

Eksplorasi Senyawa Bioaktif dari Berbagai Jenis Kombucha sebagai Inhibitor Enzim α -Amilase: Pendekatan *In Silico* untuk Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2

Exploration of Bioactive Compounds from Various Types of Kombucha as α -Amylase Enzyme Inhibitors: An In Silico Approach for Type 2 Diabetes Mellitus Therapy

Amellia Dwi Rizkyana^{1*}, Lulus Mualimin², Mentari Sekar Arum³

¹Program Studi Teknologi Rekayasa Pangan, Jurusan Teknologi Pangan, Politeknik Negeri Jember

²Program Studi Keteknikan Pertanian, Jurusan Teknologi Pangan, Politeknik Negeri Jember

³Program Studi Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Negeri Jember

*Email Koresponden: amelliadwi_riz@polije.ac.id

Received : 19 September 2025 | Accepted : 23 Oktober 2025 | Published : 30 Oktober 2025

Kata Kunci

α -amilase, diabetes mellitus tipe 2, kombucha, *molecular docking*

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat resistensi atau gangguan sekresi insulin. Salah satu strategi pengendalian glukosa darah postprandial adalah menghambat enzim pencernaan karbohidrat, khususnya α -amilase. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dominan dari berbagai jenis kombucha sebagai inhibitor α -amilase melalui pendekatan metode *in silico*. Senyawa uji meliputi teaflavin (teh hitam), kuersetin dan rutin (teh hijau/hitam), epikatekin, kurkumin (kunyit), gingerol (jahe), asam klorogenat (apel), dan antosianin (delima). Struktur ligan diperoleh dari PubChem, sedangkan α -amilase diunduh dari PDB (1B2Y). Proses *molecular docking* menggunakan AutoDock Vina untuk memprediksi *binding affinity* dan interaksi ligan-protein, dilanjutkan analisis ADMET melalui SwissADME dan ProTox-II. Hasil *docking* menunjukkan variasi *binding affinity*: teaflavin (–9,7 kcal/mol), rutin (–9,2), kuersetin (–9,1), epikatekin (–8,9), antosianin (–8,7), kurkumin (–8,5), asam klorogenat (–7,8), dan gingerol (–6,6). Analisis ADMET menunjukkan gingerol dan epikatekin memiliki absorpsi GI tinggi, tidak melanggar aturan Lipinski, dan profil toksisitas lebih aman, sedangkan flavonoid berafinitas tinggi memiliki bioavailabilitas rendah dan potensi interaksi CYP3A4/CYP2C9. Temuan ini menegaskan bahwa kombinasi kekuatan pengikatan dan biofarmasetika menjadi kunci seleksi kandidat inhibitor α -amilase berbasis pangan fungsional untuk pengelolaan DM tipe 2.

Copyright (c) 2025
Authors Amellia Dwi
Rizkiyana, Lulus
Mualimin, Mentari
Sekar Arum



This work is licensed
under a [Creative
Commons Attribution-
ShareAlike 4.0
International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Keywords	ABSTRACT
<i>α-amylase, type 2 diabetes mellitus, kombucha, molecular docking</i>	<i>Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is characterized by chronic hyperglycemia resulting from either insulin resistance or impaired insulin secretion. A key strategy for controlling postprandial blood glucose is to inhibit carbohydrate-digesting enzymes, particularly α-amylase. This study aimed to evaluate the potential of dominant bioactive compounds from various kombucha types to inhibit α-amylase using an in silico (computational) approach. The tested compounds included theaflavin (black tea), quercetin, rutin (green/black tea), epicatechin, curcumin (turmeric), gingerol (ginger), chlorogenic acid (apple), and anthocyanin (pomegranate). Molecular docking via AutoDock Vina predicted the compounds' binding affinity to α-amylase (PDB: 1B2Y). The results showed varying affinities, with theaflavin having the strongest binding (-9.7 kcal/mol), followed by rutin (-9.2) and quercetin (-9.1). Further ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) analysis was conducted using SwissADME and ProTox-II. This analysis revealed that gingerol and epicatechin had high gastrointestinal absorption and a safer toxicity profile, adhering to Lipinski's Rule of Five. Conversely, the high-affinity flavonoids showed lower bioavailability and potential drug interactions (CYP3A4/CYP2C9). These findings underscore that the selection of promising α-amylase inhibitors from functional foods for T2DM management requires balancing both binding strength and favorable biopharmaceutical properties.</i>

1. PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM2) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas (Shinde, Surwade, & Sharma, 2022). Salah satu strategi pengendalian glukosa postprandial adalah penghambatan enzim pencernaan karbohidrat seperti α -amilase, yang berfungsi memecah pati menjadi oligosakarida dan glukosa (Zeng et al., 2025). Inhibitor α -amilase telah terbukti menurunkan lonjakan glukosa darah sesudah makan, sehingga menjadi target penting dalam terapi DM2 substansial (Kashtoh & Baek, 2023). Salah satu pendekatan alami dalam mengendalikan hiperglikemia pada penderita DM2 adalah melalui konsumsi pangan fungsional kaya antioksidan, seperti kombucha.

Kombucha merupakan minuman fermentasi tradisional berbasis teh manis yang difermentasi oleh konsorsium mikroba simbiotik antara bakteri asam asetat dan ragi, yang dikenal sebagai SCOBY atau *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* (Antolak, Piechota, & Kucharska, 2021). Minuman ini populer karena rasanya yang khas serta potensi kesehatannya. Sejumlah studi ilmiah menunjukkan bahwa kombucha memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk sebagai antioksidan (Wanyo, Chamsai, Toontom, Nghiep, & Tudpor, 2025) antiinflamasi (Costa et al., 2022), antimikroba (Abaci, Senol Deniz, & Orhan, 2022), hepatoprotektif (Bhattacharya, Gachhui, & Sil, 2013), hingga antidiabetes (Wanyo, Chamsai, Toontom, Nghiep, & Tudpor, 2025b), sehingga digolongkan sebagai salah satu pangan

fungsional. Manfaat tersebut terutama berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif yang terbentuk selama proses fermentasi. Secara umum kandungan senyawa bioaktif pada kombucha meliputi asam organik (asam asetat, asam glukonat, dan asam laktat) (Jakubczyk, Kałduńska, Kochman, & Janda, 2020), senyawa polifenol dan flavonoid (epigallocatekin galat, rutin, kuersetin, dan teaflavin) (Abaci et al., 2022), vitamin (C dan B kompleks), serta metabolit lain seperti peptida bioaktif dan eksopolisakarida (Mousavi et al., 2020). Variasi kandungan senyawa aktif pada kombucha sangat tergantung pada bahan utama yang digunakan dalam proses pembuatan.

Mekanisme kombucha sebagai antidiabetes telah banyak dilaporkan dalam berbagai studi *in vitro* maupun *in vivo*. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa konsumsi kombucha dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui berbagai jalur, di antaranya peningkatan sensitivitas insulin (Moreira, Araujo, Murata, Matos, & Carvalho, 2022), meningkatkan bakteri penghasil SCFA (*short-chain fatty acids*) (Xie et al., 2025), serta pengaturan metabolisme glukosa (Costa et al., 2023). Pada model tikus diabetik, kombucha dilaporkan mampu meningkatkan ekspresi GLUT4 pada jaringan otot, sehingga memperbaiki transpor glukosa intraseluler dan menurunkan resistensi insulin (Runtuwene et al., 2016). Selain itu, kombucha juga berperan dalam menstimulasi sekresi hormon inkretin, seperti GLP-1 dan PYY, yang berkontribusi dalam meningkatkan respon insulin pasca konsumsi glukosa (Costa et al., 2023).

