

**UJI BIOAKTIVITAS EKSTRAK ETIL ASETAT KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) SEBAGAI ANTIDIABETES PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus* L.) JANTAN**

**SKRIPSI**

*Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Memperoleh Gelar Sarjana Sains*



**Oleh:**

**SRI HASTUTI SIREGAR**

**12872/2009**

**PROGRAM STUDI KIMIA  
JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS NEGERI PADANG**

**2013**

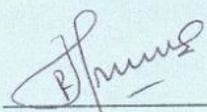
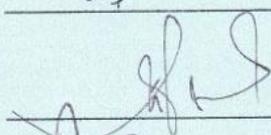
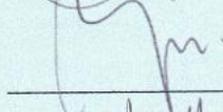
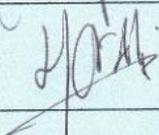
## PENGESAHAN

Dinyatakan lulus setelah dipertahankan di depan Tim Penguji Skripsi Program Studi Kimia Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Padang

**Judul** : Uji Bioaktivitas Ekstrak Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Antidiabetes pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Jantan  
**Nama** : Sri Hastuti Siregar  
**NIM/BP** : 12872/2009  
**Program Studi** : Kimia  
**Jurusan** : Kimia  
**Fakultas** : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Padang, Juli 2013

### Tim Penguji

	Nama	Tanda Tangan
1. Ketua	: Dra. Iryani, M.S	1. 
2. Sekretaris	: Dra. Hj. Erda Sofjeni, M.Si	2. 
3. Anggota	: Dr. Hj. Latisma DJ, M.Si	3. 
4. Anggota	: Budhi Oktavia, M.Si. Ph.D	4. 
5. Anggota	: Dr. Hardeli, M.Si	5. 

## **SURAT PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar karya saya sendiri. Sepanjang pengetahuan saya, tidak terdapat karya atau pendapat yang ditulis atau diterbitkan orang lain kecuali sebagai acuan atau kutipan dengan mengikuti tata penulisan karya ilmiah yang lazim.

Padang, Juli 2013

Yang Menyatakan,

Sri Hastuti Siregar

## ABSTRAK

**Sri Hastuti Siregar, 2013 : “Uji Bioaktivitas Ekstrak Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Antidiabetes pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Jantan”**

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi keadaan batas normal (hiperglikemia). Pengobatan penyakit ini dapat dilakukan secara medis dan alternatif. Diantara pengobatan alternatif adalah dengan menggunakan bahan dari tumbuh-tumbuhan yang memiliki efek hipoglikemia seperti ekstrak etil asetat dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Telah dilakukan penelitian tentang penentuan aktivitas antidiabetes ekstrak etil asetat dari kulit manggis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etil asetat kulit buah manggis terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit putih (*Mus musculus* L. jantan, dan untuk menentukan dosis dan waktu perlakuan yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah mencit. Kadar glukosa darah ditentukan dengan metode toleransi glukosa menggunakan alat *NESCO Multicheck Glucose*®. Variasi dosis ekstrak etil asetat kulit buah manggis yang digunakan adalah 125, 250 dan 500 mg/kg BB dengan variasi waktu menit ke-60, 90, 120, dan 150. Data dianalisis secara statistik dengan menggunakan Analisis Varian (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji wilayah berganda Duncan. Data hasil pengujian KGD dengan dosis 125, 250 dan 500 mg/kg BB memberikan efek penurunan kadar glukosa darah yang berarti, dimana  $F_{hitung} > F_{tabel}$ . Harga  $F_{hitung}$  adalah 6,25, sedangkan  $F_{tabel}$  adalah 4,77 ( $\alpha$  0,01). Dosis ekstrak etil asetat yang memberikan penurunan kadar glukosa darah tertinggi 20,4 % adalah 500 mg/kg BB dengan waktu pemberian ekstrak adalah 150 menit.

**Kata kunci** : Diabetes mellitus, Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.), Ekstrak etil asetat, Flavonoid.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan berkah dan rahmatnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, dengan judul **“Uji Bioaktivitas Ekstrak Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Antidiabetes pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Jantan”**. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana sains pada Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Padang.

Pada penyusunan skripsi ini, penulis mengucapkan banyak terima kasih pada semua pihak yang telah membantu. Secara khusus penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Dra. Iryani, M.S sebagai dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan dan arahan dengan penuh perhatian.
2. Ibu Dra. Hj. Erda Sofjeni, M.Si sebagai pembimbing II sekaligus Penasehat Akademik (PA) yang telah membimbing penulis dengan penuh kesabaran.
3. Ibu Dr. Hj. Latisma DJ, M.Si dan Bapak Dr. Hardeli, M.Si sebagai dosen pembahas yang telah memberikan masukan, kritik dan saran untuk kesempurnaan skripsi ini.
4. Bapak Budhi Oktavia, M,Si, Ph.D sebagai dosen pembahas sekaligus Ketua Prodi Kimia yang telah memberikan masukan yang membangun dan arahan dengan bijaksana.
5. Ibu Dra. Andromeda, M.Si sebagai Ketua Jurusan Kimia FMIPA UNP.

6. Bapak Drs. Bahrizal, M.Si sebagai Sekretaris Jurusan Kimia FMIPA UNP.
7. Bapak Drs. Iswendi, M.S sebagai Kepala Laboratorium Penelitian Jurusan Kimia FMIPA UNP.
8. Bapak Syafman, S.Pt sebagai Kepala Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi UNAND.
9. Bapak/Ibu Staf Pengajar Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Padang.
10. Bapak/Ibu Analis Laboratorium Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Padang.
11. Rekan-rekan mahasiswa Jurusan Kimia FMIPA UNP serta semua pihak yang telah ikut membantu baik secara moril dan materil serta doa yang tulus dan ikhlas dalam penyusunan skripsi ini.

