

AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L)

Evi Sovia¹, Welly Ratwita¹

¹Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
soviaevi@yahoo.com

ABSTRAK

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) merupakan salah satu tanaman obat yang berpotensi. Salah satu khasiat dari belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) yaitu sebagai antidiabetes. Bagian dari tanaman belimbing wuluh yang sering digunakan adalah buah dan daun. Pelarut yang digunakan untuk mengekstraksi belimbing wuluh pada umumnya bersifat polar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak daun belimbing wuluh dengan tiga pelarut yang berbeda kepolarannya. Daun belimbing wuluh diekstraksi dengan menggunakan pelarut yang berbeda kepolarannya yaitu heksan, etil asetat dan etanol. Semua ekstrak distandarisasi dengan cara dilakukan karakterisasi dan penapisan fitokimia. Selanjutnya ekstrak diuji aktivitas antidiabetes terhadap tikus yang diinduksi aloksan. Empat puluh ekor tikus dibagi menjadi sepuluh kelompok yaitu kelompok kontrol yang diinduksi aloksan dan diberi CMC (*Carboxy Methyl Cellulose*), kelompok normal yang hanya diberi CMC tanpa induksi aloksan, kelompok perlakuan yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol dan ekstrak etil asetat daun belimbing wuluh dengan dosis masing-masing 125, 250 dan 500 mg/kg bb, ekstrak heksan 500 mg/kg bb dan glibenklamid 0,65 mg/kg bb. Kadar glukosa darah diukur sebelum induksi, sesudah induksi dan 2 minggu setelah perlakuan. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada akhir penelitian menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol ($333,3 \pm 28,4$ g/dl) dengan kelompok yang diberi ekstrak etanol dan etil asetat dengan dosis 125, 250, dan 500mg/kg bb yaitu $101 \pm 59,6$; $94,8 \pm 8,9$; $77,8 \pm 15,2$; $125 \pm 25,3$; $158 \pm 44,9$ dan $119 \pm 39,9$ secara berurutan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pelarut yang paling baik adalah ekstrak etanol, sedangkan dosis yang paling efektif adalah ekstrak etanol dengan dosis 125 mg/kg bb. Ekstrak etanol juga mempunyai aktivitas antidiabetes yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak etil asetat, sedangkan ekstrak heksan tidak mempunyai aktivitas antidiabetes.

Kata kunci: belimbing wuluh, antidiabetes, ekstrak etanol

ABSTRACT

Averrhoa bilimbi L have been known to have antidiabetic effect. The part of *Averrhoa bilimbi* L plant that usually used is leaf and fruit. While, the polar solvent often used to extracted the plant. The aim of this study is to investigated antidiabetic activity of *Averrhoa bilimbi* leaves extract with three various solvent. *Averrhoa bilimbi* leaves were extracted using three different solvent that are hexane, ethyl acetate and ethanol. Characterization dan phytochemistry screening of all extracts were done to get standarized extract. Antidiabetic activity was evaluated using alloxan induced diabetes rats. Fourthly wistar rats divided into ten groups that are normal group, control group that induced by alloxan and given CMC, and eight treatment group that induced by alloxan and given ethyl acetate and ethanol extract of *Averrhoa bilimbi* with 125, 250, and 500 mg/kg bw doses, 500 mg/kg bw of hexane extract and 0.65 mg/kg bw of glibenclamid. Blood glucose levels were measured before and after alloxan induction, and two weeks after treatment. The results showed that blood glucose level in control group (333.3 ± 28.4 g/dl) have significant difference ($p < 0.05$) compared to treatment group that given *Averrhoa bilimbi* ethanol and ethyl acetate extract with 125,250 and 500mg/kg bw doses, that are 101 ± 59.6 ; 94.8 ± 8.9 ; 77.8 ± 15.2 ; 125 ± 25.3 ; 158 ± 44.9 and 119 ± 39.9 respectively. Meanwhile, ethanol is the best

solvent to extract *Averrhoa bilimbi* and the most effective dose is 125 mg/kg bw. Ethanol extract also have better antidiabetic activity than that of ethyl acetate extract, whereas hexane extract have not antidiabetic activity.

