

ISOLASI DAN ELUSIDASI STRUKTUR KIMIA YANG MEMPUNYAI BIOAKTIVITAS SEBAGAI INHIBITOR ENZIM α -GLUKOSIDASE DARI KULIT BATANG RARU (*Vatica pauciflora* Blume)

Ida Duma Riris¹

¹Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Medan, Jl. Willem Iskandar Psr V Medan Estate, E-mail: dumariris@gmail.com

Diterima 5 Januari 2013, disetujui untuk publikasi 5 Maret 2013

Abstrak. Tumbuhan Raru (*Vatica pauciflora* Blume) adalah tumbuhan hutan liar yang tumbuh di daerah Tapanuli Tengah. Kulit batang tumbuhan ini dipercayai dapat mengobati diabetes Melitus, dengan cara merebusnya dan airnya diminum. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan struktur kimia dari senyawa yang mempunyai bioaktivitas sebagai inhibitor enzim α -glukosidase dari ekstrak etanol kulit batang raru (*Vatica pauciflora* Blume). Isolasi dilakukan dengan ekstraksi kulit batang dengan menggunakan pelarut n-heksan etil asetat, etanol, dan air. Kemudian ekstrak etanol kulit batang raru dipartisi dan dikromatografi kolom dengan fasa diam Silika gel. Hasil yang diperoleh pada ekstrak etanol Isolat VpEt-9-4-4-1 memperlihatkan daya hambat enzim α glukosidase IC₅₀ sebesar 93,46. Selanjutnya dilakukan penentuan struktur kimia dengan UV, FT.IR. RM 1 Dimensi, RM 2 Dimensi (COSY, HMQC dan HMBC) pada senyawa terdapat : 2 metoksi, 1 aromatik, dan 1 karbonil, dengan Rumus Molekul C₁₅H₁₈O₉, dengan Massa 342. Kemudian dilakukan pengukuran Massa dengan HR-MS diperoleh Massa 341,087.

Pendahuluan

Penggunaan obat tradisional merupakan budaya masyarakat di berbagai belahan dunia. Penggunaan Obat tradisional Indonesia sudah berlangsung sejak ribuan tahun yang lalu, sebelum obat modern dipasarkan. Oleh karena itu obat tradisional Indonesia yang merupakan warisan budaya bangsa yang perlu digali, diteliti, dan dikembangkan (Hedi, 2007).

Indonesia dikenal memiliki megabiodiversity, sehingga sangat kondusif untuk dilakukan eksplorasi. Pada saat ini diketahui kurang lebih 40.000 spesies tanaman yang berasal dari daerah tropis yang ada di dunia, dan sebanyak 30.000 spesies tanaman terdapat di Indonesia. Kurang lebih 1000 spesies tanaman sudah digunakan sebagai obat tradisional. Potensi yang dimiliki

Kata kunci:
Raru(*Vatica pauciflora* Blume);
Antidiabet;
struktur kimia.

Indonesia ini belum semuanya tereksplorasi maupun terdokumentasi dengan baik untuk pengembangan obat bagi manusia. Perlu dikembangkan inventarisasi bahan alam yang berpotensi sebagai penghasil obat, serta pengetahuan tentang bahan bioaktif yang terdapat pada tanaman, fungsinya, dan struktur kimianya (Widyastuty, 2013).

Diabetes Melitus (DM) adalah kondisi dimana konsentrasi glukosa dalam darah secara kronis lebih tinggi daripada nilai normal (hiperglikemia) yang disebabkan kekurangan insulin atau fungsi insulin tidak efektif. DM dapat menyebabkan aneka penyakit seperti hipertensi, stroke, jantung koroner, dan gagal ginjal (Guyton, and Hall, 2007). Pengukuran kadar glukosa dapat ditentukan secara invitro dengan metoda enzimatik, yaitu dengan penambahan enzim Glukosa Oksidase (GOD), seperti enzim α -

