

EFEK EKSTRAK DAUN SIRSAK (*annona muricata*) TERHADAP PENURUNAN KADAR TRIGLISERIDA PADA MODEL TIKUS DIABETES MELITUS

Tri Setyawati^{1*}, Gabriella Lintin²

1. Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Tadulako

2. Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Tadulako

*Email: tridentist@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan sindrom metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronis, akibat kurangnya produksi insulin, atau penurunan sensitivitas terhadap insulin atau gabungan keduanya. Hal ini menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Terapi dengan menggunakan obat sintesis memerlukan biaya yang tidak sedikit dan menimbulkan efek samping hal inilah yang mendorong masyarakat mulai beralih menggunakan pengobatan tradisional. Sirsak merupakan buah yang banyak dibudidayakan yang daunnya memiliki kandungan flavonoid tinggi yang dapat berperan sebagai antioksidan untuk memperbaiki metabolisme pada penderita diabetes mellitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efek dari daun sirsak (*annona muricata*) terhadap penurunan kadar trigliserida dan mengetahui dosis efektif ekstrak daun sirsak dalam menurunkan kadar trigliserida. Jenis penelitian eksperimental laboratories *pre test and post test with control group design*, jumlah sampel 30 ekor tikus. Tikus diinduksi menggunakan aloksan, dan kadar trigliserida ditentukan dengan metode spektrofotometri. Ekstrak daun sirsak memiliki kemampuan dalam menurunkan kadar trigliserida. Penurunan kadar trigliserida ditunjukkan pada kelompok ekstrak 800 mg sebesar 38.23 % dan kelompok 400 mg sebesar 23.66 %.

Kata kunci: Aloksan, Antihiperglikemi, Diabetes, Trigliserida dan Ekstrak Daun Sirsak

ABSTRACT

*Diabetes mellitus is metabolic syndrome with the characteristics of chronic hyperglycemia. The cause of this conditions are the decrease of insulin level, insensitivity insulin of tissue or combination of both. Therapies using synthetic drugs required not a small cost and caused side effects which began to drive people to switch and use traditional medicine. This study aimed to assess the effect of Soursop leaves (*Annonamuricata*) towards the decrease of triglyceride blood levels and determine the effective dose of soursop leaf extract as an anti-diabetic. The experimental research laboratories pre-test and post-test with control group design, sample amounts were 30 rats, using alloxan to induce diabetic, and triglyceride levels were determined by spectrophotometri technique method, data analysis using 15:00 SPSS for windows. Soursop leaves extract has the effect to decrease triglycerida levels in diabetic rats induced which alloxan. Extract 800 mg group had the effect of decreasing triglyceride levels the most is 38.9% and then 400 mg group with 21.6%.*

Keywords: Alloxan, Anti-hyperglycemia, Diabetic, Triglycerida level and Soursop leaves extract

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronis dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Gejala ini disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin atau kombinasi keduanya. DM diklasifikasikan menjadi 2 tipe bergantung pada patogenesisnya, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 merupakan penyakit yang ditandai dengan penurunan kadar insulin, yang disebabkan oleh rusaknya sel beta pankreas akibat reaksi autoimun. Sedangkan, DM tipe 2 merupakan gangguan metabolisme yang disebabkan karena adanya kondisi yang abnormal baik pada sekresi insulin maupun aksi dari insulin^[1,2].

Diperkirakan pada tahun 2030 di Indonesia prevalensi DM mencapai 21,3 juta orang. Hasil Riskesdas tahun 2007 menunjukkan bahwa secara nasional, prevalensi DM berdasarkan diagnosis kesehatan dan gejala adalah sebesar 1,1%. Sedangkan prevalensi DM berdasarkan pengukuran glukosa darah penduduk umur > 15 th yang bertempat tinggal di perkotaan sebesar 5,7%. Selain itu disebutkan pula bahwa Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) penduduk dengan usia > 15 tahun dan tinggal di perkotaan sebesar 10,2%^[3,4,5].

Peningkatan kadar glukosa akan memicu enzim-enzim pencernaan mengubah glukosa menjadi glikogen atau disebut proses glikogenesis. Kadar glukosa yang tinggi selain memicu pembentukan glikogen, juga

meningkatkan sintesis asam lemak, dan kolesterol dari glukosa. Hal ini memungkinkan terjadinya pembentukan trigliserida dalam hati. Trigliserida merupakan salah satu komposisi lemak yang ada dalam tubuh yang dalam batas normal berfungsi sebagai sumber energi^[3,6].

