



KOVALEN: Jurnal Riset Kimia

<https://bestjournal.untad.ac.id/index.php/kovalen>



Penambatan Molekuler Penghambatan Aktivitas Enzim α -Amilase dan α -Glukosidase oleh Senyawa Aktif Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.)

[Molecular Docking for Inhibition of α -Amylase and α -Glucosidase Enzyme Activities by Active Compounds of *Kirinyuh* Leaves (*Chromolaena odorata* L.)]

Nelson Gaspersz^{1✉}, Matthew Adi H. Amos¹, Sitti Hardiyanti Kalauw², Indrid Harjuni¹, Mario R. Sohilait¹

¹Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pattimura

²Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pattimura

Abstract. An *in silico* study was conducted to inhibit the active compound in *Kirinyuh* leaves (*Chromolaena odorata* L.) against α -amylase and α -glucosidase enzymes using a molecular docking approach. The docking was carried out on 19 active compounds that had been identified in *Kirinyuh* leaves and were optimized using the PM3 method. The best results in inhibit on of the α -amylase enzyme were shown by compounds from the flavanone group, namely genkwanin and sakuranetin with binding affinities of -8.3 kcal/mol and -8.1 kcal/mol, respectively, while the best results in inhibiting on of the α -glucosidase enzyme were shown by two compounds from the hydroxybenzoic acid group, namely p-coumaric acid and p-hydroxybenzoic acid with bond affinities of -5.7 kcal.mol and -5.5 kcal.mol, respectively. The interaction between α -amylase with genkwanin and sakuranetin produces one conventional hydrogen bond GLU 233 and GLN 63 respectively. The interaction between α -glucosidase with p-coumaric acid and p-hydroxybenzoic acid produces three conventional hydrogen bonds, HIS 112; GLN 182; ASP 352 and GU 277; GLN 279; ASP 352.

Keywords: Molecular docking, *Chromolaena odorata* L., α -amylase, α -glucosidase

Abstrak. Studi *in silico* penghambatan enzim α -amilase dan α -glukosidase oleh senyawa aktif dalam daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan menggunakan pendekatan penambatan molekul. Penambatan dilakukan terhadap 19 senyawa aktif yang telah teridentifikasi dalam daun Kirinyuh dan dioptimasi menggunakan metode PM3. Hasil terbaik dalam penghambatan enzim α -amilase ditunjukkan oleh senyawa golongan flavanon yaitu genkwanin dan sakuranetin dengan afinitas ikatan masing-masing sebesar -8,3 kkal/mol dan -8,1 kkal/mol. Sementara hasil terbaik dalam penghambatan enzim α -glukosidase ditunjukkan oleh dua senyawa dari kelompok asam hidroksibenzoat yaitu asam p-kumarat dan asam p-hidroksibenzoat dengan afinitas ikatan masing-masing sebesar -5,7 kkal.mol dan -5,5 kkal.mol. Interaksi antara α -amilase terhadap genkwanin dan sakuranetin masing-masing menghasilkan satu ikatan hidrogen konvensional GLU 233 dan GLN 63. Interaksi antara α -glukosidase terhadap asam p-kumarat dan asam p-hidroksibenzoat masing-masing menghasilkan tiga ikatan hidrogen konvensional HIS 112; GLN 182; ASP 352 dan GU 277; GLN 279; ASP 352.

Kata kunci: Penambatan molekul, *Chromolaena odorata* L., α -amilase, α -glukosidase

Diterima: 28 September 2022, Disetujui: 23 November 2022

Sitasi: Gaspersz, N., Amos, M.A.H., Kalauw, S.H., Harjuni, I., dan Sohilait, M.R. (2022). Penambatan Molekuler Penghambatan Aktivitas Enzim α -Amilase dan α -Glukosidase oleh Senyawa Aktif Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.). *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 8(3): 230-237.

✉ Corresponding author

E-mail: nelson@fmipa.unpatti.ac.id

<https://doi.org/10.22487/kovalen.2022.v8.i3.16046>



2477-5398/© 2022 Gaspersz et al.
This is an open-access article under the CC BY-SA license.

