

Metabolit Sekunder dari Kulit Batang Kalesi (*Sphatolobus Ferrogenus*) Serta Uji Inhibitor Enzim A-Glukosinade

Moch Abdussalam¹, Indah permata yuda¹, Juniarti²

¹Herbal research Centre Lembaga penelitian Universitas Yarsi, Jakarta
²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi, Jakarta
E-mail: juniarti@yarsi.ac.id

Received: 4 April 2021; Accepted: 6 June 2021; Published: 9 July 2021

Abstrak

Tanaman herbal merupakan warisan kearifan lokal dalam upaya pengobatan dan mempertahankan kesehatan masyarakat. Secara tradisional masyarakat Kalimantan tengah menggunakan tanaman aka kalesi (*Sphatolobus ferrogenus*) sebagai obat-obatan tradisional yang cukup luas. Penelitian ini bertujuan untuk mengisolasi senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak metanol kulit batang aka kalesi (*Sphatolobus ferrogenus*). Isolasi dilakukan dengan tahapan ekstraksi, fraksinasi dan purifikasi. Hasil penelitian didapatkan dua isolat yang telah diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis. Isolat diidentifikasi dengan spektroskopi ¹H-NMR dan ¹³C-NMR didapatkan senyawa gliseril monostearate dan sigmasterol. Kedua senyawa diuji sifat antidiabetes dengan metode inhibitor enzim α -glukosidase. Aktivitas senyawa gliseril monostearate tidak aktif, sementara sigmasterol menunjukkan aktivitas yang lemah dengan IC₅₀ = 388 ppm.

Kata kunci: gliseril monostearate; sigmasterol; *Sphatolobus ferrogenus*

Abstract

Herbal plants are a legacy of local wisdom in efforts to treat and maintain public health. Traditionally, the people of Central Kalimantan use the plant aka kalesi (*Sphatolobus Ferrogenus*) as a fairly extensive traditional medicine. This study aims to isolate secondary metabolite compounds contained in the methanol extract of stem bark aka kalesi (*Sphatolobus ferrogenus*). Isolation was carried out by stages of extraction, fractionation and purification. The results showed that two isolates were tested for purity by the thin layer chromatography method. Isolates were identified by ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy and obtained glyceryl monostearate and sigmasterol compounds. Both compounds were tested for their antidiabetic properties using the α -glucosidase inhibitor method. The activity of glyceryl monostearate compound was not active, while sigmasterol showed weak activity with IC₅₀ = 388 ppm.

Keywords: glyceryl monostearate; sigmasterol; *Sphatolobus ferrogenus*

Pendahuluan

Penyakit kencing manis atau *diabetes melitus* merupakan gangguan kesehatan kronis yang umumnya dengan gejala hiperglikemia atau kadar gula darah tinggi dan intoleransi glukosa yang disebabkan oleh kekurangan pasokan hormon insulin dari sel beta pankreas dan resistensi tubuh terhadap adanya hormon insulin atau kombinasi dari kedua penyebab tersebut (Chaudhary *et al*, 2018 ; Arumugam *et al*, 2013). Komplikasi dari kedua sebab gangguan tersebut dapat menyebabkan terganggunya metabolisme dalam tubuh yaitu proses katabolisme dan anabolisme senyawa karbohidrat, lipid, dan protein. Gangguan akibat proses metabolisme terganggu dapat menyebabkan penyakit degeneratif dan penyakit kronis lainnya (Punthakee *et al*, 2018 ; Qais *et al*, 2018). Penanganan yang efektif dalam mengatasi gangguan diabetes militus adalah program pencegahan dan pengendalian untuk diabetes sangat dibutuhkan untuk mengendalikan prevalensi diabetes melitus secara global (Okur *et al*, 2017). Organisasi Kesehatan Dunia tersebut telah mendata tanaman yang digunakan untuk tujuan pengobatan di seluruh dunia. Banyak dari tanaman obat tradisional ditemukan memiliki potensi anti diabetes. Jumlah molekul aktif telah dievaluasi untuk mengobati hiperglikemia dan divalidasi untuk uji bioaktivitas sebagai anti diabetes (Al-samydai *et al*, 2018).

