

Uji Aktivitas Antihiperqlikemia Ekstrak Etanol Daun Delima Putih (*Punica granatum L.*) pada Mencit Jantan (*Mus musculus L.*) yang Diinduksi Aloksan

*Antihyperglychemic Activities of White Pomegranate Leaves (*Punica granatum L.*) Ethanol Extract in Male Mice (*Mus musculus L.*) Induced Alloxan*

Clara Pangesti¹, Vivin Nopiyanti¹, Jena Hayu Widyasti¹
clarapangesti@gmail.com

¹Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta

Riwayat Artikel: Diterima September 2021; Diterbitkan Oktober 2021

Abstrak

Daun delima (*Punica granatum L.*) memiliki kandungan flavonoid sebagai penurunan kadar glukosa darah dan mencegah kerusakan jaringan akibat stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun delima putih terhadap kadar glukosa darah, berat badan, dan dosis efektif ekstrak etanol daun delima putih dalam penurunan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi aloksan. Sebanyak 30 ekor mencit jantan dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok I (normal), kelompok II (kontrol negatif CMC-Na 0,5%), kelompok III (kontrol positif glibenklamid), kelompok IV (ekstrak 140 mg/Kg BB), kelompok V (ekstrak 280 mg/Kg BB) dan kelompok VI (ekstrak 560 mg/Kg BB). Perlakuan diberikan selama 14 hari dengan pengukuran kadar glukosa darah dan berat badan pada hari ke 0, 3, 10, dan 17. Hasil analisis kadar glukosa darah dan berat badan dilakukan secara statistika melalui uji *Multivariate Test* dan uji *Tukey Post Hoc*, sedangkan penurunan kadar glukosa dianalisis menggunakan uji *One-Way Anova* dan uji *Tukey Post Hoc*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak tersebut mempunyai aktivitas antihiperqlikemia pada mencit yang diinduksi aloksan. Ekstrak etanol daun delima putih dosis 280 mg/Kg BB mempunyai aktivitas antihiperqlikemia yang efektif dibanding dengan dosis 140 mg/Kg BB dan 560 mg/Kg BB yang sebanding dengan kelompok kontrol positif.

Kata Kunci : *Punica granatum L.*, antihiperqlikemia, aloksan.

Abstract

*Pomegranate leaves (*Punica granatum L.*) contain flavonoids as a decrease in blood glucose levels and prevent tissue damage due to oxidative stress. This study aims to determine the effect of white pomegranate leaf ethanol extract on blood glucose levels, body weight, and the effective dose of white pomegranate leaf ethanol extract in reducing blood glucose levels in mice induced by alloxan. A total of 30 male mice were divided into 6 treatment groups, namely group I (normal), group II (negative control of CMC-Na 0.5%), group III (positive control of glibenclamide), group IV (extract 140 mg/Kg BW), group V (extract 280 mg/Kg BW) and group VI (extract 560 mg/Kg BW). The treatment was given for 14 days by measuring blood glucose levels and body weight on days 0, 3, 10, and 17. The results of the analysis of blood glucose levels and body weight were carried out statistically through the *Multivariate Test* and *Tukey Post Hoc* test, while the decrease in glucose levels analyzed using *One-Way Anova* test and *Tukey Post Hoc* test. The results showed that the extract had antihyperglychemic activity in alloxan-induced mice. The ethanol extract of white pomegranate leaves at a dose of 280 mg/Kg BW had an effective antihyperglychemic activity compared to doses of 140 mg/Kg BW and 560 mg/Kg BW which were comparable to the positive control group.*

Keywords : *Punica granatum L.*, antihyperglychemic, alloxan.

Pendahuluan

Penyakit Hiperqlikemia adalah suatu keadaan medis meningkatnya kadar glukosa darah melebihi batas normal yang memiliki karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes mellitus atau berbagai kondisi lainnya (Soelistijo *et al.*, 2019). Menurut Riset Kesehatan Dasar (2018) membuktikan adanya peningkatan pravelansi Diabetes Mellitus (DM) di Indonesia cukup signifikan, berikut hasil presentasi yaitu 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018. Penyakit DM sebagian besar dapat dijumpai pada wanita dibandingkan laki-laki presentasinya yaitu 1,8% pada wanita dan 1,2% pada laki-laki. DM umumnya diklasifikasi menjadi dua yaitu DM tipe 1, yang diakibatkan keturunan atau genetik dan DM tipe 2 diakibatkan gaya hidup atau life style (Medika, 2017). Diabetes mellitus tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) adalah diabetes yang bergantung pada insulin, pada IDDM ini sel-sel β yang akan menghasilkan hormon insulin langsung dihancurkan oleh proses autoimun (Smeltzer & Bare, 2018). Diabetes mellitus tipe 2 atau *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) disebabkan penurunan sensitivitas insulin (resisten insulin) atau terjadinya jumlah pembentukan hormon insulin yang akan mengalami penurunan. Faktor penunjang disebabkan yaitu obesitas dan life style tidak sehat yang dapat dicegah dengan olahraga yang teratur serta diet sehat (Ayu dan Damayanti, 2018).

