

Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes

Wahyu Widowati

*Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Ilmu Kedokteran Dasar (LP2IKD)
Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung*

Abstrak

Diabetes mellitus (DM) is a syndrome that is marked by elevated blood sugar level. DM is categorized into two types: type 1 DM is called insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and type 2 DM is called non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM).

Glucose can be oxidized before or after bound with protein (glycated protein), producing Reactive Oxygen Species (ROS). Diabetic patients indicate lipid peroxide and Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) plasma levels that are higher than normal individuals. The combination of glycation and glucose oxidation forms AGEs (Advanced Glycogen End-products). Glycated protein and AGEs modified protein can cause oxidative stress by releasing O_2^ , H_2O_2 and carbonyl toxic can damage protein.*

Many kinds of plants contain active compounds that can inhibit carbohydrate hydrolysis and glucose absorption, regenerate β -cells so as to increase the release of insulin, inhibit aldose reductase and control the glucose level. Synthetic as well as natural antioxidant compounds from various plants can control glucose level and inhibit diabetic complications. Polyphenolic active compounds in plants have antioxidant and hypoglycemic activities.

To reduce the amount of type 1 DM patients it is necessary to change the life style, among others by consuming enough vegetables and fruits as antioxidant sources.

Keywords: IDDM, NIDDM, ROS, AGEs, TBARS, hypoglycemia, antioxidant, polyphenol

Pendahuluan

Diperkirakan 143 juta penduduk dunia menderita diabetes mellitus (DM), hampir lima kali dibanding 10 tahun yang lalu, jumlah ini mungkin akan mengalami peningkatan dua kali lipat pada tahun 2030. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) bahwa DM termasuk salah satu pembunuh terbesar di Asia tenggara dan Pasifik barat.¹ Menurut data WHO jumlah penderita diabetes di Indonesia menempati urutan ke-6 di dunia setelah India, China, Rusia, Jepang dan Brasil yaitu pada tahun 1995 terdapat lima juta penderita diabetes dan diperkirakan terjadi peningkatan sebanyak 230.000 pasien per tahun, sehingga mencapai

dua belas juta orang pada 2005. Peningkatan itu terutama disebabkan oleh pertumbuhan populasi, peningkatan jumlah orang usia lanjut, urbanisasi, pola makan dan gaya hidup yang tidak sehat.²

DM adalah sindroma yang ditandai oleh gula darah yang tinggi (hiperglikemia) menahun karena gangguan produksi, sekresi insulin atau resistensi insulin. Penyakit ini sangat penting karena jumlah penderitanya makin meningkat, saat ini diduga secara global jumlah penderita adalah 200 juta. Disamping itu DM menjadi sangat penting karena komplikasi yang ditimbulkannya. Komplikasi menahun DM terutama didasari oleh kelainan

vaskuler yaitu pembuluh darah kecil (mikroangiopati) dan pembuluh darah besar (makroangiopati). Manifestasi mikroangiopati terutama pada retinopati diabetik yang dapat mengakibatkan kebutaan, pada ginjal terjadi nefropati diabetik akhirnya dapat megakibatkan gagal ginjal. Makroangiopati dapat bermanifestasi di tungkai bawah yang dapat mempermudah terjadinya ganggren diabetik yang mungkin memerlukan amputasi. Makroangiopati dapat bermanifestasi di pembuluh darah menyebabkan penyakit jantung koroner (PJK).³

DM dapat dibedakan atas DM tipe 1 (DM-1) atau *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM) dan DM tipe 2 (DM-2) atau *noninsulin-dependent diabetes mellitus* (NIDDM). Pada DM-1 kerusakan pankreas berat, produksi insulin tidak ada atau minimal, sehingga mutlak memerlukan insulin dari luar tubuh. Maka DM-1 disebut juga DM tergantung insulin, DM-1 dapat timbul pada umur muda (anak-anak, remaja). Pada DM-2 terjadi kekurangan insulin, tetapi tidak seberat pada DM-1. Pada DM-2 selain kekurangan insulin, juga disertai resistensi insulin yaitu adanya insulin tidak bisa mengatur kadar gula darah untuk keperluan tubuh secara optimal, sehingga ikut berperan terhadap meningkatnya kadar gula darah. DM-2 biasanya muncul setelah umur 30-40 tahun, bahkan timbul pada umur 50 atau 60 tahun. Hasil penelitian menunjukkan tingkat kekerapan DM-1 sekitar 10-20% dan DM-2 adalah 80-90% dari seluruh penderita diabetes.^{1,2,4}

