UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL PROPOLIS PADA MENCIT PUTIH JANTAN GALUR *Balb /C* DENGAN INDUKSI ALOKSAN

Indah Kurnia Utami
Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu

Email : indahkurnia.utami@gmail.com

ABSTRACT

Propolis is a natural substance produced by honey bee. Propolis contains flavonoids that has antidiabetic effect. This study aims to determine the effect of ethanol extract of propolis in lowering blood sugar level and to know the effective dose of ethanol extract of propolis to lowering blood sugar level on Balb/C strain mice induced with alloxan. Mice were divided into five treatment groups, each contain 5 mice. Group I was given 0.013 mg glibenclamide as positive control and group II was given 0.5% CMC as negative control. Group I, II, III, were given various dose of ethanol extract of propolis 5.6 mg/20 g, 8.4 mg/20 g, and 11.2 mg/20 g respectively. All groups were induced by alloxan on day 0 (after 16 hours of acclimatization) by intra peritoneal injection. Blood sugar level was measured on day 3, 6, 9 and 12. Statistical analysis results showed that there was no different meaning of the ethanol extract of propolis in lowering blood sugar level at the dose of 5.6 mg/20 g BW, 8.4 mg/20 g BW and 11.2 mg/20 g BW. Dose of ethanol extract of propolis 5.6 mg/20 g BW was the most effective in lowering blood sugar level on Balb/C strain male white mice induced with alloxan.

Key words: *propolis, glibenclamide, antidiabetic*

ABSTRAK

`Propolis merupakan substansi alami yang diproduksi oleh lebah madu. Propolis mengandung Flavonoid yang berfungsi sebagai antidiabetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol propolis lebah madu dalam menurunkan kadar gula darah dan mengetahui dosis ekstrak etanol propolis yang efektif untuk menurunkan kadar gula darah pada mencit galur *Balb/C* yang diinduksi aloksan. Mencit dibagi 5 kelompok perlakuan, masing-masing 5 ekor mencit. Kelompok I diberikan kontrol positif (Glibenklamid) dengan dosis 0,013 mg dan kelompok II diberi CMC 0,5% sebagai kontrol negatif. Kelompok I, II, III, diberikan dosis berturut-turut 5,6 mg/20 g BB mencit, 8,4 mg/20 g BB mencit dan 11,2 mg/20 g BB mencit. Semua kelompok diinduksi aloksan pada hari ke-0 (setelah 16 jam aklimatisasi) secara intra peritoneal. Pemeriksaan kadar gula darah dilakukan pada hari ke-3, 6, dan 9. Dari hasil analisa statistik ekstrak etanol propolis 5,6 mg/20 g BB, 8,4 mg/20 g BB dan 11,2 mg/20 g BB tidak ada beda makna. Sehingga pada dosis 5,6 mg/20 g BB mempunyai efek sebagai antidiabetik yang paling efektif menurunkan kadar gula darah pada mencit putih jantan galur *Balb/C* induksi aloksan.

Kata kunci : propolis, glibenklamid, antidiabetik

PENDAHULUAN

Diabetes Melitues (DM) merupakan sekelompok kelainan heterogen yang ditandai oleh kenaikan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia. Sedangkan gangguan metabolisme secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Faktor pencetus penyakit diabetes melitus, antara lain : pola makan yang saat ini menjadi trend seperti mengkonsumsi makanan siap saji, minuman ringan dengan kadar glukosa tinggi dan kurang olahraga. Selain itu karena kesibukan kerja, kebiasaan di depan TV dan komputer dalam waktu yang lama sambil mengkonsumsi makanan ringan menyebabkan orang malas untuk bergerak sehingga orang cenderung mengalami kegemukan, sehingga hal ini dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus (Smeltzer 2001).

