

PENGARUH REBUSAN DAUN SIRIH MERAH (*Piper Crocatum*) TERHADAP PENURUNAN KADAR GULA DARAH PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* YANG DIINDUKSI *Alloxan*)

Kusuma Hati¹, Meddy Setiawan², Dian Yuliarta³

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang, Jl. Bendungan Sutami 188 A Sumpersari,
Lowokwaru, Kota Malang, 65145, Indonesia, (0341) 582060

ABSTRAK

Latar Belakang : Pengobatan diabetes mellitus dengan obat anti diabetes sintetis sering menimbulkan efek samping. Untuk itu perlu dikembangkan system pengobatan tradisional sebagai alternatif pengobatan diabetes yang aman dan mudah cara pembuatannya, yaitu daun sirih merah (*Piper crocatum*). **Tujuan penelitian :** Untuk membuktikan adanya pengaruh rebusan daun sirih merah terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih yang diinduksi *alloxan*. **Metode Penelitian :** Jenis penelitian eksperimental, populasi tikus putih jantan dengan sampel 24 ekor yang terdiri dari 6 kelompok perlakuan dan 4 kali pengulangan. *Alloxan* diberikan pada hari ke-8 sampai dengan hari ke-14 dan rebusan daun sirih merah diberikan pada hari ke-15 sampai hari ke-28. Pemeriksaan kadar gula darah pada tikus putih dilakukan pada hari ke-7, ke-14, dan ke-28. **Hasil Penelitian :** Hasil uji *One Way* Anova menunjukkan adanya pengaruh perlakuan terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih secara sangat bermakna ($p < 0,01$). Koefisien korelasi = 0,925 menunjukkan korelasi positif yang kuat antara dosis rebusan daun sirih merah dengan penurunan kadar gula darah. **Kesimpulan :** Pemberian rebusan daun sirih merah dapat menurunkan kadar gula darah tikus putih yang diinduksi *alloxan*.

Kata kunci : Daun sirih merah, kadar gula darah

ABSTRACT

Background: synthetic antidiabetic therapy potentially showed some side effects. To avoid these side effects, needs to improve the traditional therapy system as an alternative of safe and easy to make of diabetes therapy, that is *Piper crocatum* leaves. **Objective :** Prove the existence of the influence boiled *Piper crocatum* leaves solution to reducing of blood glucose level on the white rats (*Rattus norvegicus*) that induced by *alloxan*. **Method :** Type of experimental research, the population of white rat with the male sample consisted of 24 rats from 6 treatment groups and replayed 4 times. *Alloxan* was given on 8th through 14th day and the solution of boiled of sirih merah leaves was given on 15th day until 28th day. Blood glucose measurement could be made on 7th day, 14th day and 28th day. **Result :** one way Anova test showed that the treatment had very significant differences at 0,01 level. Correlation coefficient = 0,925 showed that there was a close positive correlation between boiled *Piper crocatum* leaves dose with reduced blood glucose level. **Conclusion :** the treatment of boiled *Piper crocatum* leaves could reduce the white rats blood glucose level which induced by *alloxan*.

Key word : *Piper crocatum* leaves, blood glucose level

PENDAHULUAN

Masa transisi demografi akibat keberhasilan upaya menurunkan angka kematian, dapat menimbulkan transisi epidemiologis, dimana pola penyakit bergeser dari infeksi akut ke penyakit degeneratif yang menahun. Salah satu diantaranya yang berkaitan erat dengan penyakit metabolisme dan cenderung akan mengalami peningkatan sebagai dampak adanya pergeseran perilaku pola konsumsi gizi makanan adalah diabetes mellitus (Suharmiati, 2004).

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi normal sebagai akibat dari tubuh yang kekurangan insulin relatif maupun absolut, dimana ditandai dengan gejala poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, lemas dan kematian (Rahardja, 2002). Penyebab diabetes mellitus adalah aktivitas

insulin yang tak memadai baik karena sekresi insulinnya berkurang (IDDM) atau karena adanya resistensi insulin di tempat reseptor jaringan yang peka insulin (NIDDM) (Suharmiati, 2003).

