

**PENGARUH EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP  
KADAR GLUKOSA DARAH DAN HISTOLOGI PANKREAS TIKUS (*Rattus  
norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**ABSTRAK**

Esmawati, Elis. 2015. **Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan.** Skripsi, Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing Biologi: Kholifah Holil, M.Si; Pembimbing Agama: Umaiyatus Syarifah, MA

**Kata Kunci:** Daun Sirsak (*Annona muricata* L.), Kadar Glukosa Darah, Aloksan, Tikus

Sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan tanaman yang berasal dari negara Amerika Selatan, yaitu Meksiko. Tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) ini telah menyebar di pelosok Indonesia serta banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat herbal berbagai macam penyakit salah satunya antidiabetes. Kandungan yang terdapat pada tanaman ini yang berkhasiat sebagai antidiabetes yaitu senyawa flavonoid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 4 perlakuan 3 ulangan. Perlakuan yang digunakan adalah tikus yang diinduksi aloksan 120 mg/kg BB yang kemudian diikuti pemberian ekstrak daun sirsak K+ (0 mg/kg BB), S1 (50 mg/kg BB), S2 (100 mg/kg BB) dan S3 (150 mg/kg BB). Hewan coba yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*), berumur 2 bulan dengan berat badan rata-rata 200 gram. Parameter yang digunakan adalah kadar glukosa darah dan histologi jumlah pankreas tikus. Data kadar glukosa darah (mg/dL) dianalisis dengan Analisis Kovarian (ANKOVA) dan histologi jumlah sel normal serta jumlah sel abnormal pankreas dianalisis dengan Analisis Variansi (ANOVA). Apabila ada perbedaan yang nyata maka dilanjutkan dengan uji duncan 5%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Dosis ekstrak daun sirsak yang efektif pada penurunan kadar glukosa darah tikus adalah 50 mg/kg BB sedangkan pada histologi untuk perbaikan sel pankreas adalah 150 mg/kg BB.

**PENDAHULUAN**

Indonesia merupakan negara yang berkembang, sehingga banyak menimbulkan perubahan baik dari pola hidup maupun pola makan. Pola hidup seperti kurang berolahraga dan pola

makan yang tidak sehat dan berlebihan serta pemilihan makanan yang tidak tepat akan berakibat buruk bagi kesehatan tubuh. Makanan yang tidak tepat tersebut adalah makanan yang kurang mengandung serat seperti

karbohidrat, protein, vitamin, dan air putih. Jika konsumsi makanan tersebut di atas kurang maka akan menyebabkan berbagai gangguan contohnya proses metabolisme tubuh. Oleh karena itu, kebutuhan tubuh terkait makanan tersebut harus dipenuhi.

Namun, pemenuhan makanan terkait hal tersebut juga harus mempertimbangkan jumlah yang dibutuhkan oleh tubuh. Jika hal tersebut tidak diperhatikan maka akan menyebabkan gangguan. Sebagai contoh mengkonsumsi makanan yang tinggi gula dan lemak dapat memicu kenaikan berat badan, yang pada akhirnya akan meningkatkan resistensi insulin sehingga beresiko untuk terkena diabetes. Ini disebabkan karena insulin menjadi kurang efektif dalam membantu proses perubahan glukosa menjadi glikogen. Oleh karena itu, penting bagi manusia memperhatikan makanan yang masuk agar sesuai dengan kebutuhan tubuh sehingga tubuh tetap sehat serta jauh dari penyakit.

Diabetes mellitus merupakan penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah akibat kekurangan atau penurunan efektifitas insulin. Penderita diabetes tipe 1 (IDDM) ini disebabkan karena keadaan tubuh sama sekali tidak dapat memproduksi hormon insulin. Penderita penyakit diabetes harus menggunakan suntikan insulin dalam mengatur glukosa darahnya. Kelebihan glukosa yang terbuang dalam urin menyebabkan kencing penderita sering dihampiri semut karena mengandung gula atau glukosa sehingga disebut kencing manis (Wijayakusuma, 2010).

