

## OPTIMASI KONSENTRASI PELARUT TERHADAP KADAR FLAVONOID EKSTRAK DAUN PEPAYA JEPANG (*Cnidoscolus aconitifolius*)

Sholihatil Hidayati<sup>1\*</sup>, Dhina Ayu Susanti<sup>2)</sup>, Nuryatul Faizah<sup>3)</sup>, Aliyah Purwanti<sup>4)</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas dr. Soebandi, Jember

\*Email : [sholihatilhidayati@yahoo.co.id](mailto:sholihatilhidayati@yahoo.co.id)

### Detail Artikel

Diterima : 30 Desember 2022  
Direvisi : 23 April 2023  
Diterbitkan : 21 November 2023

### Kata Kunci

*Pepaya jepang*  
*etanol*  
*konsentrasi pelarut*  
*flavonoid total*

### Penulis Korespondensi

Name : Sholihatil Hidayati  
Affiliation : Fakultas Ilmu Kesehatan,  
Universitas dr. Soebandi  
E-mail : [sholihatilhidayati@yahoo.co.id](mailto:sholihatilhidayati@yahoo.co.id)

### ABSTRACT

*Flavonoids are polyphenolic compounds found in various plants. Organic solvents such as ethanol, methanol, acetone, and isopropanol have been widely used to extract flavonoids from plant sources. The concentration of these solvents that can attract flavonoids to the maximum becomes an important factor of the extraction process. This study was conducted to determine the best concentration of ethanol solvent from *Cnidoscolus aconitifolius* leaves that can attract active compounds optimally. The study was conducted by making *Cnidoscolus aconitifolius* leaves extract with 3 concentrations of ethanol solvent, namely 50%, 70% and 96%. Phytochemical screening performed by the KLT stain visible method includes identification of flavonoids, alkaloids, saponins, polyphenols and steroids. Total flavonoids were determined by spectrophotometric method using quercetin*

*standard. The results showed that the concentration of ethanol solvent affected the extraction yield of active compounds in *Cnidoscolus aconitifolius* leaves. Phytochemical screening shows that flavonoids can be extracted most optimally at the use of ethanol solvents with a concentration of 70%, while alkaloids can be optimally extracted at ethanol solvent concentrations of 96%. The best concentration that can attract total flavonoids optimally is 70% ethanol with a total flavonoid value of  $418.46 \pm 3.28$  mg QE/g extract. This shows that 70% ethanol can be the best choice as a solvent in the development of *Cnidoscolus aconitifolius* leaves as a traditional medicine.*

## A B S T R A K

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang terdapat dalam berbagai macam tanaman. Pelarut organik seperti etanol, metanol, aseton, dan isopropanol telah banyak digunakan digunakan untuk mengekstrak flavonoid dari sumber tanaman. Konsentrasi dari pelarut tersebut yang dapat menarik flavonoid dengan maksimal menjadi factor penting dari proses ekstraksi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui konsentrasi pelarut etanol terbaik dari daun pepaya jepang yang dapat menarik senyawa aktif secara optimal. Penelitian dilakukan dengan membuat ekstrak daun pepaya jepang dengan 3 konsentrasi pelarut etanol yaitu 50%, 70% dan 96%. Skrining fitokimia dilakukan dengan metode tampak noda KLT meliputi identifikasi flavonoid, alkaloid, sapogenin, polifenol dan steroid. Flavonoid total ditetapkan dengan metode spektrofotometri menggunakan standar kuersetin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi pelarut etanol mempengaruhi hasil ekstraksi senyawa aktif pada daun pepaya jepang. Skrining fitokimia menunjukkan bahwa flavonoid dapat terekstraksi paling optimal pada penggunaan pelarut etanol dengan konsentrasi 70%, sedangkan alkaloid dapat terekstraksi optimal pada konsentrasi pelarut etanol 96%. Konsentrasi terbaik yang dapat menarik flavonoid total secara optimal adalah etanol 70% dengan nilai flavonoid total sebesar  $418,46 \pm 3,28$  mg QE/g ekstrak. Hal ini menunjukkan bahwa etanol 70% dapat menjadi pilihan terbaik sebagai pelarut dalam pengembangan daun pepaya jepang sebagai obat tradisional.