LATAR BELAKANG

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif. Terdapat dua tipe diabetes yang ditemui yakni, diabetes melitus tipe 1 yang disebabkan oleh faktor genetik seperti rusaknya sel- β pankreas yang menghasilkan insulin dan diabetes melitus tipe 2 merupakan disfungsi sel pankreas yang disebabkan oleh gaya hidup yang salah (Oyedemi *et al.*, 2017; Putri & Fatmawati, 2019).

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menunjukkan prevalensi diabetes di Indonesia pada umur ≥ 15 tahun sebesar 2%. Hasil tersebut menunjukkan terjadinya kenaikan angka prevalensi diabetes di Indonesia, dibandingkan dengan hasil Riskesdas tahun 2013 sebesar 1,5% (Supriyono, 2020).

Pada penderita diabetes, tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin tersebut sehingga terjadi kenaikan kadar glukosa dalam darah. Dalam menjaga kadar glukosa dalam darah agar dapat turun dan stabil maka penyerapan glukosa harus ditunda melalui penghambatan enzim penghidrolisis karbohidrat seperti α -amilase dan α -glukosidase yang berada di saluran pencernaan (Khadayat *et al.*, 2020). α -amilase adalah hasil sekretorik dari pankreas dan kelenjar saliva yang bertanggung jawab untuk hidrolisis awal karbohidrat kompleks menjadi campuran oligosakarida dan sakarida di mukosa usus, selanjutnya dipecah lebih lanjut menjadi glukosa secara langsung di usus kecil (Oyedemi *et al.*, 2017; Quan *et al.*, 2019). Penghambatan aktivitas α -glukosidase dapat memperlambat proses pencernaan dan

penyerapan karbohidrat dengan menghambat aktivitas glukosidase secara kompetitif, sehingga konsentrasi glukosa dalam darah dapat terkendali (Yin *et al.*, 2014).

Daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) telah diidentifikasi terkandung beberapa senyawa dari golongan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, terpenoid, fenol, dan steroid (Hadiroseyani *et al.*, 2007; Salsabila *et al.*, 2021). Kelompok senyawa yang mendominasi dalam ekstrak metanol daun kirinyuh ialah alkaloida, steroida dan saponin (Munte & Lubis, 2016). Komponen aktif daun kirinyuh yang telah berhasil diisolasi antara lain Genkwanin dan sakuranetin (Hung *et al.*, 2011). Tamarixetin, eupatlin, asam-p-kumarat dan asam-p-hidroksibenzoat (Phan *et al.*, 2001). Senyawa α -pinene, β -pinene, dan *germacrene-D* dalam daun *Chromolaena odorata* L. dapat berfungsi sebagai antioksidan (Owolabi *et al.*, 2010). Aktivitas antioksidan daun kirinyuh linier dengan aktivitas antidiabetes khususnya dalam penghambatan α -glukosidase (Putri & Fatmawati, 2019). Telah dilakukan secara *in vitro* melalui penghambatan aktivitas enzim α -amilase dan glukamilase menggunakan ekstrak etanol daun kirinyuh masing-masing menunjukkan nilai IC_{50} sebesar $3730,15 \pm 28,91$ ppm dan $2510,78 \pm 383,37$ ppm (Gaspersz *et al.*, 2022).

Studi *in silico* pada senyawa yang terkandung dalam daun kirinyuh sebagai anti-malaria, penyembuh luka pada jaringan kulit, dan pengobatan asam urat telah dilakukan menggunakan pendekatan penambatan molekular. Akan tetapi hingga saat ini, penelitian penambatan molekular terhadap senyawa yang terkandung dalam daun kirinyuh untuk penghambatan aktivitas enzim α -amilase dan α -glukosidase belum pernah dilakukan.

Penelitian secara *in silico* menggunakan pendekatan penambatan molekuler untuk inhibisi enzim α -amilase sebelumnya telah dilakukan dengan menggunakan ligan uji berupa α , β , dan γ -mangostin (Gaspersz & Sohilait, 2019).

METODE PENELITIAN

Perangkat keras (*hardware*)

Seperangkat komputer pribadi dengan spesifikasi prosesor Intel Core i3-6006U, 4 GB DDR3L Memory dan hardisk 1 TB HDD.

