

Potensi Inhibisi Enzim α -Glukosidase Dari Ekstrak Kulit Buah Labu Air (*Lagenaria siceraria*) Sebagai Antidiabetes

The Potency Inhibition of α -Glucosidase Enzyme From *Lagenaria siceraria* Fruit Skin Extract as Antidiabetic

Harry Noviardi^{1*}, Freddy Arifta Nassel¹, Moh. Syarif¹

Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi Bogor, Jl. Kumbang No. 23, Bogor, Indonesia.

*Corresponding Author: harry.noviardi@gmail.com

(tanggal diterima: 04-01-2020, tanggal disetujui: 24-04-2020)

INTISARI

Kandungan antioksidan yang terdapat pada kulit buah labu air dapat berperan dalam pengobatan antidiabetes. Senyawa antioksidan yang terkandung labu air (*Lagenaria siceraria*) seperti flavonoid, fenol, dan tanin yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah. Senyawa aktif golongan flavonoid yang terdapat pada labu air adalah apigenin dan flavon. Efektivitas ekstraksi senyawa golongan flavonoid senyawa dapat meningkatkan potensi labu air sebagai antidiabetes. Flavonoid yang bersifat polar dan dapat diekstraksi dengan pelarut polar.

Penelitian bertujuan menentukan potensi aktivitas ekstrak air dan etanol dengan konsentrasi 70%, dan 96% kulit labu air dalam menghambat aktivitas enzim α -glukosidase. Simplisia kulit buah labu diekstraksi dengan air dan etanol menggunakan metode maserasi. Ekstrak kental diidentifikasi senyawa kimia dan diuji aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase.

Pada uji fitokimia ekstrak kulit buah labu air positif mengandung senyawa flavonoid dan saponin. Ekstrak kulit buah labu air memiliki nilai inhibisi terendah terletak pada ekstrak air sedangkan nilai tertinggi terletak pada ekstrak etanol 96%. Nilai IC_{50} dari ekstrak air, etanol 70%, dan etanol 96% secara berturut-turut adalah 13530; 5500; 4870 $\mu\text{g/mL}$. Nilai IC_{50} terbaik terdapat pada glucobay® sebesar 1220 $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak air dan etanol dari kulit labu air berpotensi dalam menghambat enzim α -glukosidase.

Kata Kunci : antidiabetes; inhibisi; *Lagenaria siceraria*; α -glukosidase.

ABSTRACT

Antioxidant content in the *Lagenaria siceraria* peels could play a role in antidiabetic treatment. The antioxidant compounds contained *Lagenaria Siceraria* such as flavonoids, phenols, and tannins are used to lower glucose levels in the blood. The active compounds of the flavonoids in the *Lagenaria Siceraria* are apigenin and flavones. The effectiveness of the extraction of a compound group of flavonoids compounds could increase the potency of *Lagenaria Siceraria* as antidiabetic. The flavonoids compounds are polar and could be extracted with polar solvents.

The research aimed to determine the potential activity of water and ethanol extracts with a concentration of 70%, and 96% of *Lagenaria siceraria* peels in inhibiting the activity of the α -glucosidase enzyme. The extraction method was maceration method with aquadest and ethanol. The extracts were identified by its chemical compound and tested for the inhibitory activity of the α -glucosidase enzyme.

Based on phytochemical results, *Lagenaria siceraria* peel extracts contained flavonoids and saponins. Water extract *Lagenaria siceraria* had the lowest inhibitory. The highest value was ethanol 96% extract. The IC_{50} value of water and ethanol extracts with a concentration of 70%, and 96% *Lagenaria siceraria* peel extract was 13530; 5500; 4870 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The best IC_{50} value in glucobay® was 1220 $\mu\text{g/mL}$. Therefore, water and ethanol *Lagenaria siceraria* peel extract had the potential to inhibit α -glucosidase.

Keywords: antidiabetic; inhibition; *Lagenaria siceraria*; α -glucosidase.



1. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin atau keduanya serta menyebabkan komplikasi kronis [1]. Insulin merupakan hormon yang diproduksi di pankreas yang menjadikan glukosa dari makanan dapat masuk ke dalam sel untuk diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh tubuh. Penderita diabetes tidak dapat mengabsorpsi glukosa dengan cukup, sehingga glukosa menumpuk di dalam darah menyebabkan hiperglikemia [2]. Jika insulin tidak tersedia dalam tubuh maka glukosa akan tertimbun dalam darah dan segera diekskresikan ke dalam urin sehingga produksi kemih akan meningkat dan penderita menjadi lebih sering untuk kemih.

Jumlah penderita diabetes melitus mengalami peningkatan setiap tahunnya. Pada tahun 2011 jumlah penderita diabetes telah mencapai 366 juta orang. Penderita diabetes dapat diobati dengan injeksi insulin atau dengan menggunakan obat modern seperti antidiabetes oral. Pengobatan dengan menggunakan injeksi insulin biasanya digunakan untuk DM tipe 1, sedangkan untuk DM tipe 2 menggunakan pengobatan dengan antidiabetes oral, salah satu obat untuk DM tipe 2, yaitu akarbosa.

Akarbosa (glucobay®) bekerja menghambat enzim α -glukosidase sehingga mencegah penguraian sukrosa dan karbohidrat kompleks dalam usus halus dengan demikian memperlambat dan menghambat penyerapan karbohidrat. Meskipun tidak menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia, namun mempunyai keterbatasan, yaitu menimbulkan efek samping tidak enak di perut, seperti flatulensi, diare, ikterus, hepatitis, perut kembung dan nyeri. Karena adanya efek samping yang sangat tinggi sehingga tidak sedikit dari masyarakat yang beralih pada obat herbal. Obat herbal mempunyai efek samping yang rendah serta relatif lebih murah.

Bahan alam yang dapat menginhibisi enzim α -glukosidase salah satunya adalah kulit buah labu air (*Lagenaria siceraria*). Sebelumnya kulit labu air telah diujikam secara *in vivo* dan berkhasiat antihiperglikemia [3]. Kandungan antioksidan dari kulit buah labu air termasuk dalam kategori kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 9,332 μ g/mL [4]. Kandungan antioksidan yang terdapat pada kulit buah labu air dapat berperan dalam mengurangi stress oksidatif serta menurunkan ekspresi protein TNF- α yang berperan pada resistensi insulin. Antioksidan tersebut dapat mengatur kadar glukosa dalam darah serta dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes [5].

Kulit buah labu air mengandung protein (17,5%), selulosa (18,2%), dan lignin (8,0%). Selain itu terdapat kandung vitamin C, β -karoten pada labu air. Senyawa aktif yang telah terisolasi dari golongan flavonoid antara lain 4-C-glukosilflavon, 7-O-glukosil-6-C-glukosida apigenin, 6-C-glukosida apigenin, 6-C-glukosida luteolin, dan 7,4'-O-diglukosil-6-C-glukosida apigenin [6]. Golongan senyawa flavonoid tersebut dapat berpontesi sebagai antioksidan [7]. Flavonoid

bersifat polar sehingga dapat terekstraksi pada pelarut polar [8]. Efektivitas ekstraksi dari suatu senyawa sangat dipengaruhi oleh kelarutan senyawa dalam pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi [9]. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini melakukan ekstraksi dengan menggunakan pelarut polar dengan variasi kepolaran, yaitu air dan etanol (70%, dan 96%). Variasi tingkat kepolaran pada saat melakukan ekstraksi berakibat pada banyaknya senyawa metabolit yang dapat terekstraksi. Selain itu, efektivitas, dan jumlah senyawa aktif yang dapat terekstraksi juga terpengaruh, dimana senyawa aktif yang terekstraksi diharapkan dapat berpotensi menghambat kerja enzim α -glukosidase. Obat yang digunakan sebagai pembanding aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase pada penelitian ini adalah glucobay®. Penelitian bertujuan menentukan aktivitas inhibisi ekstrak air dan etanol kulit labu air terhadap enzim α -glukosidase.

2. METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah, neraca analitik, pisau, alat-alat gelas, neraca digital (AND 300), botol coklat, kertas saring, corong (Iwaki), labu ukur (Iwaki), *rotary evaporator* (IKA), perangkat instrumen *microplatereader* (Epoch Microplate Spectrophotometer), dan *micropipet* (Thermo Scientific).

Bahan pada penelitian ini adalah kulit buah labu air *Lagenaria siceraria* berumur 2-4 minggu, yang telah dideterminasi oleh Herbarium Bogoriense, Pusat Penelitian Biologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), aquadest, etil asetat, enzim α -glukosidase, bufer fosfat pH 7, *p*-nitrofenil α -D-glukopiranosida (pNPG), standar glucobay® (akarbose), dimetilsulfoksida (DMSO) dan larutan Na_2CO_3 .

Ekstraksi Kulit Buah Labu Air.

Buah labu air dicuci, kemudian dikupas kulitnya. Kulit buah dipotong potong dengan ketebalan 3 mm kemudian diangin-anginkan dan tidak di bawah sinar matahari langsung selama 10 hari. Simplisia yang sudah kering diblender sampai halus kemudian diayak menggunakan mesh no 40. Serbuk simplisia dimasukan ke dalam 4 botol coklat masing-masing sebanyak 200g kemudian pada botol 1 ditambahkan air, botol 2 ditambahkan etanol 70% dan botol 3 ditambahkan etanol 96% hingga seluruh serbuk simplisia terendam. Botol coklat ditutup dan disimpan ditempat terlindung dari cahaya dan dibiarkan selama 1 x 24 jam. Hasil maserasi disaring, filtrat yang diperoleh ditampung dan residu direndam kembali dengan masing-masing pelarutnya. Maserasi diulangi hingga 3 kali perendaman. Filtrat yang diperoleh diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator*. Ekstrak yang didapat kemudian dilakukan penetapan kadar air serta penapisan fitokimia.

Uji Inhibisi α -Glukosidase Secara *in vitro*

Uji *in vitro* ekstrak air dan etanol kulit labu air terhadap aktivitas enzim α -glukosidase dilakukan dengan cara menyiapkan larutan enzim terlebih dahulu,

yakni dibuat dengan melarutkan 1 mg α -glukosidase dalam larutan bufer fosfat (pH 7) 0.1 M yang mengandung 200 mg serum bovin albumin. Sebelum digunakan sebanyak 1 mL larutan enzim tersebut diencerkan 25 kali dengan bufer fosfat (pH 7). Sampel yang akan diuji dilarutkan dalam pelarut dimetil sulfoksida (DMSO) dengan konsentrasi 1%; 1.2%; 1.4%; 1.6%; 1.8%; dan 2% (b/v). Campuran pereaksi terdiri atas 25 (μ L) p-nitrofenil α -D-glukopiranosida (p-NPG) 0.5 mM sebagai substrat (yang telah dilarutkan dalam bufer fosfat (pH 7) 0.1 M, 50 μ L larutan bufer fosfat (pH 7) 0.1 M, dan 10 μ L larutan sampel dalam dimetil sulfoksida (DMSO) konsentrasi 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8 dan 2% (b/v). Setelah itu ditambahkan 25 μ L larutan enzim α -glukosidase, kemudian campuran diinkubasi pada suhu 37°C selama 30 menit. Reaksi enzim dihentikan dengan penambahan 100 μ L natrium karbonat (Na_2CO_3) 0.2 M. Absorbans dari p-nitrofenol yang merupakan hasil hidrolisis enzimatis dari substrat p-NPG diukur dengan *microplate reader* pada panjang gelombang maksimum (λ) 410 nm [10]. Selain sampel uji, juga disiapkan campuran ekstrak tanpa direaksikan dengan enzim (So) yang digunakan sebagai koreksi terhadap absorbansi ekstrak. Untuk kontrol negatif (C) merupakan campuran tanpa ekstrak/sampel uji. Kontrol positif dibuat dengan melarutkan akar bosa (Glucobay®) dalam bufer fosfat (pH 7) dan HCl 2 N dengan konsentrasi larutan standar yang digunakan sama dengan konsentrasi 1% (b/v). Larutan ini kemudian disentrifus, supernatan dimasukkan ke dalam campuran pereaksi seperti pada sampel uji (10 μ L). Hasil reaksi tersebut diukur dengan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 410 nm. Data kontrol positif ini digunakan sebagai pembandingan dengan sampel yang diuji. Setiap pengujian diulang sebanyak 2 kali. Masing-masing sampel uji dihitung persen inhibisinya.

