

UJI IN SILICO SENYAWA FITOKIMIA BIJI MAHONI (*Swietenia macrophylla*) Pada Reseptor α -amilase SEBAGAI ANTI HIPERGLIKEMIK

Nur Jati Jagad*, Anggraini Putri Utami, Hasria Alang, Galih Dwiki Ramanda, Yuyun Nisaul Khairillah

Program Studi Bioteknologi, Institut Teknologi dan Kesehatan Muhammadiyah Kalimantan Barat, Kubu Raya, Indonesia

*corresponding author: nurjatijagad@itekesmukalbar.ac.id

Abstract

This study examines the mechanism of metabolite compounds from mahogany seeds (*Swietenia macrophylla*) that act as antihyperglycemic agents, although previous *in vivo* studies have shown their effectiveness in lowering blood glucose levels in rats (*Rattus norvegicus*). This analysis was carried out computationally (*in silico*) through a molecular docking method to see how these compounds interact with the α -amylase enzyme. This study used the PDB database (ID: 1OSE) to obtain enzyme receptors, while the test ligands used were eriodictyol and dihydropyridine. As a comparison, glibenclamide was used. Before docking, the pharmacokinetic properties of the ligands were predicted using Lipinski's rule and their potential toxicity was analyzed with admetSAR. The molecular docking process was carried out using Autodock Vina software. The results were analyzed based on the binding energy (ΔG), inhibition constant, and type of chemical bond formed. The results of the study showed that all test ligands have the potential as antihyperglycemic agents. In particular, the test ligand eriodictyol showed better α -amylase enzyme inhibitory activity than acarbose, based on ΔG and %BSS values.

Keyword: α -amylase, antihyperglycemic, molecular docking, *Swietenia macrophylla*

Abstrak

Penelitian ini mengkaji mekanisme senyawa metabolit dari biji mahoni (*Swietenia macrophylla*) yang berperan sebagai antihiperglikemik, meskipun studi *in vivo* sebelumnya telah menunjukkan efektivitasnya dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus (*Rattus norvegicus*). Analisis ini dilakukan secara komputasi (*in silico*) melalui metode penambatan molekuler untuk melihat bagaimana senyawa-senyawa tersebut berinteraksi dengan enzim α -amilase. Penelitian ini menggunakan basis data PDB (ID: 1OSE) untuk mendapatkan reseptor enzim, sementara ligan uji yang digunakan adalah eriodictyol dan dihidropiridin. Sebagai pembanding, digunakan akarbose. Sebelum penambatan, sifat farmakokinetik ligan diprediksi menggunakan aturan Lipinski. Proses penambatan molekuler dilakukan dengan perangkat lunak Autodock Vina. Hasilnya dianalisis berdasarkan energi ikatan (ΔG), konstanta inhibisi, dan jenis ikatan kimia yang terbentuk. Hasil studi menunjukkan bahwa semua ligan uji berpotensi sebagai agen antihiperglikemik. Secara khusus, ligan uji eriodictyol menunjukkan aktivitas penghambatan enzim α -amilase yang lebih baik daripada akarbose, berdasarkan nilai ΔG dan %BSS.

Kata kunci: α -amilase, antihiperglikemik, penambatan molekuler, , *Swietenia macrophylla*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus, terutama diabetes tipe 1, adalah penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia (peningkatan kadar glukosa darah) akibat defisiensi insulin (Putra & Saraswati, 2020). Kondisi ini menghambat penyerapan glukosa berlebih ke dalam sel-sel untuk diubah menjadi energi, sehingga glukosa menumpuk di dalam darah. Akibatnya, terjadi kegagalan pembentukan glikogen, yang semakin memperburuk peningkatan kadar gula darah. Peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah juga dapat merusak sel beta pankreas yang bertugas memproduksi insulin. Hal ini memicu stres oksidatif dan pembentukan *spesies oksigen reaktif* (ROS). ROS merupakan faktor kunci dalam kerusakan sel beta, yang pada akhirnya memperparah kondisi defisiensi insulin (Rahman et al., 2019).