Glikasi Non-Enzimatik dan Glikooksidasi

Glukosa dapat teroksidasi sebelum berikatan dengan protein

demikian juga glukosa setelah berikatan dengan protein (*glycated protein*) dapat teroksidasi menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kombinasi glikasi dan oksidasi glukosa menghasilkan pembentukan AGEs (*advanced glycogen end-products*). Oleh karena itu ROS disebut *fixatives of glycation*. Akumulasi AGEs pada protein lebih lanjut diikuti dengan *browning*, peningkatan *fluorescence* dan *cross-linking*. Proses pembentukan AGEs merupakan proses *irreversible* yang berlangsung lama dan dapat menimbulkan kerusakan jaringan.^{3,5}

Pada penderita diabetes AGEs juga dijumpai pada LDL dalam sirkulasi dan lesi aterosklerotik (*atheroclerotic lesion*). Pembentukan AGEs diduga berperan dalam kerusakan endotelial sel (jejas endotel). Ikatan glukosa pada gugus amino LDL akan memfasilitasi oksidasi dan pembentukan aldehid sitotoksin seperti 4-HNE yang dapat memodifikasi apoB. Produk-produk AGEs juga dapat terbentuk langsung pada apoB. Pembentukan AGEs cara lain dengan mengoksidasi glukosa kemudian produk oksidasi bereaksi dengan protein. Monosakarida dapat dioksidasi dan dikatalisis oleh ion Fe dan Cu menghasilkan O_2^* , H_2O_2 , *OH dan karbonil toksik yang dapat merusak protein, reaksi ini disebut *Maillard browning*. Struktur kimia AGEs meliputi *carboxymethyllysine* dan *pentosidine* suatu *fluorescent cross-link* residu lisin dan arginin dalam *AGEs modified protein*. Pada diabetes kadar *methylglyoxal* yang terbentuk dari *intermediate* glikolisis meningkat dan berperan dalam pembentukan AGEs.^{5,6}

Glycated protein dan AGEs *modified protein* dapat mengakibatkan stres oksidatif, keduanya dapat melepaskan O_2^* , H_2O_2 secara langsung

dan dapat mengaktifkan fagosit. Berbagai sel seperti makrofag, monosit dan endotel mampu mengenal AGEs melalui *cell-surface receptor* (RAGE=*receptor for AGE*). Dalam keadaan normal RAGE menyebabkan makrofag mampu mengenali dan menelan sel-sel yang mengalami glikosilasi (*AGEs-modified erythro-cytes*). RAGE juga ditemukan pada sel endotel, paparan AGE terhadap RAGE dapat mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B, aktivasi ini dapat menurunkan GSH. *AGEs modified protein* diduga mempengaruhi proliferasi pembuluh darah yang berlebihan pada retinopati diabetik.⁵

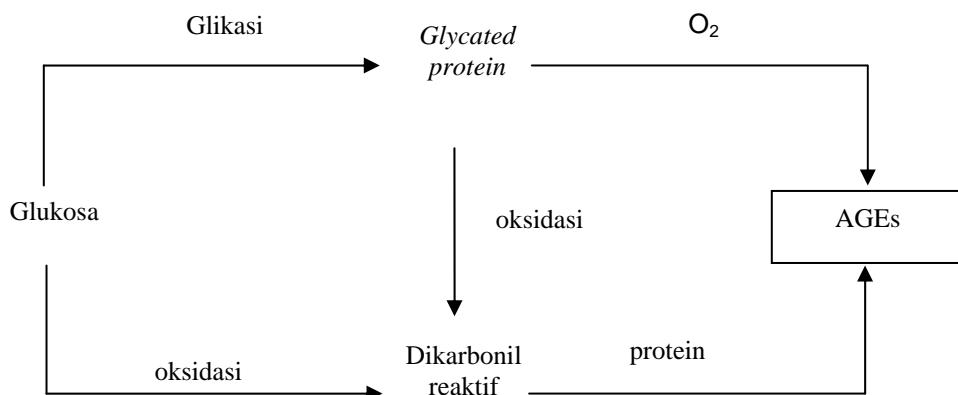
Mekanisme Stres Oksidasi Menimbulkan Diabetes Mellitus

Stres oksidatif dan kerusakan oksidatif pada jaringan biasanya berakhir dengan timbulnya penyakit kronis diantaranya aterosklerosis,

