

IDENTIFIKASI SENYAWA ANTIDIABETES SECARA *in Silico* PADA *Carica pubescens* Lenne & K. Koch

Ainun Nikmati Laily, Ahmad Nuruddin Khoiri

Jurusan Biologi Fakultas Saintek
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Jl. Gajayana No.50, Malang, Indonesia
Email; lailynun@gmail.com; nuruddinkhoiri34@gmail.com

ABSTRACT

Carica pubescens Lenne & K. Koch is one of the typical highland crops in Indonesia. This plant can be found in the region of Cangar and Bromo in East Java, as well as the Dieng Plateau, Central Java Wonosobo-Banjarnegara. Morphological, chemical content, and analysis of protein banding pattern of the *Carica pubescens* has been done, but more about the use of active compounds for pharmaceutical raw materials, in Diabetes Mellitus type 2 have not been studied. One therapeutic approach to lowering blood sugar levels postprandial is to slow down or inhibit the absorption of glucose through inhibition of the carbohydrates hidrolitic enzyme such as α -amylase and α -glucosidase. This study aims to identify antidiabetic compounds *in silico*. Antidiabetic compounds were analyzed by methods of docking. The results showed that papain and cysteine protease in *C. pubescens* have better binding affinity to α -amylase and α -glucosidase compared to iridoid glycosides. Papain and cysteine proteases isolated from *C. pubescens* are potential to be developed as an antidiabetic.

Key words: Antidiabetic, Carica pubescens Lenne & K. Koch, *In silico*

PENDAHULUAN

Carica pubescens Lenne & K. Koch adalah salah satu tanaman khas dataran tinggi di Indonesia. Tanaman ini dapat dijumpai di kawasan Bromo dan Cangar Jawa Timur, serta Dataran Tinggi Dieng, Wonosobo-Banjarnegara Jawa Tengah, yaitu tempat dengan kawasan gunung api. Di daerah setempat, *C. pubescens* biasa dikenal dengan sebutan “karika” atau “pepaya gunung”, *C. pubescens* merupakan anggota familia Caricaceae, yaitu anggota kelompok Genus yang sama dengan *Carica papaya* dan memiliki kemiripan yang tinggi secara morfologi. Ciri utama tanaman ini adalah keberadaan rambut (*pubescens*) pada bagian abaksial dan tangkai daunnya. Menurut hasil observasi, *C. pubescens* dapat tumbuh pada tempat dengan ketinggian 1.400-2400 meter di atas permukaan laut (dpl), semakin tinggi tempat tersebut maka semakin tumbuh subur *C. pubescens*.

Allah SWT telah menciptakan tumbuh-tumbuhan yang baik sehingga dapat diambil manfaatnya oleh manusia sebagaimana tertulis dalam Al-Qur’an sebagai berikut:



Artinya: “7. dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? 8. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah. dan kebanyakan mereka tidak beriman. 9. dan Sesungguhnya Tuhanmu benar-benar Dialah yang Maha Perkasa lagi Maha Penyayang.” (QS. Asy-Syu’araa: 7-9)



a

b

Gambar 1. Morfologi tanaman *C. pubescens*.
a.habitus; b.buah

Senyawa aktif pada *C. pubescens* diduga memiliki aktivitas antidiabetes, yaitu penghambat α -glukosidase dan α -amilase. α -glukosidase bekerja memecah pati dan disakarida menjadi glukosa. Penghambat α -glukosidase digunakan sebagai obat oral bagi penderita Diabetes Mellitus (DM) yang tidak tergantung insulin atau lazim disebut DM tipe 2. DM adalah penyakit kelainan metabolik yang dikarakteristikan dengan hiperglikemia kronis serta kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya (WHO, 2006). Di kalangan masyarakat luas, penyakit ini lebih dikenal sebagai penyakit gula atau kencing manis. Hiperglikemia kronis pada DM akan disertai dengan kerusakan, gangguan fungsi beberapa organ tubuh khususnya mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. Walaupun pada DM ditemukan gangguan metabolisme semua sumber makanan tubuh kita, kelainan metabolisme yang paling utama ialah kelainan metabolisme karbohidrat. Oleh karena itu diagnosis DM selalu berdasarkan tingginya kadar glukosa dalam plasma darah (Adam, 2006).