glukosidase. Dengan adanya oksigen atau udara, glukosa dioksidasi oleh enzim menjadi asam glukuronat disertai pemberian H_2O_2 , dengan adanya enzim peroksidase, H_2O_2 akan membebaskan O_2 yang mengoksidase akseptor kromogen yang sesuai serta memberikan warna yang sesuai pula (Lucile,1997). Dengan menggunakan spektrofotometer intensitas warna dapat diukur, sehingga kadar glukosa darah dapat ditentukan.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Gunawan, 2009 pada 4 jenis pohon tanaman raru sebagai tanaman pohon hutan yaitu: *Cotylelobium melanoxylum* Pierre, 2. *Shorea bolancarpoides* Symington, 3. *Cotylelobium lanceolatum* craib, 4. *Cotylelobium melanoxylon* Pierre, mengandung senyawa flavonoid dan dapat menurunkan kadar gula darah secara *in vitro*. Secara *in vitro* ekstrak kayu batang dapat menghambat enzim α - glukosidase sehingga kadar gula darah terkontrol. Uji hambatan aktivitas antidiabetik ekstrak heksan, etil asetat, etanol, dan air dari tanaman kulit batang raru (*Vatica pauciflora* Blume) menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan α - glukosidase ekstrak etanol kulit batang lebih tinggi dibandingkan ekstrak etil asetat, heksan maupun air dengan menggunakan acarbose sebagai kontrol (Ida Duma Riris, 2013). Melihat potensi dari tanaman ini penulis merasa tertarik untuk menelusuri struktur kimia senyawa aktif sebagai antidiabet dari tanaman raru yang jenisnya berasal dari Tapanuli Tengah. Jenis tanaman tersebut telah diidentifikasi sebagai *Vatica, pauciflora*. Identifikasi dilakukan di Herbarium Bogoriense LIPI Cibinong. Jenis ini banyak dikonsumsi masyarakat sebagai obat yang diyakini dapat menurunkan kadar gula darah.

Pada penelitian ini dilakukan dengan mengekstrak kulit batang raru jenis *Vatica pauciflora* Blume dan menguji aktivitas ekstrak sebagai daya hambat terhadap enzim α -glukosidase dan uji toksisitas *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Terhadap ekstrak yang mempunyai aktivitas daya hambat enzim α -glukosidase yang paling tinggi ditelusuri dengan isolasi dan elusidasi, dan struktur

kimianya berdasarkan data spektra spektroskopi (UV, FT IR1, RMI 1D , RMI 2D (COSY, HMQC, HMBC), dan HR MS.

Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut: Bagaimana cara mengisolasi senyawa senyawa bioaktif dari kulit batang raru, dan jenis senyawa apakah dari senyawa yang diperoleh dari ekstrak etanol tumbuhan kulit batang raru (*Vatica pauciflora* Blume). Bagaimana struktur kimia dari ekstrak etanol kulit batang raru yang dapat menghambat enzim α -glukosidase.

Tujuan Penelitian adalah Untuk mengetahui cara mengisolasi senyawa bioaktif dari ekstrak etanol kulit batang raru tersebut. Untuk mengetahui bioaktivitas ekstrak etanol kulit batang raru terhadap penurunan kadar glukosa darah melalui bioaktivitas inhibisi enzim α -glukosidase. Untuk mengetahui struktur kimia dari ekstrak etanol kulit batang raru tersebut.

Pada penelitian ini dilakukan uji inhibisi enzim α -glukosidase secara *in vitro* terhadap hasil ekstraksi dari *n*-heksan, etil asetat, etanol, dan air dari kulit batang Raru (*Vatica pauciflora* Blume), ekstrak kulit batang diuji daya hambat paling besar terhadap enzim α -glukosidase. Selanjutnya dilakukan pemisahan dengan cara Kromatografi, kemudian hasil pemurnian yang diperoleh ditentukan struktur kimianya dengan metoda spektroskopi. Berdasarkan data UV, FT IRI, RMI 1D , RMI 2D (COSY, HMQC, HMBC), dan HR MS. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang tanaman yang memiliki bioaktivitas antihiperqlikemik dengan mekanisme penghambatan enzim α -glukosidase. Memberikan informasi yang dapat digunakan sebagai masukan mengenai senyawa penghambat enzim α -glukosidase sehingga dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan untuk keperluan pengobatan dan pengembangan potensi tanaman obat. Mengetahui kandungan senyawa bioaktif yang berperan dalam penurunan kadar gula darah dan dapat digunakan sebagai bahan obat anti diabetik.

