



## Kandungan Fenolik dan Flavonoid Total Daun *Macaranga hispida* (Blume) Mull. Arg sebagai Kandidat Obat Antidiabetes

### *Phenolic Content and Total Flavonoid of Macaranga hispida* (Blume) Mull. Arg as Antidiabetic Medicine Candidates

Megawati\*, Sofa Fajriah, Lia Meilawati, Edi Supriadi, Galuh Widiyarti

Pusat Penelitian Kimia LIPI, Serpong, Indonesia

\*E-mail: megarafandi@gmail.com

**Kata kunci:**  
*Macaranga hispida*;  $\alpha$ -glukosidase; Kadar fenolik; Kadar flavonoid

**Keywords:**  
*Macaranga hispida*;  $\alpha$ -glukosidase; Phenolic content; Flavonoid content

**Received:**  
26-02-2020  
**Revised:**  
05-08-2020  
**Accepted:**  
25-11-2020

**Jurnal**  
**Kefarmasian**  
**Indonesia,**  
2021:11(1):1-7

**DOI:**  
<https://doi.org/10.2435/jki.v11i1.284>  
6

### Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan jumlah kematian terbesar di dunia. Tanaman *Macaranga hispida* (Blume) Mull. Arg merupakan salah satu sumber senyawa fenolik. Fenolik merupakan bagian kelompok senyawa polifenol yang berfungsi sebagai antidiabetes. Enzim  $\alpha$ -glukosidase mempunyai peran pada proses pembentukan *glycoprotein* dan *glycolipid*. Enzim  $\alpha$ -glukosidase dapat digunakan untuk menguji aktivitas antidiabetes karena dapat memecah karbohidrat menjadi glukosa pada usus halus manusia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan fenolik, kadar total flavonoid, dan mengukur aktivitas antidiabetes ekstrak dan fraksi daun *M. hispida*. Hasil ekstraksi dan fraksinasi diuji kadar fenolik dengan metode *Folin-Ciocalteu*, uji total flavonoid dengan metode *aluminium klorida*, dan uji aktivitas antidiabetes dengan metoda  $\alpha$ -glukosidase. Hasil rendemen ekstrak metanol tanaman *Macaranga hispida* sebesar 10,23%. Kadar fenolik fraksi etil asetat ekstrak metanol tanaman *Macaranga hispida* sebesar 8,411 mg ekuivalen asam galat/100 mg ekstrak. Total flavonoid  $6,14 \pm 0,31$  b/ $\mu$ g/mL. Hasil uji aktivitas antidiabetes ( $IC_{50}$ ) dari ekstrak dan fraksi-fraksi didapatkan nilai tertinggi pada fraksi etil asetat daun *M. hispida* mempunyai nilai  $IC_{50}$  21,91  $\mu$ g/mL.

### Abstract

*Diabetes Mellitus (DM) is one of the non communicable diseases (NCDs) with the largest number of deaths in the world. The Macaranga hispida (Blume) Mull. Arg is a source of phenolic compounds. Phenolic is grouped as polyphenols group that widely functioned as antidiabetic. The  $\alpha$ -glucosidase enzyme plays a role in the forming of glycoproteins and glycolipids. The  $\alpha$ -glucosidase enzyme can be used for antidiabetic activity assay because of its capability on breaking down carbohydrate into glucose in the human small intestine. This study aimed to determine phenolic content, total flavonoid content, and antidiabetic activity of *M. hispida* leaves extract and its fraction. The extract and fraction were tested for the phenolic levels using Folin-Ciocalteu method, the total flavonoid using aluminium chloride method, and the antidiabetic activity using  $\alpha$ -glucosidase method. The yield of methanolic extract of the *Macaranga hispida* was 10.23%. Phenolic content of the ethyl acetate fraction from the methanolic extract was 8.411 mg, equivalent to gallic acid/100 mg extract. Total flavonoid content was  $6.14 \pm 0.31$  b/ $\mu$ g/mL. Antidiabetic activity assay of the extract and the fractions of *Macaranga hispida* resulted the highest antidiabetic activity ( $IC_{50}$ ) was in the ethyl acetate fraction with  $IC_{50}$  value 21.91  $\mu$ g / mL.*

