

LAMA PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL BUAH PARE DAN BAWANG PUTIH SEBAGAI AMELIORAN FUNGSI PANKREAS DAN HEPAR MENCIT DIABETES

Retno Susilowati^{*)}, Devi Arisetya Purwadi and Arina Shidqi Azkiya
Juruan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi,
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Jl. Gajayana 50 Malang, Indonesia

*) retnosusilowatibms@gmail.com

Abstract

Hyperglycemia in patients with diabetes may be caused by increased oxidative stress of the body, especially the pancreas that can cause a decrease in the function of the pancreas to produce insulin. These conditions led to a decrease in the ability of cells to utilize glucose. Increased utilization of protein and excess fat through gluconeogenesis potentially damage the structure and function of the liver as the central control of metabolism. Bitter melon contains a lot of quarantine, while the garlic bulbs rich content of allicin and aliin. The use of a single dose of 4 ml juice that consist of 75% bitter melon and 25% garlic on observations 60 minutes after treatment can lower rat blood glucose levels quite well. Although Allicin, Aliin and quarantine have antioxidant activity as well, to produce a significant therapeutic effect permanently required sufficient treatment time to result in improved tissue structure and function.

This research aims are to study the effect of duration of combined alcohol extract of bitter melon and garlic on blood glucose levels, structure and function of the pancreas and liver of diabetic mice. This research was conducted using an experimental method, 4 treatment with 5 replication. Treatment of this study is a variation of daily dose of 0.075 mg dose alcohol extract of bitter melon fruit along with 19.75 mg of garlic extract alcohol for 15, 30 and 45 days in diabetic mice. The variables measured were blood glucose levels, liver transaminase enzyme levels and histological features of the pancreas and liver.

The results showed that the extract of bitter melon fruit and garlic (daily dose 0.075 mg; 19.5 mg) for 45 days has been able to lower blood glucose levels of diabetic mice is highly significant even up to normal levels with some improvement in liver function addressed by decreased levels of the enzyme near-normal transaminases. Therapy for 45 days also showed improvements in liver tissue structures close to normal pancreatic tissue and result in improved well. From these results it can be concluded that the extract of bitter melon and garlic that dose for 45 days was very good as antidiabetic herbs.

Keywords: Diabetic mice, garlic, bitter melon, duration of administration

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit akibat sindrom metabolik yang disebabkan oleh rendahnya produksi insulin oleh pankreas atau terjadi resistensi insulin di berbagai jaringan. Rendahnya produksi insulin ini umumnya disebabkan reaksi autoimun karena pulau langerhan pancreas mengalami peningkatan stress oksidasi dan mengalami kesusakan sel beta. Pemanfaatan glukosa melalui glikolisis merupakan pusat proses metabolisme energi di seluruh sel dalam tubuh. Keterbatasan ketersediaan glukosa pada penderita diabetes berpotensi meningkatkan lipolisis sehingga meningkatkan asam lemak bebas dan berpotensi meningkatkan perlemakan hepar. Selain itu, tuntutan kebutuhan glukosa internal, transaminase dan gluconeogenesis terpaksa meningkat. Selama tidak ada asupan makanan, dalam sel berlangsung proteolisis seperti pemecahan protein menghasilkan piruvat yang diikuti dengan transaminasi menjadi alanine. Alanin ditranspor ke hepar dan diikuti oleh glukoneogenesis menjadi glukosa kembali. Peningkatan pemanfaatan protein dan lemak melalui glukoneogenesis secara berlebihan dalam jangka panjang berpotensi merusak struktur dan fungsi hepar sebagai pusat metabolisme tersebut.

Energi yang diperlukan untuk sintesis glukosa di hepar dari piruvat berasal dari oksidasi asam-asam lemak (Murray *et al.*, 2006). Asam lemak di hepar ini dapat memicu pembentukan radikal bebas dan merangsang peroksidasi lipid (Tolman *et al.*, 2007). Radikal bebas menyerang fosfolipid membrane sel hepar sehingga berpotensi mengganggu permeabilitas membran dan menyebabkan bocornya enzim intrasel hepar seperti enzim transaminase keluar sel masuk system sirkulasi seperti *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT). Meningkatnya kadar enzim dalam sirkulasi menunjukkan adanya gangguan struktur dan fungsi hepar. Sejalan dengan itu, perbaikan jaringan pancreas dan hepar menjadi kunci pengobatan jangka panjang selain penurunan kadar glukosa darah harian untuk menghindari efek negatif yang dapat berakibat fatal.