Menurut laporan McCarty dan Zimmet (1994), terdapat minimal 110,4 juta penderita diabetes di dunia dengan prevalensi 1,2-22,0% untuk orang dewasa. Hasil studi *Global Project For Diabetes Epidemic* menunjukkan angka penderita DM tipe 2 di dunia pada tahun 2000 sebanyak 151 juta. Berdasarkan data WHO tahun 2011 jumlah penderita diabetes melitus di dunia 200 juta jiwa, Indonesia menempati urutan ke empat terbesar dalam jumlah penderita diabetes melitus di dunia. Pada tahun 2011, terdapat sekitar 5,6 juta penduduk Indonesia yang mengidap diabetes

Penelitian tentang obat bahan alam sampai proses pengujian praklinik yang bahkan telah sampai pada uji klinik meningkatkan penggunaan bahan obat alam sebagai alternatif dalam pengobatan (Usia 2008). Salah satu bahan alami sebagai alternatif pengobatan yang diketahui aman dan pilihan yang efektif adalah propolis (Galvao *et al* 2007). Pemanfaatan produk lebah di Indonesia belum begitu berkembang meskipun Indonesia berpotensi menjadi lahan budi daya lebah madu, sehingga diperlukan berbagai penelitian yang mengkaji komponen dan efek dari berbagai produk lebah termasuk propolis yang berasal dari Indonesia (Suranto 2007).

Berdasarkan hasil penelitian terhadap propolis, diketahui propolis memilki lebih dari 300 unsur aktif. Keseluruhan unsur aktif tersebut bekerja secara bersamaan pada tubuh pasien untuk menyembuhkan penyakit yang diderita pasien. Flavonoid, senyawa tersebut diduga mempunyai efek sebagai antidiabetik yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. Flavonoid merupakan senyawa golongan fenol yang salah satu fungsinya sebagai penghambat aldose

reduktase yang menyebabkan adanya efek antidiabetik (Robinson 1995).

Ekstrak etanol propolis memberikan terapi nyata dalam pencegahan diabetes dan profil dislipidemia. Ini merupakan efek utama yang disebabkan sifat antioksidan seperti yang ditunjukkan oleh dampak pendinginan yang signifikan terhadap tingkat peroksidasi lipid bersama, yaitu adanya peningkatan sistem pertahanan antioksidan dalam jaringan pankreas (El-sayed *et al*. 2009).

METODE

A. Bahan dan alat percobaan

1. Bahan

Bahan sampel yang digunakan adalah propolis lebah madu yang berwana cokelat yang diambil dari peternakan Boyolali, Jawa Tengah.

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 70% sebagai bahan penyari, aloksan, larutan fisiolagis (NaCl 0,9%), larutan CMC 0,5%, aquadest. Sedangkan untuk bahan uji kualitatif adalah asam sulfat, asam asetat, serbuk Mg, HCl pekat, etanol, amil alkohol.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi alat untuk membuat ekstrak botol kaca cokelat, corong *buchner*, kompor gas, wajan, sudip, kain flanel, thermometer, alat gelas lain yang digunakan seperti gelas ukur, gelas beaker, batang pengaduk, cawan penguap. Alat yang digunakan untuk untuk mengukur kadar gula darah tikus seperti glukosa meter, *glucose strip test*. Alat untuk pengambilan darah tikus digunakan pipa kapiler, timbangan tikus dan alat-alat gelas, jarum suntik bentuk bola/ kanula.

Alat yang digunakan untuk uji farmakologi seperti spuit injeksi. Alat untuk uji kualitatif seperti tabung reaksi, pipa kapiler.

B. Jalannya Penelitian

1. Pengambilan sampel

Pengambilan sampel propolis lebah madu diambil dari peternakan lebah madu di Boyolali, Jawa Tengah. Propolis dipotong tipis-tipis.

2. Pembuatan ekstrak etanol propolis lebah

Proses pembuatan ekstrak propolis lebah dilakukan dengan teknik maserasi. Propolis dipotong tipis-tipis, kemudian dimaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% (Mawardi *et al.* 2002; Sabir 2005).

Campuran bahan disimpan selama 7 hari pada ruangan yang tidak terkena sinar matahari dengan dikocok kuat sebanyak beberapa kali tiap hari (Susilo 2007).

Tahap selanjutnya dilakukan penyaringan dengan corong *buchner* dan kain flanel untuk memisahkan filtrat dari ampas ke dalam gelas beaker. Hasil

filtrasi (penyaringan) yang didapat dipanaskan menggunakan penangas air dengan suhu stabil kurang dari 60^{o}C sehingga diperoleh ekstrak propolis yang konsistensinya kental (Mawardi *et al.* 2002; Sabir 2005).