Pada orang normal, kadar trigliserida darah tidak lebih dari 200 mg/dL. Kadar ini meningkat pada orang obesitas, dan diabetes mellitus yang disebut sebagai kondisi hipertrigliseridemia. Peningkatan kadar glukosa darah kronik pada penderita DM dan hipertrigliserida menjadi faktor risiko aterosklerosis yang memungkinkan untuk diperbaiki^[6].

Terapi awal penurunan kadar glukosa darah dan trigliserida terdiri dari pengaturan diet. Selain itu, terapi diabetes melitus dilakukan dengan berbagai cara, baik pemberian insulin maupun menggunakan obat - obat antidiabetes. Terapi dengan menggunakan obat sintesis memerlukan biaya yang tidak sedikit dan menimbulkan efek samping. Efek samping yang ditimbulkan diantaranya adalah kembung dan diare. Hal inilah yang mendorong masyarakat mulai beralih menggunakan pengobatan tradisional. Faktor pendorong terjadinya peningkatan penggunaan obat tradisional di negara maju adalah usia harapan hidup yang lebih panjang, adanya kegagalan penggunaan obat modern untuk penyakit tertentu, dan semakin luasnya akses informasi mengenai obat herbal di seluruh dunia^[6,7].

Faktor pendorong lainnya adalah kondisi Indonesia yang beriklim tropis

memiliki keanekaragaman tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat tradisional. Pengobatan secara tradisional didasarkan pada faktor - faktor empiris, kebiasaan, dan pengalaman. Umumnya mekanisme pengobatan jenis ini tidak dapat dijelaskan secara rinci seperti pengobatan sintetik [8,10].

Salah satu dari pemanfaatan herbal ini adalah Sirsak. Buah sirsak umumnya digunakan untuk mengobati penyakit yang disebabkan oleh cacing dan parasit, mengobati demam, meningkatkan produksi ASI pada ibu menyusui, dan untuk diare dan disentri. Biji yang dihancurkan dapat digunakan sebagai anti helmintik terhadap internal dan eksternal cacing. Daun sirsak banyak dimanfaatkan sebagai obat herbal seperti untuk anti kanker dan hipertensi. Khasiat lain dari daun sirsak adalah sebagai anti spasmodik dan memberi efek menenangkan. Daun sirsak biasa dikonsumsi dalam bentuk teh. Daun sirsak digunakan sebagai obat radang selaput lendir hidung. Penduduk di beberapa negara seperti Brazil dan Peru diketahui menggunakan daun sirsak sebagai obat diabetes [10,11,12].

Penelitian yang telah dilakukan menyebutkan bahwa ekstrak daun sirsak mampu menjadi agen anti diabetes secara *in vivo* melalui mekanisme penurunan stres oksidatif dan penurunan kadar glukosa darah. Penurunan kadar glukosa darah akan mempengaruhi metabolisme lain seperti lemak dan protein. Hal inilah yang melatar belakangi peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Efek ekstrak daun sirsak (*annona*

muricata) terhadap penurunan kadar trigliserida darah pada model tikus diabetes”.

BAHAN DAN CARA

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratories dengan pendekatan *pre test and post test with control group design*. Menggunakan dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan eksperimental. Populasi penelitian ini adalah tikus wistar jantan. Sesuai kriteria WHO, minimal 5 ekor tikus wistar setiap kelompok perlakuan. Terdapat 5 perlakuan sehingga hewan coba yang akan digunakan sebanyak 25 ekor.

Ekstraksi Daun Sirsak

Ekstrak daun sirsak disiapkan dengan metode maserasi, yakni merendam serbuk daun sirsak kering dengan etanol 70% dengan perbandingan 1:10. Maserasi dilakukan selama 24 jam sambil sesekali diaduk. Maserat yang diperoleh dipisahkan menggunakan kertas saring dan proses maserasi diulang dua kali dengan menggunakan pelarut yang sama. Semua maserat yang diperoleh dikumpulkan. Maserat kemudian diuapkan dan dipisahkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 40°C sampai diperoleh sampel ekstrak etanol 70% daun sirsak. Ekstrak yang diperoleh kemudian ditimbang dan dilarutkan menggunakan aquades untuk diberikan ke hewan coba.

Persiapan Hewan coba

Tikus wistar sebanyak 25 ekor yang memenuhi kriteria inklusi, diaklimasi di dalam laboratorium selama 3 hari. Masing – masing dikandangkan secara individual, serta diberi pakan ternak

selama penelitian dengan metode *ad libitum*.