Penyakit diabetes melitus (DM) tipe 1 belum memiliki rangkaian penanganan yang dapat menyembuhkan secara permanen. Terapi insulin yang selama ini ada, berefek sementara dan tidak memberi kesembuhan sehingga penderita DM tipe 1 harus menjalani terapi insulin sepanjang hidupnya. *Committee on Diabetes Mellitus* Badan Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan penggunaan berbagai bahan alam sebagai alternatif

dalam penanganan DM.

Ekstrak air bawang putih 500mg/kgBB ip. selama 7 minggu mampu menurunkan 57% kadar gula darah tikus diabetes (Thomson *et al.*, 2007). Allisin dan alliin mampu menjadi agen antidiabetes dengan mekanisme perangsangan pankreas untuk mengeluarkan sekret insulinnya lebih banyak (Banerjee dan Maulik, 2002). Pengujian pemberian jus buah pare dan bawang putih dari berbagai kombinasi dalam pengaruhnya terhadap toleransi glukosa tikus, Lola *et al.* (2008) menunjukkan bahwa kombinasi jus pare dan jus umbi bawang putih dengan perbandingan 75% : 25% secara oral 4 ml/200 g BB memiliki aktivitas yang sinergis paling baik dalam mentoleransi pemberian glukosa uji. Penurunan kadar glukosa darah terjadi sejak 60 menit, efek ini masih kurang baik dibandingkan metformin HCl sebagai standar pengobatan. Data diatas menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bawang pare dan bawang putih diduga mampu menurunkan kadar gula darah mencit diabetes secara cepat maupun jalur lambat. Suatu keniscayaan bahwa untuk terapi diabetes yang lebih maksimal dan panjang, maka dibutuhkan waktu perlakuan yang lebih lama. Oleh karena itu, pemberian kombinasi ekstrak etanol daging buah pare dan umbi bawang putih pada penelitian ini berlangsung dari 15 hari sampai 45 hari. Dari penelitian ini diharapkan dapat memperbaiki struktur dan fungsi baik pada pulau Langerhans maupun hepar.

METODE PENELITIAN

Penyiapan Ekstrak

Serbuk simplisia daging buah pare dan umbi bawang putih diperoleh dari Materia Medika Batu Malang. Simplisia tersebut direndam dalam etanol 70% selama 24 jam, filtrate disaring menggunakan vacum bunchner. Filtrat diuapkan dan dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50°C hingga semua etanol teruapkan sehingga diperoleh ekstrak kental. Dosis pemberian ekstrak dihitung berdasarkan dosis efektif penggunaan alliin antidiabetes pada tikus (Agustini dalam Lola (2008), penggunaan jus pare sebagai antidiabetes dari Lola (2008). Berdasarkan jurnal tersebut dan dikonversikan dengan rendemen eskstak buah pare dan bawang putih secara terpisah, maka diperoleh dosis harian perekor yang diberikan adalah 0,075 mg ekstrak pare dikombinasi dengan 19,5 mg ekstrak bawang putih yang dilarutkan dalam CMC 5%. Untuk perlakuan selama

5 hari dibutuhkan 587,25 mg ekstrak dilarutkan dalam 15 ml Na CMC 0,5 %.

Perlakuan Mencit Diabetes

Sejumlah 25 ekor mencit dengan umur 1,5 bulan diaklimatisasi selama 2 minggu, mencit dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu 5 ekor sebagai kelompok kontrol mencit normal dan 20 ekor sebagai kelompok mencit diabetes. Untuk menjadi diabetes, mencit diinduksi dengan streptozotocin dengan *multiple low dosis* harian sebanyak 30 mg/kg bb I,p selama 5 hari. Sebelum diinjeksikan, 12 mg streptozotocin (STZ) dilarutkan dalam 1 ml buffer sitrat pada pH 4,5 dan dihomogenkan dengan menggunakan stirer. Kemudian larutan STZ diinjeksikan melalui intraperitoneal sebanyak 0,05 ml tiap ekor, dengan konsentrasi STZ yaitu setiap 0,05 ml larutan mengandung STZ 0,6 mg (Akbarzadeh *et al.*, 2007). Setelah 5 hari injeksi STZ, mencit dipuasakan selama 16-18 jam untuk diperiksa kadar glukosa darah melalui ekor menggunakan Glukotest.

