

# **Efek Ekstrak Etanol Kulit Putih Semangka (*Citrullus vulgaris*, Schrad) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan**

**Dewi Marlina, Dicky Irwanda.**  
Dosen Jurusan Farmasi , Alumni Jurusan Farmasi  
Poltekkes Kemenkes Palembang Jurusan Farmasi

## **ABSTRAK**

*Semangka adalah salah satu buah yang sangat digemari oleh masyarakat. Rasanya yang manis membuat buah ini digemari oleh masyarakat. Tidak hanya untuk dimakan Semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) dapat digunakan sebagai obat penurun gula darah (antidiabetes) terutama pada bagian kulit putihnya. Zat aktif yang terdapat di dalam kulit putihnya diyakini dapat berkhasiat antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan lebih lanjut tentang khasiat kulit putih semangka untuk dijadikan sebagai obat antidiabetes sekaligus melihat apakah ada perbandingan efeknya dengan obat antidiabetik yang selama ini diresepkan oleh dokter yaitu Glibenklamid. Metode penelitian yang digunakan adalah metode eksperimental dengan menggunakan hewan percobaan mencit putih jantan sebanyak 24 ekor. Mencit dibagi 6 kelompok, yaitu kelompok 1 (kelompok normal), kelompok 2 (Kelompok negatif yang diberi suspensi Na CMC 1%), kelompok 3 (Kelompok Positif yang diberi suspensi Glibenklamid 0,013 mg/20 gr BB), kelompok 4 (Kelompok Perlakuan I dosis 7 mg/20 gr BB), Kelompok 5 (Kelompok Perlakuan II dosis 14 mg/20 gr BB) dan kelompok 6 (Kelompok perlakuan III dosis 28 mg/20 gr BB). Induksi aloksan digunakan untuk membuat kadar gula darah mencit menjadi naik (hiperglikemia) dengan cara injeksi im. Pengukuran kadar gula darah mencit menggunakan alat Gluko DR®. Hasil yang diperoleh dilakukan dengan mencatat semua hasil pengukuran darah lalu dilakukan perhitungan Persentase Kadar Gula Darah dan nilai AUC setiap mencit. Dari hasil AUC itulah lalu dilanjutkan dengan analisis komputer statistik ANOVA menggunakan LSD test. Hasilnya menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara ketiga ekstrak etanol kulit putih semangka dengan kelompok yang diinduksi aloksan. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) dengan dosis 7 mg/20 gr BB, dosis 14 mg/20 gr BB dan dosis 28 mg/20 gr BB dapat menurunkan kadar gula darah mencit putih jantan (*Mus musculus*) secara signifikan. Tapi pada dosis 7 mg/20 gr BB masih lebih rendah atau tidak setara dengan dosis 5 gr Glibenklamid pada manusia.*

*Kata Kunci : Ekstrak etanol kulit putih semangka, Glibenklamid, Aloksan dan Antidiabetes*

## **PENDAHULUAN**

Diabetes Mellitus merupakan penyakit degeneratif yang diperkirakan akan terus meningkat prevalensinya. prevalensi diabetes untuk semua kelompok umur diseluruh dunia diperkirakan 2,8% pada tahun 2000 dan akan terus naik menjadi 4,4% pada tahun 2030. Jumlah penderita diabetes diproyeksikan meningkat dari 171 juta di tahun 2000 dan akan menjadi 366 juta pada tahun 2030 (Wild *et al.*, 2004). Dari data statistik, Indonesia merupakan negara dengan jumlah penderita diabetes ke-4 terbanyak di dunia setelah Cina, India dan Amerika Serikat (Mahendra dkk., 2008). Prevalensi

diabetes di Indonesia berdasarkan wawancara tahun 2013 adalah 2,1%. Angka tersebut lebih tinggi jika dibandingkan dengan tahun 2007 (1,1%). Dilihat dari tingginya prevalensi jumlah penderita diabetes perlu dilakukan pengobatan untuk mengurangi angka kematian akibat diabetes perlu dilakukan pengobatan untuk mengurangi angka kematian akibat penyakit diabetes. Pada tahun 1980, WHO merekomendasikan agar dilakukan penelitian terhadap tanaman yang memiliki efek menurunkan kadar gula darah sebagai obat alternatif (Kumar *et al.*, 2005).

Salah satu tanaman yang memiliki efek tersebut adalah kulit putih semangka. Menurut Dalimartha (2007), sebanyak 30

gr semangka ditambah satu buah jambu biji dapat mengobati kencing manis dengan cara direbus dengan air 3 gelas lalu diminum 2 hari. Kulit buah semangka mengandung asam amino sitrulin mencapai 60% atau 24,4 mg/gr berat kering (Srinivasan dan Ramoro, 2007).

