



CURRENT BIOCHEMISTRY

ISSN: 2355-7877

e-ISSN: 2355-7931

Journal homepage: <http://journal.ipb.ac.id/index.php/cbj>

Journal E-mail: current.biochemistry@gmail.com

CB Current
Biochemistry

The Potency of Senggani (*Melastoma malabathricum* L) Leaves in Repair of Pancreatic Beta Cells for Diabetes Mellitus Patients: A Narrative Review

(Potensi Daun Senggani (*Melastoma malabathricum* L) dalam Reparasi Sel Beta Pankreas Penderita Diabetes Melitus: Telaah Naratif)

Galuh Rizal Prayoga^{1*}, Aziz Syamsul Huda¹, Syndilona Br Sitepu¹, Husnawati¹

¹Department of Biochemistry, IPB University, Bogor, 16680, Indonesia

Received: 20 October 2020; Accepted: 11 December 2020

Corresponding author : Galuh Rizal Prayoga, Departemen Biokimia IPB: e-mail: galuhrizal2016@gmail.com

ABSTRACT

*Diabetes mellitus is often caused by damage in pancreatic beta cells which play a role in secreting insulin in the body. Damage in pancreatic beta cells causes the body to lack insulin. Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) is a peptidase enzyme complex located on the surface of the cell membrane. Inhibition of the DPP-IV enzyme will increase blood GLP-1 levels and induce regeneration of pancreatic beta cells. Senggani leaf (*Melastoma malabathricum*) boiled water is believed by the people of the Ciamis area that it can be used as a diabetes medicine. There have been many studies and reviews related to Senggani (*Melastoma malabathricum*) and its potential. This review focuses on the discussion of Senggani as an antidiabetic by analyzing the reduction in glucose levels and the repairability of pancreatic beta cells. The results of the literature study showed that senggani leaves have the ability to reduce blood glucose levels and repair the activity of pancreatic beta cells through the DPP-IV enzyme inhibition mechanism supported by molecular docking simulation data. There are 13 active compounds which have a binding site similarity above 50% in comparison with vildagliptin. Rutin is the best active compound that has a 100% similarity of the binding site. Based on in vivo study and toxicity analysis on the admetSAR database, senggani leaf extract and active compounds of senggani leaves have low toxicity, making it safe to be used as antidiabetic herbal preparations.*

Keywords: DPP-IV, Diabetes mellitus, *Melastoma malabathricum*, Molecular docking

ABSTRAK

Diabetes melitus sering disebabkan oleh rusaknya sel beta pankreas yang berperan dalam mensekresikan insulin dalam tubuh. Kerusakan sel beta pankreas menyebabkan tubuh kekurangan insulin. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) merupakan kompleks enzim peptidase yang terletak pada permukaan membran sel. Inhibisi pada enzim DPP4 akan meningkatkan kadar GLP-1 darah serta menginduksi regenerasi sel beta

pankreas. Air rebusan daun senggani (*Melastoma malabathricum*) diyakini oleh masyarakat daerah Ciamis dapat digunakan sebagai obat diabetes. Sudah banyak penelitian dan review terkait Senggani (*Melastoma malabathricum*) dan potensinya. Review ini memfokuskan pada pembahasan Senggani sebagai antidiabetes melalui analisis penurunan kadar glukosa dan kemampuan reparasi sel beta pankreas. Hasil studi pustaka menunjukkan bahwa daun Senggani memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa serta memiliki aktivitas reparasi sel beta pankreas melalui mekanisme inhibisi enzim DPP-4 yang didukung dengan data simulasi penambatan molekuler. Terdapat 13 senyawa aktif yang memiliki kemiripan situs ikat di atas 50% dengan senyawa pembanding vildagliptin. Rutin merupakan senyawa aktif terbaik yang memiliki kemiripan situs ikat sebesar 100%. Berdasarkan penelitian secara *in vivo* dan analisis toksisitas pada database admetSAR, ekstrak daun senggani dan senyawa-senyawa aktif daun senggani memiliki toksisitas yang rendah, sehingga aman untuk dijadikan sediaan herbal antidiabetes.

Keywords: DPP-IV, diabetes mellitus, *Melastoma malabathricum*, Molecular docking

1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit yang disebabkan adanya gangguan pada sistem metabolisme karbohidrat, lemak, dan juga protein dalam tubuh. Gangguan metabolisme tersebut disebabkan oleh masalah pada produksi atau resistensi hormon insulin yang diperlukan untuk penyerapan glukosa ke dalam sel tubuh. Kondisi tersebut mengakibatkan terjadinya hiperglikemia, keadaan dengan kadar gula dalam darah jauh di atas kondisi normal (Nelson dan Cox, 2012). Berdasarkan data yang diperoleh dari KEMENKES RI (2018), prevalensi diabetes mengalami peningkatan dari tahun 2013 hingga 2018. Sebanyak 10.9% masyarakat Indonesia mengidap diabetes melitus dan diprediksi akan meningkat selama 1 dekade ke depan.