Kadar glukosa puasa mencit normal kurang pada penelitian ini kurang dari 100 mg/dl (rerata 88,2 mg/dl). Mencit diabetes (kadar glukosa darah puasa lebih dari 170mg/dL) dibagi menjadi empat kelompok perlakuan, yaitu K+ (kontrol positif), P1, P2 dan P3 (sebanyak 0,5 ml ekstrak encer diberikan selama 15 hari, 30 hari dan 45 hari). Makan dan minum mencit diberikan secara adlibitum.

Pengambilan data

Kadar glukosa darah puasa 16-18 jam dilakukan diawal dan akhir perlakuan menggunakan gluco-test; kadar SGPT hepar diukur dengan reagen kit menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 340 nm. Struktur pancreas dilakukan pada preparat histologi metode parafin dengan pewarnaan gomori, pengamatan tingkat kerusakan pulau Langerhans tiap ulangan dilakukan pada 3 lapang pandang perbesaran 400x. Tingkat kerusakan pulau Langerhans dilakukan dengan mengamati prosentase jaringan yang mengalami nekrosis (kariolisis) ditandai oleh terbentuknya celah pada pulau Langerhans.

Struktur hepar dilakukan pada preparat histologi metode paraffin dengan pewarnaan HE perbesaran 400x. Pengamatan tingkat kerusakan heposit tiap ulangan dilakukan pada 5 lapang pandang.

Tabel 1. Tingkat kerusakan hepatosit dikakukan dengan skoring sebagai berikut:

Skor	Tingkat kerusakan	Gambaran histologi hepar
0	Normal	Sel hepatosit ukuran normal dan semua berinti, hepatosit kompak tidak terdapat celah antar sel hepatosit.
1	Ringan	Hepatosit hidropik ringan, perlemakan ringan, nekrosis ringan
2	Sedang	Hepatosit hidropik sedang, perlemakan sedang, nekrosis sedang, pelebaran sinusoid ringan dan kerusakan vena sentral ringan
3	Berat	Hepatosit hidropik berat, perlemakan berat, nekrosis agak berat, pelebaran sinusoid sedang dan kerusakan vena sentral sedang
4	Sangat berat	Hepatosit mengalami nekrosis berat, pelebaran sinusoid berat dan kerusakan vena sentral berat

Analisis Statistik

Data kadar glukosa dianalisis menggunakan Ankova, kadar SGPT dan tingkat kerusakan pulau Langerhans pankreas dianalisis menggunakan uji Anova, kerusakan hepar dianalisis deskriptif. Uji BNT 1% dilakukan jika hasil analisis varian menunjukkan pengaruh perlakuan secara signifikan.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil uji Ankova, lama pemberian kombinasi ekstrak pare dan bawang putih pada dosis harian 0,075 mg dan 19,5 mg terbukti mempengaruhi kadar glukosa darah tikus diabetes. Hasil uji BNT 1%, lama pemberian ekstrak selama 45 hari menunjukkan kadar glukosa darah puasa normal 92,4 mg/dl (Tabel 2), kadarnya berbeda sangat nyata dengan kontrol positif, kerusakan pankreas sangat menurun (Tabel 3). Gambar preparat histologi pancreas (Gambar 1,K-) menunjukkan bahwa tikus normal memiliki pulau Langerhans yang saling kompak tanpa celah, hal ini sangat berbeda dengan gambaran histologi mencit kontrol positif dimana antar sel penyusun pulau Langerhans terdapat celah paling besar yang disebabkan terjadinya nekrosis khususnya tingkat kariolisis sel sehingga meninggalkan jejak sebagai celah, ukuran celah ini menurun sesuai dengan semakin lamanya perlakuan (Gambar 1 P1-3).

Tabel 2 Ringkasan Uji BNT 1% terhadap kadar glukosa darah puasa mencit diabetes setelah perlakuan.

