

# Senyawa Terpenoid Dan Aktivitas Antidiabetes Ekstrak *n*-Heksana Dan Metanol *Hydrangea macrophylla*

Dewi Meliati Agustini\*, Yenny Febriani Yun, Anggi Suprabawati, Shindi Mulfani Defara  
Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Informatika, Universitas Jenderal Achmad Yani

\*E-mail korespondensi: dewi.meliati@lecture.unjani.ac.id

**Abstrak**— Bunga brondong atau yang lebih dikenal sebagai *Hydrangea macrophylla* telah banyak dilaporkan mengandung berbagai metabolit sekunder dengan beberapa aktivitas biologis sebagai antimalaria, antialergi, antidiabetes dan juga berpotensi sebagai antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh senyawa metabolit sekunder dan aktivitas antidiabetes ekstrak *n*-heksana dan metanol dari daun tanaman hias bunga brondong (*H. macrophylla*). Pemisahan senyawa dilakukan dengan metode kromatografi cair vakum (KCV) dengan pelarut *n*-heksana-etil asetat, kromatografi kolom (KG) dengan pelarut *n*-heksana-etil asetat dan pemurnian dengan kromatografi lapis tipis (KLT). Karakterisasi senyawa hasil isolasi dengan spektroskopi NMR, UV dan IR. Uji aktivitas antidiabetes terhadap ekstrak *n*-heksana secara *in vitro* dengan enzim *α*-amylase. Karakterisasi isolat dengan spektrofotometer UV-Vis menunjukkan serapan pada 204 nm. Berdasarkan spektrogram FTIR menunjukkan adanya gugus keton, alkohol, C-O alkohol, dan C-H alifatik. Sedangkan spektrum <sup>1</sup>H-NMR menunjukkan 30 atom hidrogen yang diduga merupakan ciri khas dari golongan senyawa terpenoid jenis seskuiterpen yang tersubstitusi gugus hidroksi. Hasil uji aktivitas antidiabetes menunjukkan ekstrak *n*-heksana mempunyai potensi sebagai antidiabetes dengan nilai inhibisi sebesar 97,52% terhadap enzim *α*-amylase, sedangkan ekstrak metanol menunjukkan nilai inhibisi sebesar 294,435% terhadap enzim *α*-amylase sehingga perlu dilakukan pengujian ulang dan lanjutan terhadap ekstrak metanol tersebut.

**Kata kunci**—Terpenoid, antidiabetes, *Hydrangea macrophylla*

## I. PENDAHULUAN

Indonesia sebagai negara tropis tentunya memiliki keanekaragaman hayati yang sangat tinggi. Hal tersebut dapat dilihat dari beragamnya jenis flora tanah air[5]. Keanekaragaman hayati tersebut banyak digunakan sebagai sumber memperoleh senyawa metabolit sekunder. Senyawa metabolit sekunder adalah senyawa yang disintesis oleh tumbuhan, mikroba atau hewan melewati proses biosintesis yang digunakan untuk menunjang kehidupan namun tidak vital[10]. Mikroba dan tumbuhan baik darat maupun laut tersebut juga merupakan salah satu sumber utama bahan obat[10]. Salah satunya adalah tanaman hias bunga brondong (*Hydrangea macrophylla*). Tanaman ini memiliki beberapa senyawa aktif yang berpotensi sebagai obat[3], ekstrak aseton kelopak bunga tanaman hias bunga brondong mengandung senyawa 2,6-Dimethoxy-1,4-Benzoquinone yang memiliki aktivitas sebagai penghilang bau metil mercaptan. Ekstrak metanol daun tanaman hias bunga brondong mengandung senyawa Thunberginol A, Thunberginol B dan Thunberginol F

