**EFEK EKSTRAK CURCUMA ZEDOARIA TERHADAP GULA DARAH
DENGAN MODEL TIKUS DIABETES TIPE 2****Miftah Asthariq¹, Bunga Tiara Dita², Fiska Maya Wardhani³**^{1,2,3}Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia
*fiskamayawardhani@unprimdn.ac.id***Abstrak**

Penyebab mortalitas dari 1,5 juta jiwa di dunia pada tahun 2012 adalah Diabetes melitus (DM) dan komplikasinya, Salah satu senyawa dalam kunyit putih yaitu flavonoid bermanfaat dalam menghindari absorpsi glukosa atau memperbaiki toleransi glukosa. Flavonoid dapat menstimulasi penangkapan glukosa di jaringan perifer, lalu mengatur aktivitas dan ekspresi enzim pada jalur metabolisme karbohidrat dan bertindak seperti menyerupai insulin. Tujuan Riset terhadap gula darah tikus jantan ini dilakukan guna mengetahui efek ekstrak curcuma zedoaria pada dosis 250, 500, 750 mg/kgBB. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan rancangan *the one group test only design*, cara melakukan uji efektifitas ini adalah dengan cara memasukkan konsentrasi dari ekstrak curcuma zedoaria kepada tikus selama 14 hari lewat oral dengan dosis berbeda (250, 500, 750 mg), uji kruskal wallis dipilih sebagai metode pengolahan data yang dapat digunakan didalam uji coba penelitian ini, berdasarkan uji analisa kruskal Wallis terdapat pengaruh yang signifikan ($p < 0.05$) antara ekstrak kunyit putih dan penurunan kadar gula darah tikus, dosis ekstrak kunyit yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus adalah 500 mg/kgBB.

Kata Kunci : *Efek ekstrak curcuma zedoaria, diabetes melitus***Abstract**

Diabetes mellitus (DM) and its complications is the cause of mortality of 1.5 million people in the world in 2012. One of the compounds in white turmeric, namely flavonoids, is useful in avoiding glucose absorption or improving glucose tolerance. Flavonoids stimulate glucose uptake in peripheral tissues, regulate the activity and expression of enzymes in the carbohydrate metabolism pathway and act like insulin. This Research on the blood sugar of male rats was conducted to determine the effect of curcuma zedoaria extract at doses of 250, 500, 750 mg/body weight. This study used an experimental method with the one group test only design, the way to do this effectiveness test was to enter the concentration of curcuma zedoaria extract to rats for 14 days by mouth with different doses (250, 500, 750 mg), kruskal wallis test was chosen as a data processing method that can be used in this research trial, based on the kruskal wallis analysis test, there was a significant effect ($P < 0.05$) between the white turmeric extract and the decrease in blood sugar levels in rats, the most effective dose of turmeric extract in reducing blood glucose levels in rat was 500 mg/body weight.

Keywords: the effects of curcuma zedoaria extract, diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Pada tahun 2012 terdapat angka kematian sebesar 1,5 juta jiwa yang disebabkan oleh diabetes melitus dan komplikasinya ⁽¹⁾. Yang berkontribusi pada tingginya mortalitas dan morbiditas adalah hiperglikemia kronik pada DM. Akibat penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal kronik, dan penyakit serebrovaskuler ⁽¹⁾. Di Asia Tenggara, angka mortalitas akibat DM mencapai 115,3/100.000 jiwa pada populasi usia lebih dari 20 tahun. Pola prevalensi DM di Indonesia semakin tinggi, 10 juta kasus DM di tahun 2015 diramalkan akan mencapai 21,3 juta di tahun 2030 ⁽¹⁾.

