

AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN DAN KULIT BATANG BINTANGUR (*Calophyllum rigidum* Miq.) SECARA IN VITRO

*In vitro antidiabetic activity of ethanolic extracts of Bintangur (*Calophyllum rigidum* Miq.) leaf and stem bark*

Eris Septiana¹⁾, Partomuan Simanjuntak^{1,2)}

¹⁾Pusat Penelitian Bioteknologi LIPI, Jl. Raya Bogor KM 46, Cibinong, Bogor 16911, Jawa Barat, Indonesia

²⁾Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jl. Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan 12620, Indonesia

*e-mail : septiana.eris@gmail.com

ABSTRACT

*Diabetes mellitus is still a serious health problem both in the world and in Indonesia. The use of plants as a source of antidiabetic medicine is still needed. Bintangur plant, *Calophyllum rigidum*, contains active compounds that have the potential to act as anti-diabetic drugs but have not been used optimally. The purpose of this study was to determine the in vitro antidiabetic activity of the ethanol extract of *Calophyllum rigidum* stem bark and leaves. The antidiabetic method used was α -glucosidase enzyme inhibition. Phytochemical screening is based on color change reactions. The results obtained were that the ethanol extract of stem bark and leaf had α -glucosidase enzyme inhibitory activity with IC_{50} values of 63.75 and 65.86 μ g/mL, respectively. Both extracts contain alkaloids, flavonoids, steroids/triterpenoids, saponins, and tannins, while quinones are only found in the stem bark extracts. The conclusion is that the ethanol extract of the stem bark and leaves of *Calophyllum rigidum* has active antidiabetic activity through inhibition of the α -glucosidase enzyme.*

Key words: antidiabetic, α -glucosidase, *Calophyllum rigidum*, phytochemical screening

ABSTRAK

Penyakit diabetes mellitus masih merupakan masalah kesehatan serius baik di dunia maupun di Indonesia. Pemanfaatan tanaman sebagai sumber bahan obat antidiabetes masih diperlukan. Tanaman bintangur, *Calophyllum rigidum*, mengandung senyawa aktif yang berpotensi sebagai obat antidiabetes namun belum dimanfaatkan secara optimal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antidiabetes secara *in vitro* dari ekstrak etanol kulit batang dan daun *Calophyllum rigidum*. Metode antidiabetes yang digunakan adalah penghambatan enzim α -glukosidase. Penapisan fitokimia berdasarkan pada reaksi perubahan warna. Hasil yang didapatkan yaitu ekstrak etanol kulit batang dan daun memiliki aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dengan nilai IC_{50} masing-masing sebesar 63,75 dan 65,86 μ g/mL. Kedua ekstrak mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, steroid/triterpenoid, saponin, dan tannin, sedangkan kuinon hanya ditemukan pada ekstrak kulit batang. Kesimpulannya ialah bahwa ekstrak etanol kulit batang dan daun *Calophyllum rigidum* memiliki aktivitas antidiabetes yang aktif melalui penghambatan enzim α -glukosidase.

Kata Kunci : antidiabetes, α -glukosidase, *Calophyllum rigidum*, penapisan fitokimia

PENDAHULUAN

Penyakit diabetes mellitus (DM) masih merupakan masalah kesehatan serius baik di dunia maupun di Indonesia karena menyebabkan komplikasi akut maupun kronis yang dapat meningkatkan kematian penderita (Surya *et al.*, 2014). Federasi Diabetes Internasional (IDF) memperkirakan bahwa sekitar 382 juta orang mengidap DM di tahun 2013 dan diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang pada tahun 2035. Penderita DM di Indonesia diperkirakan mencapai 12 juta jiwa pada tahun 2013 (Kemenkes RI, 2014). Diabetes mellitus merupakan kerusakan metabolisme yang mengganggu metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Kondisi ini akan meningkatkan kadar gula dalam darah menjadi di atas normal (hiperglikemia) yang diakibatkan oleh menurunnya sekresi dan aktivitas insulin (Hardoko *et al.*, 2014). Pengujian aktivitas antidiabetes dapat dilakukan secara *in vitro* menggunakan pengujian enzim. α -glukosidase merupakan enzim eksokarbohidrat yang mengkatalis lepasnya α -glukosa dari karbohidrat. Saat enzim tersebut dihambat, pencernaan karbohidrat akan tertunda dan menurunkan penyerapan glukosa (Narkhede, 2012).

