

**Pengaruh Sari Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan Jambu Biji Merah (*Psidium guajava L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Wistar Model Diabetes**

***The Effect of Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) and Red Guava (*Psidium Guajava L.*) Extract on Fasting Blood Glucose Levels of Diabetic Wistar Rats Model***

Yesi Warisman<sup>1</sup>, Arinda Lironika Suryana<sup>1</sup>, Zora Olivia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Gizi Klinik Jurusan Kesehatan Politeknik Negeri Jember  
e-mail : yesiwarisman@gmail.com; arinda@polije.ac.id

**Abstrak**

Diabetes Mellitus, penyakit metabolik dengan karakteristik khas yaitu peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang terjadi akibat ketidaknormalan sekresi insulin, kerja insulin dan atau keduanya. Insulin merupakan hormon yang disekresi sel B pankreas dan berperan meregulasi kadar glukosa darah. Sari belimbing wuluh dan jambu biji merah dapat menjadi alternatif minuman fungsional sumber vitamin C untuk membantu mengontrol kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh sari buah belimbing wuluh dan buah jambu biji merah terhadap perubahan kadar glukosa darah puasa tikus wistar diabetes. Penelitian ini merupakan *true experimental study* dengan *pretest-posttest with control group design*. Sampel sebanyak 24 ekor tikus putih galur wistar jantan, berat 100-200 gram, umur 2-3 bln, diambil secara acak dan dibagi menjadi empat kelompok yaitu K(-) tikus non diabetes diberi pakan standar, K(+) tikus diabetes diberi pakan standard, dan kelompok perlakuan tikus diabetes diberi pakan standar dan intervensi sari buah belimbing wuluh dan jambu biji merah 10,7 ml/hari (P1) dan 21 ml/hari (P2). Pengukuran kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan *biolizer*. Data dianalisis dengan uji *one way anova*. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada selisih kadar glukosa darah puasa sebelum dan sesudah intervensi antar semua kelompok. Penurunan kadar glukosa darah sebesar 55,6% pada P2. Kesimpulan, sari buah belimbing wuluh dan jambu biji merah dosis 21 ml/hari paling efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus wistar diabetes.

**Kata kunci** : belimbing wuluh, diabetes mellitus, jambu biji merah, glukosa darah puasa

**Abstract**

*Diabetes Mellitus is a metabolic disease with special characteristic which increased blood glucose level (hiperglycemic), its happens because of the abnormality of insulin secretion, insulin mechanism or both of them. Insulin is a hormone that has been released by the B cell of pancreas and has a role to regulate blood glucose level. Belimbing wuluh and red guava extract can become alternative functional drink that contains rich of vitamin C to help controlling blood glucose level. The aim of this study was to determine the effect of belimbing wuluh and red guava extract on blood glucose levels of Rattus norvegicus strain Wistar diabetic model. This research was a true experimental study with a randomized post-test control group design. Twentyfour (24) male wistar strain rats weighing 200-250 grams, aged 2-3 months, were divided into 4 groups. The control group (K-) non-diabetic rats, the control group (K+) diabetic rats given standard diet, and the treatment group diabetic rats given standard diet and belimbing wuluh and red guava extract intervention doses 10,7 ml/day (P1) and 21ml/day (P2). Measurement of pretest posttest fasting blood glucose levels was carried out using biolyzer. The data were analyzed by One Way ANOVA test. The results showed that there were significant differences in delta pretest and posttest fasting blood glucose levels between all groups. Blood glucose levels decreased at 55.6%. In conclusion, belimbing wuluh and red guava extract 21ml/day most effectively decreased fasting blood glucose levels in diabetic wistar rats model.*

**Keywords** : belimbing wuluh, blood glucose level, diabetes mellitus, red guava

## Pendahuluan

Peningkatan kesejahteraan, kemajuan teknologi dan perbaikan ekonomi pada masyarakat tertentu mendorong terjadinya perubahan gaya hidup, pola makan dan aktivitas fisik cenderung *sedentary life* sehingga berdampak negatif terhadap peningkatan status gizi dan munculnya berbagai macam penyakit degeneratif, termasuk Diabetes Mellitus (Winarti, 2010; Waspadji, 2014). Baik secara global di dunia maupun di Indonesia, prevalensi Diabetes Mellitus kian meningkat. Menurut *International Diabetes Federation (IDF) 2014*, diperkirakan 9,1 juta orang penduduk terdiagnosis sebagai penyandang Diabetes Mellitus sehingga dapat diprediksi pada tahun 2035 ada kenaikan jumlah menjadi 14,1 juta (Perkeni, 2015).

