

Antidiabetic Test of Ethanolic Extract of Ant Nest Plants (*Myrmecodia* sp.) Against the α -Glucosidase Enzyme *In Vitro*

Daniel^{1*}, Muhammad Isa², Muhammad Hasan³, Wahyu Eka Sari^{4,5}, Rosmaidar¹, Siti Aisyah⁶, Farida Athaillah⁷,
Frengki^{1,5}

¹Laboratorium Farmakologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

²Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

³Laboratorium Klinik, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

⁴Laboratorium Kesmavet, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

⁵Laboratorium Riset, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

⁶Laboratorium Patologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

⁷Laboratorium Parasitologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

*Corresponding author: daniel@usk.ac.id

ABSTRACT

The use of plants, one of the biological sources, as an alternative medicine for degenerative diseases is increasingly being studied. Usually, the biological effects of these plants come from the secondary metabolite components contained therein. Ant nest is one of them which is reported to contain compounds belonging to the class of flavonoids, tannins, and polyphenols. This research was conducted in vitro by observing the antidiabetic potential of the ethanolic extract of ant nests against the α -glucosidase enzyme following the modified "Wako Pure Chemical Industries Ltd., Japan" protocol. The results showed that the inhibitory power of α -glucosidase of the extract was stronger than that of the quercetin control with IC_{50} values of 10.59 μ g/mL and 38.09 μ g/mL, respectively. These results proved that the ethanolic extract of ant nest had very strong α -glucosidase inhibitory property. Predictive analysis of the pharmacokinetics and toxicity of the bioactive compounds contained in the ant nest extract showed that rutin has similar characteristics to acarbose® as a first-line anti-diabetic drug of choice through an α -glucosidase inhibitor mechanism, so rutin is worthy of consideration for development as an anti-diabetic candidate..

Keywords: Antidiabetes, in vitro, *Myrmecodia* sp, α -glucosidase

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang sangat mengkhawatirkan di seluruh dunia. Menurut Federasi Diabetes Internasional, pada tahun 2015 terdapat \pm 415 juta orang dewasa dengan diabetes dan akan mencapai 642 juta pada tahun 2040 (IDF 2015). DM dikenal sebagai penyakit metabolisme multifaktorial yang ditandai dengan menurunnya fungsi sel β -pankreas yang menyebabkan terjadinya defisiensi insulin, menurunnya afinitas dan aktivitas insulin pada reseptor target, atau terjadinya resistensi insulin (Taylor et al., 1994; Cheng et al., 2014; Pereira et al., 2011; Kaswer et al., 2016). Hiperglikemia ini biasanya diklasifikasikan sebagai tipe 1 dan tipe 2. DM tipe 2 adalah yang paling umum dari

bentuk DM, dengan persentase lebih dari 90% dari semua pasien diabetes (Wilke et al., 2015; Olokoba et al., 2012).

Penyuluhan pola hidup sehat, mendorong penelitian berbasis akademik, dan melibatkan masyarakat awam melalui pemanfaatan tumbuhan adalah salah satu upaya pemerintah dalam mengatasi masalah kesehatan diatas. Salah satu sumber hayati yang viral dan jadi pusat perhatian sejak 2006 adalah tanaman sarang semut.

Sarang semut (*Myrmecodia pendans*) adalah satu diantara jenis tanaman famili Rubiaceae yang dikenal juga dengan sebutan sarang semut asal Papua. Selain genus *Myrmecodia*, diketahui juga adanya genus *Hydnophytum*, *Myrmephytum*, dan *Squamellaria* sebagai bagian dari famili Rubiaceae. Tanaman ini disebut sebagai sarang semut karena memiliki umbi yang

merupakan tempat tinggal bagi koloni semut. Sarang semut ini hidup sebagai tanaman epifit dengan cara menempel pada tanaman inang untuk bertahan hidup.