Pankreas memiliki fungsi endokrin dilaksanakan oleh sel langerhans yang menghasilkan hormon glukagon dan hormon insulin. Hormon glukagon memiliki peranan ketika tubuh mengalami keadaan hipoglikemia yang akan menyebabkan glikogenolisis di hati. Glikogenolisis adalah proses perubahan glikogen menjadi glukosa yang berakibat pada kenaikan kadar glukosa darah. Hormon insulin memiliki peranan menghambat pengeluaran glukagon dan mengatur masuknya glukosa darah ke dalam sel. Insulin yang mengalami penurunan jumlah dan kerja mengakibatkan glukosa tidak dapat dimanfaatkan oleh sel dan akan meningkatkan sekresi glukagon. Hal ini dapat menyebabkan kadar glukosa darah mengalami peningkatan secara terus menerus (hiperglikemia) ⁽³⁾

Hiperglikemia pada sel beta bisa menimbulkan efek yang pertama yaitu desensitasi sel beta pankreas, yang mana gangguan sementara sel beta yang dirangsang oleh hiperglikemia yang terus-menerus, apabila glukosa darah dinormalkan maka keadaannya akan normal. Kedua adalah susutnya sel beta pankreas yang merupakan kelainan masih bersifat dapat kembali kesemula dan terjadi lebih awal dari glukotoksisitas. Ketiga adalah kerusakan sel beta yang menetap. Pada DM Tipe-2, sel beta pankreas yang terpajan dengan

hiperglikemia akan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). Kenaikan ROS yang terlalu tinggi dapat membuat kecatatan pada sel beta. Hiperglikemia kronik adalah situasi penyebab sedikitnya sintesis dan sekresi insulin dan mencederai sel beta secara perlahan. ⁽⁴⁾

Terapi untuk diabetes melitus dilakukan dengan obat antidiabetes oral maupun insulin. Diperlukan waktu yang lama dalam terapi diabetes bahkan sampai seumur hidup. Hal ini akan berkaitan

dengan besarnya jumlah biaya terapi dan efek samping obat antidiabetes yang dialami. Efek samping obat antidiabetes oral yang dapat terjadi yaitu mual pada metformin (18,52%) dan glimepirid (13,33%), serta hipoglikemia pada glibenklamid (15,79%) ⁽³⁾

Obat tradisional yang digunakan untuk penyembuhan penyakit diabetes mellitus sudah sering diteliti. Informasi jenis bahan ramuan obat tradisional terdiri dari: bentuk bahan ramuan (bahan segar, bubuk, cair), cara meramu, diminum, dan frekuensi penggunaan. Informasi obat tradisional kepada masyarakat yang benar pada medikasi sakit diabetes serta mengajak masyarakat untuk mengkonsumsi obat tradisional. Informasi penggunaan obat tradisional yang benar dan dengan cerita pengalaman masyarakat yang telah mengkonsumsi obat tradisional ⁽⁵⁾

Kunyit putih adalah satu dari banyak tanaman yang kerap dipakai di pengobatan tradisional. Senyawa aktif yang terkandung dalam kurkuminoid, minyak atsiri, astringensia, flavonoid, sulfur, gum, resin, tepung, dan tak terlalu banyak lemak, disisi lain kunyit putih mempunyai senyawa alkaloid, phenol, saponim, glikosida, steroid, terpenoid, dan kandungan lain. ⁽⁶⁾

Kunyit putih (*Curcuma zedoaria* B.) memiliki antioksidan alami yaitu *diferuloylmethane* zat ini bersumber dari minyak esensial rimpangnya. Dalam menghambat proses minyak ini sering digunakan. Kunyit putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) berperan menjadi antioksidan karena berisi bahan utama yaitu curzerenone, germacrone, camphor, curcumenol, 1,8-cineole, cumene, β turmerone, cumene, dan α -phellandrene ⁽⁷⁾

Senyawa fitokimia flavonoid bisa menjadi tinggi sekresi insulin sel β oleh pankreas pada penelitian in vitro . Akibat anti diabetik dari senyawa fitokimia terjadi melalui beberapa cara kerja yaitu membuat penyerapan glukosa didalam interstinal turun, mengganggu pembuatan glukosa dihati, meningkatkan *intake* glukosa oleh jaringan, mempercepat keluarnya insulin oleh sel β pankreas, dan mempercepat bertumbuhan ulang sel-sel β pancreas ⁽⁸⁾

Tanin, alkaloid, flavonoid, dan fenol adalah senyawa bioaktif pendukung aktivitas antioksidan pada ekstrak kunyit. Flavanoid adalah senyawa yang erat kaitannya dengan kapasitas antioksidan bagi tubuh. Senyawa-senyawa kimia ini juga punya sifat antidiabetik dan anti jamur. Flavanoid, alkaloid, dan tannin termasuk senyawa kimia yang dapat menurunkan kadar gula darah ⁽¹²⁾.

