

REVIEW ARTIKEL: BIOAKTIVITAS SENYAWA FITOKIMIA DUWET (*Syzygium cumini*)

Meutia Asry and Prima Retno Wikandari*

Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Universitas Negeri Surabaya
Jl. Ketintang, Surabaya (60231), Telp. 031-8298761

*Corresponding author, email: primaretno@unesa.ac.id

Abstrak. Duwet (*Syzygium cumini*) merupakan tanaman khas daerah tropis, namun tergolong tanaman langka karena jarang dibudidayakan masyarakat. Sebenarnya tanaman ini memiliki potensi besar untuk dikembangkan karena senyawa fitokimia di dalamnya memiliki banyak manfaat untuk kesehatan. Kandungan senyawa fitokimia dalam tanaman duwet membuat tanaman ini terindikasi memiliki bioaktivitas yang bervariasi, di antaranya yaitu dapat berperan sebagai antioksidan, antidiabetes, dan antiinflamasi. Kandungan senyawa flavonoid, fenolik, dan antosianin dalam buah duwet dapat berperan sebagai antioksidan. Senyawa flavonoid, triterpenoid dan tannin dalam duwet dapat menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa sehingga dapat berperan sebagai antidiabetes. Senyawa flavonoid dalam buah duwet juga dapat berperan sebagai antiinflamasi. Artikel review ini membahas tentang botani duwet, kandungan fitokimia dan bioaktivitasnya sebagai antioksidan, antidiabetes, dan antiinflamasi, serta mekanisme kerjanya di dalam tubuh. Informasi ini akan sangat bermanfaat untuk menambah wawasan tentang duwet sebagai salah satu pangan fungsional dan sebagai dasar pengembangan penelitian inovatif berbahan dasar buah duwet untuk meningkatkan nilai tambah tanaman duwet di masa mendatang.

Kata Kunci: Duwet, Antioksidan, Antidiabetes, Antiinflamasi

Abstract. Duwet (*Syzygium cumini*) is a plant typical of tropical regions, but is classified as a rare plant because it is rarely cultivated by the public. In fact, this plant has great potential to be developed because the phytochemical compounds in it have many benefits. The content of phytochemical compounds in duwet plant makes it indicated that this plant has varied bioactivity, including its role as an antioxidant, anti-diabetic and anti-inflammatory. The content of flavonoid, phenolic and anthocyanin compounds in duwet fruit can act as an antioxidant. The flavonoid, triterpenoid and tannin compounds in duwet can inhibit the activity of enzymes involved in glucose metabolism so that they can act as anti-diabetics. The flavonoid compounds in Duwet fruit can also act as an anti-inflammatory. This review discusses the botany of duwet, its phytochemical content and bioactivity as an antioxidant, anti-diabetic and anti-inflammatory, as well as its mechanism of action in the body. This information will be very useful for increasing insight into duwet as a functional food and as a basis for developing innovative research using duwet fruit to increase the added value of duwet plants in the future.

Keywords: Duwet, Antioxidant, Antidiabetic, Anti-inflammatory

PENDAHULUAN

Duwet (*Syzygium cumini*) merupakan tanaman yang termasuk dalam famili *Myrtaceae* dan memiliki sekitar 150 genus dan 3.600 spesies yang ada di seluruh dunia [1]. Tanaman duwet

ditemukan di seluruh India dan negara-negara lain seperti Nepal, Myanmar, Sri Lanka, Australia, Filipina, Thailand, Indonesia dan wilayah tropis lainnya di dunia, termasuk Amerika Selatan dan Madagaskar [2]. Di

Indonesia, jenis tanaman ini sudah mulai langka ditemukan pada saat ini, pemanfaatannya juga masih sangat terbatas yaitu sebagian besar hanya dikonsumsi dalam bentuk buah segar. Padahal seperti diketahui tanaman duwet memiliki banyak kandungan fitokimia aktif. Senyawa fitokimia merupakan senyawa yang secara alami terkandung pada tumbuhan, dan beberapanya dapat menyebabkan aktivitas dalam sistem biologis [3]. Senyawa fitokimia yang terkandung dalam duwet di antaranya yaitu fenolik, flavonoid, asam askorbat, tannin, triterpen, antosianin.

Kandungan senyawa fitokimia dalam tanaman duwet ini membuat tanaman ini terindikasi memiliki bioaktivitas bioaktivitas yang bervariasi, di antaranya yaitu dapat berperan sebagai antioksidan, antidiabetes, dan antiinflamasi. Dalam pengobatan Unani, biji buah duwet yang biasa dikenal dengan *khasta jamun*, dapat digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus [2]. Ekstrak kulit buah duwet telah diteliti dapat berperan sebagai antikolesterol, terutama dapat menurunkan *low density lipoprotein* (LDL) [4]. Pada penelitian lain, dilakukan pemberian ekstrak etanol dari daun tanaman duwet pada mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan, hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun duwet memiliki aktivitas antidiabetik yang ditunjukkan dengan peningkatan sekresi insulin [5]. Bagian buahnya sangat bermanfaat dalam dunia medis, di antaranya dapat berperan sebagai antioksidan [6], anti-diabetes [7], dan anti-inflamasi [8]. Buahnya juga dapat dimanfaatkan untuk pembuatan minuman kesehatan.

Data ilmiah mengenai kandungan serta manfaat dari tanaman duwet menunjukkan bahwa duwet memiliki potensi sebagai bahan pangan fungsional. Pangan fungsional merupakan pangan olahan yang mengandung satu atau lebih bahan fungsional yang berdasarkan penelitian memiliki fungsi fisiologis tertentu, tidak beracun, serta memiliki manfaat bagi kesehatan. Pangan fungsional memiliki efek positif pada satu atau lebih fungsi biologis manusia, dapat meningkatkan kesehatan, serta mengurangi risiko penyakit.

Bioaktivitas dari senyawa fitokimia yang terkandung dalam duwet juga berpotensi untuk digunakan dalam pengembangan pembuatan obat

herbal. Oleh karena itu diperlukan pengembangan penelitian farmakologis terkait dengan pemanfaatan senyawa fitokimia duwet. Tujuan penulisan artikel review ini yaitu untuk memberikan informasi mengenai botani tanaman duwet, kandungan fitokimia, serta bioaktivitas dari senyawa fitokimia yang terkandung dalam buah duwet. Diharapkan artikel ini dapat bermanfaat sebagai acuan dalam perkembangan penelitian tentang buah duwet, khususnya dalam perkembangannya sebagai pangan fungsional dan obat herbal agar pemanfaatan buah duwet khususnya di Indonesia dapat dimaksimalkan.

Botani Buah Duwet

Tanaman duwet ditemukan di seluruh India dan negara-negara lain seperti Nepal, Myanmar, Sri Lanka, Australia, Filipina, Thailand, Indonesia dan wilayah tropis lainnya di dunia, termasuk Amerika Selatan dan Madagaskar [2].

Syzygium cumini merupakan spesies yang termasuk dalam family *Myrtaceae*. Tingkatan taksonominya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi ilmiah *Syzygium cumini*

Kingdom	<i>Plantae</i>
Divisi	<i>Magnoliophyta</i>
Kelas	<i>Magnoliopsida</i>
Ordo	<i>Myrtales</i>
Famili	<i>Myrtaceae</i>
Genus	<i>Syzygium</i>
Spesies	<i>cumini</i>

Duwet termasuk salah satu buah khas daerah tropis yang dapat ditemukan di Indonesia dan memiliki potensi untuk dikembangkan karena memiliki manfaat untuk kesehatan. Namun fakta di lapangan menunjukkan bahwa tanaman duwet mulai sulit ditemukan di Indonesia [9].

