

Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Darah Fraksi Air Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) Pada Pemodelan Diabetes

Rahmad Abdillah^{1*}, Fitra Fauziah², Ariska Tirdia Sari²

¹Bagian Farmakologi & Farmasi Klinis Fakultas Farmasi Universitas Andalas

²Departemen Farmakologi & Farmasi Klinis Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

* Email: rahmadabdillah@phar.unand.ac.id

Abstrak

Penderita diabetes mellitus memerlukan jangka panjang, bahkan seumur hidup untuk mengurangi gejala dan mencegah progresivitas penyakit agar tidak berkembang ke arah komplikasinya, sedangkan terapi diabetes yang dikonsumsi dapat menimbulkan efek samping. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek fraksi air daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) terhadap nilai glukosa darah mencit putih jantan BALB/C yang diinduksi aloksan. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, fraksi air dosis 125, 250 dan 500 mg/kgBB, dan pembanding (metformin 1,3 mg/kgBB). Fraksi air diberikan secara per oral selama 7 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi air daun belimbing wuluh dapat mempengaruhi kadar glukosa darah mencit putih jantan ($\text{sig} < 0,05$), dimana dosis 500 mg/kgBB memberikan efek penurunan glukosa darah paling tinggi. Pemberian fraksi air juga mempengaruhi rasio organ pankreas ($\text{sig} < 0,05$), tetapi tidak mempengaruhi rasio organ jantung dan hati ($\text{sig} > 0,05$) sebagai indikator makro patologis.

Kata kunci: *Averrhoa bilimbi L.*; **Diabetes Mellitus**; **Glukosa Darah**

Abstract

Diabetes mellitus is a disease that requires long-term management to reduce the symptoms and to prevent disease progressivity so it does not develop into complications, while anti-diabetes drugs can cause side effects in the long term. Therefore, this study was conducted to determine the effect of aqua dest fraction of bilimbi leaves (*Averrhoa bilimbi L.*) on the blood glucose levels of male white mice induced alloxan. Mice were divided into six groups: negative control group, positive control, aqua dest fraction of bilimbi leaves (dose 125, 250 and 500 mg/kg BW), and metformin group dose 1.3 mg/kg BW. Fractions were given orally for seven days. The results show that the fraction of bilimbi leaves can decrease blood glucose levels of male white mice ($\text{sig} < 0.05$), which dose 500 mg/kg BW gives a higher effect of decrease the blood glucose levels. Aquadest fraction affects the pancreas ($\text{sig} < 0.05$), but it does not affect the heart and liver ($\text{sig} > 0.05$).

Keywords: *Averrhoa bilimbi L.*; **Diabetes Mellitus**; **Blood glucose levels**

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme secara genetis dan klinis dengan manifestasi hilangnya toleransi glukosa. Gambaran klinis diabetes mellitus berupa hiperglikemia gula darah puasa dan postprandial, aterosklerotis, vaskular mikroangiopati, dan neuropati (Price & Wilson, 2005).

Diabetes mellitus merupakan penyakit menahun yang dapat diderita pasien pada waktu yang lama bahkan seumur hidup

(Perkeni, 2006). WHO memprediksi kenaikan jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Senada dengan WHO, International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2009 memprediksi kenaikan jumlah penderita diabetes mellitus dari 7 juta pada tahun 2009 menjadi 12 juta pada tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita diabetes mellitus sebanyak

23 kali lipat pada tahun 2030 (Perkeni, 2011).

Penderita diabetes melitus memerlukan pengobatan jangka panjang bahkan seumur hidup untuk mengurangi gejala, mencegah progresivitas penyakit dan mencegah agar tidak berkembang kearah komplikasinya, sedangkan obat anti diabetes yang dikonsumsi dapat menimbulkan efek samping dalam penggunaan jangka panjang (Lestari, 2016). Ada lima golongan antidiabetik oral yang dapat digunakan untuk diabetes melitus dan telah dipasarkan di Indonesia yakni golongan: sulfonilurea, meglitinid, biguanid, penghambat α -glikosidase dan tiazolidinedion. Dimana kelima golongan ini memiliki efek samping dari masing-masing golongannya yaitu: golongan sulfonilurea pada penggunaan jangka panjang atau dosis yang besar dapat menyebabkan hipoglikemia, golongan meglitinid efek samping utamanya hipoglikemia dan gangguan saluran cerna, golongan biguanid pada beberapa pasien kadang-kadang menimbulkan starvation ketosis, golongan tiazolidinedion memiliki efek samping seperti: peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma dan memperburuk gagal jantung kongestif, sedangkan pada golongan penghambat α -glikosidase memiliki efek samping yang bersifat *dose-dependent*, seperti mal absorpsi, flatulen, diare dan abdominal bloating (Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007).