Akhirnya demi kesempurnaan tulisan ini, penulis dengan segala kerendahan hati akan selalu membuka diri dalam menerima kritikan dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat dimanfaatkan terutama bagi pengembangan penelitian dan sarana informasi ilmiah.

Padang, Juli 2013

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>ABSTRAK</b> .....	i
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	ii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	viii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Batasan Masalah.....	4
D. Tujuan Penelitian .....	5
E. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
A. Tanaman Manggis .....	6
B. Diabetes Mellitus .....	9
C. Ekstraksi.....	14
D. Flavonoid.....	16
E. Obat Antidiabetes Oral.....	17
F. Hewan Percobaan.....	20
G. Metode Uji Aktivitas Antidiabetes.....	21

<b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>23</b>
A. Jenis dan Tempat Penelitian.....	23
B. Sampel Penelitian.....	23
C. Variabel Penelitian .....	23
D. Alat dan Bahan Penelitian.....	24
E. Prosedur Kerja.....	25
F. Analisis Data .....	30
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>33</b>
A. Deskripsi Data.....	33
B. Analisis Data.....	35
C. Pembahasan .....	38
<b>BAB V. SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>42</b>
A. Simpulan .....	42
B. Saran .....	42
<b>KEPUSTAKAAN .....</b>	<b>43</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>45</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Desain Faktorial Penelitian .....	24
2. Hasil Analisis Sidik Ragam Kadar Glukosa Darah Mencit Rata-Rata ...	35
3. Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit setelah Pemberian Ekstrak Etil Asetat dan Glukosa 50% .....	36

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Foto Buah Manggis .....	8
2. Struktur Kimia Glibenclamid .....	18
3. Struktur Kimia Metformin .....	18
4. Struktur Kimia Tiazolidinedione.....	19
5. Struktur Kimia Akarbose .....	19
6. <i>Mus musculus</i> Sebagai Hewan Percobaan .....	20
7. Grafik Kadar Glukosa Darah Mencit Rata-Rata (mg/dL).....	33

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Isolasi Ekstrak Etil Asetat Kulit Manggis ( <i>Garcinia mangostana</i> L.).....	45
2. Berat Badan Hewan Percobaan .....	46
3. Skema Kerja Uji Bioaktivitas Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Kulit Manggis ( <i>Garcinia mangostana</i> L.).....	47
4. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Mencit .....	48
5. Analisis Statistik .....	50
6. Pengujian Pengaruh Dosis Ekstrak Etil Asetat dan Lama Waktu Perlakuan terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit dengan DMRT .....	54
7. Contoh Perhitungan untuk Menentukan Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit .....	57
8. Persentase Penurunan Kadar Glukosa Dara Mencit (mg/dL) setiap Kelompok pada Waktu yang Sama .....	58
9. Gambar Alat Pengukur Kadar Glukosa Darah ( <i>NESCO Multicheck Gluco</i> ).....	59
10. Surat Izin Penelitian .....	60
11. Surat Ketangan Selesai Penelitian.....	61

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Diabetes merupakan penyakit yang berhubungan dengan metabolisme kadar glukosa dalam darah. Pengertian diabetes mellitus meluas pada suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh adanya peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) akibat kekurangan insulin. Berdasarkan data WHO (*World Health Organisation*) pada abad ke 21 ini, Indonesia merupakan negara keempat terbesar jumlah penderita diabetes di dunia setelah India, China dan Amerika Serikat. Diperkirakan dengan prevalensi 8,6%, pada tahun 2025 di Indonesia jumlah penderita diabetes akan meningkat menjadi 12,4 juta penderita (Arisman, 2008: 44).

Diabetes mellitus adalah suatu jenis penyakit yang disebabkan menurunnya hormon insulin yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Penurunan hormon ini mengakibatkan seluruh gula (glukosa) yang dikonsumsi tubuh tidak dapat diproses sempurna, sehingga kadar glukosa di dalam tubuh akan meningkat melebihi batas normal atau hiperglikemia. Karena itu, diabetes mellitus sering disebut juga dengan penyakit gula (Utami, 2004: 1).

Peningkatan kadar gula darah dapat dicegah bila penderita diabetes mellitus bisa mengontrol kadar gula darahnya agar selalu dalam batas normal pada waktu puasa antara 60-120 mg/dL dan dua jam sesudah makan di bawah 140 mg/dl, yaitu dengan menerapkan pola hidup sehat, menjalankan pola makan yang baik, melakukan aktivitas fisik (olahraga) secara teratur serta melakukan

pemeriksaan gula darah secara berkala. Diabetes mellitus tidak hanya merupakan gangguan metabolisme karbohidrat, tetapi juga erat kaitannya dengan metabolisme protein dan lemak (Tjokroprawiro, 2000: 1).

Penanggulangan diabetes dengan mengkonsumsi obat hanya merupakan pelengkap dari diet. Obat antidabetes oral perlu diberikan bila pengaturan diet secara maksimal tidak berkhasiat mengendalikan kadar gula darah. Namun biaya yang relatif mahal dan kebanyakan memberikan efek samping yang tidak diinginkan, maka para ahli mengembangkan sistem pengobatan tradisional untuk diabetes mellitus yang relatif aman (Soegondo, 2008: 93).

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan salah satu buah yang tumbuh di Indonesia. Bagian tanaman yang secara tradisional sering dipakai dalam pengobatan adalah kulit buah. Kulit buah manggis secara tradisional telah digunakan sebagai obat antidiabetes. Kulit buah manggis mengandung senyawa golongan xanthon, antosianin, flavonoid dan tanin (Yunitasari, 2011: 1-2). Kulit manggis memiliki senyawa antioksidan yaitu flavonoid yang mampu mengontrol kadar gula darah (Trubus, 2011).