Memasuki era teknologi modern dalam kedokteran saat ini, masyarakat mulai meyakini bahwa obta herbal tradisional lebih efektif mengobati penyakit dengan tingkat resiko rendah dan lebih ekonomis, sebab dari bahan alam sekitar. Tanaman delima (*Punica granatum L.*) dimanfaatkan sebagai salah satu bahan baku obat herbal di Asia, Amerika, Eropa dan Afrika (Aviram *et al.*, 2004). Berdasarkan skrining fitokimia yang diteliti oleh Narender (2017) terhadap ekstrak etanol daun delima dan simplisia membuktikan adanya senyawa flavonoid, alkaloid, steroid, saponin dan terpenoid di dalam tanaman tersebut. Daun delima putih mempunyai senyawa falvonoid yang dapat mengurangi stres oksidatif dalam sel dan berguna dalam pengobatan penyakit manusia meliputi, kanker, antiinflamasi, penyakit kardiovaskuler, antibakteri, antitumor, antiallergic, dan antidiabetes. Flavonoid merupakan senyawa organik alami diperoleh

pada tumbuhan secara umum (Jack, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Patel *et.al* (2014) menemukan bahwa bagian fraksi etil asetat dari daun delima pada dosis 50 mg/Kg BB, 100 mg/Kg BB dan 200 mg/Kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotocin dengan dosis yang paling efektif adalah 200 mg/Kg BB. Uji toksisitas akut pada hewan pengerat dengan dosis 5000 mg/Kg BB, pengamatan yang dihasilkan tidak adanya kematian yang tercatat dalam 14 hari.

Berdasarkan penelitian terdahulu tentang aktivitas antihiperqlikemia pada daun delima putih, maka peneliti tertarik untuk menguji pengaruh pemberian ekstrak etanol daun delima putih (EEDDP) terhadap kadar glukosa darah, berat badan, dan dosis efektif ekstrak etanol daun delima putih dalam penurunan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi aloksan.

Metode Penelitian

Alat

Seperangkat alat maserasi, blender, cawan porselin, oven, *beaker glass*, gelas ukur, kertas saring, tisu, timbangan analitik, timbangan hewan uji, kandang hewan uji, dan glucometer (Accu-Check Active).

Bahan

Serbuk daun delima, etanol 70% (Merck), tablet glibenklamid (First Meditama), CMC-Na 0,5%, aloksan (Aldrich), *aquadest*. Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih jantan sebanyak 30 ekor dengan berat badan 19-30 gram dan berumur 2-3 bulan.

Tahapan Penelitian

1. Ekstraksi

Ekstraksi daun delima dilakukan dengan teknik maserasi. Masukkan serbuk sebanyak 400 gram kemudian dimasukkan dalam maserator, ditambahkan 10 bagian pelarut etanol 70%, kemudian direndam selama 6 jam pertama sambil diaduk sesekali, kemudian biarkan selama 18 jam. Setelah itu, disaring sehingga didapat maserat dan diulang proses penyarian selama 1x24 jam dengan $\frac{1}{2}$ pelarut jumlah semula kemudian di saring, kemudian semua maserat digabungkan dan diuapkan menggunakan *Rotary Vacuum Evaporator* pada temperatur ± 60 °C hingga didapatkan ekstrak kental (Kemenkes, 2017).

2. Identifikasi kandungan senyawa

Uji kualitatif pada serbuk dan ekstrak dilakukan untuk menetapkan kebenaran kandungan yang terdapat dalam daun delima putih. Dilakukan 4 pengujian skrining fitokimia dari ekstrak etanol daun delima meliputi uji flavonoid, alkaloid, triterpeoid dan saponin (Depkes, 1978).