Perangkat lunak (*software*)

Perangkat lunak komputasi yang digunakan adalah AutoDock-Vina 1.1.2 (*The Scripps Research Institute*), Hyperchem 8.0, dan Discovery Studio 2021 Client.

Prosedur Penelitian

Preparasi reseptor dan ligan uji

Makromolekul α -amilase dan α -glukosidase diunduh dari situs Protein Data Bank (PDB) yaitu <http://www.rcsb.org>. Untuk penelitian ini data makromolekul yang diunduh adalah 4GQR untuk *Pancreatic alpha-amylase* (Williams et al., 2012) dan 3A4A untuk *Oligo-1,6-glucosidase* (Yamamoto et al., 2010) dalam bentuk PDB file (.pdb). Ligan uji yang digunakan adalah 19 komponen utama yang telah teridentifikasi dalam daun kirinyuh yang diunduh melalui situs pubchem yaitu <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> yang dapat terlihat pada Tabel 1. 19 komponen utama tersebut dioptimasi geometri menggunakan metode PM3.

Penambatan ligan uji pada reseptor

Ligan uji ditambatkan pada kedua reseptor yang telah tersedia ruang (*pocket/cavity*). Penambatan dilakukan dengan AutodockVina dengan ukuran grid untuk α -amilase ialah x, y,

z berturut-turut adalah 13,101, 14,828, 39,831 dengan dimensi *gridbox*-nya adalah $25 \times 25 \times 25$ dan ukuran grid untuk α -glukosidase ialah x, y, z berturut-turut adalah 21,243, -7,756, 24,341 dengan dimensi *gridbox*-nya adalah $10 \times 10 \times 10$. Hasil penambatan akan dianalisis dimana senyawa dengan energi terendah merupakan konformasi yang baik.

Evaluasi hasil penambatan

Hasil penambatan divisualisasikan melalui Discovery Studio 2021 Client. Parameter hasil penambatan yang dianalisis ialah afinitas ikatan reseptor dan ligan, residu asam amino yang berikatan dengan ligan uji dan jenis ikatan yang terjadi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penambatan α -amilase

Afinitas ikatan hasil penambatan molekuler diperoleh dua senyawa dari golongan flavonoid dengan nilai afinitas ikatan yang lebih kecil dibandingkan ligan standar (miresetin) sesuai Tabel 2 yaitu genkwanin dan sakuranetin dengan afinitas ikatan masing-masing sebesar -8,3 kkal/mol dan -8,1 kkal/mol. Selain nilai afinitas ikatan yang rendah, keduanya juga memiliki nilai konstanta inhibisi yang kecil yaitu sebesar $8,24165 \times 10^{-7} \mu\text{M}$ untuk genkwanin dan $1,15509 \times 10^{-6} \mu\text{M}$ untuk sakuranetin. Nilai afinitas ikatan yang diperoleh divalidasi oleh nilai RMSD dari kedua ligan uji tersebut masing-masing adalah 1,061 Å dan 1,072 Å. Dimana nilai RMSD yang baik adalah $\leq 2,0 \text{ \AA}$ Nilai RMSD hasil penambatan menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati posisi ligan standar.

Hasil penambatan terlihat bahwa selain genkwanin dan sakuranetin terdapat subscandenin dan isosakuranetin yang

memiliki nilai afinitas yang cukup tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa golongan flavonoid memiliki kemampuan yang baik dalam menghambat aktivitas α -amilase.

Golongan flavonoid sendiri memiliki jenis penghambatan yang kompetitif (Proença et al., 2019).