Analisis Data

Data aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase yang diperoleh dalam penelitian ini, akan dianalisis secara statistik menggunakan ANOVA yaitu RAL (Rancangan Acak Lengkap) satu faktor dengan tiga kali ulangan pada tingkat kepercayaan 95% dan taraf α 0,05. Hipotesis yang diajukan adalah:

1. H_0 = Ekstrak air, etanol 70%, dan 96 % kulit labu air tidak mampu menghambat enzim α -glukosidase.
2. H_1 = Ekstrak air, etanol 70%, dan 96 % kulit labu air mampu menghambat enzim α -glukosidase.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Simplisia Ekstrak Labu Air.

Kulit buah labu air (*Lagenaria siceraria*) yang digunakan diambil di Desa Mekar Jaya Kecamatan Ciomas Kabupaten Bogor. Tanaman kulit buah labu air yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Lagenaria siceraria* berasal dari suku *Cucurbitaceae*. Simplisia yang dihasilkan pada penelitian ini berupa serbuk berwarna hijau kecoklatan dan beraroma khas. Setelah tahap pengeringan, simplisia dihaluskan menggunakan *blender* sampai berbentuk serbuk, kemudian diayak menggunakan ayakan dengan ukuran 40 mesh. Penghalusan simplisia

bertujuan untuk memperluas permukaan sampel sehingga memudahkan pelarut masuk ke dalam sel melewati membran sehingga lebih banyak senyawa yang dapat ditarik oleh pelarut saat proses ekstraksi. Hasil penetapan kadar air yang diperoleh pada penelitian ini adalah 8,16%. Serbuk kulit buah labu air diekstraksi dengan metode remaserasi menggunakan pelarut air dan etanol. Rendemen ekstrak air memiliki nilai tertinggi dibandingkan dengan ekstrak yang lain. Nilai rendemen ekstraksi dari pelarut air, etanol 70% dan 96% secara berturut-turut adalah 17,78; 15,74; 14,87 %.

Tabel 1. Kandungan Fitokimia Ekstrak Kulit Buah Labu Air

No	Uji	Ekstrak		
		Air	Etanol 70%	Etanol 96%
1.	Alkaloid	Dragendorf	-	-
		Mayer	-	-
		Wagner	-	-
2.	Flavonoid	+	+	+
3.	Saponin	+	+	+
4.	Tanin	-	-	-