Pada penelitian (Pramono et al., 2024) mengenai kombucha stroberi menunjukkan bahwa sejumlah metabolit kombucha memiliki energi pengikatan yang rendah dan stabil, mendukung potensi aktivitas penghambatan enzim α -amilase dan α -glukosidase yang telah terkonfirmasi melalui uji *in vitro*. Lebih lanjut, penelitian (Hardinsyah et al., 2023) pada kombucha berbasis *Clitoria ternatea* (butterfly pea) menyatakan bahwa beberapa senyawa utama menunjukkan afinitas pengikatan (ΔG) yang lebih tinggi dibandingkan ligan standar terhadap α -amilase, yang mengindikasikan potensi kuat kombucha berbahan *Clitoria ternatea* sebagai sumber inhibitor alami terhadap enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme karbohidrat dan regulasi glukosa darah. Meskipun berbagai mekanisme ini telah dipaparkan secara luas, penelitian yang secara spesifik mengevaluasi potensi kombucha dalam menghambat enzim α -amilase masih sangat terbatas. Oleh karena itu, kajian lebih lanjut melalui pendekatan *in silico* diperlukan untuk memahami interaksi senyawa bioaktif dominan dari berbagai jenis kombucha dengan α -amilase, sehingga dapat memperkuat bukti ilmiah mengenai peran kombucha sebagai kandidat terapi komplementer Diabetes Mellitus Tipe 2.

Molecular docking merupakan pendekatan *in silico* yang cepat, terukur, dan *cost-effective* untuk mengevaluasi interaksi senyawa bioaktif dengan target protein penting, seperti α -amilase. Metode ini memberikan prediksi pra-klinis yang dapat digunakan sebagai dasar sebelum dilakukan analisis *in vitro* maupun formulasi uji klinis. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi interaksi senyawa bioaktif dominan dari berbagai jenis kombucha terhadap enzim α -amilase melalui pendekatan *molecular docking*, guna mengevaluasi peluangnya sebagai kandidat terapi komplementer dalam pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2.

2. METODE

2.1 Persiapan Ligan dan Protein Target

Ligan yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh berdasarkan literatur terkait senyawa bioaktif dominan dari berbagai jenis kombucha, kemudian diunduh dari basis data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Senyawa yang dianalisis meliputi teaflavin (CID: 135403798) dan kuersetin (CID: 5280343) dari kombucha teh hitam, rutin (CID: 5280805) dan epikatekin (CID: 72276) dari kombucha teh hijau, kurkumin (CID: 969516) dari kombucha kunyit, Gingerol (CID: 442793) dari kombucha jahe, asam klorogenat (CID: 1794427) dari kombucha apel, dan Anthocyanins (CID: 145858) dari kombucha delima. Protein target yang digunakan adalah α -amilase (PDB ID: 1B2Y), yang diunduh dari Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org>). Preparasi ligan dilakukan dengan mengonversi format SDF menjadi PDB menggunakan Open Babel 3.1.1, dilanjutkan dengan pembersihan molekul air dan residu non-esensial menggunakan PyMOL2, serta minimisasi energi melalui perangkat lunak PyRx virtual screening program, yang dikembangkan dari metode (Mualimin & Arum, 2025).

2.2 Uji *In Silico* (Molecular Docking)

Interaksi antara ligan alami dan protein target dianalisis secara *in silico* menggunakan perangkat lunak PyRx 0.8 untuk proses *molecular docking*. Visualisasi hasil docking dilakukan dalam bentuk 3D menggunakan *Discovery Studio Client* versi 21.1.0 dan 2D melalui *web server* Proteins Plus (<https://proteins.plus/>). Parameter utama yang dianalisis meliputi nilai *binding affinity* (ΔG) serta jenis interaksi non-kovalen yang terbentuk antara ligan dan residu aktif protein target.

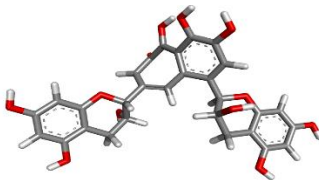
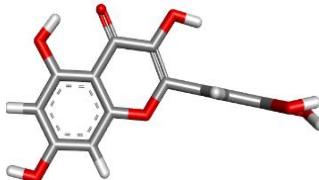
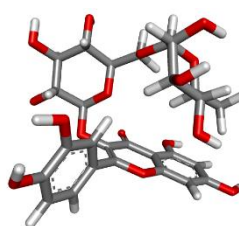
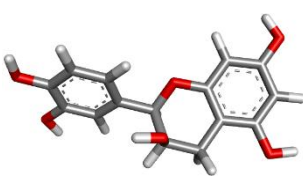
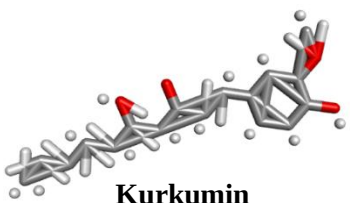
2.3 Validasi Sifat Farmakokinetik, Fisikokimia, dan Toksisitasnya

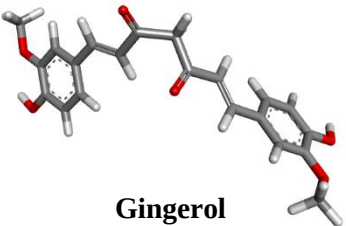
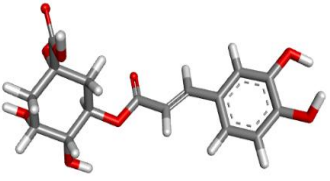
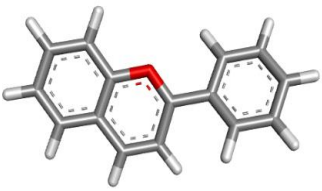
Validasi potensi senyawa ligan alami sebagai kandidat obat dievaluasi berdasarkan profil farmakokinetik, sifat fisikokimia, serta kemungkinan toksisitasnya. Analisis tersebut dilakukan dengan memanfaatkan *web server* SwissADME untuk penilaian farmakokinetik dan sifat fisikokimia, serta ProTox untuk prediksi toksisitas, yang dikembangkan dari metode (Mualimin & Arum, 2025).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

