

## UJI EKSTRAK ETANOL SERTA FRAKSI BUAH KEDABU (*Sonneratia ovata* Backer) SEBAGAI INHIBITOR ENZIM $\alpha$ - GLUKOSIDASE

### ACTIVITIES OF KEDABU FRUIT (*Sonneratia ovata* BACKER) ETHANOL EXTRACT AND FRACTION AS $\alpha$ -GLUCOSIDASE INHIBITOR

Rahma Dona<sup>1\*</sup>, Haiyul Fadhli<sup>1</sup>, Mustika Furi<sup>1</sup>, Tyasakti Viryana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prodi Farmasi, Sekolah  
Tinggi Ilmu Farmasi (STIFAR)  
Riau. Pekanbaru-Riau.  
Indonesia

Submitted: 12-11-2020

Revised: 08-01-2021

Accepted: 23-04-2021

Corresponding author:  
rahmadona@stifar-riau.ac.id

#### ABSTRAK

Salah satu pengujian aktivitas antidiabetes dilakukan melalui pengujian penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase. Tumbuhan *Sonneratia ovata* Backer termasuk ke dalam kelompok tanaman Mangrove yang telah dipergunakan secara tradisional dalam pengobatan. Pengujian aktivitas antidiabetes sampel buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) dilakukan melalui pengukuran daya hambat enzim  $\alpha$ -glukosidase secara *in vitro*. Sampel pengujian menggunakan ekstrak etanol (EE) dan 3 fraksi buah Kedabu. Hasil perhitungan nilai  $IC_{50}$  yang didapat pada EE sebesar 1.86  $\mu$ g/mL, hasil perhitungan nilai  $IC_{50}$  yang didapat pada fraksi *n*-heksan (FH) buah Kedabu adalah 193.32  $\mu$ g/mL, hasil perhitungan nilai  $IC_{50}$  yang didapat pada fraksi etil asetat (FE) buah Kedabu adalah 2.32  $\mu$ g/mL dan terakhir hasil perhitungan nilai  $IC_{50}$  fraksi air (FA) sebesar 2.29  $\mu$ g/mL. Kontrol positif pada penelitian ini yaitu Akarbose memperoleh hasil  $IC_{50}$  sebesar 0.75  $\mu$ g/mL. Berdasarkan hasil penelitian yang didapat, ekstrak etanol buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) sangat aktif berpotensi sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase, diikuti dengan fraksi air dan fraksi etil asetat, sedangkan sampel yang tidak aktif berpotensi yaitu pada fraksi *n*-heksan.

**Kata kunci:** Diabetes Mellitus, *Sonneratia ovata* Backer, inhibisi, enzim  $\alpha$ -glukosidase

#### ABSTRACT

One of the antidiabetic activity tests is carried out through inhibition testing of the  $\alpha$ -glucosidase enzyme. *Sonneratia ovata* Backer is a mangrove plant that has been used traditionally in medicine. The antidiabetic activity of the fruit samples of Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) was tested by measuring the inhibition of the  $\alpha$ -glucosidase enzyme *in vitro*. The test sample used ethanol extract (EE) and 3 fruit fractions of Kedabu. The calculation result of the  $IC_{50}$  value obtained at EE was 1.86  $\mu$ g / mL, the calculation result of the  $IC_{50}$  value obtained in the *n*-hexane (FH) fraction of Kedabu fruit was 193.32  $\mu$ g / mL, the calculation result of the  $IC_{50}$  value obtained in the ethyl acetate fraction (FE) of fruit Kedabu is 2.32  $\mu$ g / mL and finally the calculation result of the  $IC_{50}$  value of water fraction (FA) is 2.29  $\mu$ g / mL. The positive control in this study, Akarbose, obtained an  $IC_{50}$  result of 0.75  $\mu$ g / mL. Based on the results obtained, the ethanol extract of Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) fruit is very active and has the potential as an inhibitor of the  $\alpha$ -glucosidase enzyme, followed by the water fraction and ethyl acetate fraction, while the potentially inactive sample is in the *n*-hexane fraction.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, *Sonneratia ovata* Backer, inhibitory,  $\alpha$ -glucosidase enzyme.