Key words: *Averrhoa bilimbi*, antidiabetic, ethanol extract

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia, berhubungan dengan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang abnormal dan menyebabkan komplikasi kronis termasuk mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati (Akiyama and Berger, 2005). Target utama penatalaksanaan DM adalah untuk menurunkan resiko komplikasi penyakit mikrovaskular dan makrovaskular, untuk memperbaiki gejala, dan menurunkan kematian akibat DM (Akiyama, 2005; Triplit Reasne, 2008).

Penggunaan obat tradisional dalam penatalaksanaan berbagai penyakit sudah ada sejak jaman dahulu. Tanaman obat mengandung senyawa hipoglikemia yang dapat dikembangkan sebagai suplemen untuk pengobatan DM disamping obat yang sudah ada (Powers, 2008). Beberapa tanaman obat yang digunakan untuk pengobatan diabetes telah diteliti secara ilmiah dan bahkan WHO merekomendasikan tanaman obat tersebut untuk mendapat perhatian (Bailey, 1989).

Penelitian ini bertujuan untuk meneliti pelarut yang paling baik untuk mengekstraksi daun belimbing wuluh dan mengetahui aktivitas antidiabetes daun belimbing wuluh. Beberapa jenis ekstrak dari buah dan daun belimbing wuluh mempunyai efek antidiabetes, antimikroba, antiinflamasi, aktivitas sitotoksik, aktivitas antioksidan, antiinfertilitas, dan antibakteri. Buah belimbing wuluh diketahui mengandung saponin, tanin dan flavonoid (WHO Expert Committee on Diabetes mellitus, 1980).

Ekstrak etanol daun belimbing wuluh dan fraksinya mempunyai efek hipoglikemia dan hipolipidemia. Fraksi air dan fraksi butanol mempunyai efek hipoglikemia dan hipotrigliseridemia yang poten terhadap tikus yang diinduksi streptozotisin. Tetapi, senyawa aktif yang berperan sebagai antihiperglikemia masih belum diisolasi (Kumar dan Latha, 2013).

Pada penelitian ini, daun belimbing wuluh diekstraksi dengan menggunakan tiga pelarut yang berbeda kepolarannya yaitu heksan, etil asetat dan etanol untuk mengetahui pelarut terbaik untuk memperoleh ekstrak daun belimbing wuluh. Selanjutnya ketiga ekstrak diuji aktivitas antidiabetesnya terhadap tikus yang diinduksi aloksan.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan

Daun belimbing wuluh diperoleh dari daerah Cimahi dan sekitarnya, heksan, etanol, etil asetat, aloksan monohidrat (Sigma, St Louis, MO, USA), Carboxy Methyl Cellulose (CMC) (Sigma, St Louis, MO, USA).

Alat

Maserator, alat penguap vakum putar (Buchi Rotavapor R-124, Buchi Waterbath R-480), timbangan digital (Mettler, Toledo AG204), glukosameter (Life scan, One Touch Ultra, Melitas, CA).

Cara Kerja

Ekstraksi simplisia

Sebanyak 2 kg simplisia daun belimbing wuluh diekstraksi secara maserasi. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi berdasarkan kepolaran meningkat yaitu heksan, etil asetat dan etanol. Maserasi simplisia dilakukan selama 24 jam dengan masing-masing pelarut. Ekstrak disaring dan terhadap ampas dilakukan dua kali maserasi dengan cara dan pelarut yang sama. Selanjutnya ketiga ekstrak yaitu ekstrak heksan, etil asetat dan etanol diuapkan dengan alat penguap vakum putar sampai diperoleh ekstrak kental.

