

DAYA HAMBAT EKSTRAK HEKSAN, ETIL ASETAT DAN ETANOL DARI DAUN ASAM KANDIS (*Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq.) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM α -GLUKOSIDASE SECARA *IN VITRO*

Min Rahminiwati, Ike Yulia Wiendarlina, Ceristiano
Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Pakuan, Bogor
Email: minrahminiwati@yahoo.com

ABSTRAK

Salah satu penyebab peningkatan kadar gula darah pada penderita penyakit diabetes mellitus adalah tingginya aktivitas pemecahan karbohidrat menjadi glukosa oleh enzim α -glukosidase. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun asam kandis diketahui memiliki kandungan senyawa *xanthone* yang mampu menghambat aktivitas enzim α -glukosidase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak heksan, etil asetat dan etanol daun asam kandis (*Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq.) dengan mengukur daya hambat ekstrak daun asam kandis terhadap aktivitas enzim α -glukosidase secara *in vitro*. Pengujian daya hambat terhadap aktivitas α -glukosidase dihitung berdasarkan nilai IC_{50} dengan senyawa *acarbose* sebagai pembanding (kontrol positif). Hasil uji daya hambat ekstrak daun asam kandis terhadap aktivitas enzim α -glukosidase menunjukkan bahwa aktivitas inhibisi (IC_{50}) dicapai pada pemberian ekstrak heksan, etil asetat dan etanol daun asam kandis berturut-turut sebesar $226,4 \pm 24,18$ ppm, $46,96 \pm 10,48$ ppm, dan $7,32 \pm 2,14$ ppm. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol berpotensi paling tinggi sebagai inhibitor enzim α -Glukosidase.

Kata Kunci: Antidiabetes, asam kandis, inhibitor α -glukosidase

INHIBITORY CAPACITY OF HEXANE, ETHYL ACETATE AND ETHANOL EXTRACTS OF ASAM KANDIS LEAF (*Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq.) ON α -GLUCOSIDASE ENZYME *IN VITRO*

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder resulting from defects in insulin secretion, and/or insulin action. The disease characterized by a chronic hyperglycaemia with long-term damage, dysfunction, and failure of various organs. Previous studies reported that the leaves of asam kandis (*Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq.) contain *xanthone* compound which could act as an inhibitor of α -glukosidase enzyme. The aim of this study was to determine the antidiabetic activity of hexane, ethyl acetate and ethanol extract of asam kandis leaf by measuring an the inhibitory effect of asam kandis leaf extracts on α -glukosidase activity *in vitro*. The inhibitory activity of asam kandis leaf extracts was calculated based on value of IC_{50} . The *acarbose* was used as a positif control. The present results showed that the IC_{50} was achieved at addition of 226.4 ± 24.18 ppm, 46.96 ± 10.48 ppm, and 7.32 ± 2.14 ppm hexane, ethyl acetate and ethanol extracts of asam kandis leaf respectively. This results confirmed that the ethanol extract had the highest potential antidiabetic activity as an inhibitor of α -glukosidase activity.

Keywords: Antidiabetic, *Garcinia parvifolia*, α -glukosidase inhibitor

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus atau penyakit kencing manis adalah kelainan metabolik yang disebabkan oleh banyak faktor seperti kurangnya insulin atau ketidakmampuan tubuh untuk memanfaatkan insulin. Penyakit ini ditandai oleh hiperglikemia kronis berupa gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Efek dari Diabetes Mellitus meliputi kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan berbagai organ. Penyakit ini dapat muncul dengan gejala khas seperti haus, poliuria, penglihatan kabur dan penurunan berat badan (WHO, 1999).

Pengobatan Diabetes Mellitus biasanya dilakukan dengan pemberian suntikan insulin atau dengan obat-obat Oral Anti Diabetik (OAD) yang meliputi golongan sulfonilurea, biguanid, thiazolidinedion, dan inhibitor alfa-glukosidase (Silva, 2004). Inhibitor alfa-glukosidase telah digunakan dalam pengobatan untuk mengatasi Diabetes Mellitus tipe 2. Obat ini bekerja melalui penghambatan kerja alfa-glukosidase secara reversibel, suatu enzim yang ada dalam dinding usus halus. Penyerapan karbohidrat kompleks ditunda oleh obat ini dan dengan demikian puncak glukosa *postprandial* menjadi terhambat (Laar *et.al.*, 2005).