Metabolit sekunder yang teridentifikasi dalam tanaman sarang semut awalnya hanya berupa senyawa golongan flavonoid, tanin, dan polifenol sebagaimana yang dilaporkan Subroto dan Saputro (2006). Pada tahun-tahun berikutnya baru diketahui beberapa jenis senyawa aktif senyawa yang telah berhasil diidentifikasi diantaranya α -tocopherol, apigenin, kaempferol, rutin, luteolin, quersetin, dan iridoid (Engida et. al., 2013; Hanh et. al., 2015; Hanh et. al., 2016).

Tanaman ini secara empiris dan studi pre-klinis juga telah terbukti mampu menekan dampak radikal bebas seperti menurunkan respon inflamasi dan pertumbuhan tumor, sekaligus mampu memperbaiki fungsi sistem imun. Ketiga peran tersebut identik dengan fungsinya sebagai antikanker. Tanaman ini juga dilaporkan memiliki potensi sebagai antihiperurisemia kuat setara dengan alopurinol melalui penekanan aktivitas enzim xantin oksidase (Novianty, et. al., 2018). Jenis *Myrmecodia tuberosa* juga dilaporkan mampu mengatasi gangguan metabolik seperti penyakit diabetes melitus (Rasemi et. al., 2014).

Mekanisme antidiabetes tanaman herbal ada yang dilaporkan memperbaiki fungsi insulin seperti *A. calamus* L. (Hao et al., 2009); merangsang produksi insulin seperti dilaporkan pada tumbuhan *Alium sativum* dan *Tinospora crispa* (Hongxiang et. al., 2009); ada yang berperan sebagai inhibitor α -glukosidase seperti *Pinus desiflora* (Kim et al., 2005), *Punica granatum* (Li et al., 2005) dan *Aloe vera* (Hongxiang et. al., 2009). Oleh karena tanaman sarang semut juga telah dilaporkan mampu menurunkan kadar gula darah seperti laporan Rasemi et. al., (2014), maka

perlu dilakukan penelusuran mekanisme kerjanya sebagai antidiabetes. Dalam penelitian ini dilakukan penelusuran mekanisme kerja secara in vitro sebagai inhibitor terhadap enzim α -glukosidase.

MATERIAL DAN METODE

Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah bejana maserasi, *vacuum rotary evaporator* (Buchi R-215, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U 2000, Jepang), spektrofotometer infra merah (Shimadzu IR Prestige 21, Jepang), pipet tetes, rak dan tabung reaksi.

Sedangkan bahan penelitian yang digunakan meliputi pelarut etanol teknis, air suling, bovine serum albumin (Wako Pure Chemical Industries Ltd., Jepang) dapar fosfat pH 7, dimetil sulfoksida (Merck cat. 3.17275, Jerman), enzim α -glukosidase (Wako Pure Chemical Industries Ltd., Jepang), quersetin, paranitrofenil α -D-glukopiranosida (Wako Pure Chemical Industries Ltd. EC 3.2.1.20, Jepang), Na_2CO_3 (Merck cat. 1.09940, Jerman).

Metode Penelitian

Penyediaan simplisia

Sarang semut yang dikoleksi, dibersihkan dari kotoran, diiris tipis dan dikeringkan selama \pm 3 hari. Bahan yang sudah kering dihaluskan dengan cara diblender, kemudian ditimbang dan diperoleh serbuk. Serbuk dimaserasi menggunakan etanol 70% selama 3 x 24 jam, kemudian pelarut diuapkan dengan *vacuum rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak etanol kental.

Uji Efek Inhibisi α -glukosidase

Uji inhibisi enzim α -glukosidase mengikuti protokol Wako Pure Chemical Industries Ltd. (Jepang) yang dimodifikasi Nadjib et al., (2011).

Pengujian Blangko

Blangko 5 μL DMSO ditambah dengan 495 μL dapar fosfat pH 7 dan 250 μL 20 mM p-Nitrofenil α -D-glukopiranosida (PNP), diinkubasi selama 5 menit pada suhu 37 °C. Kemudian tambahkan 250 μL enzim yang telah diencerkan, lalu diinkubasi kembali selama 15 menit pada suhu 37°C, pasca inkubasi tambahkan 1000 μL 200 mM Na_2CO_3 , terakhir diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis λ_{max} 400 nm.