Standarisasi Ekstrak

Karakterisasi ekstrak

Karakterisasi ekstrak meliputi uji parameter spesifik (kadar senyawa yang larut dalam air, kadar senyawa yang larut dalam etanol) dan parameter non spesifik (susut pengeringan, kadar abu) menurut metode Materia Medika Indonesia (Ditjen POM DepKes RI, 1995) dan atau metode WHO (1998).

Penapisan Fitokimia Ekstrak

Penapisan fitokimia meliputi pemeriksaan terhadap golongan fenol, alkaloid, flavanoid, saponin, tannin, kuinon, steroid dan triterpenoid menggunakan metode Materia Medika Indonesia (Ditjen POM Depkes RI, 1995) dan atau Farnsworth (1966).

Induksi diabetes dengan aloksan

Aloksan monohidrat (Sigma, St Louis, MO, USA) dilarutkan dalam natrium klorida 0,9%, disuntikkan 250 mg/kgbb secara intraperitoneal dalam dosis tunggal. Diabetes diperiksa 72 jam setelah penyuntikan aloksan, sampel darah dikumpulkan dari vena ekor dan kadar glukosa darah diukur dengan menggunakan glukosameter. Hewan yang mempunyai kadar gula darah puasa < 200 mg/dl dikeluarkan dari penelitian dan sisanya dibagi dalam 10 kelompok. Pada akhir perlakuan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah setelah perlakuan.

Uji Antidiabetes ekstrak daun belimbing wuluh dengan menggunakan model hewan diabetes aloksan dan pengukuran kadar insulin

Empat puluh ekor tikus dibagi menjadi sepuluh kelompok yaitu kelompok kontrol yang diinduksi aloksan, kelompok normal yang hanya diberi CMC tanpa perlakuan, dan delapan kelompok perlakuan yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol dan ekstrak etil asetat daun belimbing wuluh masing-masing dengan dosis 125, 250 dan 500 mg/kgbb, ekstrak heksan 500 mg/kgBB dan glibenklamid 0,65 mg/kgbb. Kadar glukosa darah diukur sebelum induksi, sesudah induksi dan dua minggu setelah perlakuan.

Analisis statistik

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan *One Way Anova* dan post hoc duncan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penggunaan tumbuhan, ekstrak tumbuhan atau komponen aktif dari tumbuhan untuk mengobati penyakit merupakan sebuah potensi untuk ditemukannya obat baru dari bahan alam yang umumnya relatif aman. Efek daun belimbing wuluh sebagai obat untuk beberapa penyakit telah banyak diteliti karena tumbuhan ini sudah digunakan secara tradisional dan mudah diperoleh. Penelitian yang mendalam terhadap tumbuhan ini perlu dilakukan untuk merasionalisasi penggunaannya dalam pengobatan. Penelitian ini bertujuan menentukan ekstrak daun belimbing wuluh yang paling efektif sebagai antidiabetes.

Daun belimbing wuluh diekstraksi dengan menggunakan tiga pelarut yang berbeda kepolarannya, mulai dari pelarut non polar (heksan), pelarut semi polar (etil asetat) dan pelarut polar (etanol).

Tabel 1. Hasil ekstraksi daun belimbing wuluh

No	Ekstrak	Berat ekstrak (g)	Rendemen (%)
1	Heksan	201,2	10,06
2	Etil asetat	35,2	1,76
3	Etanol	13,5	0,68

Ket: berat simplisia 2 Kg

Tabel 1 menunjukkan bahwa ekstrak heksan mempunyai rendemen yang lebih besar (10,06%)

Tabel 2. Hasil karakterisasi ekstrak heksan, ekstrak etil asetat dan ekstrak etanol (rata-rata±SD)

No	Parameter	Ekstrak heksan	Ekstrak etil asetat	Ekstrak etanol
1	Kadar abu	0,1 ± 0,02	0,6 ± 0,07	1,48 ± 0,04
2	Susut Pengerinan	1,53 ± 0,33	11,74 ± 1,70	29,10 ± 1,44
3	Senyawa yang larut dalam air	0,07 ± 0,01	0,52 ± 0,21	52,43 ± 1,97
4	Senyawa yang larut dalam etanol	25,29 ± 1,49	29,95 ± 2,50	35,86 ± 0,73