Pengujian senyawa flavonoid yang terdapat dalam kulit manggis dilakukan dengan merajang sedikit kulit manggis, menambahkan metanol 2 mL, kemudian panaskan dan beri sedikit serbuk Mg serta 2 tetes HCl pekat. Pengujian ini dilakukan dengan metode pereaksi warna. Perubahan warna larutan menjadi warna merah bata menunjukkan adanya flavonoid pada sampel.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, Pasaribu (2012) meneliti uji ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap penurunan kadar

glukosa darah, dan hasilnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis dengan dosis 100 mg/kg BB memberikan hasil yang lebih baik terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit. Sukandar (2012) meneliti tentang uji aktivitas antidiabetes fraksi etil asetat daun pandan wangi (*P. amaryllifolius* Roxb.) dengan metode  $\alpha$ -glukosidase, dan hasilnya menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dengan  $IC_{50}$  (*Inhibition Concentration*) relatif 77,57 ppm yang dapat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan memiliki aktivitas antidiabetes terbesar. Hapsari (2008) telah meneliti tentang uji efek penurunan kadar gula darah ekstrak etil asetat daun seledri (*Apium graveolus* L.) pada kelinci jantan. Kemungkinan terdapatnya zat apigenin suatu flavonoid yang bersifat semi polar sehingga memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah.

Pengujian antidiabetes, umumnya menggunakan mencit yang di induksi aloksan ataupun dengan cara toleransi glukosa. Aloksan dan glukosa mempunyai efek diabetogenik yang bersifat antagonis. Mencit putih (*Mus musculus* L.) jantan digunakan sebagai hewan percobaan karena kondisi hormonal yang stabil, mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat, serta kondisi biologis tubuh yang tidak dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan kehamilan seperti pada mencit betina yang bisa mempengaruhi metabolisme dalam tubuh (Suharmiati, 2003: 18). Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dilakukan penelitian dengan judul “Uji Bioaktivitas Ekstrak Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Antidiabetes pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Jantan”.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Apakah ekstrak etil asetat kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) mempunyai efek antidiabetes terhadap darah mencit?
2. Pada dosis berapakah ekstrak etil asetat kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) mempunyai efek antidiabetes tertinggi terhadap darah mencit putih jantan?
3. Pada menit keberapakah pemberian ekstrak etil asetat kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) mempunyai efek antidiabetes tertinggi terhadap darah mencit putih jantan?

## **C. Batasan Masalah**

Penelitian ini dibatasi pada hal-hal berikut.

1. Metoda yang digunakan untuk pengujian aktivitas antidiabetes adalah metode toleransi glukosa.
2. Variasi dosis ekstrak sediaan uji yang diberikan adalah 125 ; 250 ; dan 500 mg/kg BB mencit.
3. Lama waktu perlakuan adalah 60, 90, 120, dan 150 menit.
4. Sebagai hewan percobaan digunakan mencit putih (*Mus musculus* L.) jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram.

#### **D. Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Memanfaatkan ekstrak etil asetat kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai antidiabetes terhadap darah mencit.
2. Menentukan dosis tertinggi dari ekstrak etil asetat kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang efektif sebagai antidiabetes terhadap darah mencit.
3. Menentukan waktu tertinggi pemberian ekstrak etil asetat kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang mempunyai efek antidiabetes terhadap darah mencit.

#### **E. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut.

1. Ilmu pengetahuan

Memberikan informasi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (IPTEK) bidang kesehatan bahwa kulit manggis mengandung senyawa yang memberikan efek hipoglikemia berdasarkan hasil penelitian ilmiah.

2. Bagi masyarakat

Memberikan informasi bahwa kulit manggis dapat dipakai sebagai obat alternatif untuk mengobati diabetes mellitus.

3. Bagi peneliti lain

Memberikan informasi keilmuan sebagai kajian ilmiah untuk dasar penelitian lebih lanjut terhadap terapi diabetes mellitus.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tanaman Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Manggis merupakan tanaman buah berupa pohon yang berasal dari hutan tropis yang teduh di kawasan Asia Tenggara, yaitu hutan belantara Malaysia atau Indonesia. Tanaman ini menyebar dari Asia Tenggara ke daerah Amerika Tengah dan daerah tropis lainnya seperti Srilanka, Malagasi, Karibia, Hawaii dan Australia Utara. Di Indonesia sebutan manggis sangat bervariasi sesuai nama lokal seperti Manggu (Jawa Barat), Manggus (Lampung), Manggusto (Sulawesi Utara), Manggista (Sumatera Barat) (Sunarjono, 2005: 38).

Berdasarkan klasifikasi di Laboratorium Taksonomi Tumbuhan Biologi Universitas Negeri Padang (UNP), diperoleh taksonomi tumbuhan manggis sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Sub Kingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas	: Dillenidae
Ordo	: Theales
Famili	: Clusiaceae (Guttiferae)
Genus	: <i>Garcinia</i>
Spesies	: <i>Garcinia Mangostana</i> L.

Umumnya tanaman ini dapat tumbuh pada ketinggian 1-1000 meter di atas permukaan laut pada berbagai tipe tanah (pada tanah liat dan lempung yang kaya bahan organik). Tanaman ini memiliki batang tegak, kulit batang coklat, memiliki getah kuning, daun tunggal berhadapan atau bersilang berhadapan, buah

berbentuk bola tertekan berwarna ungu tua, memiliki dinding buah tebal, daging buah berwarna putih dan dapat dimakan (termasuk biji yang gagal tumbuh sempurna). Waktu berbunga umumnya Mei-Januari. Iklim yang diperlukan adanya kelembapan dan panas dengan curah hujan yang merata (Yuniarti, 2008: 256).

Buah manggis mengandung banyak nutrisi, dalam tiap 100 gram buah manggis terdiri dari 79,2 gram air, 0,5 gram protein, 19,8 gram karbohidrat, 0,3 gram serat, 11 gram kalsium, 17 mg fosfor, 0,9 mg besi, 14 mg vitamin A, 66 gram vitamin C, 0,09 mg vitamin B1, 0,06 mg vitamin B2, dan 0,1 mg vitamin B5. Sedangkan pada kulit buah manggis mengandung 62,05% air, 1,01% abu, 0,63% lemak, 0,71% protein, 1,17% total gula dan 35,61% karbohidrat (Yunitasari, 2011: 11).