Pengujian Sampel dengan Enzim

Sampel 5 μL larutan ekstrak ditambah dengan 495 μL dapar fosfat pH 7 dan 250 μL 20 mM p-Nitrofenil α -D-glukopiranosida

(PNP), diinkubasi selama 5 menit pada suhu 37 °C. Kemudian tambahkan 250 μL enzim yang telah diencerkan, lalu diinkubasi kembali selama 15 menit pada suhu 37 °C, pasca inkubasi tambahkan 1000 μL 200 mM Na_2CO_3 , terakhir diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis λ_{max} 400 nm.

Pengujian Sampel Tanpa Enzim

Perlakuan sama dengan pengujian sampel, namun tanpa penambahan 250 μL enzim yang telah diencerkan. Sebagai gantinya ditambahkan dapar 250 μL . Sedangkan sebagai kontrol positif digunakan quersetin. Selengkapnya sistem reaksi dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Sistem reaksi perlakuan uji *in vitro*

	Blangko (μL)	So(μL)	S1(μL)
Sampel	-	5	5
DMSO	5	-	-
Dapar	495	495	495
PNP	250	250	250
Inkubasi (37°C)	5 menit		
Dapar	-	250	-
Enzim	250	-	250
Inkubasi (37°C)	15 menit		
Natrium Karbonat	1000	1000	1000

Keterangan:

So = Sampel ekstrak sarang semut tanpa enzim

S1 = Sampel ekstrak sarang semut dengan enzim

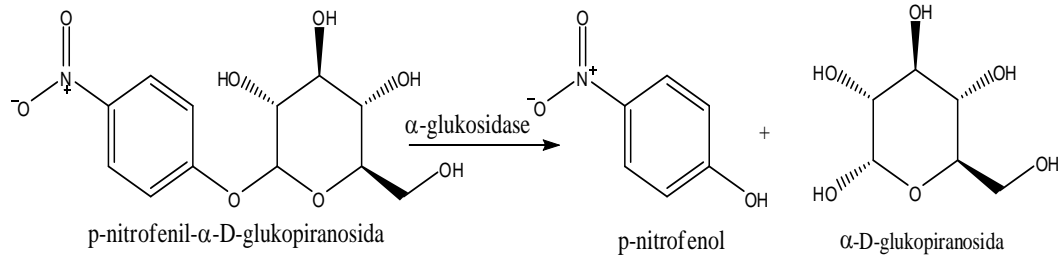
Rumus perhitungan persen inhibisi dan IC50 adalah sebagai berikut:

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{Absorban Blangko} - \text{Absorban Sampel}}{\text{Absorban Blangko}} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prinsip dasar pengujian ini adalah mengukur absorbansi *p*-nitrofenol yang

merupakan produk dari reaksi *p*-nitrofenil α -D-glukopiranosida yang menjadi substrat dari α -glukosidase uji sesuai dengan model reaksi yang dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Persamaan reaksi enzimatik α -glukosidase dan *p*-nitrofenil- α -D-glukopiranosida (Dewi *et. al.*, 2007)

Reaksi ini berlangsung secara *in vitro*, sementara di dalam tubuh yang berfungsi sebagai substrat adalah karbohidrat. Penggunaan inhibitor α -glukosidase sebagai antihiperqlikemik berdasarkan penghambatan kompetitif secara *reversible* terhadap enzim pencernaan karbohidrat yang ada pada usus halus seperti α -glukosidase, α -amilase, isomaltase, sucrase, dan maltase (Koolman & Roehm, 2005). Enzim-enzim ini berfungsi pada proses hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa. Pada penderita diabetes inhibisi enzim tersebut menyebabkan terhambatnya absorpsi glukosa dan menurunkan hiperglikemia *post prandial* (Sugiwati *et. al.*, 2009).

Aktivitas enzim diukur berdasarkan hasil absorbansi *p*-nitrofenol (kuning). Apabila tumbuhan memiliki kemampuan menghambat enzim α -glukosidase maka *p*-nitrofenol yang dihasilkan akan berkurang yang ditandai dengan rendahnya intensitas warna kuning (Basuki *et al.*, 2002).

