

UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN SENGGANI (*Melastoma malabathricum* L.) SECARA IN VITRO DENGAN METODE PENGHAMBATAN α -GLUKOSIDASE

IN VITRO ANTIDIABETIC ACTIVITY OF SENGGANI (*Melastoma malabathricum* L.) LEAVES EXTRACT BY INHIBITION OF α -GLUKOSIDASE METHOD

Munawarohthus Sholikha¹, Muhammad Fathi¹,

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional
 Email: mona.farmasi@istn.ac.id

Submisi: 2 Juni 2020; Penerimaan: 30 Juli 2020; Publikasi : 10 Agustus 2020

ABSTRAK

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme lemak, karbohidrat, dan protein dikarenakan kecacatan dalam sekresi insulin, sensitivitas insulin atau keduanya. Penderita diabetes di Indonesia tahun 2017 sebanyak 10,3 juta dengan prevalensi 8,5% sehingga estimasi jumlah penderita di Indonesia mencapai lebih dari 16 juta pada tahun 2023. Proses inhibisi α -glukosidase dianggap efektif untuk menunda pemecahan karbohidrat dalam usus halus serta mampu menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes. Salah satu mekanisme pengobatan diabetes adalah dengan menghambat α -glukosidase. Secara empiris daun senggani umum digunakan untuk mengobati infeksi, tekanan darah tinggi dan diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) terhadap penghambatan α -glukosidase dan mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak tersebut. Serbuk dari daun senggani diekstraksi dengan teknik maserasi dan teknik refluks menggunakan pelarut etanol 96%. Pengujian aktivitas antidiabetes dari daun senggani menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 410 nm. Hasil uji menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun senggani dari teknik maserasi memiliki penghambatan dengan nilai IC_{50} 879,559 μ g/ml dan dari teknik refluks dengan nilai IC_{50} 1061,631 μ g/ml. Golongan senyawa kimia yang terdapat dalam kedua ekstrak adalah flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid.

Kata Kunci: daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.), diabetes melitus, α -glukosidase

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disorder of the metabolism of fat, carbohydrate, and protein due to defects in insulin secretion, insulin sensitivity or both. In 2017, diabetics in Indonesia has reached 10.3 million of 8.5 % prevalence and it was estimated to reach 16 million in 2023. The inhibition of α -glucosidase is thought to be effective in delaying the breakdown of carbohydrates in the intestine and can lower blood glucose levels in diabetic patients. One of the mechanisms of diabetes treatment is to inhibit α -gucosidase. Empirically, senggani leaves commonly used to treat infections, high blood pressure and diabetes. This research aims to obtain an extract from senggani leaves (*Melastoma malabathricum* L.) on the inhibition of the α -glucosidase and identify compounds that contained in the sample. The simplisia powder from senggani leaves was extracted by maceration and reflux techniques using ethanol 96%. The antidiabetic activity essay of senggani leaves was read using a microplate reader at a wavelength of 410 nm. The result showed that the ethanol extract of senggani leaves from the maceration technique had inhibition with IC_{50} is 879.559 μ g/ml and from reflux techniques with IC_{50} values of 1061.631 μ g/ml. Phytochemical constituent in both extract senggani leaves are flavonoids, tannins, saponins, and alkaloids.

Keywords: Senggani leaves (*Melastoma malabathricum* L.), diabetes mellitus, α -glucosidase

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin (hormon yang dapat meregulasi gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang telah diproduksi secara efektif (WHO, 2016). Pada tahun 2017 epidemi diabetes di Indonesia masih menunjukkan kecenderungan meningkat. Indonesia adalah negara peringkat keenam di dunia setelah Tiongkok, India, Amerika Serikat, Brazil dan Meksiko (Depkes RI, 2018).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk menangani kejadian diabetes melitus, salah satunya dengan menghambat kerja α -glukosidase yang merupakan enzim kunci dalam pencernaan karbohidrat dan berperan dalam mengkatalisis tahap akhir disakarida dan pati. Proses inhibisi α -glukosidase dianggap efektif untuk menunda pemecahan karbohidrat dalam usus halus serta mampu menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes (Kazeem et al., 2013).

