

POTENSI FARMAKOLOGIS, TOKSISITAS DAN FARMAKOKINETIK DARI MANGIFERIN SECARA *IN SILICO*

POTENTIAL PHARMACOLOGICAL, TOXICOLOGICAL AND PHARMACOKINETIC OF MANGIFERIN IN SILICO

Dhanang Prawira Nugraha¹, Mar'atus Solikhah², Ferawati Suzalin³

¹Stikes Karya Putra Bangsa, Tulungagung

^{2,3}Potekkes Kemenkes Palembang

(e-mail: dhanang.prawira.nugraha.apt@gmail.com)

ABSTRAK

Latar Belakang: Mangiferin adalah senyawa yang terdapat pada daun mangga yang secara empiris memiliki banyak khasiat. Pendekatan *in silico* memungkinkan untuk menguji senyawa secara mudah, murah dan singkat selain menguji potensi farmakologis pendekatan *in silico* juga dapat menguji toksisitas serta farmakokinetik dari senyawa yang ada. Sehingga tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat potensi farmakologis, toksisitas serta farmakokinetik dari mangiferin

Metode: Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah seperangkat komputer serta koneksi internet dan program komputer seperti chemoffice, pass-online, protox, pkCSM

Hasil: Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa mangiferin memiliki banyak potensi farmakologis seperti antineoplastik, antidiabetes, antioksidan, protektan serta antimikrobia. Untuk toksisitasnya memiliki LD50 sebesar 2 mg/kg serta memiliki mutagenisitas serta imunotoksitas untuk parameter farmakokinetiknya mangiferin diabsorpsi dengan baik di saluran cerna, didistribusikan melalui ikatan dengan albumin serta tidak dimetabolisme di liver dan memiliki clearance yang baik.

Kesimpulan: Mangiferin memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai bahan baku obat yang berasal dari tanaman .

Kata kunci : Mangiferin, Farmakologis, Toksisitas, Farmakokinetik, *In silico*

ABSTRACT

Background: Mangiferin is a compound found in mango leaves which empirically has many properties. The *in silico* approach makes it possible to test compounds easily, cheaply and quickly. In addition to testing the pharmacological potential of the *in silico* approach, it can also test the toxicity and pharmacokinetics of existing compounds. So the purpose of this study was to examine the pharmacological potential, toxicity and pharmacokinetics of mangiferin ..

Methods: The tools used in this research are a set of computers and internet connections and computer programs such as chemoffice, pass-online, protox, pkCSM,

Results: The results of this study indicate that mangiferin has many pharmacological potentials such as antineoplastic, antidiabetic, antioxidant, protective and antimicrobial. For its toxicity, it has an LD50 of 2 mg/kg and has mutagenicity and immunotoxicity for its pharmacokinetic parameters, mangiferin is well absorbed in the gastrointestinal tract, distributed through binding to albumin and is not metabolized in the liver and has good clearance.

Conclusion: Mangiferin has the potential to be further developed as a medicinal raw material derived from plants

Keywords : Mangiferin, Pharmacology, Toxicity, Pharmacokinetics, *In silico*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang kaya akan biodiversitas di Dunia. Salah satu tanaman yang banyak dibudidayakan di Indonesia adalah mangga. Mangga dibudidayakan untuk dimanfaatkan buahnya, akan tetapi daun mangga secara turun-menurun dipercaya memiliki efek sebagai obat. Jawa Timur merupakan salah satu daerah dengan produksi mangga tertinggi di Indonesia, pada tahun 2021 Jawa Timur menghasilkan 1,1 juta ton mangga (Tiofani, 2022). Selain digunakan sebagai buah konsumsi, daun mangga secara turun-menurun daun mangga telah digunakan untuk pengobatan diantaranya adalah penyakit mata, penyakit jantung, asam urat, penurunan berat badan, kolesterol dan asma (Sulistiowati, 2021). Di dalam daun mangga sendiri terdapat berbagai senyawa-senyawa seperti flavonoid, alkaloid dan lain sebagainya yang memiliki berbagai efek farmakologis. Salah satu senyawa flavonoid yang terdapat dalam daun mangga adalah mangiferin. Beberapa penelitian mengkonfirmasi bahwa ekstrak dari daun mangga memiliki potensi sebagai obat antidiabetes (Chewchinda *et al.*, 2021; Kumar, Saurabh, Tomar, Hasan, Changan, Sasi, Maheshwari, Prajapati, Singh, Rakesh Kumar Prajapat, *et al.*, 2021; Yadav *et al.*, 2022). Selain itu mangiferin juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan (da Rocha Ferreira *et al.*, 2013), antikanker dan antiinflamasi (Mei, Ma and Chen, 2021) dan masih banyak efek farmakologis lainnya.