yang memiliki aktivitas sebagai antialergi dan antimikroba terhadap bakteri mulut yaitu bakteri *Bacteroides melaninogenicus* dan *Fusobacterium nucleatum*[13]. Ekstrak air daun dan tunas tanaman hias bunga brondong mengandung campuran senyawa febrifugin dan isofebrifugin yang mempunyai aktivitas antimalaria tetapi memberikan efek toksik[4]. Bagian daun tanaman hias bunga brondong mengandung senyawa asam hidrangeat yang memiliki bioaktivitas sebagai antidiabetes[14]. Ekstrak metanol daun dan batang tanaman hias bunga brondong mengandung senyawa glikosida sianogenik, *Hydracyanosides* A, B, dan C[7]. Ekstrak etanol tanaman hias bunga brondong mengandung senyawa glukosida sianogenik yaitu senyawa A [(2R)-2-(β-D-glukopiranosiloksi)-2-(3,4-dimetoksi-fenil)] dan senyawa B [(2R)-2-(α-D-glukopiranosil(1→6)-β-D-glukopiranosiloksi)-2-(3-hidroksi-4-metoksi fenil)][12].

Tanaman hias bunga brondong mengandung senyawa *Hydrangeamines* A dan *Hydrangeamines* B[6]. Ekstrak air daun tanaman hias bunga brondong menunjukkan adanya aktivitas antiinflamasi yang terbukti menghambat aktivasi dari lipopolisakarida[1]. Daun *H. macrophylla* mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu terpenoid/steroid, flavonoid dan alkaloid, sedangkan pada bagian kuncup bunga tanaman ini mengandung senyawa metabolit sekunder terpenoid/steroid, flavonoid, tanin dan alkaloid. Fraksi alkaloid dari ekstrak metanol dari daun tanaman ini lebih aktif dibandingkan dari fraksi alkaloid dari ekstrak metanol bagian kuncupnya karena menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> <0,1 ppm dan 1,971 ppm terhadap sel Murine Leukemia P388 dan berpotensi sebagai antikanker sedangkan pada fraksi non alkaloid dari ekstrak metanol kuncup tanaman ini lebih aktif dibandingkan dari fraksi non alkaloid dari ekstrak metanol daunnya karena menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> 14,425 ppm dan 18,45 ppm terhadap sel *Murine* Leukemia P388 sehingga pada fraksi non alkaloid pada tanaman *H. macrophylla* juga dapat berpotensi sebagai antikanker[8]. Bagian daun tanaman hias bunga brondong mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu terpenoid/steroid, flavonoid, fenolat, dan alkaloid, serta senyawa yang berhasil diisolasi dari daun tanaman ini yaitu β-sitosterol yang termasuk senyawa metabolit sekunder golongan steroid dan senyawa metabolit sekunder golongan fenolik yaitu (±)-hidrangenol sedangkan isolasi senyawa non polar belum dilakukan[9]. Penelitian Zhang (2007) menyatakan bahwa senyawa hidrangenol daun tanaman hias bunga brondong dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dan asam lemak. Penelitian Zhang (2009) menyatakan bahwa senyawa asam

hidrangeat dari daun tanaman hias bunga brondong dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah, trigliserida, dan asam lemak bebas. Oleh karena itu dilakukan isolasi dan uji aktivitas antidiabetes dari ekstrak *n*-heksana dari bunga brondong sehingga dapat menambah pustaka kandungan senyawa metabolit sekunder dari ekstrak *n*-heksana tanaman hias bunga brondong dan dapat dikembangkan sebagai sediaan fitofarmaka yang multiguna.

## II. METODE

### A. Fraksinasi Ekstrak *n*-Heksana dengan menggunakan Metode Kromatografi Cair Vakum (KCV)

Satu set alat KCV dibersihkan, dikeringkan dan dirangkai. Silika Gel 60 G dikemas kering dalam kolom kromatografi dalam keadaan vakum dengan perbandingan sampel dan silika (1:20). Kemudian 20 gram ekstrak pekat non alkaloid dilarutkan dengan 100 mL aseton dan kemudian diimpregnasi ke dalam Silika Gel 60 dengan perbandingan (1:2), sampel yang telah diimpregnasi kemudian ditempatkan di atas padatan pendukung silika, ditekan dan dipadatkan. Kemudian dilakukan elusi dengan pelarut *n*-heksana 100%, kemudian dengan variasi eluen *n*-heksana : etil asetat yang bergradien kepolarannya sampai dengan etil asetat 100%, kemudian dengan aseton 100% dan terakhir dielusi dengan metanol 100%, kolom divakum sampai kering pada setiap pengumpulan fraksi.