Induksi diabetes melitus

Kelompok tikus yang mendapat induksi aloksan dilakukan dengan cara menyuntikkan aloksan tetrahidrat secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kg BB sekurang-kurangnya 72 jam sebelum perlakuan, mengukur glukosa darah sebelum perlakuan. Apabila kadar glukosa darah tikus belum > 163 mg/dl maka waktu tunggu ditambah 24 jam.

Perlakuan Hewan coba

Tikus wistar tersebut lalu dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol sehat (tidak diinduksi diabetes dan hanya diberikan plasebo), kelompok kontrol DM placebo (diinduksi diabetes dan diberikan placebo), kelompok ekstrak 200 mg (diinduksi diabetes dan diberi ekstrak daun sirsak dengan dosis 200 mg/kg), kelompok perlakuan ekstrak 400 mg (diinduksi diabetes dan diberikan ekstrak daun sirsak 400 mg/kg), dan kelompok perlakuan ekstrak 800 mg (diinduksi diabetes dan diberikan ekstrak daun sirsak 800 mg/kg) setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Pemberian perlakuan selama 5 hari.

Pengambilan Darah

Pengambilan darah dilakukan pada pre test dan post test dengan jumlah sekitar 7,5% dari berat tubuh tikus tersebut. Diambil di *plexus retro orbital*. Darah dimasukkan kedalam mikrotube yang ditambahkan EDTA.

Analisis Kadar Glukosa Darah dan Trigliserida

Untuk menentukan tikus telah hiperglikemi dilakukan pengukuran kadar glukosa darah. Kadar glukosa

darah ditentukan dengan metode *Glucose Oxidase-Phenol 4-Aminoantipirin (GOD-PAP)*. Prinsip metode ini adalah glukosa ditentukan setelah oksidasi enzimatik dengan adanya glukosa oksidase, hydrogen peroksida yang terbentuk akan bereaksi dengan adanya peroksidase dengan phenol serta 4-aminophenazone menjadi warna quinoneimine yang berwarna merah violet. Hal ini terjadi setelah serum dicampur dengan reagen glucose liquiqolor dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu 20^o C – 25^o C atau selama 5 menit pada suhu 37^o C. Kemudian mengukur absorbansi standar dan absorbansi sampel menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 546 nm. Pengukuran kadar trigliserida juga menggunakan metode dengan prinsip yang sama dengan glukosa darah dan dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 546 nm. Pengukuran kadar trigliserida dilakukan 2 kali, setelah diinduksi diabetes dan setelah diberikan perlakuan.

Adapun perhitungan kadar glukosa darah dan trigliserida:

$$C \text{ (mg/dl)} = 100 \times d \text{ Asp} / d \text{ Astd} \text{ atau}$$

$$C \text{ (mmol/l)} = 100 \times d \text{ Asp} / d \text{ Astd}$$

Keterangan:

C = kadar glukosa darah dalam mg/dl atau mmol/L

d Asp = absorbansi sampel

d Astd = absorbansi standar

HASIL

Karakteristik hewan coba

Untuk penelitian efek ekstrak daun sirsak (*annona muricata*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus wistar diabetik yang diinduksi

aloksan. Tikus penelitian menunjukkan perilaku yang normal. Berat badan tikus ditimbang sebelum pemberian aloksan. Penimbangan berat badan berguna untuk

menghitung dosis aloksan ataupun perlakuan. Data berat badan tikus wistar dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 1. Berat badan hewan coba (gram)

	Kontrol	Kontrol DM	Glibenklami d	Ekstrak dosis 200mg/kg	Ekstrak dosis 400mg/kg	Ekstrak dosis 800mg/kg
BB pra aloksan	226.2 ±9.65	236.4 ±13.90	229.6 ±12.99	230.2 ±12.81	235.2 ±13.98	241.2 ±8.25

Kadar glukosa darah

Hasil yang didapatkan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik yang kemudian dianalisis menggunakan SPSS dengan menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* untuk melihat sebaran

data normal atau tidak. Korelasi data tidak menghasilkan distribusi data yang normal, maka dipilih uji *friedman* sebagai alternatif uji *repeated anova*. Hasil analisa uji *friedman* dapat dilihat pada Tabel 2. berikut ini.