Berbagai jenis obat antidiabetik oral banyak ditemukan di apotek dan biasanya tergolong obat yang mahal. Penggunaan obat ini dilakukan terus menerus, hingga bagi yang tidak mampu sulit memperolehnya. Disamping itu di daerah yang tidak mempunyai apotek, obat untuk penyakit ini sulit ditemukan. Untuk itu perlu dicarikan alternatif yang salahsatunya adalah menggunakan tanaman obat (Widowati *et al.*, 1997).

Asam kandis (*Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq.) termasuk ke dalam famili *Clusiaceae*. Tumbuhan ini merupakan spesies tropis yang ditemukan liar di hutan rawa gambut. Di Indonesia daun muda

kemerahan asam kandis dimakan sebagai lalap dan karena memiliki rasa asam sering digunakan dalam sayur sebagai pengganti asam. Tanaman yang termasuk ke dalam genus *Garcinia* ini diketahui banyak mengandung senyawa *xanthone* (Lim, 2012). Hasil penelitian menunjukkan bahwa turunan *xanthone* mampu menghambat α -glukosidase secara *in Vitro* dengan aktivitas sedang hingga baik (Liu *et al.*, 2006).

Penelitian ini bertujuan mempelajari aktivitas penghambatan berbagai ekstrak daun kandis terhadap aktivitas α -glukosidase yang dilakukan secara *in vitro*. Aktivitas inhibisi α -glukosidase dari berbagai ekstrak daun asam kandis untuk membuktikan manfaatnya sebagai antidiabetes dinyatakan dalam IC_{50} yaitu konsentrasi yang dapat menghambat 50% aktivitas enzim.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun *Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq., akuades, etanol 96%, etil asetat, heksan, enzim α -glukosidase (Sigma), Substrat *p*-nitrofenil- α -D-glukopiranosida (PNG) (Sigma), larutan buffer fosfat (pH 7), serum bovine albumin (Merck), *acarbose* (Bayer), dimetilsulfoksida (DMSO), HCl 2N, dan Na_2CO_3 . Bahan-bahan yang dipakai untuk uji fitokimia adalah kloroform, ammonia, H_2SO_4 2M, pereaksi (Dragendorff, Mayer & Wagner), serbuk Mg, HCl pekat, amil alkohol, asam asetat anhidrat, H_2SO_4 pekat dan $FeCl_3$ 1%.

Alat-alat yang digunakan adalah penangas air, neraca analitik, *rotary evaporator*, corong pisah, pipet mikro, pipet volumetrik, pipet tetes, labu Erlenmeyer, tabung reaksi, gelas piala, gelas ukur, bulb, batang pengaduk, sudip, corong gelas, kertas saring, sentrifus, *microplate 96 well* dan *microplate reader* (Epoch).

Pembuatan Simplisia

Daun asam kandis sebanyak 1.5 kg dibersihkan dari kotoran yang menempel, kemudian dicuci bersih dan dikeringkan di bawah sinar matahari secara tidak langsung sampai kering kemudian digiling dan diayak menggunakan ayakan mesh 20 (DepKes RI, 1985).

Analisis Karakteristik Serbuk Simplisia

Analisis karakteristik serbuk simplisia dilakukan dengan mengukur kadar air dan kadar abu, dilakukan dengan dua kali pengulangan.

Pembuatan Ekstrak

Ekstrak dibuat dengan metode maserasi bertingkat menggunakan pelarut heksan, etil asetat dan etanol. Sebanyak 500 g serbuk simplisia daun asam kandis dimasukkan ke dalam bejana, kemudian dituangi 75% bagian pelarut heksan setara dengan 3,5 liter. Campuran didiamkan selama 1 hari sambil dilakukan pengocokan 3 jam sekali agar terdistribusi merata, disaring dan diperas. Ampas dicuci dengan pelarut heksan 25% bagian setara dengan 1,5 liter, dipindahkan ke dalam bejana tertutup, dibiarkan ditempat sejuk dan terlindung dari cahaya selama 24 jam. Endapan kemudian dipisahkan, maserat yang diperoleh dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental daun asam kandis. Rendemen yang diperoleh ditimbang dan dicatat.