Diabetes Mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai khas adanya hiperglikemia sebagai akibat dari kelainan sekresi insulin, kinerja insulin dan atau keduanya (ADA, 2010). Insulin adalah hormon yang disekresi oleh sel B pankreas dan berkontribusi meregulasi kadar glukosa dalam darah. Pada diabetes mellitus, kadar glukosa dalam darah meningkat lebih dari normal. Kadar glukosa darah puasa normal yaitu 70 sampai 110 mg/dL. Kadar glukosa darah dalam keadaan puasa dikatakan tinggi jika  $\geq 126$  mg/dl (Perkeni, 2015).

Pada patofisiologi diabetes mellitus, insulin memegang peranan penting untuk memasukkan glukosa ke dalam sel dan selanjutnya digunakan sebagai bahan bakar dan energi. Pada keadaan diabetes jumlah insulin berkurang atau terjadi penurunan kualitas insulin (resistensi insulin) sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat (hiperglikemia). Hiperglikemia yang terjadi dalam waktu lama (kronis) akan memperburuk dan memicu pembentukan radikal bebas/ROS. ROS akan meningkatkan pembentukan ekspresi TNF  $\alpha$  dan memperparah stress oksidatif. TNF  $\alpha$  dapat mengakibatkan resistensi insulin melalui penurunan autofosforilasi dari reseptor insulin substrat 1 menjadi *inhibitor insulin receptor tyrosine kinase activity*, penurunan *insulin-sensitive glucose transporter (GLUT-4)* dan merubah fungsi sel B. Hasil penelitian juga menunjukkan injeksi TNF pada hewan uji sehat dapat menurunkan sensitifitas insulin yang diakibatkan karena hiperglikemia tanpa disertai penurunan kadar insulin plasma (Guyton and Hall, 2014; Ganong, 2010; Widowati, 2008).

Peran vitamin C yaitu mengurangi toksisitas glukosa yang berkontribusi mencegah terjadinya penurunan massa sel B dan kadar insulin dalam tubuh (Winarsi, 2013). Mekanisme vitamin C dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu menghambat proses autooksidasi glukosa, dimana struktur vitamin C yang mirip dengan glukosa berkompetisi untuk mencegah autooksidasi glukosa menjadi sorbitol (Doupis *et al*, 2007).

Pencegahan dan penatalaksanaan diabetes mellitus dapat dilakukan dengan memperbaiki pola konsumsi makanan, perbaikan status gizi tubuh melalui makanan dan minuman ditambah dengan ekstra antioksidan dari buah-buahan yang digunakan sebagai benteng dalam perang melawan penyakit degeneratif (Winarti, 2010)

Beberapa studi melaporkan vitamin C berhubungan dengan kadar glukosa darah pada penderita diabetes mellitus. Suplementasi vitamin C dalam jangka panjang terbukti dapat membantu pencegahan komplikasi diabetes. Menurut Purwaningtyastuti dkk (2017) ada hubungan antara konsumsi bahan sumber vitamin C dengan kadar glukosa darah  $p = 0,004$  ( $p < 0,05$ ). Sumber vitamin C dapat ditemukan diberbagai macam sayur dan buah. Bahkan saat ini, pemanfaatan tanaman sayur dan buah sebagai antihiperglikemia terus dikembangkan, karena semakin banyak masyarakat yang menginginkan pengobatan secara alami (Dheer *et al*, 2010).

Belimbing wuluh adalah salah satu jenis buah yang banyak mengandung vitamin C (41mg). Keberadaannya sangat mudah ditemukan karena memang banyak tumbuh dan berkembang di Indonesia. Keunggulan lainnya yaitu harganya sangat murah dan bahkan bisa ditanam sendiri di pekarangan rumah. Namun, belimbing wuluh belum banyak dimanfaatkan sebagai minuman fungsional kesehatan, biasanya hanya digunakan sebagai campuran memasak sayur. Hanya saja kekurangannya, belimbing wuluh memiliki rasa yang masam, sehingga pencampuran dengan buah jambu biji merah dapat memperbaiki rasa (Kumar dkk, 2011). Selain itu, buah jambu biji merah juga mengandung tinggi vitamin C (87mg), pottasium dan zat besi (Astawan, 2008).

Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengkaji adanya pengaruh pemberian kombinasi sari buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan jambu biji merah (*Psidium guajava L.*) terhadap perubahan kadar glukosa darah.

Penelitian menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus novergicus*) galur Wistar model diabetes dengan pertimbangan etik penelitian.

### Metode Penelitian

Penelitian dilaksanakan selama empat minggu mulai bulan Januari sampai Februari tahun 2018. Pemeliharaan, perlakuan dan preparasi hewan coba serta pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Politeknik Negeri Jember.

Penelitian ini merupakan penelitian *True Experimental* dengan rancangan *pretest-posttest with control group design*. Variabel yang diteliti yaitu variabel bebas sari buah belimbing wuluh dan jambu biji merah serta variabel terikat yaitu kadar glukosa darah puasa tikus wistar model diabetes.

Sampel hewan coba dalam penelitian ini adalah tikus putih *Rattus novergicus* galur Wistar, berjenis kelamin jantan, berumur 2-3 bulan dengan berat badan 100-200 gram, kondisi sehat dan memiliki kadar glukosa darah normal 50-135 mg/dL (Gad, 2006). Pengambilan sampel dilakukan secara acak (Sopiyudin, 2010). Sampel dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 1) Kelompok kontrol (K-) atau tikus normal diberi diet standar, 2) Kelompok kontrol (K+) atau tikus diabetes dengan diet standard, 3) Kelompok perlakuan (P1) tikus diabetes dengan diet standard yang diberi sari buah belimbing wuluh dan jambu biji merah dengan dosis 10,7ml/200grBB tikus/hari 4) Kelompok perlakuan (P2) tikus diabetes dengan diet standard yang diberi sari buah belimbing wuluh dan jambu biji merah dengan dosis 21 ml/200grBBtikus/hari. Intervensi dilakukan selama 14 hari. Besar sampel dihitung dengan rumus Federer dan diperoleh total jumlah tikus yang dibutuhkan sebanyak 24 ekor dimana tiap kelompoknya terdiri dari 6 ekor tikus.

Tikus dikondisikan hiperglikemia menghasilkan keadaan diabetes eksperimental dengan cara diinjeksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis pemberian 165mg/kgBB selama 3 hari (Setiawan, 2010; Lenzen, 2008). Pada kondisi hiperglikemia, kadar glukosa darah tikus  $\geq 135$  mg/dl (Gad, 2006).

Alat dan bahan yang digunakan antara lain, glassware (pyrex), neraca analitik, timbangan tikus, sonde 5 ml (one med), alat pengukur kadar glukosa darah *biolyzer*, kandang tikus, steril *water for irrigation* (Otsuka), aloksan, jarum suntik, tabung eppendorf, belimbing wuluh, jambu biji merah, juicer, pisau dan Pakan pelet AD2.

Pengumpulan data dilakukan dengan cara observasi. Data yang didapat berupa kadar glukosa darah puasa awal (pre test) dan setelah intervensi (post test) yang diperoleh dengan pemeriksaan laboratorik menggunakan *biolyzer*. Data dianalisis dengan uji One way Anova signifikansi  $p < \alpha$  ( $\alpha = 0,05$ ) dan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui perbedaan rerata kadar glukosa darah puasa antar kelompok. Untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah belimbing wuluh dan jambu biji merah terhadap kadar glukosa darah puasa menggunakan *uji post hock (Dunchan Test)*.

### Hasil Penelitian

Pada tahap awal, semua tikus memiliki karakteristik yang sama (homogen) dimana kadar glukosa darah tikus pada masa adaptasi selama 7 hari adalah normal. Saat adaptasi, tikus hanya diberikan pakan standart pellet ADII. Tahap selanjutnya yaitu memberikan induksi Aloksan dengan dosis 165mg/kgBB untuk menjadikan tikus hiperglikemia (kecuali pada kelompok kontrol negatif). Induksi dilakukan selama 3 hari. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan dan didapatkan rata-rata kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus setelah diinduksi Aloksan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Rerata kadar GDP tikus setelah diinduksi Aloksan (Pre Test)

Kelompok	kadar glukosa darah (mg/dl)		p
	Rerata (mean $\pm$ sd)		
K-	123,04 $\pm$ 7,24		0,000*
K+	256,62 $\pm$ 36,6		
P1	254,08 $\pm$ 17,5		
P2	261,96 $\pm$ 17,7		

\*) uji one way anova, signifikansi  $p < \alpha$  ( $\alpha = 0,05$ )

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata kadar GDP setelah diberi injeksi aloksan pada semua kelompok tikus kecuali kelompok kontrol negatif (K-) mengalami peningkatan  $\geq 135$  mg/dl. Hal ini

mengartikan tikus dalam keadaan hiperglikemia (Gad, 2006).