KBr hingga halus dan homogen, kemudian spektrum serapan diukur. (3) Analisis Spektrometri RMI 1 Dimensi (^1H , ^{13}C -NMR dan DEPT) dan RMI 2 D (COSY, HMQC, HMBC). Sejumlah isolat VPEt-9-4-4 dilarutkan dengan CD_3OD , kemudian dimasukkan ke dalam sebuah tabung. Tabung dimasukkan ke dalam alat lalu diukur spektrumnya

Hasil Dan Pembahasan

Determinasi Tanaman

Hasil determinasi yang telah dilakukan di Herbarium Bogoriense, Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi-LIPI Cibinong; menyatakan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Vatica pauciflora* Blume, suku Dipterocarpaceae.

Pembuatan Ekstrak

Ekstraksi dilakukan pada rajangan kulit batang raru dimulai dengan menggunakan pelarut *n*-heksana etil asetat, etanol, dan air. Ekstraksi dilakukan dengan cara refluks sampai hasil ekstraksi kelihatan bening, diuapkan hingga pekat. Ekstrak yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Ekstrak Kulit Batang Raru (*Vatica pauciflora* Blume)

Sampel	Bobot (g)	Rendemen (%)*
<i>n</i> -heksana	6,21	0,62
Etil asetat	58,62	5,86
Etanol	76,13	7,61
Air suling	19,47	1,95

Keterangan : *dihitung terhadap 1 kg simplisia kering

Hasil ekstraksi yang diperoleh menunjukkan bahwa rendemen tertinggi pada ekstrak etanol dengan nilai mencapai

7,61%. Hal ini dapat dipahami sebab etanol adalah pelarut yang baik untuk senyawa flavonoid (Harborn,1987). Etanol mempunyai titik didih yang rendah 79°C mudah menguap sehingga sangat menguntungkan untuk proses pengeringan ekstraknya.

Uji Aktivitas Antidiabetes Terhadap Ekstrak

Hasil uji antidiabetes dengan metode penghambatan α -glukosidase secara *in vitro* terhadap ekstrak hasil refluks (ekstrak *n*-heksana, etil asetat, etanol, dan air) dengan konsentrasi larutan uji sebesar 50 ppm ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Ekstrak Dengan Inhibisi α -Glukosidase

Ekstrak	Inhibisi (%)
<i>n</i> -heksana	28,98
Etil asetat	60,83
Etanol	91,08
Air	78,34

Data tabel hasil uji aktivitas antidiabetes terhadap ekstrak memperlihatkan bahwa ekstrak etanol kulit batang raru merupakan ekstrak yang paling aktif dalam menghambat enzim α -glukosidase karena mempunyai nilai persen inhibisi (penghambatan) yang paling tinggi yaitu sebesar 91,08% yang diikuti dengan ekstrak air

sebesar 78,34%, etil asetat 60,83%, dan *n*-heksan 28,9%.

Uji Toksisitas Tiap Ekstrak Dengan Menggunakan Metode BSLT (Brine Shrimp Lethality)

Hasil uji toksisitas ekstrak *n*-heksana, etil asetat, etanol dan air dengan metode BSLT terhadap masing-masing ekstrak dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Toksisitas Ekstrak *n*-Heksana, Etil Asetat, Etanol dan Air Dengan Metode BSLT

No	Ekstrak	Konsentrasi (bpj)	Jumlah yang mati Replikasi			Rataan	LC ₅₀ (bpj)
			I	II	III		
1	<i>n</i> -heksana	10	5	2	3	3,33	368,51
		100	4	5	10	6,33	
		1000	8	8	8	8	
		Kontrol	0	0	0	0	
2	Etil asetat	10	7	7	8	7,33	19,45
		100	9	9	10	9,33	
		1000	9	9	10	9,33	
		Kontrol	0	0	0	0	
3	Etanol	10	10	10	10	10	5,76
		100	10	10	10	10	
		1000	10	10	10	10	
		Kontrol	0	0	0	0	
4	Air	10	9	8	10	8,33	36,22
		100	7	8	9	8,66	
		1000	10	10	9	9,66	
		Kontrol	0	0	0	0	

Hasil Analisis NMR (Nuclear Magnetik Resonance) 1 Dimensi (¹H dan ¹³C- NMR).

Analisis Spektra Nuclear Magnetik Resonance (NMR) atau Resonansi Magnetik Inti (RMI) didasarkan pada Silverstein (1991). Spektra RMI proton (¹H-NMR dan RMI karbon (¹³C-NMR) diperoleh dengan cara melarutkan cuplikan dalam deutereum metanol (CD₃OD)(0,5 μL) masing-masing dalam tabung NMR (5 mm). Spektra direkam pada spektrofotometer JEOL 500 (¹H-NMR MHz dan ¹³C-NMR pada 125 MHz).