Sitrulin adalah prekursor pembentukan NO yang mensekresi insulin lalu merangsang glikogenesin di hepar sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah (Laffranchi *et al.*, 2002). Kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) juga memiliki kandungan senyawa flavonoid, saponin dan tannin (Erukainure *et al.*, 2011).

## TUJUAN UMUM

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan secara ilmiah efek ekstrak etanol kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) terhadap penurunan kadar gula darah mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.

## TUJUAN KHUSUS

1. Untuk membuktikan bahwa ekstrak etanol kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) mampu menurunkan kadar gula darah mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui dosis ekstrak etanol kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) sebagai penurun kadar gula darah pada mencit (*Mus musculus*).
3. Untuk membandingkan dosis ekstrak dengan kontrol positif Glibenklamid terhadap tikus meneit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat eksperimental

laboratorik dengan menggunakan ekstrak kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) sebagai objek penelitian dan menggunakan hewan uji mencit (*Mus musculus*) sebagai subjek dengan berat badan 20-30 gr. Subjek akan dibagi menjadi 6 kelompok secara random. Tiga kelompok sebagai kontrol dan tiga kelompok diberi perlakuan pemberian ekstrak etanol kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) dengan dosis yang berbeda setelah diinduksi aloksan.

Setelah waktu yang ditentukan, semua kelompok diobservasi atau dilakukan pengukuran terhadap gula darahnya. Setelah diukur, ditentukan persentase kadar gula darah setiap mencit agar dapat dilihat luas permukaan dibawah kurva/*Area Under the Curve* pada hari ke-0 sampai ke 12 (AUC0-12). Setelah dihitung AUC0-12 setiap mencit, lalu dianalisis dengan menggunakan komputer statistic ANOVA satu arah dengan asumsi data homogeny dan distribusi normal dengan tingkat kesalahan 5% dengan menggunakan Uji Beda Nyata Terkecil atau *Least Significant Difference* (LSD). Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Farmakognosi dan Laboratorium Farmasetika Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Palembang.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. HASIL

#### 1. Buah semangka (*Citrullus vulgaris*, S.)

Buah semangka sebanyak 10 kg diambil kulit putihnya dan didapatlah sebanyak 1 kg kulit putih semangka. Kulit-kulit itu dicuci agar kotoran-kotoran yang menempel dan terdapat di kulit menjadi bersih dan terlihat segar. Setelah dicuci, kulit-kulit semangka dirajang agar

memperbesar luas permukaan yang dapat memudahkan etanol sebagai zat pelarut untuk menarik zat aktif yang terdapat di dalam kulit putih semangka. Setelah dirajang, tahapan selanjutnya adalah dikeringganginkan. Pada tahapan ini, kulit-kulit semangka tidak dikeringkan terlalu lama karena akan menyebabkan zat aktif yang kita inginkan tidak rusak. Setelah itu baru dimasukkan ke dalam botol maserasi berwarna gelap agar tidak dapat ditembus oleh cahaya. Setelah itu sirami simplisia dengan pelarut etanol PA (Pro Analisis) dan didiamkan selama 5 hari dengan pengadukan atau pengocokan botol. Setelah 5 hari, larutan yang terdapat didalam botol tadi disaring untuk memisahkan larutan yang mengandung zat aktif dengan ampas simplisia. Perlakuan ini dilakukan sebanyak dua kali. Setelah dipisahkan, larutan didiamkan selama satu hari untuk dienaptuangkan agar filtrat dan ampas yang masih terkandung dilarutan dapat dipisahkan. Hasil maserasi kulit putih semangka ini didapat sebanyak 2,5 liter dan siap untuk divakum agar mendapatkan ekstrak kental yang diinginkan. Hasil destilasi vakum ini sebanyak 19,23 gr. Setelah hewan uji diaklimatisasi selama satu minggu, setiap mencit ditimbang dan