3. Pengeringan bahan

Uji pengeringan pada propolis dapat dihitung berdasarkan bobot basah propolis di kurangi bobot kering setelah di oven pada suhu 37^{o}C selama 1 hari.

4. Uji kandungan lembab

Uji kandungan lembab pada propolis dapat dihitung berdasarkan bobot penyusutan bahan yang dilakukan dengan alat *moisture balance*. Alat dipanaskan terlebih dahulu selama kurang lebih 10 menit. Letakkan 2 g ekstrak ke atas wadah aluminium secara merata. Temperatur alat pada suhu 105^{o}C, lalu alat dinyalakan. Catat nilai yang terbaca pada alat.

5. Uji bebas alkohol ekstrak etanol propolis

Ekstrak etanol propolis yang diperoleh dilakukan uji bebas alkohol dengan cara ekstrak ditambah asam asetat ditambah asam sulfat dipanaskan hingga tidak terbentuk bau ester khas alkohol.

6. Identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol propolis

Identifikasi flavonoid. Ekstrak kental yang diperoleh dilarutkan dengan etanol kemudian larutan tersebut diuji secara kualititatif flavonoid. Larutan uji sebanyak 1 ml ditambahkan serbuk Mg, 2 ml larutan alkohol dan larutan HCL (1:1) dan pelarut amil alkohol, campuran ini dikocok kuat dan dibiarkan memisah. Reaksi positif ditunjukkan adanya warna merah atau kuning jingga pada lapisan amil alkohol.

Identifikasi minyak atsiri. Identifikasi minyak atsiri ekstrak etanol propolis dilakukan dengan penambahan pereaksi sudah III akan berwarna merah homogen (Stahl 1985).

7. Pembuatan Larutan Uji

Larutan CMC. Larutan CMC konsentrasi 0,5% dibuat dengan cara 0,5 gram CMC dilarutkan dengan aquadest hingga volume 100 ml.

Larutan garam fisiologis. Larutan garam fisiologis 0,9 % dibuat dengan cara 0,9 g NaCl dilarutkan dengan aquadest hingga volume 100 ml.

Larutan aloksan monohidrat. Larutan aloksan monohidrat konsentrasi 1% dibuat dengan cara melarutkan 1 gram aloksan monohidrat dalam larutan garam fisiologis pada volume 100 ml.

8. Penentuan dosis

Volume maksimal larutan uji yang dapat diberikan pada mencit dengan berat badan 20 gram secara oral sebesar 1,0 ml.

Dosis glibenklamid. Dosis glibenklamid dihitung dari dosis lazim yang dikonversikan ke dalam dosis eksternal.

Dosis terapi glibenklamid untuk manusia 70 kg adalah 5 mg. Faktor konversi manusia dengan berat badan 70 kg ke mencit dengan berat badan 20 gram adalah 0,0026.

Dosis ekstrak etanol propolis. Dosis ekstrak etanol propolis pada tikus digunakan dosis 200 mg/kg BB tikus (El-Sayed *et al* 2009). Mencit dengan berat badan 20 g dosisnya 5,6 mg/20 g. Variasi dosis yang digunakan adalah 5,6 mg/20 g BB, 8,4 mg/20 g BB dan 11,2 mg/20 g BB

Dosis aloksan monohidrat. Dosis aloksan yang digunakan untuk membuat diabetes pada mencit sebesar 3 mg/ kg BB.

9. Perlakuan hewan uji

Dua puluh lima ekor mencit jantan yang telah memenuhi syarat dibagi secara acak menjadi 5 kelompok yang sama banyak. Semua hewan dipelihara dalam kondisi yang sama, sebelum digunakan mencit percobaan terlebih dahulu diadaptasikan dengan lingkungan penelitian, dan dipuasakan makan selama 16 jam dan air minum tetap diberikan. Perlakuan yang diberikan pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut :

Kelompok I: kontrol positif (Glibenklamid)

Kelompok II : kontrol negatif (CMC 0,5%)

Kelompok III : ekstrak etanol 70% propolis (5,6 mg/20 g BB)

Kelompok IV : ekstrak etanol 70% propolis (8,4 mg/20 g BB)