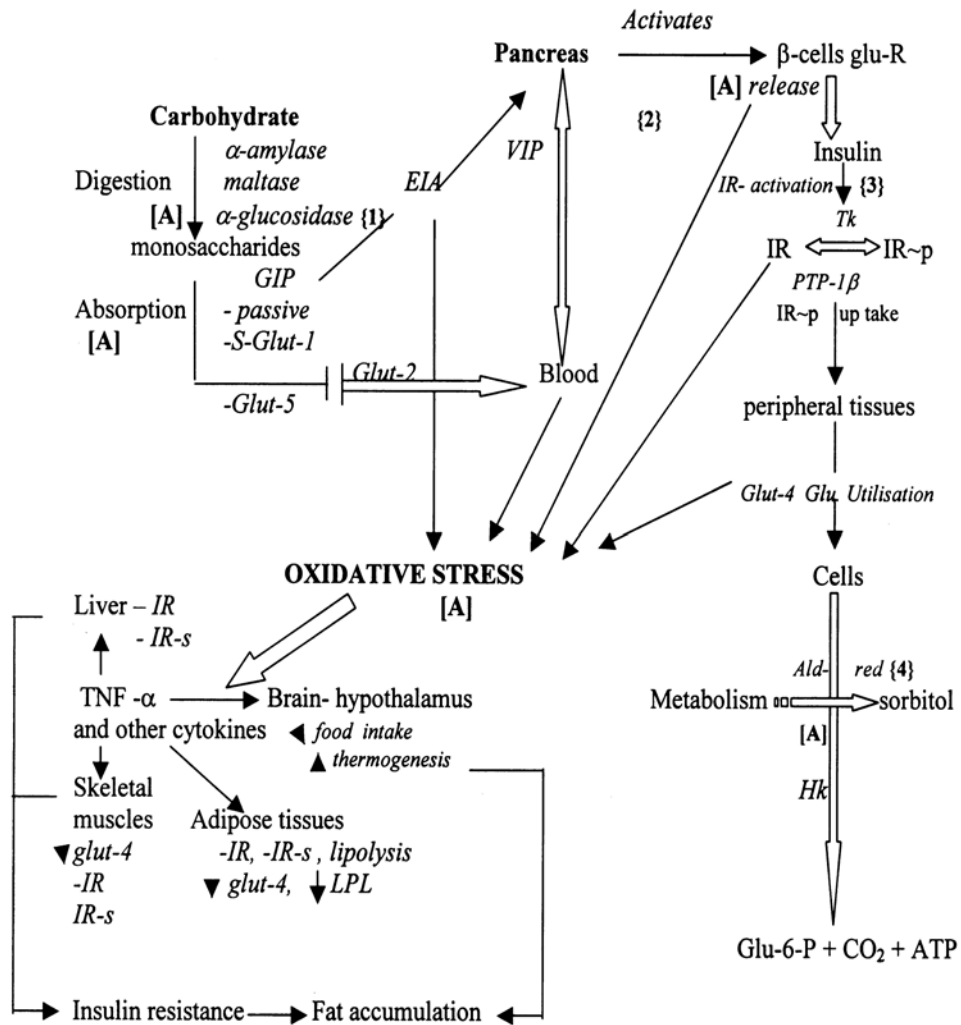
diabetes, rematik artritis. Meningkatnya hasil glikosidasi dan liposidasi di dalam plasma dan jaringan protein karena meningkatnya stres oksidatif pada diabetes mellitus.⁷

Bahan diabetonik diantaranya adalah aloksan dapat menyebabkan stres oksidatif pada sel β , demikian pula pasien menderita diabetes sering mengalami stres oksidatif.⁵ Komplikasi diabetes berkaitan dengan stres oksidatif khususnya pembentukan radikal bebas superoksida.⁸

Sumber stres oksidasi pada diabetes diantaranya perpindahan keseimbangan reaksi redoks karena perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid yang akan meningkatkan pembentukan ROS dari reaksi glikasi dan oksidasi lipid sehingga menurunkan sistem pertahanan antioksidan diantaranya GSH.⁵



Gambar 1. Reaksi glikooksidasi⁵



Gambar 2. Metabolisme karbohidrat dan proses yang menyebabkan timbulnya diabetes
*S-Glut-1: Sodium glucose co-transporter-1; GIP: gastrointestinal peptide; VIP: Vasoactive intestinal peptide; EI: Entero-insular axis; glu-R: Glucose receptor; IR: Insulin receptor; IR-s: Insulin receptor substrate; Tk: Tyrosine kinase enzyme; PTP: Protein phosphotyrosin phosphatase; TNF: Tumour necrosis factor; Ald-Red: Aldose reductase; Hk: Hexokinase; LPL: Lipoprotein lipase*¹