Tabel 2. Perubahan kadar glukosa darah berdasarkan kelompok perlakuan (± SEM, n=5) dan hasil uji Fridman

	N	Pretes	Posttes 3
Kontrol	5	105.06±4.90	103.96±7.66
Plasebo	5	217.82±56.39	267.58 ±64.56
Ekstrak 200 mg	5	199.18 ±35.97	161.72 ±55.62
Ekstrak 400 mg	5	247.06 ±53.82	160.12 ±38.15
Ekstrak 800 mg	5	250.14 ±63.06	97.26 ±16.80

Data menunjukkan bahwa pada kelompok percobaan kontrol normal, nilai rata-rata kadar glukosa berkisar antara 102–121 mg/dl. Pada kelompok plasebo setelah pemberian aloksan terjadi peningkatan kadar glukosa yaitu berkisar antara 267.58 mg/dl. Pada kelompok dosis 200, 400, dan 800 mg/kg terjadi penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian perlakuan

Berdasarkan Tabel di atas dapat disimpulkan bahwa pada kelompok kontrol normal tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada seluruh pengukuran yang dilakukan. Pada kelompok kontrol plasebo disimpulkan bahwa ada peningkatan kadar glukosa darah dari pretest 1 ke-pretest dan posttest menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah yang bermakna. Pada kelompok

dosis ekstrak daun sirsak 200 mg/Kg, terjadi perubahan kadar glukosa darah yang bermakna. Pada kelompok dosis ekstrak daun sirsak 400 mg/Kg dan 800 mg/Kg terjadi perbedaan kadar glukosa darah yang bermakna pada pengukuran sebelum dan sesudah pemberian perlakuan ekstrak daun sirsak.

Kadar Trigliserida

Pengukuran kadar trigliserida dilakukan dua kali yaitu sebelum

perlakuan dan sesudah perlakuan. Sebelum perlakuan dilakukan analisa yaitu setelah induksi diabetes dan setelah tikus dinyatakan diabetes. sedangkan data posttest diambil setelah perlakuan selama 2 minggu. Berikut data kadar trigliserida tikus sebelum (pre) dan sesudah perlakuan (post test).

Tabel 3. Perubahan kadar trigliserida darah sebelum dan sesudah perlakuan

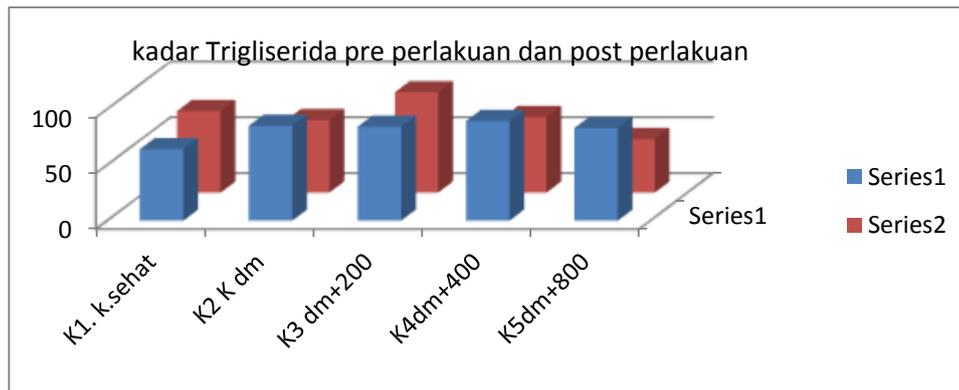
Kelompok	N	Pretes (mg/dL)	Posttes(mg/dL)	%
Kontrol sehat	5	64	73.1	9.9%
KontrolDM Plasebo	5	85	65.02	21.88%
Ekstrak 200 mg	5	84.28	89.98	6.24%
Ekstrak 400 mg	5	89.32	67.72	23.66%
Ekstrak 800 mg	5	83.1	78.1	38.23%

Ket. $P < 0.05$, Terdapat perbedaan yang bermakna pada 2 pengukuran

Tabel 2 di atas menunjukkan bahwa kelompok kontrol sehat dan kelompok tikus diabetes yang diberi ekstrak daun sirsak 200 mg mengalami kenaikan kadar trigliserida. Kelompok kontrol meningkat sebanyak 9.9% sedangkan kelompok diabetes yang diberi ekstrak daun sirsak meningkat kadar trigliseridanya sebanyak 6.24%.