Manggis mempunyai banyak keunggulan dibandingkan buah lainnya. Bagian kulit buah manggis dapat dimanfaatkan sebagai penghasil zat warna alami yang dapat digunakan sebagai pewarna makanan, juga dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan, antidiare dan antikanker. Kulit buah manggis secara tradisional telah digunakan sebagai obat antidiabetes. Kulit buah manggis mengandung senyawa golongan xanthon, antosianin, flavonoid dan tanin. Kulit manggis berkhasiat untuk pengobatan diabetes mellitus (Yunitasari, 2011: 41).



Gambar 1. Foto buah manggis

Kulit manggis mampu mengontrol kadar gula darah karena mengandung flavonoid dan xanthone. Keduanya merupakan senyawa fenol sebagai antioksidan. Antioksidan yang melindungi dan mencegah kerusakan sel beta pankreas akibat radikal bebas. Sel itu akan mengalami regenerasi sehingga dapat kembali memproduksi insulin dan menurunkan kadar gula darah (Trubus, 2011).

Mekanisme kerja berbagai tanaman sebagai antidiabetes: 1). Mempunyai kemampuan sebagai astringen yaitu dapat mempresipitasikan protein selaput lendir usus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa dan menyebabkan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. 2). Mempercepat keluarnya glukosa dari sirkulasi, dengan cara mempercepat peredaran darah yang erat kaitannya dengan kerja jantung dan dengan cara mempercepat filtrasi dan sekresi ginjal sehingga produksi urin meningkat, laju ekskresi glukosa melalui ginjal meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah menurun. 3). Mempercepat keluarnya glukosa melalui peningkatan

metabolisme atau memasukkan ke dalam deposit lemak. Proses ini melibatkan pankreas untuk memproduksi insulin (Widowati, 2008: 198).

## **B. Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kekurangan sekresi insulin. Hormon insulin dihasilkan oleh sekelompok sel beta di kelenjar pankreas dan sangat berperan dalam metabolisme glukosa dalam sel tubuh. Hormon insulin dilepaskan secara langsung ke dalam sirkulasi darah dari kantong-kantong kecil sel yang dinamakan pulau-pulau langerhans, yang tersebar di seluruh kelenjar pankreas (kelenjar perut). Pankreas terletak di perut sebelah atas, tepat di bawah hati, sebagian di belakang lambung, dikelilingi usus halus. Setiap kenaikan kadar glukosa darah memicu pulau-pulau dalam pankreas untuk menghasilkan insulin, kemudian dilepas ke dalam pembuluh darah yang melewati pankreas. (Utami, 2004: 1).

Kadar glukosa yang tinggi dalam tubuh tidak bisa diserap semua, sehingga tidak mengalami metabolisme dalam sel. Kadar glukosa yang berlebih tersebut dikumpulkan melalui ginjal dan dikeluarkan bersama urin. Gula memiliki sifat menarik air sehingga menyebabkan seseorang banyak mengeluarkan urin dan selalu merasa haus (Soegondo, 2007).

Diagnosis diabetes mellitus menurut ADA (*American Diabetes Association*) 1998 dalam (Junaidi, 2012: 171) sebagai berikut.

1. Terdapat gejala diabetes dengan glukosa darah sewaktu/sesaat  $\geq 200$  mg/dL.

2. Kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL darah atau 2 jam sesudah makan konsentrasi glukosa darah  $\geq 200$  mg/dL darah.

Hormon insulin yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas berfungsi membantu tubuh mendapatkan energi dari makanan. Makanan yang dimakan akan diubah menjadi glukosa. Glukosa beredar keseluruh tubuh melalui peredaran darah. Tubuh menyimpan glukosa di dalam sel-sel (sel otot, jantung, lemak, hati dan lain-lain) untuk kemudian digunakan sebagai sumber energi. Pada kondisi diabetes mellitus terjadi gangguan fungsi insulin sehingga glukosa menumpuk di aliran darah (Soegondo, 2008: 2).

Secara umum, asupan glukosa dalam darah disimpan dalam hati dan diolah menjadi glikogen. Jika tubuh memerlukan glukosa, hati akan mengeluarkan dan mengolahnya kembali. Bagi orang normal, sebanyak apapun mengkonsumsi gula tidak akan mengganggu organ tubuh. Namun, tidak demikian bagi penderita diabetes. Jika diabetesi buang air kecil, airnya agak kental dan terasa manis. Ini dikarenakan banyaknya glukosa yang berada dalam darah. Glukosa tersebut dibersihkan dan dikumpulkan dalam kandung kemih oleh ginjal (Mistra, 2007: 5).

Tiga gejala umum diabetes mellitus yaitu sering kencing pada malam hari (*poliuria*), selalu merasa haus (*polidipsia*) dan selalu merasa lapar (*polifagia*). Jika kadar gula darah sampai di atas 160-180 mg/dL, maka glukosa akan sampai ke air kemih. Oleh karena ginjal menghasilkan air kemih dalam jumlah yang berlebihan, maka penderita akan mengalami urinasi yang sering dan penderita merasa haus yang berlebihan sehingga banyak minum (Utami, 2004: 3).

## 1. Jenis-jenis Diabetes Mellitus

Secara umum, menurut WHO 1994 klasifikasi diabetes terdiri dari dua jenis yaitu:

### a. Diabetes mellitus yang tergantung pada insulin (Diabetes Tipe I)

Diabetes jenis ini terjadi akibat kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Sekresi insulin mengalami defisiensi (jumlahnya sangat rendah atau tidak ada sama sekali). Umumnya diabetes tipe I hanya dapat diobati dengan menggunakan insulin dan pengawasan yang teliti terhadap tingkat glukosa darah melalui alat monitor pengujian darah. Pasien dengan diabetes tipe I biasanya memiliki badan kurus yang merupakan efek dari defisiensi insulin serta ketidakmampuan sel untuk menyimpan kalori karbohidrat. Hasil tes deteksi antibodi hanya bernilai sekitar 50-80%, dan kadar gula darah pada keadaan puasa  $> 140$  mg/dL (Arisman, 2008: 50-51).