Spektra ¹H-NMR Untuk Isolat 9-4-4-1

Spektra Resonansi Magnetik Inti proton (¹H-NMR) menunjukkan proton metoksi (OCH₃) pada daerah pergeseran kimia (*chemical shift*) δH 3,87 dan 3,97 (3H) dalam pola *splitting singlet* (s). Beberapa proton metin (CH) terdapat pada pergeseran kimia δH 3,53; 3,54; 3,77; 3,82; 3,96; 3,99; dan 4,80 adalah karakteristik untuk proton yang beresonansi dengan atom oksigen, dan satu proton metin yang olefinik pada δH 7,32 (s), yang tidak beresonansi dengan proton lain.

Spektra ¹³C-NMR Untuk Isolat 9-4-4-1

Spektra ¹³C-NMR dan analisis eksperimen DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) menunjukkan ada 15 karbon pada struktur kimia 9-4-4-1. Satu atom karbonil yang terletak sangat *down field* yaitu pada δC 166,15 (s). Puncak gugus metoksi terdapat pada δC 61,43 (q) dan 62,02 (q). Adanya pergeseran kimia pada daerah high field yaitu sekitar δC 62,6 (t) dan 71,71 (d); 73,26 (d); 76,05 (d); 81,91 (d); 82,70 (d) semuanya atom karbon yang beresonansi dengan atom oksigen. Dan untuk karbon aromatik terdapat pada δC 115,00 (d); 120,62 (s); 125,97 (s); 148,72(s); 152,64(s) dan 152,72 (s).

Tabel 6. Korelasi Pergeseran Kimia Karbon ¹³C dan H-NMR Untuk Isolat 9-4-4-1 Berdasarkan RMI 2 D HMQC

No.	δC (ppm)/ DEPT	δH (ppm)	No Urut C
1.	61,43 (q)	3,97	Ome
2.	62,02(q)	3,87	Ome
3.	62,66(t)	3,79;3,99	C-13

4.	71,71(d)	3,57	C-9
5.	73,26(26)	4,80	C-12
6.	76,05(d)	3,82	C-10
7.	81,91(d)	3,99	C-11
8.	82,70(d)	3,54	C-8
9.	115,00(d)	7,32	C-3
10.	120,62(s)	-	C-7
11.	125,97(s)	-	C-2
12.	148,72(s)	-	C-5
13.	152,64(s)	-	C-6
14.	152,72(s)	-	C-4
15.	166,15(s)	-	C-1

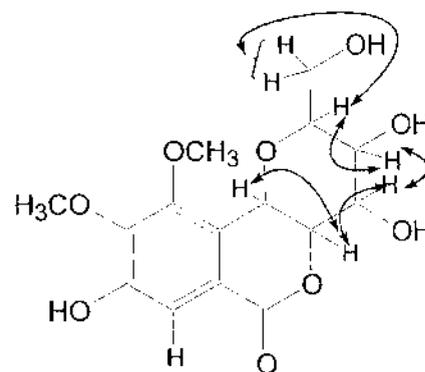
Spektra NMR 2 Dimensi (HMQC; COSY dan HMBC) Untuk Isolat 9-4-4-1

Spektra HMQC

Konfirmasi data Tabel dilakukan untuk melihat korelasi karbon dengan proton ¹H-¹³C HMQC. Hubungan antara karbon dan proton dalam isolat 9-4-4-1 menunjukkan adanya hubungan antara sinyal inti karbon dan proton. Spot yang sama pada spektrum mengindikasikan keduanya saling berhubungan langsung satu ikatan. Misalnya garis horizontal yang ditarik dari C-13 pada δC 62,66 akan bertemu dengan spyang jika ditarik vertikal dari spot tersebut maka akan diperoleh sinyal proton pada δH 3,79 ppm (H₁-13) dan δH 3,99 (H₂-13). C-12 pada δC 73,26 dengan δH 4,80 (H-12); C-3 pada δC 115,00 dengan δH 7,32 (H-3).

