

**Efektifitas Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)  
Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih  
Jantan (*Rattus novergicus*) Yang Di Induksi Aloksan**

( *EFFECTIVENESS OF RED BETEL LEAF EXTRACT (*Piper crocatum*)  
ON BLOOD GLUCOSE LEVEL DECREASED WHITE MALE RATS  
MALE (*Rattus novergicus*) INDUCED ALOXAN* ).

**Yesy Febnica Dewi<sup>1)</sup>, Made Suma Anthara<sup>2)</sup>, A.A. Gde Oka Dharmayudha<sup>2)</sup>**

<sup>1)</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Hewan, <sup>2)</sup> Rumah Sakit Hewan  
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana  
[zie\\_pitz@yahoo.com](mailto:zie_pitz@yahoo.com)

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) yang diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) yang diadaptasi selama tiga minggu dan dibagi secara acak menjadi lima kelompok dan masing-masing kelompok berjumlah empat ekor. Rancangan yang digunakan adalah *Rancangan Acak Lengkap* (RAL). Ada lima perlakuan yang diberikan sebagai berikut: perlakuan I sebagai kontrol diabetes tanpa diberikan perlakuan, perlakuan II sebagai kontrol negatif (aloksan 120 mg/kg bb), perlakuan III aloksan + suspensi ekstrak daun sirih merah 2% (dosis 50 mg/kg bb), perlakuan IV aloksan + suspensi ekstrak daun sirih merah 2% (dosis 100 mg/kg bb), perlakuan V sebagai kontrol positif (Aloksan + Glibenklamid 1 ml/kg bb). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% pada dosis 50 mg/kg bb, maupun dosis 100 mg/kg bb dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) dan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% memiliki efek yang sebanding dengan glibenklamid sebagai penurun glukosa darah.

Kata kunci: Daun sirih merah (*Piper crocatum*), Glukosa darah, Aloksan.

**ABSTRACT**

The purpose of this research is to know the effect of *Piper crocatum* extract to decrease blood glucose levels in male rats induced aloxan. This research was use 20 male white rat (*Rattus novergicus*) which already adaptable for three weeks and randomly separated into five group and each group consist of four rats. The design of this research is completely randomized design (CRD). There are five treatments; treatment I ; the diabetes control without any treatment given, treatment II: as a negative control (alloxan 120 mg / kg bw), treatment III: alloxan + suspension of red betel leaf extract 2% (dose of 50 mg / kg bw), treatment IV: alloxan + suspension of red betel leaf extract 2% (100 mg / kg bw), treatment V: as a positive control (alloxan + Glibenklamid 1 ml / kg bw). The result showed that *Piper crocatum* extract 2% at 50 mg/kg weight dosage or 100 mg/kg weight could decrease glucose rate of white rat *Rattus novergicus* blood and *Piper crocatum* extract 2% has the same effect with glibenklamid to decrease blood glucose levels.

Keyword: Red betel leaf (*Piper crocatum*), Blood glucose , Alloxan

## PENDAHULUAN

Di Indonesia diabetes melitus di kenal dengan istilah penyakit gula atau kencing manis. Penyakit ini ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (*hiperglikemia*) yang terjadi akibat tubuh kekurangan hormon insulin baik absolut maupun relatif. Menurut Sulastri, (1999) bahwa frekuensi penduduk Indonesia yang mengidap penyakit diabetes melitus yang berumur diatas 15 tahun berkisar 1,2-2,3%. Dengan besarnya angka morbiditas kejadian penyakit ini maka dibutuhkan biaya yang sangat besar untuk pengobatan diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan penyakit yang bersifat menahun atau kronis yang bisa menyerang semua lapisan umur. Pengobatan untuk penderita diabetes melitus sepanjang hidupnya itu harus diberikan obat, karena penyakit diabetes melitus ini pada prinsipnya adalah tidak bisa diobati sampai sembuh.