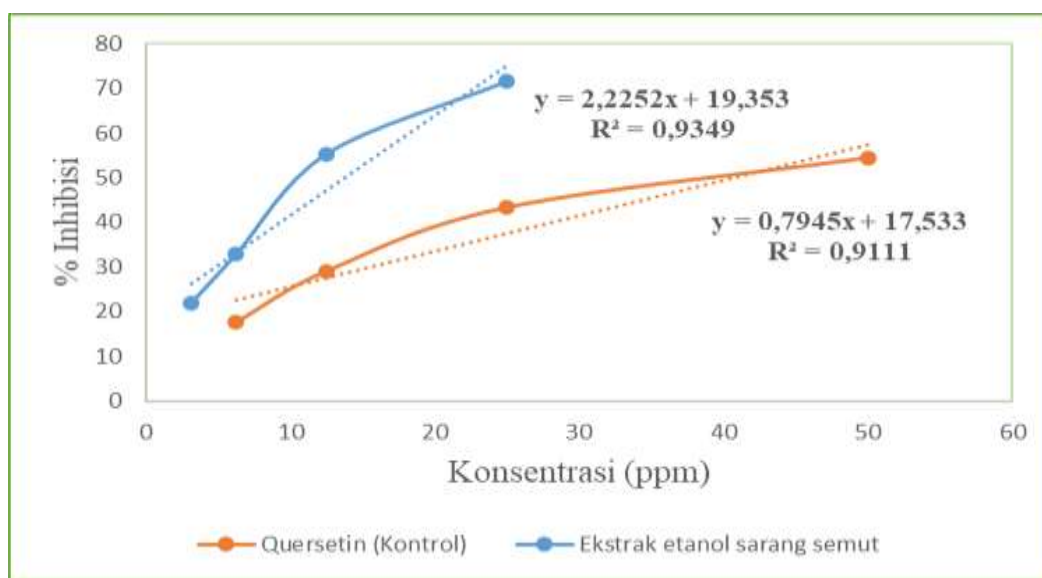
Kemampuan penghambatan aktivitas enzim α -glucosidase ekstrak etanol sarang semut dinotasikan sebagai nilai IC_{50} , yaitu

nilai yang menunjukkan kemampuan sampel menghambat 50% fungsi enzim α -glucosidase. Nilai IC_{50} tersebut diperoleh dari pengolahan data perbandingan konsentrasi (ppm) sumbu (x) terhadap % inhibisi sumbu (y) menggunakan persamaan regresi linier sederhana dengan bantuan tool aplikasi regresi Mc. Excel.

Berdasarkan data Tabel 2, diperoleh persamaan regresi ekstrak etanol sarang semut dan kontrol quersetin masing-masing $y = 2,2252x + 19,353$ dengan $R^2 = 0,9349$ untuk ekstrak etanol sarang semut dan $y = 0,7945x + 17,533$ dengan $R^2 = 0,9111$ untuk kontrol quersetin, sehingga nilai IC_{50} masing-masing diperoleh sebesar 10.59 μ g/mL dan 38.09 μ g/mL. Berdasarkan nilai IC_{50} ini menunjukkan kemampuan penghambatan aktivitas enzim α -glucosidase ekstrak etanol sarang semut lebih kuat dibandingkan kontrol quersetin. Semakin rendah nilai IC_{50} maka akan semakin kuat daya hambatnya. Selengkapnya data pada Tabel 2 dan Gambar 2 mengkonfirmasi penjelasan diatas.