Penyakit diabetes mellitus sering disebabkan oleh rusaknya sel beta pankreas. Sel beta pancreas sendiri berperan dalam mensekresikan insulin dalam tubuh, sehingga ketika sel tersebut rusak tubuh akan mengalami kekurangan insulin. Kondisi morfologi pulau Langerhans pada diabetes tipe 2 secara detail diteliti oleh Deng *et al.*, (2004). Hasilnya dilaporkan bahwa pada keadaan normal, jumlah sel beta diperkirakan 65% dan sel alpha 35%. Pada tikus diabetes derajat sedang, ditemukan hampir 67% pulau

Langerhans berdiameter kurang dari 150 μm , sedangkan pada tikus normal jumlah pulau Langerhans yang berdiameter lebih dari 150 μm sekitar 50%. Pengurangan massa sel beta pankreas terjadi karena peningkatan laju apoptosis sel beta pankreas dan penurunan laju proliferasi sel beta pankreas (Dalle *et al.*, 2013).

Diabetes mellitus dapat diobati dengan cara menghambat enzim alfa glukosidase atau dengan suntik insulin. Pengobatan suntik insulin tidak dapat memperbaiki sel beta pankreas, melainkan hanya menambahkan insulin secara eksogen sehingga dapat menimbulkan ketergantungan pada insulin. Pengobatan dengan memperbaiki sel beta pankreas belum banyak dilakukan. Akibat kerusakan sel beta, sel beta tersebut tidak mampu menghasilkan insulin sehingga terjadi penyakit diabetes yang dikarakterisasi dengan keadaan hiperglikemia (Suarsana *et al.*, 2010).

Senggani (*Melastoma malabathricum* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang sering dijumpai di alam bebas. *Melastoma malabathricum* L memiliki nama yang berbeda di setiap daerah, diantaranya ialah senggani (Jawa), Harendong (Sunda), dan Senduduk (Malaysia). Berdasarkan pengalaman empiris masyarakat daerah Ciamis, rebusan air daun senggani diyakini dapat digunakan sebagai obat diabetes. Rahayu *et al.*, (2016)

melaporkan bahwa daun senggani mengandung senyawa saponin, flavonoid, tanin, alkaloid dan steroid. Sahara *et al.*, (2019) menyebutkan bahwa ekstrak daun senggani dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan. Lukiati *et al.*, (2016) menyebutkan bahwa senyawa flavonoid dan polifenol dapat memperbaiki sel beta pankreas yang rusak.

Review artikel dan penelitian mengenai potensi daun senggani sudah banyak dilakukan sebelumnya, tetapi review daun senggani sebagai antidiabetes dan efeknya dalam mereparasi sel beta pankreas belum pernah dilakukan. Review ini memfokuskan pada pembahasan terkait aktivitas daun senggani dalam menurunkan kadar glukosa darah dan efeknya dalam mereparasi sel beta pancreas pada hewan model diabetes, serta identifikasi komponen senyawa aktif pada daun senggani berdasarkan jurnal-jurnal penelitian yang telah ada. Data simulasi penambatan molekular senyawa aktif daun senggani pada reseptor sellular target enzim *Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV)* digunakan sebagai data pendukung untuk pendalaman pembahasan terkait potensi daun senggani dalam mereparasi sel beta pankreas melalui mekanisme inhibisi enzim *DPP-IV*. Analisis toksisitas ekstrak daun senggani dan komponen senyawa aktif terpilih dari simulasi penambatan molekular dilakukan menggunakan data sekunder dari penelitian *in vivo* yang bersumber dari jurnal bereputasi di

database *science direct* dan *database toksisitas senyawa* pada *website admetSAR*.