Penanganan diabetes melitus sementara ini dilakukan dengan obat-obat antidiabetikum. Pengobatan secara oral mungkin berguna untuk penderita yang alergi terhadap insulin. Pengobatan antidiabetikum oral dalam waktu jangka panjang cenderung mengakibatkan tidak berhasilnya pengobatan atau terjadi resistensi seperti timbulnya (*hipoglikemia*, mual, rasa tidak enak di perut, dan anoreksia), sehingga beralihlah penderita diabetes melitus itu diobati dengan injeksi insulin. Pengobatan dengan menggunakan injeksi insulin tidak disukai oleh penderita diabetes melitus, oleh karena itu perlu di berikan pengobatan oral yang aman (Agoes, 1991). Obat alternatif dewasa ini telah dikembangkan obat tradisional dengan obat-obatan herbal yang telah terbukti memiliki efektifitas yang cukup baik. Obat tradisional merupakan salah satu warisan budaya bangsa yang perlu digali, diteliti, dan dikembangkan agar dapat dimanfaatkan secara maksimal untuk peningkatan pelayanan kesehatan (Dalimartha, 2005). Salah satu pengobatan tradisional dengan menggunakan tanaman herbal yaitu dengan daun sirih merah (*Piper*

*crocatum*) (Duryatmo, 2005). Sirih merah dapat dimanfaatkan sebagai obat dengan cara mengkonsumsi daunnya, atau dengan cara diekstrak terlebih dahulu untuk mengambil bahan aktif yang ada dalam daun sirih merah (*Piper crocatum*).

Dalam daun sirih merah terkandung senyawa flavonoid yang bersifat antioksidan. Antioksidan dapat mengikat radikal hidroksil yang merusak sel  $\beta$  pulau langerhans pankreas. Sehingga produksi insulin akan menjadi maksimal. Secara empiris daun sirih merah dapat menyembuhkan berbagai jenis penyakit seperti hepatitis, batu ginjal, menurunkan kolesterol, mencegah stroke, asam urat, kanker, hipertensi, radang liver, radang prostat, radang mata, keputihan, maag, kelelahan, nyeri sendi dan diabetes melitus (Sudewo, 2005). Keadaan diabetes dapat diinduksi dengan pemberian zat kimia. Zat kimia yang biasa di gunakan adalah aloksan, dimana aloksan merupakan diabetogenik yang dengan cepat menimbulkan hiperglikemia permanen dalam waktu dua sampai tiga hari. Aloksan secara selektif merusak sel  $\beta$  pulau langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin (Suharmiati, 2003).

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian pada daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap penurunan kadar glukosa darah.

## METODE PENELITIAN

### Materi Penelitian

Pada penelitian ini hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*), umur 2 bulan dengan berat badan berkisar 190-250 gram yang di adaptasikan selama 3 minggu. Bahan-bahan yang digunakan adalah daun sirih merah (*Piper crocatum*), etanol 70%, aloksan, glibenklamid dan aquades. Alat-alat penelitian yang digunakan adalah kandang pemeliharaan tikus, spuit 1cc dan 2 cc, gelas ukur, gelas beker, mortal, kapas, neraca analitik, dan satu set Glukometer (*EZ Smart*), blender, penguap vacuum putar, oral sonde,

aluminium foil, *freeze dryer* dan pemanas air.

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (*RAL*) dengan 5 perlakuan dan masing-masing perlakuan terdiri dari 4 ulangan sehingga total sampel adalah 20 ekor tikus. Variabel yang diamati dalam penelitian ini meliputi variabel bebas (*VB*) pada pemberian ekstrak daun sirih merah pada tikus putih berbagai dosis. variabel tergantungan (*VT*) dilihat perubahan kadar glukosa darah tikus putih jantan pada masing-masing perlakuan. variabel kendali (*VK*) adalah umur tikus, berat tikus, jenis kelamin dan pakan yang diberikan.

