

MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF KULIT RARU (*Cotylelobium melanoxyton*) TERHADAP TARGET α -GLUKOSIDASE DAN α -AMILASE**MOLECULAR DOCKING OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM RARU BARK (*Cotylelobium melanoxyton*) AGAINST α -GLUCOSIDASE AND α -AMYLASE**

Josita Jenny Haryanti Hutagalung¹, Roy Indrianto Bangar^{2,3*}, Asyrun Alkhairi Lubis^{2,3}

¹Bachelor of Clinical Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Prima Indonesia, Medan, 20118, Indonesia

²Department of Clinical Pharmacy Faculty of Health Sciences, Universitas Prima Indonesia, Medan, 20118, Indonesia

³PUI Phyto Degenerative & Lifestyle Medicine, Universitas Prima Indonesia, Medan, 20118, Indonesia

(email penulis korespondensi: royindriantobangars@unprimdn.ac.id)

ABSTRAK

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai oleh gangguan pengendalian kadar glukosa darah, sehingga diperlukan agen terapeutik yang efektif dalam menghambat peningkatan glukosa postprandial. Senyawa flavonoid dari kulit kayu raru (*Cotylelobium melanoxyton*) diketahui memiliki potensi sebagai inhibitor enzim pencernaan karbohidrat, khususnya α -amilase dan α -glukosidase. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi antidiabetik senyawa flavonoid kulit kayu raru melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Lima senyawa flavonoid yang diuji meliputi rutin, isoquercetin, quercetin, quercitrin, dan isoquercitrin untuk menilai afinitas ikatannya terhadap enzim target. Hasil analisis menunjukkan bahwa rutin dan isoquercetin memiliki energi ikatan yang lebih rendah dibandingkan ligan standar, yang mencerminkan stabilitas kompleks yang lebih baik serta potensi penghambatan enzim yang lebih kuat. Temuan ini menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dari kulit kayu raru berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat agen antidiabetik alami, meskipun diperlukan penelitian lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi keamanan serta efektivitas biologisnya.

Kata kunci : α -Amilase, α -glukosidase, *cotylelobium melanoxyton*, molecular docking, kulit kayu raru

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease that affects the body's ability to control blood glucose levels, making effective treatments necessary to reduce postprandial glucose increases. Flavonoid compounds from raru bark (Cotylelobium melanoxyton) have shown potential as inhibitors of carbohydrate-digesting enzymes, especially α -amylase and α -glucosidase. This study aimed to evaluate the antidiabetic potential of flavonoid compounds from raru bark using an in silico approach with molecular docking. Five flavonoid compounds—rutin, isoquercetin, quercetin, quercitrin, and isoquercitrin—were tested to examine their binding ability to the target enzymes. The results showed that rutin and isoquercetin had lower binding energy values than the standard ligand, indicating more stable interactions and stronger enzyme inhibition. These findings suggest that flavonoid compounds from raru bark may be developed as natural antidiabetic agents; however, further in vitro and in vivo studies are needed to confirm their safety and effectiveness.

Keywords : α -Amylase, α -glucosidase, *Cotylelobium melanoxyton*, molecular docking, raru bark

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia persisten akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau kombinasi

keduanya(1)Penyakit ini menjadi masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya seiring perubahan gaya hidup dan pola makan masyarakat (2)International Diabetes Federation (IDF) melaporkan bahwa pada tahun 2021 terdapat sekitar 537 juta orang di seluruh dunia yang hidup dengan diabetes, dan jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 (3) Indonesia termasuk salah satu negara dengan prevalensi diabetes yang tinggi, khususnya di kawasan Asia Tenggara (4) Data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 menunjukkan bahwa sebesar 11,7% penduduk berusia ≥ 15 tahun memiliki kadar glukosa darah tinggi, yang berkaitan dengan faktor risiko tidak dapat dimodifikasi seperti usia dan riwayat keluarga serta faktor yang dapat dimodifikasi seperti pola makan tidak sehat, aktivitas fisik yang rendah, dan gaya hidup sedentari(5)