Hiperglikemia akan memperburuk dan memperparah pembentukan ROS melalui beberapa mekanisme. ROS akan meningkatkan pembentukan ekspresi *Tumour necrosis factor- α* (TNF- α) dan memperparah stres oksidatif. TNF- α dapat mengakibatkan

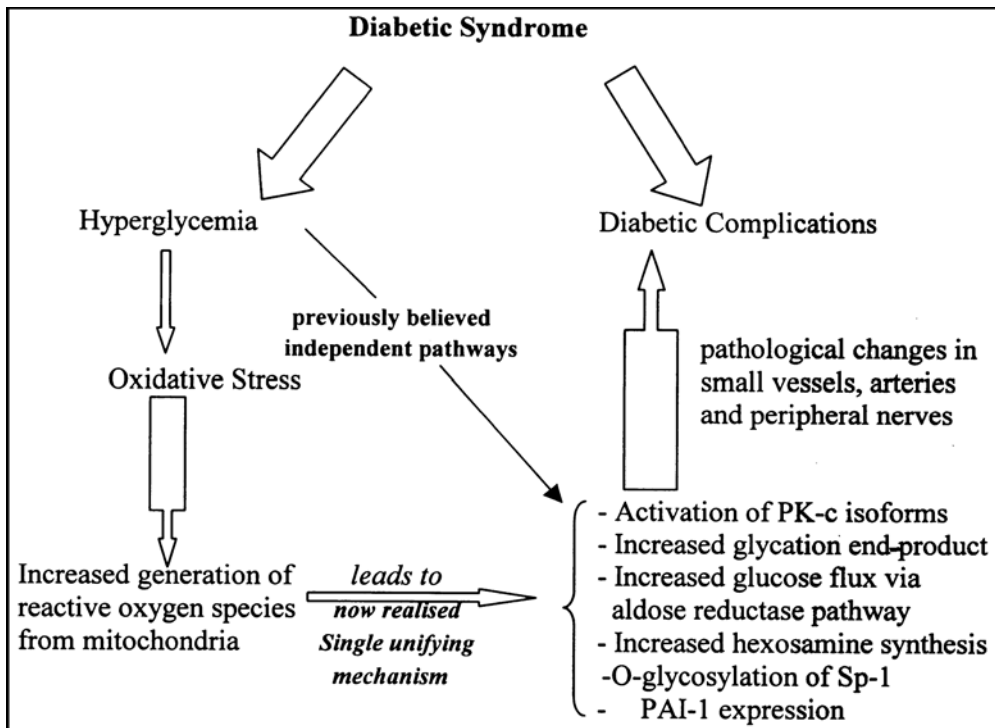
resistensi insulin melalui penurunan autofosforilasi (*auto-phosphorylation*) dari reseptor insulin, perubahan reseptor insulin substrat1 menjadi *inhibitor insuline receptor tyrosine kinase activity*, penurunan *insuline-sensitive glucose transporter (GLUT-4)*, meningkatkan

sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel β , meningkatkan kadar trigliserida dan menurunkan kadar HDL. Hasil penelitian menunjukkan injeksi TNF pada hewan uji sehat akan menurunkan sensitifitas insulin yang diakibatkan karena hiperglikemia tanpa disertai penurunan kadar insulin plasma.¹

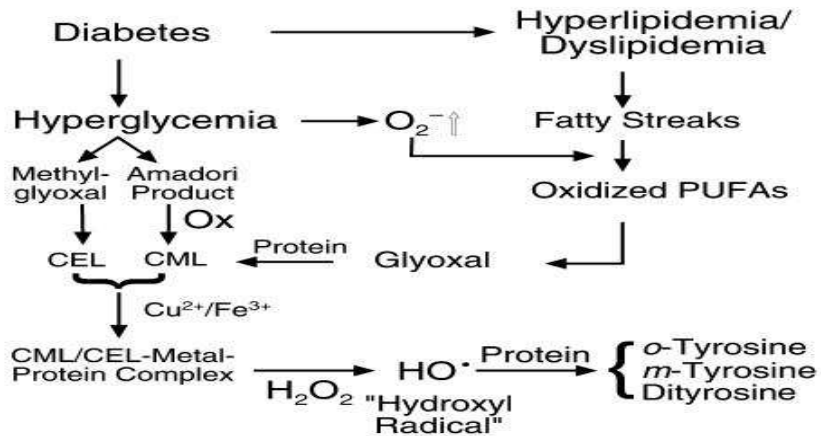
Stres oksidatif pada penderita diabetes akan meningkatkan pembentukan ROS di dalam mitokondria yang akan mengakibatkan berbagai kerusakan oksidatif berupa komplikasi diabetes dan akan memperparah kondisi penderita diabetes, untuk itu perlu menormalkan kadar ROS di mitokondria untuk