### Prosedur Penelitian

Pembuatan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*), dibuat dengan cara daun sirih merah (*Piper crocatum*) diiris kecil-kecil yang kemudian di kering anginkan. Setelah kering daun sirih dihancurkan dengan menggunakan mortal, kemudian ditambahkan pelarut etanol 70%, ditutup dan dibiarkan selama dua hari terlindung dari cahaya sambil diaduk, disaring sehingga di dapat maserat. Ampas dimaserasi dengan etanol 70% menggunakan prosedur yang sama. Semua maserat etanol digabungkan dan diuapkan dengan pada temperatur  $\pm 40^{\circ}\text{C}$  sampai diperoleh ekstrak etanol kental kemudian dikeringkan menggunakan *freeze dryer* (Maksum, 2008). Untuk pembuatan larutan suspensi glibenklamid 0,02 % sebanyak 20 mg glibenklamid digerus dan ditambahkan tetes demi tetes aquades. Kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml, volumenya dicukupkan dengan aquades hingga 100 ml. Suspensi ekstrak daun sirih merah 2% b/v, ekstrak daun sirih merah 2 gr ditambahkan tetes demi tetes aquades. Kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml, pemberian ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 2 % yaitu untuk mempermudah pemberian pada hewan percobaan.

Pengujian efek anti diabetes dibagi atas perlakuan kontrol (diabetes dan

aloksan), bahan uji yang terdiri dari dosis (50mg/kg BB dan 100 mg/kg BB), dan bahan pembanding (glibenklamid). Pada hari-0 hewan percobaan ditimbang berat badan dan diukur kadar glukosa darahnya. Alokasan diinjeksi sekali sebanyak 120 mg/kg BB secara intra peritoneal (Salim, 2006). Pada hari ke-3, berat badan tikus dan kadar glukosa darah kembali diukur, untuk memastikan kadar alokasan masih berfungsi sebagai diabetik eksperimental. Pengukuran kadar glukosa darah menggunakan Glukometer (*EZ Smart*), glukotest ini secara otomatis akan berfungsi ketika strip dimasukan. Darah diambil dengan memotong sedikit dari ekor tikus sampai keluar darah, dengan menyentuhkan setetes darah ke strip kemudian hasil pengukuran glukosa darah bisa dibaca. Adapun perlakuan yang diberikan sebagai berikut: perlakuan I sebagai kontrol diabetes (tanpa diinduksi alokasan dan tanpa diberikan perlakuan); perlakuan II sebagai kontrol negatif (alokasan 120 mg/kg bb); perlakuan III alokasan + suspensi ekstrak daun sirih merah 2% (dosis 50 mg/kg bb), per oral; perlakuan IV alokasan + suspensi ekstrak daun sirih merah 2% (dosis 100 mg/kg bb) per oral; perlakuan V sebagai kontrol positif obat (Alokasan + Glibenklamid 1 ml/kg bb). Pemberian perlakuan pada perlakuan III, IV, dan V dilakukan setiap hari mulai dari hari ke-3 sampai hari ke-21. Untuk pengukuran kadar glukosa darah tikus diukur kembali pada hari ke-7,14,21 dengan menggunakan Glukometer (*EZ Smart*).

### Analisis Data

Analisis data kadar glukosa darah yang diperoleh dianalisis dengan ANOVA. Uji lanjutan yang digunakan untuk melihat perbedaan yang nyata antara perlakuan adalah uji rata-rata Duncan (Steel dan Torrie, 1980). Untuk perhitungan statistik dilakukan dengan bantuan piranti SPSS 16.0 for Window.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

## Hasil

Hasil penelitian ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% sebagai penurunan kadar glukosa darah tikus putih

jantan (*Rattus novergicus*) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) hari-0 sampai hari ke-21

Rata-rata kadar glukosa darah (mg/dl) pada hari ke-

Perlakuan	0	3	7	14	21
1	109,00±14.76 <sup>a</sup>	108.25 ±35.94 <sup>a</sup>	71.00 ±14.49 <sup>a</sup>	113.25± 19.61 <sup>a</sup>	104.25 ± 11.41 <sup>a</sup>
2	98,50 ±5.74 <sup>a</sup>	574.25 ±51.50 <sup>b</sup>	499.00±142.36 <sup>b</sup>	516.50 ±99.09 <sup>c</sup>	524.75 ±86.89 <sup>c</sup>
3	99,75 ±6.18 <sup>a</sup>	571.25 ±57.50 <sup>b</sup>	104.25 ±7.89 <sup>a</sup>	270.50 ±119.13 <sup>b</sup>	229.75±111.17 <sup>b</sup>
4	115,25±29.11 <sup>a</sup>	445.00±103.36 <sup>b</sup>	157.50 ±41.10 <sup>a</sup>	141.75 ±39.67 <sup>a</sup>	103.30 ±5.09 <sup>a</sup>
5	114,00 ±9.69 <sup>a</sup>	436.00±204.95 <sup>b</sup>	200.50±122.66 <sup>a</sup>	122.75 ±17.44 <sup>a</sup>	111.25 ±12.39 <sup>a</sup>