Tabel 2. Daya hambat (IC₅₀) sampel dan kontrol terhadap enzim α-glucosidase uji

No	Sampel	Konsentrasi (ppm)	% Inhibisi	IC ₅₀ (µg/mL)
1	Ekstrak etanol sarang semut	3.125	21.95	10.59
		6.25	32.93	
		12.5	55.29	
		25	71.55	
2	Quersetin (Control)	6.25	17.69	38.09
		12.5	29.10	
		25	43.36	
		50	54.47	



Gambar 2. Grafik persamaan regresi linier konsentrasi (ppm) terhadap % inhibisi ekstrak etanol sarang semut (garis biru) dan quersetin (oranye)

Pada Tabel 2 terlihat kekuatan inhibisi ekstrak etanol sarang semut lebih kuat dibanding quersetin sebagai kontrol. Hal ini diduga karena tumbuhan ini kaya dengan kandungan senyawa aktif yang memiliki kemampuan sebagai inhibitor enzim α-glucosidase. Senyawa α-tocopherol, kaempferol, luteolin, rutin, apigenin, iridoid, dan bahkan quersetin sendiri merupakan senyawa aktif yang berhasil diidentifikasi dari tumbuhan ini sebagaimana dilaporkan Hanh et al., (2015; 2016), Engida et al., (2013), dan Nofiyanti et al., (2018). Dengan

demikian kombinasi kelompok senyawa tersebut diduga berperan secara bersama dalam menekan aktivitas enzim α-glucosidase, sehingga pemecahan polisakarida menjadi gula sederhana (glukosa, maltosa, fruktosa, dst) menjadi terhambat. Dengan sendirinya asupan gula untuk mencapai sirkulasi darah menjadi berkurang.

Profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa bioaktif tumbuhan sarang semut (*Myrmecodia sp.*)

Karakteristik profil farmakokinetika dan toksisitas senyawa aktif yang

terkandung dalam sarang semut ditunjukkan melalui Tabel 3.

Tabel 3. Profil farmakokinetika, toksisitas dan kriteria Lipinski masing-masing senyawa

Parameter	Senyawa							
	Tc	Kf	Lt	Rt	Ag	Ir	Qr	Ac
Prediksi parameter adsorpsi dan bioavailabilitas								
BBB	No	No	No	No	No	No	No	No
Human Intestinal Absorption	Low	High	High	Low	High	Low	High	Low
P-glycoprotein substrate	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Bioavailability score	0.55	0.55	0.55	0.17	0.55	0.11	0.55	0.17
LogP	-	1.70	1.70	2.43	2.58	3.54	1.99	0.63
TPSA (Å)	29.46	111.13	111.13	298.43	90.9	109.75	131.36	321.17
Prediksi parameter metabolisme								
CYP450 1A2 Inhibitor	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No
CYP450 2C9 Inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No
CYP450 2D6 Inhibitor	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No
CYP450 2C19 Inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No
CYP450 3A4 Inhibitor	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Prediksi level toksisitas								
Prediksi LD ₅₀	5/kg	3.92/kg	3.92/kg	5/kg	2.5/kg	2/kg	0.16/kg	24/kg
Level toksisitas	V	V	V	V	V	IV	III	VI
Aturan Lipinski								
Molecular weight (g/mol)	290.27	286.24	286.24	610.52	270.24	555.46	302.24	645.60
H-Bond Acceptors	2	6	6	16	5	13	7	19
H- Bond Donors	1	4	4	10	3	5	5	14
LogP	5.92	1.70	1.70	2.43	2.58	3.54	1.99	0.63
	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No

*Keterangan: Tc (Tocopherol)
Kf (Kaempferol)

Lt (Luteolin)
Rt (Rutin)

Ag (Apigenin)
Ir (Iridoid)

Qr (Quercetin)
Ac (Acarbose)

Perbedaan struktur tiap senyawa menyebabkan sifat fisikokimianya berbeda satu sama lainnya. Secara farmakokinetik dapat diamati melalui perubahan kemampuan adsorpsi suatu obat. Proses adsorpsi senyawa dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti lipofilisitas, ikatan hidrogen, ukuran molekul, dan muatan pKa (Lawson, et al., 2013). Senyawa obat idealnya

memiliki kemampuan yang baik dalam menembus membran sel sekaligus memiliki afinitas kuat dengan reseptor target. Membran sel cenderung bersifat lipofilik karena kaya dengan kandungan fosfolipid sedangkan sitosol cenderung bersifat hidofilik yang mengandung protein dan air. Sifat lipofilik berperan penting saat fase adsorpsi dan distribusi obat sehingga

lipofilisitas sangat menentukan bioavailabilitas suatu obat didalam tubuh. LogP dan Topological Polar Surface Area (TPSA) adalah parameter yang lazim digunakan dalam menilai lipofilisitas zat aktif tersebut. Idealnya setiap senyawa aktif yang diberikan secara oral menurut kriteria *Egan's rule* memiliki $\log P < 5$ dan TPSA $< 132 \text{ \AA}$ sehingga memiliki nilai bioavailabilitas yang cukup besar.