## 1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit dimana tubuh tidak dapat menghasilkan cukup insulin (Singab *et al*, 2014). Diabetes termasuk permasalahan kesehatan yang banyak dialami masyarakat, dapat menyebabkan komplikasi akut atau kronis dan ini meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas (Surya *et al.*, 2014). Ada 2 tipe utama diabetes (I dan II), selain itu terdapat juga tipe diabetes gestasional, yang kemungkinan terjadi akibat kehamilan Diabetes tipe II merupakan jenis diabetes yang sering terjadi pada masyarakat, dan tipe diabetes lainnya (Patel

*et al*, 2012) Diabetes tipe II merupakan jenis diabetes yang sering terjadi pada masyarakat (Baynest, 2015).

Pemberian insulin dan obat antidiabetes oral merupakan cara terapi dalam pengobatan penyakit diabetes. Penurunan hiperglikemia postprandial merupakan target utama dalam pendekatan terapeutik pengobatan diabetes (Nair *et al*, 2013). Beberapa obat antidiabetes oral yang digunakan dalam menurunkan kadar gula darah seperti golongan induksi sekresi insulin contohnya glibenklamid, glimepiride dan glipizid memiliki efek hipoglikemia, tetapi agen penghambat  $\alpha$ -glukosidase seperti akarbose, voglibose dan miglitol tidak menimbulkan efek seperti hipoglikemi, tetapi mempunyai efek samping seperti perut kembung, *flatulence*, dan diare (Hermayudi & Ariyani, 2017). Penghambat  $\alpha$ -glukosidase terbukti aman dan baik dalam monoterapi maupun sebagai tambahan pada obat antidiabetes lainnya (Derosa & Maffioli, 2012). Pemanfaatan obat tradisional yang memiliki aktivitas menurunkan kadar gula darah obat saat ini merupakan pilihan yang banyak dilakukan di masyarakat. Disamping obat tradisional tersebut mudah didapat, harga yang relatif terjangkau dan dugaan mempunyai efek samping yang lebih kecil merupakan faktor penyebab pilihan masyarakat beralih ke pengobatan tradisional ini. Terdapat lebih dari 800 spesies tumbuhan dilaporkan memiliki efek hipoglikemik (Rosemary *et al*, 2014). Penelitian dalam menemukan senyawa aktif yang berpotensi dalam aktivitas diabetes harus terus dikembangkan dengan tujuan mendapatkan hasil terapeutik yang lebih baik (Elya *et al*, 2015).

Tanaman Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) termasuk ke dalam kelompok tanaman Mangrove yang telah dipergunakan secara tradisional dalam beberapa pengobatan, termasuk antidiabetes. Penelitian dari genus *Sonneratia* yaitu *Sonneratia caseolaris* telah diteliti aktivitas antidiabetesnya, diantaranya oleh Jariyah *et al* (2015) telah melakukan uji penurunan kadar glukosa darah hewan uji tikus secara *in vivo* dari ekstrak metanol buah *Sonneratia caseolaris* dimana sebelumnya hewan uji telah dilakukan induksi menggunakan Alloxan dengan berbagai konsentrasi yaitu 3%, 6%, 9%. Hasilnya menunjukkan bahwa pada konsentrasi 9% terdapat 53.05% penurunan konsentrasi glukosa darah (dari kadar glukosa awal 214.10 mg/dL menjadi 100.51 mg/dL) dibandingkan dengan pembandingnya yaitu glibenklamid sebesar 55.69%.

Pada penelitian lain, Ahmed *et al.*, (2010) juga telah melakukan uji penurunan kadar glukosa darah terhadap daun *Sonneratia caseolaris* secara *in vivo*. Hasil yang didapat selama 28 hari pengujian ternyata kadar glukosa darah dapat menurun secara signifikan. Berdasarkan hal tersebut, genus *Sonneratia* dapat dikatakan memiliki aktivitas antidiabetes, hal inilah yang mendasari peneliti ingin menguji aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dari genus *Sonneratia* lainnya, yaitu dari ekstrak etanol dan fraksi buah *Sonneratia ovata* Backer. Pengujian ini akan dilakukan secara *in vitro* melalui penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase menggunakan substrat *p*-NPG. Pengukuran dilakukan menggunakan *microplate reader* dengan panjang gelombang 410 nm (Nair *et al*, 2013)

## 2. METODE

### 2.1. Alat dan Bahan

#### Alat

Berikut adalah alat yang digunakan diantaranya satu set alat *rotary evaporator* (Buchi 461 *Water Bath*), blender, vial, spatel, neraca analitik (Precisa), pipet tetes, pinset, alat-alat gelas, inkubator, tube Eppendorf, *microplate reader 96 wells* (Berthold LB 941C).