Daundan buah belimbing wuluh telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk sebagai bumbu masak, dan pengobatan tradisional untuk beberapa penyakit, antara lain demam, nyeri sendi, tekanan darah tinggi dan diabetes mellitus. Berdasarkan penelitian daun belimbing wuluh diketahui mengandung senyawa tanin, flavonoid, saponin, asam formiat, peroksidase dan

kalium sitrat (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2006; Nurrahmani, 2012).

Beberapa penelitian tentang aktivitas farmakologi daun belimbing wuluh telah dilakukan salah satunya penelitian aktivitas ekstrak etanol daun belimbing wuluh terhadap kadar glukosa darah (Abdillah, 2012). Uji aktivitas anti diabetes dari fraksi semi purifikasi (*Averrhoa bilimbi* L.) tikus diabetes yang diinduksi diet tinggi lemak dan streptozotocin (Tan, *et al.*, 2004) dan beberapa penelitian lainnya. Berdasarkan penelitian tersebut diperoleh bahwa belum ada penelitian terkait aktivitas fraksi air daun belimbing wuluh terhadap kadar glukosa darah.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian untuk melihat aktivitas fraksi air ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap kadar glukosa darah pada mencit putih jantan yang diinduksi aloksan menggunakan beberapa variasi dosis.

PELAKSANAAN PENELITIAN

Alat

Alat yang akan digunakan antara lain : timbangan hewan Triple Balance (ohaus), timbangan analitik (Precisa), sput 5 cc (Terumo), lumpang dan stamfer, jarum oral, pipet tetes, tabung reaksi (Iwaki), erlemeyer (Iwaki), corong (Iwaki), gelas ukur (Iwaki), wadah maserasi, kertas saring, *waterbath* (Memmert), krus porselen, penguap vakum (IKA), pipet mikrohematokrit (Marienfeld), kertas Whatman No. 1, lampu sinar UV (Camag), photometer 5010 V5+ (Riele) dan sentrifus (NF 200), Strip test *Easy Touch® GCU*.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.), pelarut etanol 70% (PT Bratachem), *aqueadest* (PT Bratachem), *Natrium Carboxymethyle Cellulose* ((PT

Bratachem), pakan hewan, *n*-heksan (PT Bratachem), aloksan, serbuk glukosa (PT Bratachem), etil asetat (PT Bratachem), , eter (PT Bratachem), butanol (PT Bratachem), toluen (PT Bratachem), asam klorida (PT Bratachem), dan reagen glukosa darah (Diasys)

Prosedur Kerja

Tumbuhan

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah daun belimbing wuluh sebanyak 9 kg yang diperoleh dari daerah Kurao Siteba, Kota Padang, Provinsi Sumatra Barat. Identifikasi tanaman dilakukan di Herbarium ANDA, Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Jurusan Biologi, Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas Padang.

Pembuatan Ekstrak

Dibuat ekstrak dari serbuk kering simplisia daun belimbing wuluh dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70 %. Masukkan 300 g serbuk kering simplisia daun belimbing wuluh ke dalam 2 buah maserator, masing-masing 150 g ditambah 1,5 L etanol 70 %. Direndam selama 6 jam pertama sambil sekali-sekali diaduk, kemudian didiamkan selama 24 jam. Maserat dipisahkan dengan ampas menggunakan kain flanel. Ampas yang diperoleh dimaserasi kembali sebanyak dua kali pengulangan dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Semua maserat dikumpulkan dan diuapkan dengan penguap vakum hingga diperoleh ekstrak kental. Rendemen yang diperoleh ditimbang. Berdasarkan literatur rendemen yang diperoleh tidak kurang dari 31,6 % (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2006).