Tanaman merupakan sumber obat alami yang menjanjikan karena memiliki kandungan bahan aktif yang dapat digunakan sebagai penghambat enzim α -glukosidase (Kang *et al.*, 2011). Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antidiabetes adalah bintangur. Tanaman ini merupakan tanaman pohon yang sangat penting nilai manfaatnya (Taher *et al.*, 2007). Penelitian tentang manfaat tanaman *Calophyllum* sebagai antidiabetes telah dilakukan meliputi bagian kulit batang dan daun. Beberapa diantaranya ialah *Calophyllum tomentosum*, *C. brasiliense*, dan *C. incrassatum* (Elya *et al.*, 2012; Carvalho *et al.*, 2016; Aminudin *et al.*, 2016).

Penggunaan bintangur (*C. rigidum*) sebagai obat tradisional telah dilakukan oleh beberapa masyarakat di Indonesia. Masyarakat di Kalimantan Barat memanfaatkan getah pohon bintangur untuk mengobati koreng (Sangat dkk., 2000) tetapi masyarakat di Kecamatan Tebing, Kabupaten Karimun, Provinsi Kepulauan Riau belum memanfaatkannya sebagai tanaman obat. Pemanfaatan bintangur untuk antidiabetes belum dilakukan penelitian. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes secara *in vitro* melalui penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase dari ekstrak etanol daun dan kulit batang bintangur.

METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan September sampai dengan Desember 2017 di Laboratorium Kimia Bahan Alam, Pusat Penelitian Bioteknologi LIPI, Cibinong, Jawa Barat. Sampel tanaman Bintangur berupa bagian daun dan kulit batang (Gambar 1) diperoleh dari Kecamatan Tebing, Kabupaten Karimun, Propinsi Kepulauan Riau pada bulan Mei 2017. Simplisia tanaman Bintangur berupa ranting dan daun terlebih dahulu dideterminasi di Herbarium Bogoriense, Pusat Penelitian Biologi, LIPI. Simplisia kering kulit batang dan daun disimpan di Laboratorium Kimia Bahan Alam, Pusat Penelitian Bioteknologi LIPI.

Proses ekstraksi dilakukan dengan maserasi. Sebanyak 50 g simplisia daun dan 300 g simplisia kulit batang bintangur masing-masing direndam dengan 1 L etanol teknis 96% dalam toples kaca selama 24 jam. Perendaman masing-masing bagian dilakukan sebanyak tiga kali. Filtrat dari masing-masing bagian diuapkan dengan *rotary vacuum evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental etanol daun dan kulit batang bintangur.



Gambar 1. Bagian kulit batang (A) dan daun (B) tanaman bintangur (*Calophyllum rigidum*)

Uji Aktivitas Antidiabetes

Sebanyak 1 mg enzim α -glukosidase asal *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma) dilarutkan dalam 1 mL dapar pospat 0,01 M (pH 7) (Sigma) sebagai larutan stok enzim (100 unit). Sebanyak 0,012 mL larutan stok enzim diencerkan dengan cara dilarutkan kembali sampai 30 mL dalam dapar pospat 0,01 M (pH 7) sebelum digunakan. Konsentrasi larutan uji ekstrak etanol kulit batang dan daun *C. rigidum* dalam dimetilsulfoksida (DMSO) (Merck) sebesar 15,625; 31,25; 62,5; 125; dan 250 μ g/mL. Tablet akarbosa generik dalam HCl 2N sebagai kontrol positif dibuat seri konsentrasi sebesar 7; 9; 11; 13; dan 15 μ g/mL. Sebanyak 475 μ L dapar pospat 0,1 M (pH 7) (Sigma), 250 μ L substrat ρ -nitrofenil- α -D-glukopiranosida (ρ NPG) 0,2 M (Sigma) serta 25 μ L masing-masing ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Campuran kemudian diinkubasi pada suhu 37 °C selama 5 menit, selanjutnya ditambahkan 250 μ L larutan enzim dan diinkubasi kembali pada suhu 37 °C selama 30 menit. Reaksi enzim dihentikan dengan menambahkan 1000 μ L larutan sodium karbonat 0,2 M (Merck) (Tabel 1).