### b. Diabetes mellitus yang tidak tergantung pada insulin (Diabetes Tipe II)

Diabetes tipe II ini disebabkan oleh kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin. Pankreas tetap menghasilkan insulin, kadang kadarnya lebih tinggi dari normal. Dengan pola hidup sehat, yaitu mengonsumsi makanan bergizi seimbang dan olahraga teratur biasanya penderita berangsur pulih. Penderita juga harus dapat mempertahankan berat badan yang normal. Namun, bagi penderita stadium terakhir, kemungkinan akan diberikan suntikan insulin (Arisman, 2008: 52).

Diabetes tipe II biasanya terjadi secara bertahap. Beberapa gejala yang umum terjadi yaitu selalu haus, selalu lapar, sering kencing, pandangan

menjadi kabur, berat badan menurun, lesu, lelah, dan kesemutan. Secara perlahan, konsentrasi glukosa darah akan tetap tinggi dan semakin besar pula kemungkinan untuk terjadinya komplikasi kronis pada mata, ginjal, syaraf, jantung, dan pembuluh darah (Soegondo, 2008: 5)

## **2. Penyebab Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus disebabkan berkurangnya produksi dan ketersediaan insulin dalam tubuh atau terjadinya gangguan fungsi insulin yang sebenarnya berjumlah cukup. Kekurangan insulin disebabkan karena adanya kerusakan sebagian kecil atau sebagian besar sel-sel beta pulau langerhans dalam kelenjar pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Beberapa faktor yang menyebabkan diabetes mellitus sebagai berikut.

### **a. Genetik atau faktor keturunan**

Diabetes mellitus cenderung diturunkan atau diwariskan. Anggota keluarga penderita diabetes mellitus (diabetesi) memiliki kemungkinan lebih besar terserang penyakit ini dibandingkan dengan anggota keluarga yang tidak menderita diabetes mellitus. Para ahli kesehatan menyebutkan sebagian besar penyandang diabetes memiliki riwayat keluarga diabetes juga. Ahli kesehatan juga menyebutkan diabetes mellitus merupakan penyakit yang terpaut kromosom seks atau kelamin.

### **b. Virus dan Bakteri**

Virus penyebab diabetes mellitus adalah rubela, mumps, dan human coxsackievirus B4. Melalui mekanisme infeksi sitolitik dalam sel beta, virus ini mengakibatkan destruksi atau perusakan sel. Diabetes mellitus akibat

bakteri masih belum bisa dideteksi. Namun, para ahli kesehatan menduga bakteri cukup berperan menyebabkan diabetes mellitus.

c. Bahan Toksik atau Beracun

Bahan beracun yang mampu merusak sel beta secara langsung adalah alloxan, pyrinuron (rodentisida), dan streptozocin (produk dari jenis jamur). Bahan lain adalah sianida yang berasal dari singkong.

d. Nutrisi

Nutrisi yang berlebihan (*overnutrition*) merupakan faktor risiko pertama yang diketahui menyebabkan diabetes mellitus. Semakin berat badan berlebih atau obesitas akibat nutrisi yang berlebihan, semakin besar kemungkinan seseorang terjangkit diabetes mellitus (Utami, 2004: 2-3).

### **3. Pengobatan Diabetes Mellitus**

Tujuan utama pengobatan diabetes adalah untuk mempertahankan kadar gula darah pada kisaran yang normal, maka kemungkinan terjadinya komplikasi sementara atau jangka panjang semakin berkurang. Pengobatan diabetes mellitus meliputi:

a. Pengobatan Non-Farmakologi

Pengobatan non farmakologi ini dapat dilakukan dengan beberapa cara, seperti pengaturan pola makan yang diperlukan bagi semua penderita diabetes mellitus terutama pembatasan lemak total dan lemak jenuh untuk mencapai normalisasi kadar glukosa dan lipid darah. Bila terdapat resistensi insulin, gerak badan secara teratur (jalan kaki, bersepeda, olahraga) dapat

mengurangnya. Hasilnya, insulin dapat dipergunakan secara lebih baik oleh sel tubuh dan dosis pada umumnya dapat diturunkan.

#### b. Pengobatan Farmakologi

Bila pengobatan non-farmakologi tidak atau kurang efektif untuk menormalkan glukosa darah, perlu digunakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) diantaranya golongan sulfonilurea, biguanida, tiazolidinedion, dan glukosidase *inhibitor*. Pengobatan dengan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) sering kali menimbulkan efek samping bagi penderita seperti ketergantungan terhadap obat hipoglikemik yang disertai dengan peningkatan dosis apabila tidak dapat mengontrol kadar gula darah dengan baik, mual, diare, sakit perut, sakit kepala, dan sebagainya. Oleh karena itu, untuk menanggulangi hal tersebut diperlukan pengobatan cara lain dengan memanfaatkan tumbuh-tumbuhan yang dapat mengobati diabetes mellitus (Soegondo, 2007: 36-37).

### C. Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu cara untuk mengambil atau menarik komponen kimia yang terkandung dalam sampel menggunakan pelarut yang sesuai. Ekstraksi yang benar dan tepat tergantung dari jenis senyawa, tekstur dan kandungan air bahan tumbuhan yang akan diekstraksi. Dalam mengekstraksi suatu tumbuhan sebaiknya menggunakan jaringan tumbuhan yang masih segar atau jaringan tumbuhan yang baru dikeringkan.