Keterangan : Angka yang diikuti huruf *superscript* yang sama kearah kolom menunjukkan tidak berbeda nyata ( $P>0,05$ ). Sedangkan angka dengan huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan nilai yang berbeda nyata ( $P>0,05$ ).  
Perlakuan I: Kontrol Diabetes (tanpa diinduksi aloksan dan tanpa diberikan perlakuan); Perlakuan II: Kontrol Negatif (aloksan 120 mg/kg bb); Perlakuan III: Aloksan + suspensi ekstrak daun sirih merah 2% (dosis 50 mg/kg bb); Perlakuan IV: Aloksan + suspensi ekstrak daun sirih merah 2% (dosis 100 mg/kg bb); Perlakuan V: Kontrol Positif (Aloksan + Glibenklamid 1 ml/kg bb).

Data diatas diperoleh hasil kadar glukosa darah pada hari ke-0 semua perlakuan tidak berbeda nyata ( $P>0,05$ ). Pada hari ke-3 diperoleh hasil pada perlakuan kontrol diabetes berbeda nyata ( $P<0,05$ ) baik dengan kontrol negatif, dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb dan kontrol positif (glibenklamid 1 ml/kg bb). Kadar glukosa darah pada hari ke-7 diperoleh hasil pada perlakuan kontrol negatif berbeda nyata ( $P<0,05$ ) baik kontrol diabetes, dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb dan kontrol positif (Glibenklamid 1 ml/kg bb). Pada hari ke-14 sampai hari ke-21 pada kontrol negatif berbeda nyata ( $P<0,05$ ) dengan kontrol diabetes, dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb dan kontrol positif.

## Pembahasan

Pada hari ke-0, kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) pada semua perlakuan kontrol diabetes, kontrol negatif, ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% dosis 50 mg/kg bb,

dosis 100 mg/kg bb, dan kontrol positif masih dalam batas normal.

Pada hari ke-3 kadar glukosa darah pada perlakuan kontrol negatif, ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb, kontrol positif, mengalami peningkatan hal ini disebabkan pengaruh aloksan yang menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari (Suharmiati, 2003).

Pada hari ke-7 sampai hari ke-21 terjadi penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) pada perlakuan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% dosis 50 mg/kg bb, dosis 100 mg/kg bb, dan kontrol positif (glibenklamid 1 mg/kg bb). Hal ini disebabkan karena ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dan glibenklamid menekan peningkatan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) dengan cara mengaktifkan sel beta pankreas ketika di induksi dengan aloksan, sel beta pankreas

rusak dan tidak berfungsi untuk produksi insulin (Rizmahardian, 2008).

Glibenklamid merupakan obat antidiabetikum hipoglikemik oral derivat sulfonil urea yang bekerja aktif menurunkan kadar gula darah. Penggunaan obat antidiabetikum ini mampu merangsang sekresi insulin dari pankreas. Pemberian glibenklamid dosis tunggal akan menurunkan glukosa darah dalam 3 jam dan kadar ini dapat bertahan selama 15 jam. Kemudian diekskresikan bersama feses dan sebagai metabolit bersama urin. Glibenklamid menstimulasi sel-sel  $\beta$  dari pulau langerhans pankreas sehingga sekresi insulin ditingkatkan. Disamping itu kepekaan sel-sel  $\beta$  bagi kadar glukosa darah juga diperbesar melalui pengaruhnya atas protein transport glukosa. Ada indikasi bahwa obat juga memperbaiki kepekaan organ tujuan bagi insulin dan menurunkan absorpsi insulin oleh hati (Tjay dan Rahardja, 2002).