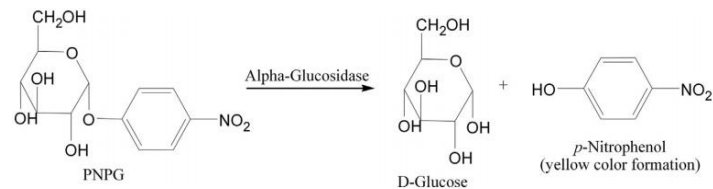
Pada penapisan fitokimia ini, hasil yang didapat dari ekstrak air, dan etanol (70%, 96%) mengandung flavonoid dan saponin (Tabel 1). Buah labu air (*Lagenaria siceraria*) mengandung senyawa antioksidan seperti flavonoid, fenol, dan tanin yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah. Selain itu, kulit buah labu air (*Lagenaria siceraria*) mengandung fenolik [11,12]. Senyawa flavonoid berupa turunan apigenin yang terkandung dalam buah labu air antara lain 7-O-glukosil-6-C-glukosida apigenin, 6-C-glukosida apigenin, dan 7,4'-O-diglukosil-6C-glukosida apigenin [6].

Senyawa apigenin (4',5,7-trihidroksiflavon) merupakan senyawa flavonoid yang banyak terkandung pada buah dan sayuran [13]. Apigenin bersifat polar dan berpotensi sebagai antioksidan [14]. Toksisitas apigenin lebih rendah dibandingkan dengan flavonoid yang lain [15].

Inhibisi Enzim α -Glukosidase Ekstrak Kulit Buah Labu Air.

Penentuan inhibisi enzim α -glukosidase dilakukan terhadap ekstrak air dan etanol (70%, 96%) kulit buah labu air secara *in vitro*. Masing-masing ekstrak dibuat sebanyak 6 deret konsentrasi untuk penentuan persen daya inhibisi ekstrak terhadap enzim α -glukosidase. Daya inhibisi enzim α -glukosidase ditentukan berdasarkan absorbansi *p*-nitrofenol yang dihasilkan dari hidrolisis substrat (*p*-nitrofenil α -D-glukosida) menjadi *p*-nitrofenol dan D-glikosidase oleh enzim α -glukosidase [16]. Dengan adanya ekstrak kulit buah labu air yang berperan sebagai inhibitor enzim α -glukosidase maka *p*-nitrofenol yang dihasilkan akan berkurang yang ditandai dengan berkurangnya intensitas warna kuning [17]. Reaksi hidrolisis *p*-nitrofenil α -D-glukosida oleh enzim α -glukosidase dapat dilihat pada Gambar 1.

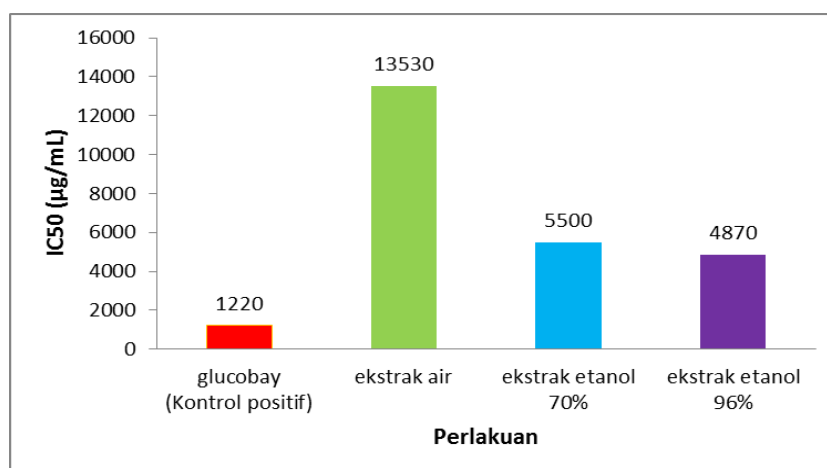
Peningkatan konsentrasi ekstrak dan standar akar bosa menunjukkan daya inhibisi enzim α -glukosidase semakin meningkat.



Gambar 1. Reaksi hidrolisis *p*-nitrofenil α -D-glukosida oleh enzim α -glukosidase [17].