Terapi farmakologis pada Diabetes Melitus (DM) berperan penting dalam mengendalikan kadar glukosa darah serta mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang. Metformin digunakan sebagai terapi lini pertama pada DM tipe 2 karena efektif menurunkan kadar glukosa darah dengan risiko hipoglikemia yang rendah serta tidak menyebabkan peningkatan berat badan (6) Namun demikian, penggunaan obat antidiabetik dalam jangka panjang perlu mendapat perhatian karena berpotensi menimbulkan berbagai efek samping, seperti gangguan saluran pencernaan, hipoglikemia, serta gangguan fungsi organ vital, terutama hati dan ginjal(7) Kondisi tersebut mendorong perlunya pengembangan alternatif terapi yang lebih aman dan memiliki risiko efek samping yang minimal. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah pemanfaatan senyawa bioaktif dari bahan alam, seperti kulit raru (*Cotylelobium melanoxyton*), yang berpotensi membantu pengendalian kadar glukosa darah secara lebih aman (8)

Pemanfaatan tanaman obat sebagai sumber senyawa bioaktif terus berkembang seiring dengan meningkatnya perhatian terhadap peran metabolit sekundernya dalam pencegahan penyakit metabolik. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa fraksi etil asetat daun *Leea aequata* memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat berdasarkan metode DPPH, yang berkaitan erat dengan kandungan flavonoid dan senyawa fenolik (9). Aktivitas antioksidan tersebut berperan penting dalam menekan stres oksidatif yang diketahui berkontribusi terhadap perkembangan diabetes mellitus. Studi lanjutan menunjukkan bahwa flavonoid merupakan kontributor utama aktivitas antioksidan *Leea aequata* melalui proses isolasi dan karakterisasi senyawa aktif (10). Dengan demikian, tanaman ini berpotensi menjadi sumber alami senyawa bioaktif yang mendukung pencegahan gangguan metabolik berbasis stres oksidatif.

Selain aktivitas antioksidan, flavonoid juga diketahui memiliki aktivitas antidiabetik melalui mekanisme penghambatan enzim pencernaan karbohidrat. Penelitian berhasil mengisolasi senyawa flavonoid quercitrin dari *Leea aequata* yang menunjukkan aktivitas penghambatan kuat terhadap enzim α -glukosidase, sehingga berpotensi menurunkan kadar glukosa postprandial (11). Selain α -glukosidase, penghambatan enzim α -amilase juga merupakan target penting dalam pengendalian hiperglikemia karena berperan pada tahap awal hidrolisis pati. Studi lain melaporkan bahwa senyawa bioaktif dari sumber alam mampu menghambat aktivitas α -amilase secara signifikan dan memperlambat absorpsi glukosa (12). Temuan tersebut didukung oleh penelitian *in vivo* yang menunjukkan bahwa bahan alam kaya flavonoid berpengaruh terhadap perbaikan parameter metabolik, termasuk penurunan kadar glukosa darah pada kondisi hiperglikemia (13).

Pendekatan *molecular docking* merupakan metode *in silico* yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dan target protein pada tingkat molekuler. Metode ini mampu memberikan gambaran afinitas ikatan, jenis interaksi, serta energi bebas yang berperan dalam aktivitas biologis suatu senyawa. Studi *in silico* sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa bahan alam dapat berikatan secara stabil dengan protein target melalui interaksi hidrogen dan hidrofobik, sehingga mendukung potensi aktivitas farmakologisnya (14). Oleh karena itu, *molecular docking* dinilai efektif sebagai tahap awal dalam penyaringan kandidat senyawa antidiabetik sebelum dilakukan pengujian *in vitro* dan *in vivo*. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian berjudul “*Molecular docking* senyawa bioaktif kulit raru (*cotylelobium melanoxyton*) terhadap target α -glukosidase dan α -amilase”.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *in silico* dengan pendekatan molecular docking yang bertujuan untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif kulit raru (*Cotylelobium melanoxylon*) dengan target enzim α -glukosidase dan α -amilase. Proses komputasi dilakukan menggunakan perangkat keras Asus Vivobook 15 dengan prosesor Intel Core i5 (hingga 4,6 GHz).