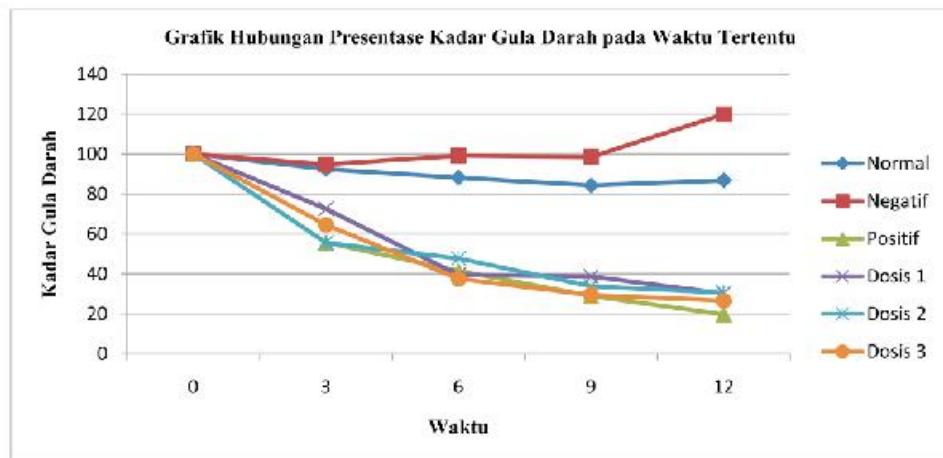
dibagi menjadi 6 kelompok yang masing-masing satu kelompok terdiri dari 4 ekor mencit. Kelompok-kelompok mencit tersebut diantaranya adalah kelompok 1 yang disebut dengan kelompok kontrol normal, kelompok 2 yang disebut dengan kelompok kontrol negatif (Aloksan + Na CMC 1%), kelompok 3 yang disebut dengan kelompok kontrol positif (Aloksan + Glibenklamid), kelompok 4 yang disebut dengan kelompok perlakuan 1 (Aloksan + ekstrak dosis 7 mg/20 gr BB), kelompok 5 yang disebut kelompok perlakuan 2 (Aloksan + ekstrak dosis 14 mg/20 gr BB) dan kelompok 6 yang disebut dengan kelompok perlakuan 3 (Aloksan + ekstrak dosis 28 mg/20 gr BB). Setelah dikelompokkan, mencit akan dipuaskan terlebih dahulu untuk menentukan kadar gula darah normalnya. Kadar gula darah diperiksa pada hari ke 0,3,6,9 dan 12. Salah satu cara untuk mendapatkan darah mencit adalah menyayat ekor mencit dengan silet yang telah disterilkan dengan alokohol 70% terlebih dahulu, lalu diteteskan pada strip pengukur kadar gula darah. Setelah dilakukan pengambilan darah, dihitung rata-rata Persentase Kadar Gula Darah (PKGd) setiap kelompok mencit.

Waktu	Kelompok Perlakuan					
	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Dosis 1 7mg/20 gr BB	Dosis 2 14mg/20 gr BB	Dosis 3 28mg/20 gr BB
Awal	100	100	100	100	100	100
Hari ke-3	92,36	94,85	55,65	72,57	55,58	64,52
Hari ke-6	88,19	99,19	41,41	39,48	47,67	37,51
Hari ke-9	84,26	98,63	28,96	38,62	33,82	29,51
Hari ke-12	86,81	119,86	19,71	30,18	30,62	26,58

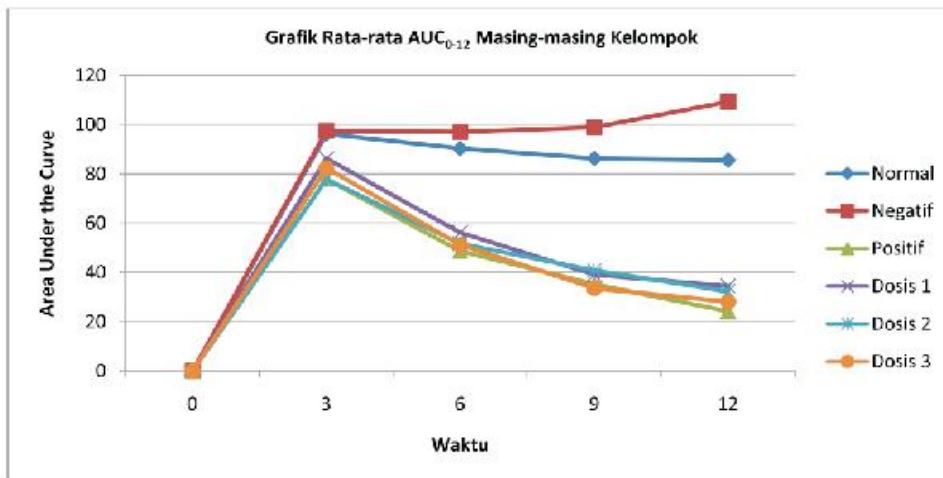
Tabel 1. Rata-rata Persentase Kadar Gula Darah (PKGd) Pada Setiap Kelompok Mencit

Dari tabel tersebut dibuatlah grafik untuk mengetahui kelompok-kelompok perlakuan mana yang dianggap mampu menurunkan kadar gula darah.