Selama penanggulangan diabetes, obat hanya merupakan pelengkap dari diet. Obat diabetes oral mungkin berguna untuk penderita yang alergi terhadap insulin atau yang tidak menggunakan suntikan insulin. Sementara penggunaannya harus dipahami, agar ada kesesuaian dosis dengan indikasinya, tanpa menimbulkan hipoglikemia. Karena obat anti diabetes oral kebanyakan memberikan efek samping yang tidak diinginkan, maka para ahli mengembangkan sistem pengobatan tradisional untuk diabetes mellitus yang relatif aman dan mudah dalam pembuatannya (Studiawan dan Santosa, 2005).

Selain itu, untuk mencari pengobatan saat ini sangat memerlukan biaya dan sebagai alternatif banyak anggota masyarakat untuk kembali ke pengobatan tradisional yang dapat dipercaya (Zulkifli, 2004).

Dari beberapa sumber informasi, banyak tanaman obat yang digunakan sebagai penurun kadar glukosa darah, salah satunya adalah daun sirih merah (Nugroho, 2002). Sebelumnya daun sirih merah hanya digunakan untuk tanaman hias dan kelengkapan upacara adat saja (Manoi, 2007). Pada tahun 2002 seorang ahli tanaman herbal menemukan daun sirih merah dan digunakan untuk mengobati diabetes mellitus dalam bentuk rebusan, ternyata dalam satu minggu kadar gula darah menurun secara signifikan (Sadewo, 2005). Dalam daun sirih merah terkandung senyawa fitokimia yakni alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid. Secara empiris sirih merah dapat menyembuhkan berbagai jenis penyakit seperti diabetes mellitus, hepatitis, batu ginjal, menurunkan kolesterol, mencegah stroke, asam urat, hipertensi, radang liver, radang prostat, radang mata, keputihan, maag, kelelahan, nyeri sendi dan memperhalus kulit. Daun sirih merah lebih banyak mengandung senyawa-senyawa kimia yang penting untuk berbagai macam penyakit daripada jenis daun sirih lainnya seperti daun sirih hijau dan daun sirih hitam (Sadewo, 2005).

Potensi sirih merah sebagai tanaman obat multi fungsi sangat besar sehingga perlu ditingkatkan dalam penggunaannya sebagai bahan obat modern (Manoi, 2007).

Dalam penelitian sebelumnya yang dilakukan pada tahun 2005, aktivitas anti hiperglikemik ekstrak air daun sirih merah ditunjukkan setelah 2 hari pemberian daun sirih merah dan dosis yang lebih baik digunakan adalah 1000x dosis daun sirih dengan dosis 20 g/Kg BB.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan *true experimental* dengan desain penelitian *Pre-Post test control* dengan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan, dengan populasi berupa tikus jantan galur *wistar* (*Rattus norvegicus strain wistar*) yang kondisinya sehat dan ditandai dengan gerakannya yang aktif.

Sampel dalam penelitian ini berjumlah 24 ekor tikus putih jantan *strain wistar* dengan berat 150 – 200 gram, berusia 2 – 3 bulan, sehat (ditandai dengan gerakannya yang aktif), suhu rectal rata-rata 37,5°C, bulu tebal dan berwarna putih.

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok perlakuan yaitu, satu kelompok kontrol positif (tikus yang diinduksi *alloxan* tanpa pemberian daun sirih merah) dan lima kelompok perlakuan (tikus yang diinduksi *alloxan* dan dengan pemberian daun sirih merah pada dosis 0,25ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,5 ml, dan 3 ml). tiap kelompok perlakuan diulang sebanyak empat kali,

Pada penelitian ini terdiri dari lima tahap, yaitu: Proses Adaptasi, pembuatan rebusan daun sirih merah, pembuatan larutan *alloxan*, perlakuan pada tikus, pemeriksaan kadar gula darah. Selanjutnya dilakukan analisis data.