1. Preparasi Protein

Struktur tiga dimensi enzim α -amilase dan α -glukosidase diperoleh dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode PDB masing-masing 4GQR dan 3TOP. Struktur protein kemudian dipreparasi dengan menghilangkan molekul air, menambahkan atom hidrogen, serta memisahkan ligan native dari reseptor menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools.

2. Preparasi Ligan

Senyawa uji yang digunakan terdiri dari lima senyawa flavonoid, yaitu rutin, quercetin, isoquercetin, isoquercitrin, dan quercitrin, yang dipilih berdasarkan studi literatur sebelumnya. Struktur tiga dimensi masing-masing ligan diperoleh dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format 3D, kemudian dilakukan optimasi struktur dan penambahan muatan parsial menggunakan AutoDock Tools sebelum proses docking.

3. Proses Molecular Docking

Simulasi molecular docking dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina untuk memprediksi interaksi antara ligan dan reseptor. Parameter docking ditentukan berdasarkan koordinat grid box yang mencakup sisi aktif enzim. Proses docking dilakukan untuk memperoleh konformasi ikatan terbaik berdasarkan nilai energi bebas (binding affinity) terendah.

4. Validasi Metode Docking

Validasi dilakukan melalui proses re-docking ligan native ke dalam situs aktif reseptor untuk memastikan keakuratan metode. Parameter docking dinyatakan valid apabila nilai **Root Mean Square Deviation (RMSD)** < 2 Å, yang menunjukkan kesesuaian antara posisi ligan hasil docking dengan struktur kristal asli.

5. Analisis Interaksi Ligan–Reseptor

Hasil docking divisualisasikan menggunakan perangkat lunak PyMOL dan Discovery Studio untuk mengidentifikasi jenis interaksi yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, serta residu asam amino yang terlibat dalam pengikatan ligan pada sisi aktif enzim.

HASIL

A. Evaluasi Drug-likeness pada 5 Senyawa Uji

Table 1. Profil 5 Senyawa (*Drug-likeness/Lipinski's Rule*)

Senyawa aktif	Berat molekul (g/mol)	Hba	Hbd	Mlogp
Quercetin	302 g/mol	7	5	1.8
Quercitrin	448 g/mol	11	7	0.9
Rutin	610 g/mol	16	10	-1.6
Isoquercetin	464 g/mol	12	8	-0.9
Isoquercitrin	464 g/mol	12	8	-1

B. Analisis Reseptor Target yang Digunakan

Run (conf)	Affinity (mode 1) (kcal/mol)	Affinity (kcal/mol)	RMSD mode (l.b.) (Å)	RMSD mode (u.b.) (Å)
1	-8.0	-8.0	0.176	1.735
2	-8.0	-8.0	0.090	1.728
3	-8.1	-7.4	1.322	2.217
4	-8.1	-8.0	0.091	1.728
5	-8.0	-8.0	0.073	1.728

Table 2. Docking Protein 4GQR (Å) (Native Ligand, 5x re-docking)

Table 3. Docking Protein 3TOP (Å) (Native Ligand, 5x re-docking)

Run (conf)	Affinity (mode 1) (kcal/mol)	Affinity (kcal/mol)	RMSD mode (l.b.) (Å)	RMSD mode (u.b.) (Å)
1	-8.6	-8.5	1.628	2.195
2	-8.5	-8.5	1.620	2.182
3	-8.6	-8.2	1.705	1.993
4	-8.5	-8.4	1.485	2.017
5	-8.0	-8.0	1.006	2.027