Hasil uji *One Way Anova*, didapatkan perbedaan yang signifikan pada kadar GDP antar kelompok tikus ( $p=0,000$ ;  $p<\alpha$ ) dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Dunchan* (tabel 2), diketahui bahwa kelompok kontrol K- berbeda signifikan dengan kelompok kontrol K+ dan kelompok perlakuan P1 dan P2. Hal ini berarti hanya kelompok tikus kontrol negatif (K-) yang tidak mengalami hiperglikemia.

Tabel 2. Uji Post Hoc kadar GDP tikus setelah diinduksi Aloksan (Pre Test)

Perlakuan	K-	K+	P1	P2
K-		(*)	(*)	(*)
K+	(*)		NS	NS
P1	(*)	NS		NS
P2	(*)	NS	NS	

(\*) : berbeda signifikan (Sig. <0,05)  
NS : tidak berbeda signifikan

Setelah semua kelompok tikus dalam kondisi diabetes (kecuali kelompok kontrol negatif), pada tikus kelompok perlakuan diberikan sari buah belimbing wuluh dan buah jambu biji merah dengan dosis 10,7ml/kgBB/hari (P1) dan 21 ml/kgBB/hari (P2) selama 14 hari. Sedangkan kelompok kontrol positif (K+) tidak diberikan intervensi. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui kadar GDP tikus post intervensi antar kelompok. Adapun rerata kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus pada masing-masing kelompok ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3. Rerata kadar GDP tikus post intervensi (Post Test)

Kelompok	kadar glukosa darah (mg/dl)		p
	Rerata (mean ± sd)		
K-	123,64±5,08		0,000*
K+	219,17±26,9		
P1	158,30±9,81		
P2	120,24±17,6		

\*) uji one way anova, signifikansi  $p<\alpha$  ( $\alpha=0,05$ )

Tabel 3 menunjukkan rerata kadar glukosa darah puasa setelah intervensi terendah pada kelompok tikus yang mendapatkan sari buah belimbing wuluh dan jambu biji merah dengan dosis 21 ml/200grBBtikus/hari (P2). Sedangkan rerata kadar glukosa darah puasa tertinggi pada

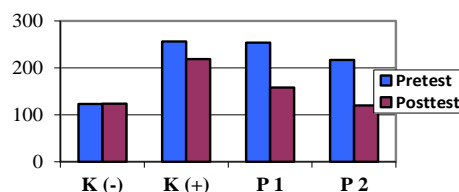
kelompok kontrol positif (K+) yang tidak mendapat intervensi. Rerata kadar glukosa darah puasa pada kelompok K+ masih melebihi batas normal. Sedangkan pada kelompok tikus lainnya (K-, P1 dan P2) dalam batas normal. Nilai normal kadar glukosa darah pada tikus yaitu 50-135 mg/dL (Gad, 2006). Hasil uji one way Anova menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar glukosa darah puasa antara K- dan P2.

Tabel 4. Uji Post Hoc kadar glukosa GDP tikus post intervensi (Post Test)

Perlakuan	K-	K+	P1	P2
K-		(*)	(*)	NS
K+	(*)		(*)	(*)
P1	(*)	(*)		(*)
P2	NS	(*)	(*)	

(\*) : berbeda signifikan (Sig. <0,05)  
NS : tidak berbeda signifikan

Setelah membandingkan kadar GDP antar kelompok, tahap berikutnya membandingkan kadar GDP sebelum dan sesudah pada masing-masing kelompok (gambar 1).



Gambar 1. Perbedaan kadar GDP Sebelum dan Sesudah Intervensi

Berdasarkan gambar 1. Rerata kadar glukosa darah puasa pada kelompok tikus K+, P1 dan P2 mengalami penurunan. Sedangkan pada K+ nampak kecenderungan kadar glukosa darah puasa tetap.