Penurunan kadar trigliserida yang ditunjukkan pada Tabel 2, tampak

bahwa kelompok kontrol diabetes yang diberi placebo, kelompok diabetes yang diberi ekstrak daun sirsak 400 mg dan 800 mg sebesar yaitu 21.88%, 23.66% dan 38.23 %. Penurunan kadar trigliserida paling banyak pada kelompok yang diberi ekstrak daun sirsak 800 mg disusul kelompok yang diberi ekstrak daun sirsak 400 mg.



Gambar 1. Grafik kadar Triglicerida pre perlakuan (biru) dan post perlakuan (merah)

Berdasarkan grafik di atas, dapat dilihat bahwa kelompok K1 (kelompok sehat dan K3 (kelompok diabetes dengan perlakuan ekstrak daun sirsak 200 mg) mengalami kenaikan kadar trigliserida. Kelompok K4 dan K5 yaitu kelompok tikus diabetes yang diberi ekstrak 400 mg dan 800 mg mengalami penurunan kadar trigliserida.

PEMBAHASAN

Terdapat banyak tumbuhan obat yang dilaporkan bermanfaat dan digunakan sebagai agen antidiabetes secara empiris. Salah satu tanaman obat antidiabetes yang belum banyak diteliti secara ilmiah adalah tanaman sirsak. Bagian tanaman sirsak yang diduga memiliki khasiat antidiabetes adalah daunnya.^{12,13}

Sebelum pemberian aloksan, kadar glukosa darah tikus pada semua kelompok percobaan dalam keadaan normal yaitu berkisar 99-163 mg/dl. Setelah diinduksi aloksan kadar glukosa darah meningkat dari kadar normalnya berkisar antara 184-250 mg/dl, kecuali pada kelompok kontrol normal yang tidak diinduksi aloksan tetrahidrat.¹⁴

Peningkatan kadar glukosa darah terjadi karena aloksan merupakan senyawa kimia yang dapat menginduksi terjadinya penyakit diabetes melitus. Pemberian aloksan pada tikus mengakibatkan hiperglikemia temporer, yang diikuti dengan hipoglikemia hebat, dan diakhiri dengan kematian hewan. Peristiwa ini berhubungan dengan terjadinya nekrosis selektif sel-sel beta pulau langerhans pankreas. Mekanisme kerja aloksan diawali dengan ambilan aloksan ke dalam sel-sel beta pankreas dan kecepatan ambilan ini akan menentukan sifat diabetogenik aloksan. Ambilan ini juga dapat terjadi pada hati atau jaringan lain tetapi jaringan tersebut relatif lebih resisten dibanding pada sel-sel beta pankreas, sifat inilah yang melindungi jaringan lain terhadap toksisitas aloksan.¹⁴

Pemberian aloksan secara intraperitoneal di bawah 150 mg/kg BB mungkin sudah cukup untuk menginduksi diabetes pada tikus. Hal ini semakin memperkuat bahwa aloksan mampu menyebabkan keadaan diabetik pada hewan yang telah diinduksi zat tersebut.¹⁴

Pada kelompok plasebo setelah pemberian aloksan terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan ($p < 0.05^a$) pada pengukuran hari ke-7 dan ke-8, hal ini terjadi karena sel beta pankreas rusak oleh aloksan dan tidak mampu menyekresi insulin yang adekuat. Pada pengukuran hari ke-10 dan ke-12 peningkatan kadar glukosa darah tidak signifikan ($p > 0.05^a$), hal ini dapat terjadi karena adanya reaksi kompensasi dari tubuh tikus untuk memperbaiki sel beta pankreas.

Tabel 4.2 dan 4.3 menunjukkan bahwa kelompok yang kadar glukosa darahnya tinggi menunjukkan kadar trigliserida yang tinggi pula. Hal ini disebabkan oleh tingginya kadar glukosa darah dapat meningkatkan pembentukan trigliserida oleh hati. Pada kelompok diabetes yang diberi ekstrak daun sirsak 800 mg menunjukkan penurunan glukosa darah yang signifikan. Hal tersebut juga diikuti dengan penurunan kadar trigliserida yang cukup besar.^{6,10,12}