Table 4. Reseptor Terpilih Setelah Validasi

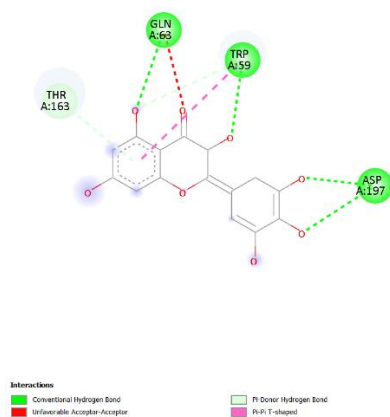
PDB	Reseptor	UNQ	X	Y	Z	RMSD
4GQR	Human Pancreatic α -Amylase in Complex with Myricetin	Myricetin	13.177Å	14.773Å	39.48Å	0.073Å

C. Hasil Molecular Docking

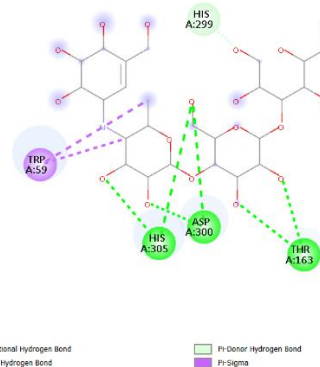
Table 5. Hasil Docking Nilai Energi Ikat Bebas

Senyawa	Energi Ikat Bebas (kcal/mol)			Rerata (kcal/mol)
	Mode 1	Mode 2	Mode 3	
Ligand Native	-8.0	-8.0	-7.7	-7.90
Acarbose	-7.6	-7.4	-7.4	-7.47
Quercetin	-8.6	-7.6	-7.6	-7.93
Quercitrin	-8.4	-8.1	-8.0	-8.17
Isoquercetin	-8.8	-8.4	-8.3	-8.50
Isoquercitrin	-8.4	-8.1	-8.0	-8.17
Rutin	-9.6	-9.0	-9.0	-9.20

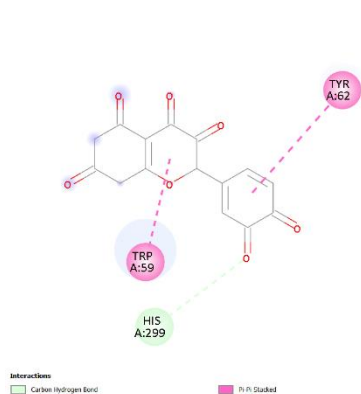
D. Hasil Visualisasi Interaksi Residu Asam Amino



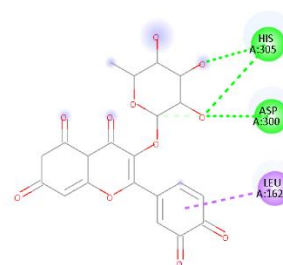
Gambar 1. Visualisasi 2D Interaksi Residu Asam Amino Ligand Pembanding Myricetin (4GQR)



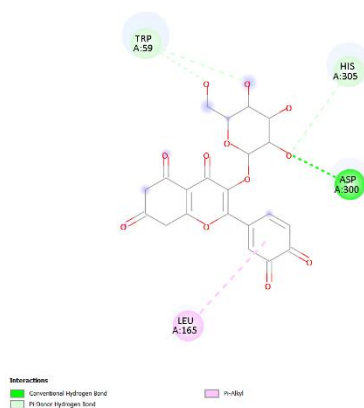
Gambar 2. Visualisasi 2D Interaksi Residu Asam Amino Acarbose



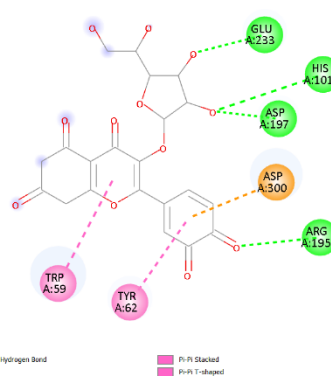
Gambar 3. Visualisasi 2D Interaksi Residu Asam Amino Senyawa Quercetin