Tabel 5. Selisih rerata kadar GDP Sebelum dan Sesudah Intervensi

Kelompok	delta	p
K-	0,6	0,000*
K+	37,45	
P1	95,78	
P2	141,72	

\*) uji one way anova, signifikansi  $p<\alpha$  ( $\alpha=0,05$ )

Tabel 5. menunjukkan selisih rerata antara kadar GDP sebelum dan sesudah yang paling banyak

yaitu pada kelompok P2. Setelah dianalisis dengan uji *one way anova* didapatkan perbedaan yang signifikan pada keempat kelompok. Demikian juga dengan hasil uji *Duncan* (tabel 6). Presentase perubahan kadar GDP terbesar pada kelompok P2 yaitu sebesar 55,6% (tabel 7).

Tabel 6. Uji Post Hoc

Perlakuan	K-	K+	P1	P2
K-		(*)	(*)	(*)
K+	(*)		(*)	(*)
P1	(*)	(*)		(*)
P2	(*)	(*)	(*)	

(\*) : berbeda signifikan (Sig. <0,05)

NS : tidak berbeda signifikan

Tabel 7. Presentase Perubahan Kadar GDP Pretest dan Posttest

Perlakuan	Presentase	Keterangan
K-	0,48	Meningkat
K+	14,5	Menurun
P1	37,69	Menurun
P2	55,6	Menurun

## Pembahasan

Pada masa adaptasi, semua hewan coba memiliki kadar GDP normal. Setelah diberi induksi aloksan, rerata kadar GDP pada kelompok K+, P1 dan P2 mengalami peningkatan, hanya rerata kadar GDP pada kelompok K- saja yang tetap. Perbedaan rerata kadar GDP tersebut signifikan dan mengartikan bahwa kelompok tikus K+, P1 dan P2 mengalami hiperglikemia. Peningkatan kadar glukosa darah disebabkan karena induksi aloksan yang bersifat toksik dan dapat merusak sel B pankreas sebagai penghasil insulin (Etuk, 2010). Selain itu aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas, aksinya diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel B Langerhans. Aloksan juga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi (Rohilla *et al*, 2012; Nugroho, 2006).

Setelah semua tikus dalam keadaan hiperglikemia, tikus P1 dan P2 diberikan intervensi berupa sari buah belimbing wuluh dan jambu biji merah selama 14 hari dengan dosis bertingkat yaitu dosis 1 sebanyak 10,7 ml/hari dan dosis 2 sebanyak 21 ml/hari. Pada akhir intervensi dilakukan pengukuran terhadap kadar GDP.

Rerata kadar GDP setelah intervensi pada kelompok P2 paling rendah sedangkan pada kelompok K+ paling tinggi. Rerata kadar GDP pada K-, P1 dan P2 berada dalam batas normal

sedangkan pada K+ masih melebihi normal. Hal ini disebabkan karena kelompok K+ tidak diberikan intervensi. Pada kelompok K- dan P2, rerata kadar GDP tidak berbeda secara signifikan. Intervensi sari buah belimbing wuluh dan jambu biji merah dosis 2 pada P2 telah mampu menurunkan kadar GDP sama dengan kelompok normal. Presentase penurunan mencapai 55,6 % yaitu dari 261,96 mg/dl menjadi 120,24 mg/dl. Pada kelompok P1, pemberian dosis 1 mampu menurunkan kadar GDP tapi masih belum bisa sama dengan kadar GDP pada tikus kelompok normal. Hal ini disebabkan karena jumlah pemberian dosis yang tidak sama, sehingga dapat memberikan efek yang berbeda-beda.

Semakin tinggi dosis sari buah belimbing wuluh dan buah jambu biji merah yang diberikan maka semakin baik untuk mencegah terjadinya hiperglikemia, karena kandungan vitamin C yang terdapat pada sari buah belimbing wuluh dan buah jambu biji merah. Pada 100 gramnya mengandung vitamin C sebanyak 84 mg.

Vitamin C merupakan antioksidan enzimatis yang berperan melindungi kerusakan sel akibat radikal bebas. Vitamin C juga dapat mengurangi toksisitas glukosa dan berkontribusi mencegah penurunan massa sel B dan kadar insulin. Berkurangnya kadar glukosa darah karena vitamin C plasma berperan dalam modulasi kerja insulin pada penderita diabetes. Kemampuan vitamin C bentuk tereduksi maupun teroksidasi dapat menghambat masuknya glukosa GLUT transporter ke dalam sel sehingga mampu mengurangi gangguan vasodilatasi tergantung sel endotel. Vitamin C juga menghambat autooksidasi glukosa, dimana struktur vitamin C yang mirip dengan glukosa sehingga berkompetisi dengan glukosa mencegah autooksidasi glukosa menjadi sorbitol yang berbahaya bagi penderita diabetes (Doupis *et al*, 2007).

