

AKTIVITAS ANTIDIABETES DARI KOMBINASI SERBUK IKAN GABUS (*Channa striata*) DAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

Muhtadi^{1*}, Amalinda Ayu Faroska¹, Andi Suhendi¹, EM. Sutrisna²

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

² Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

*Email: muhtadi@ums.ac.id

Abstrak

Ekstrak etanol kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum*) dan ikan gabus (*Channa striata*) telah dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes secara *in vivo*. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui apakah kombinasi dari kedua ekstrak tersebut memiliki aktivitas antidiabetes yang lebih tinggi dibandingkan sediaan tunggalnya. Desain penelitian ini menggunakan metode pre and post-test with control group. Penelitian ini menggunakan 15 tikus yang diinduksi aloksan 150 mg/KgBB secara intraperitoneal, yang dikelompokkan menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif, kontrol positif glibenklamid 5 mg/KgBB, serbuk ikan gabus (SIG) 300 mg/KgBB, ekstrak kulit buah rambutan (EKBR) 300 mg/KgBB dan ekstrak kombinasi perbandingan 1:1. Setiap perlakuan diberikan secara oral setiap hari hingga 10 hari pengamatan. Ekstrak kombinasi mampu menurunkan 55,6% kadar glukosa darah. Serbuk tunggal ikan gabus dan ekstrak tunggal kulit buah rambutan menurunkan glukosa darah berturut-turut 27,4% dan 71,2%. Berdasarkan analisis statistik, tidak ada perbedaan signifikan ($p > 0,05$) antara ekstrak kombinasi terhadap perlakuan tunggal SIG atau EKBR. Aktivitas kombinasi ekstrak memiliki kemampuan menurunkan kadar gula darah yang lebih tinggi dibandingkan serbuk ikan gabus, tetapi lebih rendah dibandingkan dengan ekstrak kulit buah rambutan.

Kata Kunci : Antidiabetes, ekstrak etanol kulit buah Rambutan, Serbuk ikan Gabus, Aloksan

ANTIDIABETES ACTIVITY FROM COMBINATION OF FISH FISH POWDER (*Channa striata*) AND ETHANOL EXTRACT OF RAMBUTAN FRUIT (*Nephelium lappaceum*) ON WHITE MALE WISTAR GALUR

Abstract

Ethanol extracts of rambutan fruit (*Nephelium lappaceum*) and cork (*Channa striata*) have been reported to have antidiabetic activity *in vivo*. The purpose of this study was to determine whether the combination of the two extracts had higher antidiabetic activity than the single preparation. The design of this study uses the pre and post-test method with a control group. This study used 15 rats induced by alloxan 150 mg / KgBB intraperitoneally, grouped into 5 treatment groups, namely negative control, positive control glibenclamide 5 mg / KgBB, cork fish powder (SIG) 300 mg / KgBB, extract of rambutan peel (EKBR) 300 mg / KgBB and 1: 1 ratio combination extract. Each treatment is given orally every day for up to 10 days of observation. Combination extract can reduce 55.6% of blood glucose levels. The single cork fish powder and single extract of rambutan fruit lowered blood glucose by 27.4% and 71.2% respectively. Based on statistical analysis, there were no significant differences ($p > 0.05$) between the combined extracts with the single treatment of SIG or EKBR. The combination extract activity can reduce blood sugar levels higher than cork fish powder, but lower than the rambutan fruit extract.

Keywords: Antidiabetic, ethanol extract, rambutan fruit skin, Gabus fish powder, Aloksan

Penulis Korespondensi :

Muhtadi

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Email : muhtadi@ums.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit degeneratif dengan angka prevalensi yang semakin meningkat [1]. Penyakit ini banyak dijumpai di Indonesia, terbukti kekerapan kejadian sekitar 1,4-1,6% [2]. Pada tahun 2000 sebanyak 171 juta jiwa penduduk dunia sudah terdiagnosa diabetes [3]. Kasus diabetes di Indonesia sekitar 50% belum terdiagnosa [1]. International Diabetes Federation memperkirakan lonjakan angka penderita diabetes dari 7 juta jiwa tahun 2009 menjadi 12 juta jiwa pada tahun 2030 mendatang. Semakin bertambah angka kejadian diabetes berdampak pada penurunan kualitas hidup masyarakat serta biaya kesehatan [1].