METODE

Penelitian menganut penelitian eksperimental dengan tipe *the one group post test only design* ⁽⁹⁾. Karena sampel percobaan uji yaitu tikus melakukan perbandingan antara kumpulan tikus yang dilakukan setelah perlakuan khusus.

Tempat dan Waktu

Penelitian berlangsung 2 bulan mulai April 2020 sampai Mei 2020. Penelitian dan perlakuan hewan uji dikerjakan di kandang hewan coba Laboratorium Farmakologi Universitas Sumatera Utara Medan.

Sampel Penelitian

Sampel di penelitian ialah 30 ekor tikus putih (*Rattus novercticus*) galur Wistar jantan, dengan umur 6-8 minggu dan berat badan 180-220 gram.

Metode Pengumpulan Data

Data dari ekstrak kunyit putih (curcuma zedoaria) diperoleh saat penelitian berjalan di laboratorium adalah data primer di pengujian efek ekstrak curcuma zedoaria terhadap gula darah model tikus diabetes tipe 2.

Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan saat meneliti adalah: macam-macam gelas, jarum suntik 1 ml 30 G, jarum suntik 1 ml 26 G, spuit per oral, labu bakar, pipet volume, scapel dan bladderi, gunting operasi, pinset, papan lilin dan alat fiksasi, pot salep, cawan dan mortar, tabung Erlenmeyer, beaker glass, pengaduk, pipet mikro, timbangan analitik, timbangan gram elektrik, mikroskop binokuler, kamera, sarung tangan dan alat dokumentasi.

Materi yang digunakan adalah ekstrak kunyit putih, aloksan, glibenklamid 0,09 mg/ml, CMC Na 0,5%.

Metode Ekstraksi

Kunyit putih (curcuma zedoaria) menggunakan metode maserasi menggunakan blender. Ekstrak kunyit putih dibuat dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% dan didestilasi terlebih dahulu sebanyak 10 kali lipat berat serbuk kunyit putih. 1000 gram serbuk putih dimasukkan ke dalam wadah lalu di tambahkan etanol 96% sebanyak 75 bagian (7,5 liter).

Serbuk kunyit putih direndam selama 5 hari sambil sering diaduk dan terlindung dari cahaya kemudian di saring. Ampas kunyit putih yang telah disaring direndam lagi dengan sisa etanol 96% (2,5 liter) selama 2 hari lalu disaring. Gabungkan filtrate dan pekatkan oleh mesin *rotary evaporator* lalu diperoleh ekstrak yang hampir kental. Ekstrak hampir kental tersebut diuapkan di penangas air sampai diperoleh ekstrak kental, kemudian dibagi dalam 3 konsentrasi :

1. Dosis ekstrak curcuma zedoaria 250 mg :
Kumpulan perlakuan 1 diberi makanan dan minuman standar, diberi ekstrak kunyit dengan dosis 250 mg/kgBB secara oral menggunakan *intra gastric oral tube* satu kali selama 14 hari.
2. Dosis ekstrak curcuma zedoaria 500 mg :
Kumpulan perlakuan 2 diberi makanan dan minuman standar, diberi ekstrak kunyit dengan dosis 500 mg/kgBB secara oral menggunakan *intra gastric oral tube* satu kali selama 14 hari.
3. Dosis ekstrak curcuma zedoaria 750 mg :
Kumpulan perlakuan 3 diberi makanan dan minuman standar, diberi ekstrak kunyit dengan dosis 750 mg/kgBB secara oral menggunakan *intra gastric oral tube* satu kali selama 14 hari.

Langkah-Langkah Penelitian

1. Pemilihan tikus usia 6-8 minggu dengan berat 180-220 g lalu aklimatisasi selama 1 minggu
2. Tikus dipuasakan selama 10 jam
3. Membagi tikus dalam 6 kumpulan (kumpulan netral, kontrol negatif, kontrol positif, kumpulan perlakuan 1, kumpulan perlakuan 2, kumpulan perlakuan 3)
4. Lalu kumpulan kontrol negatif dan perlakuan 1,2, dan 3 di induksi aloksan 180 mg/kgBB selama 14 hari.
5. Setelah membuat model tikus diabetes, kumpulan perlakuan 1,2,dan 3 diberikan ekstrak kunyit putih dengan dosis berbeda (250,500,750 mg) selama 14 hari
6. Setelah disuntikkan ekstrak kunyit putih. Dilakukan pembedahan guna mengambil darah dan organ untuk kebutuhan histologis.
7. Lalu mengamati hasil antihiperglikemia.