Ket: dalam % v/b

Hal ini menunjukkan bahwa etanol merupakan pelarut yang paling baik untuk membuat ekstrak daun belimbing wuluh. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan ekstrak etanol daun belimbing wuluh dalam pengujian sebagai antidiabetes (Kumar et.al, 2013). Penelitian lain juga menggunakan pelarut polar yaitu ekstrak air dalam membuat ekstrak daun belimbing wuluh (Tan, B.K., Tan, C.H., Pushparaj, P.N, 2005).

Hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun belimbing wuluh mengandung jenis senyawa kimia yang lebih banyak yaitu fenol, flavonoid, steroid, triterpenoid, terpenoid dan alkaloid, sedangkan ekstrak heksan dan ekstrak etil asetat hanya mengandung senyawa fenol dan steroid.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya senyawa tanin dalam ekstrak daun belimbing wuluh (Juwita, F, 2011; Kresnanugraha, Y, 2012).

dibandingkan dengan ekstrak etil asetat (1,76%) dan ekstrak etanol (0,68%). Walaupun demikian, hasil pemeriksaan karakterisasi ekstrak pada Tabel 2 menunjukkan bahwa kandungan senyawa yang larut dalam air dan senyawa yang larut dalam etanol pada ekstrak etanol lebih banyak dibandingkan dengan ekstrak heksan dan etil asetat yaitu 52,43% dan 35,86%.

Tabel 3. Hasil penapisan fitokimia ekstrak heksan, ekstrak etil asetat, dan ekstrak etanol

No	Parameter	Ekstrak heksan	Ekstrak etil asetat	Ekstrak etanol
1	Fenol	+	+	+
2	Flavonoid	-	-	+
3	Tanin	-	-	-
4	Saponin	-	-	-
5	Steroid	+	+	+
6	Triterpenoid	-	-	+
7	Terpenoid	-	-	+
8	Alkaloid	-	-	+

Hasil pengujian aktivitas antidiabetes masing-masing ekstrak daun belimbing wuluh menunjukkan bahwa ekstrak etanol dan ekstrak etil asetat daun belimbing wuluh dengan dosis 125, 250 dan 500 mg/kgbb dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan setelah pemberian selama dua minggu.

Tabel 4. Kadar glukosa darah semua kelompok sebelum induksi, sesudah induksi dan 2 minggu sesudah perlakuan

Kelompok	Kadar glukosa darah (mg/dL) rata-rata ± SD				
	sebelum induksi	P	sesudah induksi	p	2 minggu sesudah perlakuan
Normal	126,5±12,5		127,5±15,5		84,75 ± 6,3
Kontrol	123,5±18,6		451,3±39,7		333,3 ± 28,4
EHBW 500 mg/kgbb	112,5±22,2		413,3±18,5		213,2 ± 29,8
glibenklamid 0,65 mg/kgbb	116,8 ± 8,2		339,3±14,6		86,3 ± 5,2
EEBW 125 mg/kgbb	126,5±16,7	0,423	474 ± 8,3	0,452	101 ± 59,6
EEBW 250 mg/kgbb	123,8 ± 8,3		368 ± 16,5		94,8 ± 8,9
EEBW 500 mg/kgbb	136,8±13,3		454,3±12,3		77,8 ± 15,2
EABW 125 mg/kgbb	127 ± 6,1		459,3±14,3		125 ± 25,3
EABW 250 mg/kgbb	121,3 ± 8,5		553,3±43,2		158 ± 44,9
EABW 500 mg/kgbb	123,1±13,5		469,5±12,5		119,8 ± 30,9

Ket: EHBW: ekstrak heksan daun belimbing wuluh; EEBW: ekstrak etanol daun belimbing wuluh; EABW: ekstrak etil asetat daun belimbing wuluh *p<0,05 (perbandingan rata-rata kadar glukosa semua kelompok dengan uji *one way Anova*)

Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang menunjukkan aktivitas ekstrak daun belimbing wuluh sebagai antidiabetes (Kumar, 2013; Pushparaj, 2005).