Efek peningkatan kadar glukosa darah misalnya setelah makan atau minum merangsang pankreas untuk menghasilkan insulin sehingga mencegah kenaikan kadar glukosa darah

yang lebih dan menyebabkan kadar glukosa menurun secara perlahan. Kondisi ini menyebabkan glukosa yang masuk ke dalam sel berkurang. Akibatnya, sel kekurangan glukosa sehingga kemungkinan tidak terjadi penimbunan glikogen. Sebaliknya, akan terjadi mobilisasi cadangan glikogen di hati maupun di otot untuk dikatabolisme kemudian menghasilkan glukosa dan dilepas ke pembuluh darah sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia (Suarsana, 2010).

Kadar glukosa darah yang tinggi akan merangsang sel beta pulau langerhans untuk mengeluarkan insulin. Akan tetapi, kerusakan sel beta pankreas menyebabkan tubuh tidak dapat menghasilkan insulin sehingga menyebabkan kadar glukosa darah meningkat dan struktur sel beta pankreas berubah. Ragavan (2006), melaporkan bahwa histologi pankreas tikus diabetes menunjukkan perubahan yang signifikan pada sel- $\beta$  pulau langerhans. Sel pulau langerhans yang normal maka akan kelihatan bulat dan membran selnya tidak mudah dilihat (Wonodirekso, 2003).

Aloksan (4,5,6 tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi hewan coba seperti tikus agar hewan coba tersebut mengalami hiperglikemik. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel- $\beta$  pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin didalam sel- $\beta$  pankreas, karena rusaknya sel- $\beta$  pankreas maka insulin tidak terbentuk sehingga kadar glukosa darah meningkat (Watkins, 2008 & Suharmiati, 2003).

Sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan tanaman tropis yang berkhasiat terutama sebagai obat-obatan. Bagian dari tanaman sirsak yang digunakan sebagai obat adalah daun, bunga, buah, biji, akar, sampai kulit

batang, dan akar (Mardina dan Ratnasari, 2011; Kojong, 2013). Beberapa manfaat tersebut adalah sebagai obat penyakit gout (Wirahmadi, 2013), penyakit kanker (Widiastuti, 2012, Astirin, 2013), penyakit diabetes dan jantung (Sudjijo, 2013).

Kemampuan tersebut dimungkinkan karena sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung steroid/terpenoid, flavonoid, kumarin, alkaloid, dan tanin. Senyawa flavonoid berfungsi sebagai antidiabetes, antioksidan untuk penyakit kanker, anti mikroba, anti virus, pengatur fotosintetis, pengatur tumbuh (Robinson, 1995; Adri, 2013). Selain flavonoid yang berfungsi sebagai antidiabetes adalah alkaloid (Markham, 1988).

Adeyemi (2009), melaporkan hasil penelitian bahwa daun sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki anti hiperglikemia dan dapat menurunkan berat badan yang ditunjukkan oleh adanya perbedaan yang signifikan antara konsentrasi glukosa darah kelompok tikus yang tidak diobati dengan kelompok tikus yang diobati. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dari tanaman sumber-sumber yang memiliki kegiatan anti-hiperglikemia mungkin bertindak melalui beberapa mekanisme seperti merangsang sekresi insulin, meningkatkan perbaikan atau proliferasi sel- $\beta$  dan meningkatkan efek dari insulin dan adrenalin.

Adewole (2009), melaporkan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah dan dapat meningkatkan kadar insulin tikus yang diinduksi dengan menggunakan STZ. Kelebihan dalam penelitian ini adalah waktu yang dibutuhkan untuk meningkatkan kadar glukosa darah lebih cepat. Selain itu, pelarut yang digunakan untuk mengekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) adalah air sehingga lebih aman. Akan tetapi, waktu yang digunakan untuk memberikan ekstrak

sirsak (*Annona muricata* L.) agar kadar glukosa pada tikus mendekati normal dibutuhkan 60 hari dengan dosis 100 mg/kg. Pencekakan *Annona muricata* L. dengan dosis tinggi dan waktu yang lama memberikan efek sehingga dapat mengganggu organ lain. Pada penelitian ini dosis yang digunakan mengacu pada dosis yang digunakan oleh Adewole (2009) dengan memodifikasi menjadi dosis 0 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, dan 150 mg/kg serta lama pemberian dosis ekstrak daun *Annona muricata* L. menjadi lebih sedikit waktunya yaitu 30 hari dengan induksi aloksan 120 mg/kg BB setiap seminggu 3 kali sesudah 2 minggu diaklimasi.

