dalam Tempe dan Manfaat Kesehatan,” hal. 1–8.
- Hariz, M. F. (2019) *Uji Sitotoksik, Toksisitas dan Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Isoliquiritigenin dan Oxyresveratrol Terhadap Reseptor B-Cell Lymphoma 2(4AQ3) dan Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2(2RL5) Sebagai Terapi Kanker Serviks Secara In Silico*.
- Hidayat, M., Soeng Sylvia, Roro Wahyudianingsih, Jeanny Ervie Ladi, Y. A. K. dan Elviora, V. (2015) “Ekstrak kedelai detam 1, daun jati belanda serta kombinasinya terhadap berat badan dan histopatologis hepar tikus wistar,” 6(4), hal. 167–178.
- Isam Karam, Ya Jun Yang, and J. Y. L. (2017) “Hyperlipidemia Background and Progress,” *SM Atherosclerosis*.
- Jansen Silalahi, sIti N. (2011) “Komposisi , Distribusi dan Sifat Aterogenik Asam Lemak dalam Minyak Kelapa dan Kelapa Sawit,” (November), hal. 453–457.
- Jim, E. L. (2014) “Metabolisme Lipoprotein,” *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 5(3). doi: 10.35790/jbm.5.3.2013.4335.

- Karr, S. (2017) "Epidemiology and management of hyperlipidemia," *The American journal of managed care*, 23(9), hal. S139–S148.
- Ko, K. (2014) "Isoflavones : Chemistry , Analysis , Functions and Effects on Health and Cancer," 15, hal. 7001–7010.
- Lagorce, D. *et al.* (2017) "Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors," *Scientific Reports*. Nature Publishing Group, 7(December 2016), hal. 1–15. doi: 10.1038/srep46277.
- Lai, B. dan Oostenbrink, C. (2012) "Binding free energy , energy and entropy calculations using simple model systems," hal. 1–13. doi: 10.1007/s00214-012-1272-1.
- Li, B. H. dan Tian, W. X. (2004) "Inhibitory Effects of Flavonoids on Animal Fatty Acid Synthase," *Journal of Biochemistry*, 135(1), hal. 85–91. doi: 10.1093/jb/mvh010.
- Limón, R. I. *et al.* (2015) "Fermentation enhances the content of bioactive compounds in kidney bean extracts," *Food Chemistry*. Elsevier Ltd, 172, hal. 343–352. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.09.084.
- Lipinski, C. A. *et al.* (2001) "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings," 46, hal. 3–26.
- Listianasari, Y. *et al.* (2017) "Efektifitas Pemberian Jus Labusiam (*Sechium edule*) Terhadap Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Hiperlipidemia," *Penelitian Gizi dan Makanan (The Journal of Nutrition and Food Research)*, 40(1), hal. 35–43. doi: 10.22435/pgm.v40i1.6046.
- Lowe, M. E. (1997) "Structure and function of pancreatic lipase and colipase," *Annual Review of Nutrition*, 17, hal. 141–158. doi: 10.1146/annurev.nutr.17.1.141.
- Mahdiyah, U.- (2017) "Pencarian Rongga Berpotensi Binding Site Pada Protein Dengan Menggunakan Support Vector Machine (Svm)," *Limits: Journal of Mathematics and Its Applications*, 14(2), hal. 1. doi: 10.12962/limits.v14i2.3079.
- Manto, C., Moss, S. dan Alisaraie, L. (2018) "Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions : Revisiting Lipinski ' s Rule of Five," *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier, 549(1–2), hal. 133–149. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.046.
- Maruyama, C. *et al.* (2008) "Azuki bean juice lowers serum triglyceride concentrations in healthy young women," *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 43(1), hal. 19–25. doi: 10.3164/jcbtn.2008039.