mencegah kerusakan oksidatif (Gambar 3).¹

Hiperglikemia akan mengkatalisis pembentukan radikal anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$) dari sumber mitokondria dan sitoplasma yang akan menyebabkan terjadinya lipoksidasi dan menghasilkan *glyoxal* merupakan prekursor *carboxymethyllysine* (CML). Penderita diabetes kadar *methylglyoxal* yang terbentuk dari *intermediate* glikolisis meningkat selanjutnya membentuk *carboxyethyllysine* (CEL). Baik CML maupun CEL akan berikatan dengan Cu atau Fe menghasilkan *CML/CL-metal-protein complex*⁹ (Gambar 4).



Gambar 3. Mekanisme stres oksidatif pada hiperglikemia¹



Gambar 4. Hubungan diabetes dan hiperlipidemia dalam produksi radikal bebas OH^\bullet

Mekanisme Kerja Menurunkan Kadar Gula Darah

Mekanisme kerja berbagai tanaman sebagai antidiabet adalah: 1). Mempunyai kemampuan sebagai astringen yaitu dapat mempresipitasikan protein selaput lendir usus dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa sehingga laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi. Beberapa tanaman yang termasuk dalam kelompok ini adalah: alpukat (*Persia americana* Mill.), buncis (*Phaseolus vulgaris*), jagung (*Zea may* L.), jambu biji (*Psidium guajava* L.), lamtoro atau kemlandingan (*Lecauna glauca sensu* Bth.), mahoni (*Swietenia mahagoni* Jacq.), salam (*Eugenia polyantha* Wight.); 2). Mempercepat keluarnya glukosa dari sirkulasi, dengan cara mempercepat peredaran darah yang erat kaitannya dengan kerja jantung dan dengan cara mempercepat filtrasi dan ekskresi ginjal sehingga produksi urin meningkat, laju ekskresi glukosa melalui ginjal meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah menurun. Beberapa tanaman yang termasuk dalam

kelompok ini adalah bawang putih (*Allium sativum* L.), daun sendok (*Plantago mayor* L.), duwet atau jamblang (*Eugenia cumini* L.), keji beling (*Strobilanthus crispus* L), kumis kucing (*Orthosiphon aristatus* L.), labu parang (*Cucurbita moschata* L.); 3). Mempercepat keluarnya glukosa melalui peningkatan metabolisme atau memasukan ke dalam deposit lemak. Proses ini melibatkan pankreas untuk memproduksi insulin. Beberapa tanaman yang termasuk kelompok ini adalah: lidah buaya (*Aloe vera* L.), brotowali (*Tinospora crispa* L.), pare (*Momordica charantia* L.), sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees).¹⁰

Hasil penelitian ekstrak kasar buncis (*Phaseolus vulgaris*) memberikan efek hipoglisemik pada kelinci diabetes yang diinduksi *alloxan* mampu menurunkan kadar glukosa darah sampai 30%¹¹. Hasil penelitian pada tikus menunjukkan bahwa ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) 0,5 g/kg bb, 1 g/kg bb dan 1,5 g/kg bb dapat menghambat kenaikan kadar glukosa.¹²

Antioksidan Mengurangi Stres Oksidatif pada Diabetes Mellitus

Pemberian antioksidan berupa vitamin dapat mengurangi stres oksidatif bagi penderita DM-1 baik kronis maupun akut.¹³ Sebagian besar antioksidan dalam plasma dapat berkurang pada pasien DM-2 dikarenakan komplikasi diabetes yang menyebabkan berbagai komplikasi antara lain aterosklerosis dan penyakit jantung koroner.¹