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dikaji mengenai pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) 30 hari terhadap kadar glukosa dan histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

## METODE PENELITIAN

### Persiapan Hewan Coba

Sebelum penelitian dimulai, terlebih dahulu dipersiapkan tempat pemeliharaan hewan coba, yaitu kandang (bak plastik), sekam, tempat makan, minum dan pakan tikus. Setelah itu dilakukan aklimatisasi di laboratorium selama 1 minggu. Mencit dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif tikus normal (tidak diabetes), kelompok tikus kontrol positif (diabetes) dan kelompok diabetes diobati daun sirsak (*Annona muricata* L.). Untuk menjadi diabetes, tikus diinduksi dengan aloksan dengan 120 mg/kg BB diinjeksikan 3 kali seminggu melalui intraperitoneal.

### Pembuatan Ekstrak Daun Sirsak

Daun sirsak (*Annona muricata* L.) 1 kg yang masih segar dikeringkan, kemudian ditumbuk di mortar atau dimasukkan ke dalam blender. Bubuk halus dicampur dengan aquades dan

diekstraksi 2 kali dengan 2,5 liter aquades pada suhu kamar selama 48 jam. Kemudian dihasilkan ekstrak daun sirsak sebanyak 36,23 g. Selanjutnya diberikan kepada hewan coba untuk perlakuan (Adewole, 2009).

#### Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Sebelum perlakuan pemberian ekstrak daun sirsak, dilakukan pengukuran glukosa darah untuk memastikan bahwa 9 tikus telah mengidap diabetes. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan cara mengambil darah tikus melalui ekor yang terlebih dahulu dibersihkan dengan alkohol. Kemudian diteteskan pada strip glukometer lalu dimasukkan ke dalam glukometer dan di baca kadar glukosanya. Tikus menunjukkan kadar glukosa darah hiperglikemi yaitu dengan kadar  $\geq 300$  mg/dL (Wulandari, 2013). Akan tetapi, ketika tidak diabetes maka yang dilakukan yaitu diinjeksi aloksan sampai tikus tersebut diabetes.

#### Penentuan Dosis Ekstrak Daun Sirsak

Penentuan dosis ekstrak daun sirsak pada perlakuan dengan hasil modifikasi penelitian Adewole (2009), yaitu 3 dosis yang berbeda 50, 100 dan 150 mg/kgbb. Jika dosis tersebut diberikan pada tikus dengan berat badan rata-rata 200 g, maka dosis ekstrak daun sirsak dapat dihitung menjadi  $(200/1000) \times 150$  ml = 30 ml/ekor,  $(200/1000) \times 100$  = 20 ml/ekor dan  $(200/1000) \times 50$  ml = 10 ml/ekor. Malole (1989), ekstrak yang dapat dimasukkan pada lambung tikus adalah 2,5 ml.

#### Analisis Data

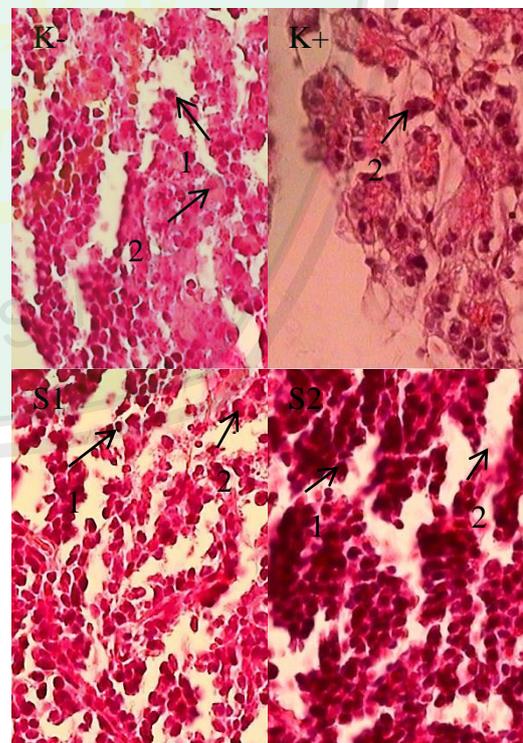
Data kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) yang telah diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik ANKOVA dan jumlah sel normal dan abnormal pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang telah diperoleh