DM merupakan penyakit yang memerlukan terapi medis secara berkelanjutan. Penyakit ini semakin berkembang dalam jumlah kasus begitu pula dalam hal diagnosis dan terapi. Dari berbagai penelitian, terjadi kecenderungan peningkatan prevalensi DM baik di dunia maupun di Indonesia (Rachmawati dkk., 2007 dalam Hardjono dkk., 2007). DM tipe 2 ditandai dengan gejala hiperglikemia (kadar gula dalam darah di atas rata-rata) serta komplikasi mikrovaskuler (pembuluh darah kecil) dan neuropatik (masalah saraf yang menyebabkan nyeri, mati rasa, kesemutan, pembengkakan atau kelemahan otot pada bagian tubuh yang berbeda).

Cara kerja obat oral DM tipe 2 adalah dengan memecah pencernaan karbohidrat, salah satunya pati sehingga mengurangi pengaruh karbohidrat dalam gula darah. Sementara itu, FAO pada tahun 1994 menyebutkan bahwa di luar negeri *C. pubescens* dimanfaatkan dalam pengobatan enteritis pada anak-anak selama masa tumbuh gigi dan melawan DM. Sampai saat ini sedang diteliti obat yang potensial dan aman untuk terapi DM.

Studi mengenai tanaman obat dan potensinya untuk kesehatan dewasa ini banyak dikembangkan. Karakter morfologi, kapasitas antioksidan dan analisis pola pita protein

terhadap *C. pubescens* telah dilakukan (Laily, 2011), akan tetapi lebih lanjut diperlukan lebih banyak informasi mengenai pemanfaatan senyawa aktif untuk bahan baku obat DM. Identifikasi senyawa antidiabetes secara *in silico* terhadap *C. pubescens* di Indonesia belum pernah diteliti sebelumnya, dengan demikian penelitian ini perlu untuk dilakukan.

Penelitian ini bertujuan menjelaskan hasil identifikasi senyawa antidiabetes secara *in silico* pada *Carica pubescens*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang potensi senyawa yang terkandung dalam *C. pubescens* yang tumbuh di Indonesia sebagai bahan baku obat DM. Hasil penelitian memperlihatkan interaksi senyawa-senyawa antidiabetes dari *C. pubescens* yang diketahui menghambat α -glukosidase dan α -amilase, sehingga mekanisme kerja senyawa tersebut dapat diprediksi pada tingkat molekuler. Pengetahuan tersebut dapat membantu masyarakat dan peneliti untuk memperoleh obat DM untuk selanjutnya mengkonservasi tanaman *C. pubescens* sebagai penyedia bahan baku obat DM.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan objek berupa performa model senyawa aktif *C. pubescens* yang tidak diberi perlakuan apapun tetapi dilakukan identifikasi sehingga data penelitian disajikan secara deskriptif. Identifikasi senyawa antidiabetes secara *in silico* dilakukan dengan mengamati performa model yang didapatkan dari metode *docking*. Model senyawa antidiabetes secara *in silico* dipelajari dan dihitung nilai ikatannya.

Penelitian dilakukan pada Oktober sampai November 2015. Analisis senyawa antidiabetes secara *in silico* menggunakan alat berupa *hardware* dan *software* komputer. Berikut langkah kerja dalam penelitian.

- Senyawa aktif *C. pubescens* diperoleh melalui kajian pustaka (jurnal ilmiah dan artikel).
- Pencarian data protein
Data digunakan dalam analisis dicari melalui NCBI (*National Centre of Biotechnology Information*) (www.ncbi.nlm.nih.gov/) dengan kata kunci yang sesuai. *Sequence* didownload dalam bentuk FASTA dan disimpan dalam notepad.
- Protein template dan protein reseptor didownload melalui PDB (*Protein Data Bank*) pada alamat <http://www.rcsb.org/>, diisi