Dalam pengembangan obat tidak hanya dilihat dari aspek farmakologisnya saja tetapi juga perlu diperhatikan efek toksisitas dan farmakokinetik senyawa yang digunakan untuk obat tersebut. Secara umum senyawa yang berasal dari tanaman memiliki rentang toksisitas yang lebar sehingga relatif aman digunakan. Selain itu juga, profil farmakokinetik dari senyawa harus diteliti untuk memberikan gambaran bagaimana nashi senyawa tersebut dalam darah. dari sebuah penelitian menunjukkan bahwa mangiferin yang diberikan secara peroral memiliki kadar puncak sebesar $38,64 \pm 6,75$ ng/mL dalam 1 jam setelah pemberian serta memiliki waktu paruh sebesar $7,85 \pm 1,72$ jam serta memiliki profil farmakokinetik nonlinear (Hou *et al.*, 2012).

Salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk melihat potensi farmakologi, toksisitas serta farmakokinetik adalah dengan menggunakan pendekatan *in silico* yaitu pendekatan dengan menggunakan pemodelan dengan komputer untuk melihat hal tersebut pendekatan ini relatif murah, mudah serta cepat untuk dilakukan sehingga dapat digunakan untuk melihat potensi dari suatu senyawa

Dengan latar belakang di atas peneliti tertarik untuk meneliti potensi farmakologi, toksisitas serta farmakokinetik dari mangiferin yang terdapat pada daun mangga secara *in silico*.

METODE

Alat dan bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop dengan spesifikasi minimal intel coleron 1,1 GHz, Ram 4 Gb, koneksi internet dan software chemoffice untuk menggambar struktur senyawa mangiferin, pass-online (<http://www.way2drug.com/passonline/>), protox (https://tox-new.charite.de/protox_II/) serta pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>).

Prosedur

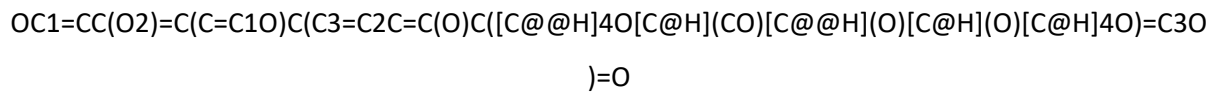
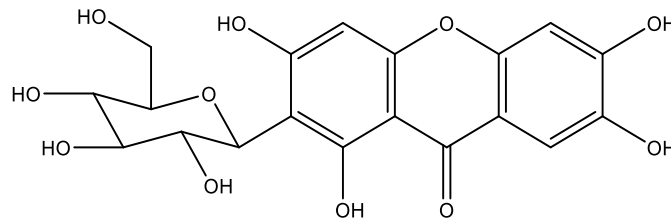
Penelitian dilakukan dengan menggambar struktur dari mangiferin dengan chemdraw, selanjutnya gambar tersebut dirubah dalam bentuk smiles dan dimasukkan ke dalam pass-online (<http://www.way2drug.com/passonline/>) untuk melihat potensi farmakologisnya, kemudia smiles yang sama dimasukkan ke dalam protox (https://tox-new.charite.de/protox_II/) untuk melihat potensi toksisitasnya serta pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>) untk melihat profil toksisitas dan farmakokinetiknya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian uji dengan menggunakan pass online didapatkan beberapa aktivitas farmakologis mangiferin yang ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Efek farmakologis dari mangiferin

sitotoksik	antioksidan	imunosupresan	antibakteri
antineoplastik	kardioprotektor	imunostimulan	antifungi
antidiabetik	vasoprotektor	melanin inhibitor	antivirus
alfa glukosidase inhibitor	hepatoprotektor	antiinflamasi	antiprotozoa
alfa amilase inhibitor	xanthine oxidase inhibitor	antitusif	anticacing
antihemoroid	Histamine release inhibitor	ekspektoran	laxatif