Proses adaptasi sampel dilakukan di dalam kandang yang diletakkan di laboratorium selama 7 hari, tikus diberi makanan BR 1 sebanyak dua kali sehari, Sedangkan untuk minum tikus diberi aquades.

Pembuatan rebusan daun sirih merah sebanyak 200 gram diambil yang cukup tua dan tidak terlalu muda dicuci bersih, kemudian direbus bersama 1 liter air hingga volumenya menjadi 100 ml.

Besarnya dosis rebusan daun sirih pada subyek penelitian dihitung berdasarkan jumlah rata-rata daun sirih merah yang dikonsumsi oleh manusia kemudian dikonversikan ke subyek, konsumsi rata-rata daun sirih merah segar pada manusia adalah setengah gelas (100 ml) dan frekuensi penggunaannya adalah 3 kali sehari menurut Sudewo (2005). Bila rata-rata berat badan orang Indonesia adalah 60 kg maka diperoleh dosis rebusan daun sirih merah sebesar 300 ml dengan mengambil rata-rata berat badan tikus sebesar 150 gr/ekor maka diperoleh dosis daun sirih merah pada tikus sebesar 0,75 ml/ekor. Berdasarkan perhitungan diatas, peneliti menggunakan empat dosis yang berbeda yaitu 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,5 ml, dan 3 ml daun sirih merah.

Pembuatan Larutan *Alloxan* dengan mencampur serbuk *alloxan* tetrahidrat 1,6% dengan larutan NaCl 0,9% kemudian diencerkan hingga diperoleh 100 ml. Penentuan dosis *alloxan* dengan menghitung kebutuhan *alloxan* per hari sesuai berat badan tikus. Pada penelitian ini rata-rata berat badan tikus jantan adalah 150 gr, sedangkan dosis toksik *alloxan* (konsentrasi 1,6% b/v) pada hewan coba sebesar 1ml/kg BB. Dengan demikian dosis *alloxan* yang dibutuhkan bagi tiap ekor tikus putih jantan adalah 0,15 ml/ekor.

Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2004 menjelaskan uji terhadap tikus hiperglikemia yakni mencit jantan dewasa galur ddY diinduksi dengan *alloxan* volume 0,2 ml/200gr BB secara intravena pada ekor mencit. Setelah penyuntikan hewan dikembalikan ke kandang dan diberi makan seperti biasa.

Tikus tikus yang sudah mengalami adaptasi (teraklimatisasi) dikelompokkan menjadi 6 kelompok untuk mendapatkan perlakuan yang berbeda pada tiap-tiap kelompok, antara lain: Kelompok kontrol positif, kelompok tikus yang diinduksi dengan *alloxan* 1,6 b/v 0,15 ml/ekor dan rebusan daun sirih merah dengan dosis 0,25 ml/ekor, 0,5 ml/ekor, 0,75 ml/ekor, 0,15 ml/ekor, dan 3 ml/ekor.

Alloxan tetrahidrat diberikan secara subkutan pada tikus putih jantan, satu kali sehari selama 7 hari berturut-turut sejak hari ke-8, sedangkan rebusan daun sirih merah diberikan secara per oral dengan sonde setiap hari, satu kali sehari selama 2 minggu mulai hari ke-15 sampai hari ke-28.

Pemeriksaan kadar glukosa darah dengan mengukur gula darah acak pada saat sebelum perlakuan dan setelah aloksanisasi dan dengan metode enzimatik GOD-PAP pada saat akhir penelitian. Menurut Kusumawati (2004), kadar glukosa darah tikus dalam kondisi normal adalah 50-135 mg/dl.

Pemeriksaan kadar glukosa darah pada tikus dilakukan pada hari ke-7, ke-14, dan ke-28. Pemeriksaan pada hari ke-7 untuk mengetahui kadar gula darah sebelum perlakuan, pada hari ke-14 untuk mengetahui efek hiperglikemik dari

alloxan. Pada hari ke-28 untuk mengetahui efek pemberian rebusan daun sirih merah yang merupakan akhir dari perlakuan terhadap hewan coba.