Diabetes merupakan penyakit yang diderita seumur hidup [1] sehingga penggunaan obat modern dalam jangka panjang tentunya akan menimbulkan efek samping. Efek samping yang diakibatkan obat modern diantaranya yaitu gangguan saluran cerna, retensi air dan hiponatremi [4]. Oleh sebab itu, persepsi masyarakat dunia banyak yang mulai bergeser dari obat sintesis ke bahan alami karena dianggap relatif aman. Tema *back to nature* juga mendorong popularitas obat herbal di negara maju [5]. Fenomena ini mendasari para peneliti untuk mengembangkan obat herbal yang relatif lebih aman untuk membantu mengurangi angka kejadian penyandang diabetes.

Berdasarkan WHO dalam Katno [5], obat herbal masih eksis digunakan di negara yang ada di Asia, Afrika, dan Amerika Latin. Malviya et al. [6] menegaskan, banyak penelitian yang telah mengkaji tanaman obat untuk terapi antidiabetes. Belakangan ini senyawa bioaktif dari tanaman antidiabetes lebih efektif dibandingkan obat hipoglikemik oral banyak digunakan untuk terapi [6]. Penelitian Muhtadi et al. [7] melaporkan ekstrak kulit buah rambutan memiliki potensi sebagai obat antidiabetes. Ekstrak kulit buah rambutan memiliki aksi sebagai penghambat enzim penghidrolisis karbohidrat, alfa amilase dan alfa glukosidase [8]. Ekstrak ikan gabus dilaporkan memiliki aktivitas penurunan glukosa darah [9]. Berdasarkan mekanisme aksinya ekstrak ikan gabus mampu meregenerasi jaringan Pulau Langerhans

pancreas [9]. Berdasarkan data tersebut, jika dibuat kombinasi, ekstrak ikan gabus dan kulit buah rambutan diharapkan dapat saling melengkapi untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan efek samping yang minimal.

Berdasarkan pemaparan diatas, baik dari kulit buah rambutan dan ikan gabus telah diteliti masing-masing memiliki aktivitas penurunan kadar glukosa darah. Namun belum ada penelitian mengenai efek antidiabetes kombinasi dari kedua bahan tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kombinasi dari ekstrak kulit buah rambutan dan serbuk ikan gabus memiliki efek terhadap penurunan kadar glukosa. Selain itu, penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah kombinasi tersebut mempunyai efek antidiabetes yang lebih besar jika dibandingkan sediaan tunggal.

METODE

Alat dan bahan

Alat yang digunakan yaitu spektrofotometer UV-Vis (Star Dust MC 15), kuvet, alat suntik dan spuit disposable, scalpel no.20, alat-alat gelas, neraca analitik (Ohaus), mikropipet, vortex, sentrifuge minispin (Eppendorf), rotary evaporator, holder, sonde oral, tempat makan tikus, kandang tikus dan timbangan hewan. Bahan yang digunakan yaitu serbuk ikan gabus yang diproduksi oleh CV. Jaidid Herbal Solo, kulit buah rambutan, tikus jantan putih galur wistar umur 2-3 bulan dengan berat 180-300 gram (Rumah Tiput Klaten), gula pasir, aloksan (Sigma Aldrich), glibenklamid (PT. First Medipharma), reagen kit Glucose PAP SL (ELITech Clinical System), akuades dan water for injection.

Uji Antidiabetes

Tikus dipuasakan terlebih dahulu selama \pm 18 jam (hanya diberi minum *ad libitum*). Sebanyak 0,5 mL darah diambil dari vena lateralis ekor tikus lalu dimasukkan ke ependorf, disentrifugasi dengan kecepatan 13.400 rpm. Sebanyak 5 μ L supernatan dimasukkan ke dalam kuvet dan ditambahkan pereaksi Glucose PAP SL sebanyak 500 μ L lalu diinkubasi selama 10 menit. Sampel dibaca menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Star Dust MC 15 Diasys).