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Bobot ekstrak}}{\text{Bobot simplisia}} \times 100 \% \quad (1)$$

Setelah didapatkan ekstrak, selanjutnya dilakukan uji fitokimia berdasarkan metoda Rajendra *et al.*, (2011) meliputi uji senyawa alkaloida, uji senyawa flavonoid, uji senyawa saponin, uji steroid-triterpenoid, dan uji senyawa tanin.

Uji Senyawa Alkaloida

Sebanyak 0,5 g ekstrak diencerkan dengan asam alkohol hingga 10 mL, direbus dan disaring. Filtrat sebanyak 5 mL ditambahkan 2 mL ammonia dan 5 ml kloroform dikocok perlahan untuk mengekstrak alkaloid. Campuran diekstraksi dengan 10 mL asam asetat. Lapisan kloroform dibagi menjadi 3 bagian.

- a. Uji Dragendroff: Beberapa tetes pereaksi Dragendroff yang ditambahkan ke dalam larutan kloroform, endapan coklat kemerahan menunjukkan adanya alkaloid.
- b. Uji Mayer: Beberapa tetes pereaksi Mayer ditambahkan ke dalam larutan kloroform, endapan putih menunjukkan adanya alkaloid.
- c. Uji Wagner: Beberapa tetes pereaksi Wagner ditambahkan ke dalam larutan kloroform, endapan coklat menunjukkan adanya alkaloid.

Uji Senyawa Flavonoid

Tiga metode digunakan untuk menguji flavonoid. Pertama, beberapa tetes FeCl_3 1% ditambahkan pada sampel. Warna hijau kehitaman yang dihasilkan menunjukkan adanya kandungan flavonoid. Kedua, beberapa tetes larutan timbal asetat 10% ditambahkan pada sampel. Terbentuknya endapan kuning menunjukkan adanya flavonoid. Ketiga, sampel dilarutkan dalam metanol, ditambahkan serbuk magnesium, 1 mL HCl pekat ditambahkan dari sisi tabung reaksi. Warna magenta menunjukkan adanya flavonoid.

Uji Senyawa Saponin

Sebanyak 0.5 g sampel ditambahkan 5 mL aquades dalam tabung reaksi. Dikocok kuat-kuat, adanya saponin ditandai dengan terbentuk busa yang stabil. Busa tersebut jika dicampur dengan 3 tetes minyak zaitun akan terbentuk emulsi.

Uji Senyawa Steroid – Triterpenoid

Sebanyak 25 mg ekstrak dilarutkan dalam kloroform, disaring dan filtrat ditambah beberapa tetes anhidrida asetat lalu dikocok dengan baik. 1 mL H₂SO₄ pekat ditambahkan dengan hati-hati pada dinding wadah, bila dihasilkan warna coklat kemerahan menandakan adanya steroid, sedangkan cincin berwarna merah menandakan adanya triterpenoid.

Uji Senyawa Tanin

Sebanyak 0.5 g sampel direbus dengan 10 ml aquades dalam tabung reaksi, kemudian disaring.

- Uji FeCl₃: Beberapa tetes FeCl₃ 0,1% ditambahkan pada filtrat, warna hijau kecoklatan atau biru kehitaman menandakan adanya tanin.
- Uji Gelatin: Beberapa ml larutan gelatin 1% dalam natrium klorida 10% ditambahkan pada filtrat, terbentuknya endapan putih menunjukkan adanya tanin.

Uji Aktivitas α -Glukosidase

Aktivitas α -Glukosidase diuji berdasarkan metode Irwan (2011). Campuran pereaksi (sampel) terdiri atas 25 μ L *p*-nitrofenil- α -D-glukopiranosida (PNG) 20 mM sebagai substrat, 25 μ L larutan bufer fosfat (pH 7) 100 mM, dan 50 μ L larutan contoh dengan berbagai konsentrasi dalam DMSO (b/v). Campuran tersebut diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit, setelah itu ditambahkan larutan enzim sebanyak 25 μ L dan diinkubasi kembali selama 15 menit. Reaksi enzim dihentikan dengan menambahkan Na₂CO₃ 200 mM sebanyak 100 μ L. Kemudian larutan diukur pada panjang gelombang 400 nm dengan *microplate reader*.