Tabel 1. Ligan-ligan uji

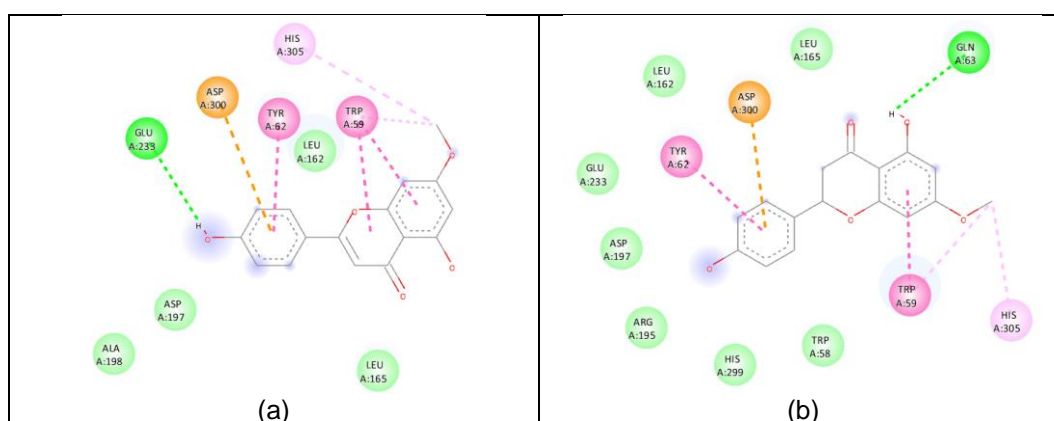
Nama Senyawa	Struktur 2D	Nama Senyawa	Struktur 2D
Genkwanin		Geijerene	
Sakuranetin		α -pinene	
4,6'-dihidroksi-2',3',4'-trimetoksi-chalcone		β -pinene	
Subskandenin		Pregeijerene	
Isosakuranetin		asam p-hidroksibenzoat	
5,7,2'-trihidroksi-6-metoksi-flavanon		(+)(-)-(E)-beta-kariofilen	
Eupatilin		β -copaen-4- α -ol	
Kuersetin		Asam p-kumarat	
Tamarixetin		(2S)-5,6,7,3',4'-Pentametoksi-flavanon	
Germacrene D			

Interaksi antara ligan uji dan reseptor dianalisis dengan menggunakan Discovery studio 2021 Client. Interaksi yang terjadi antara

setiap ligan uji dan residu asam amino terdapat pada Tabel 4. Interaksi yang terjadi antara genkwanin dan residu asam amino terdapat lima

ikatan hidrogen dan tiga ikatan van der waals yaitu GLU 233 (Ikatan hidrogen konvensional), TRP 59; TYR 62; ASP 300; HIS 305 (karbon hidrogen) dan LEU 165; ASP 197; ALA 198 (Ikatan van der waals) (Gambar 1). Interaksi yang terjadi antara sakuranetin dan residu asam amino terdapat lima ikatan hidrogen dan tujuh ikatan van der waals yaitu GLN 63 (Ikatan hidrogen konvensional), TRP 59; TYR 62; ASP 300; HIS 305 (Karbon Hidrogen) dan TRP 58; LEU 162; LEU 165; ARG 195; ASP 197; GLU 233; HIS 299 (Ikatan van der waals) (Gambar 1).

Terikatnya ligan pada sisi aktif khususnya dengan residu katalitik yaitu Asp197, Glu233, dan Asp300 dapat mencegah proses pengikatan substrat sehingga reaksi katalisis pemutusan ikatan glikosida oleh enzim terhambat (Williams *et al.*, 2012). Pada penambatan α -amilase dengan α , β , γ -mangostin menunjukkan jumlah gugus hidroksil dan gugus karbonil memiliki peranan penting dalam pembentukan ikatan hidrogen, sehingga dapat berdampak pada afinitas pengikatan ligan terhadap reseptor (Gaspersz & Sohilait, 2019).



Gambar 1. Residu asam amino dari (a) genkwanin dan (b) sakuranetin

Tabel 2. Hasil penambatan molekuler ligan standar dan ligan uji dengan reseptor α -amilase

No	Ligan	Afinitas ikatan (kkal/mol)	rmsd l.b. (Å)	rmsd u.b. (Å)	Ki (μ M)
1	Genkwanin	-8,3	0,074	1,061	$8,24165 \times 10^{-7}$
2	Sakuranetin	-8,1	0,206	1,072	$1,15509 \times 10^{-6}$
3	Miresetin (ligan standar)	-7,8	0,061	1,727	$1,91655 \times 10^{-6}$
4	Subscandenin	-7,7	0,148	1,021	$2,26893 \times 10^{-6}$
5	Isosakuranetin	-7,6	0,184	1,073	$2,6861 \times 10^{-6}$