Lama Perlakuan	Rerata (mg/dl)	Notasi BNT 1%
K ⁺ (0 hari)	215,6±16,69	A
P1 (15 hari)	132,8±11,84	B
P2 (30 hari)	112,6±11,63	B
P3 (45 hari)	92,4±4,16	C
K ⁻ (0 hari)	88,2±5,12	D

Keterangan: Notasi huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan

Tabel 3 Ringkasan Uji BNT 1% terhadap persentase kerusakan pulau langerhans pankreas mencit diabetes

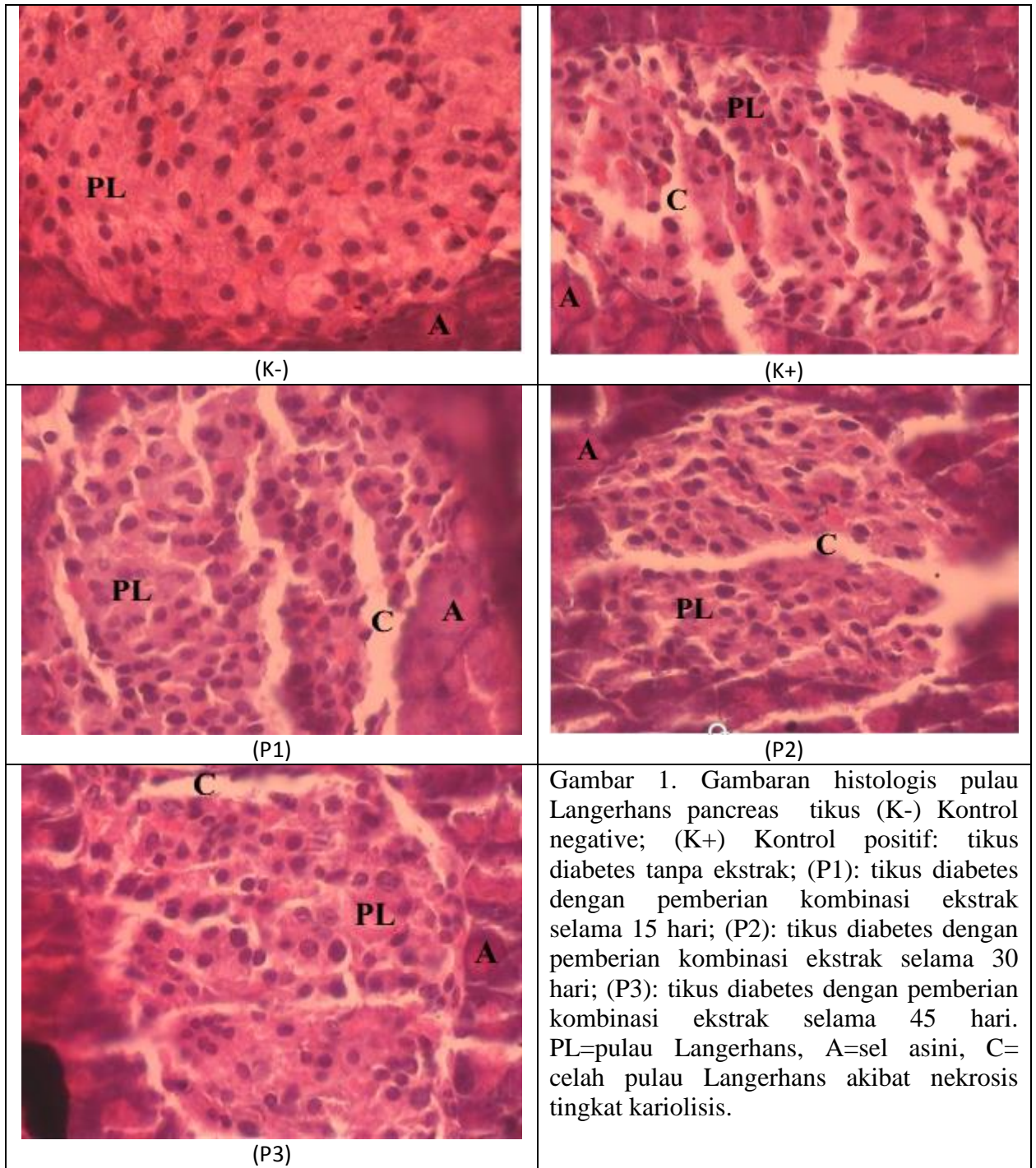
Lama Perlakuan	Rerata (%) ± SD	Notasi BNT 1%
K ⁺ (0 hari)	3,26 ± 0,1	a
P1 (15 hari)	2,64 ± 0,3	b
P2 (30 hari)	2,24 ± 0,1	c
P3 (45 hari)	1,21 ± 0,1	d
K ⁻ (0 hari)	0 ± 0	e

