

Daun Sirih Hutan (*Piper Aduncum*) Terhadap Penghambatan Transport Glukosa Menggunakan Ileum Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) dengan Metode Infusa

Haryanto^{1*}, Febriyanti Aswinda²

^{1,2} Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia

JL. Sultan Alauddin No. 259 Makassar

*Email : haryanto@unismuh.ac.id, febriyantiaswinda@gmail.com

Abstract. Diabetes mellitus is one of the chronic diseases whose prevalence is increasing worldwide. This disease is characterized by high blood glucose levels due to impaired insulin production or function, the hormone that regulates blood sugar levels. This study aims to examine the effect of wild betel leaf extract (*Piper aduncum*) on the inhibition of glucose transport using the ileum of white rats (*Rattus norvegicus*) with the infusion method. This research is a pre-experimental study with a posttest-only control design using white rats and wild betel leaves. The study demonstrates that wild betel leaves (*Piper aduncum* L.) and red betel leaves (*Piper crocatum*) have significant potential in inhibiting glucose transport and reducing blood sugar levels. This is evident from the significant decrease in the rate of glucose transport after the administration of wild betel leaf extract, indicating an inhibitory effect on glucose transporters such as SGLT-1 and GLUT-2.

Kata kunci: Diabetes Mellitus, Wild Betel Leaves, White Rats, Infusion Method.

Abstrak : Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronis yang prevalensinya semakin meningkat di seluruh dunia. Penyakit ini ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi akibat gangguan dalam produksi atau fungsi insulin, hormon yang mengatur kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek ekstrak daun sirih hutan (*Piper aduncum*) terhadap penghambatan transport glukosa menggunakan ileum tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan metode infusa. Penelitian ini merupakan penelitian pra-eksperiment dengan rancangan posttest only kontrol design dengan menggunakan tikus putih dan daun sirih hutan. , penelitian ini menunjukkan bahwa daun sirih hutan (*Piper aduncum* L.) dan daun sirih merah (*Piper crocatum*) memiliki potensi signifikan dalam menghambat transport glukosa dan menurunkan kadar gula darah Hal ini terlihat dari penurunan signifikan dalam laju transport glukosa setelah pemberian ekstrak daun sirih hutan, yang mengindikasikan adanya efek penghambatan terhadap transporter glukosa seperti SGLT-1 dan GLUT-2.

Kata kunci: Diabetes Melitus, Daun Sirih Hutan, Tikus Putih, Metode Infusa.

1. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronis yang prevalensinya semakin meningkat di seluruh dunia. Penyakit ini ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi akibat gangguan dalam produksi atau fungsi insulin, hormon yang mengatur kadar gula darah. Terdapat dua jenis utama diabetes melitus, yaitu diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh kerusakan pada sel beta pankreas yang memproduksi insulin, sementara diabetes melitus tipe 2 terjadi karena resistensi insulin yang sering dikaitkan dengan faktor gaya hidup, seperti obesitas dan kurangnya aktivitas fisik. Dalam kondisi normal sejumlah glukosa dari makanan akan bersirkulasi didalam darah, kadar glukosa dalam darah diatur oleh insulin yaitu hormon yang diproduksi oleh pankreas berfungsi untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah dengan cara mengatur pembentukan dan penyimpanan glukosa (Mustofa, Purwoni, & Ludiana, 2022)..

Diabetes melitus memiliki dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup penderita. Komplikasi yang sering terjadi meliputi penyakit kardiovaskular, neuropati, retinopati, dan nefropati. Selain itu, diabetes melitus juga memerlukan pengelolaan jangka panjang yang melibatkan perubahan pola makan, aktivitas fisik, dan penggunaan obat-obatan. Oleh karena itu, penelitian dan pengembangan dalam bidang pencegahan, diagnosis, dan pengobatan diabetes melitus menjadi sangat penting.

Pengobatan diabetes dengan obat anti diabetes sintetis seringkali menimbulkan efek samping. Oleh karena itu, pengembangan obat-obatan herbal dari bahan alami seperti daun sirih hutan menjadi alternatif yang menarik. Dalam upaya mengatasi masalah ini, berbagai pendekatan telah dikembangkan. Penelitian mengenai tanaman obat tradisional seperti Daun Sirih Hutan (*Piper aduncum*) merupakan salah satu contoh upaya untuk mencari alternatif pengobatan yang lebih efektif dan terjangkau. Potensi tanaman ini dalam menghambat transport glukosa dapat memberikan kontribusi penting dalam pengelolaan diabetes melitus, terutama bagi masyarakat yang sulit mengakses pengobatan modern.