Pengukuran kadar glukosa darah dalam penelitian ini menggunakan metode enzimatis GOD-PAP dengan prosedur sebagai berikut: Mengambil sampel darah sebanyak 1ml (20 tetes), dilakukan pada

pembuluh darah tikus dengan *syringe* 3ml dan jarum suntik. Sampel darah dimasukkan ke dalam kuvet yang sudah diberi label masing-masing dan didiamkan selama 15 menit. Sampel darah disentrifuged dengan kecepatan 8.000 rpm selama 10 menit. Mengambil supernatant (serum) sebanyak 20µl dengan mikropipet kemudian dimasukkan ke dalam kuvet yang masing-masing bertanda B (Blanko), S (Sampel) dan St (Standart). Masing-masing sampel didalam kuvet tersebut dicampur dengan larutan pereaksi GOD sebanyak 20µl. Setelah tercampur rata, sampel dipanaskan selama 20 menit dengan suhu 30° C (suhu kamar), kemudian membaca absorbansinya pada spektrofometer dengan panjang gelombang 500nm dan nilai absorbansi standart 0,990, sedangkan blanko (aquades) sebagai titik nol.

Untuk analisa data, parameter yang digunakan adalah penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian rebusan daun sirih merah selama 2 minggu (hari ke-14 dan ke-21) dari kelompok II sampai dengan kelompok VI, yang sebelumnya diinduksi dengan *alloxan* selama 1 minggu. Penurunan kadar glukosa darah dianalisis dengan uji *One way ANOVA* pada tingkat kepercayaan 95% (Sudjana, 1982) Kemudian dilanjutkan dengan uji regresi untuk mengetahui ada tidaknya hubungan dosis rebusan daun sirih merah dengan respon (kadar glukosa darah) dan mengetahui seberapa kuat hubungan tersebut kadar gula darah tikus sebelum dilakukan perlakuan apapun menunjukkan kisaran normal yaitu antara 50-135 mg/dl. Setelah proses aloksanisasi, tikus pada semua kelompok mengalami hiperglikemia. Kemudian rebusan daun sirih merah diberikan selama 2 minggu pada kelompok II sampai dengan VI pada dosis 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1,5 ml, dan 3 ml.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Rerata kadar gula darah tikus putih

Rerata Kadar gula darah tikus putih(mg/dl)				
Kelompok	Sebelum perlakuan	Setelah aloksan	Akhir perlakuan	Δ(aloksanisasi-akhir)
kontrol+	109,01	228,26	226,50	1,76
0,25ml	106,27	229,50	174,38	55,12
0,5ml	109,18	230,12	153,88	76,23
0,75ml	108,21	227,82	134,09	93,72
1,5ml	106,00	228,62	118,28	110,33
3ml	109,27	222,52	112,63	109,89

Hasil akhir penelitian menunjukkan rata-rata kadar gula darah tertinggi ada pada kelompok I (226,502 mg/dl) yang tidak diberikan rebusan daun sirih merah atau sebagai kelompok kontrol positif, sedangkan kadar gula darah terendah pada kelompok VI dengan rata-rata 112,633 mg/dl. Pada rerata penurunan juga menunjukkan perbedaan yang sangat jauh dimana pada kelompok I rerata penurunannya terkecil yaitu 1,767 mg/dl dan rerata penurunan tertinggi pada kelompok V dengan rerata 110,336 mg/dl.