Tanaman obat pertama yang menunjukkan aktivitas antidiabetes adalah tumbuhan *Galega officinalis* L. (Fabaceae). Dari tanaman ini berhasil diisolasi turunan guanidin dan galegine, dimana senyawa tersebut memiliki struktur kimia yang sangat mirip dengan metformin salah satu obat antidiabetes yang berperan dalam menurunkan glukosa darah (Bedekar *et al*, 2010 ; Perla *et al*, 2013).

Tumbuhan tradisional yang telah diteliti oleh peneliti terdahulu terdapat 411 senyawa metabolit sekunder yang mempunyai aktivitas sebagai inhibitor enzim

α -glucosidase. Senyawa aktif tersebut diantaranya adalah 61 senyawa kelompok terpenoid dari 14 genus, 37 senyawa alkaloid dari 11 genus, 49 senyawa kuinin dari 4 genus, 113 senyawa flavonoid dari 24 genus, 37 senyawa fenolik dari 9 genus, 37 senyawa fenilpropanoid dari 20 genus, 8 senyawa steroid dari 5 genus, dan 43 senyawa kelompok lain (Yin *et al.*, 2014)

Tumbuhan tradisional telah diteliti sifat kimianya salah satunya adalah Fabaceae atau Leguminosae. Family Leguminosae ini dikenal kelompok penghasil senyawa aktif golongan flavonoid dan isoflavonoid (Cahyana *et al*, 2021 ; Febrina *et al.*, 2013). Diantara spesies famili Leguminosae adalah Aka Kalesi (*Spatholobus ferrogeneus* Roxb) atau biasa disebut 'aka kalesi' oleh masyarakat Dayak di Kalimantan Tengah. Masyarakat setempat menggunakan batang aka kalesi secara tradisional dengan cara direbus dengan kemudian dikonsumsi sebagai obat herbal (Setyowati, 2003). Justifikasi perilaku masyarakat setempat dalam mengkonsumsi obat herbal tersebut hendaknya dituangkan dalam konsep obat herbal berstandar. Kebutuhan akan obat herbal yang terstandarisasi didasari ukuran kualitatif dan kuantitatif dari suatu obat rasional yang aman dikonsumsi dan tanpa efek samping (Purwati *et al*, 2017 ; Kunle *et al*, 2012).

Penelitian pendahuluan yang telah dilaporkan adalah Batang *Spatholobus ferrugineus* berdasarkan analisis kualitatif mengandung senyawa metabolit sekunder, yaitu alkaloid, flavonoid, polifenol dan terpenoid/steroid, namun hanya senyawa alkaloid (Rf = 0,80 dan 0,87 dan flavonoid (Rf = 0,13; 0,72 dan 0,78) yang bersifat antioksidatif (Marlina, 2007). Belum ada informasi senyawa yang terkandung dalam batang aka kalesi.

Oleh karena itu dilakukan evaluasi fitokimia yaitu isolasi metabolit sekunder dari ekstrak total kulit batang aka kalesi dan penentuan struktur kimianya. Pengujian terhadap aktivitas inhibisi enzim glukosidase

dilakukan untuk melengkapi evaluasi fitokimia dari senyawa yang telah diisolasi.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rotary Evaporator (BuChi), Kromatografi cair vakum (Ruchi), kromatografi radial (Chromatotron), seperangkat alat destilasi (Ruchi), alat-alat gelas, lampu UV (Bosecon), neraca analitis (Sartorius). Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kulit batang aka kalesi (*Spatholobus ferrogenus*), metanol teknis, n-heksana teknis, etil asetat teknis, kloroform Pa (Merck), etil asetat Pa (Merck), aseton Pa (Merck), Ce(IV) sulfat (Merck), silika gel 70-230 mesh (Merck) dan plat KLT Keisegel 60 F₂₅₄ (Merck), p-nitrofenol (Merck), Na₂CO₃ (Merck), Na₂HPO₄ (Merck), NaH₂PO₄ (Merck) dan DMSO (Merck)

Pengukuran struktur dilakukan dengan spektrokopi NMR Agilent 500 MHz dengan pelarut kloroform terdeuterasi (CDCl₃) dengan pola *DD2 Console system* (Takeuchi *et al*, 2019). Sebanyak 10 mg sampel isolat dilarutkan dalam CDCl₃ dalam cuvet NMR, kemudian cuvet diletakan pada magnet eksternal. Pengukuran spektra rekam dan diamati pada monitor yang terhubung dengan spektrometer NMR.