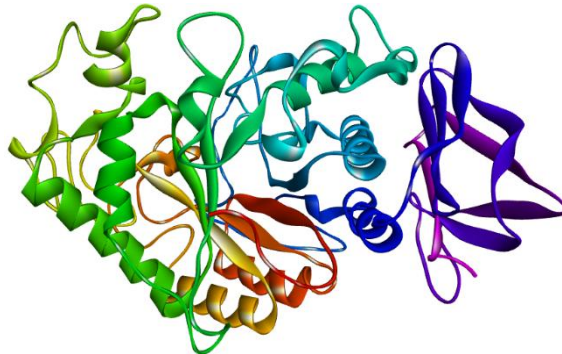
Kombucha adalah minuman fermentasi tradisional yang dibuat dari teh manis melalui aktivitas kultur simbiotik antara bakteri asam asetat dan ragi yang dikenal sebagai SCOBY (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast*) (Antolak et al., 2021). Proses fermentasi menghasilkan berbagai metabolit bioaktif, termasuk asam organik, polifenol, flavonoid, vitamin, peptida bioaktif, dan eksopolisakarida yang berkontribusi pada khasiat kesehatan seperti antioksidan, antiinflamasi, hepatoprotektif, antimikroba, hingga antidiabetes (Wanyo et al., 2025). Seiring berkembangnya penelitian, kombucha tidak hanya diproduksi dari teh hitam dan teh hijau, tetapi juga dikembangkan dari berbagai bahan alami lain seperti rempah, buah-buahan, hingga tanaman fungsional lainnya, yang masing-masing memberikan profil senyawa bioaktif berbeda. Variasi bahan dasar tersebut menunjukkan bahwa pengembangan kombucha dari berbagai sumber nabati berpotensi memperluas diversifikasi pangan fungsional sekaligus memperkaya kandungan senyawa bioaktif yang relevan untuk pencegahan dan pengelolaan

penyakit degeneratif, termasuk DM Tipe 2. Komposisi senyawa bioaktif dari berbagai jenis kombucha di tampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Komponen bioaktif dari berbagai jenis kombucha				
No	Jenis Kombucha	Komponen Bioaktif	Struktur ligan	Referensi
1	Kombucha Teh Hitam	Teaflavine, thearubigin, kuersetin, katekin, asam laktat, serta vitamin C dan B	 Teaflavine	(Jakubczyk et al., 2020)
2	Kombucha Teh Hitam	Kuersetin, katekin, teaflavine, asam asetat, asam glukonat, asam laktat, serta vitamin C dan B	 Kuersetin	(Antolak et al., 2021)
3	Kombucha Teh Hijau	Rutin, flavonoid, katekin, gallo catechin, catechin 5-O-gallate, dan epikatekin, serta senyawa lain seperti EGCG, EGC, dan ECG	 Rutin	(Lacerda et al., 2025)
4	Kombucha Teh Hijau	Epikatekin, Polifenol, EGCG, epikatekin, epigallocatechin	 Epikatekin	(Antolak et al., 2021)
5	Kombucha Kunyit	Kurkumin, desmetoksikurkumin, dan bisdesmetoksikurkumin, asam organik dan vitamin B kompleks.	 Kurkumin	(Zubaidah, Hasfiani, & Sujuti, 2025)

6	Kombucha Jahe	Gingerol, shogaol, zingeron dan asam organik		(Budiari et al., 2023)
7	Kombucha buah apel	Asam klorogenat, asam kafeat, dan asam galat, serta flavonoid seperti kuersetin, rutin, dan phloridzin.		(Fitriasari & Zahrotunisyah, 2024)
8	Kombucha buah delima	Antosianin, sianidin, delfinidin, pelargonidin, elagitanin seperti punikalagin, serta asam elagat		(Tornese et al., 2024)

α -Amilase adalah enzim pencernaan karbohidrat yang diproduksi oleh pankreas dan kelenjar saliva. Enzim ini berperan memecah polisakarida (pati, amilosa, amilopektin) menjadi oligosakarida (maltosa, maltotriosa, dan dekstrin), yang kemudian dihidrolisis lebih lanjut oleh enzim α -glukosidase di usus halus menjadi glukosa bebas (Kashtoh & Baek, 2023). Glukosa inilah yang akan diserap ke dalam darah dan meningkatkan kadar gula darah. Pada penderita DM tipe 2, aktivitas α -amilase yang tinggi dapat mempercepat pelepasan glukosa dari pati, sehingga memperburuk lonjakan glukosa postprandial (Zeng et al., 2025). Kondisi ini berkontribusi pada hiperglikemia kronis dan memperberat resistensi insulin. Struktur 3D dari protein target α -Amilase digambarkan pada Gambar 1. dibawah ini.

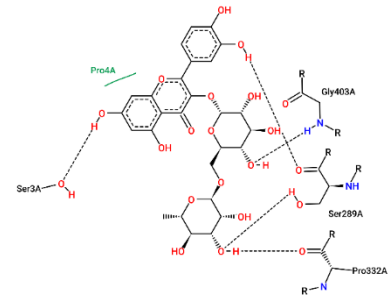
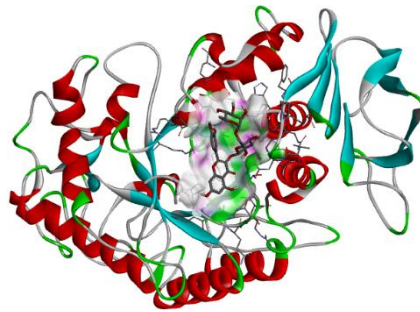


Gambar 1. Struktur 3D protein target α -amilase

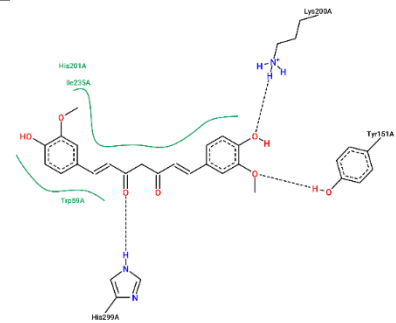
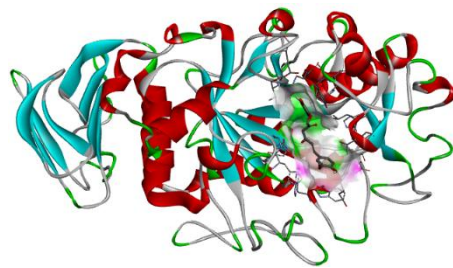
Hasil analisis *in silico* menggunakan metode *molecular docking* divisualisasikan dalam bentuk dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) guna menggambarkan pola interaksi antara ligan dengan protein target yang disajikan pada Gambar 2. dibawah ini:

Senyawa	Struktur 3D	Struktur 2D
a) Teaflavine		
b) Kuersetin		

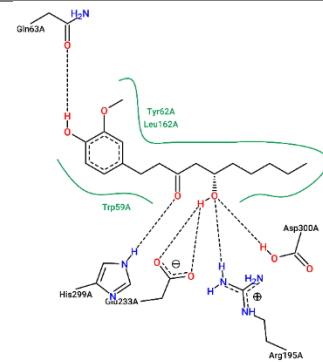
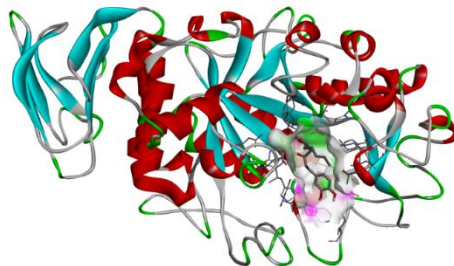
c) Rutin



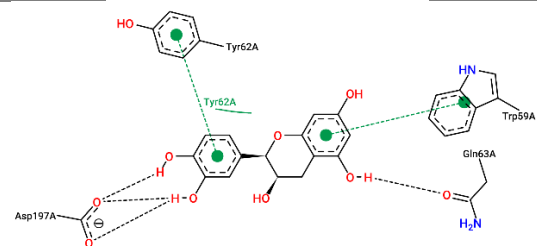
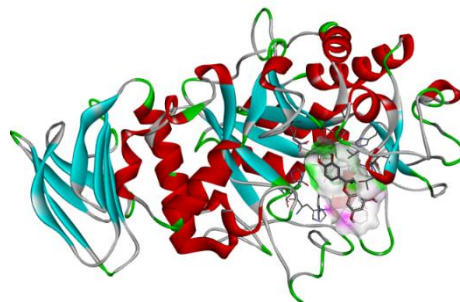
d) Kurkumin