Induksi aloksan pada peritoneum hewan percobaan dapat menyebabkan kerusakan yang selektif pada sel  $\beta$  pankreas. Aloksan merupakan agen penyebab diabetes melitus. Secara invitro aloksan menyebabkan nekrosis sel  $\beta$  pankreas dengan menstimulasi  $H_2O_2$  intrasel. Aloksan menimbulkan hiperglikemia permanen dalam waktu 2-3 hari. Aloksan juga mengganggu homeostasis pada sel, hal ini merupakan awal kematian sel karena terganggunya proses oksidasi sel. Peningkatan konsentrasi ion kalsium, mempercepat kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Saat sel  $\beta$  dirusak oleh aloksan terjadi gangguan sekresi insulin mengakibatkan jumlah insulin berkurang. Penurunan sekresi insulin mengakibatkan tubuh tidak dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi.

Pankreas sangat berperan dalam memelihara homeostasis glukosa darah. Konsentrasi glukosa dalam darah ditentukan oleh keseimbangan yang ada antara proses-proses berikut, yaitu ; penyerapan glukosa dari saluran pencernaan; transportasi glukosa ke dalam sel; pembentukan glukosa oleh sel (terutama di hati); dan (secara abnormal)

ekskresi glukosa oleh urin. Hormon insulin yang dihasilkan oleh sel  $\beta$  pankreas memainkan peranan penting dalam metabolisme glukosa. Insulin memiliki empat efek yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan penyimpanan karbohidrat, antara lain insulin mempermudah masuknya glukosa ke dalam sebagian besar sel. Molekul glukosa tidak mudah menembus membran sel tanpa adanya insulin untuk menyerap glukosa dari darah dan menggunakannya.

Insulin meningkatkan difusi terfasilitasi glukosa ke dalam sel-sel tergantung glukosa tersebut melalui fenomena *transporter recruitment*. Glukosa dapat masuk ke dalam sel hanya melalui pembawa di membran plasma yang dikenal sebagai glucose transporter. Sel-sel tergantung insulin memiliki simpanan pengangkut glukosa intrasel. Pengangkut-pengangkut tersebut diinsersikan ke dalam membran plasma sebagai respon terhadap peningkatan sekresi insulin, sehingga terjadi peningkatan pengangkutan glukosa ke dalam sel. Apabila sekresi insulin berkurang, pengangkut-pengangkut tersebut sebagian ditarik dari membran sel dan dikembalikan ke simpanan intrasel. Dengan demikian, insulin sangat berperan dalam menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan meningkatkan penyerapan glukosa dari darah untuk digunakan dan disimpan oleh sel (Sherwood, 2001).

Efek diabetagonik aloksan ini dapat dicegah oleh senyawa penangkap radikal hidroksil. Dalam daun sirih merah (*Piper crocatum*) terkandung senyawa fitokimia yaitu alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid. Alkaloid merupakan metabolit sekunder yang paling banyak di produksi tanaman. Alkaloid adalah bahan organik yang mengandung nitrogen sebagai bagian dari sistem heterosiklik. Flavonoid adalah salah satu senyawa yang mengandung antioksidan yang dapat bertindak sebagai penangkap radikal hidroksil. Alkaloid dan flavonoid merupakan senyawa aktif bahan alam yang memiliki aktivitas hipoglikemia. Struktur kimia senyawa ini mempunyai sebuah cincin

benzena dan gugus gula yang menyebabkan sangat reaktif terhadap radikal hidroksil dan dikatakan sebagai penangkap radikal hidroksil (Dorfman dan Adam, 1973).

Ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2 % mampu menekan peningkatan kadar glukosa darah setelah pemberian aloksan secara intraperitoneal, hal ini disebabkan ekstrak daun sirih merah mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*). Penurunan kadar glukosa darah pada hewan percobaan, yang diberikan ekstrak daun sirih merah disebabkan oleh kandungan flavonoid yang teridentifikasi dalam ekstrak daun sirih merah.