Penggunaan herbal untuk pengobatan diabetes melitus cukup populer. Keuntungan pada penggunaan bahan tanaman untuk pengobatan diabetes melitus adalah karena khasiatnya, rendahnya efek samping dan biaya yang relatif murah (Govindappa, 2015). Beberapa tanaman yang dikenal sebagai antidiabetes dan telah diadakan penelitian skala laboratorium di antaranya adalah Pare (*Momordica charantia*), (Pujiyanto & Ferniah, 2010); daun ki pahang (*Pongamia pinnata*) (Sikarwar and Patil, 2010).

Secara empiris daun senggani umum digunakan untuk mengobati infeksi, tekanan darah tinggi dan diabetes (Joffry et al., 2011). Pada penelitian sebelumnya menunjukkan hasil bahwa ekstrak dari daun tanaman senggani mengandung senyawa kimia diantaranya flavonoid, terpen, tanin, dan saponin (Mamat et al., 2013). Aktivitas menghambat α -glukosidase diduga berhubungan dengan

efek sinergis dari senyawa kimia seperti terpenoid, flavonoid, fenolik, tanin yang memiliki potensi sebagai antidiabetes.

Beberapa metode digunakan dalam pengujian antidiabetes baik secara *in vitro* maupun secara *in vivo*. Pengujian secara *in vitro* menggunakan α -glukosidase banyak dilakukan sebagai pengujian tahap awal dari bioaktivitas antidiabetes. IC_{50} diperhitungkan sebagai suatu aktivitas hambat bahan obat yang digunakan terhadap α -glukosidase (Sari et al., 2014).

Penelitian kali ini dilakukan pengujian pada ekstrak daun senggani terhadap aktivitas penghambatan α -glukosidase. Belum ditemukan penelitian yang membuktikan bahwa ekstrak etanol 96% daun senggani mampu menghambat α -glukosidase yang berperan dalam penyakit diabetes melitus. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk menguji dan mengukur aktivitas penghambatan ekstrak etanol 96% daun senggani terhadap α -glukosidase sebagai model penyakit diabetes secara *in vitro* dengan mekanisme inhibisi terhadap α -glukosidase.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian dilakukan secara eksperimental *in vitro* analitik. Pada uji *in vitro* dilakukan pengukuran aktivitas penghambatan α -glukosidase dari ekstrak daun senggani dengan metode maserasi dan refluks dibandingkan dengan akar bosa sebagai kontrol positif.

Simplisia serbuk dari daun tanaman Senggani (*Melastoma malabathricum* L.) yang telah dideterminasi di LIPI, Bogor. Enzim alfa-glukosidase (berasal dari *Bacillus stearothermophilus* rekombinan), substrat p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida (PNPG) (Sigma aldrich), dimetil sulfoksida (DMSO) (Merck), akarbosa (Dexa Medica), natrium karbonat (Merck), natrium karbonat (Merck), kalium dihidrogenfosfat (Merck), natrium hidroksida, etanol 96%, kloroform, akuades bebas CO₂, asam klorida, serbuk

magnesium, eter, asam sulfat, asam asetat anhidrat, gelatin, pereaksi bouchardat, pereaksi mayer, pereaksi dragendorf, AlCl_3 , NaNO_2 .

Sampel tanaman daun berwarna hijau dan sudah dalam bentuk simplisia serbuk sebanyak 300 gram. Serbuk daun senggani selanjutnya diekstraksi dengan cara dimaserasi dengan pelarut kloroform. Residu hasil maserasi kloroform dibagi menjadi 2 bagian sama banyak, diekstraksi kembali pada pelarut etanol 96% dengan metode maserasi dan refluks. Semua larutan yang diperoleh kemudian dipekatkan pada *vacuum dryer* hingga diperoleh ekstrak kering dari metode maserasi dan refluks.