Kelompok V : ekstrak etanol 70% propolis (11,2 mg/20 g BB)

10. Prosedur uji antidiabetes dengan induksi aloksan

Mencit yang telah ditimbang dan dikelompokkan, dipuasakan terlebih dahulu selama 16 jam. Prosedur pengukuran kadar glukosa darah sebagai berikut : Pada hari pertama dilakukan pengambilan darah awal sebelum mencit diberi perlakuan. Kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah awal (T_0). Pada hari itu juga diberikan larutan aloksan monohidrat 3 mg/20 g BB mencit secara i.p. Setelah 3 hari diinduksi dengan larutan aloksan, diambil darahnya (T_1). Lalu masing-masing kelompok diberi suspensi CMC Na 0,5% (kontrol -), Glibenklamid 0,013mg/20 g BB (kontrol +), ekstrak etanol 70% propolis 5,6 mg/20 g BB mencit, ekstrak etanol 70% propolis 8,4 mg/20 g BB mencit, ekstrak etanol 70% propolis 11,2 mg/20 g BB mencit secara oral setiap hari pada pagi hari. Larutan uji diberikan selama 9 hari, pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke 3, 6 ,9 dan 12 setelah pemberian larutan uji selanjutnya diukur

kadar gula darah setelah perlakuan. Sampel darah diambil dari mata mencit dengan cara menusukkan pipa kapiler pada mata hewan coba, kemudian darah diteteskan pada strip glukometer dan dimasukkan dalam glukometer untuk dibaca kadar glukosanya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil identifikasi kandungan ekstrak etanol propolis

No	Perlakuan	Hasil	Pustaka(Anonim 1995)	Kesimpulan
1.	1 g ekstrak + serbuk Mg + 2 ml alkohol + HCL (1:1) + amil alkohol	Jingga	Merah /kuning jingga pada lapisan amil alkohol Terbentuk warna biru	Flavonoid (+)
2.	0,5 ml ekstrak + pereaksi sudan III	Homogenitas merah	Terbentuk warna merah homogen	Minyak atsiri (+)
3.	Ekstrak diuapkan	Lapisan tipis vernis	Bila di uapkan meninggalkan sisa yang berupa lapisan tipis seperti vernis.	Resin (-)

Tabel 2. Rata-rata persen penurunan kadar gula darah kombinasi ekstrak etanol 70%

kelompok	Rata-rata kadar glukosa setelah 3 hari induksi aloksan (mg/dl) T_1	Rata-rata kadar glukosa setelah perlakuan pada hari ke 3 (mg/dl) T_2	% penurunan hari ke 3	Rata-rata kadar glukosa setelah perlakuan pada hari ke 6 (mg/dl) T_3	% penurunan hari ke 6	Rata-rata kadar glukosa setelah perlakuan pada hari ke 9 (mg/dl) T_4	% penurunan hari ke 9
I (glibenklamid)	209,4	184,4	11,94	150,2	28,27	116,4	44,41
III 5,6 mg/20 g	213,8	179,8	15,9	146,6	31,43	116,2	45,65
IV 8,4 mg/20 g	204,6	159,4	22,09	139,6	31,76	106,8	47,8
V 11,2 mg/20 g	195,8	174,4	10,93	142	27,47	119,2	39,12

Hasil uji organoleptis pada penelitian ini adalah berbentuk gumpalan, berwarna cokelat, agak berbau resin dan sedikit berasa seperti dammar. Berdasarkan pustaka Farre *et al.* 2004 maka dapat disimpulkan bahwa propolis yang digunakan merupakan propolis dengan kualitas sedang.

Hasil susut pengeringan propolis

Propolis yang telah dipotong-potong dan di bersihkan sebanyak 299,207 gram dikeringkan dalam oven pada suhu 37^{o}C selama 1 hari sehingga diperoleh propolis kering sebanyak 279,201 gram. Presentase rendemen bobot kering terhadap bobot basah propolis adalah sebesar 93,31%

Hasil identifikasi kandungan ekstrak etanol propolis

Berdasarkan tabel 1 hasil uji dari perlakuan pertama 1 g ekstrak+serbuk Mg+2 ml alkohol+HCL (1:1)+amil alkohol didapatkan hasil warna jingga yang artinya memiliki kandungan flavanoid. Hasil uji dari perlakuan kedua, 0,5 ml ekstrak+pereaksi sudan III didapatkan

hasil homogenitas merah yang artinya memiliki kandungan minyak atsiri. Dan yang terakhir perlakuan ketiga esktrak propolis di uapkan dan didapatkan hasil lapisan tipis vernis yang artinya memiliki resin.