Tabel 3. Hasil penambatan molekuler ligan standar dan ligan uji dengan reseptor α -glukosidase

No	Ligan	Afinitas ikatan (kkal/mol)	rmsd l.b. (Å)	rmsd u.b. (Å)	Ki (μ M)
1	Asam p-kumarat	-5,7	0,156	1,412	$6,635 \times 10^{-5}$
2	Asam p-hidroksibenzoat	-5,5	1,271	1,495	$9,29915 \times 10^{-5}$
3	α -D-glucopyranose (ligan standar)	-4,6	1,198	1,316	$4,24769 \times 10^{-4}$
4	Geijerene	-3,8	1,034	3,38	1638931×10^{-3}
5	β -pinene	-3,2	1,105	2,665	4511977×10^{-3}

Tabel 4. Perbandingan interaksi hasil penambatan antara ligan standar dan ligan uji

Protein	Senyawa	Interaksi dengan residu asam amino	
		Ikatan hidrogen	Van der Waals
α -amilase	<i>Myricetin</i> (Ligan standar)	Ikatan hidrogen: tidak ada; Karbon Hidrogen: TRP 59;	TRP 58; TYR 62; GLN 63; HIS 101; LEU 162; LEU 165; ARG 195; ASP 197; ALA 198; HIS 201; GLU 233; ILE 235; HIS 299; HIS 305
	Genkwanin	Ikatan hidrogen: GLU 233; Karbon Hidrogen: TRP 59; TYR 62; ASP 300; HIS 305	LEU 165; ASP 197; ALA 198
	Sakuranetin	Ikatan hidrogen : GLN 63; Karbon Hidrogen: TRP 59; TYR 62; ASP 300; HIS 305	TRP 58; LEU 162; LEU 165; ARG 195; ASP 197 GLU 233; HIS 299
α -glukosidase	α -D- <i>glucopyranose</i> (ligan standar)	Ikatan hidrogen: ARG 213; GLU 277; HIS 351; ASP 352; Karbon Hidrogen: Tidak ada	ASP 69; TYR 72; HIS 112; PHE 178; GLN 182; PHE 159; ASP 215; VAL 216; ARG 442; ARG 446
	<i>p-coumaric acid</i>	Ikatan hidrogen: HIS 112; GLN 182; ASP 352; Karbon Hidrogen: PHE 178; ASP 215; VAL 216	ASP 69; TYR 72; PHE 159; GLU 277; GLN 279; PHE 303; ARG 442
	<i>p-Hydroxybenzoic acid</i>	Ikatan hidrogen: GLU 277; GLN 279; ASP 352; Karbon Hidrogen: PHE 178; VAL 216	ASP 69; TYR 72; HIS 112; PHE 159; GLN 182; ARG 213; ASP 215; PHE 303; ARG 442