Salah satu strategi yang umum dilakukan dalam pengobatan diabetes melitus adalah dengan menghambat kerja enzim pencernaan karbohidrat, terutama enzim α -amilase. Enzim ini berfungsi mengkatalisis hidrolisis karbohidrat menjadi disakarida, seperti maltosa dan glukosa. Oleh karena itu, penghambatan enzim ini menjadi kunci untuk mengendalikan hiperglikemia. Mekanisme ini bekerja dengan memperlambat proses pencernaan karbohidrat, yang pada gilirannya menekan peningkatan glukosa darah (Chukwuma et al., 2022).

Sebagai inhibitor α -amilase, obat sintetik *akarbosa* umum digunakan karena kemampuannya dalam memperlambat penyerapan glukosa (Sinulingga et al., n.d.). Meskipun efektif, penggunaan *akarbosa* seringkali memicu efek samping gastrointestinal seperti perut kembung, diare, dan sakit perut (Marín-Peñalver et al., 2016). Selain itu, pengobatan diabetes bersifat jangka panjang dan membutuhkan biaya yang tinggi. Kendala-kendala ini mendorong minat terhadap alternatif pengobatan herbal yang dianggap memiliki

efek samping minimal dan biaya yang lebih terjangkau.

Ekstrak biji mahoni *Switenia macrophyll*) sudah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional, termasuk untuk mengatasi diabetes. Analisis fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak ini kaya akan senyawa flavonoid, alkaloid, dan saponin. Studi aktivitas antihiperglikemik mengonfirmasi bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki efek positif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Mekanisme kerjanya diduga mencakup beberapa jalur, seperti peningkatan sekresi insulin, peningkatan sensitivitas insulin, dan perlindungan sel beta pankreas dari kerusakan (Marsuti et al., 2015).

Pengujian ilmiah terhadap potensi tanaman obat/herbal saat ini dapat ditingkatkan efisiensinya melalui pemanfaatan teknologi komputasi. Salah satu metode yang relevan adalah studi in silico, yang menggunakan komputer untuk mendukung proses perancangan obat (drug design) (Malau & Azzahra, 2019). Pendekatan ini melibatkan penambatan molekul dari basis data ke target protein tertentu untuk memprediksi interaksi biologisnya.

Selain efisiensi, studi in silico juga merupakan bentuk penerapan prinsip etika penggunaan hewan coba, yaitu prinsip 3R (Replacement, Reduction, dan Refinement). Secara spesifik, metode ini mewakili Replacement, yang berarti penggantian penggunaan hewan hidup dengan sistem non-hidup, seperti model komputasi, kultur sel, atau jaringan (Yurista et al., 2017).

METODE PENELITIAN

Struktur 3D enzim α -amilase diunduh dari PDB dan diproses menggunakan Discovery Studio 2016 serta Autodock Vina Tools untuk disiapkan dalam format .pdbqt (Kurnia Klara et al., 2023). Ligan uji *eriodictyol*, *dihidropiridin*, dan *akarbosa*

diperoleh dari PubChem, dikonversi ke format .pdb (Kamble et al., 2022). Bioaktivitas ligan diprediksi dengan aturan Lipinski di SCFBio, dan toksisitas diprediksi menggunakan admetSAR (Kalontong et al., 2022).

Penambatan molekuler ligan ke reseptor α -amilase divalidasi menggunakan Autodock Vina Tools, menghasilkan file .pdbqt dan log yang dianalisis dengan LigPlot+ atau PyMOL untuk visualisasi interaksi. Parameter grid box disesuaikan dengan ko-kristal ligan (Sari et al., 2020). Analisis energi afinitas, konstanta inhibisi, dan ikatan kimia dilakukan untuk mengevaluasi hasil menggunakan metode deskriptif (Kalontong et al., 2022)

HASIL

Penggunaan molekuler docking merupakan metode yang dapat diandalkan dalam penemuan obat berbasis struktur untuk mengevaluasi konformasi pengikatan ligan kecil ke situs pengikatan target protein yang sesuai. Studi docking menghasilkan gambaran akurat tentang interaksi obat-reseptor (Raval & Ganatra, 2022). Rincian seperti energi pengikatan, jenis interaksi, jarak ikatan, jenis ikatan dari kemungkinan interaksi senyawa yang dibandingkan dengan *akarbose* yang merupakan obat standar yang digunakan untuk menurunkan gula darah yang disajikan dalam tabel 1 dan tabel 2

Struktur dan Stabilitas Ligan

Senyawa fitokimia dari *Swietenia macrophylla* yang memiliki potensi sebagai agen antihiperlipidemia diantaranya adalah *eriodictyol* dan *dihidropiridin*. Perangkat *software online admetSAR* digunakan untuk menilai kemiripan obat dan karakteristik struktur dan stabilitas ligan. Struktur dan stabilitas ligan dapat dijadikan acuan untuk menentukan apakah senyawa tersebut dapat diandalkan dalam pengobatan hiperlipidemia.