## PENDAHULUAN

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang terdapat dalam berbagai macam tanaman. Flavonoid termasuk golongan senyawa fenolik alami yang disintesis pada tumbuhan sebagai metabolit bioaktif sekunder yang bertanggung jawab terhadap karakteristik rasa, warna, dan aktivitas farmakologis (Scarano et al., 2018). Flavonoid menjadi antioksidan kuat yang melindungi tanaman dari kondisi lingkungan yang kurang baik (Nabavi et al., 2020). Studi telah menunjukkan bahwa flavonoid memiliki efek imunomodulator, antiinflamasi (Yahfoufi et al., 2018) dan antikanker kegiatan (Abotaleb et al., 2018; Rodríguez-García et al., 2019).

Subkelas utama flavonoid adalah flavonol, flavon, flavanon, anthocyanin, flavan-3-ols, isoflavon, dan bentuk oligomer dan polimernya. Hasil studi menunjukkan bahwa flavonoid juga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sekresi dan sensitivitas insulin terutama pada subkelas flavonol, flavan-3-ol, dan antosianin. Komponen flavonoid dapat membantu dalam perbaikan resistensi insulin (Zhou et al., 2023). Penelitian lain menunjukkan bahawa daun kelor yang terstandar kuersetin dapat meningkatkan ekspresi dari GLUT4 pada otot skeletal dan liver (Hidayati et al., 2018).

Semua flavonoid didasarkan pada kerangka flavon lima belas karbon C<sub>6</sub> (cincin A)-C<sub>3</sub> (cincin C)-C<sub>6</sub> (B cincin), disusun oleh dua cincin benzena (A dan B) yang dihubungkan oleh cincin pirena heterosiklik (C) mengandung oksigen. Flavonoid dapat dikelompokkan ke dalam kelas yang berbeda (flavonol, isoflavon, flavon, chalcones, flavanon, dan anthocyanidins), tergantung pada karbon cincin-C di mana cincin-B terikat dan derajat saturasi dan oksidasi cincin-C (Abotaleb et al., 2018; Durazzo et al., 2019; Panche, 2018).

Berbagai kelas flavonoid berbeda dalam tingkat oksidasi dan pola substitusi dari cincin C, sedangkan senyawa individu dalam kelas berbeda pola substitusi cincin A dan B (Chaves et al., 2020). Sebuah cincin chromane (A dan C) terpasang ke cincin B di C2 di flavonoid atau C3 di isoflavonoid (Panche, 2018).

Di alam bebas, senyawa flavonoid dapat diekstraksi dari tanaman dan ditemukan di beberapa bagian tanaman. Berdasarkan potensi mereka, para peneliti telah banyak belajar teknik dan kondisi khusus untuk melakukan ekstraksi flavonoid dari produk alami dan makanan baik untuk analitis, preparatif, atau keperluan industri. Oleh karena itu, beberapa teknik untuk mengekstraksi flavonoid dengan tujuan meningkatkan hasil ekstraksi senyawa bioaktif utama ini telah diimplementasikan. Berbagai teknik telah diusulkan, termasuk maserasi, perkolasi, hidro-distilasi, perebusan, refluks, perendaman, dan soxhlet (Alara et al., 2018).

Flavonoid merupakan senyawa bioaktif yang termasuk dalam golongan penting metabolit sekunder tumbuhan berbobot molekul rendah yang memiliki struktur polifenol. Flavonoid banyak ditemukan pada buah-buahan, sayuran, jamu, minuman, rempah-rempah dan minyak (Ramesh et al., 2021).

Secara umum, pelarut organik seperti metanol, etanol, asetonitril, petroleum eter, aseton, air, dan campuran dari pelarut ini digunakan untuk menarik flavonoid dari matriks tanaman. Pelarut organik seperti etanol, metanol, aseton, dan isopropanol, dicampur dengan berbagai proporsi air, telah banyak digunakan digunakan untuk mengekstrak flavonoid dari sumber tanaman (Chaves et al., 2020).