Prosedur Kerja

Metode penelitian ini didasarkan pada metode umum dalam penelitian bahan alam yaitu menggunakan tahap ekstraksi dan purifikasi (Kislik, 2012). Sebanyak 1 kg serbuk kulit batang diekstraksi secara maserasi dengan pelarut metanol. Filtrat yang diperoleh dari hasil maserasi kemudian pekatkan dengan menggunakan *rotary evaporator* dihasilkan ekstrak pekat sebanyak 41 gram. Ekstrak yang telah didapatkan kemudian dilakukan analisis pola pemisahan dengan KLT menggunakan variasi pelarut dari n-heksana hingga metanol. Berdasarkan hasil analisis KLT diperoleh kondisi optimum pemisahan

dengan gabungan pelarut n-heksana : etil asetat (3 : 7) dinaikan kepolaran bertingkat hingga etil asetat : metanol (5 : 5). Penampak spot yang digunakan adalah larutan Cerium (IV) sulfat.

Proses fraksinasi dilakukan dengan menggunakan metode kromatografi cair vakum (KCV) dengan menggunakan silika gel sebagai fasa diam dan gabungan pelarut hasil analisis sebelumnya sebagai eluen pembawanya. Sebanyak 20 gram ekstrak difraksinasi dan didapatkan 13 fraksi yaitu fraksi 1 hingga 13. Semua fraksi dimonitor kembali dengan dengan metoda Kromatografi lapis tipis (KLT) untuk melihat hasil pemisahan dan sebagai pertimbangan untuk proses yang akan dilakukan selanjutnya. Uji kemurnian pada fraksi yang diduga sudah murni dilakukan dengan menggunakan KLT, jika dalam plat KLT didapatkan spot tunggal untuk tiga variasi jenis pelarut, maka senyawa hasil isolasi dinyatakan murni (Putra *et al*, 2020)

Fraksi 2 (1,2 gram) yang pola pemisahannya sederhana dilanjutkan pemisahan senyawa target dengan menggunakan kromatografi radial. Pemisahan fraksi 2 menggunakan eluen pembawa n-heksana : etil asetat (4 : 6) didapatkan senyawa 2 (70 mg) dengan bentuk serbuk putih.

Fraksi 3 (760 mg) mempunyai pola pemisahan yang cukup sederhana dan senyawa yang ditargetkan sudah cukup murni. Fraksi ini dilanjutkan dengan kromatografi radial dengan eluen pembawa n-heksana : etil asetat (1 : 1) didapatkan isolat A (86 mg) dengan wujud kristal tak berwarna.

Isolat A dan isolat B selanjutnya dianalisis struktur dengan menggunakan spektrometer ¹H-NMR dan ¹³C-NMR. Untuk senyawa 2 sangat mudah diidentifikasi dengan kedua spektrum tersebut, oleh karena itu pengukuran tidak dilanjutkan dengan NMR 2-dimensi. Isolat A termasuk senyawa yang jarang ditemui didalam tumbuhan, oleh karena itu penentuan strukturnya dilanjutkan dengan NMR 2-

dimensi yaitu teknik COSY, HSQC-DEPT dan HMBC (Jenie, 2014). Penentuan aktivitas anti diabetes dilakukan dengan metode yang dikembangkan oleh (Dewi *et al*, 2014) sebagai berikut.