Alfa-glukosidase merupakan enzim yang dapat mengkatalisis pemutusan ikatan glikosida pada karbohidrat kompleks. Enzim α -glukosidase bekerja dalam memecah pati, dekstrin dan maltose menjadi monosakarida. Pemutusan ikatan glikosida ini sangat berperan pada beberapa reaksi biokimia yang ada di dalam tubuh. Enzim glukosidase bekerja secara spesifik dalam memutus ikatan glikosida berdasarkan pada posisi, jumlah dan konfigurasi hidroksil di dalam gula. Pada penderita diabetes penghambatan kerja enzim α -glukosidase dapat mengatur kadar glukosa dalam darah sehingga dapat mencegah terjadi hiperglikemi pada tubuh [18].

Pada penelitian menggunakan kontrol positif akar bosa (*Glucobay*[®]). Penggunaan akar bosa mengikuti penelitian yang dilakukan Yuniarto *et al* (2018) [19]. Akar bosa ($C_{25}H_{43}NO_{18}$) merupakan metabolit sekunder yang dihasilkan dari fermentasi mikroba *Actinoplanes utahensis*. Akar bosa dapat menghambat kerja enzim α -glukosidase secara kompetitif. Akar bosa dapat digunakan sebagai obat oral dalam terapi pada penderita diabetes melitus tipe 2 [20]. Penghambatan enzim α -glukosidase oleh akar bosa akan dapat menunda absorpsi dan digesti glukosa. Hal ini akan menyebabkan kenaikan gula pada post-prandial dapat dicegah [19].



Gambar 2. Nilai IC₅₀ pada perlakuan ekstrak kulit buah labu air.

Nilai IC₅₀ yang terbaik dari ekstrak air dan etanol kulit labu air terdapat pada ekstrak etanol 96% sebesar 4870 µg/mL. Konsentrasi etanol dibuat dalam deret konsentrasi. Nilai IC₅₀ dari ekstrak air, dan etanol 70% secara berturut-turut adalah 13530; 5500 µg/mL (Gambar 2). Kontrol positif akarbosa (*glucobay*®) mempunyai nilai IC₅₀ tertinggi pada hasil penelitian sebesar 1220 µg/mL. Nilai IC₅₀ ini diperoleh dari persamaan regresi linear hubungan antara persen inhibisi dan konsentrasi ekstrak dalam bentuk satuan µg/mL. Nilai konsentrasi IC₅₀ dari setiap ekstrak masuk dalam daerah deret konsentrasi. Nilai tertinggi deret konsentrasi dari masing-masing ekstrak yang digunakan pada penelitian ini adalah 20000 µg/mL. Berdasarkan pada hasil analisis statistik uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Test Duncan* didapatkan simpulan bahwa terdapat perbedaan inhibisi enzim α-glukosidase dari maserasi ekstrak air dan etanol 70%, 96% kulit buah kulit labu air.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan maka dapat disimpulkan ekstrak air dan etanol kulit buah labu air memiliki potensi inhibisi terhadap enzim α-glukosidase. Nilai IC₅₀ dari ekstrak air, etanol 70%, dan etanol 96% secara berturut-turut adalah 13530; 5500; 4870 µg/mL. Nilai IC₅₀ terbaik terdapat pada *glucobay*® sebesar 1220 µg/mL.