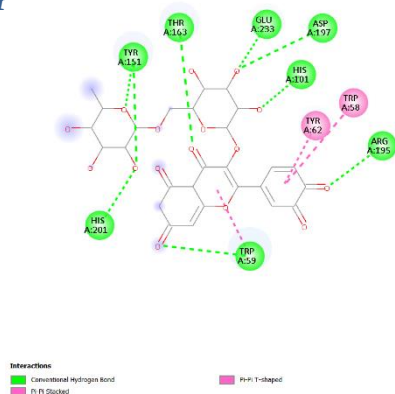
Gambar 4. Visualisasi 2D Interaksi Residu Asam Amino Senyawa Quercitrin



Gambar 5. Visualisasi 2D Interaksi Residu Asam Amino Senyawa Isoquercetin



Gambar 6. Visualisasi 2D Interaksi Residu Asam Amino Senyawa Isoquercitrin



Gambar 7. Visualisasi 2D Interaksi Residu Asam Amino Rutin

Table 6. Hasil Analisis Interaksi Residu Asam Amino

No	Senyawa	Residu Asam Amino
		Ikatan Hidrogen (Jarak dalam Å)
1	<i>Native Ligand (Myricetin)</i>	Thr163(3.91 Å), Gln63(3.24 Å), Trp59(3.33 Å), Asp197(2.40 Å).
2	Acarbose	His299(3.75 Å), Asp300(3.31 Å), His305(3.18 Å), Thr163(2.97 Å).
3	Quercetin	His299(3.73 Å)
4	Quercitrin	His305(3.08 Å), Asp 300(3.36 Å)
5	Isoquercetin	Asp300(3.05 Å), His305(3.73 Å), Trp59(3.71 Å)
6	Isoquercitrin	Glu233(3.34 Å), His101(2.94 Å), Asp197(3.05 Å), Arg195(2.76 Å)
7	Rutin	Tyr151(2.80 Å), Thr163(3.21 Å), Glu233(3.00 Å), Asp197(3.34 Å), His101(3.31 Å), Arg195(2.80 Å), Trp59(3.31 Å), His201(3.21 Å)

Table 7. Kemiripan Interaksi Residu Asam Amino Pada Ikatan Hidrogen

Residu AA	Native Ligand (Myricetin)	Acarbosc	Quercetini	Quercitri	Isoquercetini	Isoquercitri	Rutini
Thr163	√	√	-	-	-	-	
Gln63	√	-	-	-	-	-	
Trp59	√	-	-	-	√	-	√
Asp197	√	-	-	-	-	√	√
His299	-	√	√	-	-	-	
Asp300	-	√	-	√	√	-	

His305	-	√	-	√	√	-	
Glu233	-	-	-	-	-	√	√
His101	-	-	-	-	-	√	√
Arg195	-	-	-	-	-	√	√
Tyr151	-	-	-	-	-	-	√
Thr163	-	-	-	-	-	-	√
His201	-	-	-	-	-	-	√

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, lima senyawa flavonoid dari kulit kayu raru (*Cotylelobium melanoxylon*) terhadap enzim alfa-glukosidase dan alfa-amilase dianalisis menggunakan pendekatan *in silico* melalui metode molecular docking. Untuk menjamin keakuratan prediksi ikatan ligan–reseptor, dilakukan validasi internal metode docking melalui proses re-docking ligan native. Reseptor 4GQR yang mengandung ligan native myricetin menghasilkan nilai RMSD sebesar 0,073 Å. Nilai RMSD yang sangat rendah ini menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan mampu mereproduksi posisi ikatan ligan native secara presisi pada sisi aktif enzim, sehingga parameter docking dan pengaturan grid box yang diterapkan dinilai valid dan reliabel. Hasil analisis interaksi molekuler menunjukkan bahwa ligan native myricetin membentuk ikatan hidrogen dengan beberapa residu penting pada sisi aktif enzim, yaitu THR163, GLN63, TRP59, dan ASP197. Residu-residu tersebut diketahui memiliki peran krusial dalam proses pengenalan substrat dan aktivitas katalitik enzim alfa-glukosidase. Senyawa flavonoid uji memperlihatkan pola interaksi yang serupa dengan ligan native, yang mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut berikatan pada daerah katalitik yang sama dan berpotensi bertindak sebagai inhibitor kompetitif.