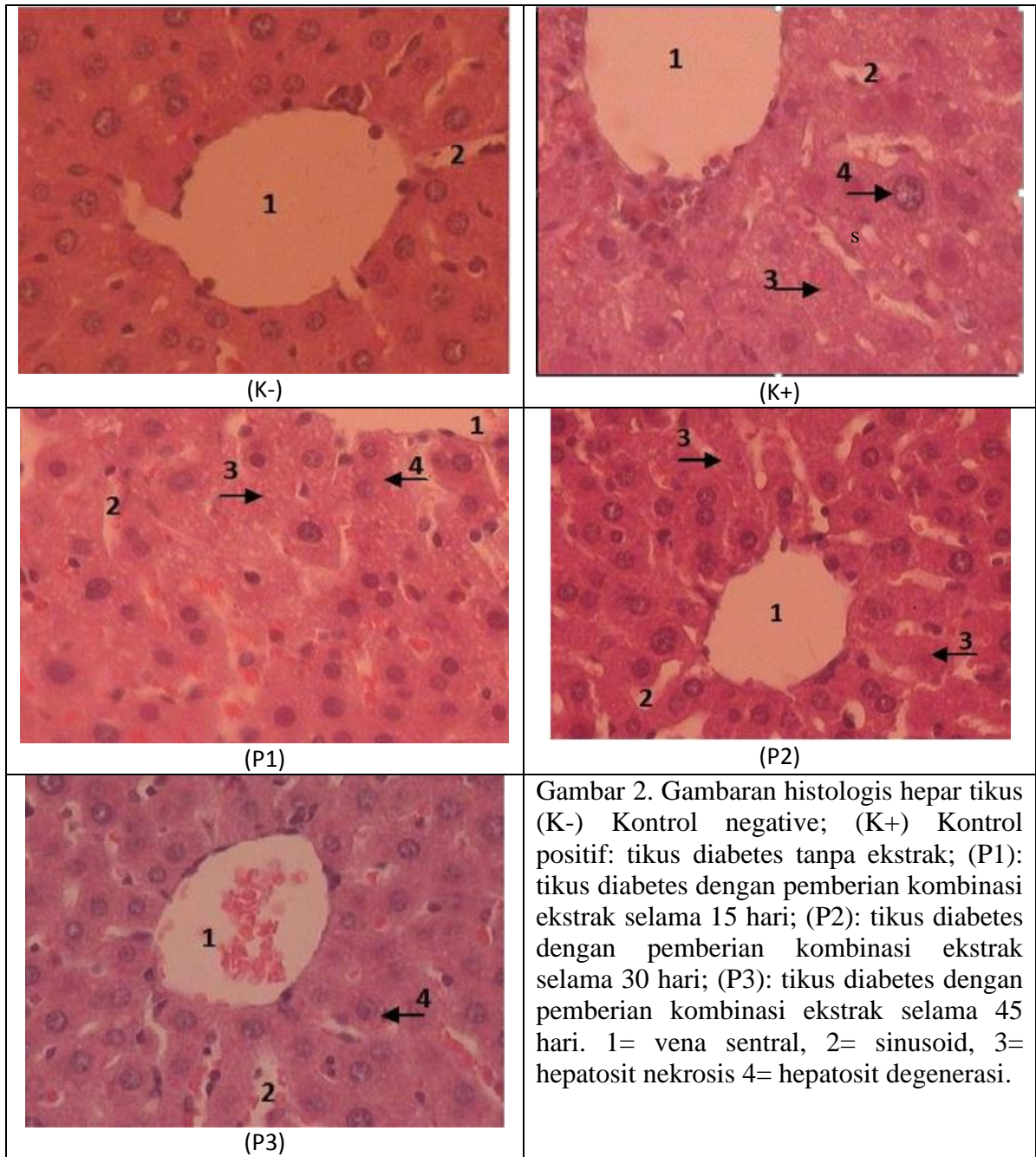
Keterangan: Notasi huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan bahwa terdapat perbedaan persentase kerusakan pulau langerhans pankreas antar kelompok perlakuan.