3. Pengujian aktivitas antihiperlipidemik

Hewan uji yang digunakan sebanyak 30 ekor mencit jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok yang diadaptasikan selama 1 minggu di laboratorium dan diberi pakan standar. Hewan uji dipuasakan selama kurang lebih 16 jam pada hari ke-0 kemudian di timbang berat badan dan diukur kadar glukosa darah. Diberikan larutan aloksan dengan dosis 210 mg/Kg BB mencit secara intraperitoneal pada kelompok II-VI. Setelah itu, melakukan pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke 3, hewan yang memiliki kadar glukosa < 200 mg/dL sudah siap dijadikan hewan uji. Berikut pembagian kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor kemudian diberi perlakuan secara peroral:

- Kelompok I : Kontrol normal tanpa perlakuan.
- Kelompok II : Kontrol negatif pemberian CMC-Na 0,5%.
- Kelompok III : Kontrol positif pemberian Glibenklamid.
- Kelompok IV : Ekstrak etanol daun delima 140 mg/Kg BB.
- Kelompok V : Ekstrak etanol daun delima 280 mg/Kg BB.
- Kelompok VI : Ekstrak etanol daun delima 560 mg/Kg BB.

Perlakuan hewan uji sesuai kelompok dilakukan selama 14 hari berturut-turut. Pada saat pengukuran kadar glukosa darah perlakuan

dilakukan pada hari ke 10 dan 17 setelah pemberian uji. Selama percobaan juga diamati berat badan mencit setiap pengukuran kadar glukosa darah.

4. Analisa Data

Analisis data menggunakan uji parametrik dengan *Multivariate test* dan dilanjutkan uji *Post Hoc test*. Semua data dianalisis dengan menggunakan program SPSS 22 dan Microsoft Office Excel 2010.

Hasil dan Pembahasan

1. Identifikasi Kandungan senyawa

Hasil yang diperoleh menunjukkan ekstrak etanol daun delima putih mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, triterpenoid, dan saponin yang dapat dilihat dari tabel 1.

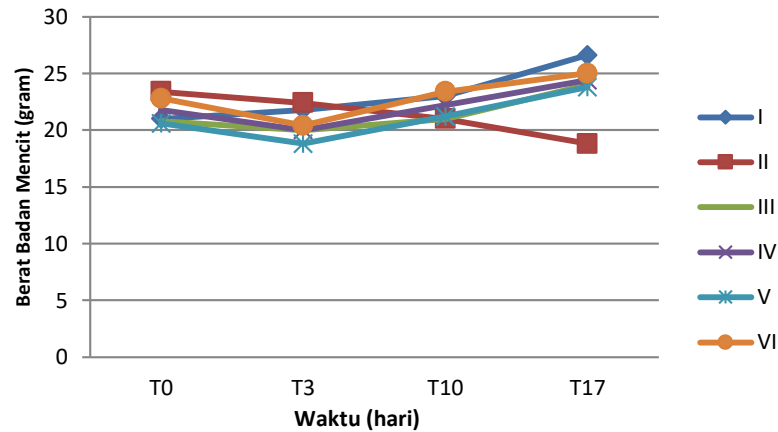
Identifikasi flavonoid dalam ekstrak ini menghasilkan berwarna merah pada serbuk dan kuning pada ekstrak dilapiskan amil alkohol karena mengalami reaksi hidrolisis glikosida pada saat mencampurkan HCl dan Mg yang menghasilkan reaksi merah, kuning hingga jingga. Pada alkaloid hasil serbuk dan ekstrak terdapat endapan coklat, hal ini terjadi penambahan reagen *Dragendorff* yang mengandung bismuth nitrat bereaksi dengan HCl menjadi BIO^+ , lalu ditambahkan larutan asam. Ion BIO^{3+} dan kalium iodida bereaksi membentuk endapan hitam bismuth (III). Ion logam K^+ bereaksi dengan nitrogen dari alkaloid maka terbentuk ikatan kovalen koordinat atau kompleks yang ditandai membentuk endapan merah-jingga. Pada triterpenoid terdapat senyawa skualen yang mampu membentuk cincin coklat atau violet ketika direaksikan dengan H_2SO_4 dalam pelarut CH_3COOH . Jika pada saponin mempunyai glikosida yang bereaksi dengan air menghasilkan buih karena terjadi reaksi hidrolisis, dan jika ditambahkan HCl akan membuat buih lebih stabil.