Di antara senyawa flavonoid yang diuji, rutin dan isoquercetin menunjukkan afinitas ikatan tertinggi terhadap enzim target. Hal ini ditunjukkan oleh nilai energi ikatan yang lebih rendah (lebih negatif) serta jumlah ikatan hidrogen yang lebih banyak dengan residu-residu kunci pada sisi aktif enzim. Struktur kimia rutin dan isoquercetin yang kaya akan gugus hidroksil berkontribusi terhadap peningkatan kemampuan membentuk ikatan hidrogen, sehingga memperkuat stabilitas kompleks ligan–enzim dan meningkatkan potensi penghambatan enzim. Temuan *in silico* ini sejalan dengan prinsip yang diterapkan dalam penelitian virtual screening yang menyatakan bahwa senyawa dengan energi ikatan rendah dan interaksi yang stabil pada sisi aktif target biologis cenderung memiliki potensi aktivitas biologis yang lebih tinggi.⁽¹⁴⁾ Pendekatan komputasi tersebut terbukti efektif sebagai metode skrining awal dalam mengidentifikasi kandidat senyawa aktif sebelum dilakukan pengujian lanjutan secara eksperimental.

Selain itu, hasil penelitian ini juga diperkuat oleh bukti eksperimental terkait aktivitas biologis flavonoid. Penelitian yang melaporkan bahwa senyawa flavonoid quercitrin yang diisolasi dari *Leea aequata* menunjukkan aktivitas penghambatan yang kuat terhadap enzim alfa-glukosidase. Temuan tersebut menunjukkan bahwa flavonoid tidak hanya berpotensi secara teoritis berdasarkan analisis komputasi, tetapi juga telah terbukti memiliki aktivitas biologis yang relevan, sehingga mendukung hasil molecular docking pada penelitian ini.⁽¹¹⁾ Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dari kulit kayu raru memiliki potensi sebagai inhibitor alami enzim pencernaan karbohidrat, khususnya alfa-glukosidase dan alfa-amilase. Pendekatan *in silico* yang digunakan memberikan dasar teoritis yang kuat mengenai mekanisme interaksi antara senyawa bioaktif dan enzim target. Meskipun demikian, diperlukan penelitian lanjutan melalui pengujian ini.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa senyawa flavonoid yang berasal dari kulit kayu raru (*Cotylelobium melanoxylon*), khususnya rutin dan isoquercetin, menunjukkan potensi penghambatan yang kuat terhadap enzim alfa-glukosidase dan alfa-amilase berdasarkan analisis *molecular docking*. Senyawa flavonoid tersebut bertindak sebagai inhibitor kompetitif dengan berinteraksi pada residu-residu kunci di sisi aktif enzim, sehingga berpotensi menurunkan