Ekstrak daun pepaya jepang telah dilaporkan memiliki khasiat obat mulai dari potensi hepatoprotektif, antidiabetes, dan antikardiovaskular (Somade et al., 2021). Studi in vitro menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya jepang mampu menghambat aktivitas enzim alpha amilase dan alpha glucosidase (Agada et al., 2020). Analisis Fitokimia ekstrak daun pepaya jepang menunjukkan adanya 20 senyawa fitokimia dengan aktivitas terapi yang berbeda, di antaranya, asam 9-Octadecenoic (Z) dan esternya, asam n-Hexadecanoic, asam n-Octadecanoic, n-Octacosane, 1,2,3-Propanetriol dan turunannya, dan l-(+)-Ascorbic acid-2,6-dihexadecanoate, yang ditemukan dalam jumlah besar (Abayomi et al., 2014). Kehadiran beberapa kandungan fitokonstituen dalam tanaman memberikan dasar ilmiah untuk sifat terapeutik tanaman dan dengan demikian potensial untuk digunakan dalam pengembangan fitofarmasi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui konsentrasi pelarut etanol terbaik yang dapat menarik senyawa aktif secara optimal.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan desain penelitian laboratorik yang diawali dengan pengumpulan sampel daun pepaya jepang yang diambil dari daerah Jember. Kemudian dilakukan sortasi basah dan pengeringan dengan diangin-anginkan selama 1 minggu, selanjutnya di oven menggunakan oven Memmert UN55 pada suhu 50°C sampai didapatkan bobot yang stabil. Ekstraksi dilakukan dengan mengambil sebanyak 100 g serbuk suruhan kering dimaserasi menggunakan etanol 50%, 70% dan absolut 96% sebanyak 600 ml selama 1 jam dalam ultrasonikasi, kemudian disaring. Sisa hasil penyaringan diremaserasi

sebanyak 2 kali dengan menggunakan 200 ml pelarut yang sama. Semua maserat yang didapatkan dikumpulkan dan di kentalkan menggunakan *vacuum rotary evaporator Heidolph Instrument* pada suhu 50°C selama 2 jam, kemudian hasil ekstrak kental dipanaskan dengan oven suhu 50°C untuk menguapkan sisa pelarut sampai didapatkan bobot yang stabil.

Skринing senyawa kandungan pada ekstrak etanol 50%, 70% dan 96% daun pepaya dilakukan menggunakan metode tampak noda kromatografi lapis tipis (KLT) untuk mengidentifikasi senyawa flavonoid, alkaloid, sapogenin, polifenol dan steroid.

Penetapan kadar senyawa marker dilakukan secara spektrofotometri dengan membuat seri larutan baku kuersetin yang didapatkan dari Sigma-Aldirch dengan konsentrasi 10 µg/ml, 40 µg/ml, 60 µg/ml, 80 µg/ml, dan 100 µg/ml. Masing-masing konsentrasi diambil 1 ml dan ditambahkan AlCl<sub>3</sub> 2% dari Sigma-Aldirch dan dilakukan pengukuran secara spektrofotometri pada panjang gelombang 432 nm. Kemudian ditimbang 10 mg ekstrak, dilarutkan dalam aquadest 10 ml selanjutnya diambil 250 dan ditambahkan aquadest sampai 5,0 ml, selanjutnya diambil 1 ml dan ditambahkan 2 ml l AlCl<sub>3</sub> 2% dan dilakukan pengukuran secara spektrofotometri pada panjang gelombang 424 nm menggunakan spektrofotometri UV-Vis UV-1900. Kadar kuersetin didapatkan dengan memasukkan absorbansi sampel ke dalam kurva baku kuersetin. Analisis data dilakukan dengan memasukkan nilai absorbansi sampel pada kurva baku standar kuersetin.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Ekstrak Etanol Daun Pepaya Jepang (*Cnidoscopus conitifolius*)

Daun pepaya jepang yang telah dilakukan determinasi di Universitas Ahamd Dahlan dan selanjutnya dibuat ekstrak dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol pada konsentrasi 50%, 70% dan 96%. Dalam jumlah 100 g serbuk simplisia daun pepaya jepang direndam ke dalam pelarut selama 3 hari dan dilanjutkan 2 kali remaserasi selama 24 jam yang bertujuan untuk memastikan tidak ada senyawa yang tertinggal di dalam maserasi pertama. Diperoleh hasil ekstrak kental sesuai pada tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil Ekstraksi Daun Pepaya Jepang (*Cnidoscopus conitifolius*)

| Pelarut    | Berat Ekstrak (gram) | Rendemen (%) |
|------------|----------------------|--------------|
| Etanol 50% | 22,025               | 22,025       |
| Etanol 70% | 14,925               | 14,925       |
| Etanol 96% | 5,175                | 5,175        |