Gambar 1. Struktur dan *Smile* Mangiferin

Berdasarkan hasil penelitian ini mangiferin memiliki banyak sekali efek farmakologis seperti sitotoksik dan antineoplastik yang dapat digunakan untuk pengobatan kanker. Berdasarkan sebuah penelitian mangiferin memiliki efek terhadap sel OVCAR08 yang memicu *human ovarian adenocarcinoma* dan meningkatkan sensitivitas sel OVCAR08 terhadap cisplatin sehingga dapat digunakan sebagai terapi kanker ovarium (He *et al.*, 2019). Selain digunakan sebagai terapi kanker ovarium, mangiferin juga dapat digunakan untuk berbagai kanker, salah satunya adalah kanker paru. Berdasarkan sebuah penelitian menunjukkan bahwa mangiferin dapat menghambat perserbaran kanker paru dan memicu apoptosis pada sel kanker paru A549 (Shi *et al.*, 2016). Selain sebagai terapi antikanker penggunaan mangiferin dapat digunakan untuk radiosensitasi pada kasus gliolastoma (Mu *et al.*, 2018).

Selain sebagai antikanker, mangiferin juga memiliki beberapa efek lainnya seperti efek antidiabetes. Efek antidiabetes dari mangiferin ini ditunjukkan melalui beberapa mekanisme diantaranya adalah dengan menginhibisi aktivitas dari enzim alfa glukosidase dan alfa amilase yang memiliki peran penting dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa. Mekanisme mangiferin ini sama dengan acarbose yang jamak digunakan untuk terapi diabetes melitus bahkan dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan mangifein lebih superior dibandingkan dengan acarbose (Madhuri and Mohanvelu, 2017; Shi *et al.*, 2017; Gu *et al.*, 2019). Selain dengan mekanisme di atas. Mangiferin juga memiliki mekanisme antidiabetes sebagai dipeptidyl peptidase-IV inhibitor. dipeptidyl peptidase-IV adalah suatu enzim yang mendegradasi GLP-1 yang memiliki peran dalam regulasi glukosa dalam darah. dipeptidyl peptidase-IV inhibitor memiliki mekanisme yang sama seperti obat-obatan antidiabetes yang telah dipasarkan seperti sitagliptin dan linagliptin (Suman *et al.*, 2016).

Mangiferin juga memiliki efek sebagai hepatoprotektif melalui jalur aktivitas antioksidan Nrf2 dan menurunkan aktivitas inflamasi melalui inhibisi NFκB (Das *et al.*, 2012; Kumar, Saurabh, Tomar, Hasan, Changan, Sasi, Maheshwari, Prajapati, Singh, Rakesh K Prajapat, *et al.*, 2021). Sebuah

penelitian *in vivo* menunjukkan mangiferin juga memiliki efek sebagai kardioprotektor pada tikus yang kardiomiopati melalui beberapa mekanisme seperti menurunkan infiltrasi sel inflamasi dan jumlah serat miokardium yang rusak. Selain itu, mangiferin akan menurunkan apoptosis melalui menurunkan kadar protein caspase-3 dan bax serta meningkatkan Bcl-2 (Jiang *et al.*, 2020). Mangiferin memberikan perlindungan terhadap jantung juga melalui mekanisme modulasi jalur MAPK/TGF- β yang memediasi inflamasi dan apoptosis (Jiang *et al.*, 2020).

Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa mangiferin memiliki menurunkan kadar asam urat yang dapat menyebabkan gout. Mekanisme yang dimilikipun juga sama dengan allopurinol, suatu obat yang telah lama digunakan untuk menurunkan kadar asam urat yaitu dengan menghambat enzim xanthine oxidase inhibitor (Niu *et al.*, 2016) selain itu juga mangiferin akan menghambat ekspresi urate transporter 1 (Qin *et al.*, 2018).

Mangiferin juga memiliki efek antialergi dengan menghambat pelepasan histamine dari sel mast (Garcia *et al.*, 2003; Vieira *et al.*, 2013). Selain dari efek farmakologi di atas, mangiferin juga memiliki aktivitas immunosuppressive. Aktivitas immunosuppressive mangiferin relatif lebih lemah jika dibandingkan dengan senyawa seperti manindicin A dan manindicin B yang terdapat pada ekstrak daun mangga (Gu *et al.*, 2019). Selain sebagai immunosupresan mangiferin juga memiliki efek sebagai immunostimulan (Fitmawati *et al.*, 2018). penelitian lain mengkonfirmasi bahwa mangiferin memiliki efek immunostimulan dengan meningkatkan imunitas adaptif dan bawaan dengan meningkatkan respon imun yang diperantarai sel dan humoral (Kumolosasi *et al.*, 2018). Mangiferin memiliki efek menghambat produksi melanin dengan menghambat enzim tyrosinase sehingga dapat dimanfaatkan sebagai pemutih kulit (Shi *et al.*, 2020; Berbeza, 2021; Sapin *et al.*, 2021). Aktivitas antiinflamasi juga dimiliki oleh mangiferin (Saha, Sadhukhan and Sil, 2016; Mei, Ma and Chen, 2021).