Di era moderan penggunaan obat herbal lebih diminati karena selain lebih aman juga relatif lebih murah (Hamid, 2009). Kelebihan pengobatan dengan menggunakan ramuan tumbuhan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern (Abdiyanti, 2008). Hal ini, disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat moderen (Katili, 2015). Dengan demikian peranan pengetahuan pengobatan dengan memanfaatkan tanaman obat sangat penting diketahui (Rosita, 1993)

Daun sirih hutan (*Piper aduncum*) merupakan tanaman yang banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis, termasuk Indonesia. Tanaman ini dikenal dengan berbagai nama lokal, seperti seuseureuhan (Sunda) dan sirihan. *Piper aduncum* telah lama dimanfaatkan secara tradisional untuk berbagai keperluan pengobatan tradisional, seperti penyembuhan luka, menghentikan muntah, mengurangi mual, melancarkan pencernaan, serta sebagai antiseptik, antibakteri, antimikroba, astringen, diuretik, dan stimulan (Sitinjak, Wuisan, & Mambo, 2016). Pengobatan tradisional adalah semua upaya pengobatan dengan cara lain di luar ilmu kedokteran berdasarkan pengetahuan yang berakar pada tradisi tertentu (Sorokusumo, 1989).

Kandungan kimia dalam daun sirih hutan meliputi saponin, flavonoid, polifenol, minyak atsiri, dihydrochalcone, piperaduncin A, B, dan C, serta 2',6'-dihidroksi-4'-Metoksidihidrokhalkon (DMC) dan 2',6',4'-trihidroksi-4' metoksidihidrokhalkon. Senyawa-senyawa ini memberikan berbagai efek farmakologis yang potensial. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hutan memiliki aktivitas antibakteri dan antimikroba. Selain itu,

beberapa penelitian juga meneliti potensi daun sirih hutan dalam menurunkan kadar glukosa darah (Hati, Setiawan, & Yuliarta, 2013)

Penelitian mengenai efek ekstrak daun sirih hutan terhadap kadar glukosa darah telah dilakukan. Pemberian ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar gula darah pada tikus Wistar yang diinduksi dengan aloksan. Aloksan sendiri merupakan senyawa yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel beta pankreas, yang berperan dalam produksi insulin, sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia atau peningkatan kadar gula darah.

Studi lain juga menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hutan (*Piper aduncum*) memiliki potensi dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus Wistar yang diinduksi aloksan. Meskipun demikian, mekanisme pasti bagaimana daun sirih hutan mempengaruhi kadar glukosa darah masih perlu diteliti lebih lanjut. Salah satu mekanisme yang mungkin terlibat adalah penghambatan transport glukosa di ileum. Senyawa-senyawa aktif dalam daun sirih hutan diduga dapat berinteraksi dengan transporter glukosa di ileum, sehingga menghambat penyerapan glukosa ke dalam aliran darah. Dengan demikian, kadar glukosa darah setelah makan dapat dikendalikan.

Penggunaan metode infusa dalam penelitian ini dipilih karena metode ini sederhana dan umum digunakan dalam ekstraksi bahan aktif dari tanaman herbal. Infusa merupakan sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi bahan tanaman menggunakan air panas. Metode ini diharapkan dapat menghasilkan ekstrak daun sirih hutan yang mengandung senyawa-senyawa aktif yang berpotensi menghambat transport glukosa.

Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek ekstrak daun sirih hutan (*Piper aduncum*) terhadap penghambatan transport glukosa menggunakan ileum tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan metode infusa. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai potensi daun sirih hutan sebagai agen anti diabetes melalui mekanisme penghambatan transport glukosa di ileum. Informasi ini dapat menjadi dasar untuk pengembangan obat herbal yang lebih efektif dan aman dalam pengendalian diabetes mellitus.

Selain itu, penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pemanfaatan potensi tanaman obat tradisional Indonesia. Dengan penelitian yang lebih mendalam, tanaman-tanaman obat seperti daun sirih hutan dapat dimanfaatkan secara optimal untuk meningkatkan kesehatan masyarakat.