Tabel 1. Hasil kandungan senyawa

Kandungan senyawa	Sampel	
	Serbuk	Ekstrak
Flavonoid	+	+
Alkaloid	+	+
Triterpenoid	+	+
Saponin	+	+

Keterangan : (+) = terdeteksi
(-) = tidak terdeteksi

2. Uji aktivitas antihiperqlikemia



Gambar 1. Hasil rata-rata berat badan mencit

Keterangan :

- Kelompok I : kontrol normal
- Kelompok II : Kontrol diabetes (CMC-Na 0,5%)
- Kelompok III : Kontrol pembanding (glibenklamid)
- Kelompok IV : Ekstrak dosis 140 mg/Kg BB mencit
- Kelompok V : Ekstrak dosis 280 mg/Kg BB mencit
- Kelompok VI : Ekstrak dosis 560 mg/Kg BB mencit

Hasil rata-rata berat badan mencit pada gambar 1, menunjukkan bahwa kelompok normal mengalami peningkatan berat badan hal ini menunjukkan bahwa kondisi hewan uji sangat sehat, makanan yang tercukupi dan penyerapan kadar glukosa serta nutrisi normal. Pada kelompok kontrol diabetes mengalami penurunan berat badan mencit setelah induksi aloksan secara intraperitonial. Hal ini diketahui bahwa induksi aloksan dengan dosis 4,2 mg/gram BB mencit yang dilakukan berhasil membuat mencit mengalami diabetes. Kondisi diabetes akan mengakibatkan hewan uji mengalami salah satu ciri diagnosa klinis yaitu penurunan berat badan. Hal tersebut bisa terjadi karena glukosa darah tidak dapat masuk ke dalam sel untuk di produksi sebagai energi, sehingga sel akan mengalami proses kelaparan yang menyebabkan tubuh akan melakukan proses yang disebut glukoneogenesis, yaitu proses pengubahan prekursor non karbohidrat yang disimpan dalam tubuh menjadi glukosa. Mengakibatkan kemampuan tubuh untuk

mendistribusi glukosa ke dalam sel terbatas, proses glukoneogenesis dalam hati akan berlangsung hingga cadangan lemak dan protein yang tersimpan pada tubuh menipis menyebabkan penurunan berat badan (Latifah, 2014).

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan sebelum dan sesudah diberikan perlakuan. Alat yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah adalah glukometer menggunakan glukotest strip dengan cara menusukkan jarum pada ekor mencit kemudian darah diteteskan pada glukotest strip lalu dimasukkan dalam glukometer amati kadar dalam monitor. Kontrol negatif yang digunakan adalah larutan CMC-Na dengan konsentrasi 0,5% yang sekaligus sebagai suspending agent pada larutan uji serta dilakukan sebagai kontrol diabetes untuk melihat bahwa CMC-Na tidak mempunyai efek penurunan kadar glukosa yang akan berpengaruh terhadap kelompok ekstrak dan pembanding.

Tabel 2. Hasil selisih penurunan kadar glukosa darah mencit ΔT_{10} dan ΔT_{17}

Kelompok Uji	Selisih penurunan kadar glukosa setelah pemberian larutan uji (%)	
	$\Delta T_{10} = T_3 - T_{10}$	$\Delta T_{17} = T_3 - T_{17}$
I	7,29±30,4 ^c	13,77±7,3 ^{bc}
II	-5,6±1,5 ^c	-10,92±3,8 ^{ac}
III	46,37±12,9 ^{ab}	95,1±19,2 ^{ab}
IV	29,8±8,1 ^b	51,4±8,4 ^{abc}
V	39,4±11,2 ^b	84,04±16,7 ^{ab}
VI	42,7±5,1 ^{ab}	84,8±11,5 ^{ab}

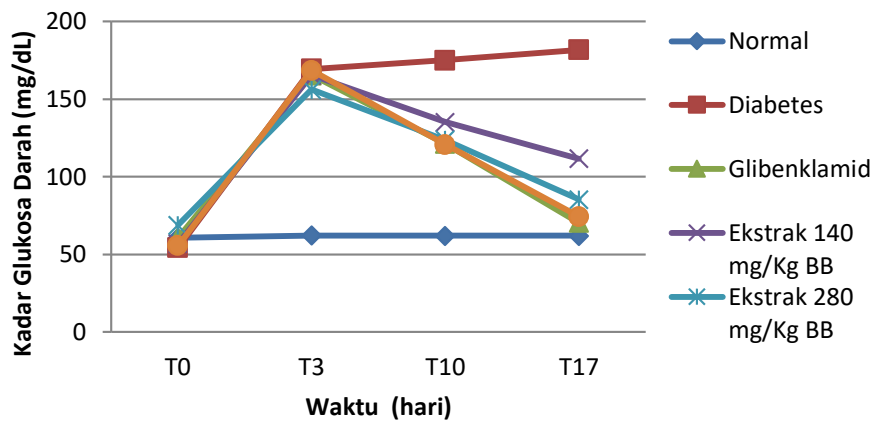
Keterangan :