Spektra COSY

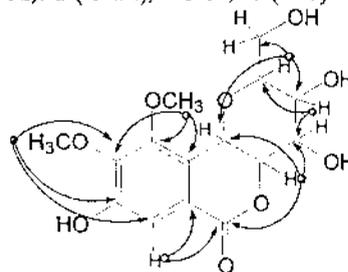
Hubungan antara proton dan proton dalam struktur kimia isolat 9-4-4-1 dapat dilihat pada hasil analisis spektra COSY. Pada Gambar12, korelasi tersebut menunjukkan bahwa proton dari metilen (CH₂) δH 3,79 (H₁-13) dan 3,99 (H₂-13) berhubungan dengan proton pada δH 4,80 (H-12); δH 4,80 (H-12) dengan δH 3,96 (H-11). Demikian juga δH 3,53 (H-10) dengan δH 3,82 (H-9); δH 3,82 (H-9) dengan δH 3,54 (H-8).



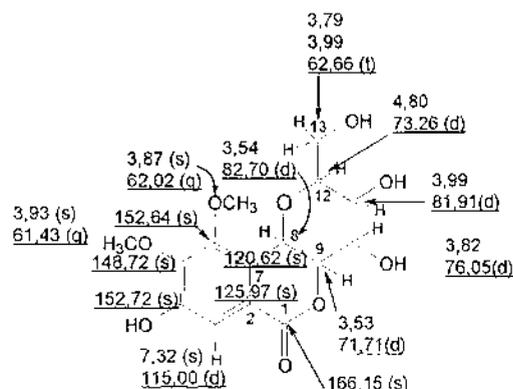
Gambar 4. Hasil Analisis Spektra COSY Untuk Struktur Kimia Isolat 9-4-4-1

Spektra HMBC

Hasil analisis Spektra HMBC pada Gambar13, menunjukkan adanya hubungan proton dan karbon yang berjarak lebih dari satu ikatan. Masing-masing spot tersebut adalah milik dari karbon pada posisi C-1 (δC 166,15) C-2 (δC 125,97); C-4 (δC 152,64); C-5 (δC 152,72) dan C-7 (δC 120,62). Jika ditarik dari δH 4,80 (H-12) maka akan diperoleh spot pada δC 81,91 (C-11); δC 82,70 (C-8).



Gambar 5. Struktur Kimia Isolat 9-4-4-1 Hasil Analisis HMBC

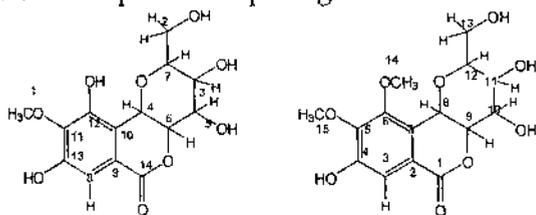


Gambar 6. Pergeseran Kimia Proton dan Karbon untuk Struktur Kimia Isolat9-4-4-1

Hasil Analisis Spektrum Massa (MS) Untuk Isolat 9-4-4-1

Analisis spektroskopi massa (MS) dilakukan dengan instrumen HR-MS (*High Resolution Mass Spectroscopy*). Data spektra MS isolat 9-4-4-1 menunjukkan adanya ion molekul pada m/z 342 (M)⁺ yang mengindikasikan bahwa isolat 9-4-4-1 mempunyai bobot molekul (BM= 342) untuk rumus molekul $C_{15}H_{18}O_9$. Penelusuran pustaka yang telah dilakukan untuk senyawa kimia hasil isolasi dari tumbuhan *Vatica pauciflora* maupun tanaman satu genus (*family*) menunjukkan bahwa hanya senyawa bergenin ($C_{14}H_{16}O_9$) yang mirip dengan senyawa hasil isolasi dari "Raru" (*Vatica pauciflora* Blume). Isolasi dari kulit batang tanaman *Tetrasigma erubescens* Vitaceae (Phan Thi Anh Dao, 2012) memberikan senyawa murni dari bergenin yang pemisahannya melalui kromatografi kolom dengan menggunakan silica gel 60. Struktur dari bergenin diidentifikasi dengan NMR spectra (Pan Thi Anh Dao, 2012).

Investigasi pergeseran kimia proton (δH) dan karbon (δC) untuk senyawa isolat 9-4-4-1 memberikan adanya penambahan gugus metoksi pada struktur kimia bergenin (Pan Thi Anh Dao, 2012). Perbandingan Kedua senyawa tersebut dapat dilihat pada gambar 11.