Mangiferin juga memiliki berbagai aktivitas antimikroba seperti antibakteri, antifungi, antiprotozoal dan lainnya. Ekstrak daun mangga yang mengandung mangiferin memiliki aktivitas terhadap bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella Typhi* serta *porphyromonas gingivalis* (Purwanti, Handijatno and Yunus, 2014; MOJA, 2015; Syarsabilla, 2022). Sebuah penelitian secara *in silico* menunjukkan bahwa mangiferin memiliki potensi sebagai antivirus khususnya pada virus influenza H1N1 dengan menghambat enzim neuraminidase (Bangaru, Manivannan and Muthu, 2020) serta virus herpes simplex yang resisten acyclovir (Bangaru, Manivannan and Muthu, 2020). Mangiferin juga memiliki aktivitas antiprotozoal khususnya pada *Leishmania* (Gundampati, Chandrasekaran and Jagannadham, 2013).

Hasil uji toksisitas secara *in silico* dengan menggunakan protox (https://tox-new.charite.de/protox_II/). LD50 adalah jumlah senyawa yang diberikan yang dapat menyebabkan kematian 50% kelompok hewan coba dan hasilnya menunjukkan bahwa LD50 dari senyawa mangiferin sebesar 2 mg/kg dan mempunyai toksisitas kelas toksisitas 5

berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS) sehingga dapat disimpulkan bahwa mangiferin memiliki toksistas akut yang sangat tinggi. Selain itu, senyawa mangiferin juga memiliki efek mutagenisitas dan imunotoksisitas tidak memiliki toksistas terhadap kulit (*skin sensitisation*).

Parameter farmakokinetik dari mangiferin meliputi proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Berdasarkan hasil uji farmakokinetik secara *in silico* dengan menggunakan pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>) menunjukkan bahwa absorpsi mangiferin secara per oral sebesar 32,665% selain itu mangiferin merupakan substrat bagi P-glikoprotein. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa proses absorpsi dari mangiferin meningkat seiring dosis yang digunakan dan Tmax yang dibutuhkan untuk proses sampai kadar maksimal di dalam darah bervariasi mulai dari 1-2 jam dan T1/2 dari mangiferin bervariasi mulai dari 4 hingga 8 jam tergantung dosis yang digunakan (Hou *et al.*, 2012). Volume distribusi dalam keadaan tunak dari mangiferin berdasarkan hasil penelitian sebesar 0,991 log L/kg dan fraksi tidak terikat plasma sebesar 0,2. Sebuah jurnal yang mempublikasikan uji *in vivo* mangiferin pada manusia menunjukkan bahwa volume distribusi mangiferin berkisar antara 5-26 liter, hal ini menunjukkan bahwa mangiferin banyak terdapat di dalam darah dan cairan ekstraselular dan memiliki kadar yang sangat sedikit di dalam jaringan dan distribusi mangiferin dalam darah sangat tergantung pada jumlah serum albumin untuk dapat didistribusikan ke seluruh tubuh (Hou *et al.*, 2012). Hasil penelitian menunjukkan bahwa mangiferin tidak dimetabolisme di hati serta memiliki clearance sebesar 0,408 Log ml/menit/Kg