Aktivitas penghambatan α -glukosidase diketahui dengan mengukur serapan pada panjang gelombang 400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Saijiyo *et al.*, 2008) dengan persamaan (1). Nilai IC₅₀ yang merupakan konsentrasi ekstrak yang dapat menghambat 50% aktivitas enzim α -glukosidase kemudian dihitung berdasarkan pada persamaan regresi linier.

$$\% \text{ penghambatan} = [(C-S)/C] \times 100 \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan:

C = absorbansi kontrol (kontrol - blanko); S =absorbansi sampel (S1 – S0)

Tabel 1. Sistem reaksi enzim untuk satu sampel dengan total volume 2 mL

	Blanko (μ L)	Kontrol (μ L)	S0* (μ L)	S1* (μ L)
Sampel	-	-	25	25
DMSO	25	25	-	-
Dapar pospat	475	475	475	475
Substrat	250	250	250	250
Inkubasi pada 37 °C selama 5 menit				
Dapar pospat	250	-	250	-
Enzim	-	250	-	250
Inkubasi pada 37 °C selama 30 menit				
Na₂CO₃	1000	1000	1000	1000

Keterangan: S0= campuran larutan uji tanpa enzim, S1= campuran larutan uji dengan enzim

Penapisan Fitokimia

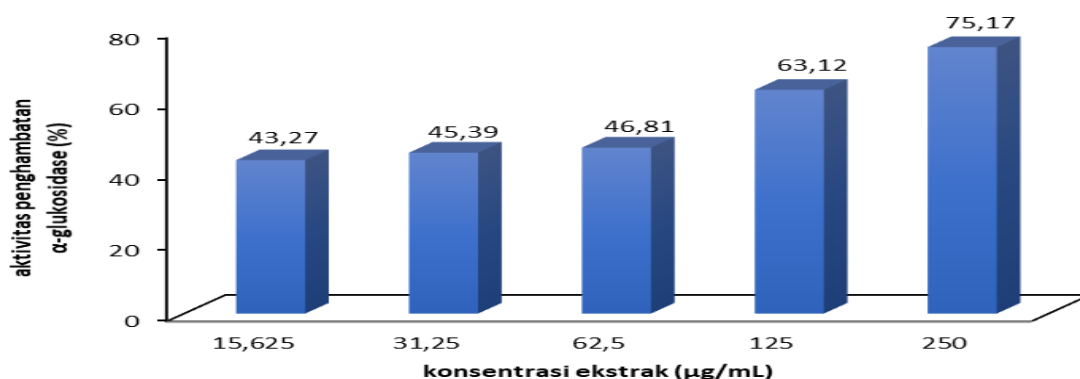
Uji penapisan fitokimia meliputi uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, kuinon, kumarin dan steroid/triterpenoid (Fransworth, 1996). Uji alkaloid dilakukan dengan menambahkan sampel dengan NH_4OH 25% (Merck) dan kloroform (Merck). Filtrat berupa larutan organik diekstraksi dengan HCl pekat (Merck). Lapisan asam kemudian ditambah beberapa tetes pereaksi Dragendorff. Terbentuknya endapan merah bata dengan pereaksi Dragendorff menunjukkan adanya alkaloid. Uji steroid/triterpenoid sampel dimaserasi dengan eter (Merck) selama 2 jam, lalu disaring. Filtrat kemudian diuapkan dalam cawan penguap. Ke dalam residu ditambahkan asam asetat glasial (Merck) dan 1 tetes asam sulfat pekat (Merck). Terbentuknya warna merah, hijau ungu dan akhirnya biru menunjukkan adanya kandungan steroid/triterpenoid. Uji kumarin dilakukan dengan cara sampel ditambahkan eter, kemudian disaring dan filtrat diuapkan. Setelah kering, ditambahkan air panas dan didinginkan. Setelah dingin ditambahkan larutan amoniak 10%. Adanya fluoresensi hijau atau biru pada sinar UV menunjukkan adanya kumarin