Alokan dosis 150 mg/KgBB diinduksikan ke tikus secara intraperitoneal. Pasca 2 jam induksi tikus diberi larutan gula 10% per oral. Kadar glukosa darahnya dibaca tiap 24 jam hingga hari ke-4. Tikus dianggap diabetes jika kadar glukosa darah hari ke-4 induksi alokan (pre test) > 200 mg/dL. Tikus yang sudah hiperglikemi dibuat 5 kelompok perlakuan masing-masing berisi 3 tikus, yaitu:

Kelompok 1: kontrol negatif diberi akuades 2,5 mL p.o

Kelompok 2: kontrol positif diberi glibenklamid 5 mg/kgBB

Kelompok 3: diberi serbuk ikan gabus 300 mg/kgBB

Kelompok 4: diberi ekstrak tunggal kulit buah rambutan 300mg/kgBB

Kelompok 5: diberi kombinasi SIG dan EKBR 1:1 (300 mg/kgBB : 300 mg/kgBB).

Pada perlakuan kombinasi, serbuk ikan gabus dan kulit buah rambutan masing-masing diberikan sendiri-sendiri. Perlakuan diberikan p.o selama 10 hari dan kadar glukosa darah hewan uji dibaca kembali tiap 3x24 jam. Hasil pengukuran tersebut dianggap sebagai glukosa darah post test.

Analisa data

Data kadar glukosa darah diuji distribusi normalitas menggunakan Shapiro-Wilk dan uji homogenitas menggunakan levene test. Data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen ($P > 0,05$) kemudian dilanjutkan uji parametrik One way Anova. Data glukosa darah baseline, pretest dan posttest diuji dengan paired sample t-test. Persentase penurunan kadar glukosa darah dihitung menggunakan rumus: $\%PKGD = (\text{kadar glukosa darah pretest} - \text{kadar glukosa darah posttest}) / (\text{kadar glukosa darah pretest})$

HASIL DAN PEMBAHASAN

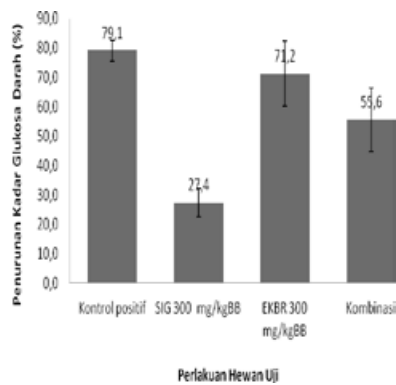
Data pengukuran kadar glukosa darah tikus diperlihatkan oleh Tabel 1.

Tabel 1. Data kadar glukosa darah tikus

Kel	Baseline (mg/dl)	Pre test (mg/dL)	Post test (mg/dL)		
			Hari ke 3	Hari ke 6	Hari ke 9
K -	105 ± 5	412 ± 75	249 ± 20	196 ± 15	315 ± 17
K +	107 ± 4	562 ± 68	280 ± 137	257 ± 140	118 ± 31
SIG 300	85 ± 15	217 ± 15	221 ± 98	172 ± 10	157 ± 2
EKBR 300	95 ± 14	515 ± 106	205 ± 56,6	247 ± 172	150 ± 67
SIG EKBR 1:1	115 ± 19	286 ± 62	171 ± 30	155 ± 20	123 ± 15

Berdasarkan data tersebut, ekstrak kombinasi menurunkan kadar glukosa darah hingga 123,3 ± 15,5 mg/dL. Dibandingkan SIG dan EKBR, rerata kadar glukosa hari ke-9 ekstrak kombinasi lebih rendah. Jika dibandingkan kontrol positif, rerata kadar glukosa darah hari ke-9 ekstrak kombinasi lebih tinggi.