Dari hasil akhir penelitian didapatkan bahwa kelompok kontrol positif memiliki kadar gula paling tinggi yaitu 226,502 mg/dl, hal ini dikarenakan efek *alloxan* yang menyebabkan tikus putih dalam keadaan hiperglikemik serta tidak adanya perlakuan pemberian daun sirih merah. Pada kelompok I terjadi penurunan walaupun sedikit dikarenakan terjadi regenerasi sel beta pankreas. Hal ini sesuai dengan penelitian Chaungale, Panaskar, Gurao, dan Arvindeka (2007) yang mengatakan bahwa regenerasi dan neogenesis pada hari ke 12. Pada kelompok II dan III, tikus putih masih dalam keadaan hiperglikemik tetapi kadar gula darahnya lebih rendah dari kelompok kontrol positif, karena pada kedua kelompok tikus ini sudah diberikan rebusan daun sirih merah yang dosisnya ternyata belum cukup menurunkan kadar gula darah mendekati normal. Pada kelompok IV, V, VI kadar gula darah tikus sudah berada pada kisaran normal, dan pada kelompok perlakuan VI menunjukkan kadar gula darah terendah yaitu 112,663 mg/dl dengan penurunan sebesar 109,804 mg/dl.

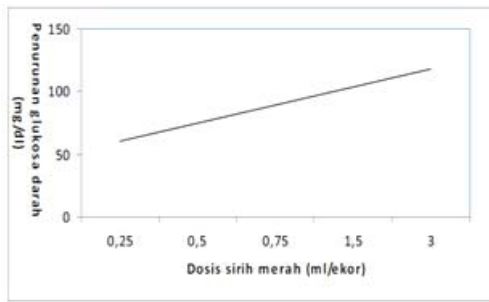
Selanjutnya dilakukan analisis data. uji *one way ANOVA* menunjukkan bahwa nilai sig=0,000 yang lebih kecil dari pada p (0,01) yang berarti terdapat pengaruh yang bermakna antara perlakuan pemberian rebusan daun sirih merah terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih.

Tabel 2. hasil uji turkey 1%

Perlakuan	Rerata	Notasi
K+	1.766784	a
Kel 2	55.12367	b
Kel 3	76.23675	c
Kel 4	93.72792	d
Kel 5	109.894	d
Kel 6	110.3357	d

Dari tabel diatas menunjukkan bahwa angka yang diikuti huruf yang sama berarti tidak berbeda secara signifikan pada uji Tukey 1%. Artinya pada kelompok kontrol dengan kelompok I dan kelompok II memiliki perbedaan rerata penurunan yang signifikan. Pada kelompok IV, V dan VI ternyata menunjukkan penurunan kadar gula darah yang tidak berbeda secara signifikan. Dan kelompok control berbeda secara signifikan penurunan kadar gula darahnya dengan kelompok IV,V, dan VI.

Hasil uji korelasi antara perlakuan dan penurunan gula darah menunjukkan bahwa nilai sig = 0,000 yang berarti kurang dari p (0,01) sehingga dapat disimpulkan terdapat korelasi yang sangat bermakna antara banyaknya dosis pemberian rebusan daun sirih merah dengan penurunan kadar gula darah. Korelasi yang terjadi pada penelitian ini merupakan korelasi yang berbanding lurus, artinya kenaikan dosis rebusan daun sirih merah menyebabkan kenaikan penurunan gula darah tikus putih. Hal ini ditunjukkan dengan nilai pearson correlation = 0,925.



Grafik 1. Gambar hasil uji regresi

Hasil Uji regresi menunjukkan bahwa persamaan yang digunakan untuk menentukan hubungan antara dosis rebusan daun sirih merah terhadap penurunan gula darah akhir tikus putih adalah: $Y = 2,138 + 20,679 (X)$ dengan nilai koefisien determinasi $R^2 = 0,856$. Persamaan tersebut cocok, hal ini dikarenakan nilai sig anova regresi = $0,000 < p (0,01)$. koefisien determinasi $R^2 = 0,856$. Berarti, pengaruh penurunan kadar gula darah tikus putih dipengaruhi oleh dosis rebusan daun sirih merah sebesar 85,6 %

Penurunan kadar gula darah tikus putih setelah diberi rebusan daun sirih merah dapat dijelaskan melalui dua mekanisme utama yaitu secara intra pankreatik dan ekstra pankreatik. (Mc Whorter, 2001).