### B. Fraksinasi Fraksi F dengan Metode Kromatografi Cair Vakum (KCV)

Satu set alat KCV dibersihkan, dikeringkan dan dirangkai. Kemudian sebanyak 3,0496 gram ekstrak pekat non alkaloid dilarutkan dengan 20 mL aseton dan kemudian diimpregnasi ke dalam Silika Gel 60 dengan perbandingan (1:2), sampel yang telah diimpregnasi kemudian ditempatkan di atas padatan pendukung silika, ditekan dan dipadatkan. Kemudian dilakukan elusi dengan pelarut *n*-heksana 100%, kemudian dengan variasi eluen *n*-heksana : etil asetat yang bergradien kepolarannya sampai dengan etil asetat 100%, kemudian dengan aseton 100% dan terakhir dielusi dengan metanol 100%, kolom divakum sampai kering pada setiap pengumpulan fraksi.

### C. Fraksinasi Fraksi F5 dengan Metode Kromatografi Gravitasi

Satu set alat kromatografi gravitasi dibersihkan, dikeringkan dan dirangkai. Kemudian sebanyak 0,1295 gram fraksi F5 dilarutkan dengan 20 mL *n*-heksana 100% dan kemudian diimpregnasi ke dalam Silika Gel 60 dengan perbandingan (1:2), sampel yang telah diimpregnasi kemudian ditempatkan di atas padatan pendukung silika. Kemudian dilakukan elusi dengan pelarut *n*-heksana : etil asetat dengan perbandingan (9:1) dan yang terakhir dielusi dengan metanol 100%.

### D. Uji Bioaktivitas Antidiabetes

Metode yang digunakan untuk uji aktivitas antidiabetes adalah metode Fuwa (1954) yaitu : substrat berupa larutan

pati 0,1% dibuat dengan cara sebanyak 0,05 gram pati diencerkan dalam 50 mL aquades kemudian ditambahkan KI sebanyak 1 gram yang sudah dilarutkan dalam 50 mL aquades. Larutan *Iodine* ( $I_2$ ) dibuat yaitu 0,5 gram  $I_2$  dalam 50 mL aquades. Pati sebanyak 100  $\mu$ L 0,1% ditambahkan saliva 50  $\mu$ L dan ekstrak 1% dalam 50 ml. Kemudian campuran diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C, setelah dilakukan inkubasi campuran dihentikan reaksi dengan ditambahkan larutan HCL 1 M sebanyak 100  $\mu$ L, larutan *Iodine* sebanyak 100  $\mu$ L, dan aquades sebanyak 1600  $\mu$ L. Kemudian campuran diukur absorbansinya pada panjang gelombang 600 nm menggunakan spektroskopi UV-Vis

## III. HASIL DAN DISKUSI

### A. Elusidasi Struktur

Hasil analisis spektrum ultraviolet isolat F5-a memperlihatkan adanya serapan pada (MeOH) isolat F5-a menggunakan panjang gelombang 204 nm dengan absorbansi 0,318 menunjukkan serapan dari gugus kromofor karbonil (keton atau aldehid) yang mempunyai elektron sunyi. Adanya gugus heteroatom (gugus yang mengandung electron sunyi) yang terikat pada posisi  $\alpha$  dari gugus keton dan aldehid akan menyebabkan terjadinya pergeseran serapan maksimum ke panjang gelombang yang lebih pendek, hal ini disebabkan adanya efek induksi dan resonansi. Disamping itu adanya substituen heteroatom tersebut akan berpengaruh pada perubahan energi pada keadaan dasar dan tereksitasi yaitu transisi  $n \rightarrow \pi$ [11].