Berdasarkan uji Paired T-test diperoleh hasil signifikan dengan $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan secara signifikan pada kelompok sebelum perlakuan (pretest) dan kelompok setelah perlakuan (post test). Berdasarkan uji one way Anova menunjukkan hasil signifikan ($p < 0,05$) pada hari ke 9. Pada hari ke 3 dan 6 menunjukkan $p > 0,05$ sehingga aktivitas penurunannya tidak signifikan secara statistik. Perlakuan ekstrak terhadap kontrol negatif menunjukkan perbedaan signifikan membuktikan perlakuan ekstrak memiliki aktivitas penurunan glukosa darah jika dibandingkan kontrol negatif. Perlakuan ekstrak terhadap kontrol positif menunjukkan hasil yang tidak signifikan sehingga aktivitas penurunan glukosa darah antara kontrol positif (glibenklamid) dan perlakuan ekstrak dianggap sama. Perlakuan kombinasi SIG dan EKBR terhadap kelompok tunggal SIG atau EKBR menunjukkan hasil yang tidak signifikan sehingga aktivitas penurunan keduanya juga dianggap sama.



Gambar 1. Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah

Berdasarkan Gambar 1 menunjukkan persentase penurunan kadar glukosa darah dari tinggi ke rendah berturut-turut glibenklamid, kombinasi SIG dan EKBR, tunggal EKBR dan tunggal SIG. Dibuat kombinasi antara serbuk ikan gabus dan ekstrak kulit buah rambutan diharapkan aktivitas antidiabetesnya meningkat. Apabila ditinjau dari %PKGD, ekstrak kombinasi menunjukkan %PKGD lebih baik dari SIG. Namun tidak lebih baik dari %PKGD tunggal EKBR.

Aktivitas penurunan glukosa darah pada ekstrak ikan gabus diduga karena kandungan senyawa asam amino yaitu arginin dan leusin yang ikut berperan dalam regulasi kadar glukosa darah [10]. Asam amino menurunkan glukosa plasma post prandial tanpa perubahan kadar insulin plasma [11]. Stancic et al. [12] memaparkan L-arginin meningkatkan fungsi sel beta, pengeluaran energi dan sensitivitas insulin. Leusin berperan dalam transkripsi gen dan sintesis protein pada sel beta pankreas [13]. Leusin meningkatkan sekresi insulin dan memperbaiki kontrol glikemik pada manusia dan tikus diabetes tipe 2 [13].

Pada ikan gabus terdapat senyawa albumin [14] dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dengan aksi multiple-binding sites dan menangkap radikal bebas [15]. Antioksidan nantinya akan menurunkan laju peroksidasi lipid dan Thiobarbituric acid Reactive Substance (TBARS) [16]. Selain itu, albumin juga dapat memperbaiki sel beta pankreas yang rusak dengan meregenerasinya [9].

Ekstrak etanol kulit buah rambutan mampu menurunkan kadar glukosa darah diduga

karena senyawa fenolik. Kulit buah rambutan tinggi akan senyawa fenolik [17]. Senyawa polifenolik dapat berperan sebagai antioksidan dan hipoglikemik [16]. Mekanisme tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes bekerja melalui menghambat hidrolisa karbohidrat dan absorpsi glukosa, meningkatkan insulin dengan meregenerasi sel beta pankreas, menghambat aldol reduktase dan mengontrol kadar glukosa darah.

Senyawa lain yang diduga ikut berperan dalam aktivitas antidiabetes yaitu flavonoid. Hasil isolasi flavonoid penelitian Siringoringo [18] diperoleh golongan isoflavon. Antioksidan flavonoid dapat meredam radikal bebas secara langsung [19]. Vinayagam and Xu [20] memaparkan aktivitas antidiabetes flavonoid bekerja dengan memperbaiki sel beta, mengurangi resisten insulin, mengurangi autooksidasi glukosa sehingga menurunkan radikal bebas dan peroksidasi lipid serta mengatur metabolisme karbohidrat.

Senyawa asam elagat pada kulit buah rambutan [21] meningkatkan uptake glukosa dan menurunkan transportasi glukosa [22]. Asam elagat mengikat GPb dan GPa [23] membuat nilainya sebagai kandidat antidiabetes potensial meningkat. Asam elagat dapat menormalkan parameter: insulin dan peptida-C, glukosa plasma, glikogen dan enzim metabolisme karbohidrat, hemoglobin dan hemoglobin terglukosilasi [24].