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa mangiferin yang terdapat pada daun mangga memiliki banyak efek farmakologis seperti antidiabetes, sitotoksik, antimikrobia dan lain sebagainya, akan tetapi di samping efek farmakologisnya senyawa mangiferin juga memiliki toksistas yang cukup tinggi sehingga perlu dilanjutkan uji secara *in vivo* untuk mengkonfirmasi LD50-nya. Selain itu parameter farmakokinetik yang dimiliki cukup baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terima kasih kepada semua pihak sehingga penelitian ini dapat dilakukan dan dipublikasikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bangaru, S., Manivannan, P. and Muthu, S. (2020) 'Spectroscopic investigations, quantum chemical calculations and molecular docking studies of Mangiferin - an anti-viral agent of H1N1 Influenza virus', *Chemical Data Collections*, 30, p. 100580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2020.100580>.
2. Berbeza, T. K. (2021) 'Assessment of Anti-Tyrosinase, Anti-Elastase and Anti-Acetylcholinesterase Properties of Fermented Mango Leaves at Different Maturity Level', *Sains Malaysiana*, 50(9), pp. 2675–2685.
3. Chewchinda, S. *et al.* (2021) 'Comparison of Antioxidant and α -Glucosidase Inhibitory Activities in Different Cultivars of Five Mango (*Mangifera indica* L.) Leaf Extracts', *Chiang Mai University Journal of Natural Sciences*, 20(1), pp. 1–16. doi: 10.12982/CMUJNS.2021.014.
4. Das, J. *et al.* (2012) 'Mangiferin exerts hepatoprotective activity against D-galactosamine induced acute toxicity and oxidative/nitrosative stress via Nrf2–NF κ B pathways', *Toxicology and Applied Pharmacology*, 260(1), pp. 35–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.01.015>.
5. Fitmawati, F. *et al.* (2018) 'The Potential of Wild Mango Leaves from Sumatera as the Immunostimulant Agent', *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 10(3), pp. 671–677.
6. Garcia, D. *et al.* (2003) 'Anthelmintic and antiallergic activities of *Mangifera indica* L. stem bark components Vimang and mangiferin', *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 17(10), pp. 1203–1208.
7. Gu, C. *et al.* (2019) 'Purification and characterization of four benzophenone derivatives from *Mangifera indica* L. leaves and their antioxidant, immunosuppressive and α -glucosidase inhibitory activities', *Journal of Functional Foods*, 52, pp. 709–714. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.11.045>.
8. Gundampati, R. K., Chandrasekaran, S. and Jagannadham, M. V (2013) 'Molecular docking study on the interaction between trypanothione reductase and mangiferin for antileishmanial activity', *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 8(1), pp. 40–43.
9. He, W. *et al.* (2019) 'Anti-neoplastic effect of mangiferin on human ovarian adenocarcinoma OVCAR8 cells via the regulation of YAP', *Oncology letters*, 17(1), pp. 1008–1018.
10. Hou, S. *et al.* (2012) 'Pharmacokinetic study of mangiferin in human plasma after oral administration', *Food Chemistry*, 132(1), pp. 289–294. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.10.079.
11. Jiang, T. *et al.* (2020) 'Mangiferin exert cardioprotective and anti-apoptotic effects in heart failure induced rats', *Life Sciences*, 249, p. 117476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117476>.
12. Kumar, M., Saurabh, V., Tomar, M., Hasan, M., Changan, S., Sasi, M., Maheshwari, C., Prajapati, U., Singh, S., Prajapat, Rakesh Kumar, *et al.* (2021) 'Mango (*Mangifera indica* L.) leaves: Nutritional composition, phytochemical profile, and health-promoting bioactivities', *Antioxidants*, 10(2), pp. 1–23. doi: 10.3390/antiox10020299.
13. Kumar, M., Saurabh, V., Tomar, M., Hasan, M., Changan, S., Sasi, M., Maheshwari, C., Prajapati, U., Singh, S., Prajapat, Rakesh K, *et al.* (2021) 'Mango (*Mangifera indica* L.) Leaves: Nutritional Composition, Phytochemical Profile, and Health-Promoting Bioactivities', *Antioxidants*. doi: 10.3390/antiox10020299.
14. Kumolosasi, E. *et al.* (2018) 'Immunostimulant activity of standardised extracts of *Mangifera indica* leaf and *Curcuma domestica* rhizome in mice', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(1), pp. 77–84.
15. Madhuri, A. S. and Mohanvelu, R. (2017) 'Evaluation of antidiabetic activity of aqueous extract of *Mangifera indica* leaves in alloxan induced diabetic rats', *Biomedical And Pharmacology Journal*, 10(2), pp. 1029–1035.
16. Mei, S., Ma, H. and Chen, X. (2021) 'Anticancer and anti-inflammatory properties of mangiferin: A review of its molecular mechanisms', *Food and Chemical Toxicology*, 149, p. 111997.