Fraksinasi

Ekstrak etanol daun belimbing wuluh dilarutkan dengan air panas tunggu hingga dingin. Kemudian tambahkan *n*-heksan dan air (1:1) dalam corong pisah dan

pengocokan dilakukan selama 15 menit. Setelah itu dibiarkan sampai terbentuk 2 lapisan yaitu lapisan *n*-heksan dan lapisan air. Perlakuan ini dilakukan 3 kali pengulangan sampai lapisan *n*-heksan terlihat jernih sehingga diperoleh fraksi heksan. Lapisan air kemudian difraksinasi dengan etil asetat dengan perbandingan (1:1) dilakukan 3 kali pengulangan seperti perlakuan sebelumnya, sehingga diperoleh fraksi air dan fraksi etil asetat. Masing-masing fraksi *n*-heksan, etil asetat dan air diuapkan dengan penguap vakum hingga didapatkan fraksi kental (Dwitiyanti, *et al.*, 2015).

Hewan

Hewan yang digunakan adalah mencit putih jantan umur 2-3 bulan dengan berat antara 20-30 g sebanyak 30 ekor. Hewan dikelompokkan secara acak menjadi 6 kelompok, dimana tiap-tiap kelompok terdiri dari 3 ekor mencit. Sebelum diperlakukan mencit diaklimatisasi selama 7 hari (sebelum dan sesudah aklimatisasi hewan ditimbang berat badan) dengan diberi makan dan minum yang cukup (Vogel, 2002).

Penginduksian Hewan Percobaan

Penginduksian hewan dilakukan dengan aloksan dosis 200 mg/kgBB secara intraperitoneal (i.p). Volume pemberian penginduksi hiperglikemia diberikan sebanyak 1 % dari berat badan. Sebelum dilakukan percobaan tiap mencit ditimbang berat badannya dan diukur kadar glukosa darahnya sebagai kadar glukosa awal/normal. Kemudian mencit dipuasakan selama 18 jam sebelum diinduksi dengan aloksan 200 mg/ kg BB. Setelah diinduksi aloksan, hewan diberikan minuman larutan glukosa 10 % selama dua hari, pada hari ketiga diperiksa kadar glukosa darah dengan strip tes *EasyTouch® GCU*.

Perencanaan Dosis

Dosis fraksi air daun belimbing wuluh yang digunakan adalah 125 mg/kg

BB, 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB, pemberian diberikan secara oral sebanyak 1 % dari berat badan mencit dengan pemberian 1 x sehari pada pagi hari.

Perlakuan Pada hewan Percobaan

Perlakuan dilakukan selama 7 hari, untuk kelompok kontrol negatif hewan tidak diinduksi aloksan, hanya diberikan *aqueous* dan Na.CMC 0,5 % selama perlakuan. Kelompok kontrol positif diinduksi aloksan dengan dosis 200 mg/kg BB secara ip. Kelompok kontrol pembanding diinduksi aloksan dan diberi metformin dosis 1,3 mg/kg BB. Kelompok dosis air diinduksi aloksan dan diberi fraksi air dosis 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB

secara oral. Kemudian pada hari ke 8 glukosa darah diukur dengan fotometer klinik.

Hewan dikorbankan untuk diambil organ (hati, jantung dan pankreas) dan ditimbang. Sebelum pengambilan darah, hewan dibius dulu dengan eter, darah diambil dari sinus orbital mata dengan pipa kapiler sebanyak \pm 1 mL, darah ditampung di microtube, diamkan 15 menit, kemudian disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit, serum diambil dan dianalisis. Glukosa darah diukur kembali dengan fotometer klinik, kemudian hewan dikorbankan untuk mengambil organ dan ditimbang.

Tabel I. Kelompok perlakuan uji farmakologis

Kelompok	Perlakuan
I (Kontrol positif)	Induksi aloksan 200 mg/kg BB
II(Dosis 125 mg/kg BB)	Induksi aloksan + fraksi air dosis 125 mg/kg BB
III (Dosis 250 mg/kg BB)	Induksi aloksan+ fraksi air dosis 250 mg/kg BB
IV(Dosis 500 mg/kg BB)	Induksi aloksan + fraksi air dosis 500 mg/kg BB
V (Pembanding)	Induksi aloksan + Metformin 1,3 mg/kg BB
VI (Kontrol negatif)	Air suling + Na. CMC 0,5 %

Pengukuran Kadar Glukosa Darah Mencit Putih Jantan.