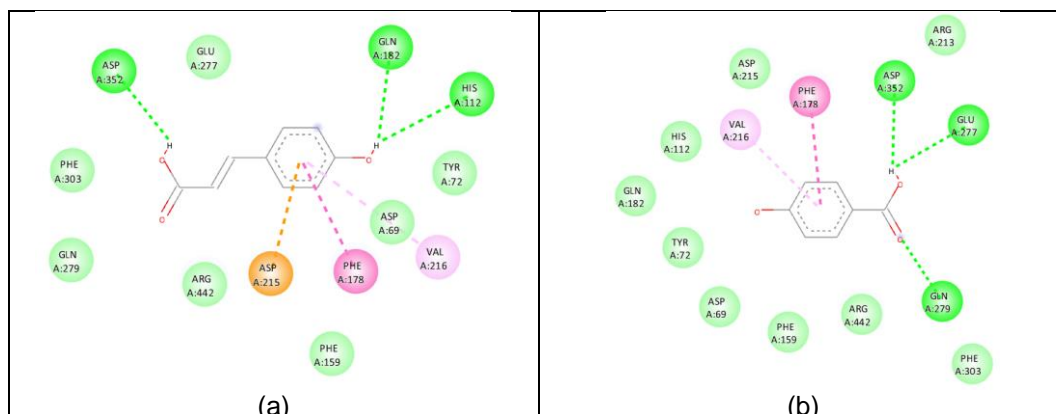
Penambatan α -glukosidase

Afinitas ikatan hasil penambatan molekuler diperoleh dua senyawa dari kelompok fenolik dengan nilai afinitas ikatan yang lebih kecil dibandingkan ligan standar (α -D-*glucopyranose*) sesuai Tabel 3, yaitu asam p-kumarat dan asam p-hidroksibenzoat dengan afinitas ikatan masing-masing -5,7 kkal/mol dan -5,5 kkal/mol. Selain nilai afinitas ikatan yang rendah, keduanya juga memiliki nilai konstanta inhibisi yang kecil, yaitu $6,635 \times 10^{-5}$ μ M untuk asam p-kumarat dan $9,29915 \times 10^{-5}$ μ M untuk asam p-hidroksibenzoat. Nilai afinitas ikatan yang diperoleh divalidasi oleh nilai RMSD dari kedua ligan uji tersebut masing-masing 1,412 Å dan 1,495 Å.

Interaksi yang terjadi antara asam p-kumarat dan residu asam amino terdapat enam ikatan hidrogen dan tujuh ikatan van der waals, yaitu HIS 112; GLN 182; ASP 352 (Ikatan hidrogen konvensional), PHE 178; ASP 215; VAL 216 (Karbon Hidrogen) dan ASP 69; TYR 72; PHE 159; GLU 277; GLN 279; PHE 303; ARG 442 (Ikatan van der waals) (Tabel 4, Gambar 2). Interaksi yang terjadi antara asam p-hidroksibenzoat dan residu asam amino terdapat lima ikatan hidrogen dan sembilan ikatan van der waals yaitu GLU 277; GLN 279; ASP 352 (Ikatan hidrogen konvensional), PHE 178; VAL 216 (Karbon Hidrogen) dan ASP 69; TYR 72; HIS 112; PHE 159; GLN 182; ARG 213; ASP 215; PHE 303; ARG 442 (Ikatan van

der waals) (Gambar 2). Terdapat tiga residu asam katabik yaitu Asp69, Gu277, dan Asp352

yang secara umum dapat membantu ikatan hidrogen dengan ligan (Yamamoto et al., 2010).



Gambar 2. Residu asam amino dari (a) asam p-kumarat dan (b) asam p-hidroksibenzoat

KESIMPULAN

Studi *in silico* menggunakan pendekatan penambatan molekuler terdapat senyawa yaitu genkwanin dan sakuranetin yang memiliki nilai afinitas yang tinggi dalam menghambat aktivitas enzim α -amilase dan terdapat dua senyawa yaitu asam p-kumarat dan asam p-hidroksibenzoat yang memiliki nilai afinitas yang tinggi dalam menghambat aktivitas enzim α -glukosidase. Akan tetapi masih diperlukannya pengujian lebih lanjut baik secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk melengkapi penelitian yang telah dilakukan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada pihak Diktiristek yang telah menjadi penyalur dana sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.

DAFTAR PUSTAKA

Gaspersz, N., Fransina, E. G., & Ngarbingan, A. R. (2022). Uji Aktivitas Penghambatan Enzim α -Amilase dan Glukoamilase dari Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.). *Jurnal Kimia Mulawarman*, 19(2), 51-57. <https://doi.org/10.30872/jkm.v19i2.1120>

Gaspersz, N., & Sohilit, M. R. (2019). Penambatan Molekuler α , β , dan γ -mangostin sebagai Inhibitor α - amylase Pankreas Manusia. *Indo. J. Chem. Res.*, 6(2), 59-66.