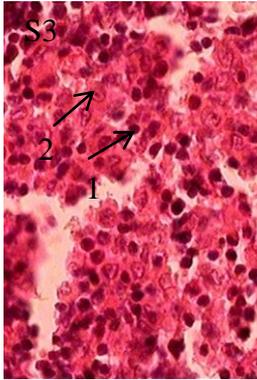
dianalisis menggunakan uji statistik ANAVA dengan taraf signifikan 5%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan

Hasil penelitian pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh terhadap sel pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan sehingga dapat menyebabkan diabetes mellitus. Sel yang terdapat pada pulau langerhans ini terdapat empat jenis sel (alfa, beta, delta dan F) dengan menggunakan pewarnaan HE (*Hematoxilin Eosin*) sel-sel tersebut tidak dapat dibedakan sehingga pada penelitian ini hanya fokus terhadap sel pankreas secara umum. Data histologi terkait hal tersebut dapat dilihat pada gambar 4.1 sebagai berikut:





**Gambar 4.1.** Histotologi organ pankreas tikus hasil pewarnaan HE (400x). K- (kontrol negatif), K+ (kontrol positif), S1 (Sirsak dosis 50 mg/kg BB), S2 (Sirsak dosis 100 mg/kg BB) dan S3 (Sirsak dosis 150 mg/kg BB). 1: normal, 2: nekrosis

Berdasarkan hasil penelitian pada gambar 4.1 di atas diketahui bahwa kelompok K- (kontrol negatif) tanpa diberi perlakuan menunjukkan kondisi sel pankreas yang normal, susunan sel teratur menyebar di pulau langerhans dan bentuk sel yang seragam. Pada kelompok K+ (kontrol positif) yang telah diinduksi aloksan terjadi perubahan sel, dengan susunan sel tidak teratur menyebar di pulau langerhans, bentuk sel tidak seragam bahkan sel nekrosis yang ditandai dengan pengerutan inti (piknosis), inti pecah (karioreksis) dan menghilangnya inti (kariolisis) sehingga hanya terlihat serat kolagennya saja. Sedangkan pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun sirsak S1, S2 dan S3 menunjukkan keadaan yang lebih baik yakni sel mulai terlihat normal yang ditunjukkan dengan bentuk sel bulat, terdapat nukleus dan nukleolus, susunan terlihat mulai teratur, bentuk sel terlihat seragam seperti K-. Akan tetapi, tidak adanya ruang yang kosong akibat hilangnya sel seperti yang terjadi pada K+.

Zubaidah (2014), melaporkan bahwa pulau langerhans dikatakan normal jika adanya keteraturan susunan sel endokrin yang menyebar di pulau Langerhans dengan bentuk sel yang

seragam, bentuk bulat dan inti sel tampak jelas serta tidak terdapat sel-sel yang mengalami edema (pembengkakan). Hal tersebut dikarenakan jaringan pankreas kelompok normal tidak diinduksi oleh STZ sehingga tidak timbul keadaan diabetes yang ditunjukkan dengan tidak adanya perubahan struktur morfologi pankreas (normal).

Berdasarkan uji duncan 5% maka didapatkan notasi seperti pada tabel 4.8 di bawah ini:

**Ringkasan Uji Duncan 5% Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Jumlah Sel Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan**

Perlakuan	Jumlah Sel dan Notasi Pada $\alpha$ 5	Mean $\pm$ SD
K+	479 <sup>a</sup>	159,66 $\pm$ 36,76
S1	391 <sup>a</sup>	130,33 $\pm$ 42,12
S2	397 <sup>a</sup>	132,33 $\pm$ 46,53
S3	624 <sup>b</sup>	208 $\pm$ 30,44