Kadar glukosa darah sebelum induksi aloksan untuk semua kelompok tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$), hal ini berarti bahwa kondisi hewan percobaan sebelum dilakukan perlakuan adalah homogen sehingga dapat dibandingkan pengaruhnya bila diberi perlakuan. Kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan untuk semua kelompok perlakuan kecuali kelompok hewan normal mengalami kenaikan yang signifikan dibandingkan dengan kadar glukosa darah sebelum diinduksi ($p < 0,05$). Kadar glukosa darah setelah induksi aloksan untuk semua kelompok juga tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Kadar glukosa darah setelah perlakuan selama dua minggu menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Kelompok hewan percobaan yang diberi ekstrak etanol dan ekstrak etil asetat daun belimbing wuluh menunjukkan penurunan. Hasil uji *post hoc* Duncan, kadar glukosa darah kelompok yang diberi ekstrak etanol dengan dosis 125 mg/kgbb ($101 \pm 59,6$ mg/dL), 250 mg/kgbb ($94,8 \pm 8,9$ mg/dL), dan 500 mg/kgbb ($77,8 \pm 15,2$ mg/dL) tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$), juga bila dibandingkan dengan kelompok yang diberi glibenklamid 0,65 mg/kgbb ($86,3 \pm 5,2$ mg/dL) dan kelompok hewan normal ($84,75 \pm 6,3$ mg/dL) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas pemberian ekstrak etanol dalam menurunkan kadar glukosa darah sama dengan glibenklamid dan dapat menurunkan kadar glukosa darah sampai kadar yang normal. Sedangkan dosis yang paling efisien adalah 125 mg/kgbb karena dengan peningkatan dosis tidak menunjukkan peningkatan aktivitas.

Ekstrak etanol daun belimbing wuluh mengandung flavonoid yang diduga berperan dalam menimbulkan efek hipoglikemia. Kandungan flavonoid dalam belimbing wuluh yaitu sekitar 35% (Sa'adah, 2010). Flavonoid diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah pada hewan coba dengan cara menghambat penyerapan glukosa di usus dan merangsang sekresi insulin oleh sel beta pankreas melalui pengaturan metabolisme kalsium (Nurhasanah, 2001; Ammar, 1988). Flavonoid juga merupakan zat antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas yang dalam penelitian ini radikal bebas tersebut ditimbulkan oleh pemberian aloksan (Song, 2001; Szkudelski, 2001).

Kadar glukosa darah kelompok yang diberi ekstrak etil asetat daun belimbing wuluh dengan dosis 125 mg/kgbb ($125 \pm 25,3$ mg/dL), 250 mg/kgbb ($158 \pm 44,9$ mg/dL) dan 500 mg/kgbb ($119,8 \pm 30,9$ mg/dL) juga menunjukkan penurunan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($333,3 \pm 28,4$ mg/dL). Tetapi penurunan kadar glukosa darah

kelompok yang diberi ekstrak etil asetat dengan dosis 250 mg/kgbb tidak mencapai kadar normal. Sedangkan ekstrak heksan daun belimbing wuluh tidak dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan.