Thitilertdecha et al. [21] melaporkan kulit buah rambutan mengandung asam elagat, korilagin dan geranin. Geranin diketahui memiliki aktivitas antioksidan lebih besar dibandingkan BHT dan DPPH [21]. Geranin mampu menghambat enzim alfa-glukosidase dan alfa-amilase, aldol reduktase dan pembentukan AGEs [25]. Dengan ketiga kemampuan tersebut geranin dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Pada kombinasi EKBR dan SIG dalam satu campuran menyebabkan inkompatibilitas (interaksi farmasetik) berupa pengendapan. Oleh sebab itu, ekstrak diberikan secara berurutan, ekstrak kulit buah rambutan lalu serbuk ikan gabus. Maka dari itu kemungkinan interaksi farmasetik tidak terjadi sehingga interaksi yang diduga masih mungkin terjadi yaitu interaksi

farmakokinetik atau farmakodinamik.

Albumin dapat berikatan dengan flavonoid atau polifenol membentuk sebuah kompleks. Ikatan BSA (bovine serum albumin) dan flavonoid membentuk suatu kompleks. BSA juga dapat berikatan dengan polifenol membentuk kompleks BSA-polifenol. Akibat pembentukan kompleks tersebut, diduga ukuran molekulnya menjadi lebih besar sehingga lebih sulit diabsorpsi. Namun efek farmakologis dari terbentuknya kompleks tersebut masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

KESIMPULAN

Ekstrak kombinasi ikan gabus dan kulit buah rambutan 300 mg/kgBB: 300 mg/kgBB memiliki aktivitas antidiabetes pada tikus yang diinduksi aloksan secara signifikan. Efek antidiabetes ekstrak kombinasi lebih tinggi dibandingkan ekstrak ikan gabus namun lebih rendah dibandingkan ekstrak kulit buah rambutan dengan PKGD berturut-turut 55,6%, 27,4% dan 71,2%.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang isolasi, identifikasi dan penentuan struktur senyawa-senyawa yang terdapat dalam serbuk ikan gabus dan ekstrak kulit buah rambutan, yang berperan dalam aktivitasnya sebagai antidiabetes. Penelitian tentang mekanisme aksi dari kombinasi ekstrak tersebut, sehingga memiliki aktivitas menurunkan konsentrasi glukosa darah, juga menarik untuk dilakukan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Direktorat Riset dan Pengabdian kepada Masyarakat (DRPM) Dirjen Riset dan Pengembangan Kemenristekdikti melalui hibah Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi (PUPT) Tahun 2016, serta LPPM Universitas Muhammadiyah Surakarta yang telah memberikan dukungan dan fasilitasi dana untuk pelaksanaan kegiatan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Perkeni, 2011, Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, 4th ed., Perkeni, Jakarta.
- [2] Ndraha S., 2014, Diabetes Melitus Tipe 2 Dan Tatalaksana Terkini, *Medicinus*, 27 (2), 9-16.
- [3] Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King H., 2004, Global Prevalence of Diabetes Estimates For The Year 2000 and Projections For 2030, *Diabetes Care*, 27 (5), 1047-1053.
- [4] Krentz A.J. and Bailey C.J., 2005, Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus, *Drugs*, 65 (3), 385-411.
- [5] Katno, 2008, Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Departemen Kesehatan RI, Karanganyar.
- [6] Malviya N., Jain S. and Malviya S., 2010, Review: Antidiabetic Potential Of Medicinal Plants, *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 67 (2), 113-118.
- [7] Muhtadi, Haryoto, Sujono T.A. and Suhendi A., 2014, Pengembangan Potensi Ekstrak Kulit Buah Rambutan Sebagai Bahan Obat Herbal Antidiabetes dan Antihiperkolesterol, Dalam Seminar Nasional Kedaulatan Ekonomi dalam Penguatan Industri Jamu Menuju Jawa Tengah Sejahtera dan Berdikari 2014
- [8] Palanisamy U., Manaharan T., Teng L.L., Radhakrishnan A.K.C., Subramaniam T. and Masilamani T., 2011, Rambutan Rind in The Management of Hyperglycemia, *Food Research International*, 44 (7), 2278-2282. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2011.01.048>
- [9] Abdulgani N., Trisnawati I., Hidayati D. and Aisyatussoffi N., 2014, Snakehead (*Channa striata*) Extracts Treatment Towards Hyperglycemic Mice (*Mus musculus*) Blood Glucose Levels and Pancreatic Histology Structure, *Journal of Applied Environmental and Biological Sciences*, 4 (5), 1-6
- [10] Mackay D. and Miller A.L., 2003, Nutritional Support for Wound Healing, *Alternative Medicine Review*, 8 (4), 359-377
- [11] Sulochana K.N., Lakshmi S., Punitham R., Arokiasamy T., Sukumar B. and Ramakrishnan S., 2002, Effect of oral supplementation of free amino acids in