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan jumlah kematian terbesar di dunia.<sup>1</sup> DM adalah penyakit dengan kelainan endokrin yang ditandai dengan hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein akibat efek sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya.<sup>2</sup>

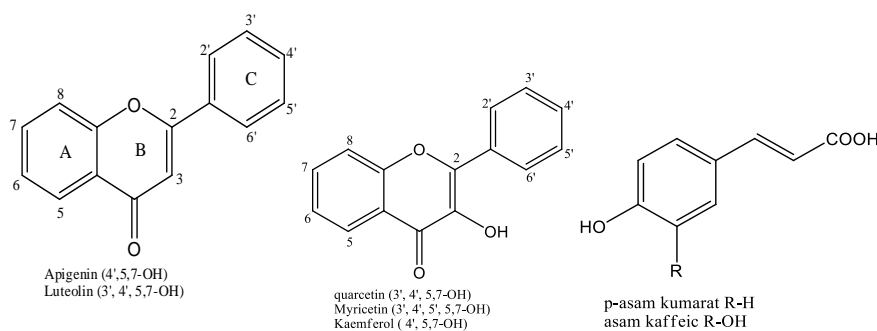
Fenolik atau polifenol dan flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder tumbuhan. Saat ini terdapat lebih dari 8000 struktur fenolik dan lebih dari 4000 flavonoid telah diidentifikasi.<sup>3</sup> Gambar 1 menunjukkan struktur dasar flavonoid adalah inti flavan, yang terdiri dari 15 atom karbon disusun dalam tiga cincin (C6-C3-C6), diberi label A, B, dan C.<sup>4</sup>

Tumbuhan dengan family *Euphorbiaceae*, genus *Macaranga* banyak ditemukan di Indonesia dengan lebih dari 300 spesies yang telah teridentifikasi.<sup>5</sup> Terdapat lebih dari 26 spesies *Macaranga* dengan 190 senyawa metabolit sekunder telah diidentifikasi dengan senyawa fenolik sebagai kelompok senyawa utama. Sebanyak 203 senyawa metabolit sekunder yang telah berhasil diisolasi yaitu 94 senyawa golongan flavonoid, 16 senyawa stilbenoid, 47 senyawa golongan tanin, 12 senyawa terpenoid, 2 senyawa kumarin, 3 senyawa steroid dan 29 senyawa lain dari genus *Macaranga* yang memiliki bioaktivitas sebagai antikanker, antimikroba, antioksidan dan antidiabetes.<sup>6</sup>

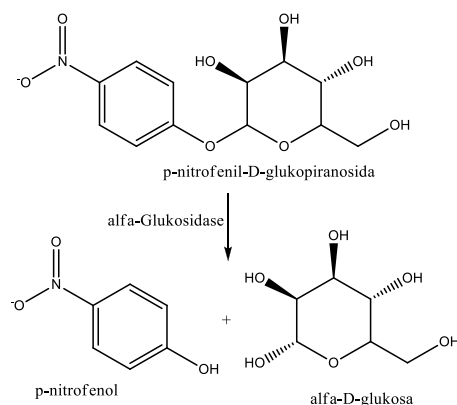
Spesies yang lain yaitu *M. gigantifolia* telah diisolasi dengan kandungan senyawa fenolik seperti macarangin, apigenin, apigenin glikosida, dan scopoletin.<sup>7-9</sup>

Penggunaan tanaman sebagai obat tradisional telah banyak digunakan. Informasi etnobotani menunjukkan lebih dari 800 tanaman digunakan untuk pengobatan DM di seluruh dunia tetapi belum ada bukti ilmiah memadai yang dapat mendukung aktivitas antidiabetes.<sup>3</sup> Salah satu metode pengobatan DM adalah dengan mengurangi hiperglikemia postprandial. Target desain obat dalam pengembangan senyawa untuk pengobatan diabetes, obesitas dan hiperlipemia adalah menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase.<sup>10</sup>

Enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah enzim yang berperan penting pada proses metabolisme karbohidrat, terletak pada bagian tepian permukaan sel usus. Enzim  $\alpha$ -glukosidase juga mempunyai peran pada proses pembentukan *glycoprotein* dan *glycolipid* (Gambar 2). Enzim  $\alpha$ -glukosidase dapat digunakan untuk menguji aktivitas antidiabetes karena dapat memecah karbohidrat menjadi glukosa pada usus halus manusia.<sup>11</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengukur hambatan pada uji antidiabetes dengan metode  $\alpha$ -glukosidase, kadar total fenolik dan kadar flavonoid, dari ekstrak dan fraksinasi daun *M. hispida*.