Penapisan fitokimia meliputi analisis kualitatif flavonoid, triterpen dan steroid, tanin, saponin, dan alkaloid.

a. Flavonoid

10 mg ekstrak ditambahkan 4 ml etanol 95% hingga ekstrak larut (larutan a). Sebanyak 1 mL larutan a diambil, dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan 1 mL larutan natrium nitrit 5% dan 1 mL aluminium klorida 10%, dikocok perlahan. Kemudian ditambahkan 2 mL natrium hidroksida 1 N melalui dinding tabung, dibiarkan hingga memisahkannya warna kuning dan merah bata atau jingga dalam lapisan larutan yang menunjukkan positif mengandung senyawa flavonoid (Krishnadhas et al., 2016). Sebanyak 2 mL larutan a diambil, ditambahkan 0,1 gram serbuk magnesium. Kemudian ditambahkan 10 tetes HCl pekat. Kocok perlahan. Terbentuk warna merah jingga hingga merah ungu (positif flavonoid) atau kuning jingga (flavon, kalkon, auron) (Prayitno et al., 2016).

b. Triterpen dan Steroid

1 mL sampel ditambahkan 0,25 mL kloroform, kemudian ditambahkan 3 tetes asam asetat anhidrat, kemudian 1 tetes asam sulfat pekat. Filtrat mengandung sterol/terpen apabila terbentuk warna merah-hijau-violet-biru. warna jingga atau merah untuk triterpenoid dan warna

biru- hijau untuk steroid (Prayitno et al., 2016).

c. Tanin

Identifikasi tanin dilakukan dengan penambahan 10 mg ekstrak, kemudian ditambahkan 15 mL air panas. Lalu, dipanaskan hingga mendidih selama 5 menit dan disaring. Kemudian ditambahkan dengan 3 tetes gelatin, sehingga menghasilkan endapan putih (Puspita Sari et al., 2015).

d. Saponin

10 mg ekstrak ditambahkan 10 ml air panas, didinginkan dan dikocok kuat-kuat selama 10 detik, kemudian didiamkan selama 10 menit. Terbentuk buih yang mantap setinggi 1 hingga 10 cm. Pada penambahan 1 tetes HCl 2N buih tidak hilang (Prayitno et al., 2016).

e. Alkaloid

10 mg ekstrak ditambahkan 1 ml HCl 2N dan 9 ml air, dipanaskan dalam penangas air selama 2 menit, didinginkan. Kemudian disaring dan ditampung filtrat (filtrat a). Filtrat a digunakan sebagai larutan percobaan selanjutnya.

- 1 ml filtrat a diambil, dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 2 tetes pereaksi Bouchardat, terbentuk endapan coklat sampai dengan hitam (positif alkaloid).

- 1 ml filtrat a diambil, dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 2 tetes pereaksi Mayer, terbentuk endapan menggumpal putih atau kuning yang larut dalam metanol (positif alkaloid).

- 1 ml filtrat a diambil, dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 2 tetes pereaksi Dragendorf, terbentuk endapan jingga coklat (positif alkaloid).

Campuran pereaksi yang digunakan dalam uji ini mengandung 50 μL buffer fosfat 0.1 M (pH 7.0), 25 μL p-nitrofenil- α - D-glukopiranosida 0.5 mM, 10 μL sampel uji pada berbagai konsentrasi (100-7500 ppm) dan 25 μL larutan α -glukosidase (0.04 unit/mL). Campuran reaksi ini diinkubasi pada 37 °C selama 30 menit. Reaksi dihentikan dengan menambahkan 100 μL larutan sodium karbonat 0.2 M. Hidrolisis enzimatik

substrat dimonitor oleh jumlah p-nitrofenol yang dilepaskan di dalam campuran reaksi pada λ 410 nm menggunakan Elisa microplate reader (Sugiwati et al., 2009; Sancheti et al., 2009). Blanko dipersiapkan sebagai koreksi absorbansi dimana enzim digantikan dengan buffer. Kontrol (S0) menggunakan pelarut (DMSO) menggantikan sampel. Akarbosa digunakan sebagai kontrol positif. Seluruh eksperimen dilakukan triplo, persentase inhibisi didapat dengan rumus berikut:

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{(C-S)}{C} \times 100$$

Keterangan :

S= Absorbansi sampel (S1-S0)

C=Absorbansi kontrol(DMSO)