Pada uji flavonoid, saponin, tanin dan kuinon, sampel dididihkan dalam air panas selama 5 menit, kemudian dibagi ke dalam 4 tabung reaksi. Tabung pertama ditambahkan dengan serbuk magnesium (Merck), HCl pekat dan amil alkohol (Merck). Kocok dengan kuat dan biarkan memisah. Adanya flavonoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah, kuning atau jingga pada lapisan alkohol. Tabung kedua dikocok kuat secara vertikal. Terbentuknya busa setelah didiamkan 10 menit dan tidak hilang setelah penambahan HCl 2N menunjukkan adanya kandungan saponin. Tabung ketiga ditambahkan larutan FeCl_3 1% (Merck). Timbulnya warna hijau biru menunjukkan adanya kandungan tanin. Tabung keempat ditambahkan dengan NaOH 1N (Merck). Terbentuknya warna merah menunjukkan adanya kuinon.

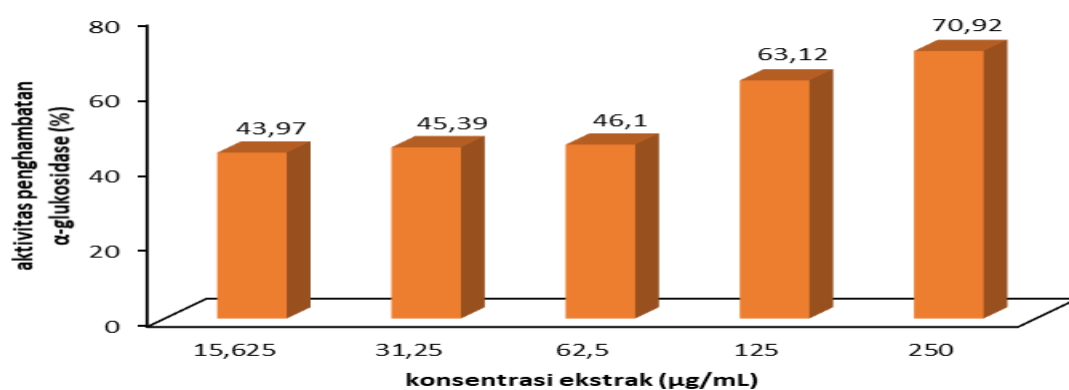
HASIL DAN PEMBAHASAN

Aktivitas Antidiabetes

Determinasi simplisia menunjukkan bahwa simplisia yang digunakan adalah *Calophyllum rigidum* (Miq.) dari suku Clusiaceae. Rendemen ekstrak etanol daun *C. rigidum* sebesar 8,2% lebih tinggi dibandingkan dengan bagian kulit batang sebesar 7,6%. Hasil pengujian aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun dan kulit batang bintangur dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3 serta Tabel 2. Belum ada penelitian yang melaporkan kemampuan *C. rigidum* dalam menghambat enzim α -glukosidase. Beberapa tanaman suku Clusiaceae lainnya dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes dengan menghambat enzim α -glukosidase. *Calophyllum tomentosum* dan genus *Garcinia* memiliki aktivitas yang kuat dalam menghambat enzim α -glukosidase (Elya *et al.*, 2012; Martha *et al.*, 2017).