- Maryam, S. (2016a) “Komponen Isoflavon Tempe Kacang Merah (*Phaseolus Vulgaris* L.) Pada Berbagai Lama Fermentasi,” hal. 363–368.
- Maryam, S. (2016b) “Komponen Isoflavon Tempe Kacang Merah (*Phaseolus Vulgaris* L) pada Berbagai Lama Fermentasi,” *Prosiding Seminar Nasional MIPA*, hal. 363–368.
- Mcconkey, B. J., Sobolev, V. dan Edelman, M. (2002) “The performance of current methods in ligand – protein docking,” (October).
- Mcperson, L. (1991) “Effects of the Consumption of Fully Cooked Red Kidney Beans ( *Phaseolus vulgaris* ) on the Growth Rate of Rats and the Morphology of the Gut Wall.”
- Menendez, J. A. dan Lupu, R. (2007) “Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis,” *Nature Reviews Cancer*, 7(10), hal. 763–777. doi: 10.1038/nrc2222.
- Menendez, J. A., Vazquez-martin, A. dan Ortega, F. J. (2009) “Fatty Acid Synthase : Association with Insulin Resistance , Type 2 Diabetes , and Cancer,” 424(December 2015). doi: 10.1373/clinchem.2008.115352.
- Mita Erna, Yoyon Arif Martino, D. S. D. (2021) “Perbandingan Kadar Lemak, Jenis Asam Lemak dan Kolesterol Tempe Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L), Tempe Kacang Tanah (*Arachis hypogaea* L.) dan Tempe Kedelai (*Glycine max*).” Malang.
- Mubarika, S. A. Z., Damayanti, D. S. dan Dewi, A. R. (2020) “Studi In Silico : Potensi Anthelmintik Senyawa Aktif Bawang putih ( *Allium sativum* L . ) dalam Menghambat Protein Target Acetylcholinesterase , Beta tubulin dan Aktivasi Voltage dependent L type Calcium Channel In Silico Study: Anthelmintic Potential of,” hal. 83–93.
- Murray, R. K. *et al.* (2014) *Biokimia Herper*. 29 ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Muttaqin, F. Z. (2019) “Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction,” *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), hal. 112–121. doi: 10.36465/jop.v2i2.489.
- Nalinda B. Wasala, Shi-jie Chen, D. D. (2016) “Orlistat, a New Lipase Inhibitor for the Management of Obesity,” *Physiology & behavior*, 176(1), hal. 100–106.
- Noori, H. R. dan Spanagel, R. (2013) “In silico pharmacology: drug design and discovery’s gate to the future,” *In Silico Pharmacology*, 1(1), hal. 1–2. doi: 10.1186/2193-9616-1-1.
- Oktomalioputri, B., Darwin, E. dan Decroli, E. (2016) “Pengaruh Lama Pemberian

Diet Tinggi Kolesterol terhadap Kadar LDL dan TGF-B Serum Tikus Putih (Rattus novergicus) strain Wistar,” *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(1), hal. 267–273. doi: 10.25077/jka.v5i1.481.

Onwe, P. *et al.* (2015) “Hyperlipidemia: Etiology and Possible Control,” *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(10), hal. 2279–861. doi: 10.9790/0853-1410693100.

Pajouhesh, H. dan Lenz, G. R. (2005) “Medicinal Chemical Properties of Successful Central Nervous System Drugs,” 2(October), hal. 541–553.

Pemble, C. W. *et al.* (2007) “Crystal structure of the thioesterase domain of human fatty acid synthase inhibited by Orlistat,” *Nature Structural and Molecular Biology*, 14(8), hal. 704–709. doi: 10.1038/nsmb1265.

Pires, Douglas E.V.,tom L. Blundell, D. B. A. (2015) “pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures,” *Journal of Medicinal Chemistry*.

Pires, D. E. V., Blundell, T. L. dan Ascher, D. B. (2015) “pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures,” *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), hal. 4066–4072. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.

Pires, D. E. V, Blundell, T. L. dan Ascher, D. B. (2015) “pkCSM : predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures (Theory- How to Enterpret pkCSM Result),” *pKCSM*, hal. 5. Tersedia pada: <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/theory>.

Prabowo, S. A. A. E. (2018) *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Tempe Kedelai Sebagai Antikolesterol pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Beserta Skrining Fitokimia*.

Price, D. A. *et al.* (2009) “Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes : a review,” hal. 921–931.

Purushotham, K. G. *et al.* (2010) *Synergistic In Vitro Antibacterial Activity Of Tectona Grandis Leaves With Tetracycline, International Journal of PharmTech Research CODEN*.

Purwoko, T., Pawiroharsono, S. dan Gandjar, I. (2001) “Biotransformasi Isoflavon oleh Rhizopus oryzae UICC 524,” *Bio Smart*, 3(2), hal. 7–12.

Qi, X. (2018) “Review of the Clinical Effect of Orlistat Review of the Clinical Effect of Orlistat.” doi: 10.1088/1757-899X/301/1/012063.

Rahardjo, S. S., Ngatijan dan Pramono, S. (2006) “Aktivitas Lipase Pankreas Rattus novergicus Akibat Pemberian Sari Etanol Daun Jati Belanda (Guazuma ulmifolia Lamk.),” *Berkala Ilmu Kedokteran*, hal. 15–23.