2. METODE PENELITIAN

Desain, tempat dan waktu

Tempat pelaksanaan penelitian ini dilakukan di Labolatorium farmakologi dan toksikologi universitas Muhammadiyah Makassar. Penelitian ini dilaksanakan selama 1 bulan yaitu pada bulan November 2024. Teknik pengumpulan data yaitu menggunakan simple random sampling. Penelitian ini merupakan penelitian pra-eksperiment dengan rancangan posttest only kontrol design, dimana pada penelitian ini terdapat kelompok kontrol dan perlakuan kemudian membandingkan nilai posttest kelompok kontrol dan perlakuan (Notoatmodjo, 2010)

Alat dan bahan

Pada penelitian ini alat yang digunakan adalah kandang hewan, inkubator, timbangan analitik (Precisa®), timbangan tikus triple balance (OHAUSE®), blender, tabung reaksi, rak tabung reaksi, gelas ukur (Pyrex), pipet tetes, botol reagen gelap, rotary evaporator IKARV 10 basic, aluminium foil, jarum suntik, plat tetes, oven, krus porselen, desikator, penangas air, batang pengaduk, corong kaca, sarung tangan, masker, cawan penguap, lumpang, stamfer, spuit injeksi 1 ml, Terumo), spatel, sudip, beaker glass, Erlenmeyer (Pyrex), alat digital Easy Touch GCU, strip glukosa darah, freezer, kapas, labu ukur, dan sentrifugator rotaror 12 hole zenithlab LC-04S.

Bahan-bahan yang digunakan adalah makanan mencit, daun sirih hutan (*Piper aduncum L.*), etanol 70%, metformin, aquades, penginduksi deksametason, glukosa, kapas, larutan Na CMC, serbuk Mg (Merck), HCl (Merck), strip glukosa (Easy Touch).

Daun sirih dilakukandengan kriteria berwarna hijau tua, tidak berlubang, dan segar yang diambil dari daun ke-5 hingga daun ke-3 dari pangkal batang. Tikus putih (*Ratus Norvegicus*) yang digunakan adalah strain wistar jantan berumur 8-10 minggu, dengan berat badan 25-30 g yang diperoleh dari laboratorium farmakologi Makkasar di Jl. Sultan Alauddin. Tikus putih yang digunakan sebanyak XX ekor dalam keadaan sehat dengan kriteria rambut tubuh berwarna putih, mata merah jernih, tingkah laku lincah, gesit, dan tidak terdapat kelainan atau cacat tubuh.

Teknik Analisa Data

Sampel daun sirih (*Piper aduncum L.*) yang diambil adalah bagian daun sebanyak 25 gram. Daun sirih (*Piper aduncum L.*) hanya diambil batang kemudian daun sirih dicuci bersih dan ditiriskan. Daun sirih ditimbang dan hanya diambil sebanyak 25 gram. Daun sirih yang telah ditimbang dimasukan e dalam panci infusa dan ditambahkan aquadest steril sebanyak 100 ml. Campuran tersebut dipanaskan menggunakan pemanas air selama 15 menit, terhitung

setelah suhu dalam panci mencapai 90°C, sambil sesekali diaduk Suhu untuk infusa umumnya adalah antara 96-98°C. Setelah pemanasan, larutan disaring selagi panas menggunakan kertas saring steril

Tikus putih (*Ratus Norvegicus*) yang digunakan adalah wistar Jantan berumur 8-10 minggu, berjenis kelamin jantan dengan berat badan 25-30 g . Sebelum perlakuan, tikus putih diaklimasi selama 7 hari dalam kandang plastik berukuran 46x30x12 cm dengan tutup kawat dan beralaskan sekam padi. Setiap kandang berisi 4 ekor mencit. Tikus putih pada seluruh kelompok diberi pakan CP511 satu kali sehari sebanyak 20 g per kandang pada pagi hari serta air minum diberikan secara ad libitum hingga penelitian selesai.

Sampel Ileum tikus putih yang telah tercampur dengan konsentrasi ekstrak larutan daun sirih hutan yang berbeda (15%, 30%, dan 60%). Masing-masing konsentrasi terdiri dari 3 kaca preparat sehingga total keseluruhan dari kaca preparat yakni 9 sampel yang diamati. Kosentrasi 15% ekstrak larutan daun sirih hutan yang telah tercampur dengan Ileum tikus putih diambil menggunakan pipet, ditetesi pada kaca preparat ke 1 sampai kaca preprat ke-3. Perlakuan pentetesan sampel diulangi pada konsentrasi 30% dan 60%, sehingga perlakuan 1 kali pentetesan ke 9 pada masing-masing kaca preparat sama. Proses pengecekan dengan perbedaan waktu 10 menit, 20 menit dan 30 menit.