1. Pengambilan Sampel
 - a. Ambil 1 ml sampel (darah) melalui sinus orbital mata, lalu dimasukkan ke dalam tabung microtube,kemudian diamkan selama 15 menit.
 - b. Lalu sampel yang telah berada ditabung microtube kemudian disentrifus selama 20 menit pada kecepatan 3000 rpm sampai terpisah serum dengan bekuan darah.
2. Disiapkan 3 tabung reaksi dan 3 rak tabung reaksi

- a. Pipet reagen diabetes sebanyak 1000 μ L, lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi 1.
- b. Pipet larutan standar 10 μ L dimasukkan ke dalam tabung reaksi 2, dan ditambahkan reagen diabetes sebanyak 1000 μ L.
- c. Pada tabung reaksi 3 dipipet sampel/serum sebanyak 10 μ L dan ditambahkan reagen diabetes sebanyak 1000 μ L.
- d. Lalu diinkubasi selama 10 menit.
- e. Kemudian baca hasil dengan menggunakan alat fotometer klinik.

Pembuatan Penentuan Rasio Organ

Hewan yang dikorbankan dibedah pada bagian abdomen secara vertikal.

Diambil organ jantung, hati dan pankreas kemudian ditimbang. Rasio berat organ terhadap berat badan ditentukan dengan menggunakan persamaan :

$$\text{Rasio Berat Organ} = \frac{\text{berat organ hewan}}{\text{berat badan hewan}}$$

Analisis Data

Data kadar glukosa darah dan rasio berat organ yang diperoleh dari percobaan diolah secara statistik dengan menggunakan uji analisis varian (ANOVA) satu arah dan uji lanjut *Duncan*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah daun belimbing wuluh yang diambil di daerah Kurao, Siteba Kota Padang. Berdasarkan hasil identifikasi tersebut dapat diketahui bahwa sampel yang

digunakan adalah tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) keluarga Oxalidaceae.

Merasasi sampel dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol 70 %. Cairan pelarut yang dipilih adalah yang dapat melarutkan hampir semua metabolit sekunder yang terkandung, juga ekonomis dan keamanan. Parameter yang diukur dalam penelitian ini adalah penetapan kadar air (Tabel II), kadar abu total ekstrak (Tabel III) dan kadar kadar abu tidak larut asam (Tabel IV).

Pada pengukuran kadar air ekstrak diperoleh hasil rata-rata adalah 6,87%, hasil yang didapat sesuai standar tidak melebihi 18,3 % (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2006). Kadar abu total ekstrak dengan nilai 6,257 %, kadar abu tidak larut asam ekstrak dengan nilai 0,059 %.

Tabel II. Penentuan kadar air ekstrak

No	Berat ekstrak (gram)	Kadar Air(%)
1	0,9999	5,91
2	1,0010	7,28
3	1,0015	7,44
Jumlah		20,63
Rata-rata		6,87
Standar deviasi		0,8409

Tabel III. Penetapan kadar abu total ekstrak

N	Berat botol timbang (W_0) (g)	Berat botol timbang + ekstrak awal (W_1) (g)	Berat botol timbang + ekstrak akhir (W_2) (g)	Susut pengeringan (%)
1	52,6651	55,1651	52,8177	6,104
2	52,6627	55,1626	52,8234	6,428
3	52,6605	55,1606	52,8165	6,230
Jumlah				18,771
Rata-rata				6,257
Standar deviasi				0,158

Tabel IV. Penetapan kadar abu tidak larut asam ekstrak

No	Berat Krus kosong (W ₀) (g)	Berat Krus + Ekstrak (W ₁) (g)	Berat Krus Kosong + hasil pemijaran (W ₂) (g)	Kadar abu tidak larut asam (%)
1	52,6651	55,1651	52,6665	0,056
2	52,6627	55,1626	52,6644	0,068
3	52,6605	55,1606	52,6619	0,055
	Jumlah			0,179
	Rata-rata			0,059
	Standar deviasi			0,00