Tanaman duwet, seperti dapat dilihat pada Gambar 1, dapat tumbuh sekitar 6 hingga 20 m, memiliki cabang yang permukaannya halus (*glabrous*) berwarna kekuningan sampai abu-abu dengan bekas daun berukuran 2-4 mm [9].



Gambar 1. Tanaman Duwet [10]

Buah duwet berbentuk oval dengan ukuran sekitar 1,5 sampai 3,5 cm dengan biji yang keras di dalamnya (Gambar 2). Pada awal berbuah, tanaman ini memiliki buah berwarna hijau, namun semakin meningkat kematangannya warnanya berubah menjadi merah keunguan dan berwarna ungu tua ketika telah benar-benar matang. Sedangkan biji buahnya berwarna putih-merah muda. Di sebagian besar habitatnya, tanaman ini mulai berbuah di bulan Mei dan matang sekitar 30-40 hari setelah berbunga [11]. Buahnya dapat dimakan, memiliki kombinasi rasa yang manis, agak asam, dan sepat, juga cenderung membuat lidah menjadi berwarna ungu saat memakannya [12].



Gambar 2. Buah Duwet [13]

Komposisi Kimia Buah Duwet

Komposisi kimia buah duwet dianalisis dengan berbagai parameter. Berdasarkan penelitian, buah duwet mengandung kelembapan (*moisture*), protein kasar (*crude protein*), lemak kasar (*crude fat*), serat kasar (*crude fiber*), abu (*ash*), dan ekstrak nitrogen bebas (*nitrogen free extract/NFE*) dengan kuantitas yang disajikan pada Tabel 2. Buah duwet juga dilaporkan

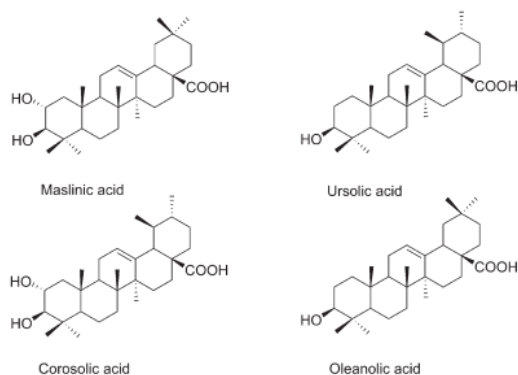
mengandung karbohidrat (41,4 g/100 g), protein (6,3-8,5 g/100 g), lemak (0,83-1,18 g/100 g), abu (2,04 g/100 g), serat (2,3-16,9 g/100 g), kalsium (0,41 mg/100 g), fosfor (0,17 mg/100 g), dan polifenol (361,40 mg/100 g) [14].

Tabel 2. Komposisi proksimat dalam buah duwet [15]

Komposisi Proksimat	Kuantitas (%)
Kelembapan	16,34±0,49
Protein kasar	1,97±0,59
Lemak kasar	0,65±0,01
Serat kasar	4,19±0,12
Abu	2,18±0,06
Ekstrak nitrogen bebas	74,67±2,24

Dalam tanaman duwet juga terdapat banyak kandungan senyawa fitokimia. Fitokimia atau metabolit sekunder yaitu senyawa bioaktif non-nutritif yang terdapat dalam tumbuhan dan dapat memberikan manfaat bagi kesehatan. Senyawa fitokimia yang terkandung dalam tanaman duwet di antaranya adalah senyawa fenolik (148,3±32,4 mg/100 g), antosianin (210,9±9,1 mg/100 g), tannin (3,9±0,8 mg/100 g), asam askorbat (<0,01 mg/100 g), karotenoid (89,2±5,4 mg/100 g), dan flavonoid (91,2±15,7 mg/100 g) [16]. Myricetin merupakan senyawa flavonoid utama yang terkandung dalam buah duwet [17]. Hasil penelitian Bansode dkk. [18] mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak buah duwet yang mengandung flavonoid dapat meningkatkan kadar glikogen hati pada tikus diabetes. Mohamed dkk. (2013) melaporkan bahwa senyawa flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan serta dapat meregenerasi sel pankreas yang rusak [19]. Hal ini menunjukkan bahwa flavonoid yang terkandung dalam duwet dapat berpengaruh terhadap nutrisi dan kesehatan manusia.

Buah duwet juga kaya akan triterpenoid seperti *maslinic acid*, *ursolic acid*, *corosolic acid*, dan *oleanolic acid*. Strukturnya dapat dilihat pada Gambar 3 [20].



Gambar 3. Struktur triterpenoid mayor yang terkandung dalam ekstrak buah duwet [20]

Triterpenoid memiliki peranan yang berhubungan dengan metabolisme glukosa melibatkan berbagai mekanisme, seperti peningkatan sekresi insulin [21], aktivitas antioksidan [22], meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel [23], menghambat α -glukosidase [24], serta menurunkan glukoneogenesis [25].

Buah duwet yang matang biasanya berwarna ungu kehitaman. Hal ini disebabkan karena pada buah duwet terdapat kandungan pigmen antosianin. Antosianin memiliki fungsi yang beragam dan sangat penting bagi manusia, antara lain berperan untuk kesehatan tubuh, dan sebagai pewarna alami untuk pangan (Mateus *et al.*, 2009). Pigmen antosianin yang terkandung dalam buah duwet yaitu delphinidin-3-gentiobioside dan malvidin-3-lamaribioside bersama dengan petunidin-3-gentiobioside [26].

Bijinya mengandung alkaloid, jambosine, dan glikosida jambolin atau antimelin, yang dapat menghentikan konversi pati menjadi zat gula. Ekstrak biji duwet juga memiliki kandungan asam elagat di dalamnya yang dapat menurunkan tekanan darah hingga 34,6% [27].

BIOAKTIVITAS SENYAWA FITOKIMIA BUAH DUWET

Sifat Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menghambat proses oksidasi. Senyawa ini membantu melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh molekul berbahaya yang dikenal sebagai radikal bebas [28]. Radikal bebas adalah molekul yang relatif tidak stabil, memiliki atom dengan satu atau lebih elektron tidak berpasangan

pada orbit terluarnya. Radikal bebas kehilangan satu atau lebih elektron bermuatan, yang menjadikannya sangat reaktif. Untuk mengembalikan keseimbangannya, radikal bebas berupaya memperoleh donor elektron dari molekul lain atau dengan melepaskan elektron yang tidak berpasangan [29]. Radikal bebas dapat menyerang lemak pada membran sel, protein atau enzim pada jaringan tubuh, karbohidrat dan DNA sehingga menyebabkan oksidasi dan menyebabkan kerusakan membran, perubahan protein/enzim, dan kerusakan DNA yang menyebabkan terjadinya penyakit degeneratif [30]. Radikal bebas dapat bersumber dari dalam tubuh (endogen) dan luar tubuh (eksogen). Radikal bebas endogen terbentuk sebagai produk limbah dari proses metabolisme, protein, karbohidrat, dan lemak yang kita konsumsi. Sedangkan radikal bebas eksogen dapat berasal dari polusi udara, knalpot kendaraan, berbagai bahan kimia, makanan yang dibakar, dan sinar ultraviolet [31]. Ketika radikal bebas terbentuk di dalam tubuh, terjadi reaksi berantai yang dapat menghasilkan radikal bebas baru, dan jumlahnya meningkat seiring waktu. Oleh karena itu, peran antioksidan sangat penting untuk menghambat dan menghancurkan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel dalam tubuh [32].