Blanko dibuat dari campuran bufer fosfat (pH 7) dengan *p*-NPG, larutan blanko dan standar disentrifus, supernatan diambil sebanyak 50 μ L dan dimasukkan ke dalam campuran reaksi seperti dalam sampel. Hasil campuran (sampel, blanko

dan standar) tersebut diukur dengan *microplate reader* pada panjang gelombang 400 nm.

Masing-masing pengujian daya hambat sampel terhadap aktivitas α -glukosidase dihitung dalam persen inhibisi dengan rumus sebagai berikut.

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{K - (S1 - S0)}{K} \times 100 \% \quad (2)$$

Keterangan :

K = Absorbansi terkoreksi dari kontrol positif (enzim + substrat)

S1 = Absorbansi terkoreksi dari enzim + substrat + inhibitor

S0 = Absorbansi terkoreksi dari substrat + inhibitor

Nilai IC₅₀ (*Inhibition Concentration* 50) diperoleh dari perpotongan garis antara 50% daya hambat dengan sumbu konsentrasi menggunakan persamaan ($y = bx + a$), dimana $y = 50$ dan x menunjukkan nilai IC₅₀.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Serbuk Simplisia

Dari 1,5 kg daun segar asam kandis diperoleh serbuk simplisia daun sebanyak 534,8 gram atau sebesar 35,65% dari berat basah. Serbuk kering daun asam kandis memiliki warna hijau tua (Gambar 1) dan cenderung tidak berbau. Rata-rata kadar air serbuk simplisia adalah 5,61 % (Tabel 1). Nilai ini menunjukkan bahwa kadar air yang terkandung dalam serbuk simplisia relatif rendah, dibawah 10% sehingga waktu simpannya relatif lama dan tidak mudah ditumbuhi mikroorganisme. Kadar air yang rendah juga akan menghindari reaksi enzimatik yang dapat menguraikan zat aktif penyebab penurunan mutu atau perusakan simplisia.



Gambar 1. Serbuk Simplisia Asam Kandis

Kadar abu serbuk daun kandis yang diperoleh rata-rata sebesar 5,54 % (Tabel 1). Hal ini menunjukkan rendahnya kadar zat organik dan mineral yang terdapat dalam serbuk simplisia. Rendahnya kadar abu juga menunjukkan rendahnya cemaran bahan-bahan anorganik yang terdapat dalam simplisia yang terjadi pada saat pengolahan ataupun dalam pengemasan simplisia.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Kadar Air dan Kadar Abu Total

Ulangan	Kadar Abu (%)	Kadar Air (%)
1	5,29	5,34
2	5,79	5,87
Rerata	5,54	5,61

Ekstrak Serbuk Simplisia

Hasil rendemen yang diperoleh dari ekstrak heksan, etil asetat dan etanol daun

asam kandis adalah 4,07% 3,97% dan 12,31%. Tingginya rendemen ekstrak etanol menunjukkan hadirnya senyawa-senyawa fitokimia bersifat polar pada serbuk daun asam kandis yang larut dalam etanol. Selain itu, polaritas etanol yang tinggi menyebabkan pelarut ini dapat mengekstrak bahan lebih banyak dibandingkan jenis pelarut organik yang lain. Ekstrak kental dari masing-masing pelarut yang diperoleh akan digunakan dalam tahap uji selanjutnya, yaitu uji fitokimia dan uji daya hambat enzim untuk mengetahui ekstrak yang mempunyai daya hambat terbaik terhadap aktivitas enzim α -glukosidase.

Hasil Uji Fitokimia

Dari hasil penelitian diketahui bahwa ekstrak etanol menunjukkan positif mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, dan steroid. Ekstrak etil asetat menunjukkan positif mengandung senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, dan steroid, sedangkan pada ekstrak heksan hanya terdapat alkaloid dan steroid. Pengujian triterpenoid menunjukkan hasil negatif untuk semua sampel. Terlihat bahwa pelarut etanol paling banyak melarutkan senyawa-senyawa bioaktif termasuk flavonoid dan saponin yang berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya diketahui memiliki kemampuan menurunkan kadar gula dalam darah (Hsieh *et al.*, 2010).

Tabel 2. Hasil Uji Fitokimia Sampel

Sampel	Golongan senyawa kimia					
	A	B	C	D	E	F
- Serbuk Simplisia	+	+	+	+	+	-
- Ekstrak heksan	-	-	-	+	+	-
- Ekstrak etil asetat	+	-	+	+	+	-
- Ekstrak etanol	+	+	+	+	+	-

Keterangan: A = flavonoid, B = saponin, C = tanin, D = alkaloid, E = steroid, F = triterpenoid
+ = terdapat, - = tidak terdapat

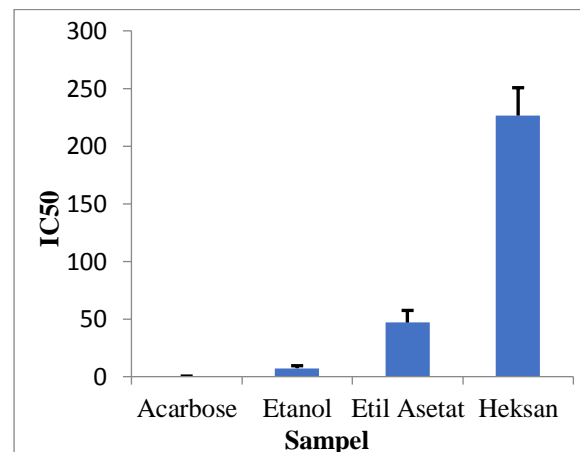
Aktivitas Inhibisi α -Glukosidase

Aktivitas inhibisi (IC_{50}) ekstrak heksan, etil asetat dan etanol daun asam kandis berturut-turut sebesar $226,4 \pm 24,18$ ppm, etil asetat $46,96 \pm 10,48$ ppm, dan etanol $7,32 \pm 2,14$ ppm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol memiliki aktivitas inhibisi paling tinggi diikuti ekstrak etil asetat dan ekstrak heksan (Gambar 2). Hal ini menunjukkan bahwa, senyawa metabolit sekunder yang berperan sebagai inhibitor alfa-glukosidase, memiliki kelarutan tertinggi pada pelarut polar (etanol) diikuti pelarut semipolar (etil asetat) dan pelarut non polar (heksan). Aktivitas inhibisi yang tinggi dari pelarut etanol sejalan dengan hasil uji fitokimia dimana hampir semua senyawa aktif termasuk golongan flavonoid dan saponin larut dalam pelarut etanol. Menurut Smith dan Adanlawo (2012), saponin memiliki aktivitas hipoglikemik melalui stimulasi, sekresi dan pelepasan insulin, regenerasi sel beta pulau langerhans dan aktivasi enzim yang bertanggung jawab untuk penggunaan glukosa, sementara fungsi dari flavonoid adalah untuk menghambat aktivitas enzim α -glukosidase sehingga menunda penyerapan glukosa (Havsteen 2002).

Dari hasil uji fitokimia dan uji aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase, penurunan kadar glukosa darah pada tikus yang diberi ekstrak etanol daun asam kandis kemungkinan disebabkan adanya senyawa saponin dan flavonoid dalam ekstrak etanol tersebut. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daun asam kandis berpotensi sebagai sumber senyawa alami untuk mengatasi penyakit diabetes mellitus.

Acarbose sebagai pembanding mempunyai daya inhibisi paling tinggi yaitu $IC_{50} = 0,37 \pm 0,11$ ppm. Tingginya aktivitas inhibisi *acarbose* membuktikan bahwa senyawa aktif *acarbose* sebagai obat antidiabetes secara efektif dapat menghambat kerja enzim α -glukosidase. Berbeda dengan ekstrak asam kandis yang

masih isinya masih merupakan campuran berbagai senyawa aktif, termasuk senyawa-senyawa metabolit primer dan pengganggu lainnya berupa senyawa-senyawa aktivator enzim α -Glukosidase seperti senyawa sakarida yang berbentuk disakarida dan oligosakarida (Sugiwati, 2005). Adanya senyawa-senyawa pengotor dapat menghambat kerja senyawa aktif inhibitor enzim α -Glukosidase karena pembentukan substrat yang jauh lebih tinggi. Pemurnian lebih lanjut terhadap ekstrak daun asam kandis diperlukan untuk mengisolasi senyawa-senyawa aktif yang khusus bertanggung jawab dalam menghambat aktivitas enzim α -Glukosidase.