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah untuk penggunaan daun belimbing wuluh secara empiris pada penderita diabetes. Untuk penggunaan praktis di masyarakat dapat digunakan pelarut air karena merupakan pelarut yang polar, sama dengan etanol yang digunakan pada penelitian ini. Sedangkan untuk penggunaannya secara medis dalam bentuk obat herbal terstandar masih memerlukan penelitian selanjutnya yaitu uji toksisitas akut dan uji toksisitas kronis.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pelarut yang paling baik untuk membuat ekstrak daun belimbing wuluh adalah pelarut polar yaitu etanol karena senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol lebih banyak dibandingkan dengan ekstrak heksan dan etil asetat. Ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan dosis 125, 250, dan 500 mg/kg bb mempunyai aktivitas antidiabetes yang sama dengan glibenklamid. Aktivitas antidiabetes ekstrak etil asetat daun belimbing wuluh lebih rendah dibandingkan dengan ekstrak etanol daun belimbing wuluh dan glibenklamid. Ekstrak heksan daun belimbing wuluh tidak mempunyai aktivitas antidiabetes.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada DIRJEN DIKTI Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui Hibah Penelitian Fundamental.

DAFTAR PUSTAKA

- Akiyama, T., Meinke, P. and Berger, J. (2005): PPAR ligands: potential therapies for metabolic syndrome, *Current Diabetes Reports*, **5**(1), 45-52.
- Ammar, N.M., Al Okhbi, S.Y. (1988): Effect of four flavonoid in blood glucose level of rats. *Arch Pharm Res*, **11**, 166-169.
- Bailey, L.J., Day, C. (1989): Traditional plant medicine as treatment for diabetes. *Diab Care*, **12**; 553-564.
- Ditjen POM Depkes RI (1995) : *Materia Medika Indonesia*, Jilid 6, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 15-23.
- Fransworth, N.R., (1966) : Biological and Phytochemical Screening of Plants, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **55**, 245-265.
- Juwita, F. (2011): Efek Ekstrak Air Daun Belimbing Wuluh terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus. Skripsi Sarjana. Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani; Cimahi.
- Kresnanugraha, Y. (2012): Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Xantin Oksidase dari ekstrak Daun Belimbing Wuluh dan Identifikasi Senyawa dari Fraksi Aktif. Skripsi Sarjana. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia; Jakarta.
- Kumar, K.A., Gousia, S.K., Anupama, M. dan Latha, N.J.L. (2013): A review on phytochemical constituents and biological assays of *averrhoa bilimbi*. *Int J. of Pharmacy and Pharmaceutical Sci Res*, **3**(4), 136-139.
- Lenzen, S. (2008): The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, **51**, 216-226.
- Nurhasanah (2001): Uji Kandungan Tanin, Flavonoid dan Glikosida Secara Kualitatif pada Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn). Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Powers, A.C. (2008): Diabetes Mellitus. Dalam: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editor. *Harrison's*

- Principles of Internal Medicine. Chicago: McGraw Hill. 2275 – 2304.
- Pushparaj, P.N., Tan, B.K., Tan, C.H. (2001): The mechanism of hypoglycemic action of the semi-purified fractions of *Averrhoa bilimbi* in streptozotocin-diabetic rats. *Life Sci*, **70**, 535–547.
- Sa'adah, L. (2010): Isolasi Senyawa Tanin dari Daun Belimbing Wuluh. Skripsi Sarjana. Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Indonesia.
- Song, J, Kwon, O, Chen, S. (2001): Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin c transporter i (svcti) and glucose transporter isoform 2 (glut-2), intestinal transporter for vitamin c and glucose. *J Biol Chem*, **277**, 15252-15260.
- Szkudelski, T. (2001): The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b- cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, **50**, 536-546.
- Tan, B.K., Tan, C.H., Pushparaj, P.N. (2005): Anti-diabetic activity of the semi-purified fractions of *Averrhoa bilimbi* in high fat diet fed-streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci*, **76**(24), 2827-39.
- Triplit, C.L., Reasner, C.A. dan Isley, W.I. (2008): Diabetes Mellitus. Dalam: Di Piro JT dan Talbert RL, editor. *Pharmacotherapy A Patophysiological Approach*, 5th ed. New York: McGraw Hill. 1205-1239.
- WHO Expert Committee on Diabetes mellitus. Second report. (1980): Technical Report Series **646**. World Health Organization Geneva **61**.