Gambar 1. Struktur senyawa fenolik



**Gambar 2. Reaksi pemecahan karbohidrat dengan metode  $\alpha$ -glukosidase<sup>12</sup>**

## METODE

### Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan adalah tanaman *M.hispida* hasil koleksidari hutan Mekongga, Sulawesi Tenggara sejak tahun 2014. Tanaman tersebut diidentifikasi di Herbarium Bogor, Indonesia dengan nomor identifikasi Coll.No.3. Bahan kimia yang digunakan adalah kuersetin (Sigma) sebagai kontrol positif, berbagai pelarut teknis yaitu *n*-heksan, etil asetat, *n*-butanol dan metanol, asam galat (E-merck),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , Folin Ciocalteau (E-Merck),  $\text{AlCl}_3$  10% (E-Merck),  $\text{NaNO}_2$  5% (E-Merck),  $\text{NaOH}$  1M (E-Merck), enzim  $\alpha$ -glukosidase (Wako), Dimetil sulfoksida, DMSO (Merck),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (E-Merck).

Peralatan yang digunakan adalah alat maserasi dan rotari evaporator (Buchi R214-Switzerland), mikro pipet (Socorex, Switzerland), UV-Vis spektrofotometer (Hitachi U-2000, Series No. 0372-026), penangas air, dan berbagai peralatan gelas.

### Prosedur Kerja

#### Ekstraksi dan Fraksinasi

Daun *M. hispida* sebanyak 2,15kg dikering-anginkan lalu dihaluskan dan direndam dengan *n*-heksan 24 jam (3 kali). Setelah ditiriskan, sampel kemudian direndam lagi dengan metanol selama 24 jam (3 kali), filtrat yang diperoleh kemudian dikeringkan dan diperoleh ekstrak metanol. Ekstrak metanol yang telah diperoleh dipartisi dengan pelarut *n*-heksan, etil asetat, *n*-butanol. Setiap hasil partisi dipisahkan dengan rotari evaporator

lalu hasil rendemen yang diperoleh ditimbang dan dihitung.

#### Penetapan Kadar Total Fenolik<sup>13</sup>

Asam galat sebanyak 4 mg dilarutkan dalam 4 mL metanol, diperoleh 1000 ppm larutan induk asam galat. Larutan induk asam galat 1000 ppm dipipet sebanyak 25, 50, 100, dan 200  $\mu\text{l}$  ditambahkan 3,5 ml aquades. Ekstrak sampel ditimbang sebanyak 2 mg kemudian dilarutkan dalam 1 ml metanol. Deret standar asam galat dan sampel ditambahkan 250  $\mu\text{l}$  Folin-Ciocalteau kemudian diamkan selama 8 menit. Setiap larutan ditambahkan 750  $\mu\text{l}$   $\text{Na}_2\text{CO}_3$  20% kocok hingga homogen, tera hingga volume akhir menjadi 5 ml dengan aquades. Larutan didiamkan selama 2 jam pada suhu kamar. Serapan diukur pada panjang gelombang 765 nm. Pengukuran dilakukan 3 kali pengulangan sehingga diperoleh kadar fenol sebagai mg ekuivalen asam galat/gram sampel.