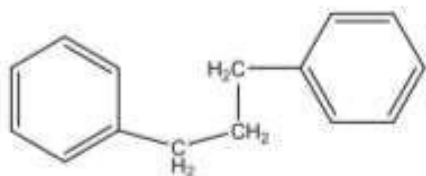
Antioksidan bekerja dengan menghambat spesies oksigen reaktif/spesies nitrogen reaktif (ROS/RNS) dan radikal bebas, sehingga penyakit-penyakit yang berkaitan dengan radikal bebas dapat dicegah. Artinya, antioksidan merupakan senyawa yang mampu melawan dan menetralkan radikal bebas, serta dapat memperbaiki kerusakan oksidatif pada biomolekul [33]. Antioksidan yang diperlukan tubuh bisa didapatkan dari antioksidan alami yang diperoleh dengan mengekstraksi bahan-bahan alami. Contoh antioksidan alami antara lain vitamin A, vitamin E, karotenoid, vitamin C, vitamin B2, seng, selenium, protein gliadin gandum, tembaga, protein ovalbumin, tannin (asam galat, asam ellagat), fenol (tirosol, vanilin, hidroksitirosol), dan polifenol (flavonoid, flavon, flavonol, biflavonoid) [34].

Tanaman duwet merupakan salah satu tanaman yang buahnya telah diteliti memiliki kandungan antioksidan. Pada buah duwet

terdapat kandungan antioksidan sebesar $3,32 \pm 3,66$ mmol/g, sedangkan dalam bijinya memiliki kandungan antioksidan sebesar $72,3 \pm 13,5$ mmol/g [6]. Pada analisis fitokimia ditemukan 4 senyawa antioksidan yang terkandung dalam ekstrak etanol buah duwet, yaitu senyawa flavonoid, antosianin, fenolik, dan tannin [35]. Mahatya [35] dalam penelitiannya melaporkan bahwa dalam ekstrak buah duwet terdapat kandungan tanin sebesar 3041.60 mg/100 g. Fenol merupakan senyawa dalam tanaman yang memiliki peran sebagai antioksidan [36]. Sifat antioksidan pada senyawa fenolik disebabkan oleh kemampuannya menangkap radikal bebas karena memiliki gugus hidroksil [37]. Dalam ekstrak etanol buah duwet dilaporkan memiliki kandungan total fenolik sebesar 284,47 mg/100 g [35].

Kerja senyawa flavonoid sebagai antioksidan dapat bersifat langsung maupun tidak langsung. Flavonoid dapat berperan langsung sebagai antioksidan dengan melepaskan ion hidrogen dan menetralkan sifat toksik radikal bebas. Secara tidak langsung, flavonoid bekerja dengan meningkatkan sensitifitas antioksidan endogen. Berdasarkan mekanisme tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa flavonoid bekerja dengan mekanisme kerja antioksidan sekunder yang berperan sebagai antioksidan alami pada tumbuhan [38].

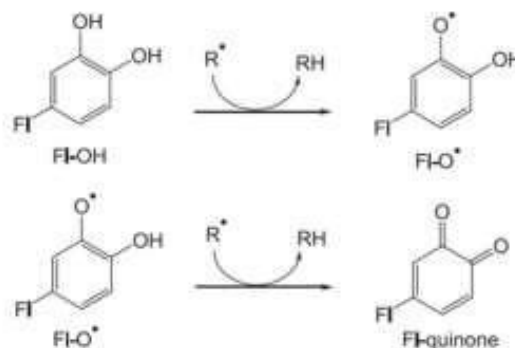
Senyawa flavonoid mempunyai gugus hidroksil pada cincin aromatiknya (OH fenolik). Gugus ini mudah teroksidasi bila bereaksi dengan zat pengoksidasi seperti radikal bebas. Struktur dasar flavonoid ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. Struktur dasar flavonoid [39]

Senyawa flavonoid dapat melawan kerusakan akibat radikal bebas dalam beberapa cara. Salah satunya adalah menangkap radikal bebas secara langsung. Flavonoid dioksidasi oleh radikal bebas menghasilkan radikal baru non-reaktif (lebih stabil). Ada flavonoid yang menangkap superoksida dan flavonoid lain yang

menangkap turunan radikal oksigen [40]. Flavonoid menangkap spesies oksigen reaktif (ROS), kemudian radikal bebas FI-O bereaksi dengan radikal kedua membentuk kuinon yang stabil. Mekanisme reaksinya ditunjukkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Mekanisme reaksi penangkapan radikal bebas oleh flavonoid [40]

Flavonoid dapat menangkap radikal bebas dengan melepaskan atom hidrogen. Pada Gambar 5, radikal telah dikondisikan menjadi tidak aktif, dalam hal ini FI-O• adalah radikal fenoksil dan (R•) adalah radikal bebas. Aktivitas antioksidan senyawa flavonoid dipengaruhi oleh susunan gugus fungsi dalam struktur inti. Komposisi keseluruhan dan jumlah gugus hidroksil flavonoid memengaruhi mekanisme aktivitas antioksidan [40].

Buah duwet juga memiliki kandungan antosianin yang merupakan suatu senyawa antioksidan. Buah duwet memiliki kandungan antosianin yang tinggi yaitu 126,54 mg per 100 g [41]. Warna ungu dari buah duwet disebabkan karena adanya pigmen antosianin [42]. Selain memberikan karakteristik warna, antosianin juga diketahui memiliki sifat antioksidan yang sangat baik [43]. Namun, stabilitas antosianin rendah pada kondisi intensitas cahaya dan suhu tinggi [44]. Hasil penelitian De Brito [45] menunjukkan dalam buah duwet mengandung variasi antosianin yaitu delphinidin 3,5-diglucoside (256 mg/100 g berat kering), cyanidin 3,5-diglucoside (29 mg/100 g berat kering), petunidin 3,5-diglucoside (245 mg/100 g berat kering), peonidin 3,5-diglucoside (75 mg/100 g berat

kering), dan malvidin 3,5-diglucoside (166 mg/100 g berat kering).

Proses fermentasi diketahui berpengaruh pada aktivitas antioksidan. Proses fermentasi duwet menggunakan bakteri asam laktat diketahui dapat menurunkan pH yang kemudian dapat meningkatkan kestabilan antosianin, karena antosianin dapat lebih stabil dalam kondisi pH yang rendah dalam bentuk flavilium yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi [46]. Penurunan pH ini disebabkan oleh asam laktat yang disekresikan diakumulasi di dalam media fermentasi. Asam laktat terdisosiasi menjadi laktat⁻ dan H⁺ di dalam media fermentasi [47], ion H⁺ yang dilepaskan inilah yang menyebabkan nilai pH dalam proses fermentasi asam laktat menurun, sehingga dapat meningkatkan kestabilan antosianin.