3. HASIL

Hasil uji eksperimen yang diperoleh dengan metode infusa dengan sampel tikus putih (*Rattus norvegicus*) serta ekstraksi daun kedondong adalah sebagai berikut

Berdasarkan tabel hasil uji eksperimen yang diberikan, dapat dijelaskan bahwa penelitian ini menguji efek ekstrak daun sirih hutan (*Piper aduncum*) terhadap penghambatan transport glukosa menggunakan ileum tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan metode infusa. Tabel tersebut menunjukkan hasil pengukuran transport glukosa pada berbagai waktu (10, 20, dan 30 menit) dengan perlakuan yang berbeda, yaitu glukosa saja, glukosa dengan ekstrak daun sirih hutan 15%, 30%, dan 60%.

Secara keseluruhan, hasil tabel ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hutan (*Piper aduncum*) memiliki potensi untuk menghambat transport glukosa pada ileum tikus putih. Efek penghambatan ini semakin kuat seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak daun sirih hutan, yang mengindikasikan bahwa senyawa aktif dalam daun sirih hutan mungkin bekerja dengan cara memengaruhi transporter glukosa seperti SGLT-1 dan GLUT-2. Penelitian ini memberikan dasar ilmiah bahwa daun sirih hutan dapat dimanfaatkan sebagai bahan alami untuk mengontrol kadar glukosa darah, terutama pada penderita diabetes melitus.

4. PEMBAHASAN

Daun sirih hutan (*Piper aduncum L.*) memiliki potensi sebagai antidiabetes karena kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, dan steroid. Penelitian pada tikus putih yang diinduksi deksametason menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hutan efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Flavonoid dalam daun sirih hutan meningkatkan penggunaan glukosa dalam jaringan dengan meningkatkan fosforilasi tirosin kinase pada substrat reseptor insulin dan aktivitas enzim P1-3 kinase, yang kemudian membentuk dan mentranslokasikan protein GLUT-4 ke dinding sel, sehingga menurunkan kadar glukosa darah.

Senyawa alkaloid dalam daun sirih hutan juga berperan dalam aktivitas antidiabetes. Alkaloid dapat meningkatkan translokasi GLUT4, meningkatkan sekresi insulin melalui regenerasi sel β pankreas, dan meningkatkan sekresi insulin yang distimulasi glukosa¹. Selain itu, alkaloid meningkatkan translokasi GLUT4 di jaringan adiposa dan otot rangka melalui aktivasi jalur AMPK. Dekametason, yang digunakan sebagai penginduksi, bekerja dengan mengganggu ikatan insulin dan reseptornya, menyebabkan GLUT4 menjadi tidak aktif dan meningkatkan kadar glukosa dalam darah.

Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hutan dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus Wistar yang diinduksi aloksan. Pemberian ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan dosis 15%, 30% dan 60% juga menyebabkan penurunan kadar gula darah pada tikus Wistar yang diinduksi dengan aloksan. Flavonoid kuersetin yang terkandung pada daun sirih merah dapat menghambat aktivitas enzim α -glukosidase, yang bertanggung jawab untuk pencernaan karbohidrat kompleks menjadi glukosa. Dengan menghambat enzim ini, kuersetin dapat membantu mengurangi penyerapan glukosa setelah makan, sehingga mencegah lonjakan gula darah.

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa daun sirih hutan (*Piper aduncum L.*) dan daun sirih merah (*Piper crocatum*) memiliki potensi signifikan dalam menghambat transport glukosa dan menurunkan kadar gula darah. Senyawa-senyawa aktif seperti flavonoid dan alkaloid berperan penting dalam mekanisme antidiabetes melalui berbagai cara, termasuk mempengaruhi translokasi GLUT4, sekresi insulin, dan aktivitas enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hutan (*Piper aduncum*) memiliki potensi dalam menghambat transport glukosa pada ileum tikus putih (*Rattus norvegicus*). Melalui metode infusa, senyawa aktif yang terkandung dalam daun sirih hutan diduga mampu

memengaruhi mekanisme penyerapan glukosa di usus halus. Hal ini terlihat dari penurunan signifikan dalam laju transport glukosa setelah pemberian ekstrak daun sirih hutan, yang mengindikasikan adanya efek penghambatan terhadap transporter glukosa seperti SGLT-1 dan GLUT-2.

Hasil penelitian ini sejalan dengan studi sebelumnya yang menyebutkan bahwa tanaman dari genus *Piper* mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, dan tanin yang memiliki aktivitas antidiabetes. Senyawa-senyawa tersebut diduga bekerja dengan cara berinteraksi dengan protein transporter glukosa, sehingga mengurangi penyerapan glukosa dari lumen usus ke dalam aliran darah. Temuan ini memberikan dasar ilmiah bahwa daun sirih hutan dapat dimanfaatkan sebagai alternatif alami untuk mengontrol kadar glukosa darah, terutama pada penderita diabetes melitus.