Antioksidan vitamin bermanfaat dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada penderita diabetes. Hasil penelitian di Turki menunjukkan pada tiga puluh penderita DM-2 ditemukan adanya ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dalam plasma penderita diabetes dibanding kontrol. Demikian juga berdasarkan hasil penelitian *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) kadar vitamin A, vitamin E lebih rendah, tidak untuk konsentrasi vitamin C pada penderita diabetes dibanding kontrol. Pemberian vitamin C dosis tinggi 2g/hari dapat memperbaiki kesehatan penderita diabetes.^{14, 15, 16}

Vitamin C membantu mencegah komplikasi DM-2 dengan penghambatan produksi sorbitol. Sorbitol adalah hasil sampingan dari metabolisme gula yang akan diakumulasi di dalam sel dan berperan terhadap perkembangan *neuropati* dan katarak. Pemberian vitamin C 1000 - 3000 mg/hari pada penderita diabetes dapat mengurangi produksi sorbitol.¹⁴ Dianjurkan bagi penderita diabetes untuk banyak mengonsumsi makanan mengandung vitamin C cukup tinggi diantaranya adalah jeruk, jambu biji, cabe hijau, kecambah dan brokoli, karena konsumsi vitamin C dosis tinggi dapat mencegah berbagai komplikasi diabetes.¹⁴

Vitamin C, vitamin E, β -karoten, α -lipoic acid dan N-acetyl cysteine adalah sumber antioksidan yang banyak ditemukan pada buah dan sayuran segar, untuk itu penderita diabetes disarankan mengonsumsi sumber antioksidan sebagai tindakan terapeutik.^{5, 14}

Antioksidan golongan fenol seperti katekin dan antioksidan sintetik BHT (*butylated hydroxy toluen*) dan BHA (*butylated hydroxy anisole*) dapat menghambat proses Maillard.⁵

Pemberian antioksidan dan komponen senyawa polifenol menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stres oksidatif, menurunkan ekspresi TNF- α . Senyawa fitokimia ternyata mampu memanipulasi dengan berbagai mekanisme sehingga dapat mengurangi komplikasi diabetes melalui pengurangan stres oksidatif, ROS dan TNF- α .¹

Penelitian di Shiga-Jepang pemberian antioksidan vitamin E dapat memperbaiki komplikasi diabetes, memperbaiki fungsi ginjal (ren), menormalkan hipertensi pada hewan uji yang menderita DM-2 hal ini menunjukkan bahwa stres oksidatif berperan dalam perkembangan diabetes nefropati dan antioksidan sebagai terapeutik DM-2. Penelitian di Swedia menunjukkan bahwa pemberian α -tocopherol ternyata dapat mencegah diabetes dan melindungi gangguan ginjal pada tikus. Pemberian diet yang kaya tocotrienol dapat menurunkan kadar glukosa darah dibanding pada hewan uji kontrol. Pemberian vitamin E setiap hari selama 4 bulan pada pasien ternyata dapat melindungi dari diabetes nefropati.^{14, 16}

Terapi menggunakan antioksidan *Coenzyme Q10* (CoQ10)

bermanfaat bagi penderita DM tipe 2 melalui mekanisme memperbaiki fungsi mitokondria dalam sel pankreas sehingga memperbaiki produksi insulin. Pemberian CoQ10 selama 12 minggu pada 74 orang penderita DM-2 dapat menurunkan tekanan darah *systolic* dan *diastolic* sehingga dalam jangka panjang dapat memberikan efek terhadap glycemic control. Penelitian yang lain pada penderita DM-2 ternyata pemberian CoQ10 dapat memperbaiki kadar glikemik, melindungi jantung dengan meningkatkan fungsi endothelial.¹⁶

Pemberian ALA (*alpha-lipoic acid*) pada tikus yang diinduksi diabetes menunjukkan bahwa ALA dapat meningkatkan aktivitas glutathion peroksidase (GPx) pada ginjal, menormalisasi aktivitas superoksida dismutase (SOD) pada jantung serta dapat mengurangi stres oksidatif. Pemberian ALA secara intravena pada penderita diabetes neuropati dapat mengurangi gejala neuropati. Pemberian ALA dapat mencegah meningkatnya tekanan darah, resistensi insulin dan mampu mengontrol kadar gula darah.¹⁶