Peningkatan aktivitas antioksidan berhubungan dengan kadar senyawa fenolik yang terikat pada polisakarida [48]. Selama proses fermentasi, bakteri yang digunakan sebagai starter fermentasi akan memanfaatkan gula yang terkandung dalam senyawa polisakarida sebagai karbon untuk proses metabolisme [49] [50]. Selama proses fermentasi, bakteri asam laktat mampu menghidrolisis senyawa tanin dan flavonoid, sehingga menghasilkan monomer fenolik yang memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi dengan cara memutus ikatan glikosidik dan melepaskan aglikon bebas sebagai salah satu senyawa bioaktif [51]. Menurut Rossi, dkk dan Pereira, dkk bakteri asam laktat juga dapat menghasilkan enzim glikosil hidrolase dan menghasilkan aglikon bebas dari fenolik terkonjugasi glikol [52] [53].

Proses fermentasi buah duwet oleh bakteri *Lactobacillus plantarum* menghasilkan peningkatan aktivitas antioksidan dari 19,48% menjadi 64,03% sedangkan saat difermentasi oleh bakteri *Lactobacillus acidophilus* aktivitas antioksidan mengalami peningkatan dari 20,01% menjadi 56,08% [46]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa proses fermentasi asam laktat pada buah duwet menyebabkan peningkatan terhadap aktivitas antioksidan, total

flavonoid, total fenolik, serta total antosianin dari buah duwet [46].

Sifat-Antidiabetik

Diabetes Mellitus (DM) merupakan kelainan metabolik yang ditandai dengan tingginya glukosa darah/hiperglikemia kronis dan gangguan sinyal insulin yang menimbulkan perubahan pada sistem metabolik dan inflamasi yang pada akhirnya akan mempengaruhi seluruh tubuh, serta dapat berdampak pada penyakit kardiovaskular, khususnya penyakit jantung koroner [54] [55]. Mekanisme dasar hiperglikemia pada diabetes mellitus (DM) adalah produksi berlebihan dan penurunan pemanfaatan glukosa oleh jaringan. Produksi glukosa yang berlebihan ini dapat disebabkan oleh peningkatan glikogenolisis dan gluconeogenesis di hati [56]. Pada penderita diabetes, glukosa tidak dapat dimetabolisme secara efisien, selain itu penderita diabetes juga tidak dapat mensintesis asam lemak dan trigliserida dari karbohidrat atau asam amino karena kegagalan sekresi atau kerja insulin yang disebabkan karena sel tidak dapat mendeteksi dan menyerap glukosa dalam darah, enzim pada jalur glikolitik, lipogenik, dan pentose fosfat ditekan, sementara aktivitas glukoneogenik, glikogenolitik, dan lipolitik meningkat [57].

Berdasarkan hasil penelitian Nurulita dkk. [58], senyawa yang memiliki aktivitas antidiabetes adalah flavonoid, steroid/triterpenoid dan tannin. Duwet mengandung senyawa flavonoid yang bertanggung jawab atas sifat antidiabetes karena dapat menghambat α -amilase hingga 95,4% [7].

Flavonoid dapat menghambat enzim α -amilase dengan cara berikatan dengan situs aktif enzim. Senyawa flavonoid berikatan dengan α -amilase membentuk kompleks melalui ikatan hidrogen yang terjadi antara gugus hidroksil dan karbonil pada flavonoid dengan residu aktif enzim, selain itu dapat juga berikatan dengan interaksi hidrofobik [59]. Interaksi antara gugus hidroksil flavonoid dan residu yang ada dalam enzim menginduksi pembukaan struktur enzimatik dengan menurunkan α -heliks dan meningkatkan kumparan acak, sehingga menutupi situs aktif. Hal ini mengakibatkan

terhambatnya pengikatan substrat pada enzim, akibatnya aktivitas enzim menurun [60]. Penurunan aktivitas enzim menyebabkan proses pemecahan pati menjadi glukosa terhambat sehingga waktu pencernaan dan penyerapan glukosa menjadi lebih lambat yang mengakibatkan menurunnya kadar gula dalam darah [61].

Kandungan tanin pada duwet dapat menurunkan level glukosa darah dengan menghambat enzim α -glukosidase [62]. Tanin dapat menghambat kerja α -glukosidase dengan berikatan pada enzim dan mengurangi area hidrofobik pada permukaan enzim serta mengubah konformasi enzim [63]. Tanin dapat membentuk kompleks dengan enzim tersebut dan mengikat residu asam amino enzim yang menyebabkan interaksi enzim dan substratnya terganggu. Struktur enzim yang terganggu secara langsung dapat menghambat aktivitasnya [64]. Enzim α -glukosidase berada pada usus untuk menghidrolisis karbohidrat kompleks menjadi glukosa dan monosakarida lainnya. Akibat adanya penghambatan, laju pencernaan karbohidrat menjadi berkurang [65]. Jumlah glukosa yang diserap menjadi lebih sedikit karena karbohidrat tidak sepenuhnya dipecah menjadi molekul glukosa yang kemudian dapat menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi [66].

Triterpenoid dapat memberikan efek antidiabetik dengan menghambat enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa, yaitu α -glukosidase dan α -amilase yang menunda penyerapan karbohidrat di usus, sehingga menyebabkan penurunan tingkat insulin postprandial [67].

Berdasarkan hasil penelitian Xu *dkk.* [20], ekstrak triterpenoid dalam buah duwet memberikan efek antidiabetik pada tikus diabetes tipe 1 yang telah diinduksi streptozotocin (STZ) melalui perbaikan disfungsi sel β dan meningkatkan insulin. Efek diabetogenik dari STZ disebabkan oleh produksi ROS yang berlebihan, yang menyebabkan sitotoksitas pada sel β pankreas. Senyawa sitotoksik ini secara khusus memasuki sel β melalui transporter glukosa dan menginduksi kerusakan untai DNA pada sel β yang menyebabkan penurunan pelepasan insulin dan selanjutnya meningkatkan

kadar glukosa darah [68]. Ekstrak triterpenoid dalam buah duwet yang diberikan pada tikus diabetes yang telah diinduksi STZ meningkatkan sekresi insulin dan menjaga fungsi sel β pankreas yang dikonfirmasi oleh histomorfologi dan uji imunolabeling insulin. Pemberian ekstrak triterpenoid buah duwet menunjukkan efek perlindungan pada morfologi pulau pankreas yang rusak parah akibat STZ. Selain itu, area sel β dan pulau rata-rata meningkat pada kelompok yang diberi perlakuan ekstrak triterpenoid buah duwet dibandingkan dengan kontrol STZ yang tidak diberi perlakuan [20].

Beberapa jenis triterpenoid yang ada dalam ekstrak buah duwet telah terbukti dapat menghambat glukoneogenesis secara *in vitro* dan/atau *in vivo*, misalnya *corosolic acid* (CRA) dan *oleanolic acid* (OA). CRA dilaporkan dapat menghambat glukoneogenesis dalam perfusi hati dan dalam hepatosit terisolasi [69]. Pada penderita diabetes mellitus tipe 2, peningkatan glukosa menyebabkan peningkatan pada glukoneogenesis [70] [71] yang dipengaruhi oleh resistensi hati terhadap kerja insulin yang menyebabkan penghambatan keluaran glukosa hati menjadi tidak tepat [72]. Peningkatan produksi glukosa di hati yang terjadi karena peningkatan glukoneogenesis merupakan kontributor utama terhadap tingginya kadar glukosa darah yang diamati pada DM (69) [73]. Fruktosa-2,6-bisfosfat (F-2,6-BP), suatu senyawa intermediet dalam metabolisme karbohidrat yang memainkan peran penting dalam mengatur laju glukoneogenesis dan glikolisis di hati. CRA dapat meningkatkan produksi F-2,6-BP seiring dengan penurunan kadar cAMP intraseluler baik dengan adanya maupun tanpa forskolin dalam hepatosit terisolasi. Meskipun penghambat protein kinase (PKA) yang bergantung pada cAMP menghambat glukoneogenesis hati, obat tersebut tidak meningkatkan efek penghambatan CRA pada glukoneogenesis hati pada hepatosit terisolasi. Hasil ini menunjukkan bahwa CRA menghambat glukoneogenesis dengan meningkatkan produksi F-2,6-BP dengan menurunkan kadar cAMP dan menghambat aktivitas PKA pada hepatosit terisolasi [69].

OA dapat mengurangi hiperglikemia pada tikus diabetes tipe 2 [74]. OA memperbaiki kondisi diabetes dengan menghambat enzim α -

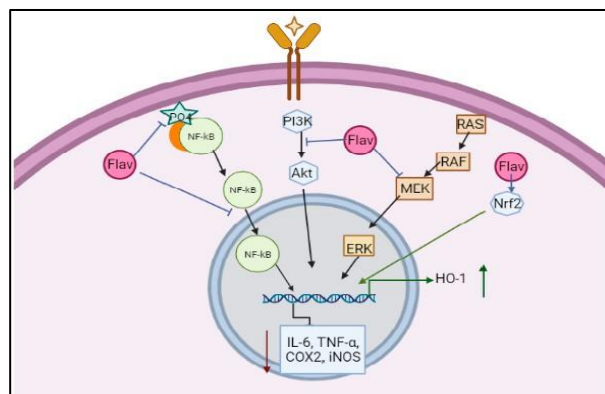
amilase dan α -glukosidase [75]. OA membantu mencegah hiperglikemia dengan menghambat penyerapan glukosa dan mendorong perubahan glukosa menjadi glikogen [76]. OA juga dapat memperbaiki diabetes pada tikus dengan merangsang sekresi insulin [77].

Sifat Anti-Inflamasi

Inflamasi atau peradangan adalah respons perlindungan lokal yang disebabkan oleh kerusakan jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia berbahaya, atau agen mikroba. Fungsi peradangan adalah untuk menghancurkan, mengurangi, atau melokalisasi (menyerap) zat berbahaya maupun jaringan yang rusak [78].

Sel kekebalan tubuh mengenali berbagai benda asing seperti virus, bakteri, parasit, zat antigenik, atau bahan kimia menggunakan banyak reseptor sel. Setelah dikenali, banyak jalur pro-inflamasi diaktifkan, yang mengarah pada produksi sitokin dan aktivasi sel kekebalan, termasuk makrofag dan limfosit yang menghilangkan benda asing. Namun, jika tubuh gagal menghilangkan benda asing ini pada fase awal, peradangan akan meningkat, yang disebut juga fase kronis yang dimediasi oleh produksi sitokin, kemokin, dan enzim inflamasi yang berlebihan [79].

Inflamasi diatur oleh banyak jalur yang dimediasi reseptor, yang meliputi Toll-like reseptor, jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan rantai *nuclear factor kappa-light* teraktivasi sel B (NF- κ B), yang dikenal bisa mengatur lebih dari 50 gen yang terkait dengan peradangan (Gambar 6) [80]. Jalur NF- κ B mengatur ekspresi enzim siklooksigenase 2 (COX2) dan banyak sitokin, yang selanjutnya mengaktifkan sel endotel. Kaskade sinyal selanjutnya menarik neutrophil, yang melepaskan prostaglandin E2 (PGE2) menggunakan enzim COX1 atau 2, sitokin, spesies oksigen reaktif (ROS), dan histamin untuk menginduksi peradangan dan nyeri (Gambar 7) [81] [82].



Gambar 6. Jalur inflamasi utama yang ditargetkan oleh flavonoid [80]

Flavonoid dengan sifat antiinflamasi dapat bereaksi dengan banyak molekul yang terlibat dalam jalur inflamasi dan menurunkan aktivitas sitokin, kemokin, dan juga enzim inflamasi [79]. Struktur flavonoid memiliki peran penting dalam aktivitas antiinflamasi. Ikatan rangkap C2 dan C3, 3',4' OH pada cincin B dan 5,7 OH pada cincin A memiliki peran penting dalam aktivitas antiinflamasi karena dapat menghambat aktivitas lipoksigenase [83].

Berbagai penelitian telah melaporkan bahwa senyawa flavonoid merupakan senyawa fitokimia yang dapat berperan sebagai antiinflamasi. Ekstrak biji duwet dapat memberikan efek anti inflamasi dengan menghambat pergerakan neutrofil yang diinduksi oleh fMLP (agen bakteri) dibandingkan dengan kontrol (buffer kemotaksis) [84]. Rebusan daun duwet juga memiliki sifat anti inflamasi yang ditunjukkan dengan penurunan jumlah udem pada kaki mencit yang telah disuntikkan larutan karagenan. Hal ini disebabkan oleh adanya senyawa flavonoid pada daun duwet [85].

KESIMPULAN

Duwet (*Syzygium cumini*) merupakan tanaman yang mengandung berbagai senyawa fitokimia yang memiliki sifat bioaktivitas sebagai antioksidan, antidiabetes, dan antiinflamasi yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh. Kandungan senyawa flavonoid, fenolik, dan antosianin dalam buah duwet dapat berperan sebagai antioksidan karena senyawa-senyawa tersebut dapat menangkap radikal bebas sehingga penyakit-penyakit yang berkaitan dengan radikal bebas

dapat dicegah. Senyawa flavonoid, triterpenoid dan tannin dalam duwet dapat menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa sehingga dapat berperan sebagai antidiabetes. Senyawa flavonoid dalam buah duwet juga dapat berperan sebagai antiinflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] U. Saleem, N. Ali and B. Ahmad, "Does Syzygium cumini Possess Significant Pharmacological Effect? An Overview," *Pharmacology On Line*, vol. 2, pp. 26-29, 2016.
- [2] A. Nadeem, N. Mohammad and K. M. Husain, "Medicinal Potential of Jamun (*Syzygium cumini* Linn): A Review," *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, vol. 9, no. 5, pp. 175-180, 2019.
- [3] Y. Huang, D. Xiao, B. M. Burton-Freeman and I. Edirisinghe, "Chemical Changes of Bioactive Phytochemicals during Thermal Processing," *Reference Module in Food Science*, 2016.
- [4] I. G. P. A. Ferry, M. Manurung and N. M. Puspawati, "Efektifitas Antosianin Kulit Buah Jamblang (*Syzygium cumini*) Sebagai Penurun Low Density Lipoprotein Darah Tikus Wistar yang Mengalami Hiperkolesterolemia," *Cakra Kimia (Indonesian E-Journal of Applied Chemistry)*, vol. 3, no. 1, pp. 9-22, 2015.
- [5] A. N. Sari, Januardi and D. S. Diningrat, "Effect of Ethanol Extract of Jamblang Aceh (*Syzygium cumini*) in Diabetic Mice (*Mus musculus*) and Its Potential As Anti-Diabetic Agent," *Elkawanie: Journal of Islamic Science and Technology*, vol. VI, no. 1, pp. 37-47, 2020.
- [6] T. Stangeland, S. F. Remberg and K. A. Lye, "Total Antioxidant Activity in 35 Ugandan Fruits and Vegetables," *Food Chemistry*, vol. 113, no. 1, pp. 85-91, 2009.
- [7] K. Prabakaran and G. Shanmugavel, "Antidiabetic Activity and Phytochemical Constituents of *Syzygium cumini* Seeds in Puducherry Region, South India," *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, vol. 9, no. 7, pp. 985-989, 2017.
- [8] S. Murugandan, K. Srinivasan, S. Chandra, S. K. Tandan, J. Lal and Raviprakash, "Anti-Inflammatory Activity of *Syzygium cumini* Bark," *Fitoterapia*, vol. 72, no. 4, pp. 369-375, 2001.
- [9] M. Silalahi, "Keanekaragaman Tumbuhan Pekarangan dan Pemanfaatannya Untuk Prasarana Pembelajaran di Sekolah PSKD 1 Jakarta Sebagai Salah Satu Usaha Konservasi," *Jurnal Edumatsains*, vol. 3, no. 1, pp. 1-20, 2018.
- [10] Sarangib, "Blackberry, Jamun, *Syzygium cumini* Image," Pixabay, [Online]. Available: <https://pixabay.com/photos/blackberry-jamun-syzygium-cumini-173374/>. [Accessed 01 Juni 2024].
- [11] K. N. Nair, The Genus *Syzygium*: *Syzygium cumini* and Other Underutilized Species, CRC Press, 2017.
- [12] M. Ayyanar and P. Subash-Babu, "*Syzygium cumini* (L.) Skeels: A review of Its Phytochemical Constituents and Traditional Uses," *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, pp. 240-246, 2012.
- [13] S. N. Khairunnisa and S. Agmasari, "Cara Konsumsi Biji Buah Jamblang, Bermanfaat untuk Diabetes," 29 Juni 2021. [Online]. Available: <https://www.kompas.com/food/read/2021/06/29/103200575/cara-konsumsi-biji-buah-jamblang-bermanfaat-untuk-diabetes?page=all>. [Accessed 01 Juni 2024].
- [14] Y. Tak, M. Kaur, M. C. Jain, M. K. Samota, N. K. Meena, G. Kaur, R. Kumar, D. Sharma, J. M. Lorenzo and R. Amarowicz, "Jamun Seed: A Review on Bioactive Constituents, Nutritional Value and Health Benefits," *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, vol. 72, no. 3, pp. 211-228, 2022.
- [15] A. Raza, M. U. Ali, T. Nisar, S. A. Qasrani, R. Hussain and M. N. Sharif, "Proximate Composition of Jamun

- (*Syzygium cumini*) Fruit and Seed," *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.*, vol. XV, no. 7, pp. 1221-1223, 2015.
- [16] A. F. Faria, M. C. Marques and A. Z. Mercadante, "Identification of Bioactive Compounds from Jambolão (*Syzygium cumini*) and Antioxidant Capacity Evaluation in Different pH Conditions," *Food Chemistry*, vol. 126, no. 4, p. 1571–1578, 2011.
- [17] A. Gordon, E. Jungfer, B. A. da Silva, J. G. S. Maia and F. Mark, "Phenolic Constituents and Antioxidant Capacity of Four Underutilized Fruits from The Amazon Region," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 59, no. 14, pp. 7688-7699, 2011.
- [18] T. S. Bansode, B. K. Salalkar, P. Dighe, S. Nirmal and S. Dighe, "Comparative Evaluation of Antidiabetic Potential of Partially Purified Bioactive Fractions From Four Medicinal Plants in Alloxan-Induced Diabetic Rats," *AYU*, vol. XXXVIII, no. 3-4, pp. 165-170, 2017.
- [19] A. A. Mohamed, S. I. Ali and F. K. El-Baz, "Antioxidant and Antibacterial Activities of Crude Extracts and Essential Oils of *Syzygium cumini* Leaves," *PLOS ONE*, vol. VIII, no. 4, pp. 1-7, 2013.
- [20] J. Xu, T. Liu, Y. Li, C. Yuan and H. Ma, "Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Triterpenoid-Enriched Jamun (*Eugenia jambolana* Lam.) Fruit Extract in Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetic Mice," *Food and Function*, 2018.
- [21] J. Liu, T. He, Q. Lu, J. Shang, H. Sun and L. Zhang, "Asiatic Acid Preserves Beta Cell Mass and Mitigates Hyperglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats," *Diabetes Metab Res. Rev.*, vol. XXVI, no. 6, pp. 448-454, 2010.
- [22] A. Ghosh and P. C. Sil, "Arjunolic Acid: A New Multifunctional Therapeutic Promise of Alternative Medicine," *Biochimie*, vol. XCV, no. 6, pp. 1098-1109, 2013.
- [23] A. J. G. Castro, M. J. S. C. L. H. Frederico, C. P. Mendes, L. C. Bretanha, E. C. Schmidt, Z. L. Bouzon, V. A. d. M. Pinto, C. d. F. Ramos, M. G. Pizzolatti and F. R. M. B. Silva, "The Mechanism of Action of Ursolic Acid as Insulin Secretagogue and Insulinomimetic is Mediated by Cross-Talk Between Calcium and Kinases to Regulate Glucose Balance," *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1850, no. 1, pp. 51-61, 2015.
- [24] A. Khathi, M. R. Serumula, R. B. Myburg, F. R. Van Heerden and C. T. Musabayane, "Effects of *Syzygium aromaticum*-Derived Triterpenes on Postprandial Blood Glucose in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Following Carbohydrate Challenge," *Plos One*, vol. VIII, no. 11, pp. 1-8, 2013.
- [25] F. S. G. Silva, P. J. Oliveira and M. F. Duarte, "Oleanolic, Ursolic, and Betulinic Acids as Food Supplements or Pharmaceutical Agents for Type 2 Diabetes: Promise or Illusion?," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 64, no. 15, pp. 2991-3008, 2016.
- [26] P. Sengupta and P. Das, "Terpenoids and Related Compounds. Part IV. Triterpenoids from The Stem Bark of *Eugenia jambolana* Lam. V. Triterpenoids from The Flowers of *E. jambolana*," *Journal of the Indian Chemical Society*, vol. 42, no. 4, pp. 255-258, 1965.
- [27] J. F. Morton, *Fruits of Warm Climates*, Miami: Julia Morton Winterville North Carolina, 1987.
- [28] S. Singh and D. Sharma, *Research trends in Food Technology & Nutrition*, Guwahati: Akinik Publication, 2020.
- [29] S. Wardatun, "Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Akar, Kulit Batang dan Daun Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) dengan Metode Linoleat-Tiosianat," *Fitofarmaka*, vol. I, no. 2, pp. 9-13, 2011.
- [30] P.-G. Pietta, "Flavonoids as Antioxidants," *Journal of Natural Products*, vol. 63, no. 7, pp. 1035-1042, 2000.

- [31] W. Droge, "Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function," *Physiological Reviews*, vol. 82, no. 1, pp. 47-95, 2002.
- [32] M. F. Al Kadri, T. Sunarni, G. Pamudji and I. Zamzan, "Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Pelawan (*Tristanopsis obovate*. Benn) dengan Metode Penangkapan Radikal Bebas 2,2'-difenil-1-pikrilhidrazil," *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, vol. II, no. 2, pp. 167-172, 2019.
- [33] Z. Muhafidzah, D. Seniwati and R. A. Syarif, "Aktivitas Antioksidan Fraksi Rimpang Kencur (*Kaempferia rhizoma*) dengan Menggunakan Metode Peredaman 1,1 Diphenyl-2-picrylhydrazil (DPPH)," *As-Syifaa*, vol. 10, no. 1, pp. 44-50, 2018.
- [34] K. Sayuti and R. Yennina, *Antioksidan, Alami dan Sintetik*, Padang: Andalas University Press, 2015.
- [35] I. M. P. N. Mahatya, I. G. P. Wirawan and I. K. Suada, "Hytochemical Identification and Antioxidant Activity of Juwet Fruit (*Syzygium cumini* L. Skeels) Ethanolic Extract," *International Journal of Biosciences and Biotechnology*, vol. 8, no. 2, pp. 38-44, 2021.
- [36] P.-D. Duh, Y.-Y. Tu and G.-C. Yen, "Antioxidant Activity of Water Extract of Harnng Jyur (*Chrysanthemum morifolium* Ramat)," *LWT - Food Science and Technology*, vol. 32, no. 5, pp. 269-277, 1999.
- [37] T. Hatano, T. Yasuhara, R. Yoshihara, I. Agata, T. Noro and T. Okuda, "Effects of Interaction of Tannins With Co-Existing Substances. VII. Inhibitory Effects of Tannins and Related Polyphenols on Xanthine Oxidase," *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 38, no. 5, pp. 1224-1229, 1990.
- [38] D. M. Zaen and E. Meiliza, "Analisis Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Jambu Air (*Syzygium aqueum*), Jambu Bol (*Syzygium malaccense*), dan Jamblang (*Syzygium cumini*)," *Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya*, vol. 10, no. 2, pp. 15-18, 2022.
- [39] S. Noer, R. D. Pratiwi and E. Gresinta, "Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Tanin, Saponin dan Flavonoid Sebagai Kuersetin) Pada Ekstrak Daun Inggu (*Ruta angustifolia* L.)," *Eksakta: Jurnal Ilmu-ilmu MIPA*, vol. 18, no. 1, pp. 19--29, 2018.
- [40] B. Arifin and S. Ibrahim, "Struktur, Bioaktivitas dan Antioksidan Flavonoid," *Jurnal Zarah*, vol. 6, no. 1, pp. 21-29, 2018.
- [41] S. N. G., P. V. S. and S. D. M., "Physicochemical, Proximate and Bioactive composition of Jamun (*Syzygium cumini* L.) Fruit," *International Journal of Chemical Studies*, vol. V, no. 3, pp. 470-472, 2017.
- [42] S. Ramya, K. Neethirajan and R. Jayakumararaj, "Profile of Bioactive Compounds in *Syzygium cumini* – A Review," *Journal of Pharmacy Research*, vol. V, no. 8, pp. 4548-4553, 2012.
- [43] J.-M. Kong, L.-S. Chia, N.-K. Goh, T.-F. Chia and R. Brouillard, "Analysis and Biological Activities of Anthocyanins," *Phytochemistry*, vol. 64, p. 923–933, 2003.
- [44] P. Furtado, P. Figueiredo, H. C. d. Neves and F. Pina, "Photochemical and Thermal Degradation of Anthocyanidins of Anthocyanidins," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 75, no. 2, 1993.
- [45] E. S. De Brito, M. C. P. De Araujo, R. E. Alves, C. Carkeet, B. A. Clevidence and J. A. Novotny, "Anthocyanins Present in Selected Tropical Fruits: Acerola, Jambolão, Jussara, and Guajiru," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 55, no. 23, pp. 9389-9394, 2007.
- [46] Natania, M. Susanto and A. H. Cahyana, "Pengaruh Fermentasi Asam Laktat Terhadap Aktivitas Antioksidan dan Kadar Antosianin Buah Duwet (*Syzygium cumini*)," *FaST-Jurnal Sains dan Teknologi*, vol. III, no. 2, pp. 17-26, 2019.

- [47] S. Fardiaz, Mikrobiologi Pangan, Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama, 1992.
- [48] L. Londoño-Hernández, C. Ramirez-Toro and H. A. Ruiz, "Rhizopus oryzae – Ancient Microbial Resource with Importance in Modern Food Industry," *International Journal of Food Microbiology*, vol. 257, pp. 110-127, 2017.
- [49] S. C. Chu and C. Chinshuh, "Effects of Origins and Fermentation Time on The Antioxidant Activities of Kombucha," *Food Chemistry*, vol. 98, pp. 502-507, 2006.
- [50] R. Jayabalan, K. Malini, M. Sathishkumar, K. Swaminathan and S.-E. Yun, "Biochemical Characteristics of Tea Fungus Produced During Kombucha Fermentation," *Food Sci. Biotechnol*, vol. 19, no. 3, pp. 1-6, 2010.
- [51] H. Rodriguez, J. A. Curiel, J. M. Landete, B. de las Rivas, F. L. de Felipe, C. Gomez-Cordoves, J. M. Mancheno and R. Munoz, "Food Phenolics and Lactic Acid Bacteria," *International Journal of Food Microbiology*, vol. 132, no. 2-3, pp. 79-90, 2009.
- [52] M. Rossi, A. Amaretti, A. Leonardi, S. Raimondi, M. Simone and A. Quartieri, "Potential Impact of Probiotic Consumption on the Bioactivity of Dietary Phytochemicals," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 61, pp. 9551-9558, 2013.
- [53] G. Pereira-Caro, C. M. Oliver, R. Weerakkody, T. Singh, M. Conlon, G. Borges, L. Sanguansri, T. Lockett, S. A. Roberts, A. Crozier and M. A. Augustin, "Chronic Administration of A Microencapsulated Probiotic Enhances The Bioavailability of Orange Juice Flavanones in Humans," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 84, pp. 206-214, 2015.
- [54] A. D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki, S. Denaxas, M. Pujades-Rodriguez, C. P. Gale, J. Dearfield, L. Smeeth, A. Timmis and H. Hemingway, "Type 2 Diabetes and Incidence of Cardiovascular Diseases: A Cohort Study in 1.9 Million People," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 3, no. 2, pp. 105-113, 2014.
- [55] R. M. Boteanu, E. Uyy, V. I. Suica and F. Antohe, "High-Mobility Group Box 1 Enhances The Inflammatory Process in Diabetic Lung," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 583, pp. 55-64, 2015.
- [56] R. M. Anjana, R. Pradeepa and M. Deepa, "Prevalence of Diabetes and Prediabetes (Impaired Fasting Glucose and/or Impaired Glucose Tolerance) in Urban and Rural India: Phase I Results of the Indian Council of Medical Research-INDIA DIABetes (ICMR-INDIAB) Study," *Diabetologia*, vol. 54, no. 12, pp. 3022-3027, 2011.
- [57] L. Dilworth, A. Facey and F. Omoruyi, "Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, pp. 1-18, 2021.
- [58] Y. Nurulita, H. Dhanutirto and A. A. Soemardji, "Penapisan Aktivitas dan Senyawa Antidiabetes Ekstrak Air Daun Dandang Gendis (*Clinacanthus nutans*)," *Jurnal Natur Indonesia*, vol. 10, no. 2, pp. 98-103, 2012.
- [59] E. Yuan, B. Liu, Q. Wei, J. Yang, L. Chen and Q. Li, "Structure Activity Relationships of Flavonoids as Potent α -Amylase Inhibitors," *Natural Product Communications*, vol. 9, no. 8, pp. 1173-1176, 2014.
- [60] X. Wu, M. Hu, X. Hu, H. Ding, D. Gong and G. Zhang, "Inhibitory Mechanism of Epicatechin Gallate on α -Amylase and α -Glucosidase and Its Combinational Effect with Acarbose or Epigallocatechin Gallate," *Journal of Molecular Liquids*, pp. 1-10, 2019.
- [61] M. Bhutkar and S. B. Bhise, "In Vitro Assay of Alpha Amylase Inhibitory Activity of Some Indigenous Plants," *International Journal of Chemical Sciences*, vol. 10, no. 1, pp. 457-462, 2012.

- [62] A. K. Tripathi and S. Kohli, "Pharmacognostical Standardization And Antidiabetic Activity of *Syzygium cumini* (Linn.) Barks (Myrtaceae) on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats," *J Complement Integr Med.*, vol. 11, no. 2, pp. 71-81, 2014.
- [63] Q. Huang, W.-M. Chai, Z.-Y. Ma, C. Ou-Yang, Q.-M. Wei, S. Song, Z.-R. Zou and Y.-Y. Peng, "Inhibition of α -Glucosidase Activity And Non-Enzymatic Glycation by Tannic Acid: Inhibitory Activity and Molecular Mechanism," *International Journal of Biological Macromolecules*, pp. 358-368, 2019.
- [64] S. P. Fitrianiingsih, I. T. Maulana, R. Choesrina, D. Dwiputri and R. Apriliani, "Uji Aktivitas Penghambatan Alfa Amilase Ekstrak Daun *Tithonia Diversifolia* Secara In Vitro," *Prosiding SNaPP: Kesehatan (Kedokteran, Kebidanan, Keperawatan, Farmasi, Psikologi)*, pp. 108-115, 2016.
- [65] M. Bhat, S. S. Zinjarde, S. Y. Bhargava, A. R. Kumar and B. N. Joshi, "Antidiabetic Indian Plants: A Good Source of Potent Amylase Inhibitors," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, pp. 1-7, 2011.
- [66] G. A. Bray and F. L. Greenway, "Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity," *Endocrine Reviews*, vol. 20, no. 6, p. 805-875, 1999.
- [67] P. M. de Sales, P. M. de Souza, L. A. Simeoni, P. Magalhaes and D. Silveira, " α -Amylase Inhibitors: A Review of Raw Material and Isolated Compounds from Plant Source," *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, vol. 15, no. 1, pp. 141-183, 2012.
- [68] Szkudelski, "The Mechanism of Alloxan And Streptozotocin Action in B Cells of The Rat Pancreas," *Physiological research*, vol. 50, no. 6, pp. 536-546, 2001.
- [69] K. Yamada, M. Hosokawa, S. Fujimoto, H. Fujiwara, Y. Fujita, N. Harada, C. Yamada, M. Fukushima, N. Ueda, T. Kaneko, F. Matsuyama, Y. Yamada, Y. Seino and N. Inagaki, "Effect of Corosolic Acid on Gluconeogenesis in Rat Liver," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. LXXX, no. 1, pp. 48-55, 2008.
- [70] R. S. Hundal, M. Krssak, S. Dufour, D. Laurent, V. Lebon, V. Chandramouli, S. E. Inzucchi, W. C. Schumann, K. F. Petersen, B. R. Landau and G. I. Shulman, "Mechanism by Which Metformin Reduces Glucose Production in Type 2 Diabetes," *Diabetes*, vol. 49, no. 12, pp. 2063-2069, 2000.
- [71] R. A. Rizza, "Pathogenesis of Fasting and Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: Implications for Therapy," *Diabetes*, vol. 59, pp. 2697-2707, 2010.
- [72] K. Sharabi, C. D. J. Tavares, A. K. Rines and P. Pere, "Molecular Pathophysiology of Hepatic Glucose Production," *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 46, pp. 21-33, 2015.
- [73] M. Hatting, C. D. J. Tavares, K. Sharabi, A. K. Rines and P. Puigserver, "Insulin Regulation of Gluconeogenesis," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1411, no. 1, pp. 1-15, 2017.
- [74] X.-Y. Zeng, Y.-P. Wang, J. Cantley, T. J. Iseli, J. C. Molero, B. D. Hegarty, E. W. Kraegen, Y. Ye and J.-M. Ye, "Oleanolic Acid Reduces Hyperglycemia beyond Treatment Period with Akt/FoxO1-Induced Suppression of Hepatic Gluconeogenesis in Type-2 Diabetic Mice," *PLOSone*, vol. VII, no. 7, pp. 1-12, 2012.
- [75] A. Mohammed, G. V. Awolola, M. A. Ibrahim, N. A. Koorbanally and M. S. Islam, "Oleanolic Acid as A Potential Antidiabetic Component of *Xylopia aethiopica* (Dunal) A. Rich. (Annonaceae) Fruit: Bioassay Guided Isolation and Molecular Docking Studies," *Natural Product Research*, vol. 35, no. 5, pp. 788-791, 2019.
- [76] A. Khathi, B. Masola and C. T. Musabayane, "Effects of *Syzygium aromaticum*-Derived Oleanolic Acid on Glucose Transport and Glycogen

- Synthesis in The Rat Small Intestine," *Journal of Diabetes*, vol. 5, no. 1, pp. 80-87, 2012.
- [77] T. Teodoro, L. Zhang, T. Alexander, J. Yue, M. Vranic and A. Volchuk, "Oleanolic Acid Enhances Insulin Secretion in Pancreatic B-Cells," *FEBS Letters*, vol. 582, pp. 1375-1380, 2008.
- [78] R. Agustina, D. T. Indrawati and M. A. Masruhin, "Aktivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) Sebagai Antiinflamasi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)," *J. Trop. Pharm. Chem.*, vol. 3, no. 2, pp. 120-123, 2015.
- [79] J. M. Al-Khayri, G. R. Sahana, P. Nagella, B. V. Joseph, F. M. Alessa and M. Q. Al-Mssallem, "Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review," *Molecules*, vol. 27, pp. 1-24, 2022.
- [80] V. Fattori, F. A. Amaral and W. A. Verri, "Neutrophils and Arthritis: Role in Disease and Pharmacological Perspectives," *Pharmacological Research*, vol. 112, pp. 84-98, 2016.
- [81] B. McDonald, K. Pittman, G. B. Menezes, S. A. Hirota, I. Slaba, C. C. M. Waterhouse, P. L. Beck, D. A. Muruve and P. Kubes, "Intravascular Danger Signals Guide Neutrophils to Sites of Sterile Inflammation," *Science*, vol. 330, no. 6002, pp. 362-366, 2010.
- [82] N. Leyva-Lopez, E. P. Gutierrez-Grijalva, D. L. Ambriz-Perez and J. B. Heredia, "Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases," *International Journal of Molecular Science*, vol. 17, no. 6, p. 921, 2016.
- [83] H. P. Kim, K. H. Son, H. W. Chang and S. Kang, "Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms," *Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 96, pp. 229-245, 2004.
- [84] U. Ezekiel and R. Heuertz, "Anti-Inflammatory Effect of *Syzygium cumini* on Chemotaxis of Human Neutrophils," *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, vol. 7, no. 4, pp. 714-717, 2015.
- [85] S. T. R. Dewi and S. Wahyuni, "Uji Efek Anti Inflamasi Rebusan Daun Jamblang (*Syzygium cumini*) pada Mencit (*Mus musculus*)," *Media Farmasi*, vol. XIV, no. 1, pp. 53-59, 2018.