- type 2 diabetic patients - A pilot clinical trial, *Medical Science Monitor*, 8 (3), 131-137.
- [12] Stancic A., Korac A., Buzadzic B., Otasevic V., Jankovic A., Vucetic M. and Korac B., 2012, L -Arginine in Nutrition : Etiopathology of Diabetes Multiple Beneficial Effects in the Etiopathology of Diabetes, *Journal of Nutritional Therapeutics*, 1 (2), 114-131.
- [13] Yang J., Chi Y., Burkhardt2 B.R., Guan Y. and Wolf B.A., 2010, Leucine metabolism in regulation of insulin secretion from pancreatic beta cells, *Nutr Rev*, 68 (5), 270-279.
- [14] Mustafa A., Widodo M.A. and Kristianto Y., 2012, Albumin And Zinc Content Of Snakehead Fish (*Channa striata*) Extract And Its Role In Health, *International Journal of Science and Technology*, 1 (2), 1-8.
- [15] Roche M., Rondeau P., Singh N.R., Tarnus E. and Bourdon E., 2008, The Antioxidant Properties of Serum Albumin, *FEBS Letters*, 582, 1783-1787.
- [16] Widowati W., 2008, Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes, *JKM*, 7 (2), 1-11.
- [17] Tjandra O., Rusliati R.T. and Zulhipri, 2011, Uji Aktivitas Antioksidan dan Profil Fitokimia Kulit Rambutan Rapih (*Nephelium lappaceum*), , 1-13. Terdapat di: portal.kopertis3.or.id/handle/123456789/1318.
- [18] Siringoringo D.F., 2014, Isolasi Senyawa Flavonoida Dari Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.), Departemen Kimia, FMIPA, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- [19] Simanjuntak K., 2012, Peran Antioksidan Flavonoid Dalam Meningkatkan Kesehatan, *Bina Widya*, 23 (3), 135-140.
- [20] Vinayagam R. and Xu B., 2015, Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review, *Nutrition & Metabolism*, 12 (1), 1-20. Terdapat di: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/12/1/60>
- [21] Thitilertdecha N., Teerawutgulrag A., Kilburn J.D. and Rakariyatham N., 2010, Identification of Major Phenolic Compounds from *Nephelium lappaceum* L. and Their Antioxidant Activities, *Molecules*, 15, 1453-1465.
- [22] Jadhav R. and Puchchakayala G., 2012, Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4 (2), 251-256.
- [23] Kyriakis E., Stravodimos G.A., Kantsadi A.L., Chatzileontiadou D.S.M., Skamnaki V.T. and Leonidas D.D., 2015, Natural flavonoids as antidiabetic agents. The binding of gallic and ellagic acids to glycogen phosphorylase b, *FEBS Letters*, 589, 1787-1794. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2015.05.013>.
- [24] Malini P., Kanchana G. and Rajadurai M., 2011, Antidiabetic efficacy of ellagic acid in streptozotocin - induced diabetes mellitus in albino wistar rats, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4 (3), 124-128.
- [25] Palanisamy U.D., Ling L.T., Manaharan T. and Appleton D., 2011, Rapid Isolation of Geraniin From *Nephelium lappaceum* Rind Waste and Its Anti- hyperglycemic activity, *Food Chemistry*, 127 (March), 21-27.