17. MOJA, F. K. (2015) 'Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Daun Mangga Bacang (*Mangifera Foetida* L.) Terhadap *Salmonella Typhi* Secara In Vitro', *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 3(1).
18. Mu, F. *et al.* (2018) 'Mangiferin induces radiosensitization in glioblastoma cells by inhibiting nonhomologous end joining', *Oncology Reports*, 40(6), pp. 3663–3673.
19. Niu, Y. *et al.* (2016) 'Hypouricaemic action of mangiferin results from metabolite norathyriol via inhibiting xanthine oxidase activity', *Pharmaceutical Biology*, 54(9), pp. 1680–1686.
20. Purwanti, E., Handijatno, D. and Yunus, M. (2014) 'Efek Antibakteri Ekstrak Daun Mangga (*Mangifera Indica*) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*', *Veterinaria Medika*, 7(3), pp. 266–271.
21. Qin, Z. *et al.* (2018) 'Antihyperuricemic effect of mangiferin aglycon derivative J99745 by inhibiting xanthine oxidase activity and urate transporter 1 expression in mice', *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(2), pp. 306–315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.05.004>.
22. da Rocha Ferreira, F. *et al.* (2013) 'Antioxidant activity of the mangiferin inclusion complex with β -cyclodextrin', *LWT-Food Science and Technology*, 51(1), pp. 129–134.
23. Saha, S., Sadhukhan, P. and Sil, P. C. (2016) 'Mangiferin: A xanthonoid with multipotent anti-inflammatory potential', *Biofactors*, 42(5), pp. 459–474.
24. Sapin, A. B. *et al.* (2021) 'Evaluation of the bioactivities of natural phenolics from mango (*Mangifera indica* Linn) leaves for cosmetic industry applications', *Philipp. J. Sci*, 150, pp. 397–406.
25. Shi, F. *et al.* (2020) 'Profiling of tyrosinase inhibitors in mango leaves for a sustainable agro-industry', *Food chemistry*, 312, p. 126042.
26. Shi, W. *et al.* (2016) 'Molecular mechanisms underlying mangiferin-induced apoptosis and cell cycle arrest in A549 human lung carcinoma cells', *Molecular Medicine Reports*, 13(4), pp. 3423–3432.
27. Shi, Z.-L. *et al.* (2017) 'In Vitro and In Vivo Effects of Norathyriol and Mangiferin on α -Glucosidase', *Biochemistry Research International*. Edited by A. Surguchov, 2017, p. 1206015. doi: 10.1155/2017/1206015.
28. Sulistiowati, T. (2021) *10 Manfaat daun mangga untuk kesehatan: menurunkan berat badan sampai asam urat*, kesehatan.kontan.co.id. Available at: <https://kesehatan.kontan.co.id/news/10-manfaat-daun-mangga-untuk-kesehatan-menurunkan-berat-badan-sampai-asam-urat> (Accessed: 10 September 2022).
29. Suman, R. K. *et al.* (2016) 'Natural dipeptidyl peptidase-IV inhibitor mangiferin mitigates diabetes-and metabolic syndrome-induced changes in experimental rats', *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 9, p. 261.
30. Syarsabilla, S. (2022) 'Efektivitas antibakteri ekstrak daun mangga (*mangifera indica* L.) terhadap *porphyromonas gingivalis* secara in vitro'.
31. Tiofani, K. (2022) *Bukan Indramayu, Ini Daerah Penghasil Mangga Terbesar di Indonesia*, kompas.com. Available at: [https://www.kompas.com/food/read/2022/06/18/171426775/bukan-indramayu-ini-daerah-penghasil-mangga-terbesar-di-indonesia?page=all#:~:text=Produksi mangga di Jawa Timur,kuintal mangga pada 2018 lalu](https://www.kompas.com/food/read/2022/06/18/171426775/bukan-indramayu-ini-daerah-penghasil-mangga-terbesar-di-indonesia?page=all#:~:text=Produksi mangga di Jawa Timur,kuintal mangga pada 2018 lalu.). (Accessed: 10 September 2022).
32. Vieira, A. B. *et al.* (2013) 'Mangiferin Prevents Guinea Pig Tracheal Contraction via Activation of the Nitric Oxide-Cyclic GMP Pathway', *PLOS ONE*, 8(8), p. e71759. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071759>.
33. Yadav, D. *et al.* (2022) 'Phytochemicals in mango (*Mangifera indica*) parts and their bioactivities: A Review', *Crop Research*, 57(1&2), pp. 79–95. doi: 10.31830/2454-1761.2022.012.