#### Bahan

Berikut adalah bahan-bahan yang digunakan yaitu buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer), *n*-heksan, etil asetat, etanol, kloroform, enzim  $\alpha$ -glukosidase (sigma-aldrich), substrat *p*-NPG (sigma-aldrich), akarbose (sigma-aldrich), dimetilsulfoksida (DMSO) (sigma-aldrich), larutan buffer fosfat pH 7, Bovin Serum Albumin (BSA) (Merck), natrium karbonat (sigma-aldrich),

aquades, amoniak, asam klorida pekat, logam magnesium (Mg),  $\text{FeCl}_3$ , larutan asam sulfat 2N, norit, pereaksi Liebermann-Burchard, pereaksi Mayer.

## 2.2. Metode

### Pengambilan Sampel dan Identifikasi

Sampel buah Kedabu digunakan sebanyak 15 kg yang didapat dari Hutan Mangrove Dumai, Kelurahan Purnama, Kecamatan Dumai Barat. Sampel ini diidentifikasi di Laboratorium Botani Fmipa UR, Pekanbaru.

### Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Proses ekstraksi maserasi atau perendaman menggunakan etanol 96% dilakukan terhadap simpilisia buah Kedabu. Hasil maserasi dipekatkan dengan *vacuum rotary evaporator* suhu 40-50°C dengan tekanan vakum sebesar 175 mbar hingga diperoleh ekstrak kental etanol buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer), kemudian ekstrak etanol dikumpulkan dan ditimbang.

### Fraaksinasi Hasil Ekstrak Etanol Buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Sebanyak 22 g ekstrak kental etanol buah Kedabu kemudian dilarutkan dengan 50 mL *aquades*, kemudian ekstrak dipisahkan dengan menambahkan 50 mL pelarut *n*-heksan didalam corong pisah. Campuran larutan akan membentuk dua lapisan, yang atas (lapisan *n*-heksan) diambil dan dipekatkan dengan *rotary evaporator*. Sedangkan lapisan airnya ditambahkan kembali dengan *n*-heksan dengan prosedur yang sama (3-5 kali pengulangan). Lakukan prosedur yang sama menggunakan pelarut etil asetat dan dilakukan pemekatan.

### Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Skrining fitokimia yang dilakukan adalah pengujian secara kualitatif terhadap senyawa kandungan metabolit sekunder yang terdapat pada semua zat uji, ekstrak dan fraksi buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer). Masing-masing ekstrak dan fraksi ditambahkan 5 mL *aquades* dan kloroform kemudian dilakukan pemisahan dua lapisan tersebut. ke dua lapisan tersebut digunakan untuk mengidentifikasi metabolit sekunder yang ada. Untuk identifikasi alkaloid digunakan pereaksi Mayer, uji fenolik digunakan larutan besi (III) klorida, untuk uji flavonoid digunakan logam Mg dan beberapa tetes  $\text{HCl}_{(p)}$ , uji saponin dilakukan dengan pengocokan kuat, sedangkan uji terpenoid dan steroid menggunakan pereaksi *Lieberman-Bouchard*.

### Uji Inhibisi Enzim $\alpha$ -Glukosidase

#### Penyiapan Larutan Pereaksi

Larutan pereaksi yang digunakan antara lain: lart. buffer fosfat pH 7, natrium karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 0,1 M, larutan enzim  $\alpha$ -glukosidase 0.2 unit dan substrat (*p*-NPG) 20 mM

#### Penyiapan Sampel

Larutan induk dari ekstrak etanol dan fraksi zat uji masing-masing dibuat konsentrasi 1000 ppm menggunakan pelarut DMSO, lalu diencerkan dengan DMSO sehingga didapat beberapa konsentrasi yaitu 500 ppm, 250 ppm, 125 ppm, 62.5 ppm dan 31.25 ppm.

#### Uji inhibisi Enzim $\alpha$ -Glukosidase secara *in vitro*

- a. Pengujian Blanko (B1) dan Blanko Kontrol (Bo)

Sebagai blanko, 10  $\mu\text{L}$  DMSO dicampurkan dengan 40  $\mu\text{L}$  buffer fosfat (pH 7), 25  $\mu\text{L}$  *p*-NPG 20 mM dalam pada *microplate reader 96 well*, kemudian diinkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C. Setelah itu ditambahkan 25  $\mu\text{L}$   $\alpha$ -glukosidase (0.2 U/mL) lalu diinkubasi kembali selama 30 menit suhu 37°C. Reaksi dihentikan dengan penambahan 100  $\mu\text{L}$   $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,1 M lalu absorbansi *p*-nitrofenol diukur pada  $\lambda$  410 nm. Untuk pengujian blanko kontrol dilakukan prosedur yang sama dengan pengujian blanko tetapi enzim digantikan dengan 65  $\mu\text{L}$  buffer fosfat (pH 7).