Tabel V. Analisis ANOVA glukosa dalam darah

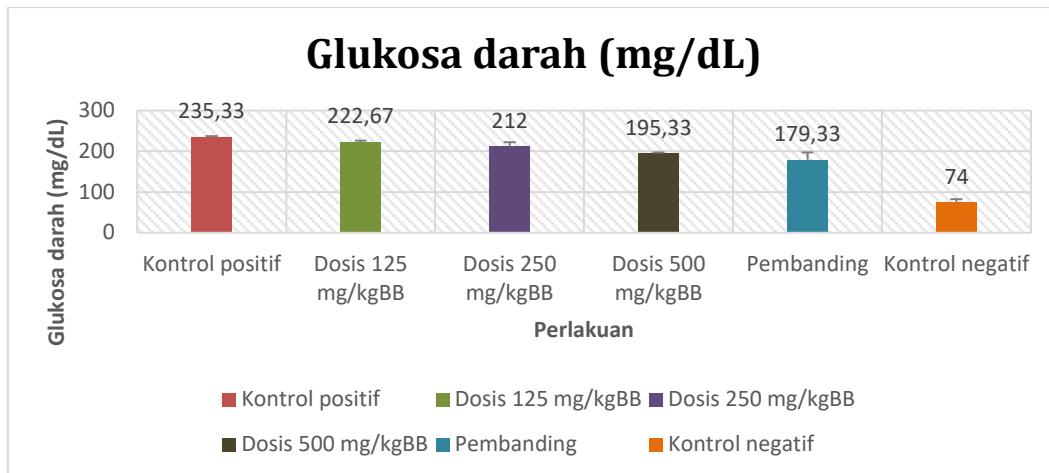
Kelompok	N	Mean ± SD	P
Kontrol positif	5	235,33 ^a ± 1,52	0,005
Dosis 125 mg/kg BB	5	222,67 ^b ± 3,78	
Dosis 250 mg/kg BB	5	212,00 ^c ± 10,44	
Dosis 500 mg/kg BB	5	195,33 ^d ± 2,08	
Pembanding	5	179,33 ^e ± 17,67	
Kontrol Negatif	5	74,00 ^f ± 8,54	

Tabel VI. Analisis ANOVA rasio berat organ

Kelompok	Rasio berat organ rata-rata (gram) ± SD		
	Pankreas*	Hati	Jantung
Kontrol positif	6,00 ^a ± 0,00	10,33 ± 0,57	4,00 ± 0,00
Dosis 125 mg/kg BB	8,33 ^b ± 0,57	11,00 ± 1,00	4,67 ± 0,57
Dosis 250 mg/kg BB	8,00 ^b ± 1,00	10,67 ± 0,57	4,67 ± 0,57
Dosis 500 mg/kg BB	7,67 ^b ± 0,57	8,00 ± 1,00	4,33 ± 0,57
Pembanding	7,33 ^b ± 0,57	9,33 ± 1,52	4,33 ± 0,57
Kontrol Negatif	7,00 ^{ab} ± 1,00	10,33 ± 2,08	4,33 ± 0,57

Perlakuan dilakukan selama 7 hari, untuk kelompok kontrol negatif hewan tidak diinduksi aloksan, hanya diberikan air suling dan Na.CMC 0,5 % selama perlakuan. Kelompok kontrol positif diinduksi aloksan dengan dosis 200 mg/kg BB secara ip. Kelompok kontrol pembanding diinduksi aloksan dan diberi metformin dosis 1,3 mg/kg BB. Kelompok dosis air diinduksi aloksan dan diberi fraksi air dosis 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB secara oral.

Kemudian pada hari ke 8 glukosa darah diukur dengan fotometer klinik. Hewan dikorbankan untuk diambil organ (hati, jantung dan pankreas) dan ditimbang. Sebelum pengambilan darah, hewan dibius dulu dengan eter, darah diambil dari sinus orbital mata dengan pipa kapiler sebanyak ± 1 mL, darah ditampung di microtube, diamkan 15 menit, kemudian disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit, serum diambil dan dianalisis. Glukosa darah diukur kembali dengan fotometer klinik, kemudian hewan dikorbankan untuk mengambil organ dan ditimbang.