Tabel 4. Kadar GPT hepar dan SGPT serum darah tikus

Perlakuan	Kadar GPT (U/l)		Kadar SGPT (U/l)	
	Rerata ± SD (%)	Notasi BNT 1%	Rerata ± SD (%)	Notasi BNT 1%
K-	29,39 ± 3,63	a	13,07 ± 2,62	a
P 3	98,64 ± 5,82	b	85,54 ± 5,82	b
P 2	162, 82 ± 4,00	c	109,35 ± 2,89	c
P 1	175,161 ± 5,54	d	121,12 ± 5,56	d
K +	197,68 ± 4,67	e	140,10 ± 6,09	e

Keterangan: Notasi huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan bahwa terdapat perbedaan persentase kerusakan pulau langerhans pankreas antar kelompok perlakuan.





Tabel 4 menunjukkan kadar transaminase GPT mencit diabetes (197,68 U/I) mengalami kenaikan 6 kali lipat dibandingkan kadar normal (29,39 U/I), dan kadar SGPT meningkat 11 kali lipat pada mencit diabetes (140,10 U/I dibandingkan mencit normal (13,07 U/I). Pemberian ekstrak pare dan bawang putih selama 45 hari sangat signifikan menurunkan kadar GPT dan SGPT mencit meskipun belum sampai kembali pada kadar normal.

Tabel 5 menunjukkan bahwa hepar tikus diabetes mengalami kerusakan sedang sampai berat (tingkat kerusakan 2-3). Preparat histologi hepar menunjukkan bahwa mencit normal menunjukkan struktur hepatosit kompak dan semua hepatosit berinti, sinusoid dan vena sentral ukuran normal. Pada mencit diabetes menunjukkan banyak hepatosit dengan inti yang mengalami degenerasi dan nekrosis tingkat karioreksi sehingga hepatosit terlihat tanpa inti yang jelas. Selain itu hepar mencit diabetes juga menunjukkan adanya pembesaran vena sentralis yang sangat nyata. Pemberian ekstrak pare dan bawang putih mampu memperbaiki struktur seiring dengan bertambahnya lama perlakuan. Ukuran vena sentralis dan tingkat nekrosis khususnya karioreksi menurun sebanding dengan lama perlakuan. Pada perlakuan selama 45 hari, hepar mencit memiliki tingkat kerusakan sangat ringan (0,5-1,0) (Tabel 5) hepatosit berinti sangat meningkat dan vena sentralis kembali normal. Preparat histologi hepar tidak menunjukkan adanya perlemakan hati (Gambar 2).

Tabel 5. Ringkasan pengaruh lama pemberian kombinasi ekstrak etanol daging buah pare (*Momordica charantia*) dan umbi bawang putih (*Allium sativum*) terhadap gambaran histologi hepar pada mencit diabetes

Perlakuan	Rerata tingkat tingkat kerusakan \pm SD
K-	0,28 \pm 0,178
P 3	0,52 \pm 0,109
P 2	1,2 \pm 0,447
P 1	1,28 \pm 0,363
K +	2,52 \pm 0,807

DISKUSI

Besarnya kadar glukosa darah diatur oleh hormone insulin dan glucagon. Pada kondisi diabetes, pengaturan pemenuhan kebutuhan glukosa tidak hanya melibatkan metabolisme karbohidrat, tetapi juga proses gluconeogenesis sehingga melibatkan metabolisme lemak serta protein. Dengan demikian tidak hanya melibatkan fungsi pancreas tetapi juga melibatkan fungsi hepar.