Mekanisme intra pankreatik bekerja dengan cara memperbaiki sel β pankreas yang rusak dan melindungi sel β dari kerusakan serta merangsang pelepasan insulin. Kemampuan

ini dimiliki oleh alkaloid dan flavonoid (Li MX, 2001; Ogata, 2005). Alkaloid terbukti mempunyai kemampuan regenerasi sel β pankreas yang rusak (Li MX, 2001; Ogata, 2005). Peningkatan sekresi insulin diakibatkan oleh adanya efek perangsangan saraf simpatis dari alkaloid yang berefek pada peningkatan sekresi insulin. Flavonoid mempunyai efek sebagai antioksidan sehingga dapat melindungi kerusakan sel pankreas dari radikal bebas. (Agrawal, 2000).

Mekanisme ekstra pankreatik dapat berlangsung melalui berbagai mekanisme. Alkaloid menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,8-bifosfatase serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Glukosa 6-fosfatase dan fruktosa 1,6-bifosfatase merupakan enzim yang berperan dalam glukoneogenesis. Penghambatan pada kedua enzim ini akan menurunkan pembentukan glukosa dari substrat lain selain karbohidrat. Saponin bekerja dengan cara menurunkan absorpsi glukosa di usus, menghambat transporter glukosa GLUT 1, meningkatkan pemanfaatan glukosa di jaringan perifer dan penyimpanan glikogen serta peningkatan sensitifitas reseptor insulin di jaringan (McWhorter, 2001; Agrawal, 2000).

Dalam percobaan sebelumnya yang dilakukan Mega Safitri, daun sirih merah terbukti dapat menurunkan kadar gula darah tikus putih sampai dengan kondisi normal, dimana tikus putih diinduksi dengan *alloxan* dan diberi ekstrak daun sirih merah dengan dosis 5 g/kgBB, 10 g/

kgBB, 20 g/kgBB selama 10 hari. Hasilnya, dosis ekstrak daun sirih merah dengan dosis 20 g/kgBB merupakan dosis paling efektif untuk menurunkan kadar gula darah tikus putih. Perbedaan dalam penelitian ini adalah, penelitian ini menggunakan rebusan daun sirih merah, dimana diharapkan masyarakat lebih mudah membuatnya sebagai obat tradisional untuk diabetes mellitus daripada mengolahnya dalam bentuk ekstrak yang lebih rumit cara pembuatannya (Studiawan dan Santosa, 2005).

SIMPULAN

Terdapat pengaruh yang bermakna antara perlakuan pemberian rebusan daun sirih merah terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih yang diinduksi *alloxan* dan terdapat korelasi yang sangat bermakna antara perlakuan dan penurunan glukosa darah, dimana korelasinya berbanding lurus. Dosis rebusan daun sirih merah yang paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih adalah 3 ml/150 gram BB/hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, JMF. 2000. Klasifikasi dan Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus yang Baru. Ujung Pandang. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
- Agrawal DP. 2000. *Diabetes and Traditional Medicine* : New Reseach. (http://www.infinityfoundation.com/mandala/t_es/t_es_agraw_diabetes.htm. diakses November 2009)
- Azrul Azwar, 1994, Peran Pengobat Tradisional Sebagai Mitra Pelayanan Kesehatan modern, Majalah Kesehatan Masyarakat Indonesia, Jakarta. No.01/ Th.XXI. hlm.1.
- Darmansjah. 2004. Dasar Toksikologi: Farmakologi dan Terapi Edisi 4. Jakarta: FKUI. Hal: 762 – 780.
- Foster . D.W.2000. Diabetes mellitus. Prinsip-Prinsip Ilmu penyakit Dalam. Horison.Jakarta:EGC:2196-2217.
- Gustaviani, Reno. 2006. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi IV.Jakarta: Balai Pustaka FKUI
- Hariana, Drs. H. Arief.2008.Tumbuhan Obat dan Khasiatnya, seri 3 .Jakarta: Penebar Swadaya
- Kusumawati, D. 2004. Bersahabat dengan Hewan coba. UGM Press. Yogyakarta.
- Li MX, Akira Kazuhito Y. , Takao K., Qing HS., Hajime K., Jong CC. *Pancreatic islet Regeneration by ephedrine in mice with streptocin induced Diabetes*. (http://www.findarticles.com/p/articles/mi_mOHKP/is_2001_SummerFall/ai_81596700. diakses November 2009)
- Manoi, Feri .2007. Sirih Merah Sebagai Tanaman Obat Multi Fungsi. (<http://balitro.litbang.deptan.go.id> . Diakses tanggal 11 October, 2009, 18:36)
- McWhorter LS. *Biological Complementary Therapies: A focus on Botanical Products in Diabetes*.2001. (<http://spectrum.diabetesjournals.org/cgi/content/full/14/4/199>, diakses November 2009).
- Mulder H, Samuel GM, Christer B, Frank S, Bo A.2002. *Islet Amyloid Polypeptide (Amylin)-Deficient Mice Develop a More Severe Form of Alloxan – induced Diabetes*. (<http://ajpendophysiology.org/cgi/content/full/278/4/E684>, diakses November 2009).