Gambar 1. Grafik batang hasil pemeriksaan penurunan kadar glukosa (mg/dL)

Selanjutnya dilakukan penentuan rasio organ, dimana hewan yang dikorbankan dan dibedah abdomen secara vertikal. Organ jantung, hati dan pankreas diambil kemudian ditimbang. Rasio berat organ terhadap berat badan ditentukan dengan menggunakan persamaan :

$$\text{Rasio Berat Organ} = \frac{\text{berat organ hewan}}{\text{berat badan hewan}}$$

Jika dilihat dari hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan data penelitian ternyata kelompok perlakuan yang diberi Dari hasil analisis ANOVA menunjukkan bahwa fraksi air daun belimbing wuluh mempengaruhi kadar glukosa darah ($\text{sig. } < 0,05$), kemudian analisis statistik dilanjutkan dengan uji Duncan, dimana hasilnya

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemerian fraksi air daun belimbing wuluh dapat mempengaruhi kadar glukosa darah pada pemodelan hewan diabetes ($p < 0,05$), dimana

fraksi air daun belimbing wuluh dapat menurunkan kadarglukosa dalam darah yang diinduksi aloksan dan memperlihatkan pengaruh terhadap organ hati dengan jelas. Hal ini diperkirakan karena adanya senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun belimbing wuluh yakni alkaloid. Alkaloid diketahui mempunyai kemampuan regenerasi sel β – pankreas yang rusak. Alkaloid juga mampu memberi rangsangan pada saraf simpatik (simpatomimetik) yang berefek pada peningkatan sekresi insulin (Ariadi & Susatyo, 2007).

menunjukkan bahwa pemerian fraksi air daun belimbing wuluh dosis 500 mg/kgBB memberikan aktivitas penurunan glukosa darah terbaik.

dosis 500 mg/kgBB memberikan efek penurunan glukosa darah terbaik.

2. Pemerian fraksi air daun belimbing wuluh dapat mempengaruhi rasio organ pankreas ($p < 0,05$) dan tidak mempengaruhi rasio organ jantung dan hati ($P > 0,05$).

Daftar Rujukan

- Abdillah. (2012). *Uji ekstrak etanol 70 % daun belimbing wuluh (Averrhoa bilimbi L.) terhadap kadar glukosa dalam darah tikus putih jantan galur wistar*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah.
- Ariadi, F., & Susatyo, P. (2007). *Regenerasi Sel Pula Langerhans pada tikus putih (Rattus norvegicus) Diabetes yang diberi rebusan daging mahkota dewa (Phaleria macrocarp (scheff.) Boerl.)*, 2 (2): 118 – 122
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2006). *Monografi ekstrak tumbuhan obat Indonesia*. (Volume 2). Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik. (2007). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Indonesia.
- Dwityanti, Sunaryo, H., & Kania, I.R. (2015). Uji aktivitas antihipercolesterolemia fraksi etil asetat ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) terhadap kadar kolesterol total dan LDL kolesterol pada hamster hipercolesterolemia. *Journal of Pharmacy*, 12,(2), 153-163.
- Lestari, E. E., & Kurniawaty, E. (2016). *Uji Efektivitas Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.) Sebagai Pengobatan Diabetes Mellitus*. Lampung: FK UNILA.
- Nurrahmani. (2012). *Stop Diabetes Mellitus*. Yogyakarta: Fomika.
- Perkeni. (2006). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB PARKENI.
- Perkeni. (2011). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI.
- Price, S. A., & Wilson, L. M. (2005). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit* (Edisi 6). Penerjemah: H. Hartono. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Suyono, S. (2006). *Diabetes Mellitus di Indonesia*. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata, MI (eds) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Tan, B. K., Tan, C. H., & Pushparaj, P. N. (2004). *Anti-diabetic activity of the semi-purified fractions of Averrhoa bilimbi in high fat diet fed-streptozotocin-induced diabetic rats*. Life Sciences, 2827-2839.
- Vogel, H. G. (2002). *Drug Discovery And Evaluation Pharmacological Assays*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.