Ekstraksi serbuk kering jaringan tumbuhan dapat dilakukan secara maserasi, perkolasi, atau sokletasi dengan menggunakan pelarut yang tingkat

kepolarannya berbeda-beda. Teknik ekstraksi yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah teknik maserasi. Beberapa cara teknik ekstraksi.

### 1. Maserasi

Maserasi adalah proses perendaman sampel untuk menarik komponen yang kita inginkan, dengan kondisi suhu kamar. Keuntungan dari maserasi adalah lebih praktis, pelarut yang digunakan lebih sedikit dibandingkan perkolasi dan tidak memerlukan pemanasan. Sedangkan kekurangannya adalah waktu yang dibutuhkan lebih lama. Filtrat yang diperoleh dari proses tersebut diuapkan dengan alat rotary evaporator vakum hingga menghasilkan ekstrak pekat (Manjang, 1985: 3).

### 2. Perkolasi

Teknik perkolasi ini dilakukan dengan cara melewatkan pelarut tetes demi tetes pada bahan yang akan diekstrak sehingga diperlukan pelarut yang lebih banyak. Pelarut yang digunakan tidak mudah menguap dan dapat melarutkan senyawa kimia yang akan diisolasi dengan baik (Manjang, 1985: 3-4).

### 3. Sokletasi

Sokletasi dilakukan dengan menggunakan alat soklet (*soxhlet extractor*) dan merupakan metode ekstraksi panas. Penggunaan alat ini dapat mengekstrak secara kontinue sehingga dapat menghemat pelarut yang digunakan dan dapat melarutkan senyawa yang lebih banyak. Cara kerja alat ini yaitu dengan menggunakan pelarut, lalu uap pelarut yang naik ke bagian atas soklet yang akan didinginkan oleh pendingin sehingga pelarut akan mengembun kembali dan mengalir ke bawah membasahi bahan. Setelah pelarut mencapai ketinggian

tertentu, maka pelarut yang telah mengandung zat terlarut (senyawa-senyawa kimia dari bahan) akan turun kembali ke labu awal. Proses ini berlangsung secara terus-menerus sehingga bahan akan terendam secara kontinue (Manjang, 1985: 5).

#### **D. Flavonoid**

Secara umum flavonoid merupakan senyawa polar dan semi polar karena mempunyai sejumlah gugus hidroksil suatu gula, sehingga dapat larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida, dimetilformamida, dan air. Adanya gula yang terikat pada flavonoid cenderung menyebabkan glikosida flavonoid lebih mudah larut dalam air atau pelarut polar lainnya. Sebaliknya, aglikon yang semipolar seperti isoflavan, flavanon, dan flavon serta flavonol yang termetoksilasi cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti eter dan kloroform (Markham, 1988: 10 ).

Menurut Markham (1988, 3-7) flavonoid terdiri atas dua tipe, yaitu:

1. Aglikon flavonoid adalah flavonoid yang tidak mengandung molekul gula dalam senyawanya dengan kerangka dasar yang terdapat di alam seperti flavon, flavonol, antosianidin, kalkon dan auron.
2. Glikosida flavonid, yaitu flavonoid yang mengandung molekul gula dalam senyawanya. Berdasarkan dimana terikatnya molekul gula dalam kerangka karbon flavonoid, maka glikosida flavonoid dibedakan atas:
  - Flavonoid O-glikosida: pada senyawa tersebut satu atau lebih gugus hidroksil flavonoid terikat pada satu molekul gula atau

lebih dengan ikatan C-O yang tak tahan asam (akan terurai menjadi aglikon dan molekul gula oleh hidrolisis).

- Flavonoid C-glikosida: molekul gula terikat langsung pada inti benzena dengan suatu ikatan C-C yang tahan asam ( tak terurai oleh hidrolisis).

Flavonoid dapat digambarkan sebagai deretan senyawa  $C_6-C_3-C_6$ . Flavonoid mempunyai cincin piran yang menghubungkan rantai tiga karbon dengan salah satu dari cincin benzena. Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder tanaman yang terdiri dari kelompok fenol. Dalam tumbuhan tingkat tinggi, flavonoid terdapat pada bagian vegetatif maupun dalam bunga. Senyawa flavonoid mempunyai efek biologis yang sangat kuat sebagai antioksidan, merangsang produksi oksidasi nitrit yang dapat melebarkan pembuluh darah. Flavonoid juga dapat meningkatkan aliran darah ke otak sehingga berperan dalam memperbaiki kerusakan pembuluh darah dan bermanfaat bagi kesehatan jantung. Flavonoid umumnya terdapat dalam tumbuhan, terikat pada gula sebagai glikosida. Berbagai penelitian menyebutkan senyawa flavonoid mempunyai aktivitas biologis berperan sebagai antidiabetes. Adanya efek hipoglikemia flavonoid dapat mengurangi penyerapan glukosa (Brahmachari, 2011: 187-188).

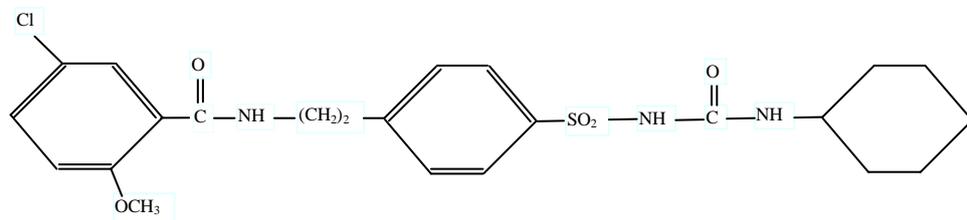
### **E. Obat Antidiabetes Oral**

Empat macam obat antidiabetes oral (Katzung, 2002: 694-706).