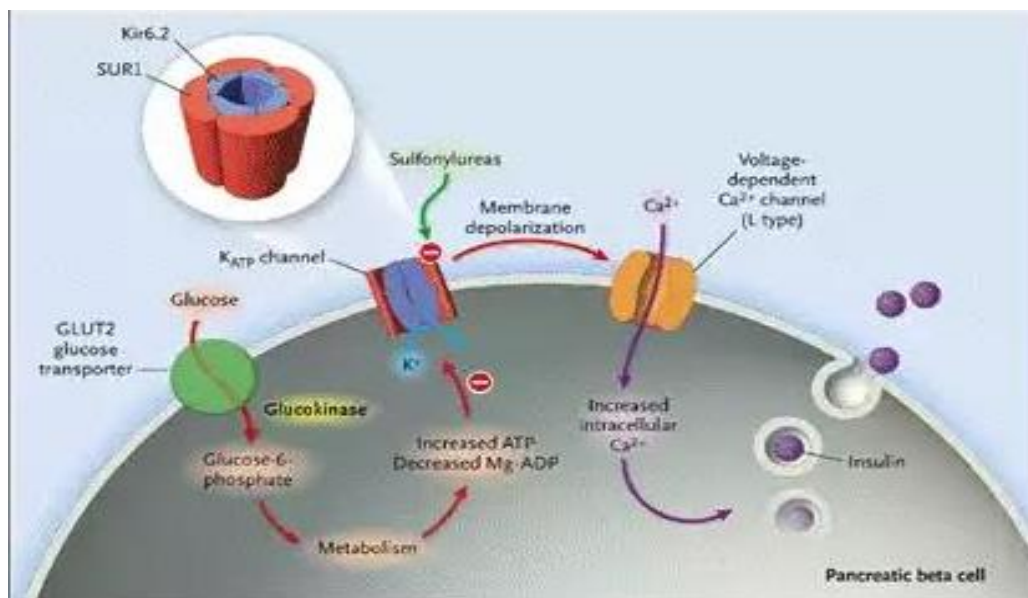
Pada penderita diabetes tipe 1 terjadi penurunan produksi insulin, hal ini disebabkan oleh reaksi autoimun yang menyerang sel β pancreas. Induksi diabetes pada hewan coba menggunakan STZ pada penelitian ini menimbulkan adanya nekrosis pada pulau Langerhans. Pemberian ekstrak pare dan bawang putih selama 45 hari menunjukkan adanya pengaruh perbaikan sangat signifikan.

Kerusakan pancreas dan hepar seperti pada hewan coba K⁺ penelitian ini disebabkan oleh adanya radikal bebas STZ. Peningkatan radikal bebas di dalam tubuh manusia sangat mungkin terjadi sehingga sangat memungkinkan merusak berbagai jaringan termasuk didalamnya pancreas. Lebih lanjut kondisi diabetes itu sendiri semakin meningkatkan stress oksidasi sehingga membahayakan jaringan organ lainnya seperti hepar dan pembuluh darah.

Ekstrak alcohol buah pare dan bawang putih dalam menurunkan kadar glukosa darah dapat dibedakan menjadi 2 jalur yaitu efek langsung (*direct effect*) dan tidak langsung (*indirect effect*). Efek langsung penurunan kadar glukosa disebabkan kandungan senyawa karantin yang diduga berfungsi seperti sulfonilurea, seperti yang ditemukan oleh Lola *et.al.*, (2008) yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak pare dan bawang putih mampu menurunkan kadar glukosa darah dalam waktu singkat hitungan menit. Hal ini dapat dipastikan bahwa bahan aktif ekstrak tersebut menstimulasi sekresi insulin yang paling memungkinkan adalah serupa peran sulfonilurea menginhibisi ATP-sensitif potassium channel (KATP) sehingga menyebabkan depolarisasi membran sel β pankreas sehingga menstimulasi terbukanya protein kanal Ca^{2+} sehingga ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel sehingga kadarnya dalam sel meningkat dan merangsang granula-granula insulin menyatu dengan membrane sel hingga terjadi sekresi (Gambar 3). Karantin juga mampu menghambat produksi glukosa endogen hasil gluconeogenesis melalui penghambatan aktivitas enzim fruktosa 1,6-difosfatase dan glukosa-6-fosfatase sehingga menghambat glukoneogenesis (Singh *et al.*, (2011). Selain itu penurunan glukosa jalur cepat juga disebabkan adanya penghambatan enzim alfa-glukosidase oleh flavonoid bawang putih (Manject dan Ghosh, 1999) sehingga menghambat pembentukan monosakarida dalam usus halus sehingga menurunkan asupan glukosa eksogen.

Efek tidak langsung penurunan glukosa akibat pengaruh perlakuan adalah efek jangka panjang ekstrak yang dicapai melalui perbaikan jaringan pulau Langerhans karena adanya aktivitas antioksidan flavonoid ekstrak alcohol bawang putih (Sathishsekar dan Subramanian, 2005; Rahman *et. al.*, 2012) mencegah kerusakan lebih lanjut sel-sel pulau Langerhans dan hepar sehingga memungkinkan terjadinya regenerasi sel pada jaringan dan organ tersebut. Regenerasi pulau langherhans meningkatkan sintesis insulin dan pengaruh karantin meningkatkan sekresinya. Sekresi insulin akan menfalilitasi transport

glukosa darah ke dalam sel dan jaringan sehingga kadar glukosa darah menciit kembali normal.



Gambar 3. Peran sulfonilurea dalam mekanisme sekresi insulin.