- Kelompok I : kontrol normal
- Kelompok II : Kontrol diabetes (CMC-Na 0,5%)
- Kelompok III : Kontrol pembanding (glibenklamid)
- Kelompok IV : Ekstrak dosis 140 mg/Kg BB mencit
- Kelompok V : Ekstrak dosis 280 mg/Kg BB mencit
- Kelompok VI : Ekstrak dosis 560 mg/Kg BB mencit
- a : Berbeda signifikan terhadap kelompok normal
- b : Berbeda signifikan terhadap kelompok diabetes
- c : Berbeda signifikan terhadap kelompok pembanding

Berdasarkan hasil selisih penurunan kadar glukosa mencit pada waktu ΔT_{10} dan ΔT_{17} dilihat dari tabel 2 dijelaskan bahwa ΔT_{10} kelompok uji ekstrak etanol daun delima putih dengan dosis 140 mg/Kg BB, 280 mg/Kg BB dan 560 mg/Kg BB secara berturut-turut bisa menurunkan kadar glukosa darah dengan selisih penurunan semakin tinggi maka kadar glukosa juga semakin turun yang dihasilkan 30,4 mg/dL, 32,6 mg/dL dan 47,8 mg/dL, jika pada kelompok pembanding sebesar 44,2 mg/dL. Sedangkan pada ΔT_{17} penurunan kadar glukosa darah mencit untuk kelompok ekstrak etanol daun delima dengan dosis 3 variasi mampu menurunkan kadar glukosa dengan selisih penurunannya sebesar 54 mg/dL, 70,8 mg/dL dan 94,2 mg/dL.

Pada gambar 2 menghubungkan rata-rata kadar glukosa dengan waktu pemeriksaan membuktikan bahwa kelompok CMC-Na mengalami peningkatan kadar glukosa darah selama 17 hari karena CMC-Na tidak mempunyai efek menurunkan kadar glukosa sehingga tidak terjadi pembentukan sel di dalam saluran pencernaan yang dapat memperlambat penyerapan glukosa ke dalam darah yang akan

mengalami kenaikan (Novrial, 2008). Pada pemberian ekstrak dalam 3 variasi dosis menunjukkan adanya penurunan yang signifikan. Berdasarkan data statistik uji normalitas T_0 , T_3 , T_{10} dan T_{17} menggunakan uji sampel *Kolmogorov Smirnov* memperoleh hasil output ($p > 0,05$) hal tersebut menyatakan bahwa data yang diperoleh terdistribusi dengan normal. Setelah itu, dilakukan uji *Multivariate Test* dihasilkan nilai $sig < 0,05$ terdapat pengaruh signifikan dari variabel bebas dengan variabel terikat, maka dilanjutkan uji menggunakan Tukey HSD post hoc test untuk mengetahui perbedaan pada setiap kelompok. Hasil pengujian T_{17} dihasilkan nilai $sig. 0,072 > 0,05$ menunjukkan tidak ada perbedaan antara normal, pembanding dan 2 variasi dosis ekstrak daun delima putih yaitu 280 mg/Kg BB dan 580 mg/Kg BB, sehingga dosis efektif yang lebih dipilih adalah dosis terendah dari variasi dosis uji ekstrak dan mempunyai kesamaan penurunan kadar glukosa dengan pembanding yaitu 280 mg/Kg BB.