#### Uji Aktivitas Antidiabetes

Sebanyak 0,25 mg  $\alpha$ -glukosidase dilarutkan dalam 10 ml buffer fosfat (pH 7,0) yang mengandung 20 mg bovine serum albumin. Larutan enzim diencerkan 10 kali sebelum digunakan. Sistem reaksi enzim terdiri atas campuran 250  $\mu\text{l}$  20mM *p-nitro phenyl- $\alpha$ -D-glukopiranoside*, 495  $\mu\text{l}$  100mM buffer fosfat (pH 7,0) dan 5  $\mu\text{l}$  larutan sampel (konsentrasi 25; 12,5; 6,25 dan 3,125) dalam DMSO. Campuran reaksi diinkubasi pada 37°C selama 5 menit, selanjutnya pada campuran ditambahkan

250 µl larutan enzim dan inkubasi selama 15 menit. Reaksi enzim dihentikan dengan penambahan 1 ml 200mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Senyawa *p-nitrophenol* sebagai hasil reaksi diukur dengan membaca absorbansi campuran reaksi pada 400 nm. Larutan 1% kuersetin digunakan sebagai kontrol positif. Persen inhibisi di hitung menurut rumus sbb.:

$$[(C-S) / C] \times 100$$

S = absorbansi sampel; C = absorbansi blanko (DMSO)

Aktivitas hambatan dinyatakan oleh IC<sub>50</sub> (ppm) yaitu kadar ekstrak yang menghambat aktivitas enzim sebesar 50%.<sup>14</sup>

### Penetapan Kadar Total Flavonoid

Sebanyak 1 gram ekstrak dan fraksi-fraksi dalam dilarutkan dalam 25 mL etanol 95% diaduk selama delapan jam dengan kecepatan 200 rpm selama tiga hari kemudian disaring. Filtrat yang diperoleh ditambahkan etanol 95% sampai 25,0 mL. Kurva kalibrasi kuersetin sebagai pembanding dilakukan dengan membuat larutan kuersetin dalam etanol dengan konsentrasi 40, 60, 80, 100, dan 120 µg/mL. Sebanyak 0,5 mL larutan deret dan ekstrak etanol daun *M. hispida*, dicampur dengan 1,5 mL etanol 95%, 0,1 mL aluminium klorida 10%, 0,1 mL kalium asetat 1M, dan 2,8 mL aquadest. Larutan diinkubasi pada suhu kamar selama 30 menit lalu diukur serapannya dengan spektrofotometer uv-vis pada panjang gelombang 438 nm. Absorbansi yang diperoleh dihitung sebagaikadar flavonoid.<sup>3</sup>

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Daun *M. hispida* diekstraksi dengan metanol dan diperoleh rendemen sebesar 10,23%. Fraksinasi bertingkat menggunakan pelarut heksana, etil asetat, butanol, dan air memperoleh rendemen berturut-turut sebanyak 21,20; 9,58; 19,39; dan 20,34%. Pemilihan ekstraksi dilakukan dengan menggunakan metanol karena metanol merupakan *magic solvent* dimana

semua senyawa yang ada dalam tumbuhan baik senyawapolar dan non polar akan terekstrak. Tahapan selanjutnya adalah melakukan fraksinasi menggunakan pelarut yang non polar terlebih dahulu yaitu *n*-heksana, pelarut semi polar yaitu etil asetat dan kemudian dilanjutkan menggunakan pelarut polar yaitu butanol dan terakhir sisa filtratnya air. Fraksinasi menggunakan pelarut *n*-heksan, semua senyawa yang bersifat non polar akan terekstrak oleh pelarut *n*-heksan, tersisa senyawa yang semi polar dan yang polar, dan dilanjutkan dengan pelarut etil asetat yang akan mengekstrak senyawa semi polar seperti fenolik dan senyawa yang bersifat polar seperti flavonoid, glukosa akan terekstrak oleh senyawa polar yaitu butanol, dan yang sisanya pada filtrat air akan tertinggal seyawa-senyawa yang sangat polar.<sup>15,16</sup>