Buffer fosfat pH 7.0 Na₂HPO₄ sebanyak 3,59 g dilarutkan dalam 100 mL aquades (larutan A) dan NaH₂PO₄ sebanyak 1,39 g dilarutkan dalam 100 mL aquades (larutan B). Larutan A ditambahkan dengan larutan B hingga mencapai pH 7,0 kemudian diadddkan dengan aquades sehingga volume menjadi 200 mL. Pereaksi p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida sebanyak 150,65 mg dilarutkan dalam 25 mL buffer fosfat pH 7,0. Larutan substrat diencerkan hingga menjadi 5 mM. Enzim α -glukosidase sebanyak 1,0 mg (62 unit/mg) dilarutkan dalam 100 ml buffer fosfat pH 7,0 yang mengandung 200 mg bovin serum albumin. Untuk pengujian stok enzim diencerkan 10x dengan buffer fosfat pH 7,0 (setara dengan 0,062 unit). Natrium bikarbonat sebanyak 2,12 g dilarutkan dalam 100 mL aquades.

Sampel sebanyak 4 mg dilarutkan dalam 100 μ L DMSO sebagai larutan induk, diencerkan dengan DMSO sehingga didapat variasi konsentrasi sampel pada pengukuran 100; 50; 25 ; 12.5 μ g/mL.

Larutan p-nitrofenil- α -D-glucopyranoside 5 mM sebanyak 250 μ L dan buffer fosfat pH 7 0,1M sebanyak 495/490 μ L ditambahkan kedalam tabung reaksi yang berisi 5 μ L (larutan standar) / 10 μ L (larutan sampel) dalam DMSO dengan variasi konsentrasi seperti diatas. Setelah homogen larutan dipreinkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C, reaksi dimulai dengan penambahan 250 μ L larutan α -glukosidase (0,062 unit), inkubasi dilanjutkan selama 15 menit. Reaksi dihentikan dengan penambahan 1 ml Na₂CO₃ 0.2 M. Aktivitas enzim diukur berdasarkan pembacaan

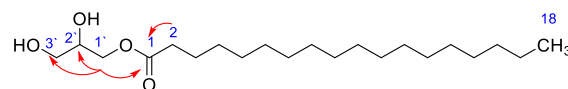
serapan p-nitrofenol yang terbentuk pada λ 400 nm. Presentasi aktivitas penghambatan diukur degan menggunakan persamaan :

$$\text{inhibisi (\%)} = \frac{A_0 - A_s}{A_0} \cdot 100 \%$$

Dengan A₀ : Absorban blanko dan A_s = absorban sampel dan standar.

Hasil Penelitian dan Pembahasan

Proses pemisahan dan purifikasi dari ekstrak kulit batang aka kalesi didapatkan dua isolat murni. Isolat A yang dihasilkan dari pemisahan fraksi 3 dilakukan penentuan struktur dengan ¹H-NMR didapatkan bagian satu metil, enam belas metilen, dua metilen alkoksi dan satu gugus metin. Sementara spektrum ¹³C-NMR didapatkan lima belas sinyal karbon alifatis, tiga karbon alkoksi atau alkohol dan satu karbon ester. Pengukuran kemudian dilanjutkan dengan NMR 2 dimensi yaitu COSY yang melihat proton yang berdekatan, HSQC yang mengkonfirmasi ikatan suatu proton dengan karbon tertentu dan HMBC untuk mengkonfirmasi proton dan karbon yang berdekatan. Konfirmasi HMBC dapat dilihat di **Gambar 1** berikut. Spektrum yang telah didapatkan kemudian dibandingkan dengan spektrum dari gliseril monostearate yang telah diisolasi dari tanaman *Dichapetalum filicaule* oleh (Chama *et al.*, 2016) pada **Tabel 1** berikut.