5. DAFTAR PUSTAKA

- [1]. [Depkes RI] Departemen Kesehatan RI. 2005, *Rencana Strategi Departemen Kesehatan*, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [2]. [IDF]. 2013. *IDF Diabetes Atlas. Sixth edition*, Brussels: International Diabetes Federation.
- [3]. Gorasiya, HJ, Paranjape, A, Murti, K, 2011. Pharmacognostic and Pharmacological Profile Of *Lagenaria siceraria* (Molina), *Pharmacology online*. 3: 317-324.
- [4]. Masrifah, Rahman, N, Abram, PH. 2017. Uji Aktivitas Antioksidan dan Ekstrak Daun dan Kulit Labu Air (*Lagenaria siceraria* (Molina) Standl.), *J. Akad. Kim.* 6(2):98-106.
- [5]. Widowati, W. 2008. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. *JKM*. 7(2):1-10.
- [6]. Prajapati, RP, Kalariya, M, Parmar, SK, Sheth, NR. 2010. Phytochemical and pharmacological review of *Lagenaria siceraria*. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 1(4): 266–272.
- [7]. Zuraida, Sulistiyani, Sajuthi, D, Suparto, IH. 2017. Fenol, Flavonoid, Dan Aktivitas Antioksidan Pada Ekstrak Kulit Batang Pulau (*Alstonia scholaris R.Br*), *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*. 35(3): 211-219.
- [8]. Gazali M, Nufus H, Nurjanah, Zuriat. 2019. Eksplorasi senyawa bioaktif ekstrak daun nipah (*Nypa fruticans Wurmb*) asal pesisir Aceh Barat sebagai antioksidan, *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 22(1): 155-163.

- [9]. Verdian, M, Widarta, IWR, Permana, IGM. 2018. Pengaruh Jenis Pelarut Pada Ekstraksi Menggunakan Gelombang Ultrasonik Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Lemon (*Citrus limon (Linn.) Burm F.*), *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*. 7(4):213-222.
- [10]. Anggriawan, MB, Roswien, AP, Nurcholis, W. 2015. Potensi Ekstrak Air dan Etanol Kulit Batang Kayu Manis Padang (*Cinnamomum Burmanii*) Terhadap Aktivitas Enzim A-Glukosidase, *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 23(2): 91-102.
- [11]. Joshi, P, Kulkami, M, dan Joag, S, 2013. Higher antioxidant activity in decoction than raw fruit parts of *Lagenaria siceraria* (Mol.), *Free Radicals and Antioxidants*. 3(1): 52-54.
- [12]. Kumar, A, Partap, S, Sharma, NK, Jha, KK. 2012. Phytochemical, Ethnobotanical and Pharmacological Profile of *Lagenaria siceraria*, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 3(1): 24-31.
- [13]. Anwar, R. 2018. Apigenin Daun Rasamala (*Altingia excelsa nornha*) Sebagai Antibakteri *Entrerococcus faecalis*, *Inssiva Dental Journal*. 7(2):37-42.
- [14]. Teles, YCF, Souza, MSR, Souza, MDFVD. 2018. Sulphated Flavonoids: Biosynthesis, Structures, and Biological Activities, *Molecules*. 23(2):480-491.
- [15]. Wang, M, Firman, J, Liu, L, Yam, K. 2019. A review on Flavonoid: Dietary Intake, ADME, Antimicrobial Effects, and Interactions with Human Gut Microbiota, *BioMed Research International*. 7010467:1-18
- [16]. Sugiwati, S, Setiasih, S, Afifah, E, 2009. Antihyperglycemic Activity Of the Mahkota Dewa [*Phaleria macrocarpa (scheff.) boerl.*] Leaf Extracts As an Alpha-Glucosidase Inhibitor, *Makara, Kesehatan*. 13(2) : 74-78.
- [17]. Ain, Q, Ashiq, U, Jamal, RA, Saleem, M, Tahir, MM. 2017. Alpha-glucosidase and carbonic anhydrase inhibition studies of Pd(II)-hydrazide complexes, *Arabian Journal of Chemistry*. 10(4):488-499.
- [18]. Febrinda, AE, Astawan, M, Wresdiyati, T, Yulian, ND. 2013. Kapasistas Antioksidan dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak, *J. Teknol. Dan Industri Pangan*. 24(2):161-167.
- [19]. Yuniarto, A, Selifiana, N. 2018. Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-glukosidase dari Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) secara In vitro, *Media Pharmaceutica Indonesiana*. 2(1):22-25.
- [20]. Hadiarti, D. 2017. Inhibisi α -Glukosidase Ekstrak Etanol Buas-buas (*Premna Serratifolia Linn*) secara In Vitro, *Trad. Med. J.* 22(2):80-83.