#### **1. Golongan sulfonilurea**

Obat oral golongan ini bekerja dengan cara merangsang pelepasan insulin dari sel  $\beta$ -pankreas. Contoh obat yang termasuk kedalam golongan ini

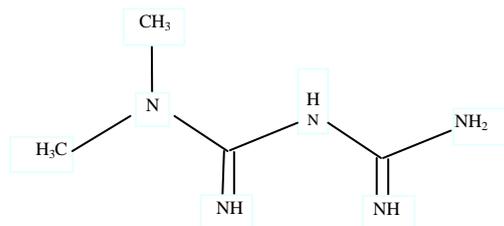
yaitu glibenclamid, glipizida, glimepirida, klorpropamid, tolazamid dan tolbutamid. Glibenclamid adalah obat hipoglikemia oral derivat sulfonilurea yang bekerja aktif menurunkan kadar gula darah. Glibenclamid bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari pankreas. Dosis glibenclamid yang biasa digunakan 5-10 mg/hari. Nama kimia dari glibenclamid adalah *N-p*-[2-(5-Chloro-2-methoxybenzamido)ethyl]benzenesulfonyl-*N'*-cyclohexylurea (Eapen,2012: 1). Struktur kimia glibenclamid terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Struktur Kimia Glibenclamid (Katzung, 2011)

## 2. Golongan biguanida

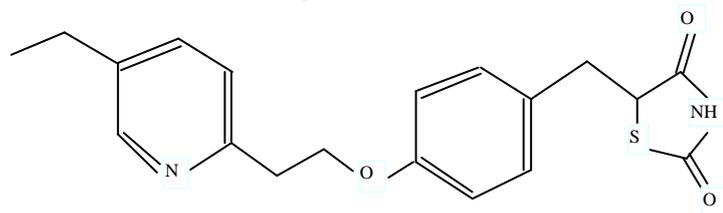
Obat antidiabetes golongan ini dalam menurunkan kadar glukosa darah bekerja dengan cara mengurangi produksi glukosa di hati dan meningkatkan kerja insulin di otot dan lemak. Obat antidiabetes yang termasuk golongan biguanida yaitu metformin. Nama kimia dari metformin adalah 1,1-dimethylbiguanide hydrochloride. Struktur metformin dapat dilihat dibawah ini.



Gambar 3. Struktur Kimia Metformin (Sandoz, 2012).

### 3. Tiazolidinedion

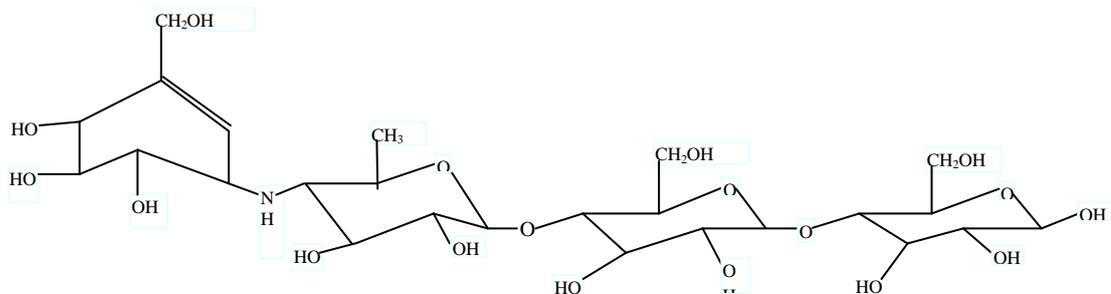
Golongan Tiazolidinedion bekerja dengan menurunkan resistensi insulin. Kerja utama obat ini mengatur gen yang terlibat dalam metabolisme lipid dan glukosa. Nama kimia dari tiazolidinedion adalah 5-[4-(substituted) sulfonyl benzylidene] 2,4-thiazolidinedione (Roy, 2012: 456). Struktur kimia golongan tiazolidinedion sebagai berikut.



Gambar 4. Struktur Kimia Tiazolidinedion (Edgar: 2010)

### 4. Inhibitor $\alpha$ -glukosidase

Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase menurunkan absorpsi pati, dekstrin, dan disakarida di usus dengan cara menghambat kerja  $\alpha$ -glukosidase pada mikrovili usus. Penghambatan enzim ini akan memperlambat absorpsi karbohidrat. Salah satu contoh obat golongan ini adalah akarbose. Nama kimia akarbose adalah O-1-6-didesoxy-1-[[1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,6 $\alpha$ )-4,5,6, trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-cyclohexen-1-yl]amino]- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1-4)-O- $\alpha$ -D-glycopyranosyl-(1-4)-D-glucose. Berikut struktur kimia akarbose.



Gambar 5. Struktur Kimia Akarbose (Katzung, 2011: 725-730)

## F. Hewan Percobaan

Mencit (*Mus musculus*) adalah anggota Muridae (tikus-tikusan) yang berukuran kecil. Mencit merupakan salah satu hewan percobaan yang sering digunakan dalam penelitian. Hewan ini dinilai cukup efisien dan ekonomis karena mudah dipelihara, tidak memerlukan tempat yang luas, waktu hamil yang singkat, dan banyak memiliki anak per kelahiran. Mencit mempunyai sifat-sifat produksi dan reproduksi yang mirip dengan mamalia besar serta memiliki siklus estrus yang pendek.



Gambar 6. *Mus musculus* sebagai hewan percobaan

Sifat biologis mencit cukup mendukung sebagai hewan percobaan dengan lama hidup 1-2 tahun, bisa sampai 3 tahun. Mencit mencapai umur dewasa sekitar 35 hari dengan berat 20-40 gram jantan, 18-35 gram betina. Mencit memiliki organ yang terlengkap sebagai mamalia. Oleh karena itu, sering dipilih sebagai makhluk percobaan untuk obat-obatan atau makanan yang nantinya akan digunakan atau dikonsumsi oleh manusia. Mencit percobaan dikembangkan melalui proses seleksi. Sekarang mencit telah dijadikan sebagai hewan peliharaan.