Keterangan: - Nilai Duncan 5% Jumlah Sel: 28,41

**Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan**

Berdasarkan hasil penelitian kadar glukosa darah dengan pengambilan darah dari ekor yang menggunakan alat glukometer menunjukkan data pengukuran yang berbeda-beda. Pengukuran kadar glukosa darah (mg/dL) tikus (*Rattus norvegicus*) sesudah diinduksi aloksan datanya dapat dilihat secara rinci pada tabel 4.4. di bawah ini:

**Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes Sesudah Diinduksi Aloksan**

Perlakuan	Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Ke			Rata-rata (mg/dL)
	1	2	3	
K-	136	66	99	100,33
K+	555	575	418	516
S1	450	512	476	479,33
S2	546	395	557	499,33
S3	600	385	600	644,66

Berdasarkan tabel 4.4 di atas menunjukkan bahwa tikus awal tanpa induksi aloksan yang dikelompokkan dalam kelompok K- adalah 100,33 mg/dL. Sedangkan yang telah diinduksi dengan aloksan pada kelompok K+, S1, S2, dan S3 mengalami kenaikan kadar glukosa darah. Pada kelompok K+ adalah 516 mg/dL. Selanjutnya kelompok S1, S2 dan S3 kadar glukosa darah berturut-turut yaitu 479,33 mg/dL, 499,33 mg/dL dan 644,66 mg/dL. Hal ini diduga karena tikus yang telah diinduksi aloksan mengalami stres akibat perlakuan yang telah diberikan.

Kenaikan kadar glukosa sesuai dengan yang telah dikemukakan oleh (Watkins, 2001) bahwa aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik) sehingga pada saat aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks untuk membentuk radikal superoksida dan sebagai hasilnya adalah *dialuric acid*. Radikal ini akan mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida dan pada tahap akhir mengalami reaksi katalisasi besi membentuk radikal hidroksil. Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas.

**Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes Sesudah Perlakuan Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)**

Perlakuan	Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Ke			Rata-rata (mg/dL)
	1	2	3	
K-	176	96	77	116,33
K+	600	599	430	543
S1	84	98	92	91,33
S2	84	88	110	94
S3	85	123	165	124,33

Pada tabel 4.5 di atas kelompok K- menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah dengan rerata 116,33 mg/dL dibandingkan rerata sebelum diberi perlakuan ekstrak daun sirsak yaitu sebesar 100,33 mg/dL (Tabel 4.4). Selanjutnya K+ juga mengalami peningkatan kadar glukosa darah dengan rerata 543 mg/dL dibandingkan sebelumnya yakni dengan rerata 516 mg/dL. Akan tetapi, pada kelompok S1, S2 dan S3 mengalami penurunan kadar glukosa darah berturut-turut dibandingkan dengan kadar glukosa sebelumnya yaitu 479,33 mg/dL menjadi 91,33 mg/dL, 499,33 mg/dL menjadi 94 mg/dL dan 644,66 mg/dL menjadi 124,33 mg/dL. Penurunan kadar glukosa darah tikus ini diduga karena adanya senyawa flavonoid dari ekstrak daun sirsak.

Hidayati (2008), menyatakan bahwa flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat fosfodiesterase sehingga kadar cAMP (*cyclic- Adenosine 5-monophosphate*) dalam sel beta pankreas meningkat dan menyebabkan penutupan kanal K<sup>+</sup> dalam membran plasma. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya depolarisasi membran dan membukanya kanal Ca sehingga ion Ca<sup>2+</sup> masuk ke dalam sel dan menyebabkan sekresi insulin. Insulin ini

kemudian akan bekerja meningkatkan transport glukosa dari darah ke dalam sel dengan cara meningkatkan permeabilitas dari membran sel terhadap glukosa. Setelah masuk ke dalam sel, glukosa kemudian akan digunakan untuk menghasilkan energi. Pada hepar dan otot juga akan terjadi proses perubahan glukosa menjadi glikogen yang kemudian akan disimpan untuk digunakan lebih lanjut. Dengan adanya proses tersebut akan menyebabkan kadar glukosa darah dalam tubuh tikus putih dapat menurun secara perlahan-lahan (Sandhar, 2011).

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan berikut ini:

1. Ada pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Dosis yang efektif pada perlakuan ini adalah 50 mg/kg BB.
2. Ada pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap histologi pankreas tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Dosis yang efektif pada perlakuan ini adalah 150 mg/kg BB.