Gambar 1. Intepretasi HMBC pada isolat

Tabel 1. Perbandingan geseran kimia isolat A dengan gliseril monostearat

Posisi	Isolat A		Gliseril monostearat	
	δ_c (ppm)	δ_H (ppm)	δ_c (ppm)	δ_H (ppm)
1	174		174	
2	34	2,36	34	2,35
3	24	1,64	24	1,63
4-17	22-31	1,26	22-31	1,23
18	14	0,89	14	0,80
1'	65	4,22	65	4,14
		4,15		4,11
2'	70	3,94	70	3,88
3'	63	3,70	63	3,64
		3,60		3,56

Isolat B yang dihasilkan dari pemisahan fraksi 2 dilakukan penentuan struktur dengan $^1\text{H-NMR}$ didapatkan bagian enam metil dari geseran kimia 0,7-1,0 ppm dan tiga metin pada geseran kimia 3,5-5,5 ppm. Sementara spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ didapatkan dua puluh empat sinyal karbon alifatis, satu karbon alkoksi atau alkohol dan

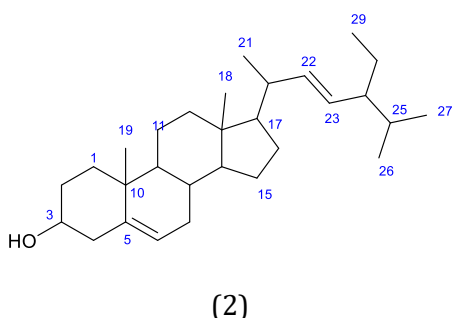
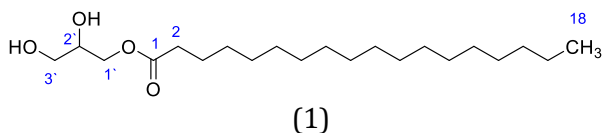
empat karbon olifenik. Spektrum yang telah didapatkan kemudian dibandingkan dengan spektrum dari sigmasterol yang telah diisolasi dari tanaman akar slatri (Doni Eko Saputra *et al*, 2014) pada **Tabel 2** di bawah ini.

Tabel 2. Perbandingan geseran kimia isolat B dengan gliseril monostearat

Posisi	Isolat B		Sigmasterol	
	δ_c (ppm)	δ_H (ppm)	δ_c (ppm)	δ_H (ppm)
1	37		36	
2	31		29	
3	71	3,53	71	3,51
4	42		42	
5	140		140	
6	121	5,35	121	5,31
7	31		31	
8	31		29	
9	50		50	
10	36		36	
11	21		24	
12	39		39	
13	42		40	
14	56		56	
15	24		24	
16	28		28	
17	55		56	
18	12	1,02	12	1,03
19	19	0,70	19	0,71
20	40		39	

21	20	0,93	23	0,91
22	138	5,03	138	4,98
23	129	5,35	129	5,14
24	51		51	
25	31		34	
26	21	0,80	21	0,80
27	19		22	
28	29	0,84	25	0,82
29	12	0,85	12	0,83

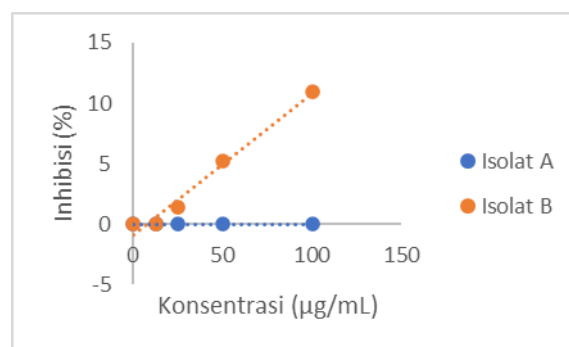
Dengan mengamati data spektrum isolat dengan senyawa yang pernah dilaporkan oleh peneliti terdahulu, didapatkan nilai pergeseran kimia (ppm) yang hampir sama. Nilai geseran kimia suatu senyawa selain disebabkan oleh lingkungan kimia atom-atom tersebut juga dipengaruhi faktor eksternal seperti pelarut dan kondisi alat NMR. Pada spektra ^{13}C -NMR, pengukuran senyawa yang identik dapat memberikan selisih maksimum 2 ppm (Lianza *et al.*, 2021). Jadi karena perbedaan antara senyawa isolat dengan tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa isolat tersebut adalah gliseril monostearat dan sigmasterol (**Gambar 2**). Kedua senyawa isolat tersebut belum pernah dilaporkan sebelumnya dari genus *Sphatolobus*.