Walaupun mencit mempunyai struktur fisik dan anatomi yang jelas berbeda dengan manusia, tetapi mempunyai beberapa ciri fisiologi dan biokimia yang hampir sama dengan manusia terutama dalam bentuk metabolisme glukosa (Erwin, 2012: 1-3).

### **G. Metode Uji Aktivitas Antidiabetes**

Keadaan diabetes dapat dilakukan pada hewan percobaan dengan cara pankreatomi dan juga secara induksi dengan zat kimia. Zat kimia yang dapat digunakan sebagai induktor (diabetogen) seperti aloksan, streptozosin, glukagon, diaksosida, larutan glukosa dan sebagainya. Zat-zat tersebut pada umumnya diberikan secara parental dan terjadi gejala hiperglikemia pada hewan percobaan.

Uji efek antidiabetes dapat dilakukan dengan dua metode (Arifin, 2004: 29-30), sebagai berikut.

#### **1. Metode Uji Toleransi Glukosa**

Pada prinsipnya metode ini dilakukan pada hewan percobaan yang telah dipuaskan selama kurang lebih 18 jam tetapi air minum tetap diberikan. Semua tikus ditentukan terlebih dahulu kadar gula darahnya. Kemudian diberikan sediaan uji dengan dosis yang telah direncanakan sebelumnya. Satu jam kemudian kepada semua kelompok diberikan larutan glukosa secara oral. Pengambilan cuplikan darah diulangi setelah perlakuan pada waktu-waktu tertentu.

#### b. Metode Uji Induksi Aloksan

Pada prinsipnya metode ini dilakukan pada mencit yang diberi suntikan aloksan monohidrat dengan dosis 70 mg/Kg berat badan. Penyuntikan dilakukan secara intravena pada ekor mencit. Perkembangan hiperglikemia diperiksa setiap hari. Pemberian obat antidiabetika secara oral yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan terhadap mencit pada kontrol positif. Penurunan kadar glukosa darah pada kelompok uji diketahui dengan membandingkan hasil yang diperoleh dengan hasil dari kelompok kontrol positif.

Semua data yang diperoleh dimuat dalam tabel dan dievaluasi secara statistik dengan menghitung standar deviasinya dan dengan menggunakan ANAVA untuk mengetahui perbedaan yang berarti untuk setiap kelompok perlakuan.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan.

1. Ekstrak etil asetat kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes pada mencit putih (*Mus musculus* L.) jantan.
2. Dari ketiga variasi dosis ekstrak etil asetat kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diberikan pada mencit percobaan, dosis yang paling efektif memberikan efek penurunan kadar glukosa darah adalah 500 mg/kg BB.
3. Dari variasi waktu perlakuan pemberian ekstrak etil asetat manggis (*Garcinia mangostana* L.) pada mencit percobaan, waktu yang paling efektif memberikan efek penurunan kadar glukosa darah adalah 150 menit.

#### **B. Saran**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat dikemukakan saran sebagai berikut.

1. Perlu dilakukan karakterisasi terhadap senyawa aktif antidiabetes pada ekstrak etil asetat kulit manggis menggunakan spektroskopi UV-Vis, FTIR,  $^1\text{H}$  NMR dan  $^{13}\text{C}$  NMR.
2. Hewan percobaan perlu ditangani dengan baik agar tidak mempengaruhi hasil pengujian kadar glukosa darah.

## KEPUSTAKAAN

- Arifin, Helmi. 2004. Teknik Evaluasi Bioaktivitas. Padang: FMIPA Universitas Andalas.
- Arisman. 2008. *Obesitas Diabetes Mellitus dan Dislipidemia: Konsep, Teori dan Penanganan Aplikatif (buku ajar)*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Brahmachari, Goutam. 2011. Bio-flavonoids with Promising Antidiabetic Potential: A Critical Survey. *Research Signpost Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry, 2011: 187-212 ISBN: 978-81-308-0448-4*.
- Dharma, Surya, dkk. 2001. *Laboratorium Farmakologi*. Padang: YP STIFI.
- Eapen, Cicy. 2012. Development of UV Spectrometric Method of Glibenclamide (Glyburide) in Bulk and Pharmaceutical Formulations. *International Journal of ChemTech Research CODEN (USA): IJCRGG ISSN : 0974-4290 Vol.4, No.1, pp 356-360, Jan-Mar 2012*.
- Edgar. 2010. *Thiazolidinediones Structure*. Diakses tanggal 26 April 2013 dari <http://www.pharmacy-and-drugs.com/about.html>
- Erwin, Etriwati dan Rusli. 2012. Mencit (Mus Musculus) Galur Balb-C yang Diinduksikan Streptozotosin Berulang sebagai Hewan Model Diabetes Melitus. *Jurnal Kedokteran Hewan Vol. 6 No. 1, Maret 2012*
- Hanafiah, K.A 2005. *Rancangan Percobaan, Teori dan Aplikasi*. Edisi III. PT. Raja Grafindo Persada, Jakarta.
- Hapsari, Rina Diyah. (2008). "Uji Efek Penurunan Kadar Gula Darah Ekstrak Etil Asetat Daun Seledri (*Apium graveolus* L.) pada Kelinci Jantan". (Skripsi). Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Junaidi, Iskandar. 2012. *O.I: Pedoman Praktis Obat Indonesia (edisi revisi)*. Jakarta: Bhuana Ilmu Populer.
- Katzung, Bertram G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 1*. Jakarta; Salemba Medika.
- Khairuzzaman, Annisa. 2009. *Mengungkap Rahasia 63 Buah Berkhasiat Istimewa*. Yogyakarta: Azna Books.
- Manjang, Yunazar. 1985. *Kimia Analisa Organik*. Padang: Universitas Andalas.
- Markham, K. R. 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*. Bandung: ITB.
- Mistra. 2007. *3 Jurus Melawan Diabetes Mellitus*. Jakarta: Puspa Swara.