Gambar 2. Aktivitas antidiabetes ekstrak etanol kulit batang tanaman bintangur (*Calophyllum rigidum*)



Gambar 3. Aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun tanaman Bintangur (*Calophyllum rigidum*)

Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit batang *C. rigidum* mempunyai kemampuan dalam menghambat aktivitas enzim α-glukosidase sedikit lebih baik dibandingkan dengan bagian daun namun masih di bawah akarbosa sebagai kontrol positif (Tabel 2). Sebelum diserap oleh usus halus, karbohidrat yang masuk ke dalam sistem pencernaan akan diubah menjadi gula sederhana. Enzim α-glukosidase merupakan enzim di dalam usus halus yang berperan dalam pemecahan disakarida menjadi monosakarida (Bhat *et al.*, 2011). Penghambatan terhadap enzim α-glukosidase akan menunda pemecahan karbohidrat kompleks dalam usus halus sehingga akan menurunkan kadar gula dalam darah (Malunga *et al.*, 2016).

Tabel 2. Aktivitas antidiabetes Bintangur

No.	Sampel	IC ₅₀ ±SD (µg/mL)	Aktivitas*
1.	Ekstrak etanol daun	65,86±0,34	Aktif
2.	Ekstrak etanol kulit batang	63,75±3,42	Aktif
3.	Acarbose	14,64±0,30	Aktif

Keterangan: * (Lee and Lee, 2001)

Nilai IC₅₀ menunjukkan bahwa semakin rendah nilainya maka potensinya semakin tinggi. Suatu ekstrak dikatakan memiliki kemampuan aktif sebagai penghambat enzim α-glukosidase jika memiliki nilai IC₅₀ ≤ 100 µg/mL (Lee and Lee, 2001). Ekstrak etanol kulit batang dan daun *C.*

rigidum memiliki aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase yang aktif karena memiliki nilai $IC_{50} \leq 100$ $\mu\text{g/mL}$. Penelitian ini memberikan hasil penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase lebih baik dibandingkan dengan ekstrak metanol daun *C. tomentosum* yang memiliki IC_{50} sebesar 89,907 $\mu\text{g/mL}$ (Kristiyanti, 2015). Meskipun demikian, nilai IC_{50} yang didapatkan lebih rendah dibandingkan dengan penelitian Elya *et al.* (2012) yang melaporkan bahwa ekstrak etanol daun *C. tomentosum* memiliki IC_{50} sebesar 15,83 $\mu\text{g/mL}$.

Penapisan Fitokimia

Kemampuan suatu tanaman dalam memberikan hasil positif pada beberapa uji aktivitas biologisnya berhubungan dengan senyawa kimia yang terkandung di dalamnya. Begitu pula dengan aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dari ekstrak etanol bagian kulit batang dan daun *C. rigidum*. Ekstrak etanol kulit batang dan daun *C. rigidum* mengandung beberapa golongan senyawa kimia (Tabel 3). Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa komponen senyawa kimia yang terdeteksi pada pengujian penapisan fitokimia ini memiliki aktivitas antidiabetes.

Tabel 3. Penapisan fitokimia ekstrak etanol kulit batang dan daun Bintangur

No.	Senyawa target	Ekstrak etanol kulit batang	Ekstrak etanol daun
1.	Alkaloid	+	+
2.	Flavonoid	+	+
3.	Steroid	-	+
4.	triterpenoid	+	-
5.	Saponin	+	+
6.	Tanin	+	+
7.	Kuinon	+	-
8.	Kumarin	-	-

Keterangan: (-): tidak mengandung senyawa target
(+): mengandung senyawa target

Flavonoid dilaporkan memiliki aksi kerja yang beragam dalam menghambat aktivitas enzim α -glukosidase seperti mengatur penyerapan glukosa untuk mencapai keadaan glukosa yang seimbang melalui jalur disakarida, efek penghambatan pada aktivitas enzim maltase, dan menurunkan glikemia sebelum melimpahnya glukosa (Pereira *et al.*, 2011). Sedangkan alkaloid dilaporkan dapat menghambat enzim α -glukosidase melalui aktivitas penghambatan kompetitif (Gao *et al.*, 2008).