Dari hasil uji toksisitas dan farmakokinetik menunjukkan bahwa senyawa uji memiliki bioavailabilitas yang baik yang ditunjukkan dengan nilai berat molekul, donor ikatan hidrogen, akseptor ikatan hidrogen, logP, dan refraktivitas molar dari ligan uji diantaranya *eriodictyol* dan *dihidropiridin*. Menurut (Dalbanjan et al., 2025) Ligan yang memiliki potensi menjadi obat wajib memenuhi aturan *Lipinski*. Aturan ini meliputi berat molekul atau massa atom relatif < 500 Dalton (Da), akseptor ikatan hidrogen < 10, donor ikatan hidrogen < 5, nilai logP -0,4 - 5, dan nilai refraktivitas molar yang berkisar antara 40 - 130. Berdasarkan aturan tersebut *eriodictyol*, menjadi ligan uji yang paling sesuai karena memiliki berat molekul 286 Da, akseptor ikatan hidrogen 4, donor ikatan hidrogen 5, nilai logP 1,3822, dan refraktivitas molar 72,937. Nilai tersebut memenuhi semua aturan *Lipinski* yang digunakan. Sementara itu senyawa ligan *dihidropiridin* memiliki nilai donor ikatan hidrogen yang tidak memenuhi aturan *Lipinski*. *Akarbose* yang merupakan obat standar justru tidak memenuhi aturan *Lipinski* karena memiliki berat molekul 645 Da, akseptor ikatan hidrogen 14, donor ikatan hidrogen 19, nilai logP -8,5645, dan refraktivitas molar 137,735.

Docking Ligan dan Visualisasi

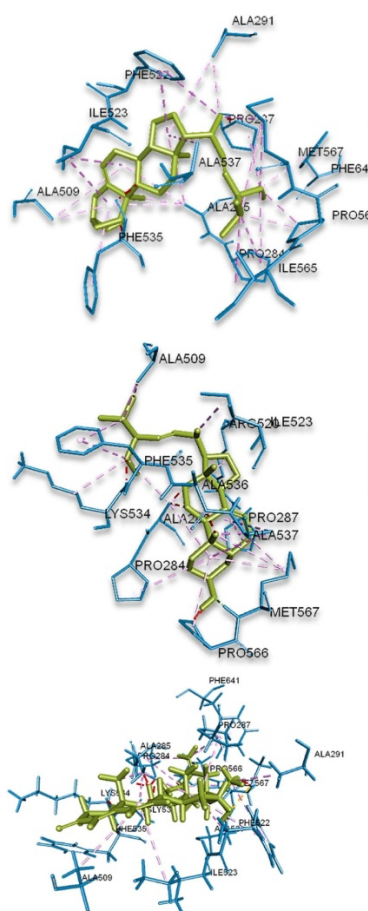
Simulasi docking molekuler digunakan untuk menyelidiki interaksi dua turunan dari *Swietenia macrophylla* dengan α -amilase, sebagai lawan dari obat standar *akarbose*. Pada tahap ini, didapatkan hasil penambatan molekuler antara ligan *akarbose*, *eriodictyol*, dan *dihidropiridin* pada senyawa-senyawa yang diuji. Analisis yang dilakukan mencakup perubahan energi bebas pembentukan kompleks (ΔG), konstanta ikatan penghambatan (K_i), jarak antar residu asam amino yang berikatan hidrogen, serta prosentase total interaksi hidrofobik dalam kompleks.