Analisis Data

Setelah didapati efektifitasnya dari ekstrak kunyit, kemudian data diuji normalitasnya dengan shapiro wills, dan uji analisisnya menggunakan uji kruskal wallis lewat SPSS software.

HASIL**a. Hasil Identifikasi Kandungan Kimia**

Hasil uji fitokimia (tabel 1) menunjukkan bahwa EKR mengandung fenol sangat rendah (+), tidak mengandung steroid (-), kadar triterpenoid sangat rendah (+), kadar terpenoid rendah (++), kadar saponin sangat rendah (+), kadar tanin rendah (++), tidak mengandung alkaloid.

Hasil uji fitokimia ekstrak rimpang kunyit putih bisa diamati di tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Kunyit Putih

No	Kandungan	Hasil
1	Fenol	+
2	Steroid / triterpenoid	-/+
3	Terpenoid	++
4	Saponin	+
5	Flavonoid	+
6	Tanin	++
7	Alkaloid	-

Tabel 2. Kadar-Kadar Glukosa Tiap Kumpulan Sesudah dan Sebelum Perlakuan

Kumpulan	Hasil rata – rata Pengukuran			Rata-rata Penurunan kadar setelah perlakuan (mg/dL)	Rata-rata persentase penurunan (%)
	G ₀	G ₁	G ₂		
Kumpulan Po normal	173	186	207	95,01	49,63%
Kumpulan P1 Control (-) CMC Na	181	167	156	108,04	35,48%
Kumpulan P2 Control (-) Glibenklamid	200	201	207	185,86	8,63%
Kumpulan P3 Dosis ekstrak 250 mg/kgBB	178	155	159	118,16	27,96%
Kumpulan P4 Dosis ekstrak 500 mg/kgBB	18	17	18	106,22	40,77%
Kumpulan P5 Dosis ekstrak 750 mg/kgBB	17	16	17	162,37	5,38%

Keterangan :

G₀ = Kadar glukosa darah awal

G₁ = Kadar glukosa darah minggu 1

G₂ = Kadar glukosa darah minggu 2

dilihat dari tabel 2 kadar glukosa tiap kumpulan sesudah dan sebelum perlakuan, diketahui bahwa kumpulan P₀ normal mempunyai rata-rata persentase penurunan yang paling baik yaitu 50%, sedangkan kumpulan yang diberi ekstrak kunyit putih yang mempunyai rata-rata persentase

penurunan yang paling baik adalah kumpulan ekstrak kunyit putih dosis 500 mg/kg BB yaitu 43%, seperti penelitian yang dilakukan oleh Eka Kumalasari pada tahun 2019 yang memperoleh hasil yang berarti $P < 0,05$, serta dosis ekstrak kunyit yang terefektif untuk membuat turun kadar gula darah mencit adalah 500 mg/kgBB⁽¹⁰⁾.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas Data

Tests of normality						
Variabel	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
normal	,318	5	,110	,775	5	,050
750	,170	5	,200	,976	5	,910
500	,282	5	,200	,839	5	,163
250	,445	5	,002	,594	5	,001
aloks	,385	5	,014	,665	5	,004
glibe nkla mid	,452	5	,001	,601	5	,001

Dan untuk melihat pengaruh ekstrak kunyit putih (curcuma zedoaria) terhadap gula darah tikus menggunakan analisa kruskal wallis, tabel dibawah ini merupakan ringkasan hasil uji kruskal wallis :

Tabel 4. Uji Kruskal Wallis Pengaruh Ekstrak Kunyit Pada Kadar Gula Darah (KGD) Tikus Minggu 1