Menurut Senduk et al., (2020) rendemen merupakan perbandingan antara berat ekstrak yang dihasilkan dengan berat simplisia yang ditimbang. Nilai rendemen yang tinggi memiliki banyak kandungan komponen bioaktif di dalamnya. Semakin tinggi nilai % rendemen yang dihasilkan maka semakin tinggi kandungan suatu senyawa yang didapat pada bahan baku. Pada penelitian, terhitung bahwa % rendemen yang tertinggi berturut-turut

didapatkan pada hasil ekstraksi menggunakan pelarut etanol 50%, 70% dan 96% dengan nilai persen rendeman sebanyak 22,025 g; 14,925 g dan 5,175 g. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah air yang ditambahkan maka persen rendeman semakin besar. Persen rendemen dapat digunakan untuk melihat berapa banyak senyawa metabolit sekunder yang tertarik oleh pelarut, namun tidak dapat menunjukkan apa saja senyawa metabolit sekunder tersebut yang tertarik dalam pelarut (Ukieyanna, 2012).

Frekuensi yang digunakan untuk ekstraksi senyawa bioaktif dari bahan alam biasanya berkisar antara 20 dan 120 kHz. Ada beberapa laporan bahwa frekuensi dapat memodulasi penghilangan senyawa yang berbeda dari matriks sampel. Dalam kasus fenolik dari buah anggur, frekuensi yang lebih rendah dari 40 kHz memberikan hasil yang lebih tinggi dari 120 kHz (Chaves et al., 2020). Pada laporan lain baru-baru ini, hasil fenolat yang lebih tinggi dari kulit buah delima juga dicapai dengan frekuensi yang lebih rendah (37 kHz). Namun, kapasitas antioksidan yang lebih tinggi diamati pada ekstrak yang diperoleh dengan frekuensi yang lebih tinggi (80 kHz), menunjukkan bahwa frekuensi dapat mempengaruhi komposisi ekstrak.

### Hasil Uji Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan untuk mendeteksi adanya golongan senyawa yang terkandung di dalam sampel (Sari & Hidayati, 2021). Ekstrak daun pepaya jepang yang masih cair atau sebelum dievaporasi, diambil sebanyak yang dibutuhkan setiap tabung kemudian di totolkan pada plat KLT untuk menentukan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya. Hasil analisis KLT skrining fitokimia dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya Jepang (*Cnidoscopus conitifolius*)

| Golongan Senyawa | Pereaksi/Reagen             | Fase Gerak                 | Hasil      |            |            |
|------------------|-----------------------------|----------------------------|------------|------------|------------|
|                  |                             |                            | Etanol 50% | Etanol 70% | Etanol 96% |
| Flavonoid        | Uap ammonia                 | Butanol:asam asetat: air   | +          | +++        | ++         |
| Alkaloid         | Pereaksi dragendorf         | Etil asetat: methanol: air | ++         | +          | +++        |
| Sapogenin        | Pereaksi anisaldehyd-sulfat | n-heksan:etil asetat       | +          | ++         | +++        |
| Polifenol        | Pereaksi FeCl <sub>3</sub>  | Metanol:air                | ++         | +++        | +          |
| Steroid          | Pereaksi anisaldehyd-sulfat | n-heksan:etil asetat       | ++         | +++        | +          |

Ket : (+) mengandung senyawa

Berdasarkan hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa konsentrasi pelarut yang banyak menarik senyawa flavonoid yaitu etanol 70%. Pelarut ini bersifat lebih polar

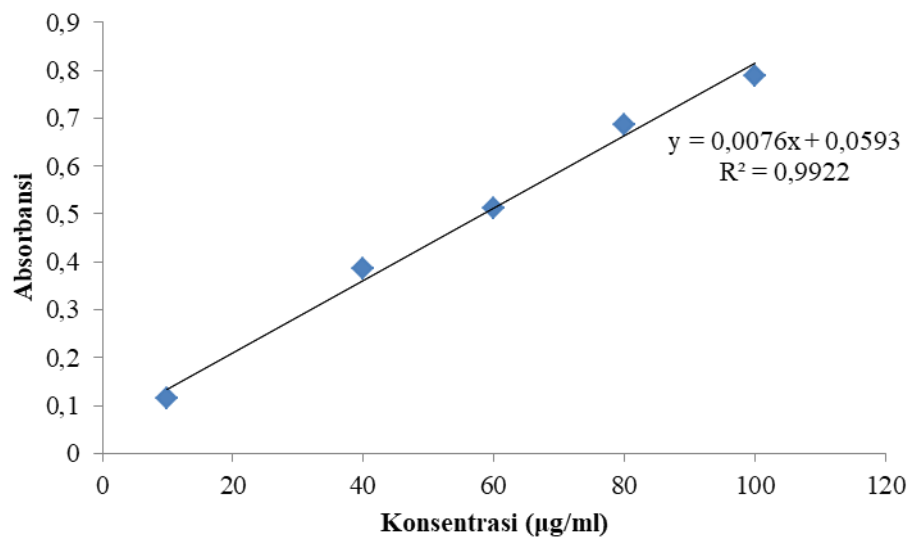
disbanding dengan etanol 96% dan lebih kurang polar dibandingkan dengan etanol 50%. Pelarut yang paling sering digunakan dalam menarik flavonoid yaitu campuran air dan pelarut organik. Penggunaan metanol sangat beracun dan tidak praktis untuk digunakan dalam pengolahan makanan dan produk farmasi. Biasanya pelarut ini digunakan dalam aplikasi analitik dalam proporsi yang berbeda tergantung pada senyawa yang akan diekstraksi (Pan et al., 2018). Pelarut yang paling umum digunakan adalah etanol, karena merupakan pelarut dengan toksisitas rendah.