Nilai IC₅₀ dapat dihitung dengan menggunakan persamaan regresi linear, konsentrasi sampel sebagai sumbu x dan % inhibisi sebagai sumbu y. Dari persamaan: $y = a \ln(x) + b$ dapat dihitung nilai IC₅₀ dengan menggunakan rumus:

$$\ln(\text{IC}_{50}) = \frac{50-b}{a}$$

HASIL

Tabel 1 Hasil Randemen Ekstrak

Ekstrak Daun Senggani	Randemen
Maserasi	10,733 %
Refluks	14,867 %

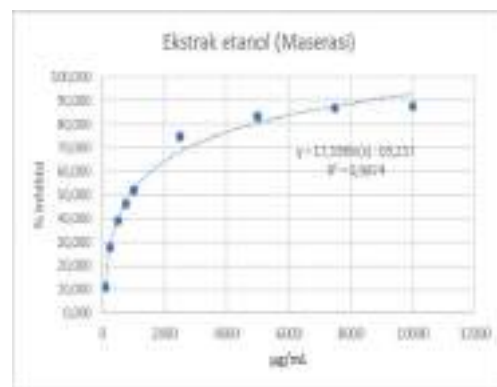
Tabel 2 Hasil penapisan fitokimia ekstrak etanol daun senggani dari teknik maserasi dan refluks

Metabolit Sekunder	Teknik Ekstraksi	
	Maserasi	Refluks
Flavonoid	+	+
Triterpen	-	-
Steroid	-	-
Tanin	+	+
Saponin	+	+
Alkaloid	+	+

Tabel 3 Inhibisi enzim oleh sampel dan standar akarbosa

Sampel	Konsentrasi (µg/mL)	% Inhibisi	IC ₅₀ (µg/mL)
--------	---------------------	------------	--------------------------

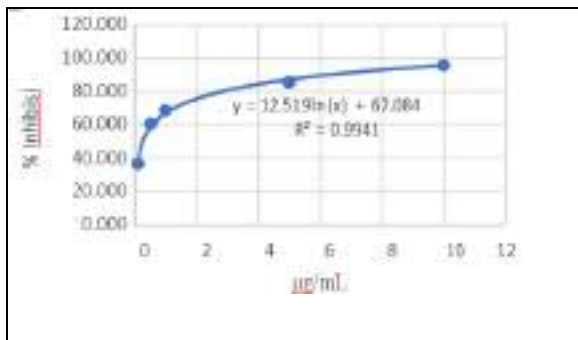
Ekstrak etanol maserasi	100	11,056 ±3,661	879,559
	250	27,579 ±2,409	
	500	38,966 ±2,03	
	750	46,408 ±1,824	
	1000	52,134 ±2,132	
	2500	74,787 ±0,949	
	5000	83,465 ±1,449	
Ekstrak etanol refluks	100	5,022 ±3,5	1061,631
	250	19,009 ±2,05	
	500	34,757±1,72	
	750	42,123 ±2,019	
	1000	48,925 ±0,981	
	2500	70,633 ±0,734	
	5000	81,426 ±1,148	
Akarbosa	0,1	36,436 ±1,144	0,255
	0,5	60,483 ±2,443	
	1	68,534 ±0,520	
	5	85,539 ±0,384	
	10	95,9 ±0,145	



Gambar 1 Persamaan regresi aktivitas α -glukosidase ekstrak etanol daun senggani teknik maserasi



Gambar 2 Persamaan regresi aktivitas α -glukosidase ekstrak etanol daun senggani teknik refluks



Gambar 3 Persamaan regresi aktivitas α -glukosidase akar bosa (kontrol positif)

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil randemen ekstraksi pada Tabel 1, terdapat perbedaan yang signifikan dari kedua metode ekstraksi dimana ekstraksi dengan teknik refluks memberikan hasil rendemen ekstrak yang lebih besar dibandingkan dengan teknik maserasi. Metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak sama-sama positif mengandung flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid. Sedangkan pada pengujian triterpen dan steroid kedua ekstrak sama-sama negatif. Maserasi dengan pelarut kloroform yang dilakukan di awal percobaan kemungkinan besar menjadi penyebab hasil negatif yang ditunjukkan dari uji kualitatif terhadap senyawa triterpen dan steroid (termasuk senyawa non-polar)

pada ekstrak daun senggani. Hal tersebut karena kloroform bersifat non polar sehingga senyawa triterpen dan steroid ikut tertarik pada tahap awal ekstraksi.