Bergenin (Pan Thi Anh Dao, 2012) Isolat 9-4-4-1

Gambar 7. Struktur Kimia Bergenin dan Isolat 9-4-4-1

Perbandingan pergeseran kimia (proton dan karbon) untuk kedua senyawa tersebut dapat dilihat pada tabel 7

Tabel 7. Pergeseran Kimia (Proton dan Karbon) Untuk Senyawa Isolat 9-4-4-1 dengan Bergenin (Pan Thi Anh Dao, 2012).

No	Isolat 9-4-4-1	δC (ppm)	Bergenin (Pan Thi Dao)	δC (ppm)
----	----------------	------------------	------------------------	------------------

	δH (ppm)		δH (ppm)	
1	-	166,15(s)	-	165,9
2	-	125,97(s)	-	117,4
3	7,32	115,00(d)	7,06	111,2
4	-	152,72(s)	-	152,3
5	-	148,72(s)	-	142,4
6	-	152,64(s)	-	149,4
7	-	120,62(s)	-	119,4
8	3,54	82,70(d)	4,93; (d,10,5)	81,5
9	3,57	71,71(d)	4,06(dd,9,5,8,5)	74,3
10	3,82	76,05(d)	3,82(dd,10,5,10,0)	75,7
11	3,99	81,91(d)	3,45(dd,9,5;8,5)	83,9
12	4,80	73,26(d)	3,67(m)	71,9
13	3,79; 3,99	62,66(t)	3,45(dd,9,5;8,5)	61,9
Ome	3,87	60,02(q)	-	149,4
Ome	3,97	61,43(q)	3,96	61(OMe)

Jadi berdasarkan data spektra ultra violet (UV) infra Red(IR), NMR 1dimensi (proton, karbon), NMR 2 dimensi (HMOC, COSY, dan HMBC), spektra massa dan dengan membandingkan data pergeseran kimia (proton dan karbon) dengan senyawa Bergenin, maka struktur kimia senyawa isolat 9-4-4-1 dapat ditentukan sebagai senyawa Metoksi Bergenin. Struktur kimia isolat 9-4-4-1 adalah senyawa yang menurut IUPAC: 3,4,9, Trihidroksi-2-(hidroksimetil)-8-10-dimetoksi-2-3-4 atetrahidropirano(3,2-c)isockrmen-6(10bH)-one.

Kesimpulan

Hasil penelitian isolasi dan elusidasi struktur kimia yang mempunyai aktivitas sebagai penghambat enzim α -glukosidase dari kulit batang Raru (*Vatica pauciflora* Blume) adalah: (1) Kulit batang Raru menunjukkan

khasiat sebagai antidiabetes, yang mempunyai aktivitas menghambat enzim α -glukosidase secara *invitro* fraksi VpEt 9-4-4-1 sebesar IC₅₀ 93,46. (2) Struktur kimia berdasarkan data spektra Spektrofotometer UV-Vis, FT-IR, dan Spektrometer RMI 1D (RMI proton dan karbon), dan 2 D (COSY, HMQC, dan HMBC); HRMS diperoleh bahwa isolat VpEt 9-4-4-1 adalah senyawa metoksi bergenin [3,4,9-Trihidroksi-2-(hidroksimetil)-8-10-dimetoksi-2-3-4tetrahidro-pirano(3,2-c)isokromen6(10-bH)one].

Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk uji aktivitas antidiabetes dengan metoda lain yaitu dengan menggunakan hewan percobaan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes secara *in vivo*. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya demi pengembangan ilmu pengetahuan untuk keperluan pengobatan dan pengembangan potensi tanaman obat. Sehingga kulit batang Raru dapat dikemas untuk digunakan menambah kekayaan obat Herbal antidiabetik.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Ditlitabmas Dikti Kemendikbud yang telah memberikan dana penelitian melalui Penelitian Desentralisasi BOPTN Hibah Bersaing, Nomor 050/UN33.8/Kep/KU/2013, tanggal 06 Mei 2013.