Penelitian sebelumnya tentang mekanisme saponin dalam menghambat aktivitas enzim α -glukosidase melaporkan bahwa saponin dapat menghambat aktivitas disakarida dan kadar glukosa dalam darah setelah pemecahan sukrosa (Oishi *et al.*, 2007). Tanin juga dilaporkan sebagai antidiabetes dengan menghambat aktivitas enzim α -glukosidase (Thinkratok *et al.*, 2014) dan α -amilase melalui tipe campuran penghambatan enzim non kompetitif (Tong *et al.*, 2014). Steroid dari *Anthocleista schweinfurthii* juga memiliki aktivitas menghambat kinerja enzim α -glukosidase melalui jalur interaksi hidrofobik dengan situs pelekatan enzim target (Mboungouere *et al.*, 2007). Triterpenoid dari *Cichorium intybus* dilaporkan mempunyai aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase yang baik (Rahman, *et al.*, 2008).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol kulit batang dan daun bintangur (*Calophyllum rigidum*) mempunyai aktivitas antidiabetes berdasarkan pengujian secara *in vitro*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada PKT Kebun Raya Bogor atas kegiatan Ekspedisi Kebun Raya Batam 2017.

DAFTAR PUSTAKA

- Aminudin, N. I., Ahmad, F., Taher, M., & Zulkifli, R. M. (2016). Incrassamarin A-D: four new 4-substituted coumarins from *Calophyllum incrassatum* and their biological activities. *Phytochemistry Letters*, 16, 287-293. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2016.05.008>
- Bhat, M., Zinjarde, S. S., Bhargava, S. Y., Kumar, A. R., & Joshi, B.N. (2011). Antidiabetic Indian plants: a good source of potent amylase inhibitors. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 810207, 1-6. <https://dx.doi.org/10.1093/ecam/nen040>
- Carvalho, H. O., Souza, B. S. F., Santos, I. V. F., Resque, R. L., Keita, H., Fernandes, C. P., & Carvalho, J. C. T. (2016). Hypoglycemic effect of a formulation containing hydroethanolic extract of *Calophyllum brasiliense* in diabetic rats induced by streptozotocin. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 26(5), 634-639. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.04.004>
- Elya, B., Basah, K., Mun'im, A., Yuliasuti, W., Bangun, A., & Septiana, E. K. (2012). Screening of α -glucosidase inhibitory activity from some plants of Apocynaceae, Clusiaceae, Euphorbiaceae, and Rubiaceae. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012(1), 281078, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2012/281078>
- Farnsworth, N. R. (1966). Biological and phytochemical screening of plants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55: 225-276.
- Gao, H., Huang, Y. N., Gao, B., Li, P., Inagaki, C., & Kawabata, J. (2008). An Inhibitory effect on α -glucosidase by *Adhatoda vasica* Nees. *Food Chemistry*, 108(3), 965-972. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.12.002>
- Hardoko, Siratantri, T., Eveline, Yogabuana, M., & Olivia, S. (2014). An in vitro study of antidiabetic activity of *Sargassum Duplicatum* and *Turbinaria Decurens* seaweed. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 3(2), 13-18.
- Kang, W. Y., Song, Y. L., & Zhang, L. (2011). α -glucosidase inhibitory and antioxidant properties and antidiabetic activity of *Hypericum ascyron* L. *Medicinal Chemistry Research*, 20(7), 809-816. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9391-5>
- Kemkes RI (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia). (2014). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kristiyanti. (2015). Uji Potensi Antidiabetes dengan Metode Penghambatan Aktivitas Alfa-Amilase dan Alfa-Glukosidase dari Daun *Calophyllum tomentosum* wight. *Skripsi*. Depok: Universitas Indonesia.
- Lee, D. S., & Lee, S.H. (2001). Genistein, a soy isoflavone, is a potent α -glucosidase inhibitor. *FEBS Letters*, 501(1), 84-86. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02631-X](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02631-X)
- Malunga, L. N., Eck, P., & Beta, T. (2016). Inhibition of intestinal α -glucosidase and glucose absorption by feruloylated arabinoxylan mono- and oligosaccharides from corn bran and wheat aleurone. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2016(21), 1-9. <https://doi.org/10.1155/2016/1932532>