Tabel. 1 Hasil analisis stabilitas akarbosa dan ligan uji dari senyawa senyawa *eriodictyol*, *dihidropiridin* dengan aturan Lipinski

	Akarbosa	Eriodictyol	Dihidropiridin
BM	645*	286	304
HBD	14*	4	6*
HBA	19*	5	5
LogP	-8,5645*	1,3822	1,1287
RM	137,735*	72,937	78,107

Tabel. 2 Hasil penambatan molekuler akarbosa dan ligan uji dari senyawa senyawa *eriodictyol*, *dihidropiridin*

Nama Ligan	ΔG (kkal/mol)	Ki (μM)	% BSS
Akarbosa	-7,0	7,299	100
Eriodictyol	-8,6	1,595	64,7
Dihidropiridin	-8,5	1,595	64,7



Gambar 1. Visualisasi 2D ligan pembanding akarbosa dan ligan uji senyawa *Swietenia macrophyll*

PEMBAHASAN

Enzim α -amilase berperan penting dalam proses pencernaan karbohidrat dengan menghidrolisis polisakarida menjadi oligosakarida, yang kemudian dicerna lebih lanjut menjadi glukosa (Kumari et al., 2011). Peningkatan aktivitas α -amilase dapat berkontribusi pada peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia), yang merupakan masalah utama dalam diabetes mellitus (Ramadhan & Wikandari, 2021). Oleh karena itu, penghambatan aktivitas α -amilase dapat menjadi strategi yang efektif dalam pengelolaan diabetes.

Penelitian *in silico* ini bertujuan mengevaluasi potensi *Eriodictyol* dan *Dihidropiridin* dari ekstrak biji Mahoni (*Swietenia macrophylla*) sebagai inhibitor enzim α -Amilase, suatu target kunci dalam pengobatan hiperglikemia (diabetes Tipe 2), dengan menggunakan *Akarbosa* sebagai kontrol positif komersial. Tahap awal melibatkan analisis kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral melalui Aturan Lima Lipinski (Ro5). Aturan Lipinski digunakan untuk menilai kemungkinan sebuah senyawa dapat berfungsi sebagai obat oral berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya (Fakhruri et al., 2021). Berdasarkan Tabel 1. hasil menunjukkan bahwa *Akarbosa*, meskipun merupakan obat yang dipasarkan, namun melanggar semua lima aturan (BM, HBD, HBA, LogP, dan RM), yang wajar mengingat strukturnya yang merupakan oligosakarida non-sistemik. Sebaliknya, *Eriodictyol* menunjukkan kepatuhan sempurna terhadap Ro5 (BM: 286, LogP: 1,3822), mengindikasikan kelarutan dan permeabilitas membran yang ideal untuk pengembangan obat oral. Sementara itu, *Dihidropiridin* menunjukkan kepatuhan yang sangat baik, hanya melampaui batas HBD, namun secara keseluruhan jauh lebih unggul dalam hal sifat farmakokinetik dibandingkan *Akarbosa*.

Potensi aktivitas biologis senyawa

kemudian divalidasi melalui hasil molecular docking (Tabel 2). Kedua senyawa uji menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap reseptor α -Amilase dibandingkan Akarbosa, dibuktikan dengan nilai Energi Bebas Gibbs (ΔG) yang lebih kecil; *Eriodictyol* mencatat -8,6 kkal/mol dan *Dihidropiridin* -8,5 kkal/mol, jauh melampaui Akarbosa yang hanya -7,0 kkal/mol. Lebih lanjut, konstanta inhibisi (K_i) yang dihasilkan oleh *Eriodictyol* dan *Dihidropiridin* adalah identik dan sangat rendah, yaitu 1,595 μM yang menandakan potensi inhibisi yang superior dibandingkan K_i Akarbosa (7,299 μM). Selain itu, dengan persentase Biological Screen Score (%BSS) sebesar 64,7%, melebihi ambang batas potensial 50%, kedua ligan ini diklasifikasikan sebagai inhibitor α -Amilase yang kuat, meskipun di bawah skor 100% yang dicapai oleh Akarbosa.