Aktivitas antioksidan flavonoid juga berfungsi menekan kerusakan hepar akibat peningkatan gluconeogenesis ataupun aktifitas radikal bebas lainnya yang sering terjadi pada penderita diabetes. Kandungan karantin dapat menurunkan glukoneogenesis hepar (Subroto, 2006). Senyawa Allicin ($R-O=S-S-H$) dapat berikatan dengan radikal bebas ($ROO\bullet$) dan menghasilkan molekul stabil $ROOH$ dan $R-O=S-S-R\bullet$ yang memiliki reaktivitas lebih rendah daripada $R\bullet$. Selanjutnya $R-O=S-S-R\bullet$ ini dapat berikatan dengan radikal lainnya menjadi senyawa non reaktif. Potensi bawang putih sebagai antioksidan juga djumpai oleh Hussein *et al.*, (2007) ditandai dengan meningkatnya regenerasi sel hepar, menurunnya serum penanda hepar (ALT, AST, ALP dan AGT), serta mencegah berkurangnya SOD dan GSH. Perbaikan struktur dan fungsi hepar ini menyebabkan menurunnya kembali kadar SGOT menciit diabetes pada penelitian ini.

KESIMPULAN

Dari hasil peneitian ini dapat disimpulkan bahwa dosis perekor ekstrak alcohol buah pare 0,075 mg dan bawah putih 19,5mg atau dosis buah pare sebesar (0,375 mg/kgbb) dan bawang putih (97,5 mg/kgbb) selama 45 hari bekerja sinergis sebagai ameliorant fungsi pancreas dan hepar melalui fungsinya sebagai antioksidan dan sebagai

peghambat sulfoylurease yang memberikan kesempatan regenerasi jaringan sehingga fungsinya membaik.

PUSTAKA

- Akbarzadeh, A., D. Norouzian, M.R. Mehrabi, Sh. Jamshidi, A. Farhangi, A. Allah Verdi, S.M.A. Mofidian and B. Lame Rad. 2007. Induction Of Diabetes By Streptozotocin In Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry. Volume 22. Nomor 2. Pages : 60-64.*
- Banerjee, S. K. and S. K. Maulik. 2002. Effect of Garlic On Cardiovasculer Disorders: A Review. *Nutrition Journal 1 (4): 1-14.*
- Dalimartha, Setiawan. 2007. *Tanaman Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus.* Jakarta: Penebar Swadaya.
- Haliwel, B. dan Gutteridge J.M.C. 1999. *Free Radical in Biology and Medicine.* Oxford: Claredon Express
- Hussein, J. S., Oraby, F. S., and El Shafey N. 2007. Antihepatotoxic Effect of Garlic and Onion Oils on Ethanol-induced Liver Injury in Rats. *Journal of Applied Sciences Research. Volume 3. Nomor 11.*
- Lola, Marcel Hen Chostant., Paulus Liben, Joseph Soemartojo. 2008. Efek Kombinasi Jus Daging Buah Pare (*Momordica charantia* L.) Dan Jus Umbi Bawang Putih (*Allium sativum*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Jurnal Obat Bahan Alam. Vol. 7 Nomor 1. Hal 28-33.*
- Manject, K. dan Ghosh, B. 1999. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production in murine macrophages. *Journal of Immunopharmacol, 21: 435-443*
- Murray, R., D.K. Granner, NV.W. Rodwell, 2006. *Harper's Illustrated Biochemistry* MC. Hill.
- Rahman MM., Fazlic V and Saad NW., 2012. Antioxidant properties of raw garlic (*Allium sativum*) extract *International Food Research Journal* 19(2): 589-591.
- Sathishsekar, Dhanasekar dan Subramanian, Sorimuthu. 2005. Antioxidant Properties of *Momordica charantia* (Bitter Gourd) Seeds on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Asia Pacific Journal Clin Nutr. Volume 14. Nomor 2.*
- Thomson M, Al-Amin ZM, Al-Qattan KK, Shaban LH, Ali M. 2007. Antidiabetic and Hypolipidaemic Properties of Garlic (*Allium sativum*) in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Intern J Diabetes Metab.* Volume 15.
- Tolman, Keith G. , Vivian Fonseca, Anthony Dalpiaz and Meng H. Tan. 2007. Spectrum Of Liver Disease In Type 2 Diabetes And Management of patients With Diabetes And Liver disease. *Diabetes Care. Vol 3. No 2.*