Secara keseluruhan, penelitian ini membuktikan bahwa daun sirih hutan memiliki potensi sebagai agen penghambat transport glukosa yang efektif. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi senyawa aktif spesifik yang bertanggung jawab terhadap efek tersebut serta uji toksisitas untuk memastikan keamanan penggunaannya. Dengan demikian, daun sirih hutan dapat dikembangkan sebagai bahan herbal yang menjanjikan dalam terapi pengelolaan diabetes

6. SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, disarankan untuk melakukan studi lanjutan guna mengidentifikasi senyawa aktif spesifik dalam daun sirih hutan (*Piper aduncum*) yang bertanggung jawab terhadap efek penghambatan transport glukosa. Identifikasi senyawa tersebut dapat dilakukan menggunakan teknik analisis kimia seperti kromatografi dan spektrometri massa. Selain itu, penelitian lebih mendalam juga diperlukan untuk memahami mekanisme molekuler yang mendasari interaksi senyawa aktif dengan transporter glukosa seperti SGLT-1 dan GLUT-2, sehingga dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang cara kerja daun sirih hutan dalam menghambat penyerapan glukosa.

Selain itu, penting untuk melakukan uji toksisitas dan keamanan jangka panjang terhadap penggunaan ekstrak daun sirih hutan. Hal ini bertujuan untuk memastikan bahwa penggunaan bahan herbal ini tidak menimbulkan efek samping yang merugikan, terutama jika dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama. Uji toksisitas dapat meliputi pengamatan terhadap parameter hematologi, fungsi organ, serta potensi efek karsinogenik. Dengan demikian, keamanan dan kelayakan daun sirih hutan sebagai terapi alternatif dapat dijamin sebelum diaplikasikan secara luas.

Terakhir, disarankan untuk melakukan uji klinis atau penelitian pada hewan model diabetes untuk melihat efektivitas daun sirih hutan dalam mengontrol kadar glukosa darah secara in vivo. Penelitian ini dapat melibatkan pengamatan terhadap parameter seperti kadar glukosa darah, insulin, serta respons metabolik lainnya. Selain itu, eksplorasi formulasi yang tepat, seperti pengembangan ekstrak terstandar atau sediaan farmasi, juga perlu dilakukan agar daun sirih hutan dapat dimanfaatkan secara optimal dalam pengelolaan diabetes. Dengan demikian, penelitian ini dapat memberikan kontribusi nyata dalam pengembangan obat herbal yang aman dan efektif.

7. UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah mendukung dan berkontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih khususnya disampaikan kepada institusi atau lembaga yang telah memberikan fasilitas, dana, dan dukungan teknis selama proses penelitian. Selain itu, penulis juga berterima kasih kepada rekan-rekan peneliti, asisten laboratorium, dan semua pihak yang telah memberikan bantuan, saran, serta masukan berharga sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

DAFTAR REFERENSI

- Abdiyanti, S. (2008). Keanekaragaman jenis tumbuhan bawah berkhasiat obat di Dataran Tinggi Dieng. *Jurnal Penelitian Hutan dan Konservasi Alam*, 79-92.
- Hamid, A. F. (2009). Pengembangan farmasi berbasis tanaman obat untuk pemberdayaan dan peningkatan kesejahteraan. *International Seminar and Workshop Research and Development of Herbal Medicine for Community Empowerment and Controlling Tropical Diseases*.
- Hati, K., Setiawan, M., & Yuliarta, D. (2013). Pengaruh rebusan daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap penurunan kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi alloxan. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang*.
- Katili, S. A. (2015). Inventarisasi tumbuhan obat dan kearifan lokal masyarakat Etnis Bune dalam memanfaatkan tumbuhan obat di Pinogu, Kabupaten Bonebolango, Provinsi Gorontalo. *Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia*, 78-84.
- Mustofa, E. E., Purwoni, J., & Ludiana. (2022). Penerapan senam kaki terhadap kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus di wilayah kerja Puskesmas Purwosari Kec. Metro Utara tahun 2021. *Jurnal Cendikia Muda*, 1-9.
- Notoatmodjo, S. (2010). *Metodologi penelitian kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Rosita, D. (1993). *Tanaman obat keluarga*. Bogor: Balai Penelitian Tanaman Rempah

(BALITRO).

Sitinjak, S. R., Wuisan, J., & Mambo, C. (2016). Uji efek ekstrak daun sirih hutan (*Piper aduncum L.*) terhadap kadar gula darah pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, 1-7.

Sorokusumo, P. (1989). *Pelayanan pengobatan di bidang kesehatan jiwa*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia.