**Efek Antihiperglikemik dan Pankreoprotektif Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin**

**Iswandi Darwis1, Gusti Ngurah P Pradnya Wisnu2, Rhara Aulia3**

1Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Lampung/RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

2RSUD Menggala

3Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

**Abstrak**

**Latar Belakang:** Hiperglikemia kronik pada DM juga dapat menimbulkan berbagai komplikasi (Powers, 2015). Risiko komplikasi akibat hiperglikemia kronik pada diabetes mellitus dapat dicegah dengan kontrol glikemik yang optimal dengan tatalaksana non-farmakologis dan tatalaksana farmakologis berupa obat antidiabetes (OAD) maupun dan pengobatan alternatif-komplementer. Daun sambiloto (*A. paniculata*) adalah salah satu tumbuhan herbal yang banyak dikonsumsi masyarakat sebagai terapi alternatif-komplementeruntuk diabetes melitus. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sambiloto terhadap penurunan kadar glukosa darah dan histopatologis pankreas tikus putih *(Rattus norvegicus)* yang diinduksi *streptozotocin*

**Metode:** Penelitian ini menggunakan *Pre test-Post test Control Group Design* menggunakan 32 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 4 kelompok dengan perlakuan selama 19 hari. Kelompok kontrol negatif (K-) diberikan akuades 2 ml. Kelompok kontrol positif (K+) diberi injeksi agen diabetogenik *streptozotocin* 20 mg/kgBB. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberi injeksi agen diabetogenik *streptozotocin* 20 mg/kgBB dan obat antidiabetes metformin 40 mg/kgBB. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberi injeksi agen diabetogenik *streptozotocin* 20 mg/kgBB dan ekstrak daun sambiloto 2 g/kgBB. Pengambilan data gula darah sewaktu diambil pada hari ke-5 dan hari ke-20. Tikus diterminasi dan diambil organ pankreasnya untuk dibuat sediaan pada hari ke-20. Data dianalisis dengan menggunakan uji statistik *One-Way ANOVA* dan *Post Hoc-Bonferroni* untuk data terdistribusi normal dan uji statistik non-parametrik *Kruskal Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk data terdistribusi tidak normal*.*

**Hasil:** Berdasarkan hasil uji statistik *One-Way ANOVA* didapatkan nilai p=0,000 (p<0,05) untuk kadar gula darah. Berdasarkan hasil uji statistik *Post Hoc-Bonferroni,* didapatkan adanya perbedaan perubahan gula darah yang bermakna pada sebagian besar kelompok kecuali kelompok P1 dengan P2. Pada analisis uji nonparametrik Kruskal Wallis didapatkan nilai p=0,003 yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata kerusakan sel-sel pulau Langerhans pada kelompok kontrol dan perlakuan. Uji Mann-Whitney menunjukkan perbedaan sebagian besar kelompok kecuali kelompok P1 dan K-, P2 dan K-, serta P1 dan P2.

**Kesimpulan:** Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sambiloto *(Andrographis paniculata)* terhadap penurunan kadar glukosa darah dan gambaran histopatologis tikus putih *(Rattus norvegicus)* yang diinduksi *streptozotocin*. Tidak terdapat perbedaan rerata glukosa dan gambaran histopatologis yang bermakna antara kelompok yang diberi ekstrak daun sambiloto dan metformin.

**Kata Kunci:** diabetes melitus, ekstrak daun sambiloto, *streptozotocin,* histopatologis pankreas

Korespondensi: dr. Iswandi Darwis, M.Sc., Sp.PD., alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 081287635855

**PENDAHULUAN**

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang menjadi salah satu penyebab morbiditas utama di dunia dengan jumlah penderita yang semakin meningkat secara dratis di seluruh dunia (American Diabetes Association, 2018; IDF, 2020). Hiperglikemia kronis pada penderita DM biasanya berhubungan dengan disfungsi atau kerusakan histopatologi sel β pulau Langerhans pankreas. Kerusakan ini dapat disebabkan oleh infeksi virus, reaksi autoimun berupa serangan antibodi terhadap sel-sel β pulau Langerhans pankreas, zat diabetogenik (streptozotosin, alloxan), toksisitas glukosa, kegemukan, dan faktor genetik (Madihah et al., 2016). Perubahan ini dapat terjadi baik secara kuantitatif (pengurangan jumlah atau ukuran) maupun secara kualitatif (terjadi nekrosis, degenerasi, dan amyloidosis) (Suarsana et al., 2010).

Hiperglikemia kronik pada DM juga dapat menimbulkan berbagai komplikasi (Powers, 2015). Risiko komplikasi ini dapat dicegah dengan kontrol glikemik yang optimal dengan tatalaksana non-farmakologis dan tatalaksana farmakologis berupa obat antidiabetes (OAD) maupun dan pengobatan alternatif-komplementer (Perkeni, 2015; Husna, 2016). Salah satu obat tradisional yang telah diteliti memiliki efek antidiabetik adalah herbal sambiloto (*Andrographis paniculata*). Daun sambiloto memiliki kandungan orthosiphon glukosa, minyak atsiri, saponin, polifenol, flavonoid, sapofonin, garam kalium dan myonositol (Yulinah dkk, 2011). Flavonoid dapat berperan sebagai insulin secretagogues atau insulin mimetic yang melalui mekanisme pleiotropik dapat mengurangi komplikasi diabetes melitus (Brahmacari, 2011). Senyawa lakton yang terdapat dalam sambiloto, yaitu andrografolida merupakan zat aktif yang bertanggung jawab sebagai agen antidiabetes (Ulbritch & Seamon, 2010).

Berbagai penelitian menunjukkan ekstrak daun sambiloto memiliki potensi antidiabetes yang signifikan baik pada penurunan kadar gula darah dan perbaikan pulau langerhans pankreas (Premanath dan Nanjaih, 2015; Yulinah dkk, 2011). Oleh karenanya, pengaruh pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*) pada perubahan histopatologi pankreas pada tikus putih yang diinduksi oleh streptozotocin.

**METODE**

**Pembuatan Ekstrak *A. peniculata***

Daun sambiloto (A. peniculata) dikeringkan, ditumbuk dan disimpan dalam wadah kedap udara untuk digunakan lebih lanjut. Serbuk daun sambiloto sebanyak 2 kg dimaserasi dengan etanol 90% selama 24 kemudian disaring kemudian disimpan (maserat pertama). Residu yang ada diremaserasi dengan etanol 90% hingga didapatkan maserat kedua. Maserat pertama dan kedua digabungkan, lalu diendapkan selama 2 hari dan disimpan untuk selanjutnya dipekatkan di atas penangas air untuk mendapatkan ekstrak kental. Ekstrak kental dimurnikan lagi dengan ditambahkan pelarut n-heksana dan divortex, pencucian ini akan mengubah warna pelarut menjadi hijau (pelarut ini dibuang), dilakukan berulang-ulang sampai warna hijau pada pelarut hilang. Fraksi tak larut heksana dipurifikasi kembali dengan ditambahkan pelarut etil asetat dan divorteks kembali sampai warna coklat hilang. Fraksi tak larut etil asetat diduga membawa zat- zat seperti flavonoid dan diterpenoid lakton (termasuk andrografolid). Fraksi tak larut etil asetat tersebut dicuci dengan air panas, kemudian diuapkan hingga kering dan dilarutkan dengan alkohol secukupnya serta dipekatkan dan dinamakan ekstrak terpurifikasi.

**Persiapan Tikus Putih Diabetes yang Diinduksi Steptozotocin**

Penanganan hewan penelitian ini dilakukan berdasarkan pedoman perawatan hewan uji Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Tikus putih jantan (Rattus norvegicus strain Wistar) ditempatkan dalam kandang individu pada suhu konstan dengan kelembaban relatif konstan pada siklus terang-gelap 12:12 jam yang dikontrol secara otomatisdan memiliki akses makanan dan minuman secara bebas. Setelah proses adaptasi, tikus pada kelompok K- diberikan aquades melalui injeksi intraperitoneal selama 5 hari. Sementara itu tikus pada kelompok +, P1, dan P2 diberikan agen diabetogenik streptozotocin melalui injeksi intraperitoneal selama 5 hari dengan dosis 20 mg/kgBB. Setelah pemberian strptozotocin, dilakukan pemeriksaan gula darah untuk mendapatkan kadar gula darah tikus *baseline*.

**Perlakuan dan Pengambilan Sampel**

Tikus putih (Rattus norvegicus) dikelompokkan dalam 4 kelompok, yaitu:

1. Kontrol negatif, diberikan diet standar dan aquades sebanyak 2 mL/hari secara peroral menggunakan sonde lambung selama 14 hari.
2. Kontrol positif, diberikan diet standar dan aquades sebanyak 2 mL/hari secara peroral menggunakan sonde lambung selama 14 hari.
3. Perlakuan 1, diberikan obat antidiabetes metformin 40mg/kgBB secara peroral melalui sonde lambung selama 14 hari.
4. Perlakuan 2, diberikan ekstrak daun sambiloto 2 gr/kgBB secara peroral melalui sonde lambung selama 14 hari.

Setelah dilakukan intervensi selama 14 hari, pada hari ke 15 tikus diperiksa kadar glukosa darah sewaktunya menggunakan glukometer. Kadar glukosa darah sewaktu tikus ini merupakan kadar glukosa darah setelah intervensi. Tikus kemudian diterminasi dengan pemberian zat anestetik (kloroform) secara inhalasi dan selanjutnya diambil organ pankreasnya untuk dibuat preparat pankreas dengan pengecatan hematoksilin dan eosin (HE).

Pankreas diambil dan difiksasi dengan paraformaldehyde 4% dalam buffer fosfat selama 24 jam. Jaringan dimasukkan ke dalam parafin dan dipotong-potong dengan ukuran yang diinginkan (4 µm). Preparat ini kemudian dideparafinisasi dalam xylene dan didehidrasi dalam serangkaian konsentrasi alkohol. Preparat ini kemudian diwarnai dengan hematoxylin dan eosin (HE). Slide dibersihkan dalam xylene dan dipasang dengan media pemasangan dan diperiksa di bawah mikroskop cahaya. Pengamatan dilakukandengan objektif X 40, lensa okuler X 10 dan daerah pengamatan dipotret secara acak sebanyak empat kali. Jumlah pulau langerhans yang rusak dihitung dan disajikan dalam bentuk presentase.

**HASIL PENELITIAN**

Jumlah tikus dalam penelitian ini adalah sebanyak 32 tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok penelitian. Penyuntikan *multiple low dose-streptozotocin* (20 mg/kgBB) selama 5 hari menyebabkan peningkatan kadar gula darah yang signifikan dibanding kelompok kontrol negatif (Tabel 1).

**Tabel 1.** Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Setelah Induksi *Streptozotocin*

|  |  |
| --- | --- |
| **Kelompok perlakuan** | **Rerata setelah induksi (mg/dl)** |
| Kontrol negatif | 69 |
| Kontrol positif | 208 |
| Perlakuan 1 | 305 |
| Perlakuan 2 | 348 |

**Efek Pemberian Ekstrak Sambiloto (*A. peniculata*) Terhadap Kadar Gula Darah**

Setelah dilakukan intervensi selama 14 hari, dilakukan pemeriksaan glukosa darah sewaktu untuk melihat perubahan kadar glukosa darah tikus. Hasil pengukuran kadar glukosa darah setelah intervensi tersaji dalam tabel 2.

**Tabel 2.** Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Putih

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kelompok perlakuan** | **Rerata sebelum perlakuan (mg/dl)** | **Rerata sesudah perlakuan (mg/dl)** | **Selisih rerata sesudah dan sebelum perlakuan (mg/dl)** |
| K- | 69 | 69 | 0 |
| K+ | 208 | 366 | 158 |
| P1 | 305 | 60 | -245 |
| P2 | 348 | 116 | -232 |

Data yang diperoleh dari hasil pengukuran kadar glukosa darah menggunakan glukometer selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan program statistik. Uji normalitas menunjukkan data terdistribusi normal sehingga selanjutnya data dianalisis dengan uji hipotesis *One Way ANOVA* yang menunjukkan nilai p sebesar 0,000. Hal ini menunjukkan terdapat terdapat perbedaan rerata selisih kadar glukosa darah pada kelompok kontrol dan perlakuan yang berarti terdapat pengaruh ekstrak daun sambiloto *(Andrographis paniculata)* terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih *(Rattus norvegicus)* yang diinduksi *streptozotocin.*

Dilakukan pula uji *Post Hoc-Bonferroni* untuk melihat hubungan pada masing-masing kelompok. Kelompok yang memiliki perbedaan rerata selisih kadar glukosa darah yang bermakna adalah kelompok K+ dan K- (p=0,016), kelompok K+ dan P1 (p=0,000), kelompok K+ dan P2 (p=0,000), kelompok K- dan P1 (p=0,000), kelompok K- dan P2 (p=0,000). Sedangkan kelompok yang memiliki perbedaan rerata selisih kadar glukosa darah yang tidak bermakna adalah kelompok P1 dan P2 (p=1,000).

**Efek Pemberian Ekstrak Sambiloto (*A. peniculata*) Terhadap Histopatologi Pankreas**

Hasil pemeriksaan histopatologi pulau langerhans pankreas ditampilkan pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Persentase kerusakan pulau Langerhans pada preparat pankreas tikus putih

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kelompok** | **Preparat** | **% Kerusakan** | **% Rerata Kerusakan (SD)**  |
| K (-) | 1 | 0 | 0 |
| 2 | 0 |
| 3 | 0 |
| 4 | 0 |
| 5 | 0 |
| K (+) | 1 | 60 | 39.72 (20.08) |
| 2 | 9.1 |
| 3 | 33.3 |
| 4 | 54.55 |
| 5 | 41.67 |
| P1 | 1 | 26.67 | 11.94 (11.68) |
| 2 | 15.38 |
| 3 | 0 |
| 4 | 17.65 |
| 5 | 0 |
| P2 | 1 | 0 | 0 |
| 2 | 0 |
| 3 | 0 |
| 4 | 0 |

Data hasil pemeriksaan histopatologi dilakukan uji statistik dengan uji non-parametrik *Kruskal Wallis* karena syarat Uji One-Way ANOVA tidak terpenuhi. Hasil uji hipotesis Kruskal Wallismenunjukkan nilai p=0,003 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rerata kerusakan sel-sel pulau Langerhans pada kelompok kontrol dan perlakuan. Hal ini menunjukkan terdapat pengaruh ekstrak daun sambiloto *(Andrographis paniculata)* terhadap perubahan gambaran histologis pancreas tikus putih *(Rattus norvegicus)* yang diinduksi *streptozotocin.*

Kelompok yang memiliki perbedaan rerata kerusakan pankreas yang bermakna adalah kelompok K+ dan K- (p=0,005), kelompok K+ dan P1 (p=0,047), kelompok K+ dan P2 (p=0,011). Sedangkan kelompok yang memiliki perbedaan rerata selisih kerusakan pankreas yang tidak bermakna adalah kelompok P1 dan P2 (p=0,081) , kelompok K- dan P1 (p=0,054), kelompok K- dan P2 (p=1,000).

**PEMBAHASAN**

Pada penelitian ini, streptozotocin digunakan untuk menginduksi diabetes pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin jantan dewasa. Streptozotocin merupakan senyawa yang dihasilkan oleh strain *Streptomyces achromogenes*. Senyawa ini memiliki efek antibiotik maupun antineoplastik. Senyawa ini pada pertengahan tahun 1960-an pertama kali diketahui secara selektif bersifat toksik terhadap sel beta pulau pankreas dan oleh karenanya digunakan pada model hewan diabetes. Streptozotocin masuk ke dalam sel beta melalui transporter glukosa (GLUT2) dan di dalam sel menginduksi radikal superoksida, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil yang kemudian akan menyebabkan penghancuran sel beta secara segera. Senyawa ini juga melepaskan nitrit oksida dalam jumlah toksik yang menghambat aktivitas enzim acotinase dan berkontribusi dalam kerusakan DNA (Abdollahi and Hosseini, 2014; King and Austin, 2017).

Kondisi diabetes dihasilkan dengan menyuntikkan STZ dosis *multipel* rendah selama 5 hari, yaitu sebesar 20 mg/kgBB secara intraperitoneal (King and Austin, 2017). Kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi streptozotocin (kelompok kontrol positif) adalah 208 mg/dL. Angka ini mencapai tiga kali lipat lebih tinggi dibanding tikus normal (kelompok kontrol negatif) yang kadar glukosa darah rata-ratanya sebesar 69 mg/dL. Adapun kadar glukosa darah tikus normal berkisar antara 50-135 mg/dl (Wolfensohn dan Lloyd, 2013).

*A. paniculata* merupakan tanaman yang berasal dari Asia Selatan dan banyak tumbuh di berbagai negara Asia Tenggara. Tanaman ini banyak digunakan secara tradisional sebagai ramuan untuk antidiabetes, antiinflamasi, hepatoprotektif, antispasmodik dan antioksidan (Niranjan, Tewari and Lehri, 2010). *A. paniculata* terutama mengandung diterpenoid, flavonoid dan polifenol. Senyawa diterpenoid tersebut terdiri dari andrographolide, deoxyandrographolide, 19-O-acetylanhydro-andrographolide, neoandro-grapholide, 14-deoxy-didehydroandrographolide dan homoandrographolide (Chao and Lin, 2010).

Pada penelitian ini, pemberian ekstrak *A. paniculata* selama 14 hari menurunkan kadar glukosa darah sewaktu pada kelompok perlakukan dibandingkan dengan kontrol. Penurunan kadar glukosa darah sewaktu ini setara dengan penurunan glukosa darah sewaktu pada kelompok perlakuan yang diberikan metformin.

Senyawa aktif utama dalam A. paniculata adalah andrographolide. Berbagai penelitian melaporkan efek hipoglikemia dari senyawa ini pada model tikus DM (Zhang *et al.*, 2009; Nugroho *et al.*, 2012). Yu et al. (2008) melaporkan andrograholide menurunkan konsentrasi glukosa plasma tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin melalui peningkatan GLUT-4 di otot soleus untuk meningkatkan pengambilan glukosa ke dalam sel (Yu *et al.*, 2008). Zhang et al. (2009) melaporkan bahwa analog andrographolide dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan insulin, mencegah hilangnya dan disfungsi sel beta pulau dan merangsang translokasi membran GLUT-4 pada otot soleus tikus diabetes yang diinduksi aloksan (Zhang *et al.*, 2009). Andrographolide juga dilaporkan menunjukkan efek hipoglikemik pada tikus yang diberi diet tinggi fruktosa dan lemak. Sementara itu, Nugroho et al. (2012) melaporkan bahwa andrographolide menurunkan kadar glukosa darah, trigliserida dan LDL dibandingkan dengan kontrol (Nugroho *et al.*, 2012).

Berdasarkan pengamatan morfologi pulau pankreas, pemberian ekstrak *A. paniculata* memperbaiki arsitektur pulau-pulau langerhans jika dibandingkan dengan kontrol. Jumlah pulau langerhans yang mengalami kerusakan paling rendah pada kelompok tikus yang mendapatkan ekstrak *A. paniculata* selama 14 hari. Bahkan, hal ini lebih baik dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang mendapatkan metformin. Nugroho et al. (2014) dan Premanath & Nanjaiah (2015) melaporkan hasil temuan serupa. Pemberian andrographolide, senyawa aktif utama *A. paniculata*, memperbaiki morfologi pulau-pulau Langerhans pankreas tikus diabetes (Nugroho *et al.*, 2012). Konjugat Andrographolide-lipoic acid dilaporkan mencegah kerusakan dan disfungsi sel beta dengan mencegah kerusakan seluler yang diinduksi ROS dan menginhibisi aktivasi NF-κB distimulasi sitokin yang berperan dalam sitotoksisitas hiperglikemia (Zhang *et al.*, 2009). Hal ini dapat menjelaskan kemampuan ekstrak *A. paniculata* dalam memperbaiki gambaran histopatologi pankreas tikus putih (Gamba 1).



**Gambar 1.** Gambaran histologis pulau langerhans pankreas tikus putih kontrol negatif (k-) menunjukkan arsitektur pulau langerhans normal; kontrol positif (k+) menunjukkan kerusakan arsitektur pulau langerhans; perlakuan 1 (P1) dengan pemberian OAD menunjukkan kerusakan arsitektur pulau langerhans; dan perlakukan 2 (P2) dengan pemberian ekstrak sambiloto menunjukkan arsitektur pulau langerhans normal.

**SIMPULAN**

Terdapat perbedaan rerata kadar glukosa darah dan morfologi sel-sel pulau Langerhans Pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diinduksi streptozotocin setelah pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata*).

**DAFTAR PUSTAKA**

Abdollahi, M. and Hosseini, A. 2014. Streptozotocin. Encyclopedia of Toxicology: Third Edition, 4, pp. 402–404.

American Diabetes Association (ADA). 2020. Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus. Diakses pada 25 September 2020 dari: www.care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement\_1/S62.full

Brahmacari G. 2011. Bio-flavonoid with promising anti-diabetic potentials: A critical survey. Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry. 187-212.

Chao, W. W. and Lin, B. F. 2010.Isolation and identification of bioactive compounds in Andrographis paniculata (Chuanxinlian)’, Chinese Medicine, 5, pp. 1–15.

Husna E. 2016. Pengalaman Perawat dalam Menerapkan Terapi Complementary Alternative Medicine pada Pasien Stroke. Ners Jurnal Keperawatan. 12(1):14-13.

International Diabetes Federation. 2017. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition. International Diabetes Federation. Diakses pada 2 Oktober 2020 pada https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html

King, A. and Austin, A. 2017. Animal Models of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus’, in Conn, P. M. (ed.) Animal Models for the Study of Human Disease. 2nd edn. Texas: Academic Press, p. 250.

Madihah, Fitiani, A., & Yetty, Y. G (2016). Kadar glukosa darah dan gambaran histologis pankreas pencit (Mus musculus L.) yang diinduksi aloksan setelah perlakuan ekstrak rimpang temu mangga (Curcuma mangga Val.). Jurnal Biologi, 20 (2): 64-68.

Niranjan, A., Tewari, S. K. and Lehri, A. 2010. Biological activities of Kalmegh (Andrographis paniculata Nees) and its active principles-A review’, Indian Journal of Natural Products and Resources, 1(2), pp. 125–135.

Nugroho, A. E. et al. 2012. ‘Antidiabetic and antihiperlipidemic effect of Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees and andrographolide in high-fructose-fat-fed rats’, Indian Journal of Pharmacology, 44(3), pp. 377–381. doi: 10.4103/0253-7613.96343.

Perkeni. 2015. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta : Perkeni. Diakses pada 2 Oktober 2020 dari https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2019/01/4.-Konsensus-Pengelolaan-dan-Pencegahan-Diabetes-melitus-tipe-2-di-Indonesia-PERKENI-2015.pdf

Powers AC. 2015. Diabetes mellitus: complications. Dalam: in Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, Hauser SL, Jameson JL, penyunting. Harrison’s Principles of Internal Medicine. Edisi ke-19. New York: McGraw-Hill Education. hlm. 2422–30.

Suarsana, I.N., B.P. Priosoeryanto, M. Bintang, & T. Wresdiyati (2010). Profil glukosa darah dan ultrastruktur sel beta pankreas tikus yang diinduksi senyawa aloksan. JITV, 15 (2): 118-123

Ulbritch C, Seamon E. 2010. Natural standar herbal pharmacotherapy. Missouri: Elsevier inc.

Yu, B. C. et al. 2008. ‘Mediation of β-endorphin in andrographolide-induced plasma glucose-lowering action in type I diabetes-like animals’, Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology, 377(4–6), pp. 529–540. doi: 10.1007/s00210-007-0240-0.

Yulinah E, Sukrasno MA. 2011. Aktivitas Antidiabetika Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (Andrographis paniculata Nees(Acanthaceae). JMS ITB. 6(2):33-9

Zhang, Z. et al. 2009. ‘Hypoglycemic and beta cell protective effects of andrographolide analogue for diabetes treatment’, Journal of Translational Medicine, 7(Cdc), pp. 1–13. doi: 10.1186/1479-5876-7-62.