Semua senyawa uji memiliki tingkat adsorpsi yang tinggi melalui gastrointestinal dengan nilai $\log P < 5$ dan TPSA < 140 kecuali rutin dengan TPSA 298,3 dan iridoid dengan LogP 3,5. Kemampuan absorpsi dan distribusi kedua senyawa uji tersebut menjadi rendah, hal ini terlihat dari nilai bioavailabilitas masing-masingnya hanya 0.17 (rutin) dan 0.11 (iridoid). Sedangkan lima senyawa uji lainnya termasuk kontrol quersetin menunjukkan tingkat adsorpsi yang tinggi dan distribusi yang baik, hal ini terlihat pada nilai bioavailabilitasnya mencapai 0.55

Kedua senyawa (rutin dan iridoid) tidak mempengaruhi metabolisme senyawa lain melalui berbagai enzim sitokrom (CYP4501A2, -2C9, -2D6, -2C19, dan -3A4), sehingga aman saat diberikan obat lain secara bersamaan. Sebaliknya lima senyawa uji lainnya termasuk kontrol quersetin tampak ikut mempengaruhi aktivitas satu atau beberapa enzim sitokrom 450, sehingga perlu diwaspadai saat diberikan obat lain pada saat bersamaan.

Rutin juga relatif aman dengan nilai toksisitas LD_{50} 5/kg (masuk kategori level V), sedangkan iridoid memiliki nilai toksisitas LD_{50} 2/kg (masuk kategori level IV). Sedangkan lima senyawa lainnya juga relatif aman dengan masing-masing tingkat kemanannya masuk kategori V. Dengan demikian rutin dianggap memiliki karakteristik yang paling potensial dikembangkan sebagai senyawa inhibitor α -glucosidase sebagaimana senyawa acarbose

(obat antidiabetes yang beredar) karena sama-sama tidak diabsorpsi dan hanya akan bekerja lokal di saluran cerna serta tidak mempengaruhi kerja enzim metabolisme.

KESIMPULAN

Ekstrak sarang semut mampu menekan fungsi enzim α -glucosidase lebih kuat dibanding quersetin berdasarkan uji *in vitro*. Kemampuan ini diduga merupakan pengaruh dari senyawa aktif yang terkandung didalamnya seperti α -tocopherol, kaempferol, luteolin, apigenin, rutin, iridoid dan termasuk juga quersetin. Berdasarkan prediksi farmakokinetika dan toksisitasnya, rutin merupakan kandidat inhibitor α -glucosidase terbaik karena memiliki kemiripan dengan acarbose yang bekerja secara local, tidak diabsorpsi disaluran cerna, dan nilai toksisitas berada pada level aman apabila dikonsumsi.

DAFTAR PUSTAKA

- Basuki T, Indah D, Nina A, Kardono LBS. (2002). *Evaluasi aktivitas daya hambat enzim α -glucosidase dari ekstrak kulit batang, daun, bunga dan buah kemuning [Murraya Paniculata (L.) Jack.]*. Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXI. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Cheng N, Yi WB, Wang QQ, et al. (2014). Synthesis and α -glucosidase inhibitory activity of chrysin, diosmetin, apigenin, and luteolin derivatives. *Chin Chem Lett*;25:1094–8.
- Dewi RT., Iskandar YM, Hanafi M, et al., (2007). Inhibitory effect of Koji *Aspergillus terreus* on α -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia. *Pakistan Journal of Biological Science*, 18, 3131-3135.
- Engida A.M., Kasim N.S., Tsigie Y.A., Ismadji S., Huinh L.H., Ju y.H. (2013) Extraction, identification and quantitative HPLC analysis of flavonoids from sarang semut (*Myrmecodia pendan*). *Industrial Crops and Products*, 41: 392–396
- Hanh M.T.T., Thao B.T.N. (2015). Study on Chemical and Biological Activities of *Hydnophytum formicarum* Extracts and Their Applications in Biscuits. The University Of Danang. Univ. *Danang J. Sci. Technol.* 91(6), 10
- Hanh N.P., Phan T., Thuan N.T.D., Hanh T.T.H., Vien L.T., Thao N.P., Thanh N.P., Cuong N., Binh