- b. Pengujian Sampel (S1) dan Kontrol Sampel (S0)

10  $\mu\text{L}$  sampel 1000 ppm ditambahkan dengan 40  $\mu\text{L}$  buffer fosfat (pH 7), 25  $\mu\text{L}$  *p*-NPG 20 mM kemudian diinkubasi, kemudian ditambahkan 25  $\mu\text{L}$  enzim  $\alpha$ -glukosidase (0,2 U/mL)

lalu diinkubasi kembali ½ jam suhu 37°C. Reaksi dihentikan dengan penambahan lart Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> lalu absorbansi dari *p*-nitrofenol diukur pada λ 410 nm dengan *microplate reader*. Dilakukan pengujian yang sama pada serial konsentrasi 500 ppm, 250 ppm, 125 ppm, 62,5 ppm dan 31.25 ppm. Untuk pengujian kontrol sampel digunakan prosedur yang sama dengan pengujian sampel tetapi enzim digantikan dengan 65 µL buffer fosfat (pH 7). Untuk pengujian blanko digunakan DMSO dengan prosedur yang sama dengan pengujian sampel. Sebagai kontrol positif, digunakan akarbose dengan prosedur yang sama seperti pada prosedur sampel.

### Analisa Data

Persen hambatan (persen inhibisi) dihitung dengan menggunakan persamaan:

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{(B_1 - B_0) - (S_1 - S_0)}{(B_1 - B_0)} \times 100\% \quad (1)$$

Keterangan:

B<sub>0</sub> = Absorban blanko kontrol (Absorbansi blanko/kontrol tanpa enzim dan sampel)

B<sub>1</sub> = Absorban blanko (berisi enzim tanpa sampel)

S<sub>1</sub> = Absorban sampel (berisi sampel dan enzim)

S<sub>0</sub> = Absorban sampel kontrol (Absorbansi sampel tanpa enzim)

Nilai persen inhibisi digunakan untuk mendapatkan persamaan regresi linear antara konsentrasi (pada sumbu x) dan % inhibisi (pada sumbu y). Berdasarkan persamaan tersebut, dapat dihitung nilai IC<sub>50</sub> (nilai konsentrasi dari sampel untuk melihat kemampuan dalam menghambat aktivitas enzim α-glukosidase sebesar 50%)

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengujian skrining fitokimia yang dilakukan terhadap senyawa kandungan metabolit sekunder yang terkandung pada ekstrak etanol, fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Jenis Kandungan Kimia Metabolit Sekunder yang Terdapat pada Sampel Buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Sampel buah <i>Sonneratia ovata</i> Backer	Kandungan Kimia Metabolit Sekunder					
	Alkaloid	Flavonoid	Fenolik	Steroid	Terpenoid	Saponin
Ekstrak etanol	-	+	+	-	-	+
Fraksi <i>n</i> -Heksan	-	-	-	-	-	+
Fraksi Etil Asetat	-	+	-	-	-	+
Fraksi Air	-	+	+	-	-	+

Keterangan: (-): tidak mengandung metabolit sekunder

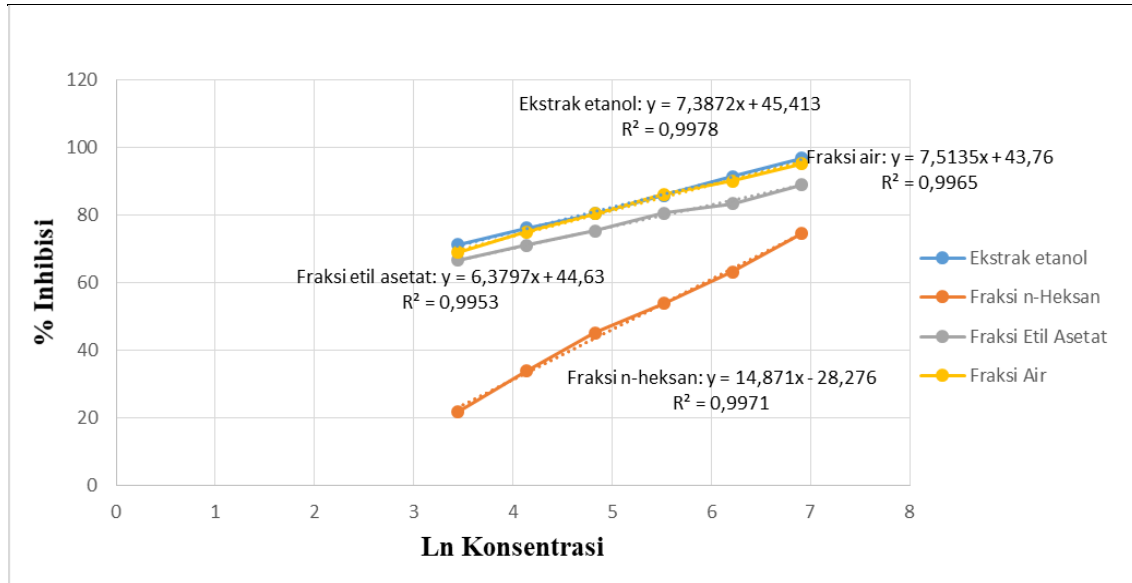
(+): adanya kandungan metabolit sekunder