- Martha, S., Elya, B., & Hanafi, M. (2017). Comparison of inhibitory activity against the α -glucosidase enzymes in the extracts and fractions from leaves of the *Garcinia kydia* Roxburg. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(7), 401-404. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i7.18529>
- Mbougouere, R. N., Tane, P., Ngamga, D., Khan, S. N., Choudhary, M. I., & Ngadjui, B. T. (2007). A new steroid and α -glucosidase inhibitors from *Anthocleista schweinfurthii*. *Research Journal of Medicinal Plants*, 1(3), 106-111. <https://doi.org/10.3923/rjmp.2007.106.111>
- Narkhede, M. B. (2012). Evaluation of the alpha-amylase inhibitory potential of four traditional culinary leaves. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(2), 75-76.
- Oishi, Y., Sakamoto, T., Udagawa, H., Taniguchi, H., Kobayashi-Hattori, K., Ozawa, Y., & Takita, T. (2007). Inhibition of increases in blood glucose and serum neutral fat by *Momordica charantia* saponin fraction. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 71(3), 735-740. <https://doi.org/10.1271/bbb.60570>
- Pereira, D. F., Cazarolli, L. H., Lavado, C., Mengatto, V., Figueiredo, M. S. R. B., Guedes, A., Pizzolatti, M. G. & Silva, F. R. M. B. (2011). Effects of flavonoids on α -glucosidase activity: potential targets for glucose homeostasis. *Nutrition*, 27(11-12), 1161-1167. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.01.008>
- Rahman, A., Zareen, S., Choudhary, M. I., Akhtar, M. N., & Khan, S. N. (2008). A-glucosidase inhibitory activity of triterpenoids from *Cichorium intybus*. *Journal of Natural Products*, 71(5), 910-913. <https://doi.org/10.1021/np800001v>
- Saijyo, J., Suzuki, Y., Okuno, Y., & Yamaki, H. (2008). A-glucosidase inhibitor from *Bergenia ligulata*. *Journal of Oleo Science*, 57(8), 431-435. <https://doi.org/10.5650/jos.57.431>
- Sangat, H. M., Zuhud, E. A. M., & Damayanti, E. K. (2000). *Kamus Penyakit dan Tumbuhan Obat Indonesia (Etnofitomedika)*. Pustaka Populer Obor. Indonesia.
- Surya, S., Salam, A. D., Tommy, D. V., Carla, B., Kumar, R. A., & Sunil, C. (2014). Diabetes mellitus and medicinal plants-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)
- Taher, M., Idris, M. S., & Arbain, D. (2007). Antimicrobial, antioxidant and, cytotoxic activities of *Garcinia eugenifolia* and *Calophyllum nervosum*. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 6(1), 93-98.
- Thinkratok, A., Supkamonseni, N., & Srisawat, R. (2014). *Inhibitory Potential of the Rambutan Rind Extract and Tannin Against Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase Activities In Vitro*. (Online), (iicbe.org/upload/7504C0114582.pdf, accessed 14 February 2018). <http://dx.doi.org/10.15242/IICBE.C0114582>
- Tong, W. Y., Wang, H., Waisundara, V. Y., & Huang, D. (2014). Inhibiting enzymatic starch digestion by hydrolyzable tannins isolated from *Eugenia jambolana*. *Food Science and Technology*, 59(1), 389-395. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.04.007>