Adanya gugus karbonil (keton) didukung dengan adanya vibrasi C=O pada bilangan gelombang 1726,29  $cm^{-1}$ . Data spektrum IR senyawa hasil isolasi menunjukkan adanya serapan pada daerah 1170, 1377, 1469, 1726, 2850, 2920, 3255  $cm^{-1}$ . Adanya serapan melebar pada daerah bilangan gelombang 3255,84  $cm^{-1}$  yang diduga serapan dari gugus -OH *stretching* terikat. Dugaan ini diperkuat dengan munculnya serapan pada daerah bilangan gelombang 1170,79  $cm^{-1}$  yang merupakan serapan dari gugus C-O alkohol. Serapan tajam pada daerah bilangan gelombang 2920,23  $cm^{-1}$  dan 2850,79  $cm^{-1}$  diduga serapan dari gugus C-H alifatik ( $CH_3$  dan  $CH_2$  *stretching*). Dugaan ini didukung oleh adanya gugus  $CH_2$  bending dan  $CH_3$  bending yang ditandai dengan munculnya puncak berintensitas tajam pada daerah bilangan gelombang 1469,76  $cm^{-1}$  dan 1377,17  $cm^{-1}$ . Gugus keton (C=O) terindikasi muncul dengan adanya puncak pada daerah bilangan gelombang 1726,29  $cm^{-1}$ . Hal ini didukung dengan tidak adanya dua pita regang karakteristik (tepat dikanan pita C-H alifatik) pada 2820-2900  $cm^{-1}$  dan 2700-2780  $cm^{-1}$ .

Spektrum  $^1H$ -NMR isolat F5-a menunjukkan pergeseran kimia  $\delta H$ (ppm) 0,7-5,5. Data pergeseran tersebut menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki proton (H) pada karbon alifatik atau siklik tapi bukan aromatis. Hal ini didukung oleh tidak ditemukannya pergeseran kimia  $\delta H$ (ppm) 7-9 yang merupakan daerah proton yang terikat pada karbon aromatis (Supratman, 2010).  $^1H$ -NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  5,23 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 3,49 (d,  $J = 4,9$  Hz, OH), 3,21 (m, 1H), 2,03 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 1,25 (s, 12H), 1,01 (d,  $J = 24,3$  Hz, 5H), 0,89 (d,  $J = 3,5$  Hz, 3H), 0,81 (d,  $J = 4,7$  Hz, 5H), 0,76 (d,  $J = 4,8$  Hz, 3H). Hasil data spektrum  $^1H$ -

NMR memiliki jumlah 32 proton. Dari data <sup>1</sup>H-NMR terdapat pergeseran kimia yang khas untuk proton olefin (proton yang terikat pada C=C) yang tersubstitusi pada cincin siklik yakni pada pergeseran δH(ppm) 5,23 (d, J = 6,1 Hz, 1H). Terlihat adanya sinyal proton metin pada δ 3,21 (m, 1H) yang diduga merupakan proton metin yang terikat pada C yang mengikat –OH yang terkopling dengan dua proton tetangganya dan juga terkopling dengan proton dari gugus –OH sehingga muncul sebagai puncak multiplet. Pada pergeseran 0,5-1,1 ppm menunjukkan adanya empat puncak *doublet* yaitu merupakan gugus fungsi metil dan saling berdekatan tetapi untuk mengetahui kedudukan keempat metil tersebut harus dilakukan HMBC. Dari hasil analisis data spektrum <sup>1</sup>H-NMR isolat F5-a diduga merupakan ciri khas dari golongan senyawa terpenoid jenis seskuiterpen yang tersubstitusi gugus hidroksi.

### B. Uji Aktivitas Antidiabetes

Digunakan dua blanko yaitu kontrol positif (pati dengan *α-amylase*) dan kontrol negatif (pati tanpa *α-amylase*). Kontrol positif dibuat untuk mengetahui banyaknya pati dalam campuran dengan adanya enzim *α-amylase* sedangkan kontrol negatif untuk mengetahui banyaknya pati dalam campuran tanpa adanya enzim *α-amylase*. Metode ini didasarkan pada berkurangnya substrat pati yang terhidrolisis dan menghasilkan warna biru setelah penambahan *iodine*. Warna tersebut akan menyerap cahaya monokromatis pada λ maks 600 nm[2].