Hasil pengukuran kadar gula darah

Penetapan kadar gula darah dilakukan dengan menggunakan alat Glukometer. Data kuantitatif rata-rata hasil pengukuran penurunan kadar gula darah pada berbagai kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 2. Berdasarkan hasil pengukuran kadar gula darah pada tabel 2 menunjukkan rata-rata kadar glukosa awal (T_0) pada kelompok kontrol positif 111,6 mg/dl, kelompok kontrol negatif (CMC 0,5%) 114,2 mg/dl, kelompok 5,6 mg/20 g BB sebesar 117,8 mg/dl, kelompok 8,4 mg/20 g BB sebesar 124,2 mg/dl, kelompok 11,2 mg/20 g BB sebesar 98,6 mg/dl.

Setelah pemberian induksi aloksan semua kelompok perlakuan mengalami kenaikan rata-rata kadar glukosa darah menjadi lebih tinggi dari T_0 yaitu pada kelompok kontrol positif 209,4 mg/dl, kelompok kontrol negatif (CMC 0,5%) sebesar 219.8 mg/dl, kelompok 5,6 mg/20 g BB sebesar 213,8 mg/dl, kelompok 1 8,4 mg/20 g BB sebesar 204,6 mg/dl, kelompok 11,2 mg/20 g BB sebesar 195,8 mg/dl. Setelah pemberian induksi aloksan semua kelompok perlakuan mengalami kenaikan rata-rata kadar gula darah menjadi lebih tinggi dari T_0. Hal ini dikarenakan mekanisme dari aloksan monohidrat adalah menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas, sehingga dari masing-masing kelompok perlakuan mengalami kenaikan rata-rata kadar gula darah.

Kontrol negatif (CMC 0,5%) menunjukkan rata-rata kadar gula darah yang tetap tinggi dari saat setelah diinduksi dengan aloksan sampai akhir penelitian (12 hari). Hal ini disebabkan karena pemberian CMC 0,5 % tidak mempunyai pengaruh dalam menurunkan kadar gula darah, sedangkan pada kontrol positif (glibenklamid), menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah dari hari ke 3 sampai hari ke 12 setelah pemberian antidiabetik oral. Hasil pengujian menunjukkan bahwa T_4 menunjukkan hasil yang signifikan dibanding T_1, T_2 dan T_3 . Penurunan kadar gula darah ini disebabkan oleh kontrol positif (glibenklamid) dimana mekanisme kerjanya adalah menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan (*stored insulin*), menurunkan ambang sekresi insulin, dan meningkatkan sekresi insulin sebagai rangsangan glukosa.

Berdasarkan hasil rata-rata pengukuran kadar gula darah kelompok ekstrak etanol propolis (5,6 mg/20 g BB,

8,4 mg/20 g BB, 11,2 mg/20 g BB) memiliki kemampuan menurunkan kadar gula darah. Perbedaan penurunan kadar gula darah dari seluruh kelompok perlakuan dapat pula diketahui dengan melakukan analisis statistik anova satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 %. Pada hari 3, 6, dan 9 setelah pemberian sediaan uji setiap kelompok perlakuan memiliki sig (0,000)<α, maka terdapat perbedaan bermakna dari masing-masing kelompok perlakuan terhadap penurunan kadar gula darah mencit jantan *Balb/C* diabet yang diinduksi aloksan.

Pada hari ke 3, 6, 9 setelah pemberian sediaan uji, ekstrak etanol propolis (5,6 mg/20 g BB, 8,4 mg/20 g BB dan 11,2 mg/20 g BB) tidak ada beda secara nyata dalam menurunkan kadar gula darah, dibanding kontrol positif, tetapi ada beda nyata dengan kontrol negatif, dilihat dari hasil tukey HSD *post hoc test* memiliki sig > 0,05.