Dalam penelitian ini kemampuan antidiabetes potensial daun senggani diuji secara in vitro melalui pengukuran penghambatan aktivitas α -glukosidase. Sebagai pembandingan digunakan akar bosa yang merupakan agen antidiabetik komersial yang bekerja dengan cara menghambat kerja α -glukosidase. Hasil yang disajikan pada Tabel 3, menunjukkan bahwa baik ekstrak etanol daun senggani dengan teknik maserasi maupun teknik refluks menunjukkan kemampuan inhibisi α -glukosidase yang bergantung pada konsentrasi. Dari data pada Tabel 3 dapat dibuat persamaan regresi untuk menentukan nilai IC_{50} ekstrak dengan teknik maserasi, ekstrak dari teknik refluks, dan akar bosa dalam menghambat aktivitas α -glukosidase (Gambar 1, 2, dan 3). Nilai IC_{50} tersebut disajikan pada Tabel 3. Ekstrak etanol daun senggani memiliki kemampuan menghambat aktivitas α -glukosidase namun tidak sebanding dengan kemampuan penghambatan yang ditunjukkan oleh akar bosa.

Akar bosa merupakan senyawa oligosakarida kompleks yang berperan sebagai inhibitor kompetitif potensial dari aktivitas α -glukosidase yang bekerja di brush border untuk memecah pati, dekstrin, maltosa dan sukrosa hingga menghasilkan monosakarida yang dapat dicerna. Berdasarkan sifat tersebut maka akar bosa merupakan salah satu agen antidiabetik oral bagi pasien diabetes melitus tipe 2. Efek samping yang dirasakan kebanyakan pasien yang menggunakan akar bosa adalah flatulensi, diare, dan sakit perut (Hollander et al. 1997). Dari data hasil nilai IC_{50} ekstrak (maserasi dan refluks) jika dibandingkan dengan Nilai IC_{50} akar bosa sebagai kontrol positif secara nyata berbeda. Aktivitas akar bosa dengan konsentrasi 0,255 $\mu\text{g/mL}$ mampu menginhibisi 50% α -glukosidase. Akan tetapi, dari kedua

sampel juga menunjukkan adanya kemampuan menghambat aktivitas α -glukosidase. Faktor metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak sangat menentukan terhadap hasil uji inhibisi α -glukosidase.

Banyak penelitian telah membuktikan bahwa senyawa fitokimia memiliki kemampuan untuk menghambat kerja α -glukosidase, seperti senyawa dari golongan alkaloid (Patel et al., 2012), triterpen (Lai et al., 2012), dan flavonoid (Wang et al., 2010). Penghambatan aktivitas α -glukosidase oleh berbagai senyawa fenolik secara efektif dihambat oleh flavonol, luteolin, myricetin dan kuersetin. Flavonoid sangat efektif sebagai inhibitor α -glukosidase karena gugus 3',4'-hidroksi pada cincin B berperan dalam interaksi dengan sisi aktif dari enzim. Sedangkan 3-OH pada cincin karbon berfungsi mempertahankan pengikatan yang tepat pada molekul flavonoid. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa tanin dapat menghambat α -glukosidase walaupun potensinya tidak sebesar dalam menghambat α -amilase (Hadiarti, 2017). Aktivitas penghambatan terhadap α -glukosidase pada ekstrak etanol dengan teknik maserasi lebih tinggi dibandingkan ekstrak dari hasil refluks, hal ini terjadi dikarenakan adanya senyawa fitokimia yang terurai oleh panas pada teknik refluks yang dapat berpengaruh pada nilai kuantitatif senyawa fitokimia yang aktif terhadap penghambatan aktivitas α -glukosidase.

KESIMPULAN

Ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) mengandung senyawa flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid. Nilai IC_{50} yang dihasilkan hasil ekstraksi dengan metode maserasi dan metode refluks serta kontrol positif akar bosa menunjukkan perbedaan yaitu berturut-turut 879,559 μ g/ml, 1061,631 μ g/ml, dan 0,255 μ g/ml.