Gambar 2. Gambar struktur kimia senyawa hasil isolasi. (1) Gliseril monostearat, (2) Sigmasterol

Uji aktivitas yang telah dilakukan didapatkan bahwa isolat A tidak aktif sementara isolat B mempunyai aktivitas lemah dengan IC_{50} 388 ppm. Senyawa yang dapat memberikan aktivitas antidiabetes yang tinggi ketika senyawa tersebut dapat membentuk ikatan hidrogen yang kuat dengan reseptor pada enzim α -glucosidase (Dowarah *et al.*, 2020). Senyawa isolat A dan isolat B mempunyai ikatan hydrogen, namun secara keseluruhan kedua senyawa tersebut relatif nonpolar, sehingga kurang larut dalam pelarut DMSO dan interaksi ikatan hidrogen antara senyawa dan asam amino reseptor pada enzim α -glucosidase lemah.

Peningkatan kepolaran suatu senyawa akan menambah nilai bioaktivitas inhibisi enzim α -glucosidase (Shakeel *et al.*, 2014). Isolat B relatif lebih polar dibandingkan isolat A sehingga aktivitas isolat B lebih tinggi terhadap isolat A. Pengukuran inhibisi dengan enzim α -glucosidase ditunjukkan pada **Gambar 3** di bawah ini



Gambar 3. Uji aktivitas anti enzim α -glucosidase

Simpulan dan Saran

Simpulan

Penelitian ini didapatkan dua isolat dari batang *Spathalobus ferrogenus* yang disarankan adalah senyawa gliserol monostearat dan sigmasterol. Aktivitas antidiabetes diukur dengan inhibisi penghambatan enzim α -glucosidase. Senyawa gliserol monostearate tidak memberikan aktivitas, sementara senyawa sigmasterol memberikan aktivitas yang lemah.

Saran

Untuk penelitian berikutnya disarankan untuk memisahkan fraksi yang lebih polar supaya didapatkan senyawa dengan ikatan hidrogen yang banyak dan polaritas yang cukup sehingga diperoleh aktivitas yang lebih tinggi. Selain itu, disarankan untuk menguji dengan metode in vitro dengan tujuan bioassay antidiabetes.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Universitas Yarsi yang telah membiayai penelitian dengan skema pembinaan hibah internal

Daftar Pustaka

- Al-samydai, A. and Al-mamoori, F. (2018) 'Anti - Diabetic Activity of Cinnamon : A Review', (August).
- Arumugam, G., Manjula, P. and Paari, N. (2013) 'A review: Anti diabetic medicinal plants used for diabetes mellitus', *Journal of Acute Disease*, 2(3), pp. 196–200. doi: 10.1016/s2221-6189(13)60126-2.
- Bedekar, A., Shah, K. and Koffas, M. (2010) *Natural Products for Type II Diabetes Treatment*. 1st edn, *Advances in Applied Microbiology*. 1st edn. Elsevier Inc. doi: 10.1016/S0065-2164(10)71002-9.
- Cahyana, Y. and Adiyanti, T. (2021) 'Flavonoids as Antidiabetic Agents', *Indonesian Journal of Chemistry*, 21(2), pp. 512–526. doi: 10.22146/ijc.58439.
- Chama, M. A. *et al.* (2016) 'Isolation, characterization, and anthelmintic activities of a novel dichapetalin and other constituents of *Dichapetalum filicaule*', *Pharmaceutical Biology*, 54(7), pp. 1179–1188. doi: 10.3109/13880209.2015.1059861.
- Chaudhary, N. and Tyagi, N. (2018) 'Diabetes mellitus: An Overview', *International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, 7(4), pp. 3030–3033. doi: 10.21276/ijrdpl.2278-0238.2018.7(4).3030-3033.
- Dewi, R. T., Tachibana, S. and Darmawan, A. (2014) 'Effect on α -glucosidase inhibition and antioxidant activities of butyrolactone derivatives from *Aspergillus terreus* MC751', *Medicinal Chemistry Research*, 23(1), pp. 454–460. doi: 10.1007/s00044-013-0659-4.
- Doni Eko Saputra, N. H. dan M. W. W. (2014) 'T. Haryati, et al. , ALCHEMY jurnal penelitian kimia , vol. 10, no. 2, hal. 148-156', 10(2), pp. 148–156.
- Dowarah, J. and Singh, V. P. (2020) 'Anti-diabetic drugs recent approaches and advancements', *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 28(5), p. 115263. doi: 10.1016/j.bmc.2019.115263.
- Early Febrinda, A. *et al.* (2013) 'Kapasitas Antioksidan Dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak', *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 24(2), pp. 161–167. doi: 10.6066/jtip.2013.24.2.161.
- Jenie, U. A. (2014) *Teknik Modern Spektroskopi NMR: Teori dan Aplikasi dalam Elusidasi Struktur Molekul Organik*.