Table 1. Hasil Pengujian Antidiabetes Menggunakan Metode Fuwa(1954)

Sampel	Absorbansi sampel dengan <i>α-amylase</i> (nm)	Absorbansi sampel tanpa <i>α-amylase</i> (nm)	Aktivitas Spesifik <i>α-amylase</i> (U/mL)	Persentase <i>α-amylase</i>	Persentase Inhibisi
Blanko	0,565	0,630	0,0413	100	0
Ekstrak <i>n</i> -heksana	0,390	0,391	0,0010	2,42	97,58
Ekstrak metanol	0,403	0,68	0,1629	394,43	-294,43

Data tersebut didasarkan pada hasil perhitungan yaitu :

#### a. Aktivitas Spesifik Enzim

$$\text{a) Blanko} : = \frac{0,630 - 0,565}{0,630} \times 0,1 \times 4 = 0,0413 \text{ U/mL}$$

$$\text{b) Ekstrak } n\text{-heksana} : = \frac{0,391 - 0,390}{0,391} \times 0,1 \times 4 = 0,0010 \text{ U/mL}$$

$$\text{c) Ekstrak metanol} : = \frac{0,680 - 0,403}{0,680} \times 0,1 \times 4 = 0,1629 \text{ U/mL}$$

#### b. Persentase Enzim

$$\text{a) Blanko} : 100$$

$$\text{b) Ekstrak } n\text{-heksana} : \frac{0,0010}{0,0413} \times 100 = 2,42 \%$$

$$\text{c) Ekstrak metanol} : \frac{0,1629}{0,0413} \times 100 = 394,43 \%$$

#### c. Persentase Inhibisi :

$$\text{a) Blanko} : 0$$

$$\text{b) Ekstrak } n\text{-heksana} : 100 - 2,42 = 97,58 \%$$

$$\text{c) Ekstrak metanol} : 100 - 394,43 = 294,43 \%$$

Semakin sedikit produk yang dihasilkan maka semakin aktif ekstrak dalam aktivitas antidiabetesnya karena ekstrak menghambat aktivitas enzim *α-amylase* sehingga tidak dapat bereaksi dengan substrat *amylum*. Ekstrak yang paling aktif adalah ekstrak yang menunjukkan persentase inhibisi paling besar. Inhibisi pada ekstrak *n*-heksana enzim *α-amylase* mempunyai persentase yang tinggi dengan persentase enzim sebesar 97,58%. Hal ini menunjukkan bahwa ada pati yang dihidrolisis oleh enzim yang didukung dengan nilai absorbansi sampel sebesar 0,390 ppm yang tidak melebihi nilai absorbansi blanko yaitu 0,565 ppm. Sedangkan pada ekstrak metanol nilai persentase enzim *α-amylase* melebihi 100% yaitu sebesar 394,82% dan juga nilai absorbansi sampel melebihi nilai absorbansi blanko, hal ini memungkinkan pati terhidrolisis oleh enzim. Ekstrak *n*-heksana dari daun tanaman hias bunga brondong mempunyai nilai inhibisi yang paling besar dalam menghambat enzim *α-amylase* disebabkan karena pada ekstrak ini mengandung senyawa-senyawa aktif yang berpotensi dalam menghambat aktivitas *α-amylase*. Seperti senyawa hidrangenol dari daun tanaman hias bunga brondong yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dan asam lemak[15], senyawa asam hidrangeat dari daun tanaman hias bunga brondong dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah, trigliserida, dan asam lemak bebas[14].

## IV. KESIMPULAN

Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam isolat F5-a dari ekstrak *n*-heksana daun tanaman hias *H. macrophylla* diduga senyawa golongan terpenoid jenis seskuiterpen. Ekstrak *n*-heksana daun tanaman hias bunga brondong memiliki aktivitas antidiabetes dengan nilai inhibisi 97,52% terhadap enzim *α-amylase* dan ekstrak metanol daun tanaman hias bunga brondong memiliki nilai inhibisi sebesar -294,43 yang menunjukkan tidak adanya aktivitas antidiabetes.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada LPPM Unjani dan kelompok peneliti kimia organik bahan alam, program studi kimia Unjani.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Dilshara, G. M., Jayasooriya, T. P. G. R., Lee, S., Jeong, B. J., Seo, T. Y., Choi, H. Y., Jeong, J., Jang, P. Y., Jeong, Y., Kim, G. 2013. Water Extract of Processed *Hydrangea macrophylla* (Thunb.) Ser. Leaf Attenuates the Expression of Pro-Inflammatory Mediators by Suppressing Akt-mediated NF-κB Activation. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 35: 311-319
- [2] Fuwa, H. 1954. A new method for microdetermination of amylase activity by the use of amylose as the substrate. *The Journal of Biochemistry* 41: 584-60
- [3] Harasawa, A. dan Tagashira, A. 1994. Isolation of 2,6-Dimethoxy 1,4-Benzoquinone from *Hydrangea* (*Hydrangea macrophylla* Seringe var. *otaksa* Makino) and Its Deodorant Activity against Methyl Mercaptan. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 58 (11): 2073-2074.
- [4] Ishih. A., Miyase. T., Suzuki. T., Muregi. W.F., dan Terada. M. 2006. Seasonal variation in the content of a febrifugine and isofebrifugine alkaloid mixture in aerial parts of *Hydrangea macrophylla* var. *Otaksa*, with special reference to its antimalarial activity. *J Nat Med.*, 61:213-216.