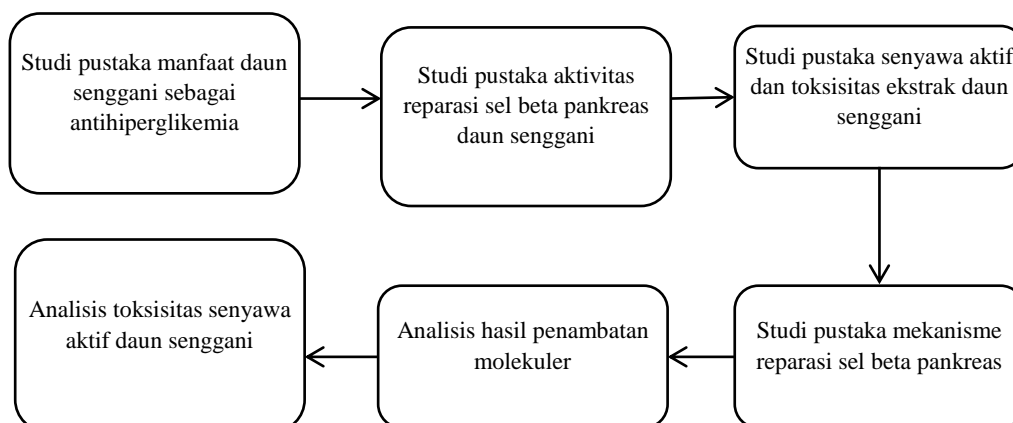
2. METODOLOGI

Penelitian ini dilakukan secara *online* melalui studi pustaka dan metode *in silico* berbasis *database* dengan tahapan seperti alur penelitian yang tersaji pada Gambar 1. Penelitian diawali dengan studi pustaka manfaat daun senggani sebagai antihiperqlikemia, aktivitas reparasi sel beta pankreas oleh daun senggani, komponen senyawa aktif dan toksisitas ekstrak daun senggani, serta mekanisme reparasi sel beta pankreas melalui inhibisi enzim *DPP-IV*. Pustaka yang digunakan berasal dari beberapa website jurnal ternama di internet (*Science Direct, Google scholar, NCBI, dan sebagainya*). Selanjutnya dilakukan simulasi penambatan molekular senyawa aktif.

3. PEMBAHASAN

Manfaat daun senggani sebagai antihiperqlikemia

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Karmilah, (2018) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun senggani pada dosis 180, 360, dan 720 mg/g BB mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi *streptozotocin*. Dosis 360 mg/g BB memiliki efek paling optimum dengan rata-rata selisih penurunan glukosa darah sebesar 203.66 mg/dL, nilai ini lebih tinggi dibanding dengan



Gambar 1. Diagram alir penelitian

obat pembanding glibenklamid. Daun senggani memiliki kandungan senyawa didalamnya seperti flavonoid, tanin, saponin, steroid, dan glikosida. Senyawa tersebut berfungsi sebagai antidiabetik oral (Fardinita *et al.*, 2020). Senyawa flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dan mengatur aktivitas sekresi enzim yang terlibat pada metabolisme karbohidrat. Flavonoid juga dapat merangsang daun Senggani yang diketahui strukturnya pada reseptor target enzim DPP-IV serta analisis toksisitas senyawa aktif daun Senggani pada website ADMETSAR. Data simulasi penambatan molekular dan analisis toksisitas digunakan sebagai data pendukung studi pustaka. Sekresi insulin oleh beta pankreas, sehingga kadar glukosa darah tetap normal (Brahmachari 2011).

Potensi daun senggani dalam penurunan kadar glukosa darah

(Tabel 1) menunjukkan data penelitian daun senggani dan tanaman-tanaman lain untuk perbandingan yang telah teruji secara *in vivo* mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus model diabetes mellitus. Ekstrak etanol daun senggani memiliki presentase penurunan glukosa darah yang lebih tinggi dari ekstrak metanol daun senggani dan tanaman-tanaman lain. Artinya ekstrak etanol daun senggani mempunyai kemampuan menurunkan kadar glukosa darah tikus DM yang lebih baik dibandingkan tanaman-tanaman pembanding lain yang digunakan pada review artikel ini. Rerata lama perlakuan uji *in vivo* yang telah dilakukan adalah 27,87 hari.

Potensi daun senggani dalam reparasi sel beta pankreas

Hasil histopatologi organ pankreas pada penelitian yang dilakukan oleh Kumar *et al.*, (2013) menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun senggani asal India dengan dosis 100 mg/kg, 250 mg/kg, dan 500 mg/kg dapat memulihkan nekrosis dan perubahan fibrotik

organ pankreas serta meningkatkan jumlah sel beta pankreas tikus galur *wistar* yang diinduksi *streptozotocin*. Penapisan senyawa fitokimia ekstrak metanol daun senggani, positif mengandung metabolit sekunder seperti glikosida, alkaloid, steroid, flavonoid, tannin, terpena, dan saponin (Kumar *et al.*, 2013). Sementara berdasarkan hasil histopatologi pada penelitian yang telah dilakukan oleh Mallesy (2019) ekstrak etanol 96% daun senggani asal Ciamis dengan dosis 126 mg/kgBB, 252 mg/KgBB, dan 504 mg/KgBB dapat meningkatkan regenerasi sel pankreas pada tikus yang diinduksi aloksan. Berdasarkan identifikasi kandungan kimia daun senggani positif mengandung flavonoid, saponin, steroid, dan tannin.

Komponen senyawa aktif dan toksisitas ekstrak daun senggani

Penelitian mengenai identifikasi senyawa aktif yang terdapat dalam daun senggani (*Melastoma malabathricum* L) telah cukup banyak dilakukan. Berdasarkan penapisan fitokimia daun senggani positif mengandung metabolit sekunder flavonoid, triterpen, tannin, saponin, steroid, glikosida, dan fenolik. Terdapat 52 senyawa aktif yang telah diidentifikasi pada ekstrak metanol, etanol, aseton, n-heksana, etil asetat dan air (Joffry *et al.* 2012). Hasil uji toksisitas oral akut yang dilakukan oleh Balamurugan *et al.*, (2014) menunjukkan bahwa ekstrak etanol aman hingga dosis 2000 mg/kgBB. Perilaku hewan coba (tikus) pada percobaan tersebut diamati secara dekat selama 8 jam pertama, kemudian pada interval 4 jam selama 48 jam, ekstrak tidak menyebabkan kematian tikus selama 48 jam pengamatan atau perubahan perilaku.

Pengaruh inhibisi DPP-4 terhadap sel beta pankreas

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) merupakan kompleks enzim peptidase yang

Tabel 1 Tanaman-tanaman yang mampu menurunkan kadar glukosa darah

No	Sampel Tanaman	Ekstrak pelarut	Dosis (mg/KgBB)	% Penurunan Glukosa Darah (%)	Lama Perlakuan (hari)	Sumber
1	Daun senggani	Metanol	500	68.88	28	Kumar <i>et al.</i> , 2013
2	Daun senggani	Etanol	504	87.09	19	Isy, 2019
3	Daun senggani	Etanol	400	86.30	15	Sahara <i>et al.</i> , 2019
4	Daun pandan wangi	Air	600	25.72	28	Prameswari <i>et al.</i> , 2014
5	Kulit batang kayu manis	Metanol	500	71.83	28	Kaihena <i>et al.</i> , 2019
6	Daun kenikir	Simplisia	7000	49.09	29	Sahid dan Murbawani, 2016
7	Daun sisik naga	Etanol	300	39.10	25	Afrianti <i>et al.</i> , 2015
8	Daun surian	Etanol	150	25.30	16	Theresia <i>et al.</i> , 2017
9	Buah pare	Etanol	59 mg	68.44	21	Adnyana <i>et al.</i> , 2016
10	Daun Lenglgengan	Etanol	250	25.87	14	Anas <i>et al.</i> , 2015

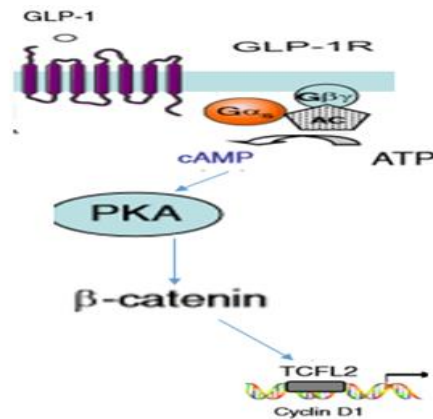
terletak pada permukaan membran sel dan berfungsi dalam mendegradasi hormon inkretin seperti *gastric inhibitory peptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) (Ramesh, 2018). GLP-1 dapat menstimulasi peningkatan sekresi insulin, penurunan sekresi glukagon, peningkatan proliferasi dan penurunan apoptosis pada sel beta pankreas. Inhibisi pada enzim DPP4 akan meningkatkan kadar GLP-1 darah (Godinho *et al.*, 2015).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Argun-Kurum *et al.*, (2019) pemberian inhibitor DPP4 vildagliptin dapat menginduksi regenerasi sel beta pankreas pada tikus yang diinduksi *STZ-diabetic*. Vildagliptin dibandingkan dengan senyawa-senyawa aktif dari daun senggani menggunakan metode *molecular docking* untuk pendalaman

pembahasan terkait mekanisme daun senggani dalam mereparasi sel beta pankreas melalui inhibisi enzim DPP-4. Tabel 2 menunjukkan senyawa-senyawa obat inhibitor DPP-4 yang telah terbukti secara *in vivo* dalam mereparasi sel beta pankreas. Senyawa-senyawa obat inhibitor DPP-4 lain yang telah terbukti mampu mereparasi sel beta pankreas secara *in vivo* adalah saxagliptin, sitagliptin (Poucher *et al.*, 2012), pioglitazone, alogliptin (Yin *et al.*, 2013), gemigliptin (Kim *et al.*, 2016). Berdasarkan data tersebut telah terbukti bahwa salah satu mekanisme perbaikan sel beta pankreas adalah melalui inhibisi enzim DPP-4.

Penghambatan enzim DPP-4 oleh senyawa inhibitor akan meningkatkan kadar GLP-1 darah. GLP-1 dapat memicu proliferasi sel beta pankreas melalui mekanisme seperti

pada gambar. GLP-1 memiliki reseptor (GLP-1R) yang terletak pada membran sel beta pankreas. Pengikatan GLP-1 pada reseptornya mengakibatkan reseptor tersebut menjadi aktif. Aktivasi reseptor GLP-1R membuat subunit $G\alpha$ terlepas dan berikatan dengan enzim adenilat siklase, enzim adenilat siklase merubah ATP mejadi cAMP. cAMP mengaktivasi enzim protein kinase A (PKA). PKA kemudian mengaktifkan β -catenin yang dapat mengaktivasi faktor transkripsi T-cell-factor-like 2 (TCFL2). TCFL-2 merupakan faktor transkripsi untuk gen yang menyandi protein siklin D1 (CD1), sehingga aktivasi TCFL-2 akan memicu transkripsi protein siklin D1. Protein siklin ini yang berperan dalam memicu pembelahan sel beta pankreas, sehingga sel beta pankreas yang telah mati dapat tergantikan oleh sel-sel beta pankreas baru yang masih berfungsi dengan baik (Dalle et al., 2013).



Gambar 1 Mekanisme inhibisi DPP-4 terhadap reparasi sel beta pankreas (Dalle et al., 2013)

Analisis Hasil Simulasi Penambatan Molekular dan Toksisitas Senyawa Aktif Daun Senggani (Data pendukung)

Hasil penambatan molekular yang ditampilkan pada (Tabel 2) adalah 13 senyawa aktif daun senggani yang memiliki %BSS atau kesamaan situs ikat dengan pembanding vildagliptin lebih dari 50%. 13 senyawa aktif pada (tabel 2) memiliki nilai konstanta inhibisi di bawah 100 μ M.

Tabel 2 Hasil analisis penambatan molekular

Ligan	Konstanta inhibisi (μ M)	Energi afinitas (KKal/mol)	BSS (%)
Vildagliptin (P)	5,273	-7,2	100 (5)
Stenophyllanin A	0,0016	-12,0	72,72 (3)
Malabathrin C	0,00729	-11,7	54,54 (3)
Nobotanin D	0,006	-11,2	54,54 (1)
Stachyurin	0,024	-10,4	81,81 (5)
Casuarinin	0,024	-10,4	81,81 (5)
Rutin	0,039	-10,1	100 (5)
Quercitrin	0,253	-9,0	81,81 (4)
Patriscabratine	0,696	-8,4	81,81 (5)
Asiatic acid	1,366	-8,0	72,70 (4)
Quercetin	1,91	-7,8	90,9 (5)
Metil-2,5,6- trihydroxynaphtalene	2,267	-7,7	63,63 (4)
Brevifolincarboxylie acid	2,684	-7,6	63,63 (4)
Kaemferol	5,273	-7,2	81,81 (5)

Keterangan: ()= residu asam amino penting

Menurut Zheng dan Polli, (2010), inhibitor yang memiliki nilai K_i dibawah 100 μM merupakan inhibitor kuat. Senyawa aktif yang memiliki nilai K_i terendah adalah malabathrin B dengan nilai K_i sebesar 0,00009 μM . Sementara senyawa yang kemiripan situs ikatnya paling mirip dengan vildagliptin adalah rutin dengan kemiripan sebesar 100% (Gambar 2). Selain mirip rutin juga

mempunyai interaksi dengan 5 residu asam amino penting pada sisi aktif enzim DPP-4, sehingga rutin paling berpotensi sebagai senyawa inhibitor DPP-4 yang dapat mereparasi sel beta pankreas. Residu asam amino penting pada sisi aktif enzim DPP4 adalah Glu206, Glu205, Ser630, Tyr666, dan Phe357 (Taufiq 2018).

Tabel 3 Toksisitas senyawa aktif daun senggani

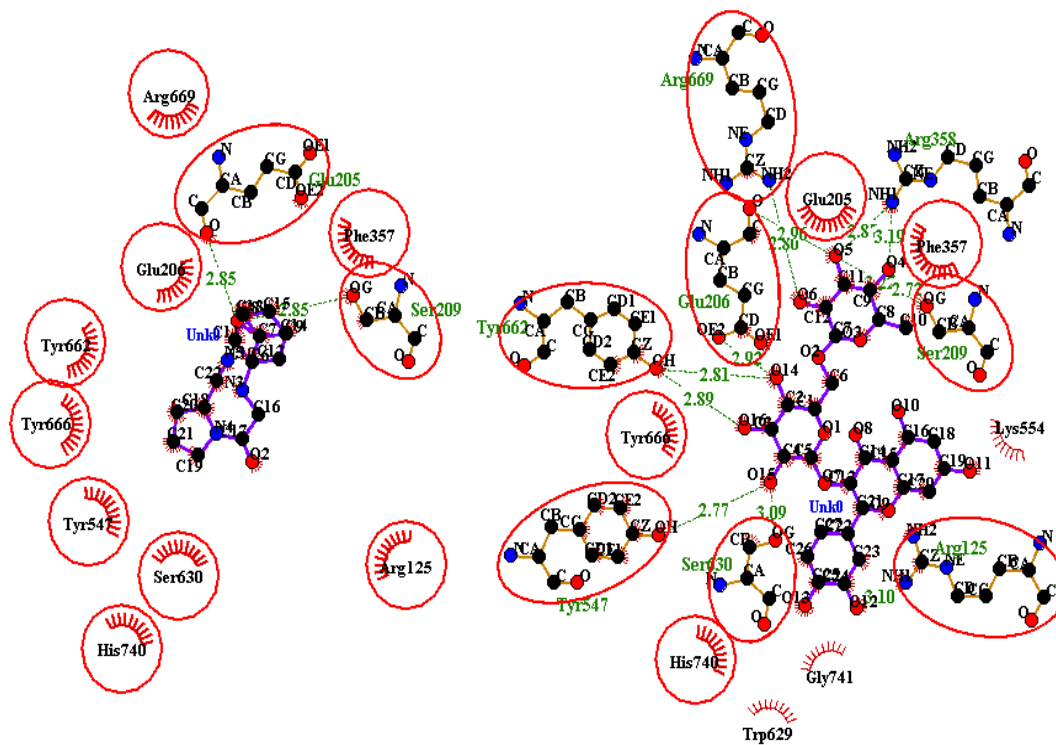
No	Senyawa	hERG		Karsinogenisitas		Toksisitas oral akut	
		Kategori	Skor	Kategori	Skor	Kategori	Skor
1	Asiatic acid	Inhibitor lemah	0.9579	Non Karsinogenik	0.9599	III	0.7783
2	Brevifolincarboxylic acid	Inhibitor lemah	0.9745	Non Karsinogenik	0.9708	IV	0.4155
3	Casuarinin	Inhibitor lemah	0.9855	Non Karsinogenik	0.9532	III	0.4600
4	Kaempferol	Inhibitor lemah	0.9795	Non Karsinogenik	0.9363	II	0.6238
5	Quercetin	Inhibitor lemah	0.9781	Non Karsinogenik	0.9450	II	0.7348
6	Quercitrin	Inhibitor lemah	0.9846	Non Karsinogenik	0.9461	III	0.5184
7	Rutin	Inhibitor lemah	0.9814	Non Karsinogenik	0.9608	III	0.5971
8	Stachyurin	Inhibitor lemah	0.9855	Non Karsinogenik	0.9532	III	0.4600
9	Stenophyllanin A	Inhibitor lemah	0.9896	Non Karsinogenik	0.9614	III	0.4729
10	Malabathrin C	Inhibitor lemah	0.9480	Non Karsinogenik	0.9591	III	0.4860
11	Metil-2,5,6-trihydroxynapthalene	Inhibitor lemah	0.9393	Non Karsinogenik	0.9429	III	0.4569
12	Nobotanin D	Inhibitor lemah	0.9657	Non Karsinogenik	0.9701	III	0.5067
13	Patriscabratin	Inhibitor lemah	0.9932	Non Karsinogenik	0.8471	III	0.6723

Parameter toksisitas senyawa aktif yang digunakan adalah *Human ether-a-go-go-related gene* (hERG), karsinogenisitas, dan toksisitas oral akut. *Human ether-a-go-go-related gene* (hERG) merupakan gen yang menyandi subunit pembentuk pori pada kanal kalium yang dapat diaktifkan dengan cepat.

Kanal tersebut berperan penting dalam repolarisasi otot jantung. Inhibisi pada hERG secara kuat oleh senyawa obat tertentu dapat menyebabkan hilangnya kesadaran dan kematian mendadak (Garrido dan Rochais 2020). Karsinogenisitas merupakan kemampuan suatu senyawa atau zat dalam

menginduksi pembentukan sel kanker (Klaassen 2001). Semua senyawa aktif daun senggani yang dianalisis pada *database admetsar* merupakan inhibitor lemah hERG dan bersifat non karsinogenik.

Toksitas oral akut merupakan efek toksik yang ditimbulkan oleh senyawa obat setelah pemberian dosis tunggal suatu obat secara oral dalam 24 jam (Yang et al. 2018)



Gambar 2 Visualisasi 2D rutin (kanan) dan vildagliptin (kiri)

Tingkat toksitas oral akut suatu senyawa dibagi ke dalam 4 kategori berdasarkan nilai LD₅₀nya. Kategori I memiliki nilai LD₅₀ kurang dari atau sama dengan 50mg/kg, kategori II mempunyai nilai LD₅₀ lebih dari 50 dan kurang dari atau sama dengan 500 mg/kg, kategori III memiliki nilai LD₅₀ lebih dari 500 dan kurang dari atau sama dengan 5000 mg/kg, sementara kategori IV mempunyai nilai LD₅₀ lebih dari 5000 mg/kg. LD₅₀ menunjukkan nilai toksitas suatu senyawa, semakin rendah nilai LD₅₀ maka senyawa tersebut akan semakin bersifat toksik. Senyawa-senyawa aktif daun senggani toksitas oral akutnya rata-rata berada pada kategori III dan IV, hanya satu senyawa yang berada pada kategori I dan dua senyawa berada pada kategori II. Berdasarkan data hERG, karsinogenisitas, dan toksitas oral akut yang ada pada Tabel 3 maka dapat dikatakan

senyawa-senyawa aktif daun senggani tergolong aman dari segi toksitasnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana IDPA, Meles DK, Wurlina, Zakaria S, Suwasanti N. 2017. Efek anti diabetes buah pare (*Momordica charantia* linn.) terhadap kadar glukosa darah, sel penyusun pulau langerhans dan sel leydig pada tikus putih hiperglikemia. *Acta Vet Indones.* 4(2): 43-50. DOI: 10.29244/avi.4.2.43-50.
- Afrianti R, Azyenela L, Yani DU. 2015. Uji aktivitas antihiperglikemia ekstrak etanol daun sisik naga (*Drymoglossum piloseilloides* (L.) C. Presl) pada mencit putih jantan yang diinduksi streptozocin. *SCIENTIA*, 5(2): 97-102.

- Balamurugan K, Nishantini A, Mohan VR. 2014. Antidiabetic and antihyperlipidaemic activity of ethanol extract of *Melastoma malabathricum* Linn. leaf in alloxan induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed.* 4(1): 442-448.
- Brachmahari G. 2011. *Bio-Flavonoids With Promising Antidiabetic Potentials: A critical survey.* pp. 187-212. Santiniketan(ID): Research Signpost.
- Deng S, Vatamanjuk M, Huang X, Doliba N, Lian MM, Frank A, Velidededeoglu E, Markmamm F. 2004. Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 53(3): 624-632. DOI: 10.2337/diabetes.53.3.624.
- Fardinita F, Safrida, Khairil. 2020. Pengaruh pemberian ekstrak daun senggani (*Melastoma affine* d.don) menggunakan teknik nanoemulsi terhadap berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus* L.). *J Ilmiah Mahasiswa Keguruan dan Ilmu Pendidikan Unsyiah.* 5(1): 318-323.
- Garrido A, Rochais C. 2020. hERG toxicity assessment; Useful guidelines for drug design. *J Med Chem.* 195(112290): 1-17.
- Godinho R, Mega C, Lemos E, Carvalho, Teixeira F, Fernandes R, Reis F. 2015. The place of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapeutic [review]. *J Diabetes Research.* <https://doi.org/10.1155/2015/806979>.
- Joffry SM, Yob NJ, Rofiee MS, Affandi MMR, Suhaili Z, Othman F, Akim AMD, Desa MNM, Zakaria A. 2012. *Melastoma malabathricum* (L.) Smith Ethnomedicinal Uses, Chemical Constituents, and Pharmacological Properties [review]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* <https://doi.org/10.1155/2012/28434>.
- Kaihena M, Wedilen TF, Lateke S, Nindatu M. 2019. Efektivitas ekstrak methanol kulit batang kayu manis terhadap penurunan kadar glukosa darah dan regenerasi sel-beta pankreas pada model mencit diabetes. *Molucca Medica.* 12(2): 10-18.
- Karmilah. 2018. Efek Antidiabetik Ekstrak Etanol Daun Senggani (*Melastoma polyanthum* Bl.) Pada Mencit (Mus Musculus) Jantan Yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia.* 4(1): 28-32. DOI: 10.35311/jmpi.v4i1.21
- KEMENKES RI. 2018. *Riset kesehatan dasar: RISKESDASI.* Jakarta (ID): Banglitbang Kemenkes RI.
- Kim SH, Jung E, Yoon MK, Kwon OH, Hwang DM, Kim DW, Kim J, Lee SM, Yim HJ. 2016. Pharmacological profiles of gemigliptin (LC15-0444), a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in vitro and in vivo. *European Journal of Pharmacology,* 788: 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.06.016>
- Klaassen CD. *Casarett and Doulls Toxicology: The Basic Science of Poisons.* New York (US): McGraw-Hill.
- Kumar V, Ahmed D, Gupta PS, Anwar F, Mujeeb M. 2013. Anti-diabetic, antioxidant and anti-hyperlipidemic activities of *Melastoma malabathricum* Linn. leaves in streptozotocin induced diabetic rats. *BMC.* 13(222): 1-19.
- Kurum GA, Dagistanli FK, Ozturk M. 2019. DPP-4 inhibitor induces beta cell regeneration and DDR-1 protein expression as an endocrine progenitor cell marker in neonatal STZ-diabetic rats. *Pharmacological Reports.* 71(4): 721-731.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2019.03.008>.
- Lukiati B, Maslikah SI, Nugrahaningsih. 2016. Potensi ekstrak etanol labu siam (*Sechium edule*) untuk perbaikan kerusakan sel beta pankreas dan kadar nitrogen oksida pada tikus yang mengalami diabetes melitus. *Jurnal Kedokteran Hewan*. 10(1): 24-27.
- Luliana S, Purwanti NU, Manihuruk KN. 2016. Pengaruh cara pengeringan simplisia daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) Terhadap aktivitas antioksidan menggunakan metode dpph (2,2-difenil-1- pikrilhidrazil). *Pharm Sci Res*. 3(3): 120-129. DOI: 10.7454/psr.v3i3.3291.
- Mallesy CA. 2019. Pengaruh pemberian ekstrak daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.) terhadap aktivitas antihiperqlikemi dan regenerasi sel pankreas pada tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan [skripsi]. Surakarta (ID): Universitas Setia Budi.
- Nelson DL, Cox MM. 2017. *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York (US). WH Freeman and company.
- Poucher SM, Cheetham S, Francis J, Zinker B, Kirby M, Vickers SP. 2012. Effects of saxagliptin and sitagliptin on glycaemic control and pancreatic β -cell mass in a streptozotocin-induced mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 14(10): 1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01619.x>
- Prameswari OM et al. 2014. Uji efek ekstrak daun pandan wangi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi tikus diabetes mellitus. *J Pangan dan Agroindustri*. 2(2):16-27.
- Ramesh et al. 2018. Role of DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes [review]. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 7(12):2488-2495.
- Sahara M, Simanjuntak M, Aulia Y, Zai Y, Masdalena. 2019. Uji aktivitas anti diabetes ekstrak etanol daun senggani (*Melastoma malabathricum* L) pada mencit jantan yang diinduksi aloksan. *SAINTEKS*. ISBN: 978-602-5270-1-1. 174- 176.
- Sahid APN, Murbawani M. 2016. Pengaruh bubuk daun kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap kadar glukosa darah tikus diabetes diinduksi streptozotocin. *JNC*. 5(2):51-57.
- Suarsana IN, Priosoeryanto BP, Bintang M, Wresdiyati T. 2010. Profil glukosa darah dan ultrastruktur sel beta pankreas tikus yang diinduksi senyawa aloksan. *JITV*. 15(2): 118-123.
- Theresia R, Falah S, Safithri M. 2017. Aktivitas antihiperqlikemia ekstrak kulit dan daun surian (*Toona sinensis*) pada tikus diabetes (*Sprague-dawley*) yang diinduksi streptozotocin. *J. Gizi Pangan*, 12(3): 187-194. DOI: 10.25182/jgp.2017.12.3.187-194.
- Yin H., Park SY., Wang XJ, Misawa R, Grossman EJ, Tao J, Zhong R, Witkowski P, Bell GI, Chong AS. 2013. Enhancing pancreatic beta-cell regeneration in vivo with pioglitazone and alogliptin. *PLoS ONE*, 8(6): 1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065777>.
- Zheng X, Polli J. 2010. Identification of inhibitor concentration to efficiently screen and measure inhibition Ki values againts solute carrier transporters. *Eur J Pharm Sci*. 41(1): 43-52.