- Murray, R. K. Granner, D. K. mayes, P.A: Radwel., V.W.2003. *Harper Biochemistry*.25/E, diterjemahkan : Hartono A (ed)dalam Biokimia Harper EGC.Jakarta,581-597
- Nugroho.2002.: Sudarsono, Pudjoarinto, A. , Gunawan D., Wahyuono S., Donatus I.A., Drajad M.,Wibowo S.,dan Ngatidjan, 1996, Tumbuhan Obat, 20-25. Yogyakarta. Pusat Penelitian Obat Tradisional Universitas Gajah Mada
- Nwanko, EA, Samdi, LM,2008.*Alloxan-Induced Diabetes in Rats : Journal of Pharmacology and Toxicology*. Universitas of Maiduguri, Nigeria.
- Ogata T, Lei L, Satoko Y, Yuji T, Izumi T, Kazauo U. Itaru k.2005. *Promotion of B-Cell Differentiation by Conophylline in Fetal and Neonatal Rat Pancreas*. (<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/content/full/53/10/2596> , diakses November 2009).
- Powers, AC. *Diabetes Mellitus. Ln : Harrison's Principle of Internal Medicine*. USA: Mc Graw Hill Companies, Inc,2005; 2152-2168. Rho, hye-won. Ji-Nalee, Ki rho hyung, Park Byung-Hyun and park Jinwooo. 2000. *Proactive Mechanism of Glucose Against Alloxan Induced Bcell Damage: Pivotal Role of ATP*. Korea Eksperimental and Molecular Medicine Vol 23 No 1: 12-17.
- Ruiz & Pav. Sacks D. B. 2001. *Carbohydrates in Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry Eds Burtis C. A. A Swood E. R., 5th Edition*, W.B. Saunders Company, USA.
- Schteingart, DE.2005. Konsep Klinis Proses-Proses penyakit: Metabolisme Glukosa dan Diabetes Mellitus, Jakarta: Absolut; 2004. p. 63-65.
- Setiawan, Meddy.2008. Buku Ajar Endokrin.Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang
- Studiawan, H dan Santosa MH. 2005. Uji Aktivitas Penurun Kadar Glukosa Darah Ekstrak Daun *Eugenia polyantha* pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. Surabaya. Bagian Ilmu Bahan Alam, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
- Sudewo, B.. 2005. Basmi Penyakit dengan Sirih Merah, PT. AgroMedia Pustaka, Yogyakarta.
- Sudjana.1982.Metode Statistika. Penerbit Tarsito. Bandung.
- Suharmiati. 2000. Pengujian Bioaktivitas Anti Diabetes Mellitus Tumbuhan Obat. Jurnal Penelitian Bahan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Pusat Penelitian dan Pengembangan Pelayanan dan Teknologi Kesehatan Departemen Kesehatan RI, Surabaya, Cermin Dunia Kedokteran No.140, 2003.