Uji kadar fenolik menggunakan pereaksi *Folin-Ciocalteu* dengan asam galat sebagai standar. Mekanisme pasti tentang reaksi yang terjadi belum diketahui tetapi pada dasarnya adalah reduksi senyawa fosfomolybdotungstat menjadi heteropolybdenum yang berwarna biru. Penelitian ini diperoleh fraksi etil asetat dengan kadar fenolik tertinggi sebanyak 8,411 ± 0,02 µg/mL, dan pada konsentrasi 250 ppm memiliki kadar fenolik sebesar 5,111 ± 0,14 mg setara asam galat tiap gram simplisia (Tabel 1). Kandungan total fenolik yang diperoleh sebagian besar adalah senyawa sangat semipolar yang dapat larut dalam pelarut semipolar seperti etil asetat dan butanol.<sup>17</sup>

Penelitian sebelumnya menunjukkan fraksi etil asetat telah dilakukan uji antioksidan dengan metode radikal bebas DPPH, menunjukkan bahwa fraksi etil asetat memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak lainnya dengan nilai IC<sub>50</sub> 26,92 µg/ml.<sup>18</sup> Hal ini dimungkinkan karena kandungan senyawa fenolik yang tinggi dalam fraksi etil asetat menjadikannya memiliki hambatan yang tinggi terhadap radikal bebas DPPH.

**Tabel 1. Kadar fenolik pada ekstrak dan fraksinasi daun *M. hispida***

<i>Daun M. hispida</i>	vol sampel ( $\mu$ l)	Kadar Fenolik Total ( $\mu$ g/mL)
Ekstrak metanol	500	6,225 $\pm$ 0,11
	250	11,085 $\pm$ 0,03
Fraksi heksan	500	1,183 $\pm$ 0,07
	250	0,590 $\pm$ 0,02
Fraksi etil asetat	500	8,411 $\pm$ 0,02
	250	5,111 $\pm$ 0,14
Fraksi butanol	500	4,387 $\pm$ 0,32
	250	2,422 $\pm$ 0,09
Fraksi air	500	2,898 $\pm$ 0,04
	250	1,463 $\pm$ 0,03

Hasil uji antidiabetes menggunakan enzim  $\alpha$ -glukosidase menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dari daun *M.hispida* mempunyai aktivitas inhibisi (menghambat) kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase lebih besar dibandingkan ekstrak lainnya dengan  $IC_{50}$  21,191  $\mu$ g/ml (Tabel 2). Potensi suatu ekstrak sebagai ekstrak aktif antidiabetes dapat diketahui dari kemampuan ekstrak tersebut dalam menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase, sehingga dapat menurunkan kadar gula dalam darah. Kuersetin digunakan sebagai control positif standar antidiabetes dengan nilai  $IC_{50}$  4,98  $\mu$ g/mL.

Penentuan kadar flavonoid dari ekstrak metanol dan fraksi daun *M.hispida* dilakukan dengan kolorimetri komplementer yang mempunyai prinsip pengukuran berdasarkan pembentukan warna (Tabel 3). Prinsip penetapan flavonoid dengan metode kolorimetri  $AlCl_3$  adalah pembentukan kompleks antara  $AlCl_3$  dengan gugus keto pada atom C-4 dan juga dengan gugus hidroksi pada atom C-3 atau C-4 yang bertetangga dari flavon dan flavonol. Oleh karena itu, metode ini dapat digunakan untuk menentukan jumlah flavonoid golongan flavon dan flavonol. Pembuatan kurva kalibrasi dengan metode  $AlCl_3$  digunakan kuersetin sebagai pembanding karena kuersetin merupakan flavonoid golongan flavonol yang mempunyai gugus keto pada C-4 dan memiliki gugus hidroksi pada atom C-3

atau C-5 yang bertetangga dari flavon dan flavonol.<sup>18</sup>

Kandungan flavonoid total ditentukan dari masing-masing sampel. Setiap ekstrak dibuat konsentrasi tertentu kemudian direaksikan dengan  $AlCl_3$ . Kandungan flavonoid total secara berurutan dari yang paling besar adalah fraksi heksan 58,50%, ekstrak metanol 21,5%, fraksi etil asetat 6,14%, fraksi butanol 2,62% dan fraksi air 1,76%. Fraksi etil asetat diperoleh kadar flavonoid total lebih tinggi dibandingkan fraksi butanol. Hal ini sesuai dengan data kadar total fenolik yang mana kadar total fenolik ekstrak etil asetat lebih besar dibandingkan butanol. Hal ini dimungkinkan karena etil asetat merupakan pelarut yang bersifat semi polar dibandingkan butanol yang lebih polar selain itu flavonoid yang dapat bereaksi dengan  $AlCl_3$  adalah flavonoid terhidrolisis yang bersifat semipolar.<sup>19</sup>