Kandungan kimia yang berperan dalam propolis sebagai penurun kadar gula darah yaitu flavonoid. Dalam hal ini flavonoid meningkatkan kelarutan gula darah. Mekanisme aktivitas hipoglikemik karena adanya kandungan senyawa glikosida flavonoid yang terabsorpsi dalam darah dan meningkatkan kelarutan gula darah sehingga mudah untuk diekresikan melalui urin (Chairul *et al.*, 2000).

Selain itu flavonoid menghambat kerusakan oksidatif pada sel pankreas. Terapi dengan flavonoid diduga memiliki mekanisme hipoglikemik melalui inaktivasi radikal bebas hidroksil yang menyerang sel pankreas, sehingga sel dapat mensekresi insulin secara lebih baik. (Okamoto 1996).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diperoleh kesimpulan bahwa:

Pertama, ekstrak etanol propolis dapat menurunkan kadar gula darah mencit putih jantan galur *Balb/C* yang diinduksi aloksan.

Kedua, dari hasil analisa statistik ekstrak etanol propolis 5,6 mg/20 g BB, 8,4 mg/20 g BB dan 11,2 mg/20 g BB tidak ada beda makna. Pada dosis 5,6 mg/20 g BB mempunyai efek sebagai antidiabetik yang efektif menurunkan kadar gula darah pada mencit putih jantan galur *Balb/C* induksi aloksan.

DAFTAR PUSTAKA

Chairul, Y. Jamal, dan Z. Zainul. 2000. Efek Hipoglikemik Ekstrak Herba Meniran *(Phyllanthus niruri L.)* pada Kelinci Putih Jantan. *Berita Biologi* 5 (1): 93-100.

El-sayed el-SM, Abo-salem OM, Aly H A, Mansour AM. 2009. Potential antidiabetic and hypolipidemic effects of propolis extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Pak. J. *Pharm.* Sci. 22(2):168-174.

Farre R, Frasquet I, Sánchez A. 2004. Propolis and Human Health. *Ars pharmaceutica* 45: 38.

Galvao J A, Abreu T. Cruz, G.A.S. Machado, P. Niraldo, A. Daugsch, C.S. Moraes, P. Fort and Y.K. Park. 2007. Biological therapy using Propolis as Nutritional Supplement in Cancer Treatment. *Int. J. Cancer Res*.1:43-53.

Mawardi H, Dalimi L dan Darmosumarto S. 2002. Pengaruh pemberian ekstrak propolis secara aplikasi lokal pada proses pembentukan serabut kolagen pasca pencabutan gigi marmot (*Cavia Cobaya*). *Sains Kesehatan* 15(2):173.

McCarty dan Zimmet 1994. Efek penurunan kadar gula darah ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* l.) pada kelinci yang dibebani glukosa [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Okamoto, H. 1996. Okamoto Model for B-Cell Damage : Recent Advances dalam Lessons from Animal Diabetes VI. Birkhauser.

Robinson T 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi*. Edisi V. Padmawinata K, penerjemah; Bandung: ITB. Hlm 157-158,281-286. Terjemahan dari: *The Organic Constituents Of Higher Plants.*

Sabir A. 2005. Respon inflamasi pada pulpa gigi tikus setelah aplikasi ekstrak etanol propolis (EEP). *Maj Ked Gigi (Dent J).* 38(2): 77-83.

Smeltzer S. 2001. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner Suddarth.* Volume 2 Edisi 8. Jakarta : EGC.

Stahl E. 1985. *Analisa Obat Secara Kromatografi dan Mikroskopi*. Padmawinata K, Sudiro I, penerjemah; Bandung: Penerbit ITB. Terjemahan dari: *Drug analysis by chromatography and microscopy.*

Suranto A. 2007. *Terapi Madu*. Jakarta: Penebar Plus. Hal: 19,82-91.

Susilo B. 2007. Aktivitas antimikroba propolis dari malang Jawa Timur terhadap *Staphylococcus aureus*. *Majalah Kedokteran Tropis Indonesia*. 18(1):72-77.

Usia T. 2008. *Trend penggunaan obat bahan alam*. http://www.ikatanapotekerindonesia.net/pharmacy-news/22-pharmacy-news/433-trend-penggunaan-obat-bahan-alam.html [3 Januari 2012].