Analisis interaksi molekuler (Tabel 3 dan visualisasi pengikatan) memperkuat temuan ini, menunjukkan bahwa *Eriodictyol* dan *Dihidropiridin* mampu membentuk ikatan hidrogen kunci dengan residu asam amino penting pada situs aktif enzim, seperti His299 dan Asp300. Residue Asp300 dikenal esensial dalam mekanisme katalitik α -Amilase, dan interaksi yang kuat pada residu ini menunjukkan bahwa senyawa uji ini mampu mengganggu fungsi enzim secara efektif. Interaksi yang terfokus ini, ditambah dengan interaksi hidrofobik yang luas (termasuk dengan Trp58, Tyr62, dan Glu233, menjelaskan stabilitas ikatan yang tinggi (ΔG yang rendah).

Temuan ini selaras dengan penelitian (Marsuti et al., 2015) mengenai aktivitas flavonoid dan turunan alkaloid yang mengkonfirmasi bahwa *Eriodictyol*, sebagai flavonoid, menunjukkan aktivitas inhibisi α -Amilase yang signifikan secara *in vitro* mendukung hipotesis bahwa gugus hidroksil fenoliknya berinteraksi kuat dengan situs aktif enzim. Selain itu, eksplorasi turunan *Dihidropiridin*

menunjukkan bahwa analog senyawa ini memiliki potensi inhibisi kuat terhadap α -Amilase (Yousuf et al., 2020) memperkuat gagasan bahwa struktur dasar *Dihidropiridin*, seperti yang ditemukan pada biji Mahoni dimana memiliki konfigurasi molekul yang menguntungkan untuk berikatan dengan enzim pencernaan karbohidrat. Secara keseluruhan, data *in silico* ini menempatkan *Eriodictyol* dan *Dihidropiridin* sebagai kandidat antihiperglikemik menjanjikan yang memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi *in vitro* dan *in vivo*.

KESIMPULAN

Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi potensi senyawa *Eriodictyol* dan *Dihidropiridin* sebagai agen antihiperglikemik melalui studi molecular docking terhadap enzim kunci dalam metabolisme karbohidrat, yaitu α -Amilase (PDB ID: 1PPI). Hasil analisis *in silico* menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki afinitas ikatan yang sangat kuat terhadap situs aktif enzim α -Amilase, yang ditunjukkan oleh nilai energi ikatan bebas (ΔG) yang lebih negatif dibandingkan dengan kontrol positif (Akarbosa).

Secara spesifik, *Eriodictyol* dan *Dihidropiridin* menunjukkan potensi inhibisi yang unggul, dengan nilai (konstanta inhibisi) yang jauh lebih rendah daripada Akarbosa. Mekanisme inhibisi diperkirakan melibatkan interaksi yang stabil dengan residu asam amino kunci, terutama His299 dan Asp300, yang esensial untuk aktivitas katalitik enzim. Selain itu, *Eriodictyol* memenuhi sebagian besar kriteria dalam Aturan Lima Lipinski, mengindikasikan profil farmakokinetik yang baik dan bioavailabilitas oral yang potensial.

SARAN

Berdasarkan hasil positif dari uji *in silico* yang menunjukkan potensi *Eriodictyol* dan *Dihidropiridin* sebagai

inhibitor α -Amilase, langkah selanjutnya wajib melibatkan validasi pada skala in vitro dan in vivo. untuk memverifikasi sifat farmakokinetik yang superior dari Eriodictyol (sesuai Ro5), perlu dilakukan studi toksisitas dan efektivitas in vivo menggunakan model hewan diabetes, yang bertujuan untuk menentukan dosis aman serta kemampuan senyawa dalam mengendalikan kadar glukosa darah pasca-prandial.