DAFTAR PUSTAKA

- Departemen Kesehatan RI. 2018. Prevalensi diabetes. <https://www.depkes.go.id/article/view/18121200001/prevent-prevent-and-prevent-the-voice-of-the-world-fight-diabetes.html>
- Govindappa, M. 2015. A Review on Role of Plant(s) Extracts and its Phytochemicals for the Management of Diabetes. In Journal of Diabetes & Metabolism. Vol. 06, Issue 07.
- Hadiarti, D. 2017. In Vitro α -Glucosidase Inhibitory Activity of Ethanol Extract of Buas-buas (*Premna serratifolia* Linn.). Majalah Obat Tradisional, 22(2), 80.
- Hollander P, Pi-Sunyer X, Coniff RF. 1997. Acarbose in the treatment of type 1 diabetes. Diabetes Care 20 : 248-253.
- Jofry, S. Mohd., Yob, N.J., Rofiee, M.S., Affandi, M.M.R. Meor Mohd., Suhaili, Z., Othman, F., Abdah, M.A., Desa, M.N. Mohd and Zakaria, Z.A. 2011. *Melastoma malabathricum* L. Smith Ethnomedicinal Uses, Chemical Constituents and Pharmacological Properties: A Review. Selangor: University Putra Malaysia.
- Kazeem, M. I., Adamson, J. O., & Ogunwande, I. A. 2013. Modes of inhibition of α -amylase and α -glucosidase by aqueous extract of *Morinda lucida* Benth. leaf. BioMed Research International, 2013.
- Krishnadas, L., Santhi, R., & Annapurani, S. 2016. Isolation and identification of flavonoid fractions from the leaves of *Volkameria inermis* and its in-vitro cytotoxic study. International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 8(12), 1648–1653.
- Lai YC, Chen CK, Tsai SF, Lee SS. 2012. Triterpenes as α -Glucosidase inhibitors from *Fagus hayatae*. Phytochemistry 74: 206-211.
- Mamat, S. S., Kamarolzman, M. F. F., Yahya, F., Mahmood, N. D.,

- Shahril, M. S., Jakius, K. F., Mohtarrudin, N., Ching, S. M., Susanti, D., Taher, M., & Zakaria, Z. A. 2013. Methanol extract of *Melastoma malabathricum* leaves exerted antioxidant and liver protective activity in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13.
- Patel MB, Mishra SM. 2012. Magnoflorine from *Tinospora cordifolia* stem inhibits α -Glucosidase and is antiglycemic in rats. *J Funct Foods* 4: 79-86.
- Prayitno, S. A., Kusnadi, J., & Murtini, E. S. 2016. Antioxidant activity of red betel leaves extract (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) by difference concentration of solvents. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7(5), 1836–1843.
- Pujiyanto, S., & Ferniah, S. 2010. Aktifitas Inhibitor Alpha-Glukosidase Bakteri Endofit PR-3 yang Diisolasi dari Tanaman Pare (*Momordica charantia*). *Bioma* 12(1), 1–5.
- Puspita Sari, P., Susannah Rita, W., & Puspawati, N. 2015. Identifikasi Dan Uji Aktivitas Senyawa Tanin Dari Ekstrak Daun Trembesi (*Samanea saman* (Jacq.) Merr) Sebagai Antibakteri *Escherichia coli* (*E. coli*). *Jurnal Kimia*, 9(1), 27–34.
- Sancheti S, Sancheti S and, Sung-Yum Seo. 2009. *Chaenomeles Sinensis*: A Potent α - and β -Glucosidase Inhibitor. *Korean Collection of Herbal Extract , Inc ., Korea*. 4(1), 8–11.
- Sari, R. K., Syafii, W., Azizah, N., Juliasman, J., Fadli, M., & Minarti, M. 2014. Potential Antidiabetic and Anticancer Agents from the Inner bark Extractives of Mount Salak Forest Woods. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Kayu Tropis*, 12(2), 108–117.
- Sikarwar MS, Patil MB. 2010. Antidiabetic activity of *Crateva nurvala* stem bark extracts in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 2(1), 18–21.
- Sugiwati S, Siswati Setiasih, dan Efy Afifah. 2009. Antihyperglycemic Activity Of The Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) Leaf Extracts As an Alpha-Glucosidase Inhibitor. *Makara Kesehatan*, 13(2), 74-78.
- Wang H, Du YJ, Song HC. 2010. α -Glucosidase and α -Amylase inhibitory activities of guava leaves. *Food and Chem* 123: 6-13.
- World Health Organization. 2016. Facts and Key. April, 17–19.