Gambar 2. Rerata Aktivitas Inhibisi Enzim α -glukosidase (IC_{50}) Ekstrak Daun Asam Kandis

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun asam kandis memiliki daya hambat paling tinggi terhadap aktivitas enzim α -glukosidase dengan nilai IC_{50} $7,32 \pm 2,14$ ppm sedangkan ekstrak etil asetat memiliki dan ekstrak heksan memiliki daya hambat lebih rendah yaitu masing-masing $46,96 \pm 10,48$ ppm dan $226,47 \pm 24,18$ ppm. Hasil ini juga menunjukan bahwa ekstrak etanol daun asam kandis memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi obat antidiabetes

dengan mekanisme kerja sebagai inhibitor α -glukosidase.

Saran

Perlu dilakukan fraksinasi dan isolasi terhadap ekstrak etanol daun asam kandis menggunakan metoda GC-MS atau HPLC untuk mendapatkan senyawa aktif yang lebih murni, dilanjutkan dengan uji toksisitas dan uji efektifitasnya secara *in vitro* dan *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Departemen Kesehatan RI. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan. Jakarta.
- Guevara, B.Q. dan B.V. Recio. 1985. *Phytochemical, Microbiological and Pharmacological Screening of Medical Plant*. Research Center University of Santo Tomas. Manila- Philippine.
- Havsteen B.H. 2002. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther.* 96(2-3):67-202.
- Hsieh, P.C., H.J. Huang, Y.L. Ho, Y.H. Lin, S.S. Huang, Y.C. Chiang, M.C. Tseng dan Y.S. Chang. 2010. Activities of antioxidants, α -glucosidase inhibitors and aldose reductase inhibitors of the aqueous extracts of four *Flemingia* species in Taiwan. *Botanical Studies.* 51(3):293-302
- Irwan, F. 2011. Aktivitas antidiabetes dan analisis fitokimia ekstrak air dan etanol daun wungu. Skripsi. Bogor.
- Lim, T.K. 2012. *Edible Medical and Non-Medical Plants: Volume 2, Fruits*. Springer Science+Springer Business B V.
- Liu, Y., L. Zou, L. Ma, W.H. Chen, B. Wang dan Z.L. Xu. 2006. Synthesis and pharmacological activities of xanthone derivatives as α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 14(16): 5683-5690.
- Oussama, M.N. 2006. *Guidelines for The Prevention, Management and Care of Diabetes Mellitus* Ed. Oussama M.N. Khatib. EMRO Technical Publications Series 32. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean.
- Rajendra, C.E., G.S. Magadam, M.A. Nadaf, S.V. Yashoda dan M. Manjula. Phytochemical Screening of The Rhizome of *Kaempferia galanga*. 2011. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research.* 3(3): 61-63.
- Silva, M.L. 2004. Diabetes Means Siphon Insulin Comes From The Island. http://www.dightonrock.com/diabetes_history.htm. Diunduh pada 10 Juni 2012.
- Smith A, Adanlawo. 2012. Hypoglycaemic effect of saponin from the root of garcinia kola (Bitter Kola) on alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.* 2(6):9-12
- Sugiwati, S. 2005. Aktivitas antihiperqlikemik dari ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) sebagai Inhibitor alfa-glukosidase. Tesis. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Laar, F.A.V., P.L.B.J. Lucassen, R.P. Akkermans, E.H. Van de Lisdonk, G.E.H.M. Rutten dan C. Van Weel. 2005. Alpha-glucosidase Inhibitors for Tipe 2 Diabetes Melitus: A Systematic Review. *Diabetes Care.* 28:154-163.
- Widowati, L., B. Dzulkarnain dan S. Sa'roni. 1997. Tanaman Obat untuk Diabetes Mellitus. *Cermin Dunia Kedokteran.* 116:53-60.

World Health Organization. 1999.
*Definition, Diagnosis and
Classification of Diabetes Mellitus
and its Complications. Part 1:
Diagnosis and Classification of
Diabetes Mellitus.* WHO, Geneva.