Hadiroseyani, Y., Hafifuddin, ., Alifuddin, M., & Supriyadi, H. (2007). Potential of *Chromolaena odorata* Leaf as A Cure of *Aeromonas hydrophila* on Giant Gouramy (*Osphronemus gouramy*). *Jurnal Akuakultur Indonesia*, 4(2), 139. <https://doi.org/10.19027/jai.4.139-144>

Hung, T. M., Cuong, T. D., Dang, N. H., Zhu, S., Long, P. Q., Komatsu, K., & Min, B. S. (2011). Flavonoid Glycosides from *Chromolaena odorata* Leaves and Their in Vitro Cytotoxic Activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 59(1), 129–131. <https://doi.org/10.1248/cpb.59.129>

Khadayat, K., Marasini, B. P., Gautam, H., Ghaju, S., & Parajuli, N. (2020). Evaluation of the alpha-amylase inhibitory activity of Nepalese medicinal plants used in the treatment of diabetes mellitus. *Clinical Phytoscience*, 6, 34. <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00179-8>

Munte, N., Sartini., dan Lubis, R. (2016). Skrining Fitokimia dan Antimikroba Ekstrak Daun Kirinyuh terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Biologi Lingkungan, Industri, Kesehatan*, 2(2), 132-140. <https://doi.org/10.31289/biolink.v2i2.803>

- Owolabi, M. S., Ogundajo, A., Yusuf, K. O., Villanueva, H. E., Tuten, J. A., & Setzer, W. N. (2010). Chemical Composition and Bioactivity of the Essential Oil of *Chromolaena odorata* from Nigeria. *Rec. Nat. Prod.*, 4(1), 72-78.
- Oyedemi, S. O., Oyedemi, B. O., Ijeh, I. I., Ohanyerem, P. E., Cooposamy, R. M., & Aiyegoro, O. A. (2017). Alpha-Amylase Inhibition and Antioxidative Capacity of Some Antidiabetic Plants Used by the Traditional Healers in Southeastern Nigeria. *The Scientific World Journal*, 2017, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/3592491>
- Phan, T.-T., Wang, L., See, P., Grayer, R. J., Chan, S.-Y., & Lee, S. T. (2001). Phenolic Compounds of *Chromolaena odorata* Protect Cultured Skin Cells from Oxidative Damage: Implication for Cutaneous Wound Healing. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 24(12), 1373–1379. <https://doi.org/10.1248/bpb.24.1373>
- Proença, C., Freitas, M., Ribeiro, D., Tomé, S. M., Oliveira, E. F. T., Viegas, M. F., Araújo, A. N., Ramos, M. J., Silva, A. M. S., Fernandes, P. A., & Fernandes, E. (2019). Evaluation of a flavonoids library for inhibition of pancreatic α -amylase towards a structure–activity relationship. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1), 577–588. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1558221>
- Putri, D. A., and Fatmawati, S. (2019). A New Flavanone as a Potent Antioxidant Isolated from *Chromolaena odorata* L. Leaves. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/1453612>
- Quan, N., Xuan, T., Tran, H.-D., Thuy, N., Trang, L., Huong, C., Andriana, Y., & Tuyen, P. (2019). Antioxidant, α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitory Activities and Potential Constituents of *Canarium tramdenum* Bark. *Molecules*, 24(3), 605. <https://doi.org/10.3390/molecules24030605>
- Salsabila, A., Harfiani, E., & Nugraha, Y. (2021). The effectivities of anti-diabetic of *Chromolaena odorata* L. in lowering blood sugar level: A systematic review. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 913(1), 012092. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/913/1/012092>
- Supriyono Pangribowo. (2020). *InfoDATIN*. Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Williams, L. K., Li, C., Withers, S. G., & Brayer, G. D. (2012). Order and Disorder: The Differential Structural Impacts of Myricetin and Ethyl Caffeate on Human Amylase, an Anti-Diabetic Target. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 10177–10186. <http://dx.doi.org/10.1021/jm301273u>
- Yamamoto, K., Miyake, H., Kusunoki, M., & Osaki, S. (2010). Crystal structures of isomaltase from *Saccharomyces cerevisiae* and in complex with its competitive inhibitor maltose: Crystal structure of isomaltase. *FEBS Journal*, 277(20), 4205–4214. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07810.x>
- Yin, Z., Zhang, W., Feng, F., Zhang, Y., & Kang, W. (2014). α -Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants. *Food Science and Human Wellness*, 3(3–4), 136–174. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2014.11.003>