Antioksidan ini dapat berasal dari dalam tubuh itu sendiri (endogen) atau dapat berasal dari luar tubuh (eksogen) antara lain asupan luar seperti antioksidan daun sirih merah. Senyawa antioksidan yang terdapat didalam ekstrak daun sirih merah mampu menetralkan senyawa radikal bebas berlebih di dalam sel  $\beta$  pankreas dengan cara menyumbangkan elektronnya atau memutuskan reaksi berantai dan menyebabkan radikal bebas menjadi stabil (Suarsana et al, 2006). Sehingga dapat menghentikan atau menghambat kerusakan oksidatif pada sel  $\beta$  pankreas karena pemberian aloksan.

Pada penelitian ini pemberian ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% (dosis 50 dan 100 mg/kg bb) mampu menurunkan kadar glukosa darah pada hewan percobaan yaitu tikus putih jantan (*Rattus novergicus*). Hal ini disebabkan jumlah flavonoid yang ada dalam dosis tersebut cukup untuk menghasilkan penurunan kadar glukosa darah sebanding dengan pemberian glibenklamid 0,02% (dosis 1ml/kg bb).

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) 2% pada dosis 50 mg/kg bb dan dosis 100 mg/kg bb, mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) sebanding dengan

pemberian glibenklamid 0,02% (dosis 1 ml/kg bb).

### Saran

Perlu dilakukan pemeriksaan terhadap gambaran histopatologi sel  $\beta$  pankreas.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam proses penelitian di Laboratorium Klinik Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, keluarga serta teman-teman seperjuangan yang telah bersedia membantu dalam proses penelitian dan penulisan ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, A. 1991. Pengobatan Tradisional Di Indonesia, Medika No. 8, Thn 17, Hal.632.
- Dalimartha S. 2005. Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus. Jakarta. Penebar Swadaya.
- Dorfaman, L.M. and Adam, G.E., 1973. National Standard Reference Data System, NBS, Vol 4, hal. 1-59.
- Duryatmo, S. 2005. Sirih Merah Tolak Amputasi. <http://www.dipertajatim.go.id>. Tanggal Akses 1 Januari 2012.
- Maksum, U. 2008. Uji Efek Anti Diabetes Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Thitonia difersifolia* (hemsley) A. Gay) Terhadap Tikus yang Diinduksi Streptozotocin.
- Rizmahardian Ashari Kurniawan 2008. Kaitan antara Metabolisme Karbohidrat dan Diabetes Mellitus, Fakultas MIPA, Universitas Pontianak, Pontianak.
- Salim, E. 2006. Uji Efek Ekstrak Daun Murbei (*morus australis* poir) terhadap Penurunan Kadar Gula darah Tikus Putih.

- Sherwood L. 2001. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Edisi 2. Jakarta, EGC.
- Steel, R.G.D dan J.H. Torrie. 1980. Prinsip Prosedur Statistika Suatu Pendekatan Biometrik. Edisi Kedua. PT. Gramedia. Jakarta.
- Suarsana, N., Priosoeryanto, B., Wresdiati, T., Bintang, M. 2006. Jurnal Veteriner: Sintesis Glikogen Hati dan Otot pada Tikus Diabetes yang Diberi Ekstrak Tempe. Vol. 11 No.3: 190-195.
- Sudewo, B. 2005. Basmi Penyakit dengan Sirih Merah. Jakarta: Argomedia Pustaka.
- Suharmiati. 2003. Pengujian Bioaktivitas Anti Diabetes Melitus Tumbuhan Obat. Badan Penelitian Pengembangan dan Kesehatan. Pusat Penelitian dan Pengembangan Pelayanan dan Teknologi Kesehatan. Departemen Kesehatan RI . Surabaya.
- Sulastri, R. 1999. Pemanfaatan Tanaman Obat Sebagai Alternatif untuk Pengobatan Diabetes Mellitus. (Laporan Tugas ). Jurusan Farmasi FMIPA Unpad. Bandung.
- Tjay, T.H. dan K. Rahardja. 2002. Obat-Obat Penting, Berkhasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Edisi-5. Penerbit PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. Jakarta.