Sangat penting untuk memilih campuran pelarut untuk mengubah konstanta dielektrik sampai diperoleh karakteristik yang sesuai untuk sampel yang diekstraksi. Pelarut seperti etanol, metanol, atau air dapat menyerap energi gelombang mikro karena konstanta dielektrik dan kehilangan dielektriknya yang tinggi, yang dapat menyebabkan laju pemanasan pelarut yang lebih cepat mengenai bahan tanaman. Selain itu, ekstraksi senyawa termolabil, kombinasi pelarut dengan sifat dielektrik yang relatif lebih rendah dapat digunakan untuk memastikan bahwa suhu pelarut akan tetap lebih rendah untuk mendinginkan zat terlarut setelah dilepaskan ke dalam pelarut (Routray & Orsat, 2012).

Karakteristik pelarut yang mempengaruhi hasil ekstraksi senyawa aktif antara lain kepolaran, pH, viskositas, tegangan permukaan, tekanan uap, titik leleh, titik didih, densitas, berat jenis, serta pengaruh terhadap kemurnian, dan aktivitas senyawa yang diekstrak (Chaves et al., 2020).

### **Hasil Penetapan Flavonoid Total**

Penetapan flavonoid total dilakukan dengan menggunakan metode spektrofotometri visible dengan pembanding standar kuersetin. Optimasi dilakukan untuk mengetahui panjang gelombang maksimal. Hasil optimasi menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimal yaitu 432 nm. Pembuatan kurva baku standar dilakukan dengan membuat seri pengenceran dari baku kuersetin dengan pelarut etanol (Hidayati et al., 2022). Hasil penetapan kurva baku standar kuersetin didapatkan seperti pada gambar 1. dengan nilai  $R^2$  sebesar 0,9922.



**Gambar 1.** Kurva linier baku standar kuersetin

Penetapan flavonoid total dari ekstrak daun pepaya jepang dilakukan dengan pelarut etanol pada konsentrasi 50%, 70% dan 96%. Nilai absorbansi yang didapatkan kemudian dimasukkan kedalam kurva baku untuk mendapatkan kadar kuerstin dalam ekstrak daun pepaya jepang. Selanjutnya flavonoid total dihitung dan didapatkan hasil seperti pada tabel 2.

**Tabel 3.** Penetapan flavonoid total ekstrak pepaya jepang (*Cnidoscolus conitifolius*)

| Ekstrak    | Replikasi | Absorbansi | Kadar kuersetin (µg/ml) | Flavonoid Total (mg QE/g) | $\bar{x} \pm SE$ |
|------------|-----------|------------|-------------------------|---------------------------|------------------|
| Etanol 50% | 1         | 0,318      | 34,04                   | 340,39                    | 346,54±7,77      |
|            | 2         | 0,331      | 35,75                   | 357,50                    |                  |
|            | 3         | 0,319      | 34,17                   | 341,71                    |                  |
| Etanol 70% | 1         | 0,374      | 41,41                   | 414,08                    | 418,46±3,28      |
|            | 2         | 0,378      | 41,93                   | 419,34                    |                  |
|            | 3         | 0,38       | 42,20                   | 421,97                    |                  |
| Etanol 96% | 1         | 0,348      | 37,99                   | 379,87                    | 374,17±4,43      |
|            | 2         | 0,343      | 37,33                   | 373,29                    |                  |
|            | 3         | 0,340      | 36,93                   | 369,34                    |                  |

Hasil penetapan flavonoid total menunjukkan hasil yang sesuai dengan hasil skrining fitokimia pada tabel 2. Konsentrasi pelarut yang etanol terbaik yang dapat menarik flavonoid secara optimal yaitu etanol 70% dengan menarik flavonoid total sebesar  $418,46 \pm 3,28$  mg QE/g ekstrak. Menambahkan sejumlah air ke pelarut etanol telah terbukti meningkatkan efisiensi ekstraksi. Penambahan air akan meningkatkan perpindahan massa antara padat dan cair dengan meningkatkan permeabilitas matriks tanaman, sehingga meningkatkan efisiensi pemanasan (Sun et al., 2015; Yin et al., 2020). Namun, persentase air-etanol yang optimal akan bergantung pada karakteristik matriks, kondisi ekstraksi dan senyawa yang akan diekstraksi (Chaves et al., 2020).

Flavonoid adalah kelompok senyawa fenolik tanaman yang paling umum dan tersebar luas, dicirikan oleh struktur benzo- $\gamma$ -pyrone. Itu ada di mana-mana dalam buah-buahan dan sayuran. Kandungan flavonoid total dapat ditentukan dalam ekstrak/fraksi sampel melalui reaksi dengan natrium nitrit, diikuti dengan pengembangan pembentukan kompleks flavonoid-aluminium berwarna menggunakan aluminium klorida dalam suasana basa yang dapat dipantau secara spektrofotometri. Beberapa penelitian melaporkan bahwa flavonoid yang ada dalam tumbuhan secara signifikan berkontribusi pada sifat antioksidannya. Sifat antioksidan flavonoid sangat bergantung pada posisi gugus hidroksil dan bagian katekol. Jumlah gugus metoksi dalam molekul asam fenolik mempengaruhi aktivitas antioksidan (Parcheta et al., 2021).

Kuersetin, bentuk aglikon yang berasal dari tumbuhan dari glikosida flavonoid, telah digunakan sebagai suplemen nutrisi dan mungkin bermanfaat melawan berbagai penyakit. Beberapa efek menguntungkan termasuk perlindungan kardiovaskular, antikanker, antitumor, antiulkus, antialergi, antivirus, aktivitas antiinflamasi, antidiabetes, efek gastroprotektif, antihipertensi, imunomodulator, dan antiinfeksi (Septiani et al., 2021).

## SIMPULAN

Konsentrasi pelarut etanol mempengaruhi hasil ekstraksi senyawa aktif pada daun pepaya jepang. Skrining fitokimia menunjukkan bahwa pada flavonoid dapat terekstraksi paling optimal pada penggunaan pelarut etanol dengan konsentrasi 70%, sedangkan alkaloid dapat terekstraksi optimal pada konsentrasi pelarut etanol 96%. Konsentrasi terbaik yang dapat menarik flavonoid total secara optimal adalah etanol 70% dengan nilai flavonoid total sebesar  $418,46 \pm 3,28$  mg QE/g ekstrak.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini mendapatkan pembiayaan dari Universitas dr. Soebandi melalui program hibah internal Penelitian Dasar.

## DAFTAR PUSTAKA

Abayomi O, Olorunfemi EO, Mikailu S. (2014). Phytochemical Analysis of *Cnidoscopus aconitifolius* (Euphorbiaceae) leaf with Spectrometric Techniques. Nigerian Journal of Pharmaceutical and Applied Science Research, 3(31), 38–49.



- Abotaleb M, Samuel M, Varghese E, Varghese S, Kubatka P, Liskova A, Büsselberg D. (2018). Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers*, 11(1), 28.
- Agada R, Usman WA, Shehu S, Thagariki D. (2020). In vitro and in vivo inhibitory effects of *Carica papaya* seed on  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase enzymes. *Heliyon*, 6(3).
- Alara OR, Abdurahman NH, Ukaegbu CI. (2018). Soxhlet extraction of phenolic compounds from *Vernonia cinerea* leaves and its antioxidant activity. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 11, 12–17.
- Chaves JO, de Souza MC, da Silva LC, Lachos-Perez D, Torres-Mayanga PC, Machado AP, Forster-Carneiro T, Vázquez-Espinosa M, González-de-Peredo AV, Barbero GF, Rostagno MA. (2020). Extraction of Flavonoids From Natural Sources Using Modern Techniques. *Frontiers in Chemistry*, 8(September).
- Durazzo A, Lucarini, Souto EB, Cicala C, Caiazzo E, Izzo AA, Novellino E, Santini A. (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2221–2243.
- Hidayati S, Shinta Mayasari S, Setyaningrum L, Wardani AD, Aini Q. (2022). In vitro antidiabetic activity of *Peperomia pellucida* extract and fraction by alpha-amylase inhibition pathway. *Pharmaciana*, 12(2), 156.
- Hidayati S, Sulistyawati R, Nurani LH. (2018). Regulation of Ethyl Acetate Fraction From *Moringa Oleifera* Leaves To Improve Lipid Metabolism and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(10), 78.
- Nabavi SM, Šamec D, Tomczyk M, Milella L, Russo D, Habtemariam S, Suntar I, Rastrelli L, Daglia M, Xiao J. (2020). Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnology Advances*, 38, 107316.
- Pan J, Yi X, Zhang S, Cheng J, Wang Y, Liu C, He X. (2018). Bioactive phenolics from mango leaves (*Mangifera indica* L.). *Industrial Crops and Products*, 111(October 2017), 400–406.
- Panche AN, Diwan AD, and Chandra SR. (2018). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5.
- Parcheta M, Świsłocka R, Orzechowska S, Akimowicz M, Choińska R, Lewandowski W. (2021). Recent developments in effective antioxidants: The structure and antioxidant properties. *Materials*, 14(8).
- Ramesh P, Jagadeesan R, Sekaran S, Dhanasekaran A, Vimalraj S. (2021). Flavonoids: Classification, Function, and Molecular Mechanisms Involved in Bone Remodelling. *Frontiers in Endocrinology*, 12.
- Rodríguez-García C., Sánchez-Quesada C, Gaforio JJ. (2019). Dietary flavonoids as cancer chemopreventive agents: An updated review of human studies. *Antioxidants*, 8(5), 137.
- Routray W, Orsat V. (2012). Microwave-assisted extraction of flavonoids: a review. *Food and Bioprocess Technology*, 5(2), 409–424.

- Sari EK, Hidayati S. (2021). In Vitro Antioxidant Activity And GC-MS Analysis of Ethanolic Mangkokan Leaves Extract (*Polyscias balfouriana* (Sander ex Andre) L.H.Bailey). *Jurnal Katalisator*, 6(1), 117–125.
- Scarano A, Chieppa M, Santino A. (2018). Looking at flavonoid biodiversity in horticultural crops: A colored mine with nutritional benefits. *Plants*, 7(4), 98.
- Senduk TW, Montolalu LADY, Dotulong V. (2020). The rendement of boiled water extract of mature leaves of mangrove *Sonneratia alba*. *Jurnal Perikanan dan Kelautan Tropis*, 11(1), 9–15.
- Septiani G, Susanti S, Sucitra F. (2021). Effect of Different Extraction Method on Total Flavonoid Contents of *Sansevieria trifasciata* P. Leaves Extract. *Jurnal Farmasi Galenika*, 7(2), 143–150.
- Somade OT, Ugbaja RN, Idowu MA, Akinloye OA. (2021). *Cnidoscopus aconitifolius* leaf extract and ascorbate confer amelioration and protection against dimethyl nitrosamine-induced renal toxicity and testicular abnormalities in rats. *Toxicology Reports*, 8, 1098–1108.
- Sun C, Wu Z, Wang Z, Zhang H. (2015). Effect of Ethanol / Water Solvents on Phenolic Profiles and Antioxidant Properties of Beijing Propolis Extracts. 2015.
- Ukheyanna E. (2012). Aktivitas antioksidan, kadar fenolik, dan flavonoid total tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* L. Kunth). Skripsi. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam. Institut Pertanian Bogor.
- Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. (2018). The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients*, 10(11), 1618.
- Yin X, Zhong Z, Bian G, Cheng X, Li D. (2020). Ultra-rapid, enhanced and eco-friendly extraction of four main flavonoids from the seeds of *Oroxylum indicum* by deep eutectic solvents combined with tissue-smashing extraction. *Food Chemistry*, 319, 126555.
- Zhou M, Konigsberg WH, Hao C, Pan Y, Sun J, Wang X. (2023). Bioactivity and mechanisms of flavonoids in decreasing insulin resistance. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 38(1)