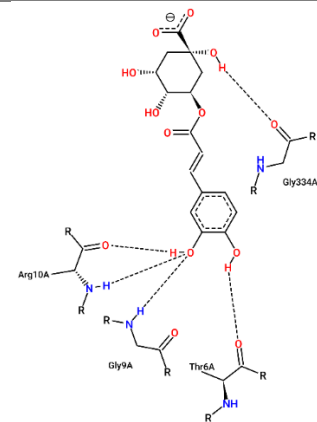
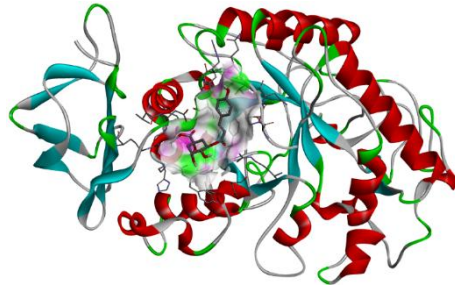
e) Gingerol



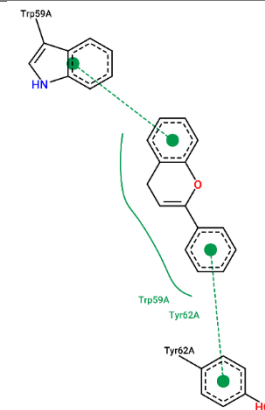
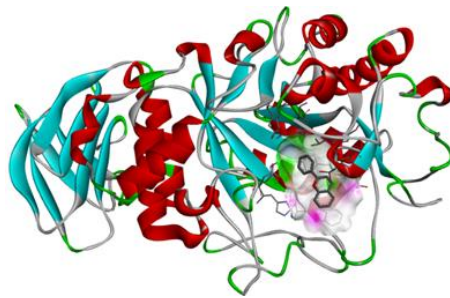
f) Epikatekin



g) Asam Klorogenat



h) Antosianin



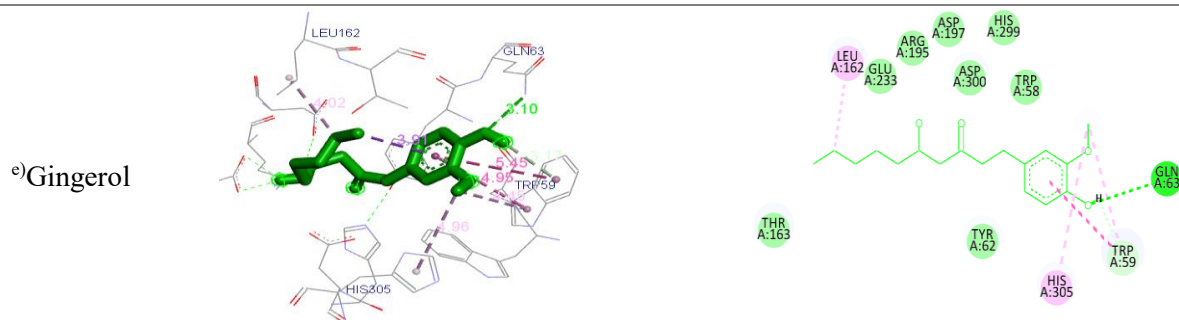
Gambar 2. Visualisasi struktur 2D dan 3D interaksi ligan a) Teaflavine b) Kuersetin c) Rutin d) Kurkumin e) Gingerol f) Epikatekin g) Asam klorogenat h) Antosianin terhadap protein target α -amilase

Gambar 2. menunjukkan bahwa seluruh ligan alami mampu berinteraksi secara spesifik dengan protein target α -amilase pada kantong katalitik enzim. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian (Rennison, Westh, & Møller, 2023), yang menyatakan bahwa kekuatan afinitas ligan terhadap enzim pencernaan karbohidrat terutama ditentukan oleh kemampuan ligan membentuk ikatan hidrogen multipoint dengan residu katalitik serta interaksi hidrofobik dengan residu aromatik di rongga aktif. Visualisasi 3D menampilkan posisi ligan yang terikat di dalam rongga aktif enzim, sedangkan tampilan 2D memperlihatkan secara detail jenis interaksi non-kovalen (ikatan hidrogen, hidrofobik, dan elektrostatik) yang terbentuk antara ligan dengan residu asam amino kunci di situs aktif pada protein target adalah ASP197, GLU233, dan ASP300. Ketiga residu ini terletak pada domain A enzim (residu 1–99 dan 169–404), yang merupakan pusat katalitik utama (Syafriyanti, Putri, Salim, & Kusnanda, 2023). Menurut (Schöning-Stierand et al., 2020) visualisasi 3D dan peta interaksi 2D pada *molecular docking* berfungsi untuk mengidentifikasi orientasi ligan dalam kantong pengikatan dan memprediksi kontribusi tiap jenis interaksi terhadap stabilitas kompleks ligan–protein.

Jenis interaksi yang diamati meliputi ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, serta interaksi elektrostatik, yang berperan penting dalam menstabilkan kompleks ligan–protein. Jarak

antaratom pengikat (dinyatakan dalam Å) divisualisasikan melalui garis putus-putus pada peta interaksi 2D dan dirangkum pada Gambar 3., sehingga memperlihatkan kekuatan relatif tiap ikatan. Ikatan hidrogen dengan jarak < 3 Å diinterpretasikan sebagai ikatan kuat yang mendukung terbentuknya kompleks yang stabil.

Senyawa	Struktur 3D	Ikatan yang terbentuk
a) Teaflavine		



Gambar 3. Jarak dan jenis ikatan antara ligan alami a) Teaflavine b) Kuersetin c) Rutin d) Kurkumin e) Gingerol f) Epikatekin g) Asam klorogenat h) Antosianin terhadap protein target α -amilase

Pada visualisasi 3D dan 2D hasil *molecular docking* (Gambar 2.) serta ikatan yang terbentuk (Tabel 2.), terlihat bahwa teaflavin menempati posisi terdalam di kantong katalitik α -amilase dan membentuk empat ikatan hidrogen yang kuat dengan residu THR163, GLU233, ILE235, dan ASP300, disertai interaksi hidrofobik dengan ALA198, HIS201, LYS200, dan ILE235. Kombinasi interaksi ini berkontribusi pada nilai *binding affinity* paling rendah ($-9,7$ kcal/mol) yang mengindikasikan kompleks ligan–protein paling stabil. Secara umum, energi bebas ikatan yang lebih rendah mencerminkan interaksi yang lebih kuat dan stabilitas kompleks yang lebih baik (Nainggolan et al., 2023). Teaflavin, senyawa polifenol khas teh hitam hasil oksidasi katekin selama fermentasi, memiliki struktur dimer flavanol dengan banyak gugus hidroksil yang mampu membentuk ikatan hidrogen multipoint dan interaksi hidrofobik dengan residu katalitik ASP197 dan GLU233, mirip dengan mekanisme acarbose (Abudurehman, Yu, Fang, & Zhang, 2022). Struktur dimeriknya juga memungkinkan interaksi π – π stacking yang stabil dengan residu aromatik di rongga aktif, sehingga menghambat akses substrat pati ke pusat katalitik enzim (Tanaka & Matsuo, 2020). Beberapa penelitian *in vivo* pada tikus diabetes diet tinggi lemak menunjukkan bahwa suplementasi teaflavin menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan toleransi glukosa dengan mekanisme utama melalui inhibisi α -amilase dan α -glukosidase serta peningkatan sensitivitas insulin (Zhou et al., 2021).