Daun sirsak mengandung flavonoid, alkaloid, asam lemak, fitosterol, mirisil alkohol dan anonol. Alkaloid dan flavonoid memiliki efek hipoglikemik. Alkaloid mempunyai kemampuan untuk regenerasi, dimana ekstrak dari alkaloid mampu meregenerasi sel beta pankreas yang rusak. Peningkatan sekresi insulin diakibatkan oleh adanya efek perangsangan saraf simpatis (simptomimetik) dari alkaloid yang berefek terhadap peningkatan sekresi insulin. Selain itu, alkaloid menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa di usus, namun hal ini belum begitu jelas. Flavonoid juga memiliki efek hipoglikemik. Flavonoid

mempunyai kemampuan merangsang pengeluaran insulin dan/atau mempunyai senyawa yang mirip insulin.^{15,16,17}

Glibenklamida merupakan obat antidiabetik golongan sekretagog insulin turunan sulfonilurea, mekanisme kerja sulfonilurea dengan menstimulasi insulin dari sel beta-pankreas. Sulfonilurea berikatan dengan reseptor sulfonilurea yang memiliki afinitas tinggi yang berkaitan dengan saluran K-ATP pada sel β -pankreas, akan menghambat effluks kalium sehingga terjadi depolarisasi kemudian membuka saluran Ca dan menyebabkan influks Ca sehingga meningkatkan pelepasan insulin. Sulfonilurea juga dapat meningkatkan kepekaan reseptor terhadap insulin di hati dan di perifer.^{18,19}

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki efek penurunan kadar trigliserida pada model tikus diabetes yang ditunjukkan paling besar pada kelompok yang diberi ekstrak daun sirsak 400mg dan 800 mg.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Kementrian Riset dan Pendidikan Tinggi yang telah membantu membiayai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association (ADA)., 2005. Diagnosis and

- Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 28 (1), S37-42.
2. Seaquist, E.R. 2004. Pancreatic Islet Hormones, Diabetes Mellitus, and Hypoglycemia. In : Catherine B. Niewohner. 2nd ed. *Endocrine Pathophysiology*. USA: Hayes Barton Press.
 3. Adewole SO, Ezkiel A, Martins C. 2006. Morphological changes and hypoglycemic.
 4. Departemen Kesehatan R.I. 2008. Hasil-hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2007. Jakarta: Badan Litbangkes.
 5. Wild, Sarah, Gojka Roglic, Andres Green, Richard Sicree, and Hilary King. 2004. Global Prevalence of Diabetes : Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (5), pp. 1047-1053.
 6. Ekawati, E.R., 2012. Hubungan Kadar Glukosa Darah Terhadap Hipertrigliserida Pada Penderita Diabetes Melitus. *Prosiding Seminar Nasional Kimia UNESA*: 550-557.
 7. Depkes RI. 2005. Diabetes melitus masalah kesehatan masyarakat yang serius. www.depkes.go.id.
 8. Guyton, A. C & Hall, J. E. (2012). *Buku ajar fisiologi kedokteran* (edisi 11). Jakarta: EGC.
 9. Bustan, M. N. (2007). *Epidemiologi penyakit tidak menular*. Jakarta: Rineka Cipta.
 10. Joe, W. (2012). *Dahsyatnya khasiat sirsak untuk banyak penyakit mematikan*. Yogyakarta: Andi.
 11. Amudhan, S.M., Begum, H.V., Hebbar, B.K., 2011. A Review on Phytochemical and Pharmacological Potential of *Areca catechu* L. Division of Physiology and Biochemistry, Central Plantation Crops Research Institute 1 , Regional Station, Vittal-574 243, Karnataka, India
 12. Department of Siddha Medicine, Faculty of Science, Tamil University
 12. [BPOM] Badan Pengawas Obat dan Makanan. November 2010. Pembekuan izin edar obat antidiabetes yang mengandung rosiglitazone. *Buletin Berita MESO*: 2.
 13. Purwatresna, E. (2012). *Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air dan Etanol Daun Sirsak secara In Vitro Melalui Inhibisi Enzim α -Glukosidase*. Diperoleh tanggal 11 februari 2013 dari <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/58641>
 14. Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*. 50: 536-546
 15. Malviya, N., Jain, S., Malviya, S. (2010). *Antidiabetic potential of medicinal plants*. *Acta poloniae pharmaceutica-drug research* 67:113-118.
 16. Markham KR. 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoida*. Bandung: ITB
 17. Sampurno. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. 3-4, 10-12, 13-19
 18. Schoenfelder, T., Cirimbelli, T.M., dan Citadini, Z.V. (2006). Acute Effect of *Trema Micrantha* on Serum Glukosa Levels in Normal And Diabetic Rats. *J. Ethnopharmacol*. 107(3): 456-459.
 19. Soegondo, S.dkk. (2005). *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Jakarta : FK UI.