- kolom pencarian dengan kode contoh: papain (yang merupakan ligand), selanjutnya diklik download files dan dipilih "PDB File (Text)".
- d. Didownload kristal struktur reseptor dengan cara masuk web PDB untuk mendownload kristal struktur reseptor kemudian didownload, diklik download file selanjutnya dipilih "PDB Files (Text)".
 - e. Modeling protein, homologi modeling dapat dilakukan pada server Swiss Model (<http://swissmodel.expasy.org/>). Hasil pekerjaan dikirimkan melalui email yang tercantum, selanjutnya didownload hasil pekerjaan.
 - f. Analisis *docking*, dilakukan dengan software Cluspro 2.0 (<http://cluspro.bu.edu/home.php>).
 - g. Analisis Interaksi Protein
Hasil analisis *docking* selanjutnya divisualisasikan untuk mengetahui residu protein yang berinteraksi melalui KFC 2 Server (*Protein Interface Hotspot Prediction*) (<http://kfc.mitchell-lab.org>). Hasil analisis dikirim lewat email yang tercantum. Untuk mengetahui hasilnya, maka pilih result pada hasil pekerjaan.

Performa model yang didapatkan dari metode *docking* diamati kemudian dianalisa secara *in silico* dengan menampilkan *binding affinity* dan model interaksi pengikatannya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian sebelumnya, diketahui kandungan senyawa aktif pada *Carica pubescens* Lenne & K. Koch diantaranya sebagai berikut: cysteine protease, papain, betacryptoxanthin, lutein, zeaxanthin, betacaroten, 3-hidroksiester, alcohol acyltransferase (gen VpAAT1), saponin, polifenol dan flavanoid.

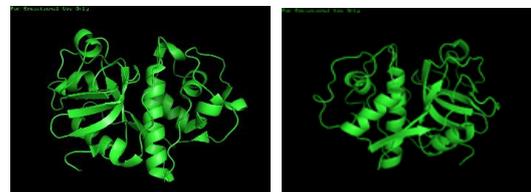
Kajian mengenai kandungan senyawa aktif *C. pubescens* yang tumbuh di Indonesia masih perlu dikembangkan. Berbeda dengan *C. pubescens*, telah banyak kajian mengenai kandungan *C. papaya* di Indonesia, salah satu kesamaan dengan *C. pubescens* adalah kandungan enzim papain. Menurut Hidayat dan Rodame (2015), kandungan yang terdapat dalam *C. papaya* antara lain enzim papain, alkaloid karpaina, glikosid, karposid, saponin, betakarotene, pectin, d-galaktosa, l-arabinosa, papayotimin papain, vitokinose, glucoside cacirin, kemokarpain, lisosim, lipase, glutamin dan siklotransferase.

Tumbuhan dengan potensi antidiabetes (khususnya pada Diabetes Mellitus tipe 2) diketahui memiliki aktivitas penghambat α -amilase dan α -glukosidase. Menurut Puls, *et al.* (1977) dalam Jong-Anurakkun., *et al.*, 2007, penghambatan α -glukosidase akan menunda pencernaan dan penyerapan karbohidrat sehingga menekan hiperglikemia setelah makan (postprandial). Inhibitor α -glukosidase juga dapat menghambat aktivitas enzim α -amilase dalam menghidrolisis polisakarida dalam lumen usus (DepKes RI, 2005). Aktivitas enzim α -glukosidase seperti maltase dan sukrase dalam menghidrolisis oligosakarida menjadi glukosa, fruktosa dan monosakarida lain pada dinding usus halus dapat dihambat oleh senyawa obat inhibitor α -glukosidase. Senyawa obat ini hanya berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar gula darah setelahnya.

Pada penelitian ini dikaji interaksi dua senyawa aktif yang terkandung dalam *C. pubescens* yaitu cysteine protease dan papain terhadap α -glukosidase dan α -amilase dalam identifikasi secara *in silico* senyawa yang berpotensi sebagai antidiabetes.

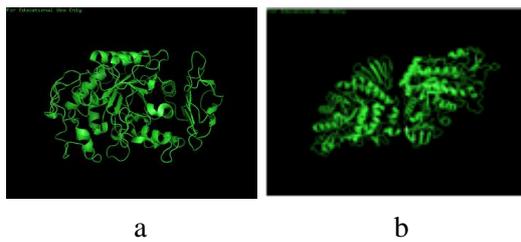
a. Proses analisis dengan bioinformatika papain dan cysteine protease dengan α -amilase dan α -glukosidase

Pencarian data protein telah dilakukan. Data yang digunakan dalam analisis dicari melalui NCBI (*National Centre of Biotechnology Information*) dengan kata kunci cysteine protease dan papain (yang merupakan ligan). *Sequence* didownload dalam bentuk FASTA dan disimpan dalam notepad. Hasil download protein template melalui PDB (*Protein Data Bank*) seperti terlihat pada Gambar 2.



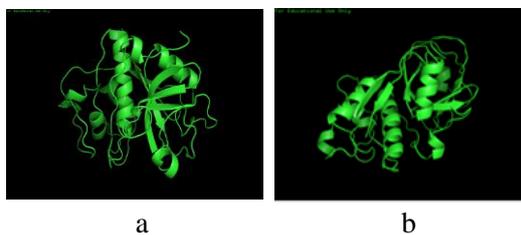
Gambar 2. a. Cysteine protease; b. Papain

Reseptor yang digunakan adalah α -amilase dan α -glukosidase. Hasil download kristal struktur reseptor α -amilase ditunjukkan pada Gambar 3 sebagai berikut.



Gambar 3. a. α -amilase; b. α -glukosidase

Modeling protein dilakukan untuk memodelkan struktur 3D berdasar homologi modeling menggunakan template. Hasil download Swiss Model sebagai berikut pada Gambar 4.



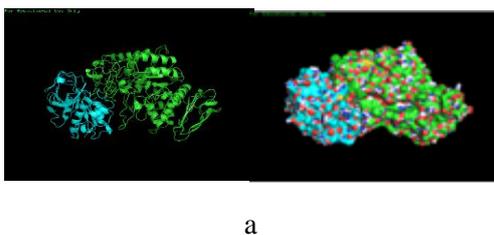
Gambar 4. a. Cysteine protease; b. Papain

Analisis *docking* dilakukan untuk mengetahui bagian dari protein ligan dan protein reseptor yang berinteraksi. Interaksi ini didasarkan pada energi pengikatan, semakin kecil nilai energinya, akan semakin mudah untuk berikatan. Hasil analisis *docking* disajikan dalam berbagai model interaksi, untuk menentukan model interaksi yang akan digunakan adalah yang energinya paling rendah. Berikut ini energi ikatan atau *binding affinity* cysteine protease dan papain terhadap α -amilase dan α -glukosidase.

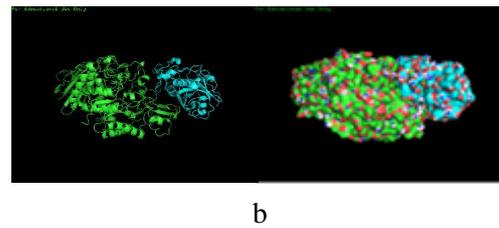
- 1) Cystein protease – α -amilase : -756,4
- 2) Cystein protease – α -glukosidase : -902,0
- 3) Papain – α -amilase : -799,4
- 4) Papain – α -glukosidase : -934,7

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa papain memiliki *binding affinity* yang lebih baik daripada cysteine protease, baik terhadap α -amilase maupun α -glukosidase.

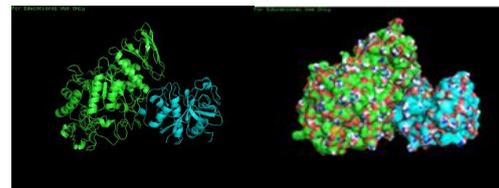
Berikut model interaksi dapat dilihat pada Gambar 5.



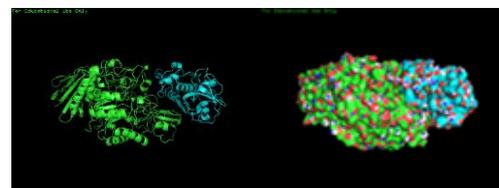
a



b



c



d

Gambar 5. Model interaksi cystein protease dan papain. a. cystein protease terhadap α -amilase; b. cystein protease terhadap α -glukosidase; c. papain terhadap α -amilase; d. papain terhadap α -glukosidase.

Model 7 dalam hal ini merupakan model interaksi cystein protease dengan α -amilase dengan energi paling rendah sebesar -756,4 sedangkan model 8 merupakan model interaksi cystein protease dengan α -glukosidase dengan energi paling rendah sebesar -902,0 berdasarkan data. Pada model interaksi papain dengan α -amilase, model 5 merupakan model dengan energi paling rendah, yaitu sebesar -799,4 sedangkan model 2 merupakan model interaksi papain dengan α -glukosidase dengan energi paling rendah, yaitu sebesar -934,7 berdasarkan data.

Hasil analisis *docking* selanjutnya divisualisasikan untuk mengetahui residu protein yang berinteraksi melalui KFC 2 Server (*Protein Interface Hotspot Prediction*). Berikut hasil analisisnya:

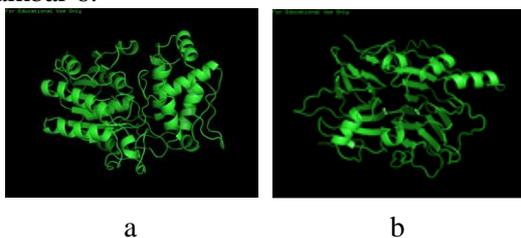
- 1) Nomor ikatan cysteine protease dengan α -amilase, yaitu asam amino nomor 147, 59, 61, dan 67 (*hotspot*).
- 2) Nomor ikatan cysteine protease dengan α -glukosidase, yaitu asam amino nomor 139 (*hotspot*).

- 3) Nomor ikatan papain dengan α -amilase, yaitu asam amino nomor 317 dan 226 (*hotspot*).
- 4) Nomor ikatan papain dengan α -glukosidase, yaitu asam amino nomor 154 (*hotspot*).

b. Proses analisis dengan bioinformatika senyawa kontrol positif atau pembanding dengan α -amilase dan α -glukosidase

Sebagai senyawa kontrol positif atau senyawa pembanding, ditentukan dua senyawa aktif bahan alam yang terbukti merupakan senyawa antidiabetes yaitu iridoid glycosides dan quercetin. Hal ini didasarkan pada penelitian bahwa iridoid glycosides dan quercetin merupakan senyawa aktif yang telah terbukti kemampuannya dalam aktivitas antidiabetes (Abdelmoaty, *et al.*, 2010; Jadhav and Goverdhan, 2012; Zhang, *et al.*, 2011; Vaidya, *et al.*, 2013; He, 2013; Hyun, *et al.*, 2013; Yamabe, *et al.*, 2007; Ahmed, *et al.*, 2003).

Pencarian data protein telah dilakukan. Data yang digunakan dalam analisis dicari melalui NCBI (*National Centre of Biotechnology Information*) dengan kata kunci iridoid glycosides dan quercetin (yang merupakan ligan). *Sequence* didownload dalam bentuk FASTA dan disimpan dalam notepad. Hasil download protein template iridoid glycosides melalui PDB (*Protein Data Bank*). Selanjutnya modeling protein dilakukan untuk memodelkan struktur 3D berdasar homologi modeling menggunakan template. Hasil download Swiss Model iridoid glycosides sebagai berikut pada seperti terlihat pada Gambar 6.



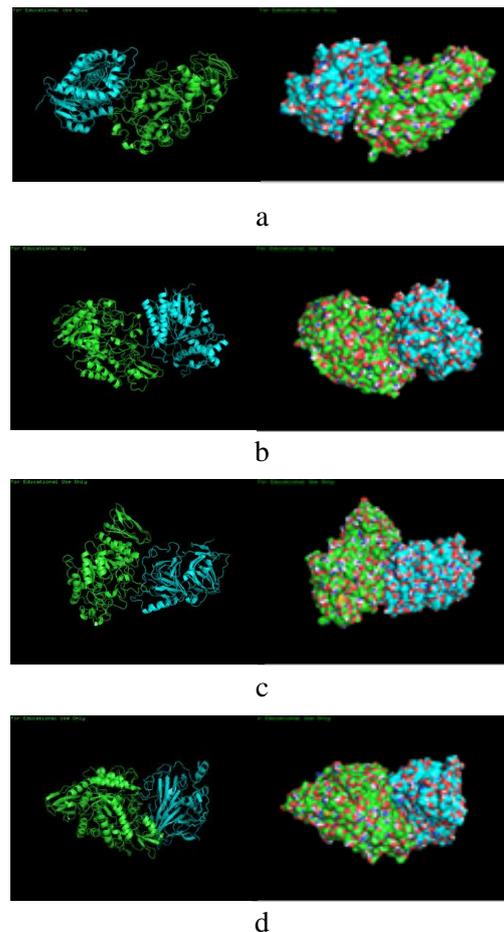
Gambar 6. a. Iridoid glycosides; b. Quercetin

Berikut ini energi ikatan atau *binding affinity* iridoid glycosides dan quercetin dengan α -amilase dan α -glukosidase.

- 1) Iridoid glycosides – α -amilase: -743.0
- 2) Iridoid glycosides – α -glukosidase: -738.9
- 3) Quercetin – α -amilase: -800.3
- 4) Quercetin – α -glukosidase: -823.3

Model 0 merupakan model interaksi iridoid glycosides dengan α -amilase dengan energi paling rendah sebesar -743.0 berdasarkan

data. Berikut model interaksi dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Model interaksi iridoid glycosides dan quercetin: a. iridoid glycosides terhadap α -amilase; b. iridoid glycosides terhadap α -glukosidase; c. quercetin terhadap α -amilase; d. quercetin terhadap α -glukosidase.

Model 5 merupakan model interaksi iridoid glycosides dengan α -glukosidase dengan energi paling rendah sebesar -738.9. Pada model interaksi quercetin dengan α -amilase, model 0 merupakan model dengan energi paling rendah, yaitu sebesar -800.3. Model 5 merupakan model interaksi quercetin dengan α -glukosidase dengan energi paling rendah, yaitu sebesar -823.3.

Hasil analisis *docking* divisualisasikan untuk mengetahui residu protein yang berinteraksi melalui KFC 2 Server (*Protein Interface Hotspot Prediction*). Berikut hasil analisisnya:

- 1) Nomor ikatan cysteine protease dengan α -amilase, yaitu asam amino nomor 147, 59, 61, dan 67 (*hotspot*).
- 2) Nomor ikatan cysteine protease dengan α -glukosidase, yaitu asam amino nomor 139 (*hotspot*).

- 3) Nomor ikatan papain dengan α -amilase, yaitu asam amino nomor 317 dan 226 (*hotspot*).
- 4) Nomor ikatan papain dengan α -glukosidase, yaitu asam amino nomor 154 (*hotspot*).

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa quercetin memiliki *binding affinity* yang lebih baik daripada iridoid glycosides, baik terhadap α -amilase maupun α -glukosidase. Perbandingan terhadap senyawa aktif yang sedang dikaji dalam mengidentifikasi senyawa antidiabetes secara *in silico*, yaitu cystein protease dan papain diketahui bahwa kedua senyawa tersebut memiliki *binding affinity* yang lebih baik daripada senyawa kontrol positif iridoid glycosides, baik dengan α -amilase maupun α -glukosidase. Baik cystein protease maupun papain diketahui tidak memiliki *binding affinity* yang lebih baik daripada senyawa kontrol positif quercetin dalam interaksi/pengikatan dengan α -amilase, sebaliknya memiliki *binding affinity* yang lebih baik daripada senyawa kontrol positif quercetin dalam interaksi/pengikatan dengan α -glukosidase.

Protein ialah polimer alami yang terdiri atas sejumlah unit asam amino (amino acid) yang berikatan satu dengan lainnya lewat ikatan amida (peptida). Peptida ialah oligomer dari asam amino yang memainkan peran penting dalam banyak proses biologis (Hart, 2003). Enzim merupakan bagian dari protein, yang mengkatalisir reaksi-reaksi kimia. Enzim juga dapat diartikan sebagai protein katalisator yang memiliki spesifisitas terhadap reaksi yang dikatalisis dan molekul yang menjadi substratnya. Aktivitas enzim dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu konsentrasi substrat, suhu dan pH (Okoko and Ogbomo, 2010; Rickhal, 2012). Dalam hal ini antar enzim-enzim yang dimiliki oleh *C. pubescens* yaitu cystein protease dan papain dengan enzim-enzim pemicu Diabetes Mellitus tipe 2 yaitu α -amilase dan α -glukosidase dapat dipelajari model interaksinya. Pada metabolisme dalam tubuh, karbohidrat yang telah dicerna dalam lambung masuk ke dalam usus dan mengalami penyerapan. Secara *in silico*, cystein protease dan papain diketahui mampu menghambat kerja enzim α -amilase dan α -glukosidase yang terdapat pada batas pertemuan (*brush border*) sel usus (Katzung, 2002) karena enzim-enzim ini bekerja mempermudah penyerapan dengan memecah ikatan glikosida sehingga dengan penghambatan tersebut dapat memperlambat atau menghambat absorpsi glukosa pada penderita DM tipe 2. Hal

ini menunjukkan bahwa cystein protease dan papain berpotensi sebagai obat terapi DM tipe 2.

DM tipe 2 dapat dikontrol dengan menjaga pola hidup sehat dan kontrol berat badan (Corwin, 2001). Makan dan minum merupakan kebutuhan fitrah bagi setiap makhluk hidup, sehingga Islam tidak melarang tentang hal tersebut kecuali secara berlebihan dan menyebabkan berbagai penyakit fisik seperti obesitas dan sebagainya. Sebagaimana Allah SWT berfirman dalam Al-Quran yang artinya: "Makan dan minumlah dan jangan berlebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang yang berlebih-lebihan" (QS. Al-A'raf: 31). Batasan israf (berlebih-lebihan) dalam makan dan minum adalah sebagaimana hadist dari Anas ia berkata, Rasulullah SAW bersabda, "Sesungguhnya termasuk israf adalah ketika engkau makan sesuatu yang engkau inginkan" (HR. Ibnu Majah). Jika kecenderungan makan dan minum itu karena sebuah keinginan, maka kegiatan tersebut lebih dikendalikan oleh hawa nafsu dan jika nafsu yang mendorongnya, ini merupakan sumber penyakit yang sebenarnya. Seseorang yang terkena penyakit fisik, misalnya diabetes penyebab utamanya karena tidak dapat mengendalikan nafsu makan (Al-Jauziyah, 2013).

"Setiap penyakit itu memiliki obat, ketika obat itu mengenai penyakit maka ia sembuh atas izin Allah" (HR. Muslim). Hadist tersebut mendorong manusia untuk giat melakukan pencarian obat suatu penyakit. Secara konvensional eliminasi senyawa yang mempunyai aktivitas farmakologi pada tanaman obat merupakan proses yang memerlukan banyak biaya, energi dan sumber daya manusia, sehingga waktu yang dibutuhkan dalam percobaan akan sangat lama (Yanuar, *et al.*, 2011), oleh karena itu dengan adanya peran kimia komputasi (*in silico*), kendala tersebut dapat dikurangi.

KESIMPULAN

Diperoleh kesimpulan bahwa senyawa aktif cystein protease dan papain pada tanaman *C. pubescens* memiliki kemampuan mengikat α -amilase dan α -glukosidase dengan kemampuan pengikatan lebih baik dibandingkan pengikatan terhadap iridoid glycosides, salah satu senyawa aktif pemicu yang digunakan dalam pengobatan diabetes. Dengan demikian cystein protease dan papain potensial untuk dikembangkan sebagai antidiabetes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada LPPM UIN Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah mendukung dan mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmoaty, M. A. A., C. M. A. Ibrahim B., D. N. S. Ahmed, A. C. and M. A. Abdelaziz. 2010. Confirmatory Studies On The Antioxidant And Antidiabetic Effect of Quercetin In Rats. 25 (2): 188-192.
- Adam, John M. F.. 2006. Klasifikasi dan Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus yang Baru. Cermin Dunia Kedokteran. 127: 37-40.
- Ahmed, B., Al-Rehaily A. J., Al-Howiriny, T. A., El Sayed, K. A. and Ahmas, M. S. 2003. Scropolioside-D2 and Harpayoside-B: Two new Iridoid Glycosides from *Scriphularia deserti* and their Antidiabetic and Antiinflammatory Activity. Biol Pharm Bull. 26. 4: 462-467.
- Al-Jauziyah, Syekh Ibnu Qayyim. 2013. Rahasia Pengobatan Nabi SAW. Surabaya: Mitra Press.
- Departemen Kesehatan RI. 2005. Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus. Dep Kes RI. Jakarta. 16. 24: 36-46.
- Hart, H. alih bahasa, Suminar Setiati Achmadi; editor, Amalia Safitri. 2003. Kimia Organik: Suatu Kuliah Singkat. Jakarta: Erlangga.
- He, Li-Hua. 2011. Comparative Study for Alpha-Glucosidase Inhibitory Effect of Total Iridoid Glycosides in the Crude Product and the wine-processed product from *Cornus officinalis*. Yakugaku Zasshi. 131. 12:-.
- Hidayat, Syamsul dan Rodame M. Napitupulu; editor, Febriani Ai Nurrohmah. 2015. Kitab Tumbuhan Obat. Jakarta: AgriFlo.
- Hyun Ju Jeonga, Ju-Sung Kimb, Tae Kyung Hyunc, Jinfeng Yanga, Hak-Hee Kangd, Jun-Cheol Chod, Hun-Myeong Yeomd and Myong Jo Kima. 2013. In Vitro Antioxidant And Antidiabetic Activities of Rehmannia Glutinosa Tuberos Root Extracts. ScienceAsia. 39: 605-609.
- J. Corwin and Elizabeth. 2001. Handbook of Pathophysiology. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal: 542-547, 552-553.
- Jadhav, Ramulu and Goverdhan Puchchakayala. 2012. Hypoglycemic And Antidiabetic Activity Of Flavonoids: Boswellic Acid, Ellagic Acid, Quercetin, Rutin on Streptozotocin-Nicotinamide Induced Type 2 Diabetic Rats. Vol 4, Issue 2.
- Jong-Anurakkun N, Bhandari M. R., kawabata J. 2007. A-Glucosidase Inhibitors from Devil Tree (*Alstonia scholaris*). Food Chemistry 103: 1319-1323.
- Katzung, B. G. 2002. Farmakologi Dasar dan Klinik, diterjemahan dari Bahasa Inggris oleh Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Salemba Medika, pp: 349, 694-709.
- Laily, A. N. 2011. Karakterisasi *Carica pubescens* Lenne & K.Koch Berdasarkan Karakter Morfologi, Kapasitas Antioksidan, dan Pola Pita Protein di Dataran Tinggi Dieng, Jawa Tengah. Tesis. Surakarta: Pascasarjana UNS.
- Okoko, F.J. and Ogbomo, O. 2010. Amyolytic Properties of Fungi Associated with Spoilage in Bread. Continental J. Microbiology. 4: 1-7.
- Puls, W., Keup, U., Krause, H. P., Thomas, G., and Hofmeister, F. 1977. Glucosidase Inhibition: a new approach to the treatment of diabetes, obesity and hyperlipoproteinemia. Naranssen Schaftefen. 64: 536-537.
- Rachmawati, A. M., Bahrnun, U., Rusli, B., Hardjoeno. 2007. Tes Diabetes Melitus. Dalam Hardjono dkk. Interpretasi Hasil Diagnostik Tes Laboratorium Diagnostik. Cetakan 3. Lembaga Pendidikan Universitas Hasanudin. Makasar. 167-82.
- Rickhal, H. 2012. Keterlibatan Enzim Dalam Bahan Pangan Skala Industri Makanan

- Dan Minuman. Jurusan Kimia Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Haluoleo Kendari.
- Vaidya, H. B., Ahmed, A. A., Goyal, R. K. and Cheema, S. K. 2013. Glycogen Phosphorylase-a is a common target for Anti-Diabetic Effect of Iridoid and Secoiridoid Glicosides. *Journal Pharm Sci.* 16. 14: 530-540.
- World Health Organisation. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. World Health Organisation. Geneva-Switzerland. 2006. S5-36.
- Yamabe, N., A. Ki Sung Kang, A Yosuke Matsuo, B Takashi Tanaka, B and Takako Yokozawa. 2007. Identification of Antidiabetic Effect of Iridoid Glycosides and Low Molecular Weight Polyphenol Fractions of Corni Fructus, a Constituent of Hachimi-jio-gan, in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biol. Pharm. Bull.* 30 (7): 1289-1296.
- Yanuar A., Mun'im A., Lagho ABA, Syahdi R. R, Rahmat M, Suhartanto H. 2011. Medicinal Plants Database and Three Dimensional Structure of the Chemical Compounds from Medicinal Plants in Indonesia. *International Journal of Computer Science Issues.* Vol. 8, Issue 5, No 1.
- Zhang, R., Yang Yao, Yingping Wang and Guixing Ren. 2011. Antidiabetic activity of isoquercetin in diabetic KK-Ay Mice. *Nutrition and Metabolism.* 8: 85.