Demikian pula, kuersetin ($-9,1$ kcal/mol) dan rutin ($-9,2$ kcal/mol) menunjukkan afinitas ikatan tinggi, didominasi oleh ikatan hidrogen multipoint. Menariknya, rutin juga berinteraksi secara elektrostatis dengan residu ARG252 dan ARG421, yang diduga menambah kestabilan kompleks melalui penguatan muatan-muatan elektrostatis. Temuan ini konsisten dengan laporan ((Michael Siregar, Budi Putri, & Sugihartono, 2024) yang menegaskan bahwa flavonoid merupakan inhibitor α -amilase yang efektif karena kemampuannya membentuk jaringan ikatan hidrogen dan hidrofobik yang kompleks di dalam situs aktif enzim. Studi *in silico* dan *in vitro* oleh (Dej-Adisai, Rais, Wattanapiromsakul, & Pitakbut, 2021) menunjukkan kuersetin memiliki konstanta inhibisi yang kompetitif dengan inhibitor sintetik acarbose, menurunkan aktivitas α -amilase dan α -glukosidase secara signifikan, sehingga menekan lonjakan glukosa darah postprandial. Rutin (kuersetin-3-O-rutinosida) adalah bentuk glikosilasi dari kuersetin dengan residu disakarida rutinosida yang meningkatkan kelarutan air namun menurunkan permeabilitas membran. Meskipun memiliki bioavailabilitas lebih rendah

dibanding kuersetin aglikon, rutin tetap menunjukkan aktivitas inhibitor α -amilase melalui interaksi ikatan hidrogen pada gugus hidroksil fenolik dan gugus gula yang mengarah pada residu asam amino bermuatan di kantong katalitik (Başaran, Öztürk, Şenel, DemiRel, & Sarica, 2022).

Sementara itu, gingerol menunjukkan afinitas ikatan terlemah ($-6,6$ kcal/mol) dibandingkan ligan lainnya, meskipun tetap mampu membentuk ikatan hidrogen serta interaksi elektrostatik dengan residu GLY20. Nilai ΔG yang relatif lebih tinggi kemungkinan disebabkan oleh minimnya kontribusi interaksi hidrofobik yang umumnya memberikan stabilitas tambahan pada kompleks ligan–enzim. Temuan ini sejalan dengan laporan (Wang et al., 2024) yang menyatakan bahwa rendahnya interaksi hidrofobik pada ligan fenolik hidrofilik mengurangi kemampuan ligan untuk mengunci posisi optimal di situs aktif enzim target. Gingerol memiliki struktur kimia yang relatif sederhana, berupa senyawa fenilalkanol dengan rantai alkil panjang dan hanya sedikit gugus hidroksil polar (Unuofin, Masuku, Paimo, & Lebelo, 2021). Tidak seperti flavonoid yang kaya akan cincin aromatik ganda dan gugus hidroksil fenolik, struktur gingerol yang lebih linier dan lipofilik ini minim gugus donor maupun akseptor ikatan hidrogen (Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, 2015). Kekurangan tersebut membatasi kemampuan gingerol untuk membentuk jaringan ikatan hidrogen multipoint yang diperlukan untuk interaksi kuat dengan residu katalitik α -amilase.

Pada kurkumin, asam klorogenat, dan epikatekin terikat pada posisi yang sedikit lebih dangkal di rongga aktif α -amilase, dengan nilai *binding affinity* berkisar $-7,8$ hingga $-8,9$ kcal/mol. Kompleks ini terutama distabilkan oleh interaksi hidrofobik dengan residu aromatik kunci seperti TRP59, TYR62, dan LEU162, yang berperan penting dalam mempertahankan orientasi ligan di dalam kantong enzim. Ikatan hidrofobik dengan residu aromatik diketahui dapat meningkatkan kestabilan kompleks ligan–protein melalui gaya π – π *stacking* atau van der Waals yang memperkuat afinitas ikatan (Rahmat, Lee, & Kang, 2021). Antosianin, menunjukkan afinitas ikatan yang lebih kuat ($-8,7$ kcal/mol) dibandingkan asam klorogenat. Hal ini terutama didukung oleh interaksi hidrofobik dengan residu TRP59 dan TYR62, meskipun tidak melibatkan kontribusi ikatan elektrostatik. Peran residu aromatik TRP59 dan TYR62 sebagai jangkar hidrofobik telah banyak dilaporkan sebagai komponen penting dalam menjaga konformasi ligan di dalam rongga katalitik α -amilase (Ghosh et al., 2014).

Tabel 2. Hasil interaksi ligan alami dengan protein target α -amilase

Senyawa Ligan	Asam amino yang terlibat dan jarak ($\text{\AA}$)			Binding affinity, ΔG (Kcal/mol)
	Interaksi Ikatan Hidrogen	Interaksi Ikatan Hidrofobik	Interaksi Elektrostatik	
Teaflavin	THR163 (2,81), GLU233 (2,86), ILE235 (3,39), ASP300 (2,33)	ALA198 (5,39), HIS201 (4,53), LYS200 (5,02), ILE235 (8,45)	-	-9,7
Kuersetin	GLN63 (3,01), TYR62 (2,42), HIS299 (2,36), GLU233 (2,24)	TRP59 (5,83), TYR62 (3,90)	-	-9,1
Rutin	THR6 (3,03), SER3 (2,16), SER289 (2,99), ARG398 (2,88), PRO332 (2,79), ASP402 (2,83)	PHE335 (3,82), PRO4 (3,35)	ARG252 (3,82), ARG421	-9,2
Kurkumin	TYR151 (3,00)	TRP59 (5,55), HIS201 (5,1), ILE235 (3,76), LEU162 (5,45), HIS305 (4,54)	LYS200 (5,11)	-8,5
Gingerol	GLN63 (3,10)	TRP59 (4,95), HIS305 (4,95), LEU162 (4,02)	-	-6,6
Epikatekin	GLN63 (3,18), ASP197 (1,76)	TRP59 (5,24), TYR62 (4,38)	TRP59 (5,15)	-8,9
Asam Klorogenat	ARG398 (3,06), PRO332 (1,91), ARG252 (2,94), GLN7 (2,94)	GLY9 (2,01)	PRO4 (4,93)	-7,8
Antosianin	-	TRP59 (5,08), TYR62 (4,16)	-	-8,7

(Sumber : Data primer diolah, 2025)

Analisis ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) menunjukkan perbedaan yang nyata antara *binding affinity* dengan bioavailabilitas dan profil toksikologis senyawa bioaktif kombucha. Fenomena ini menegaskan bahwa kekuatan ikatan ligan–enzim tidak selalu paralel dengan efektivitas biologis *in vivo* karena dipengaruhi oleh sifat farmakokinetik dan keamanan senyawa (Anantachoke, Duangrat, Sutthiphakul, Ochaikul, & Mangmool, 2023). Setelah proses pencernaan simulasi, kandungan fenolik dan kapasitas antioksidan kombucha dapat menurun signifikan, hal ini menandakan bahwa bioavailabilitas senyawa aktif tidak setinggi prediksi awal berdasarkan uji binding affinity karena pengaruh metabolisme (Ziemlewska et al., 2021).