Test statistic	
Minggu 1	
Chi-square	16,664
Df	5
Asymp.Sig	,005

Dari hasil analisa diatas didapati analisa data minggu ke-1 mempunyai nilai $P = 0,005 < 0,05$, maka keputusannya menunjukkan H_0 ditolak, maka ada hubungan pengaruh pemberian ekstrak kunyit putih (curcuma zedoaria) dengan berbagai dosis terhadap gula darah pada tikus diabetes

Tabel 5. Uji Kruskal-Wallis Pengaruh Ekstrak Kunyit Pada Kadar Gula Darah (KGD) Tikus Minggu 2

Test statistic	
Minggu 2	
Kruskal-Wallis H	20,526
df	5
Asymp.Sig	,001

Dari hasil analisa data yang didapatkan di minggu ke-2 mempunyai nilai $P = 0,001 < 0,05$, Keputusannya menunjukkan H_0 ditolak, maka ada hubungan pengaruh pemberian ekstrak kunyit putih (*curcuma zedoaria*) dengan berbagai dosis terhadap gula darah pada tikus diabetes.

PEMBAHASAN

Penyakit diabetes melitus memiliki hubungan erat dengan organ pankreas. Pankreas merupakan kelenjar yang memiliki struktur yang mirip dengan kelenjar ludah. Pankreas memiliki tiga bagian yang terdiri dari kepala, badan, dan ekor. Fungsi eksorin pankreas yang menghasilkan getah pankreas berisi enzim dan elektrolit saluran pencernaan yang dilaksanakan oleh sel berisi enzim dan elektrolit saluran pencernaan yang dilaksanakan oleh sel sekretori lobula⁽³⁾.

Berdasarkan riset tabel 5 sama halnya juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Joni Tandi, di tahun 2019 berjudul uji ekstrak etanol daun kemangi terhadap kadar glukosa darah, dan gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin, yang memperoleh hasil $P < 0.05$ lewat uji analisa *anova* satu arah pada hari ke-14, yang berarti menghasilkan akhir yang memuaskan dalam membuat turun kadar glukosa darah dan bertumbuhan ulang jaringan pankreas, dan setelah diuji menggunakan uji *post hoc LSD* pada hari ke-14 untuk melihat perbedaan signifikan dengan semua kontrol perlakuan, hasil yang didapat kontrol sakit berbeda bermakna dibandingkan seluruh kumpulan perlakuan, kontrol positif tidak berbeda bermakna dengan kumpulan dosis 200mg/kgBB dan 400 mg/kg BB, tetapi berbeda bermakna pada kontrol sakit dan kumpulan 800 mg/kg BB.

Dikarenakan pada kumpulan kontrol sakit dan kumpulan dosis 800 mg/kg BB, kadar glukosa darah hewan uji masih sangat tinggi dibanding kadar glukosa darah hewan uji kontrol positif, kumpulan dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB disisi lain

kontrol positif tidak berbeda bermakna dibanding kumpulan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB. fakta membuktikan jika seluruh kumpulan dosis sudah mempunyai efek setara dengan kontrol positif tapi sangat bermakna dengan kontrol sakit yang tidak diberikan perlakuan.⁽¹¹⁾

Gambar 1. Grafik Perbandingan Setiap Perlakuan

Dari gambar 1 berikut ini dapat kita lihat grafik setiap perlakuan dari minggu awal sampai dengan minggu ke 2, yang menunjukkan kenaikan dan pada grafik tidak terlalu signifikan pada setiap perlakuannya.

menghambat sintesis iNOS dengan menekan ekspresi mRNA iNOS. iNOS di jaringan menunjukkan terjadinya proses peradangan pada jaringan. Enzim yang mengkatalisis reaksi pembentukan radikal NO (Nitric Oxide) adalah iNOS. Terhambatnya NO oleh iNOS mengakibatkan penurunan NO pada sel beta pankreas⁽¹⁴⁾

SIMPULAN

Dari penelitian yang sudah dilakukan dengan efek kunyit putih terhadap gula darah dengan model tikus diabetes tipe 2 dapat diambil kesimpulan :

1. Pemberian ekstrak kunyit putih (*curcuma zedoaria*) berpengaruh terhadap gula darah tikus diabetes, hal ini dapat kita lihat dari hasil analisa data ekstrak kunyit putih dari setiap dosis yang diberikan.
2. Kumpulan variasi dosis yang terfektif dalam membuat kadar glukosa darah tikus turun adalah kumpulan dosis 500 mg/kg BB.