Hasil uji aktivitas penghambatan terhadap enzim α-glukosidase yang didapatkan dari persamaan regresi linear antara ln konsentrasi dan persen inhibisi dari sampel ekstrak etanol, fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) dapat dilihat berdasarkan nilai IC<sub>50</sub> Gambar 1. Sebagai kontrol positif digunakan akarbose. Dari hasil perhitungan persen inhibisi dari ekstrak etanol dan fraksi buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) (Tabel 2) menunjukkan bahwa efek penghambatan (% inhibisi) tertinggi ditunjukkan oleh ekstrak etanol pada konsentrasi 1000 ppm dengan persen inhibisi sebesar 96.88%, artinya ekstrak etanol buah Kedabu dapat menghambat kerja enzim α-glukosidase sebesar 96.88%.

Tabel 2. Hasil penghambatan (% inhibisi) pada sampel buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Konsentrasi sampel (µg/mL)	Ln konsentrasi	Persen inhibisi yang dihasilkan sampel buah Kedabu ( <i>Sonneratia ovata</i> Backer)			
		Ekstrak Etanol	Fraksi <i>n</i> -Heksan	Fraksi Etil Asetat	Fraksi Air
1000	6.907	96.887	74.462	89.016	95.194
500	6.214	91.35	63.157	83.34	90.16
250	5.521	85.766	53.821	80.64	86.132

125	4.828	80.411	45.125	75.331	80.32
62,5	4.135	76.201	33.775	70.983	75.057
31.25	3.442	71.212	21.693	66.544	68.97



Gambar 1. Aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dari sampel ekstrak etanol, fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) dengan varian konsentrasi

Berdasarkan hasil perhitungan nilai  $IC_{50}$  (Tabel 3) yang didapat dari sampel buah Kedabu baik ekstrak dan fraksi, didapat nilai ekstrak etanol memiliki nilai  $IC_{50}$  paling baik yaitu sebesar 1.86 ppm, diikuti dengan nilai  $IC_{50}$  dari fraksi air dan etil asetat yaitu 2.29 ppm dan 2.32 ppm, sedangkan pada fraksi *n*-heksan nilai  $IC_{50}$  nya jauh lebih besar yaitu sebesar 193.17 ppm. Pada kontrol positif akarbose didapat nilai  $IC_{50}$  sebesar 0.75 ppm. Armawan et al., (2010) menyatakan bahwa ekstrak yang memiliki aktivitas antidiabetes sangat aktif jika nilai  $IC_{50} < 10$  ppm, sedangkan tergolong aktif dan tidak aktif jika nilai  $IC_{50}$  berturut-turut 10-100 ppm dan  $> 100$  ppm. Berdasarkan hal itu, dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol, fraksi air dan fraksi etil asetat buah Kedabu memiliki aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase yang sangat aktif dibandingkan fraksi *n*-heksan yang tergolong tidak aktif.

Tabel 3. Nilai  $IC_{50}$  ekstrak etanol, fraksi buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) dan akarbose

Sampel dan kontrol positif	Nilai $IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
Ekstrak Etanol	1.86
Fraksi <i>n</i> -Heksan	193.17
Fraksi Etil Asetat	2.32
Fraksi Air	2.29
Akarbose	0.75

Tingginya bioaktivitas antidiabetes ekstrak etanol buah Kedabu diduga karena adanya senyawa aktif metabolit sekunder dari flavonoid yang terkandung dari hasil uji skrining fitokimia buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer). Flavonoid dapat diduga sebagai agen antidiabetes, yaitu flavonoid glikosida. Flavonoid alami banyak memainkan peran penting dalam pencegahan diabetes dan komplikasinya (Chang et al, 2012). Flavonoid memiliki efek penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase melalui reaksi hidroksilasi dan substitusi pada cincin flavonoid (Proença et al., 2017). Selain itu pengaruh gugus fungsi seperti gugus hidroksi sebagai donor ikatan hidrogen akan meningkatkan aktivitas penghambatan pada flavonoid (Kumar et al, 2010).

#### 4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa aktivitas penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase dari sampel buah Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) yang sangat aktif

terdapat pada ekstrak etanol, diikuti dengan fraksi air, kemudian fraksi etil asetat dengan nilai  $IC_{50} < 10$  ppm dan yang tidak aktif terdapat pada fraksi *n*-heksan karena memiliki nilai  $IC_{50} > 100$  ppm.

## 5. KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini.

## 6. DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, R., Moushumi, S. J., Ahmed, H., Ali, M., Haq, W. M., Jahan, R., & Rahmatullah, M. (2010). Serum Glucose and Lipid Profiles in Rats Following Administration Of *Sonneratia caseolaris* (L.) Engl. (*Sonneratiaceae*) Leaf Powder in Diet. *Advances in Natural and Applied Sciences*, 4(2), 171–174.
- Armawan, A., Hanafi, M., Abbas, J., Dewi, R. T., Ernawati, T., Sugiwati, S., Taufik, R. (2010). Isolasi, Karakterisasi dan Elusidasi Senyawa Bioaktif Antidiabetes Dari Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lam) Pers.). *Serpong: Pusat Penelitian Kimia Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia*.
- Baynest, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 6(5), 1–9. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000541>
- Chang, L., Li, C., Qin, N., Jin, M., & Duan, H. (2012). Synthesis and Antidiabetic Activity of 5, 7-Dihydroxyflavonoids and Analogs. *Chemistry & Biodiversity*, 9(1), 162–169.
- Derosa, G., & Maffioli, P. (2012).  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Archives of medical science: AMS*, 8(5), 899.
- Elya, B., Handayani, R., Sauriasari, R., Hasyati, U. S., Permana, I. T., & Permatasari, Y. I. (2015). Antidiabetic activity and phytochemical screening of extracts from Indonesian plants by inhibition of alpha amylase, alpha glucosidase and dipeptidyl peptidase IV. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 18(6), 279.
- Hermayudi, H., & Ariyani, A. P. (2017). *Metabolik Endokrin*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Jariyah, Widjanarko, S. B., Yuniarta, & Estiasih, T. (2015). Hypoglycemic Effect of Pedada (*Sonneratia caseolaris*) Fruit Flour (PFF) in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *International Journal of PharmTech Research*, 7(1), 31–40.
- Kumar, V., Kumar, S., & Rani, P. (2010). Pharmacophore Modeling and 3D-QSAR Studies on Flavonoids as  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors. *Der Pharma Chemica*, 2(4), 324–335.
- Nair, S. S., Kavrekar, V., & Mishra, A. (2013). In vitro studies on alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts. *European Journal of Experimental Biology*, 3(1), 128–132.
- Patel, D. K., Kumar, R., Laloo, D., & Hemalatha, S. (2012). Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(5), 411–420.
- Proença, C., Freitas, M., Ribeiro, D., Oliveira, E. F. T., Sousa, J. L. C., Tomé, S. M., Fernandes, E. (2017).  $\alpha$ -Glucosidase Inhibition by Flavonoids: An In Vitro and In Silico Structure–Activity Relationship Study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 1216–1228. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1368503>
- Rosemary, Rosidah, & Haro, G. (2014). Antidiabetic Effect of Roselle Calyces Extract (*Hibiscus sabdariffa* L.) in Streptozotocin Induced Mice. *International Journal of PharmTech Research*, 6(5), 1703–1711.
- Singab, A. N., Youssef, F. S., & Ashour, M. L. (2014). Medicinal plants with potential antidiabetic activity and their assessment. *Med Aromat Plants*, 3(151), 2167–0412.
- Surya, S., Salam, A. D., Tomy, D. V., Carla, B., Kumar, R. A., & Sunil, C. (2014). Diabetes Mellitus and Medicinal Plants-A Review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(5), 337–347. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60585-5](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60585-5)