Teaflavin dan rutin, dua senyawa dengan *binding affinity* tertinggi (–9,7 dan –9,2 kcal/mol), menunjukkan absorpsi gastrointestinal rendah, skor bioavailabilitas 0,17, serta melanggar ≥ 3 aturan Lipinski. Struktur kompleks dan berat molekul tinggi menyebabkan sebagian besar polifenol tidak terserap di usus halus, sehingga hanya sedikit yang mencapai

sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh. Sebagian besar polifenol tetap berada di saluran pencernaan dan baru dimetabolisme oleh mikrobiota usus menjadi senyawa yang lebih kecil dan lebih mudah diserap (Zhang, Wang, & Chen, 2022). Fenomena serupa dilaporkan oleh (Wan, M. L. Y., Co, V. A., & El-Nezami, 2021), yang menemukan bahwa polifenol dengan ukuran besar seperti proantosianidin memiliki bioavailabilitas oral rendah karena keterbatasan difusi transseluler. Selain itu jumlah donor/akseptor ikatan hidrogen yang melebihi batas, meningkatkan polaritas dan mengurangi permeabilitas membran usus.

Sebaliknya, gingerol dan epikatekin memiliki *binding affinity* moderat ($-6,6$ hingga $-8,9$ kcal/mol) tetapi absorpsi GI tinggi, tidak melanggar aturan Lipinski, dan memiliki skor bioavailabilitas 0,55, sehingga lebih potensial untuk mencapai konsentrasi plasma efektif. Temuan ini mendukung konsep bahwa senyawa dengan sifat lipofilisitas moderat (LogP 1–3), berat molekul rendah, dan kepatuhan terhadap aturan Lipinski memiliki peluang lebih besar untuk diserap secara oral (Huth et al., 2021). Epikatekin (aglikon) cenderung lebih stabil dalam saluran pencernaan dan lebih mudah diserap dibandingkan flavonoid glikosilasi. Flavonoid glikosilasi umumnya harus mengalami hidrolisis enzimatis di usus sebelum dapat diserap, sehingga bioavailabilitasnya lebih rendah (Xie et al., 2025). Pada model pencernaan buatan dan sel Caco-2, epikatekin menunjukkan bioaksesibilitas dan absorpsi usus yang lebih tinggi dibandingkan flavonol glikosilasi, yang cenderung lebih stabil namun kurang terserap (Oh et al., 2021).

Profil toksikologi *in silico* juga menunjukkan variabilitas keamanan antar senyawa. kuersetin, meskipun memiliki *binding affinity* tinggi dan bioavailabilitas baik, diprediksi memiliki LD₅₀ rendah (159 mg/kg; kelas toksisitas 3), menandakan risiko toksisitas oral pada dosis tinggi. Rutin, kurkumin, dan asam klorogenat menunjukkan sinyal imunotoksitas, sedangkan antosianin memiliki potensi neurotoksisitas. Temuan ini mendukung laporan (Al-Abbasi et al., 2016), yang menyatakan bahwa beberapa flavonoid dapat menimbulkan efek pro-oksidan atau imunotoksik pada konsentrasi tinggi. Sebaliknya, gingerol dan epikatekin menunjukkan profil lebih aman dengan LD₅₀ ≥ 5000 mg/kg (kelas toksisitas 5–6) dan tidak menimbulkan indikasi toksisitas organ spesifik.

Integrasi hasil ini menunjukkan adanya *trade-off* antara potensi pengikatan dan biofarmasetika: senyawa seperti gingerol dan epikatekin lebih menjanjikan untuk pengembangan inhibitor α -amilase berbasis pangan fungsional karena memiliki keseimbangan antara potensi pengikatan, bioavailabilitas, dan keamanan toksikologis, sedangkan teaflavin dan rutin yang memiliki *binding affinity* tinggi memerlukan strategi formulasi khusus seperti nanoenkapsulasi atau pembentukan kompleks fosfolipid untuk meningkatkan absorpsi oral dan menurunkan dosis yang dibutuhkan.

Tabel 3. Karakteristik fisikokimia, lipofilisitas, kelarutan dalam air dan farmakokinetik senyawa ligan timokuinon, timol dan karvakrol dengan SwissADME prediction.

Karakteristik	Parameter	^{a)} Teaflavin	^{b)} Kuersetin	^{c)} Rutin	^{d)} Kurkumin	^{e)} Gingerol	^{f)} Epikatekin	^{g)} Asam Klorogenat	^{h)} Antosianin
Sifat Fisikokimia	Berat Molekul (g/mol)	564.49 g/mol	302.24 g/mol	610.52 g/mol	368.38 g/mol	294.39 g/mol	290.27 g/mol	290.27 g/mol	207.25 g/mol
	Atom Berat	41	22	43	27	21	21	25	16
	Atom Berat Aromatik	23	16	16	12	6	12	6	16
	Akseptor Ikatan Hidrogen	12	7	16	6	4	6	9	1
	Donor Ikatan Hidrogen	9	5	10	2	2	5	6	0
	Refraaktivitas Molar	143.98	78.03	141.38	102.80	84.55	74.33	83.50	66.06
Lipofilisitas	Log $P_{o/w}$	1.07	1.23	-1.51	3.03	3.13	0.85	0.85	2.64
Kelarutan dalam Air	Log S (ESOL)	Agak Larut (-5.12)	Larut (-3.16)	Agak Larut (-3.30)	Agak Larut (-3.94)	Larut (-2.96)	Larut (-2.22)	Sangat Larut (-1.62)	Agak Larut (-4.01)
Farmakokinetik	GI absorpsi	Rendah	Tinggi	Rendah	Tinggi	Tinggi	Tinggi	Rendah	Tinggi
	Inhibisi	CYP2C9, CYP3A4	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4		CYP2C9, CYP3A4	CYP1A2, CYP2D6			CYP1A2, CYP2D6
	Log Kp (skin permeation)	-8.05 cm/s	-7.05 cm/s	-10.26 cm/s	-6.28 cm/s	-6.14 cm/s	-7.82 cm/s	-8.76 cm/s	-5.07 cm/s
Kemiripian dengan Obat	Lipinski, Violation	No, 3 violation	Yes, 0 violation	No, 3 violation	Yes, 0 violation	Yes, 0 violation	Yes, 0 violation	Yes, 1 violation	Yes, 0 violation
	Skor Bioavabilitas	0.17	0.55	0.17	0.55	0.55	0.55	0.11	0.55
Farmakokimia	Aksesibilitas sintetis	5.03	3.23	6.52	2.97	2.81	3.50	4.16	2.78
Toksistas Oral	LD50	2500 mg/kg	159 mg/kg	5000 mg/kg	2000 mg/kg	10000 mg/kg	10000 mg/kg	5000 mg/kg	2500 mg/kg
	Tingkat Toksisitas	5	3	5	4	6	6	5	5
Hepatoksisitas		Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif
Neurotoksisitas		Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Aktif
Imunotoksisitas		Tidak Aktif	Tidak Aktif	Aktif	Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Aktif	Tidak Aktif
Sitotoksisitas		Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif

4. KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa beberapa senyawa bioaktif kombucha memiliki potensi sebagai inhibitor α -amilase. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa teaflavin, rutin, dan kuersetin memiliki *binding affinity* paling rendah ($-9,7$ hingga $-9,1$ kcal/mol), dengan pembentukan ikatan hidrogen multipoint serta interaksi hidrofobik yang berperan penting dalam stabilitas kompleks enzim–ligan. Sebaliknya, gingerol memiliki afinitas pengikatan lebih tinggi ($-6,6$ kcal/mol), yang menunjukkan interaksi lebih lemah akibat keterbatasan gugus hidroksil dalam strukturnya. Analisis ADMET mengindikasikan adanya *trade-off* antara kekuatan afinitas dan bioavailabilitas, di mana gingerol dan epikatekin menonjol dalam aspek farmakokinetik dengan absorpsi gastrointestinal tinggi, kepatuhan terhadap aturan Lipinski, dan profil toksisitas yang lebih aman. Sementara itu, senyawa flavonoid seperti teaflavin, rutin, dan quercetin menunjukkan afinitas pengikatan yang kuat terhadap α -amilase namun cenderung memiliki bioavailabilitas rendah sehingga memerlukan strategi formulasi khusus untuk meningkatkan penyerapan. Temuan ini memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan produk pangan fungsional antidiabetik berbasis kombucha serta menjadi landasan untuk penelitian lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* guna memverifikasi aktivitas biologis dan efektivitasnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan masukan ilmiah dan dukungan selama penyusunan manuskrip ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abaci, N., Senol Deniz, F. S., & Orhan, I. E. (2022). Kombucha – An ancient fermented beverage with desired bioactivities: A narrowed review. *Food Chemistry: X*, 14(March), 100302. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2022.100302>
- Abudurehman, B., Yu, X., Fang, D., & Zhang, H. (2022). Enzymatic Oxidation of Tea Catechins and Its Mechanism. *Molecules*, 27(3). <https://doi.org/10.3390/molecules27030942>
- Al-Abbasi, F. A., Alghamdi, E. A., Baghdadi, M. A., Alamoudi, A. J., El-Halawany, A. M., El-Bassossy, H. M., ... Al-Abd, A. M. (2016). Gingerol synergizes the cytotoxic effects of doxorubicin against liver cancer cells and protects from its vascular toxicity. *Molecules*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/molecules21070886>
- Anantachoke, N., Duangrat, R., Sutthiphatkul, T., Ochaikul, D., & Mangmool, S. (2023). Kombucha Beverages Produced from Fruits, Vegetables, and Plants: A Review on Their Pharmacological Activities and Health Benefits. *Foods*, 12(9), 1818. <https://doi.org/10.3390/foods12091818>
- Antolak, H., Piechota, D., & Kucharska, A. (2021). Kombucha tea—A double power of bioactive compounds from tea and symbiotic culture of bacteria and yeasts (SCOBY). *Antioxidants*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/antiox10101541>

- Başaran, E., Öztürk, A. A., Şenel, B., DemiRel, M., & Sarica, Ş. (2022). Quercetin, Rutin And Quercetin-Rutin Incorporated Hydroxypropyl β -Cyclodextrin Inclusion Complexes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 172, 106153. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106153>
- Bhattacharya, S., Gachhui, R., & Sil, P. C. (2013). Effect of Kombucha, a fermented black tea in attenuating oxidative stress mediated tissue damage in alloxan induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 328–340. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.051>
- Budiari, S., Mulyani, H., Maryati, Y., Filaila, E., Devi, A. F., & Melanie, H. (2023). Chemical properties and antioxidant activity of sweetened red ginger extract fermented with kombucha culture. *Agrointek : Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 17(1), 60–69. <https://doi.org/10.21107/agrointek.v17i1.14269>
- Costa, M. A. de C., Dias Moreira, L. de P., Duarte, V. da S., Cardoso, R. R., São José, V. P. B. de, Silva, B. P. da, ... Barros, F. A. R. de. (2022). Kombuchas from Green and Black Tea Modulate the Gut Microbiota and Improve the Intestinal Health of Wistar Rats Fed a High-Fat High-Fructose Diet. *Nutrients*, 14(24). <https://doi.org/10.3390/nu14245234>
- Costa, M. A. de C., Vilela, D. L. de S., Fraiz, G. M., Lopes, I. L., Coelho, A. I. M., Castro, L. C. V., & Martin, J. G. P. (2023). Effect of kombucha intake on the gut microbiota and obesity-related comorbidities: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(19), 3851–3866. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1995321>
- Dej-Adisai, S., Rais, I. R., Wattanapiromsakul, C., & Pitakbut, T. (2021). Alpha-glucosidase inhibitory assay-screened isolation and molecular docking model from bauhinia pulla active compounds. *Molecules*, 26(19). <https://doi.org/10.3390/molecules26195970>
- Fitriasari, P. D., & Zahrotunisya, D. T. (2024). Anti-methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) activity of fermented apple peels kombucha and their chemical content. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 1312(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1312/1/012056>
- Ghosh, S., More, P., Derle, A., Patil, A. B., Markad, P., Asok, A., ... Chopade, B. A. (2014). Diosgenin from Dioscorea bulbifera: Novel hit for treatment of type II diabetes mellitus with inhibitory activity against α -amylase and α -glucosidase. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106039>
- Hardinsyah, H., Gunawan, W. B., Nurkolis, F., Alisaputra, D., Kurniawan, R., Mayulu, N., ... Tallei, T. E. (2023). Antiobesity potential of major metabolites from Clitoria ternatea kombucha: Untargeted metabolomic profiling and molecular docking simulations. *Current Research in Food Science*, 6, 100464. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100464>
- Huth, F., Domange, N., Poller, B., Vapurcuyan, A., Durrwell, A., Hanna, I. D., & Faller, B. (2021). Predicting Oral Absorption for Compounds Outside the Rule of Five Property Space. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(6), 2562–2569. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.01.029>
- Jakubczyk, K., Kałduńska, J., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Chemical profile and antioxidant activity of the kombucha beverage derived from white, green, black and red tea. *Antioxidants*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/antiox9050447>
- Kashtoh, H., & Baek, K. (2023). New Insights into the Latest Advancement in α -Amylase. *Plants*, 12(2944), 1–28.
- Lacerda, U. V., Vargas, C., Cardoso, R. R., Thomaz, C., Ara, M., Lima, S., ... Barros, R. De. (2025). *Effects of Phenolic-Rich Green Tea Kombucha*. 1–22.