### Saran

Berdasarkan hasil penelitian, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yakni:

1. Perlu dilakukan perhitungan kadar insulin sehingga dapat mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak tersebut.
2. Perlu dibedakan sel-sel yang ada pada pankreas baik sel ( alfa, beta, delta dan f) dengan pewarnaan yang sesuai.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adewole, Stephen. 2009. Protective Effect of *Annona* Linn. Leaf Aqueous Extract On Serum Lipid Profiles and Oxidative Stress In Hepatosytes of Streptozotocin-treated Diabetic Rats. *Afr. J. Trad. CAM* (2009) 6 (1): 30-41.
- Adeyemi. 2009. Antihyperglycemic Activities of *Annona muricata* (linn). *Afr. J. Trad. CAM* 6: 62-69.
- Adri, Delvi. 2013. Aktivitas Antioksidan dan Sifat Organoleptik Teh Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Berdasarkan Variasi Lama Pengeringan. *Jurnal Pangan dan Gizi Vol. 04 No. 07*.
- Hidayati, Nur Annis.2008. Kandungan Kimia dan Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol (*Lantana camara* L.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan. *Bioteknologi. Vol. 5. No. 1*
- Lenzen, S. 2008. The Mechanisms Of Alloxan- and Streptozotocin-Induced Diabetes. *J. Diabetologia. 51:216–226*
- Malole MBM dan Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan kebudayaan Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi. Bogor : Institut Pertanian Bogor
- Mardiana, L dan Ratnasari, J. 2002. *Ramuan dan Khasiat Sirsak*. Jakarta: Penebar Swadaya.

- Markham K R. 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoida*. Bandung: ITB.
- Ragavan. 2006. Effect of *T. Arjuna* Stem Bark Extract on Histopathology of Liver, Kidney and Pancreas of Alloxan-Induced Diabetic Rats. *African Journal of Biomedical Research*. Vol. 9 (2006); 189 – 197
- Robinson, T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Edisi VI. Bandung: ITB
- Sandhar. 2011. A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. *Internationale Pharmaceuticasciencia*. No 1. Vol. 1: 25-41
- Suarsana, Nyoman. 2010. Profil Glukosa Darah Dan Ultrastruktura Sel Beta Pankreas Tikus Yang Diinduksi Senyawa Aloksan. *JITV*. Vol.15. No. 2: 118-123.
- Sudjijo. 2008. Karakterisasi Pertumbuhan dan Mutu Buah Sirsak. *J. Agritek*. Vol. 16. No. 5. hlm. 828-32.
- Sulistria, Mardianti Yessy. 2013. Tingkat *Self Care* Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Puskesmas Kalirungkut Surabaya. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. Vol. 2. No. 2.
- Sunarjono, H. 2005. Sirsak dan Srikaya: Budidaya untuk Menghasilkan Buah Prima. Bogor: Penebar Swadaya.
- Szkudelski. 2001. The Mechanisme of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cell of the Rat Pancreas. *Physiol Res*. Vol. 50 : 537-546
- Watkins D.Cooperstein SJ. 1976. Effect of alloxan on islet tissue permeability: protection and reversal by dithiols. *J Pharmacol Exp Ther*. 1976 Dec;199(3) :575-82.
- Wijayakusuma, Hembing M. 2010. *Ramuan Lengkap Herbal Taklukkan Penyakit*. Jakarta: Pustaka Bunda (Grup Puspa Swara).
- Wirahmadi. 2013. Pengaruh Rebusan Daun Sirsak Terhadap Nyeri Pada Penderita Gout Di Kelurahan Genuk Barat Kecamatan Ungaran Barat Kabupaten Semarang. *Jurnal Nursing Science*. Vol. 1. No. 2
- Wonodirekso, Sugito. 2010. *Penuntun Praktikum Histologi*. Jakarta: Dian Rakyat
- Wulandari, Oktaviana. 2013. Perbedaan Kejadian Komplikasi Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Menurut Gula Darah Acak. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. Vol. 1. No. 2: 182-191
- Zubaidah, Elok. 2014. Pengaruh Cuka Salak Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Diabetes. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* Vol. 3 No 2.