- Robert K. Muray, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes, V. W. R. (2003) *Biokimia Harper*.
- Rohmah, M. K. (2009) "Studi In Silico Potensi Senyawa Allin Bawang Putih (*Allium sativum*) Sebagai Inhibitor DPP-4 Pada Diabetes Mellitus," 4(1), hal. 13–17.
- Saleem, Z. M., Ahmed, S. dan Hasan, M. M. (2016) "Phaseolus vulgaris Linn: Botany, medicinal uses, phytochemistry and pharmacology," *World Journal of Pharmaceutical Research*, 5(11), hal. 1611–1616. doi: 10.20959/wjpr201611-7371.
- Sartika, R. A. D. (2008) "Pengaruh Asam Lemak Jenuh, Tidak Jenuh dan Asam Lemak Trans terhadap Kesehatan," *Kesmas: National Public Health Journal*, 2(4), hal. 154. doi: 10.21109/kesmas.v2i4.258.
- Scott M. Grundy, M.D., P. D. (Chair *et al.* (2002) "National Cholesterol Education Program," *Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report*.
- Shakya, A. K. (2015) "Molecular modeling , synthesis , characterization and pharmacological evaluation of benzo [ d ] oxazole derivatives as non-steroidal anti-inflammatory agents," *SAUDI PHARMACEUTICAL JOURNAL*. King Saud University. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.018.
- Shattat, G. F. (2014) "A review article on hyperlipidemia: Types, treatments and new drug targets," *Biomedical and Pharmacology Journal*, 7(2), hal. 399–409. doi: 10.13005/bpj/504.
- Siregar, F. A. dan Makmur, T. (2020) "Metabolisme lipid dalam tubuh," *Jurnal Inovasi Kesehatan Masyarakat*, 1(2), hal. 60–66.
- Sliwoski, G. *et al.* (2014) "Computational methods in drug discovery," *Pharmacological Reviews*, 66(1), hal. 334–395. doi: 10.1124/pr.112.007336.
- Subhash Chander, Cheng-Run Tang, Helmi Mohammed Al-Maqtari, Joazaizulfazli Jamalis, Ashok Penta, Taibi Ben Hadda, Hasnah Mohd Sirat, Yong-Tang Zheng, M. S. (2017) "Synthesis and Study of Anti-HIV-1 RT Activity of 5-benzoyl-4-," *Bioorganic Chemistry*. doi: 10.1016/j.bioorg.2017.03.013.
- Suhaling, S. (2010) "Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L.) dengan Metode DPPH," *Skripsi*, hal. 1–68.
- Sul, H. S. *et al.* (1998) "Regulation of fat synthesis and adipose differentiation.," *Progress in nucleic acid research and molecular biology*, 60, hal. 317–345. doi: 10.1016/s0079-6603(08)60896-x.
- Ulupi, N. dan Sumantri, C. (2015) "Peranan Kelompok Gen Triglyceride Lipase , Fatty Acid Synthase dan Fatty Acid Binding Protein pada Metabolisme



Lemak Ayam Broiler,” 25(1), hal. 15–22.

Universitas Negeri Yogyakarta (2020) “Handout Mata Kuliah Terbuka Pengetahuan Bahan Pangan,” in, hal. 1–50.

Verma, N. (2017) “Introduction To Hyperlipidemia And Its Treatmnet : A Review,” 9(1), hal. 6–14.

Wadood, A. (2013) “In-silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process.”

Wahjuni, S. (2016) *Metabolisme Biokimia, Journal of Chemical Information and Modeling*.

Watanabe, N. dan Endo, Y. (2015) “Tempeh-like Fermented Soybean (GABA-tempeh) Has an Effective Influence on Lipid Metabolism in Rats,” (July 2006). doi: 10.5650/jos.55.391.

Widiyanongsih, E. N. (2011) “Peran Probiotik Untuk Kesehatan,” *Jurnal Kesehatan*, 4(1), hal. 14–20.

Wierzbicki, A. S. (2006) “Diabetic dyslipidaemia: The triad,” *European Heart Journal, Supplement*, 8(F), hal. 238–246. doi: 10.1093/eurheartj/sul038.

Yoo, S. *et al.* (2018) “In silico profiling of systemic effects of drugs to predict unexpected interactions,” *Scientific Reports*. Springer US, 8(1), hal. 1–15. doi: 10.1038/s41598-018-19614-5.

Yuan, G., Al-Shali, K. Z. dan Hegele, R. A. (2007) “Hypertriglyceridemia: Its etiology, effects and treatment,” *Cmaj*, 176(8), hal. 1113–1120. doi: 10.1503/cmaj.060963.

Zelly Dia Rofinda, Eti Yerizel, A. M. (2015) “Gambaran Profil Lipid Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Tidak Terkendali di RSUP Dr. M. Djamil Padang.” Padang. Tersedia pada: [http://repo.unand.ac.id/3263/1/Laporan 1.pdf](http://repo.unand.ac.id/3263/1/Laporan%201.pdf).

Zulviyati (2015) *Uji Aktivitas Antioksidan dan Antihiperlipidemia Ekstrak Daun Kepuh (Sterculia foetida): Metode DPPH dan Hambatan Lipase In Vitro, Universitas Jember*.