Gambar 2. Hasil rata-rata kadar glukosa selama 17 hari

Daun delima dapat digunakan sebagai antihiperqlikemia karena mempunyai aktifitas antioksidan dengan kandungan flavonoid glikosida yaitu asam ellagic, ellagitanins (Punicalagins, punicalin, punicafolin), asam puniceic, antosianidin, antosianin, flavonol, glikosida flavon dan flavon (Garachh, 2012). Flavonoid mampu memberikan efek inhibisi atau menghambat suatu aktivitas enzim α -glukosidase, maka diharapkan pemecahan poligosakarida menjadi terhambat. Hal ini akan berpengaruh terhadap penyerapan glukosa darah sehingga menyebabkan pengurangan hiperqlikemik. Enzim α -glukosidase merupakan enzim yang berfungsi memecah karbohidrat menjadi glukosa pada usus halus manusia. Selain flavonoid, senyawa tanaman lainnya juga dapat menurunkan kadar glukosa darah seperti alkaloid yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara memblok absorpsi glukosa di usus secara perlahan, meningkatkan transportasi glukosa dengan menghambat enzim yang berperan dalam glukoneogenesis serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Pada penghambatan ini akan menurunkan pembentukan glukosa dari substrat lain selain karbohidrat (Suryono dan Yudha, 2012). Senyawa saponin juga dapat memberikan efek penurunan kadar glukosa dengan mekanismenya yaitu penghambat aktivitas protein alfa glukosidase, yaitu protein dalam pencernaan yang bertanggung jawab terhadap pengubahan karbohidrat menjadi glukosa (Makalalag *et al.*, 2013).

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diperoleh kesimpulan bahwa, kelompok normal mengalami peningkatan berat badan dan kelompok kontrol diabetes mengalami penurunan berat badan mencit setelah induksi aloksan secara intraperitoneal. Pada pemberian ekstrak etanol daun delima putih dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi aloksan dan dosis ekstrak etanol daun delima putih yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit jantan yang sudah terinduksi aloksan adalah 280 mg/Kg BB mencit.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dapat dilaksanakan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak, untuk itu peneliti mengucapkan terima kasih kepada Dekan S1 Farmasi, pembimbing dan semua pihak yang terlibat atas kerjasama yang baik dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, Volkova N, Presser D, Attias J, Liker H, Hayek T. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clinical nutrition*. 2004 Jun 1;23(3): 423-3

- Ayu NP, Damayanti S. Pengaruh pendidikan kesehatan terhadap tingkat pengetahuan pasien diabetes melitus tipe 2 dalam pencegahan ulkus kaki diabetik di Poliklinik RSUD Panembahan Senopati Bantul. *Jurnal Keperawatan Respati Yogyakarta*. 2018 Jan 12;2(1):13-9.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Formularium Nasional Edisi II*. DEPKES RI. Jakarta. 1978.
- Garachh D, Patel A, Chakraborty M, & Kamath JV. Phytochemical and Pharmacological Profile of Punica Granatum: an Overview. 2012. *Int Res J Pharm*, 3(2), 65-68.
- Jack. Synthesis of Antidiabetic Flavonoids and Their Derivative. *Medical Research*. 2012. page 180.
- Kementrian Kesehatan RI. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.2017.
- Latifah NJ. Uji Aktivitas Jamu Gendong Beras Kencur (*Oryza Sativa L.*; *Kaempferia Galanga L.*) sebagai Antidiabetes pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. 2014;1(1).
- Medika TB. *Berdamai Dengan Hipertensi*. Jakarta: Bumi Medika. 2017.
- Narender, B. & Himabindu, P. 2017. Phytochemical Analysis and Evaluation of In Vitro Anti Oxidant Activity of Punica Granatum Leaves. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 9(8); 1110-1118.
- Novrial D. Pengaruh pemberian ekstrak daun ketela Rambat (*Ipomea batatas L.*) terhadap Ekspresi Insulin dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Sprague-Dawley yang Diinduksi Streptozocin, Tesis, 2008. Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Patologi Anatomi Universitas Diponegoro Semarang.
- Patel, A. N., Bandwane, D.D. and Mhetre, N. K. 2014. Pomegranate (*Punica granatum* Linn.) Leaves Attenuate Disturbed Glucose Homeostasis and Hyperglycemia Mediated Hyperlipidemia and Oxidative Stress in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *European Journal of Integrative Medicine* vol 6(3), 307-321.
- Riset Kesehatan Dasar. 2018. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018. Diakses: 27 Desember 2018 dari www.depkes.go.id.
- Smeltzer SC, Bare GB. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah* Brunner & Suddarth, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 2018:Vol 2.
- Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, Kusnadi Y, Budiman., & Ikhsan, R. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2019:1-17.
- Suryono EY, & Yudha C. Efektivitas Daun Sirih Merah untuk Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Penderita Diabetes Melitus. 2012. *Jurnal AKP* No.6.