

# Uji Aktivitas Ekstrak Air Daun Singawalang (*Petiveria alliacea* L.) terhadap Enzim $\alpha$ -Glukosidase

Munawarohthus Sholikhah<sup>1\*</sup>, Meta Yunita Primayanti<sup>1</sup>, Wahyu Fitriana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat

\*E-mail korespondensi: mona.farmasi@istn.ac.id

## ABSTRAK

Singawalang (*Petiveria alliacea* L.) adalah tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional dan telah terbukti secara preklinis sebagai obat diabetes melitus. Akarbose adalah salah satu obat oral antidiabetes yang mempunyai mekanisme kerja menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase oleh ekstrak air daun singawalang serta ekstrak kombinasi daun singawalang dengan akarbose. Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu reaksi enzimatik secara *in vitro*. Hasil percobaan, menunjukkan bahwa ekstrak air dan kombinasi ekstrak air daun singawalang-akarbose tidak memiliki aktivitas inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase sedangkan untuk akarbose memiliki nilai  $IC_{50}$  0,246  $\mu$ g/mL. Dari hasil diatas dapat disimpulkan bahwa ekstrak air daun singawalang maupun kombinasi dari ekstrak air daun singawalang dengan akarbose tidak memiliki potensi dalam menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase.

**Kata kunci:** akarbose,  $\alpha$ -glukosidase,  $IC_{50}$ , *Petiveria alliacea* L.

## Activity Test of Infused Singawalang Leaf (*Petiveria alliacea* L.) towards $\alpha$ -Glukosidase

### ABSTRACT

Singawalang (*Petiveria alliacea* L.) leaves is a plant commonly used in traditional medicine. This plant has proven pre-clinically as antidiabetic drugs. Acarbose which is known as oral antidiabetic prevents the activation of the  $\alpha$ -glucosidase enzyme. This study is to determine the potential inhibition of the  $\alpha$ -glucosidase enzyme by singawalang leaves water extract and a combination of acarbose-singawalang extracts. Investigation method used in this study is an enzymatic reaction *in vitro*. The experiment result shows there is no activity of inhibition of those extract towards the  $\alpha$ -glucosidase enzyme, although the acarbose water extract has an  $IC_{50}$  value of 0.246  $\mu$ g / ml. The conclusion of this study that is water extract of singawalang leaves and the combination of acarbose and water extract of singawalang leaves do not show effective potential to inhibit the  $\alpha$ -glucosidase enzyme.

**Keywords:** acarbose,  $\alpha$ -glucosidase,  $IC_{50}$ , *Petiveria alliacea* L.

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan kenaikan kadar gula darah (*American Diabetes Association*, 2004). Pengobatan diabetes melitus dapat dilakukan dengan pemberian insulin, obat herbal dan obat hipoglikemik oral (Wadkar *et al.*, 2008). Akarbose adalah salah satu jenis dari golongan obat diabetes oral. Mekanisme kerja obat ini yaitu menghambat aktivitas  $\alpha$ -glukosidase yang berperan dalam konversi karbohidrat menjadi glukosa (Hanefeld *et al.*, 2003).

Penggunaan obat-obat sintetik seperti akarbose dapat mengganggu gastrointestinal seperti perut kembung, diare, mual dan muntah. Sehingga tidak sedikit dari masyarakat yang beralih menggunakan obat herbal

(Hanefeld *et al.*, 2004). Selain mengurangi efek samping dari obat-obat sintetik, obat-obat bahan alam juga relatif murah. Tanaman yang telah diteliti memiliki efek hipoglikemik pada tikus diabetes adalah daun singawalang (*Petiveria alliacea* L.). Menurut beberapa penelitian yang telah dilakukan, tanaman singawalang memiliki potensi sebagai antidiabetes (Susilawati *et al.*, 2017). Tanaman singawalang telah diteliti memiliki efek hipoglikemik pada tikus diabetes dengan dosis 90 mg/kgbb dan 360 mg/kgbb (Mustika *et al.*, 2017).

Berdasarkan hasil survei yang telah dilakukan mengenai analisis penggunaan obat herbal pada penderita diabetes di beberapa rumah sakit di wilayah Jakarta menyatakan bahwa sebanyak 33,33% penderita diabetes mengkonsumsi obat herbal bersamaan dengan obat oral antidiabetes. Hal ini dimaksudkan untuk mendapatkan efek pengobatan terbaik (Rahawati & Fitriani, 2016).

Sebelumnya telah dilakukan penelitian tentang kombinasi antara obat bahan herbal dengan sintetis yaitu kombinasi antara ekstrak teh hijau (GTE), polifenol teh hijau (GTP) atau *epigallocatechin gallate* (EGCG) dengan akarbosa secara *in vitro* yang menunjukkan adanya efek sinergis dalam peningkatan daya inhibisi terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase (Gao et al., 2013).

Berdasarkan beberapa penelitian di atas maka pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase oleh ekstrak air daun singawalang (*Petiveria alliacea* L.) serta kombinasinya dengan akarbosa secara *in vitro* menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase ekstrak air daun singawalang maupun kombinasi antara ekstrak dengan akarbosa

## METODOLOGI PENELITIAN

**Bahan.** Serbuk daun singawalang (Balai Materia Medika Malang), enzim  $\alpha$ -glukosidase, akuades, akarbosa, para-nitrofenil-alfa-D-glukopiranosida (PNPG) (Sigma-Aldrich), dimetil sulfoksida (DMSO), natrium karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), dikalium fosfat ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ), kafein, ekstrak daun teh, sabun, dexamethason<sup>®</sup>, kuersetin, larutan NaOH 1N, pereaksi Mayer, pereaksi Dragendorff, Pereaksi Bouchardat, larutan HCl 2N, larutan Besi (III) Klorida 1%, larutan  $\text{NaNO}_2$  5%, larutan  $\text{AlCl}_3$  10%, Eter,  $\text{CHCl}_3$ , larutan  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , pereaksi Liebermann-Burchard, larutan heksametilentramin (HMT) 0,5%, larutan HCl 25% dan larutan asetat glasial 5% dalam metanol.

**Pembuatan Ekstrak Infusa.** Sebanyak 200 g daun singawalang ditimbang lalu dimasukkan ke dalam panci infusa dan ditambahkan 2 liter akuades, kemudian direbus pada suhu 90°C selama 15 menit sambil diaduk. Setelah itu disaring selagi masih panas dengan menggunakan kain flanel (Kemenkes, 1979). Filtrat dipisahkan di cawan penguap di atas *water bath* kemudian dikeringkan menggunakan *freeze dryer* hingga diperoleh ekstrak kering daun singawalang.

**Skrining Fitokimia.** Uji skrining fitokimia dari ekstrak daun singawalang menggunakan prosedur standar untuk mengidentifikasi alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan steroid/triterpenoid (Kemenkes, 1977).

**Uji Total Flavonoid.** Larutan ekstrak dilakukan pengukuran 30 menit setelah penambahan  $\text{AlCl}_3$ , menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 425 nm dengan pembanding kuersetin.

### Uji Penghambatan $\alpha$ -Glukosidase

#### a. Pengujian Kontrol Negatif

Larutan dapar fosfat pH 7 sebanyak 50  $\mu\text{L}$  ditambahkan dengan 10  $\mu\text{L}$  larutan dimetil sulfoksida (DMSO), 25  $\mu\text{L}$  p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida dengan konsentrasi 10 mM. Kemudian tambahkan larutan dapar fosfat 25 mL untuk mencukupi volume. Campuran diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C. Setelah masa inkubasi selesai, ditambahkan 100 mL  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,2 M.

Larutan kemudian diukur absorbansinya dengan *microplate reader* pada panjang gelombang 410 nm (Desmiaty et al., 2014).

#### b. Pengujian Kontrol Positif

Larutan dapar fosfat pH 7 sebanyak 50  $\mu\text{L}$  ditambahkan ke dalam 10  $\mu\text{L}$  larutan akarbosa yang masing-masing konsentrasinya 0,1  $\mu\text{g/mL}$ , 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , 1  $\mu\text{g/mL}$ , 5  $\mu\text{g/mL}$  dan 10  $\mu\text{g/mL}$ . Sebanyak 25  $\mu\text{L}$  p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida dengan konsentrasi 10 mM dan enzim  $\alpha$ -glukosidase 25  $\mu\text{L}$  ditambahkan ke larutan dapar fosfat yang telah disiapkan. Campuran diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C. Setelah masa inkubasi selesai, ditambahkan 100  $\mu\text{L}$   $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,2 M. Larutan sampel diukur absorbansinya dengan *microplate reader* pada panjang gelombang 410 nm (Desmiaty et al., 2014).

#### c. Pengujian Ekstrak Infusa

Larutan dapar fosfat pH 7 sebanyak 50  $\mu\text{L}$  ditambahkan ke dalam 10 mL larutan sampel (ekstrak) yang masing-masing konsentrasinya 6,25  $\mu\text{g/mL}$ , 12,5  $\mu\text{g/mL}$ , 25  $\mu\text{g/mL}$ , 50  $\mu\text{g/mL}$ , dan 100  $\mu\text{g/mL}$ . Kemudian dilakukan penambahan 25  $\mu\text{L}$  p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida dengan konsentrasi 10 mM dan 25  $\mu\text{L}$  larutan enzim dengan konsentrasi 0,04 U/mL. Campuran diinkubasi selama selama 30 menit pada suhu 37°C. Setelah masa inkubasi selesai, kemudian ditambahkan 100  $\mu\text{L}$   $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,2 M. Larutan sampel kemudian diukur absorbansinya dengan *microplate reader* pada panjang gelombang 410 nm (Meila & Noraini, 2017).

#### d. Uji Penghambatan Enzim $\alpha$ -Glukosidase Kombinasi Akarbosa dengan Ekstrak Infusa

Larutan kombinasi dibuat dengan cara mengkombinasikan antara sejumlah ekstrak daun singawalang dan akarbosa. Kombinasi persen yang digunakan adalah akarbosa:ekstrak (75:25) dan akarbosa:ekstrak (50:50)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Skrining fitokimia

Uji skrining fitokimia merupakan uji kualitatif untuk mengetahui senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman. Prinsip dasarnya adalah reaksi pengujian warna dengan suatu reaksi warna. Senyawa fitokimia yang diidentifikasi meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan steroid/triterpenoid. Uji skrining fitokimia dilakukan pada kontrol positif, serbuk daun singawalang dan ekstrak air daun singawalang (*Petiveria alliacea* L.). Berikut hasil pengujian skrining fitokimia (Tabel 1.)

**Tabel 1.** Hasil uji skrining fitokimia ekstrak air daun singawalang

Golongan senyawa aktif	Serbuk	Ekstrak air	Kontrol Positif
Alkaloid	-	-	+
Flavonoid	-	+	+
Tanin	-	-	+
Saponin	+	+	+
Steroid/Triterpenoid	-	+	+

Keterangan:

(+): ditemukan senyawa dalam ekstrak

(-): tidak ditemukan senyawa dalam ekstrak

### Uji Flavonoid Total

Penentuan kadar total flavonoid ekstrak daun singawalang menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 425 nm (Kemenkes, 2000). Total flavonoid dinyatakan dalam persen bobot per bobot (% b/b). Persen bobot per bobot merupakan jumlah gram zat dalam 100 gram larutan atau campuran (Sulaksono & Syamsudin, 2012). Tahapan analisis diawali dengan hidrolisis menggunakan metode refluks untuk memutus ikatan gula dengan flavonoid. Flavonoid dalam bentuk aglikon kemudian dipisahkan dari gula melalui partisi cair-cair dan dikompleks dengan  $AlCl_3$ . Kandungan total flavonoid diukur berdasarkan pembentukan senyawa reaksi antara fraksi etil asetat dan  $AlCl_3$  dalam larutan asetat glasial (Wahyuni et al., 2018). Prinsip penetapan flavonoid dengan menggunakan  $AlCl_3$  adalah terjadinya pembentukan kompleks antara aluminium klorida dengan gugus keto pada atom C-4 dan gugus hidroksi pada atom C-3 atau C-5 yang bertetangga dari golongan flavon dan flavonol.  $AlCl_3$  akan bereaksi dengan gugus keto pada C-4 dan gugus OH pada C-3 atau C-5 pada senyawa flavon atau flavonol membentuk senyawa kompleks yang stabil. Metode ini dapat digunakan untuk menentukan jumlah flavonoid golongan flavon dan flavonol. Pada uji total flavonoid ini digunakan kuersetin sebagai pembanding karena kuersetin merupakan flavonoid golongan flavonol (Azizah et al., 2017).

Dari hasil penetapan kadar flavonoid total ekstrak daun singawalang yang dilakukan dengan menggunakan  $AlCl_3$ , diperoleh kadar flavonoid total yang rendah, yaitu sebesar 0,07731 % b/b. Dalam penelitian ini, kadar flavonoid rendah diduga disebabkan karena senyawa yang terdapat dalam ekstrak terurai akibat adanya pemanasan dari metode refluks sehingga menyerap radiasi dalam jumlah kecil pada panjang gelombang 425 nm (Sulaksono & Syamsudin, 2012). Besarnya kadar flavonoid suatu ekstrak berpengaruh terhadap aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase karena flavonoid diketahui dapat menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase (Gu et al., 2015).

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

Uji aktivitas penghambatan ini menggunakan larutan enzim dengan konsentrasi 0,04 U/mL dan konsentrasi larutan substrat 0,2 M. Pengamatan aktivitas dari ekstrak dilakukan dengan cara membandingkan antara sampel (ekstrak) dan blanko. Kemudian, dilakukan pengukuran produk reaksi antara  $\alpha$ -glukosidase sebagai enzim pengkatalisis dan *p*-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida

sebagai substrat. Pengukuran dilakukan pada panjang gelombang maksimum yaitu 410 nm. Pengujian standar akarbose dilakukan terlebih dahulu. Hal ini bertujuan agar dapat membandingkan antara  $IC_{50}$  akarbose dan  $IC_{50}$  sampel (ekstrak). Akarbose dipilih sebagai pembanding karena akarbose merupakan obat antidiabetes yang bekerja dalam menghambat  $\alpha$ -glukosidase (Sugiwati et al., 2009). Pengukuran absorbansi dilakukan menggunakan metode spektrofotometri dengan *ELISA reader*. Persamaan regresi linier antara log konsentrasi ekstrak dan daya inhibisi digunakan untuk menentukan nilai  $IC_{50}$ . Aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase yang dapat dihambat sebesar 50% oleh inhibitor disebut dengan  $IC_{50}$ . Penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase semakin baik jika nilai  $IC_{50}$  semakin kecil (Mohan et al., 2013).

**Tabel 2.** Aktivitas inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase dari ekstrak air daun singawalang dan akarbose

	Konsentrasi (ppm)	Inhibisi (%)
Ekstrak Air Singawalang	6,25	1,65
	12,5	-0,955
	25	-1,718
	50	-5,47
Akarbose	100	-8.383
	0,1	30,196
	0,5	65,037
	1	76,835
	5	91,504
	10	93,521

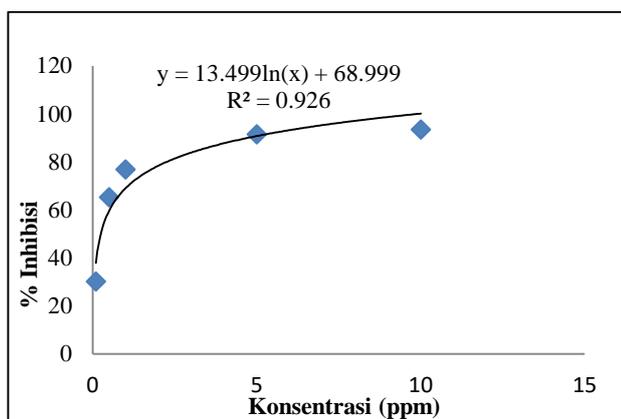
Persen inhibisi ditentukan dari besarnya pembacaan serapan substrat *p*-nitrofenol oleh *microplate reader* yang dilengkapi dengan detektor UV-Vis. Semakin tinggi nilai serapan *p*-nitrofenol, ditandai dengan warna tetap berwarna kuning. Hal ini mengindikasikan rendahnya kemampuan senyawa uji (akarbose atau ekstrak daun singawalang) dalam menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase untuk menghidrolisis substrat, sehingga daya inhibisinya semakin rendah.

Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa sebagai standar pembanding dari uji aktivitas inhibisi  $\alpha$ -glukosidase, akarbose memiliki daya hambat 30,196% pada kadar 0,1 ppm. Kadar pada 5 ppm menghasilkan daya hambat sebesar 91,504%. Nilai penghambatan ini jika dibandingkan pada ekstrak air daun singawalang pada kadar 6,25 ppm, hanya mampu menghambat sebesar 1,65%. Kadar lebih rendah dari 6,25 ppm tidak menunjukkan aktivitas inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase, dengan nilai negatif. Ekstrak air daun singawalang dikategorikan tidak aktif sebagai antidiabetes pada kadar uji. Hal ini dikarenakan untuk memenuhi kaidah keaktifan zat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase, harus melebihi angka persentase 50% (Pratiwi, 2017).

Laporan penelitian oleh Phan et al. (2013) menyebutkan bahwa komponen flavonoid dari ekstrak air *Epimedium brevicornum* memberikan penghambatan kuat dan spesifik terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase (Phan et

al., 2013). Ketidak-aktifan sampel sebagai antidiabetes pada penelitian ini diduga karena kandungan flavonoid belum mencukupi untuk menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase. Kadar uji yang lebih tinggi menjadi salah satu perencanaan pada riset selanjutnya dalam mengevaluasi aktivitas ekstrak air daun singawalang terhadap  $\alpha$ -glukosidase.

Akarbose bertindak sebagai kontrol positif. Data absorbansi selanjutnya dapat dibuat dalam bentuk grafik hubungan aktivitas inhibisi dengan konsentrasi akarbose, dengan persentase aktivitas inhibisi sebagai sumbu Y dan konsentrasi sampel sebagai sumbu X. Untuk sampel tidak dapat dibuat dalam bentuk grafik karena mempunyai nilai presentasi inhibisi yang negatif, sehingga  $IC_{50}$  tidak dapat dihitung.



**Gambar 1.** Grafik hubungan antara aktivitas inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase dengan konsentrasi akarbose

Dari hasil persamaan regresi linear yang ditunjukkan dari grafik di atas didapatkan nilai  $IC_{50}$  pada akarbose. Hasil pengujian menunjukkan bahwa akarbose memiliki efek penghambatan aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase dengan nilai  $IC_{50}$  0,246  $\mu$ g/mL.

### Penghambatan Enzim $\alpha$ -glukosidase Pada Kombinasi Ekstrak Daun Singawalang Dan Akarbose

Uji aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase pada kombinasi ekstrak daun singawalang dan akarbose bertujuan untuk mengetahui efek penghambatan yang dihasilkan dari kombinasi tersebut. Konsentrasi ekstrak air daun singawalang yang digunakan adalah konsentrasi yang memberikan daya hambat pada enzim  $\alpha$ -glukosidase, yaitu pada konsentrasi 6,25 ppm dalam DMSO. Adapun perbandingan yang dibuat antara kadar akarbose dan sampel yaitu 75:25 dan 50:50.

**Tabel 3.** Aktivitas inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase oleh kombinasi akarbose dan ekstrak air daun singawalang

Kombinasi akarbose:ekstrak air	Inhibisi (%)
75 : 25	1,571
50 : 50	-7,980

Pada Tabel 3 menunjukkan hasil presentase inhibisi kombinasi akarbose dan ekstrak air.

Perbandingan 1:1 menghasilkan nilai inhibisi negatif. Pada kombinasi dimana akarbose memiliki kadar 3 bagian dari total jumlah sampel menghasilkan nilai inhibisi 1,571%. Nilai positif ini belum dapat dikategorikan sebagai efek sinergis suatu kombinasi obat. Penggunaan kombinasi ini mengindikasikan tidak adanya efek sinergis dari akarbose dan ekstrak air daun singawalang.

Pada penelitian ini, ekstrak air daun singawalang pada kadar uji tidak memiliki aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase. Hal tersebut dikarenakan salah satunya adalah karena daun singawalang diekstraksi dengan metode infusa sehingga senyawa menjadi terurai akibat pemanasan. Hal ini diperkuat dengan hasil skrining fitokimia pada penelitian ini dimana alkaloid menunjukkan hasil yang negatif dan kadar flavonoid yang sedikit. Ekstrak daun singawalang dengan metode infusa tidak dapat digunakan oleh masyarakat sebagai alternatif obat anti diabetes, terlebih jika digunakan dengan kombinasi akarbose.

### KESIMPULAN

Ekstrak air daun singawalang maupun kombinasinya dengan akarbose tidak menunjukkan aktivitas sinergis pada penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase.

### DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2004). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 27, 5-10.
- Kemenkes. (1977). *Materia Medika Indonesia*. Jilid I. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Kemenkes. (1979). *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Kemenkes. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta.
- Azizah DN, Kumolowati E, Faramayuda F. (2014). Penetapan kadar flavonoid metode  $AlCl_3$  pada ekstrak metanol kulit buah kakao (*Theobroma cacao*, L.). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(2), 45-49.
- Desmiaty, Y., Tambunan, R.M, Kartiningsih, & Pithaloka, L.D. (2014). Uji aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase serta uji mutu ekstrak etanol batang brotowali (*Tinospora crispa* (L.) Miers.). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 12(2), 232-237.
- Gao, J., Xu, P., & Wang, Y. (2013). Combine effects of green tea extracts, green tea polyphenols or epigallocatechingallate with acarbose on inhibition against amylase and glucosidase in vitro. *Journal Molecules*, 18, 11614-11623.
- Gopal, A. & Muralikhrisna, G. (2009). Alpha-amylase: structure and function relationship. *International Journal of Pharma and Sciences*, 1(4),1-11
- Gu, G., Zhang, H., Putri, C.Y., & Ng, K. (2015). Evaluation of  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity of flavonoids. *International Journal of Food and Nutritional Science*, 2(6), 1-6.
- Hanefeld, M., Cagatay, M., Petrowitsch, T., Neuser, D.,

- Petzinna, D., & Rupp, M. (2004). Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal*, 25,10-16.
- Meila, O. & Noraini. (2017). Uji aktivitas antidiabetes dari ekstrakmetanol buah kiwi (*Actinida deliciosa*) melalui penghambatan aktivitas alfa glikosidase. *Jurnal Farmasi Galenika*, 3(2), 132-137.
- Mohan, C., Long, K.D., & Mutneja, M. (2013). Anintroduction to inhibitors and their biological applications. 1<sup>st</sup>edition. EMD Millipore, Germany.
- Mustika, A., Indrawati, R., & Sari, G.M.(2017). Efek ekstrak daun singawalang (*Petiveria alliacea*) dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan ekspresi AMPK- $\alpha$ 1 pada tikus model diabetes melitus. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 6(1), 22-31.
- Nasti, T.S.W., Katrin, & Mun'im, A. (2013). Uji Penghambatan aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase dan identifikasi golongan senyawa dari fraksi teraktif ekstrak daun ketapang (*Terminalia catappa* Linn). Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia
- Phan, M.A.T, Wang, J., Tang, J., Lee, Y.Z., & Ng, K. (2013). Evaluation of  $\alpha$ -glucosidase inhibition potential of some flavonoids from *Epimedium brevicornum*. *LWT-Food Sci. Technol.*, 53, 492-498.
- Pratiwi, R.S.R. (2017). Uji inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase secara in vitro dari ekstrak metanol dan fraksi-fraksinya daun gofasa (*Vitex cofassus* Reinw.) asal Bogor, Jawa Barat. Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Jakarta, Jakarta.
- Rahwawati, D., & Fitriani, R. (2016). Analisis penggunaan obat herbal pada penderita diabetes mellitus di beberapa rumah sakit wilayah Jakarta. Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian. Jakarta: Universitas Islam Negeri Jakarta
- Sugiwati, S., Setiasih,S., & Afifah, E. (2009). Antihyperglycemic activity of the mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl) leaf extract as an alpha glucosidase Inhibitor. *Makara Kesehatan*, 13(2), 74-78.
- Sulaksono, F. & Syamsudin, A.B. (2012). Koreksi Kadar Flavonoid Dan Toksisitas Dalam Ekstrak Tempuyung (*Sonchus arvensis*) dan Pegagan (*Centella asiatica*). *Konversi*, 1(2), 33-42.
- Susilawati, E., Adnyana I.K., & Fisher, N. (2017). Aktivitas ekstrak etanol daun singawalang (*Petiveria alliacea* L.) dan fraksinya sebagai antidiabetes. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2), 68-74.
- Wadkar, K.A., Magdum, C.S., Patil, S.S, & Naikwade, N.S. (2008). Anti-diabetic potential and Indian medicinal plants. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*, 2, 45-50.
- Wahyuni, W.T., Pitria, L.K.D, & Rahmat, A.(2018). Analisis Kadar Flavonoid Dan Antioksidan Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*), Rumput Mutiara (*Oldenlandia corymbosa*), dan Sirsak (*Annona muricata*) dengan Teknik Spektrometri. *Analit: Analytical and Environmental Chemistry*, 3(1), 38-46.