- [5] Lestari, G. dan Kencana, P. I. 2015. Tanaman Hias Lanskap. Penerbar Swadaya. Jakarta. pp. 3. Leukemia P388. Prosiding dan diposterkan dalam simposium KBA XXI 2013 yang diselenggarakan oleh Universitas Hasanudin dan HKBAI, Makasar 3-5 September 2013. pp. 1-5
- [6] Liu, J., Nakamura, S., Matsuda, H., dan Yoshikawa, M. 2013. Hydrangeamines A and B, Novel Polyketide-type Pseudoalkaloid-Coupled Secoiridoid Glycosides from the Flowers of *Hydrangea macrophylla* var. *Thunbergii*. *Tetrahedron Letters* 54 : 32-34.
- [7] Nakamura, S., Wang, Z., Xu, F., Matsuda, H., Wu, L., dan Yoshikawa, M. 2009 The absolute stereostructures of cyanogenic glycosides, hydracyanosides A, B, and C, from the leaves and stems of *Hydrangea macrophylla*. *Tetrahedron Letters* 50: 4639-4642.
- [8] Novasa, K., Agustini, M. D., Fatmawati, R., Permadi, K., dan Mulyasari, S.N. 2013. Bioaktivitas Ekstrak dan Fraksi dari Daun dan Kuncup Bunga Tanaman Hias *Hydrangea macrophylla* (Thunb) Terhadap Sel Murine Leukemia P388. Prosiding dan diposterkan dalam simposium KBA XXI 2013 yang diselenggarakan oleh Universitas Hasanudin dan HKBAI, Makasar 3-5 September 2013. pp. 1-5.
- [9] Rengganis, F. 2016. Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder dari Fraksi Non Alkaloid Daun Tanaman Bunga Brondong (*Hydrangea macrophylla*). Skripsi. Jurusan Kimia UNJANI. Cimahi. pp. 37-64.
- [10] Saifudin, A. 2014. Senyawa Alam Metabolit Sekunder Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian Ed.-1. Penerbit Deepublish. Yogyakarta. pp. 39.
- [11] Supratman, U. 2010. Elusidasi struktur Senyawa Organik. Widya Padjadjaran. Bandung. pp. 11, 20-24, 70, 120, 260.
- [12] Yang, C., Wang, Z., Zhu, D., Yu, Y., Lei, T., dan Liu, Y. 2012. Two New Cyanogenic Glucosides from the Leaves of *Hydrangea macrophylla*, *Molecules* 17: 5396-5403.
- [13] Yoshikawa, M., Harada, E., Naitoh, Y., Inoue, K., Matsuda, H., Shimoda, H., Yamahara, J., dan Murakami, N. 1994. Development of Bioactive Functions in *Hydrangea Dulcis Folium*. III.1) On the Antiallergic and Antimicrobial Principles of *Hydrangea Dulcis Folium*. (1). *Thunberginols A, B, and F*. *Chem. Pharm. Bull* 42(11): 2225-2230.
- [14] Zhang, H., Matsuda, H., Yamashita, C., Nakamura, S., dan Yoshikawa, M. 2009. Hydrangeic acid from the processed leaves of *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii* as a new type of anti-diabetic compound. *European Journal of Pharmacology* 606: 255-261.
- [15] Zhang, H. et al. 2007. New type of anti-diabetic compounds from the processed leaves of *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii* (*Hydrangea Dulcis Folium*). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17: 4972-4976.