Daftar Pustaka

- Adebayo A. G. 2008. *Inventory of antidiabetic plants in selected districts of lagos State, Nigeria*. Departemen of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Olabisi Onabanjo University, Sagamu campus, Ogun State, Nigeria.
- Bahar A., Tawfeq A., Jaber S., Mossa., and Kehel T. 2005. *Isolation antihypertensive activity and Structureactivity Relationship of flavonoids from three medicinal Plants*. Departemen of Pharmacology, College of Pharmacy. Saudi Arabia
- Bischoff H. 1995. *The mechanism of alpha-glucosidase inhibition in the management of diabetes*. Clin Invest Med 18 (4): 303-11., PMID 8549017.
- Day RA., Underwood A., 2002. *Analisis Kimia Kuantitatif*. Edisi VI. Terjemahan Soendoro R. Jakarta Erlangga.
- David S.P. 1989. *Prinsip-prinsip Biokimia*. Diterjemahkan oleh: Soendoro R. Edisi ke dua. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2004. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV hal 3-16. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- Francis S., Greenspan., John D. B. 2000. *Endokrinologi Dasar & Klinik*. Edisi IV. Alih bahasa dr Caroline Wijaya et al. Penerbit Buku Kedokteran ECG.
- Gunawan T.P. 2009. *Zat Ekstraktif Kayu Raru dan Pengaruhnya Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah secara invitro*. IPB Bogor.
- Guyton A. C., and Hall J.E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Penerbit Buku Kedokteran ECG. Jakarta.
- Hanani E. 2010. *Herbal Indonesia Berkhasiat*. Trubus Info Kit Vol 8.
- Harbone J. B. Metode Fitokimia. 1987. *Penuntun cara modern Menganalisis tumbuhan*. Diterjemahkan oleh Padmawinata K dan Soediro I. Edisi kedua. Bandung: Penerbit ITB
- Hedi R.D. 2007. *Pengembangan Obat Tradisional Indonesia Menjadi Fitofarmaka*. Majalah kedokteran. Volum 57 N0. 7. Dept Farmakologi Fakultas Kedokteran UI Jakarta.
- Heyne K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia Jilid II*. Diterjemahkan Oleh Badan Litbang Kehutanan. Jakarta: Yayasan Sarana Wano Jaya.
- Ida Duma Riris., Tonel Barus., Basuki W.S., dan Partomuan S. 2013. *Aktivitas Antidiabet dan Uji Toksisitas dan Antioksidan dari Ekstrak n-Heksan, Etil Asetat, Etanol, dan Air*

- dari Kulit Batang Raru (*Vatica pauciflora* Blume). Program Studi Ilmu Kimia Pascasarjana Universitas Sumatera Utara. USU Press.
- Ketut I. Adnyana., Elen Yulmah., Andreanus A., Soemardji., Endang Kumolosari., Maria Immaculata Iwo., Joseph Iskendarso Sigit., Suwendar. *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (Morinda Citrifolia)*. 2004. Unit Bidang Ilmu Farmasi FMIPA IPB Bandung Jl. Ganesa 10 Bandung 40132. Acta Pharmaceutica Indonesia Vol XXIX.
- Khopkar SM. 1990. *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Terjemahan oleh Saptorahardjo A. Jakarta UI Press.
- Lucile W.B., Dzulkarnain., Saroni. 1997. *Tanaman Obat Untuk Diabetes Melitus*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Matsui T., Ueda T., Oki T., Sugita K., Terahara N., Matsumoto K. 2001. *Alpha Glucosidase Inhibitory Action of Natural Acylated Anthocyanin*. Journal Agriculture Food Chemical 49 (4).p.1948-1951.
- Munawarah S., 2009. Skripsi; *Pengaruh Ekstrak Kelopak Rosela (Hibiscus sabdariffa) Terhadap Peningkatan Jumlah Eritrosit Dan Kadar Hemoglobin (Hb) Dalam Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus) Anemia.*, Malang., Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Ngadiwiyana., Ismiyanto., Basid N., Purbowatiningrum R. S. 2001. *Potensi Sinamaldehid Hasil Isolasi Minyak Kayu Manis Sebagai Senyawa Antidiabetes*. Majalah Farmasi Indonesia; 22(1):9-14.
- Phan Thi Anh Dao., Le Quan T., and Thanh Mai N.T. 2012. *Some Compounds from Stem of Tetrastigma Erubescens Planch (Vitaceae)*. Journal of Engineering Tecnology and Education
- Pare J. R. J., and Belanger. 1997. *Instrumental Methods In Food Analysis*. USA.
- World Health Organization (WHO). 2005. *Quality Control Methods For Medical Plant Materials*. Geneva.
- Widyastuty. 2013. *Sistematika Produk Metabolit Sekunder, Alami Indonesia Sebagai Bahan Obat Herbal Menggunakan Pendekatan Metabolomik.*, <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/13356>