- Kunle, Oluyemisi Folashade^{1*}, Egharevba, Henry Omoregie¹ and Ahmadu, P. O. (2012) 'Standardization of herbal medicines - A review', *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4(3), pp. 101–112. doi: 10.5897/ijbc11.163.
- Lianza, M. *et al.* (2021) 'a Preliminary Test Case'.
- Marlina, E. (2007) 'Analisis Senyawa Metabolit Sekunder Dari Batang *Spatholobus ferrugineus* (Zoll & Moritzi) Benth Yang Berfungsi Sebagai Antioksidan', *Jurnal Penelitian Mipa*, 1(1), pp. 23–29. Available at: [http://www.siafif.com/kuliah/sukma/semester_8/SKRIPSI_KAKAK_TINGKAT/lumut222/kpm-des2007-1\(2\).pdf](http://www.siafif.com/kuliah/sukma/semester_8/SKRIPSI_KAKAK_TINGKAT/lumut222/kpm-des2007-1(2).pdf).
- Okur, M. E., Karantas, I. D. and Siafaka, P. I. (2017) 'Diabetes mellitus: A review on pathophysiology, current status of oral medications and future perspectives', *Acta Pharmaceutica Scientia*, 55(1), pp. 61–82. doi: 10.23893/1307-2080.APS.0555.
- Perla, V. and Jayanty, S. S. (2013) 'Biguanide related compounds in traditional antidiabetic functional foods', *Food Chemistry*, 138(2–3), pp. 1574–1580. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.09.125.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R. and Katz, P. (2018) 'Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome', *Canadian Journal of Diabetes*, 42, pp. S10–S15. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.003.
- Purwati, A. I., Yunianto, P. and Supriyono, A. (2017) 'Validasi Metode RP-HPLC untuk Penentuan Kadar Andrografolid Sebagai Senyawa Penanda pada Campuran Ekstrak', *Chimica et Natura Acta*, 5(3), p. 101. doi: 10.24198/cna.v5.n3.16056.
- Putra, Y. and Samirana (2020) 'Anredera scandens', *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(2), pp. 85–94.
- Qais, N., Jahan, S. and Shajib, M. S. (2018) 'A review on anti-diabetic plants', *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(1), pp. 139–152. doi: 10.3329/dujps.v17i1.37130.
- Setyowati, F. M. (2003) 'Interrelationship between Kubu tribe people and plant resources at the Bukit Duabelas biosphere reserve, Jambi', *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 4(1), pp. 47–54. doi: 10.13057/biodiv/d040110.
- Shakeel, F. *et al.* (2014) 'Measurement and correlation of solubility of bioactive compound silymarin in five different green solvents at 298.15 K to 333.15 K', *Journal of Molecular Liquids*, 195, pp. 255–258. doi: 10.1016/j.molliq.2014.02.039.
- Takeuchi, K., Baskaran, K. and Arthanari, H. (2019) 'Structure determination using solution NMR: Is it worth the effort?', *Journal of Magnetic Resonance*, 306, pp. 195–201. doi: 10.1016/j.jmr.2019.07.045.
- Vladimir S. Kislik (2012) *Solvent Extraction (Classical and Novel Approach)*. First. Amsterdam: Elsevier The Boulevard.
- Yin, Z. *et al.* (2014) 'α-Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants', *Food Science and Human Wellness*, 3(3–4), pp. 136–174. doi: 10.1016/j.fshw.2014.11.003.