- Michael Siregar, I., Budi Putri, L. W., & Sugihartono, T. (2024). Sensitivity Analysis of Various AHP Process: A Case Study on Consumption Fish Farming. *Jurnal Sisfokom (Sistem Informasi Dan Komputer)*, 13(2), 216–223. <https://doi.org/10.32736/sisfokom.v13i2.2101>
- Moreira, G. V., Araujo, L. C. C., Murata, G. M., Matos, S. L., & Carvalho, C. R. O. (2022). Kombucha tea improves glucose tolerance and reduces hepatic steatosis in obese mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 155(August), 113660. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113660>
- Mousavi, S. M., Hashemi, S. A., Zarei, M., Gholami, A., Lai, C. W., Chiang, W. H., ... Mazraedoost, S. (2020). Recent Progress in Chemical Composition, Production, and Pharmaceutical Effects of Kombucha Beverage: A Complementary and Alternative Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4397543>
- Mualimin, L., & Arum, M. (2025). In Silico Study of Bioactive Compounds Fucoxanthin and Fucoidan from Sargassum echinocarpum as Anti-Cancer Agents Targeting Caspase-3 Protein. *Aquatic Life Sciences*, 1(2), 45–52. <https://doi.org/10.58920/aqlis0102302>
- Nainggolan, H., Nuraini, R., Sepriano, Aryasa, I. W. T., Meilin, A., Adhicandra, I., ... Prayitno, H. (2023). *GREEN TECHNOLOGY INNOVATION: Transformasi Teknologi Ramah Lingkungan Berbagai Sektor*. PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Oh, J. H., Lee, C. Y., Lee, Y. E., Yoo, S. H., Chung, J. O., Rha, C. S., ... Shim, S. M. (2021). Profiling of in vitro bioaccessibility and intestinal uptake of flavonoids after consumption of commonly available green tea types. *Molecules*, 26(6). <https://doi.org/10.3390/molecules26061518>
- Pramono, A., Gunawan, W. B., Nurkolis, F., Alisaputra, D., Limen, G. A., Alfaqih, M. S., & Ardiaria, M. (2024). Free radical scavenging, α -amylase, α -glucosidase, and lipase inhibitory activities of metabolites from strawberry kombucha: Molecular docking and in vitro studies. *Pharmacia*, 71, 1–12. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e116794>
- Rahmat, E., Lee, J., & Kang, Y. (2021). Javanese Turmeric (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.): Ethnobotany, Phytochemistry, Biotechnology, and Pharmacological Activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9960813>
- Rennison, A. P., Westh, P., & Møller, M. S. (2023). Protein-plastic interactions: The driving forces behind the high affinity of a carbohydrate-binding module for polyethylene terephthalate. *Science of the Total Environment*, 870. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161948>
- Runtuwene, J., Cheng, K. C., Asakawa, A., Amitani, H., Amitani, M., Morinaga, A., ... Inui, A. (2016). Rosmarinic acid ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity in diabetic rats, potentially by modulating the expression of PEPCK and GLUT4. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 2193–2202. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S108539>
- Schöning-Stierand, K., Diedrich, K., Fährrolfes, R., Flachsenberg, F., Meyder, A., Nittinger, E., ... Rarey, M. (2020). ProteinsPlus: Interactive analysis of protein–ligand binding interfaces. *Nucleic Acids Research*, 48(W1), W48–W53. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAA235>
- Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, A. M. (2015). *Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger*. 117, 554-568.

- Shinde, S., Surwade, S., & Sharma, R. (2022). COSTUS IGNUS: INSULIN PLANT AND IT'S PREPARATIONS AS REMEDIAL APPROACH FOR DIABETES MELLITUS. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 13(4), 1551–1558. <https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232>
- Syafrizayanti, S., Putri, A., Salim, M., & Kusnanda, A. J. (2023). Simulasi Inhibisi Aktivitas Enzim α -Amilase dan α -Glukosidase oleh Senyawa Bioaktif Mikroalga Spirulina platensis. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 19(2), 223. <https://doi.org/10.20961/alchemistry.19.2.73120.223-233>
- Tanaka, T., & Matsuo, Y. (2020). New Era of Polyphenol Research Production Mechanisms of Black Tea Polyphenols. *Chem. Pharm. Bull.*, 68(12), 1131–1142.
- Tornese, R., Montefusco, A., Placi, R., Semeraro, T., Durante, M., De Caroli, M., ... Lenucci, M. S. (2024). Antiangiogenic Potential of Pomegranate Extracts. *Plants*, 13(23). <https://doi.org/10.3390/plants13233350>
- Unuofin, J. O., Masuku, N. P., Paimo, O. K., & Lebelo, S. L. (2021). Ginger from Farmyard to Town: Nutritional and Pharmacological Applications. *Frontiers in Pharmacology*, 12(November). <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.779352>
- Wan, M. L. Y., Co, V. A., & El-Nezami, H. (2021). Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61((4)), 690–711.
- Wang, C., Lu, Y., Xia, B., Li, X., Huang, X., & Dong, C. (2024). Complexation of bovine lactoferrin with selected phenolic acids via noncovalent interactions: Binding mechanism and altered functionality. *Journal of Dairy Science*, 107(7), 4189–4204. <https://doi.org/10.3168/jds.2023-24088>
- Wanyo, P., Chamsai, T., Toontom, N., Nghiep, L. K., & Tudpor, K. (2025a). Evaluation of In Vitro Digested Mulberry Leaf Tea Kombucha: A Functional Fermented Beverage with Antioxidant, Anti-Inflammatory, Antihyperglycemic, and Antihypertensive Potentials. *Fermentation*, 11(5), 258. <https://doi.org/10.3390/fermentation11050258>
- Wanyo, P., Chamsai, T., Toontom, N., Nghiep, L. K., & Tudpor, K. (2025b). Evaluation of In Vitro Digested Mulberry Leaf Tea Kombucha: A Functional Fermented Beverage with Antioxidant, Anti-Inflammatory, Antihyperglycemic, and Antihypertensive Potentials. *Fermentation*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/fermentation11050258>
- Xie, M.-X., Ye, J.-L., Chen, H.-Q., Huang, S.-Y., Cheng, J., Li, H.-B., ... Zhu, H.-L. (2025). Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Postbiotics for the Prevention and Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Food Reviews International*, 41(7), 2203–2218. <https://doi.org/10.1080/87559129.2025.2532726>
- Zeng, X. X., Wang, L., Wang, M. Y., Hu, Z. R., Li, X. K., Fei, G. J., ... Yang, Z. M. (2025). BuZhong YiQi Formula Alleviates Postprandial Hyperglycemia in T2DM Rats by Inhibiting α -Amylase and α -Glucosidase In Vitro and In Vivo. *Pharmaceuticals*, 18(2), 1–25. <https://doi.org/10.3390/ph18020201>
- Zhang, W., Wang, K., & Chen, C. (2022). Artificial Neural Network Assisted Multiobjective Optimization of Postharvest Blanching and Drying of Blueberries. *Foods*, 11(21). <https://doi.org/10.3390/foods11213347>
- Zhou, H., Wu, Y., Kim, E., Pan, H., He, P., Li, B., ... Tu, Y. (2021). Article simultaneous tests of theaflavin-3,3'-digallate as an anti-diabetic drug in human hepatoma g2 cells and zebrafish (Danio rerio). *Nutrients*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/nu13124379>

-
- Ziemlewska, A., Nizioł-Łukaszewska, Z., Bujak, T., Zagórska-Dziok, M., Wójciak, M., & Sowa, I. (2021). Effect of fermentation time on the content of bioactive compounds with cosmetic and dermatological properties in Kombucha Yerba Mate extracts. *Scientific Reports*, 11(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98191-6>
- Zubaidah, E., Hasfiani, Y., & Sujuti, H. (2025). Physicochemical Properties and Anti-cancer Activity of Javanese Turmeric Kombucha (*Curcuma xanthorrhiza*) Against T47D Cell Line. *Trends in Sciences*, 22(9), 10417. <https://doi.org/10.48048/tis.2025.10417>