Menurut Widowati (2008), mekanisme antioksidan seperti vitamin C dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu : a. Antioksidan mempunyai kemampuan sebagai astringen yang dapat mempresipitasikan protein selaput lendir usus sehingga menghambat asupan glukosa. Hal ini akan menurunkan laju peningkatan glukosa darah. b. Antioksidan dapat mempercepat proses keluarnya glukosa dari sirkulasi darah dengan mempercepat filtrasi dan ekskresi ginjal dan c. antioksidan akan mempercepat keluarnya glukosa melalui peningkatan metabolisme atau

memasukkan kedalam deposit lemak. Proses ini akan melibatkan pankreas untuk memproduksi insulin.

### Kesimpulan

Pemberian sari buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang dicampur dengan sari buah jambu biji merah (*Psidium guajava L.*) dengan dosis 21 ml/200grBB tikus/hari paling efektif menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus wistar model diabetes yang diinduksi aloksan 165mg/kgBB. Penurunannya mencapai 55,6%. Perlu dilakukan kajian lebih lanjut mengenai efek produk terhadap perbaikan jaringan histologi hepar.

### Daftar Pustaka

- ADA (American Diabetes Association). 2014. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care.
- Astawan M. 2008. *Khasiat Warna Warni Makanan*. Jakarta. PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Doupis JA, Veves. 2007. *Antioxidants, Diabetes, and Endothelial Dysfunction*. U.S Endocrine Disease.
- Dheer R and Bhatnagar P. 2010. *A Study of The Antidiabetic Activity of Baleria prionitis Linn*. Indian Journal of Pharmacology.
- Etuk, E.U., 2010. *Animal models for studying diabetes mellitus*. Agriculture and Biology Journal of North America 1(2): 130-134.
- Gad SC. 2006. *Animal Models in Toxicology Second edition*. Francis : Informa Bussines.
- Ganong WF. 2010. *Patofisiologi Penyakit : Pengantar Menuju Kedokteran Klinis Edisi*. Jakarta : EGC.
- Guyton and Hall. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi Ke 12*. Singapore : Saunder Elsevier.
- International Diabetes Federation. 2015. *Diabetes Atlas Seventh Edition*. IDF
- Kumar AS, Kavimani S, Jayanegara KN. 2011. *A Review on Medical Plants With Potential Antidiabetic Activity*. International Journal of Phytopharmacology.
- Lenzen S. 2008. *The Mechanism of alloxan and streptozotocin induced diabetes*. Diabetologia 51(2) : 216-26
- Nugroho, E, A. 2006. *Hewan Percobaan Diabetes Mellitus : Patologi Dan Mekanisme Aksi Diabetogenik*. Jurnal Biodiversitas.
- Perkeni. 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta : PB Perkeni
- Purwaningtyastuti R, Nurwanti E, Nurul Huda. 2017. *Asupan vitamin C berhubungan dengan kadar glukosa darah pada pasien rawat jalan DM tipe 2*. Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia 5(1) : 44-49
- Winarsi H. 2013. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta : Kanisius
- Winarti S. 2010. *Makanan Fungsional*. Yogyakarta : Graha Ilmu.
- Rohilla A, Ali S. 2012. *Aloxan Induced Diabetes : Mecanism and effects*. International Journal of Research In pharmaceutical and Biomedical Science Vol (3) (2) : 819-820.
- Setiawan, R. 2010. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (Hibiscus Sabdariffa L.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus) Yang di Induksi Aloksan*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Surakarta (UNS), Surakarta
- Sopiyudin D. 2014. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 6*. Jakarta : Salemba Medika.
- Waspadji S, Imam S, Yunir EM, Harbuwono DS, Tarigan TE, Sukardji K. 2014. *Komplikasi Diabetes Tipe 2 : Pencegahan Dan Penanganannya*. Jakarta : Badan Penerbit FKUI
- Widowati, W. 2008. *Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes*. Jurnal Kedokteran Maranatha, 193-202.