Perbedaan aktivitas antidiabetes yang diperoleh dipengaruhi oleh kadar total fenol dan total flavonoidnya. Senyawa fenol dan flavonoid memiliki kontribusi linier terhadap aktivitas antidiabetes, sehingga semakin tinggi kadarnya maka semakin baik pula antidiabetnya.<sup>20</sup> Fenolik dan flavonoid mempunyai efek antidiabetes atau antihiperqlikemik dimungkinkan dengan beberapa mekanisme yaitu menghambat absorpsi

**Table 2. Aktivitas  $\alpha$ - glukosidase dari ekstrak dan fraksi daun *M. hispida***

Daun <i>M. hispida</i>	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)
Ekstrak kasar methanol	>500
Fraksi heksan	>500
Fraksi etil asetat	21,191
Fraksi Butanol	>500
Fraksi Air	>500

**Tabel 3. Kadar flavonoid sampel daun *M. hispida***

<i>M.hispida</i>	Volume sampel	Kandungan Flavonoid Total (rata2) $\mu$ g/mL
Ekstrak kasar metanol	500	21,5 $\pm$ 0,7
	250	9,56 $\pm$ 0,3
Fraksi heksan	500	58,50 $\pm$ 5,9
	250	24,39 $\pm$ 2,3
Fraksi etil asetat	500	6,14 $\pm$ 0,31
	250	2,22 $\pm$ 0,3
Fraksi butanol	500	2,62 $\pm$ 0,05
	250	0,66 $\pm$ 0,05
Fraksi air	500	1,76 $\pm$ 0,4
	250	0,07 $\pm$ 0,05

glukosa, merangsang sekresi insulin ataubertindak seperti insulin dan dapat mengatur kerja enzim-enzim yang berperan pada metabolisme karbohidrat. Salah satu senyawa flavonoid adalah kuersetin yang dikenal sebagai antidiabetes. Kuesrsetin sebagai bagian flavonoid berpotensi sebagai inhibitor transpor glukosa pada usus halus yang bertanggung jawab terhadap absorpsi glukosa pada usus halus sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah.<sup>21-22</sup>

### KESIMPULAN

Fraksi etil asetat daun *M. hispida* memiliki nilai IC<sub>50</sub> untuk anti-diabetes 21,191  $\mu$ g/mL lebih aktif dibandingkan fraksi lain yang nilainya lebih besar dari 100  $\mu$ g/mL. Nilai ini didukung dengan nilai kadar fenolik 8,411 $\pm$ 0,02  $\mu$ g/mL untuk fraksi etil asetat lebih tinggi dibandingkan dengan fraksi lainnya, dan kadar flavonoid memiliki nilai 6,14 $\pm$ 0,31 $\mu$ g/mL. Hal ini

menandakan potensi sebagai anti-diabetes pada fraksi etil aseatat dari daun tumbuhan *M. Hispida*.

### DAFTAR RUJUKAN

1. Efrida Warganegara, Nida Nabilah Nur. Faktor risiko perilaku penyakit tidak menular. Medical Journal of Lampung University. 2016;5(2):88-94.
2. Fajriah S. Isolasi, identifikasi, dan uji aktivitas biologi dari fraksi etil asetat daun cocor bebek *Bryoophyllum pinnatum* [Thesis]. Depok, Indonesia: Universitas Indonesia; 2011.
3. Naovi Nur Fadia Hanin and Rarastoeti Pratiwi. Kandungan fenolik, flavonoid dan aktivitas antioksidan ekstrak daun paku laut (*Acrostichum aureum* L.) fertil dan steril. Journal Tropical Biodiversity and Biotechnology. 2017;2(2):51-6.
4. Fajriah S, Megawati, and Darmawan A. Apigenin, an anticancer compound isolated from *Macaranga gigantifolia*