SARAN

1. Sebaiknya dilakukan riset lebih dalam menggunakan metode dan parameter yang beda

terkait efek kunyit terhadap gula darah dengan model tikus diabetes tipe 2.

2. Peneliti selanjutnya agar mencoba variabel yang tidak ada di penelitian ini.

3. Peneliti selanjutnya dapat menambahkan variabel histologi dalam penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ekaputri M, Citrawijaya H, Adhimulia KJ, Sudirman AR, Murti RA, Sarena APB, et al. Peran Riwayat Ayah Diabetes Melitus Tipe 2 pada Status Prediabetes Anak Kandung Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *J Penyakit Dalam Indonesia*. 2020;6(4):182.
2. Zubaidah E. Efek Cuka Apel dan Cuka Salak terhadap Penurunan Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Diabetes. *J Kedokt Brawijaya*. 2015 Aug;28(4):297–301.
3. Huda N. Pengaruh ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) terhadap kadar glukosa darah dan gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes. 2019;15–30.
4. Rachman SD, Mukhtari Z, Soedjanaatmadja RUM., Ekaputri M, Citrawijaya H, Adhimulia KJ, et al. Peran Riwayat Ayah Diabetes Melitus Tipe 2 pada Status Prediabetes Anak Kandung Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *J Kesehat Komunitas [Internet]*. 2015;5(1):145–51. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2019/01/4.-Konsensus-Pengelolaan-dan-Pencegahan-Diabetes-melitus-tipe-2-di-Indonesia-PERKENI-2015.pdf&ved=2ahUKEwjy8KOs8cfoAhXCb30KHQb1Ck0QFjADegQIBhAB&usg=AOv>
5. Leonita E, Muliani A. Penggunaan Obat Tradisional oleh Penderita Diabetes Mellitus dan Faktor-faktor yang Berhubungan di Wilayah Kerja Puskesmas Rejosari Pekanbaru Tahun 2015. *J Kesehat Komunitas*. 2015;3(1):47–52.
6. Sholehuddin M, Santoso H, Syauqi A. Rebusan Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc. var *Rubrum*) – Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) sebagai Jamu Peluruh Urin The Decoction of Red Ginger (*Zingiber officinale* Rosc. var *Rubrum*) – White Tumeric (*Curcuma zedoaria* Rosc.) as Laxative. *e-Jurnal Ilm SAINS ALAMI (Known Nature)*. 2018;1(1):57–64.
7. Rachman SD, Mukhtari Z, Soedjanaatmadja RUM. *Chimica et Natura Acta. Chim Nat Acta*. 2017;5(3):124–31.
8. Budhiarta AAG, Tenggara A. Pemberian ekstrak daun cincau (*Mesona palustris* BL) oral meningkatkan jumlah sel β pankreas dan menurunkan gula darah puasa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar diabetes Fatimah Zahra Program Pascasarjana Anti-Aging Medicine Depart. *J e-Biomedik*. 2017;5(1):1–4.
9. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-Dasar Metodologi Klinis Edisi Ke-4. In: *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 2014.
10. Kumalasari E, Susanto Y, Rahmi MY, Febrianty DR. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Ramania (*Bouea macrophylla* Griffith) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Putih (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *JCPS J Curr Pharm Sci*. 2019;2(2):173–9.
11. Tandji J, Handayani TW. Uji Ekstrak Etanol Daun Kemangi Terhadap Kadar Glukosa Darah, Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin. 2019;5(2).
12. S. Nasi L, Kairupan CF, Lintong PM. Efek daun sirih merah (*Piper Crocatum*) Terhadap Kadar Gula Darah dan Gambaran Morfol Endokrin Pankreas Tikus Wistar (*Rattus Nor*). 2015;3:821–6.
13. Prasmewari OM, Widjanarko SB. Uji Efek Ekstrak Air Dsun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *J Pangan dan Agroindustr*. 2014;11(2):16–27.
14. Aldina P. Pengaruh Pemberian Ekstrak etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Mencit yang Diinduksi Aloksan. 2015;68.