DAFTAR PUSTAKA

- Chukwuma, I. F., Nworah, F. N., Apeh, V. O., Omeje, K. O., Nweze, E. J., Asogwa, C. D., & Ezeorba, T. P. C. (2022). Phytochemical Characterization, Functional Nutrition, and Anti-Diabetic Potentials of *Leptadenia hastata* (pers) Decne Leaves: In Silico and In Vitro Studies. *Bioinformatics and Biology Insights*, 16. <https://doi.org/10.1177/11779322221115436>
- Dalbanjan, N. P., Bheemayya, L., Kadapure, A. J., Kiran, B. K., Kamble, R. R., & Kumar, S. K. P. (2025). Evaluation of in vitro and in silico antihyperglycemic, antioxidant, anti-inflammatory potencies of selected quinoline-imidazole hybrids. *Discover Chemistry*, 2(1), 204. <https://doi.org/10.1007/s44371-025-00284-y>
- Fakhruri, M., Rahmayanti, Y., & Isfanda. (2021). Potensi Fitokimia Citrus Aurantium (Hesperetin, Naringenin) Dalam Menghambat Xantin Oksidase Pada Hiperurisemia Secara In Silico. *Jurnal Health Sains*, 2(1), 79–89. <https://doi.org/10.46799/jhs.v2i1.80>
- Kalontong, P. K., Safithri, M., & Tarman, K. (2022). Penambatan Molekul Senyawa Aktif Spirulina platensis sebagai Inhibitor TMPRSS2 untuk Mencegah Infeksi SARS-COV-2. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(2). <https://doi.org/10.17844/jphpi.v25i2.40645>
- Kamble, R. P., Ghosh, P., & Kulkarni, A. A. (2022). Identification of α -amylase inhibitory compounds from leaves of *Careya arborea* Roxb. and in silico docking studies. *South African Journal of Botany*, 151, 493–503. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.05.018>
- Kumari, A., Singh, K., & Kayastha, A. M. (2011). α -Amylase: General Properties, Mechanism and Biotechnological Applications - A Review. *Current Biotechnology*, 1(1), 98–107. <https://doi.org/10.2174/2211551X11201010098>
- Kurnia Klara, I., Madyastuti Purwono, R., Achmadi. (2023). Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada Reseptor α -Amilase Sebagai Antihiperglikemik. *Acta Veterinaria Indonesiana*, 11(3), 210–219. <http://www.journal.ipb.ac.id/index.php/actavetindones>
- Malau, N., & Azzahra, S. (2019). Analisa Docking Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside) terhadap Reseptor Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) sebagai Anti Malaria. *EdutMatsains: Jurnal Pendidikan, Matematika, Dan Sains*, 4(1), 99–110.
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & Cañizo-Gómez, F. J. del. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i17.354>
- Marsuti, S., Matsjeh, S., Juminah, & Mustofa. (2015). Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder Antihiperglikemik dari Biji Mahoni (*Swietenia*

- macrophylla*, King). Universitas Gadjahmada.
- Putra, A., & Saraswati, M. (2020). Prevalensi diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi Di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015. *Jurnal Medika Udayana*, 9.
- Rahman, M. N., Sukmawati, I. R., & Puspitasari, I. M. (2019). Pola Penanda Glikemik dan Inflamasi dalam Perkembangan Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pria Obesitas Sentral. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 8(4), 281. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.4.281>
- Ramadhan, B., & Wikandari, P. R. (2021). Review Artikel: Aktivitas Enzim Amilase Dari Bakteri Asam Laktat (Karakteristik Dan Aplikasi) Review Article: Activities Enzyme Amylase From Lactat Acid Bacteria (Characterization And Application). In *UNESA Journal of Chemistry* (Vol. 10, Issue 2).
- Raval, K., & Ganatra, T. (2022). Basics, types and applications of molecular docking: A review. *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology*, 7(1), 12–16. <https://doi.org/10.18231/ijcaap.2022.003>
- Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54. <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>
- Sinulingga, S., Biokimia, B., Studi Pendidikan Dokter, P., Kedokteran, F., Sriwijaya Jl Moh Ali Komp RSMH, U., Palembang, K., & Selatan, S. (n.d.). *Uji Fitokimia dan Potensi Antidiabetes Fraksi Etanol Air Daun Benalu Kersen (Dendrophthoe petandra (L) Miq)*. <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK>
- Yousuf, H., Shamim, S., Khan, K. M., Chigurupati, S., Kanwal, Hameed, S., Khan, M. N., Taha, M., & Arfeen, M. (2020). Dihydropyridines as potential α -amylase and α -glucosidase inhibitors: Synthesis, in vitro and in silico studies. *Bioorganic Chemistry*, 96, 103581. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103581>
- Yurista, S. R., Ferdian, R. A., & Sargowo, D. (2017). Principles of the 3Rs and ARRIVE Guidelines in Animal Research. *Indonesian Journal of Cardiology*, 156–163. <https://doi.org/10.30701/ijc.v37i3.579>