proses pencernaan karbohidrat dan kadar glukosa postprandial. Pendekatan *in silico* yang diterapkan terbukti efektif dalam mengidentifikasi kandidat senyawa antidiabetik alami yang menjanjikan. Oleh karena itu, senyawa kaya flavonoid dari kulit kayu raru berpotensi dikembangkan sebagai kandidat awal dalam pengembangan agen antidiabetik alami. Namun demikian, diperlukan penelitian lanjutan melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi aktivitas biologis serta aspek keamanannya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing, Apt. Roy Indrianto Bangar, S.Farm., M.S.Farm., atas bimbingan, arahan, dan masukan yang diberikan selama pelaksanaan penelitian dan penyusunan manuskrip ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Program Studi Farmasi Klinis, Universitas Prima Indonesia, atas dukungan fasilitas dan lingkungan akademik yang kondusif sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik. Selain itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adiputra, R., Dokter, P., & Kedokteran Kesehatan Masyarakat Dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, F. (2023). *EFEK SAMPING PENGGUNAAN OBAT ANTI DIABETES JANGKA PANJANG: SEBUAH META ANALISIS*. 4(3).
2. Desita, M., Roy Indrianto Bangar Siagian, & Astriani Natalia Br Ginting. (2025). Efek Pemberian Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Bali (*Citrus Maxima Merr*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Hiperqlikemia. *JOURNAL SAINS STUDENT RESEARCH*, 3(6), 1252–1264. <https://doi.org/10.61722/jssr.v3i6.7120>
3. Desy Krisna Yanti Waruwu, L., Indrianto Bangar, R., Estefania Kaban, V., & Br Sembiring, N. (n.d.). Pharmaceutical and Clinical Journal of Nusantara (PCJN) Antioxidant Activity Test of The Ethyl Acetate Fraction of Tetanus Leaf (*Leea aequata L.*) Using The DPPH Method. *Pharmaceutical and Clinical Journal of Nusantara*. <https://doi.org/10.58549/pcjn.v3i01.88>
4. Fachrial, Edy. (2026). *Proceedings of the 2nd International Conference on Lifestyle Diseases and Natural Medicine*. Springer Nature.
5. *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. (n.d.). www.diabetesatlas.org
6. Indrianto Bangar, R., Nastira Ningsih, K., Emran Kartasasmita, R., & Insanu, M. (2024). Isolation of α -glucosidase enzyme inhibitor from titanus (*Leea aequata L.*). *Current Research on Biosciences and Biotechnology*, 6(1), 2024–2065. <https://doi.org/10.5614/crb.2024.6.1/XCGSRS5W>
7. Ismail, L., Materwala, H., & Al Kaabi, J. (2021). Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. In *Computational and Structural Biotechnology Journal* (Vol. 19, pp. 1759–1785). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.03.003>
8. Kebijakan Pembangunan, B., Kementerian, K., & Ri, K. (n.d.). *DALAM ANGKA TIM PENYUSUN SKI 2023 DALAM ANGKA KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA*.
9. Khairatunawa, T., Bangar, R. I., Sciences, H., & Indonesia, U. P. (2025). *Nusantara Scientific Medical Research Journal (NSMRJ)*. 03(01), 24–30.

10. Maideen, N. M. P. (2023). Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Medical Journal*, 59(2), 115. <https://doi.org/10.4068/cmj.2023.59.2.115>
11. Siregar, P. I., Pujiyanto, S., & Lunggani, A. T. (2022). Inhibitory activity of endophytic fungi against alpha-amylase isolated from raru (*Cotylelobium melanoxylon*). *Berkala Penelitian Hayati*, 28(1), 44–50. <https://doi.org/10.23869/bphjbr.28.1.20227>
12. Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
13. Syahputra, H. D., Masfria, M., Hasibuan, P. A. Z., & Iksen, I. (2022). IN SILICO DOCKING STUDIES OF PHYTOSTEROL COMPOUNDS SELECTED FROM *Ficus religiosa* AS POTENTIAL CHEMOPREVENTIVE AGENT. *Rasayan Journal of Chemistry*, 15(2), 1080–1084. <https://doi.org/10.31788/RJC.2022.1526801>
14. Yunika Sari, M., Abadi Kiswandono, A., Susilowati, A., Hadi, S., Yandri, Y., & Suhartati, T. (n.d.). Activity of α -Amylase Inhibition Against Active Compound from Raru Wood (*Cotylelobium melanoxylon*). *Chemistry Research Journal*, 2022(5), 98–106. www.chemrj.org