- leaves. *Journal of Tropical Life Science*. 2016;6(1):7-9.
- Darmawan A, Megawati, Puspa dewi N, Lotulung, Fajriah S, Primahana L and Meilawati L. 2015. A new flavonoid derivatives as cytotoxic compound isolated from ethyl acetate extract of *Macaranga gigantifolia* Merr. Leaves. *International Symposium on Applied Chemistry. Procedia Chemistry*. 16:53-7.
  - Magadula JJ. Phytochemistry and pharmacology of the genus *macaranga*: A Review. *Journal of Medicinal Plant Research*. 2014 March;8(12):489-503. Doi: 10.5897/JMPR2014.5396
  - Greesty FS, Swasono RT, Darmawan A, Primahana P. Studi potensi antioksidan, antidiabetes, dan toksisitas dari ekstrak metanol daun mahang-mahangan (*Macaranga alorobinsonii* Whitmore). *Sainstech Farma*. 2019;10(2):1-8. DOI: <https://doi.org/10.37277/sfj.v10i2.373>
  - Darmawan A, Suwarso WP, Kosela S, and Kardono LBS. Macarangin a geranylated flavonoid and anticancer active compound isolated from ethyl acetat fraction of *Macaranga gigantifolia*. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2015;26(1):52–6
  - Primahana G and Darmawan A. Flavonoid glycoside compound isolated from *Macaranga gigantifolia* Merr Leaves. *The Journal of Pure and Applied Chemistry Research*. 2017;6(1):22-6.
  - Megawati, Saepudin E, Hanafi M, Darmawan A and Lotulung PDN. Identification and bioactivity studies of flavonoid compounds from *Macaranga hispida* (Blume) Mull. Arg. *Makara Journal of Science*. 2015;19(3):96–100.
  - Taufiqurrohman, indonesian bay leaves as antidiabetic for type 2 diabetes mellitus. *Medical Journal of Lampung University*. 2015;4(3):101-8.
  - Pratama P, Purbowatiningrum PS, Mulyani NS. 2015. Skrining metabolit sekunder bakteri endofit yang berfungsi sebagai antidiabetes dari daun mimba (*Azadirachta indica*). *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 2015;18(2):73-8.
  - Dede S, Endang H, Abdul Mun'im. Aktivitas antioksidan dan penetapan kadar fenol total ekstrak metanol dedak beberapa varietas padi (*Oryza sativa* L.). *Pharmaceutical Sciences and Reseach*. 2010;7(1):24–33.
  - Dewi RT, Tachibana S, Fajriah S and Hanafi M.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitor compounds from *A. terreus* rcc1 and their antioxidant activity. *Medical Chemistry Research*. 2014;24(2):737-43. DOI: 10.1007/s00044-014-1164-0.
  - Megawati, Hanafi M, Saepudin E, Fajriah S. Isolasi, indentifikasi dan uji aktivitas sitotoksik skoplatin dari daun *Macaranga hispida* (Blume) Mull. Arg. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2017;14(1):38-42.
  - Sianipar NF, Maarisit W and Valencia A. Aktivitas toksik ekstrak heksana dan fraksi kromatografi kolom dari tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) pada *Artemia salina*. *Indonesian Journal of Agricultural Science*. 2013;14(1):1-6. DOI: 10.21082/ijas.v14n1.2013.p1-6
  - Rondonuwu SDJ, Suryanto E, Sudewi S. Kandungan total fenolik dan aktivitas antioksidan dari fraksi pelarut sagu baruk (*Arenga microcharpa*). *Chemistry Progress*. 2017;10(1):29-32
  - Azizah DN, Kumolowati E, Faramayuda F. penetapan kadar flavonoid metode  $AlCl_3$  pada ekstrak metanol kulit buah kakao (*Theobroma cacao* L.). *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2014;2(2):45-49
  - Manik DF, Hertiani T, Anshory H. Analisis korelasi antara kadar flavonoid dengan aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan fraksi-fraksi daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap *Staphylococcus aureus*. *Khazanah*. 2014; 6(2).111. DOI: 10.20885/khazanah.vol6.iss2.art1