- N.Q., Nam N.H., Kiem P.V., Kim Y.H., Minh C.V. (2016). Two new iridoid compounds from the ant-plant *Myrmecodia tuberosa* and their antimicrobial effects. *Natural Product Research*, 30: 2071-2076
- Hao S W., Di-Feng Z., Chang-Xin Z., Chu-Rui F., Yi-Jia L., Bo Yanga, Qiao- Jun H. (2009). Insulin Sensitizing Activity of Ethyl Acetate fraction of *Acorus calamus* L. in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, 123, 288- 292
- Hongxiang H., Tang, G., dan Liang, V.W. (2009). *Hypoglycemic herbs and their action mechanisms.* Chinese Medicine. <http://www.cmjournal.org/content/4/1/10>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
- Kim, Y.M., Jeong YK., Wang MH., Lee WY., Rhee HI. (2005). Inhibitory effect of Pine extract on α -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia. *Nutrition*, 21, 756-761
- Koolman, J., Roehm, K.J. (2005). *Color Atlas of Biochemistry* (2nd ed.). New York: Thieme.
- Lawson, M. A., Parrott, J. M., Mccusker, R. H., Dantzer, R., Kelley, K. W., & Connor, J. C. O. (2013). Intracerebroventricular administration of lipopolysaccharide induces indoleamine-2,3-. *Journal of Neuroinflammation*, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-87>
- Li Y., Wen S., Kota BP., Peng G., Li GQ., Yamahara J., Roufogalis BD. (2005). *Punica granatum* flower extract, a potent α -glucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. *Journal Ethnopharmacology*, 99, 239-244.
- Nadjib A, Hartati S, Elya B. (2011). *In Vitro Bioassay of n-buthanol Isolate of Acorus calamus L. on Inhibitory of Activity α -Glucosidase.* *International Journal of PharmTech Research*, 3(4): pp 2085-2088
- Nofiyanti SH, Susilo B, Lastriyanto A. (2018). Ekstraksi Polifenol Dan Flavonoid Dari Tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia Pendans*) Dengan Pretreatment Ohmic Heating. *Jurnal Keteknik Pertanian Tropis dan Biosistem*; 6(3): 207-217
- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*;27:269–73.
- Pereira DF, Cazarolli LH, Lavado C, et al. (2011). Effects of flavonoids on α -glucosidase activity: potential targets for glucose homeostasis. *Nutrition*;27:1161–7.
- Rasemi S, Yen K, Ahmad R, Hasan M. (2014). Total phenolic contents, antioxidant, anticancer and antidiabetic properties of *Myrmecodia tuberosa* (Rubiaceae). *Council for Innovative Research*, 9(3): 2000-2004
- Subroto, A. dan Saputro, H. (2006). *Gempur Penyakit Sarang Semut*. Penerbit Swadaya, Depok
- Sugiwati, S., Setiasi, S., Afifah, E. (2009). Antihyperglycemic activity of the mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) boerl.] leaf extracts as an α -glucosidase inhibitor. *Makara, Kesehatan*, 13, 2, 74-78.
- Taylor SI, Accili D, Imai Y. (1994). Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes*;43:735–40.
- Wilke T, Boettger B, Berg B, et al. (2015) Epidemiology of urinary tract infections in type 2 diabetes mellitus patients: an analysis based on a large sample of 456,586 German T2DM patients. *J Diabetes Complicat*; 29:1015–23.