Pycnogenol adalah ekstrak batang tanaman pinus yang tumbuh di pinggir laut Perancis sebagai tanaman obat untuk menyembuhkan luka mengandung 70 % prosianidin, asam fenolat, derivat asam benzoat, derivat asam sinamat sebagai *food supplement* tidak toksik, non-alergenik, non-mutagenik. *Pycnogenol* sebagai antioksidan ternyata dapat mencegah komplikasi vaskuler diabetes, mencegah diabetes *retinopathy* dengan pemberian ekstrak *pycnogenol* 20-160 mg/hari^{16, 17}. Pemberian ekstrak *pycnogenol* secara signifikan dapat mengurangi kadar glukosa darah dan meningkatkan sistem

antioksidan endogenous pada tikus diabetes.^{16, 17}

Pemberian ekstrak *Gymnema sylvestre* pada mencit ternyata dapat memperbaiki fungsi insulin dan mengontrol kadar glukosa darah, pemberian ekstrak *Gymnema montanum* dapat mengurangi kadar glukosa darah dan meningkatkan kadar insulin plasma. Spesies *Gymnema* mempunyai aktivitas antioksidan dan antihiperглиkemia.¹⁶

Fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) mempunyai aktivitas antihiperглиkemia, pemberian fenugreek setelah 15 hari dapat menurunkan 14,4% kadar glukosa darah dan dapat menurunkan 46,6% kadar glukosa darah setelah 30 hari pemberian. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa fenugreek pada DM-2 ternyata mampu memperbaiki kadar glikemik serta menurunkan *insuline resistance*. Fenugreek juga mampu meningkatkan/memperbaiki kesehatan dan kerja jantung dengan menurunkan kadar trigliserida, LDL, total kolesterol serta meningkatkan kadar HDL. Fenugreek ternyata juga mampu memperbaiki keseimbangan status antioksidan pada penderita diabetes.^{16,18}

Hasil penelitian di Hebrew University of Jerusalem hasil isolasi fraksi fenugreek menunjukkan aktivitas hipoglisemik dan hipokolesterolemik baik pada hewan uji maupun manusia. Salah satu jenis fraksi fenugreek jenis asam amino adalah 4-hydroxyisoleucine (4-OH-Ile) yang mampu memperbaiki *glucose-induced insulin response* setelah diberikan secara intravena pada hewan uji penderita DM tipe 2. Setelah 6 hari pemberian fraksi 4-OH-Ile ternyata mampu mengurangi hiperглиkemia dan insulinemia serta memperbaiki *glucose tolerance*. Penelitian di Perancis menunjukkan bahwa pemberian fraksi

4-OH-Ile secara invitro mampu mengendalikan kadar glukosa darah melalui produksi insulin, hal ini dikarenakan 4-OH-Ile mampu merangsang sel β pankreas.¹⁶

Fraksi lain yang dapat diisolasi dari fenugreek adalah galaktomanan, pemberian ekstrak galaktomanan dengan nama FenuLife ternyata mampu menurunkan kadar glukosa darah yaitu pemberian 4 g/hari pada penderita DM-2 selama 8 minggu ternyata secara cepat dapat menurunkan kadar glukosa darah.¹⁶

Pemberian isoflavin dari ekstrak kacang kedelai 132 mg/hari selama 12 minggu secara signifikan dapat memperbaiki resistensi insulin.¹⁶

Konsumsi sayur dan buah-buahan yang mengandung kadar karotenoid tinggi dapat melindungi terhadap hiperglikemia, kadar lutein dan β -karotenoid plasma secara tidak langsung dapat menjaga kadar glukosa darah pada relawan yang sehat.¹⁶

Pemberian karotenoid, astasantin dapat menurunkan kadar glukosa darah non puasa pada hewan uji DM-2.¹⁶

Karotenoid adalah pigmen tanaman yang larut lemak, sedangkan flavonoid adalah pigmen yang larut air. Ekstrak dari biji anggur mengandung sejumlah flavonoid yaitu proantosianidin dapat meningkatkan sensitifitas insulin serta mengurangi pembentukan radikal bebas. Pemberian flavonoid *quercetin* ternyata mampu menghambat perkembangan katarak diabetik.¹⁶

Beberapa jenis tanaman obat yang diyakini dapat mengatur kadar glukosa darah antara lain adalah biji fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) mengandung serat *mucilage*, bawang (*Allium cepa*) sebagai sumber kuersetin,

berbagai jenis buncis (*Phaseolus*) mengandung serat tinggi dengan indeks glikemik (GI) rendah, bawang putih (*Allium sativum*), berbagai jenis kacang macadamia (*Macadamia*) mengandung serat tinggi dengan GI rendah, *marsh mallow* (*Althaea officinalis*) mengandung pektin.¹⁸

Simpulan

Glukosa dapat teroksidasi sebelum berikatan atau setelah berikatan dengan protein (*glycated protein*) menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Penderita DM kadar peroksida lipid dan kadar *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS) plasma lebih tinggi dibanding orang normal. Kombinasi glikasi dan oksidasi glukosa menghasilkan pembentukan AGEs (*advanced glycogen end-products*). *Glycated protein* dan *AGEs modified protein* dapat mengakibatkan stres oksidatif dengan melepaskan O_2^{*-} , H_2O_2 dan karbonil toksik yang dapat merusak protein.

Senyawa antioksidan sintetik maupun alami (dari berbagai tanaman) mampu mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi diabetes. Senyawa aktif golongan polifenol pada tanaman mempunyai aktivitas antioksidan dan hipoglisemik.

Saran

1. Perlu penelitian mencari bahan pangan yang mempunyai indeks glikemik (GI) tinggi, mempunyai aktivitas antioksidan dan antidiabetes.
2. Perlu penelitian mencari golongan senyawa dengan uji fitokimia yang mempunyai aktifitas hipoglisemik secara *in vitro* dan *in vivo* dari

berbagai tanaman di Indonesia yang secara tradisional diakui sebagai antidiabetes.

Daftar Pustaka

1. Tiwari, A.K., J.M. Rao. Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospect. *Current Science*, 2002; vol 83, 1 (30-38).
2. D~Net. Mewaspadaai Komplikasi Diabetes. <http://www.dyvia.com>. 2005.
3. Kariadi, S.H. K.S. Peranan Radikal Bebas dan Antioksi dan pada Penyakit Degeneratif Khususnya Diabetes Mellitus. Bagian Penyakit dalam. Fakultas Kedokteran/RS Hasan Sadikin. Bandung, 2001.
4. RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Mengetahui Diabetes Mellitus. RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. <http://www.suara-muhammadiyah.or.id/new/content/view/124/27/>, 2005
5. Halliwell, B., J.M.C. Gutteridge. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press. New York, 1999.
6. Prodia. Status Antioksidan pada Penderita Diabetes Melitus. Informasi Laboratorium. Laboratorium Klinik Prodia. Bandung, 2000.
7. Halliwell, B. *Free radicals, Antioxidant and Human Diseases*. London: King College, 1994.
8. Oberley, LW. Free Radicals and Diabetes. *Free Radic Biol Med*, 1988; 5(2): 113-24.
9. Pennathur. Hydroxyl radical-mediated protein damage in early atherosclerosis in diabetes. *J Clin Invest*. American Society for Clinical Investigation 2001 April 1;
10. Suryowinoto. S. Mengetahui Beberapa Tanaman yang Digunakan Masyarakat Sebagai Antidiabetik untuk Menurunkan Kadar Gula dalam Darah. Badan Pengawas Obat dan Makanan. <http://www.pom.go.id/default.asp>, 2005.
11. Andayani, Y. Potensi Kandungan Kimiawi Ekstrak Kasar Buncis (*Phaseolus vulgaris*) Sebagai Antidiabet. Kongres Nasional Obat Tradisional Indonesia (KONAS OTI). Prosiding Abstrak Sidang Pleno & Simposium Ilmiah Surabaya, 2000.
12. Suryadhana, A. Pengaruh Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) Secara Oral terhadap Uji Toleransi Glukosa Darah pada Tikus Putih. Kongres Nasional Obat Tradisional Indonesia (KONAS OTI). Prosiding Abstrak Sidang Pleno & Simposium Ilmiah. Surabaya, 2000.
13. Lee, D.M. Issue 122 Item 9 Antioxidant Vitamins Helpful in Diabetic Ketoacidosis Treatment. <http://www.diabetesincontrol.com/aser/ver/adclick.php?n=a97aadea>, 2002.
14. Steelsmith, L. Antioxidant nutrients help offset diabetes. <http://www.gannett.com/>, 2001.
15. Vaziri, N. Synthetic antioxidant to combat diabetes. <http://www.lifeextensionvitamins.com/nsearch.html>
16. Schoenhals, K. *Prepared Foods*. Virgo Publishing. Health & Nutrition Division. <http://www.vpico.com>, 2005.
17. Hughes, K. An Antioxidant for Diabetes. <http://www.bnppmedia.com/>, 2003
18. The Green Pharmacy Herbal Hand-book. Diabetes. Mother Nature. <http://www.mothenature.com/library/indexcfm>, 2005.