Dapat terlihat pada gambar 1. Bahwa kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan sama-sama dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit.



Gambar 1. Grafik Hubungan Persentase Kadar Gula Darah pada Waktu Tertentu



Gambar 2. Grafik rata-rata AUC<sub>0-12</sub> masing-masing kelompok

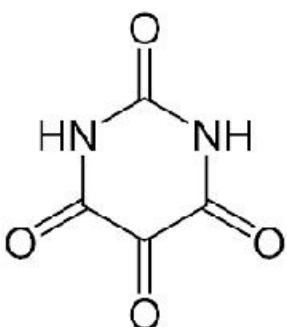
Setelah dihitung PKGD setiap kelompok mencit, lalu dihitung luas daerah dibawah kurva dari hari ke 0-12 (AUC<sub>0-12</sub>). Dari sinilah kita dapat mengetahui luas daerah dibawah kurva yang menentukan kadar gula darah setiap mencit. Semakin kecil luas permukaan dibawah kurva, maka semakin kecil kadar gula darahnya yang berarti substrat oral tersebut mampu menurunkan kadar gula darah mencit secara signifikan seperti pada gambar 2.

## B. PEMBAHASAN

Sebelum dilakukan pengecekan kadar gula darah, setiap mencit dipuaskan selama kurang lebih 12 jam untuk menetralisir kandungan makanan yang dikonsumsi mencit yang kemungkinan dapat menyebabkan kadar gula darah mencit menjadi tinggi. Diukur kadar gula darah normal mencit. Kadar gula darah normal ketika puasa adalah <120 mg/dL (Nugroho, 2012). Kadar gula darah normal

mencit berkisar antara 87-112 mg/dL. Kemudian diinduksi aloksan 4,2 mg/0,05 ml secara intramuscular.

Aloksan adalah suatu substrat yang dapat menyebabkan diabetes pada hewan uji. Aloksan dengan rumus kimia C4H2N2O4 dikenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan yang encer dan aloksan yang murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat (Nugroho, 2004). Waktu paruh Aloksan pada pH 7,4 dan suhu 370C adalah 1,5 menit (Lenzen, 2008).



Gambar 3. Struktur Aloksan (Budavari, 2001)

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian Aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan coba. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitrat menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostatis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati, 2003).

Aloksan dapat menyebabkan hipoglikemik pada hewan coba, maka dari itu setelah penginduksian aloksan diberi larutan glukosa 5% agar terhindar dari

risiko hipoglikemia (Ananthi J. et al., 2003). Setelah penginduksian aloksan 3 hari setelahnya, didapat keadaan diabetes dengan kadar gula darah  $\geq 200$  mg/dL. Setelah diinduksi Aloksan dan diperiksa kadar gula darahnya, maka setiap mencit diberi perlakuan berbeda sampai hari ke 12 berikutnya. Kelompok 3 diberi perlakuan suspensi oral Glibenklamid 0,013 mg/20 gr BB.

Glibenklamid merupakan obat antidiabetik oral golongan sulfonylurea generasi terbaru. Obat ini bekerja untuk merangsang pengeluaran insulin di kelenjar pancreas (Priyanto, 2009). Obat golongan ini adalah satu-satunya obat yang paling populer dalam hal menurunkan kadar gula darah hewan uji yang diinduksi aloksan (Annamala et al, 1980) disamping mekanisme kerja dari ekstrak yang dipilih harus sama dengan mekanisme kerja Glibenklamid. Glibenklamid diabsorpsi di lambung dan sangat bagus di protein plasma dan dikeluarkan lewat feses dan dimetabolisme di urin.

Kelompok perlakuan 1,2 dan 3 diberi dosis ekstrak yang beragam. Mekanisme kerja ekstrak sama dengan glibenklamid yaitu penguat sekresi insulin. Setelah diberi perlakuan, semua mencit diukur kadar gula darah selang 3 hari berikutnya. Setelah dicatat kadar gula darahnya, lalu dihitung Persentase Kadar Gula Darah setiap kelompok dengan rumus:

$$Pn = \frac{Cn}{Co} \times 100\%$$

Keterangan :

Cn : Kadar gula darah pada waktu tertentu

Co : Kadar gula darah awal

Pn : Persentase kadar gula darah pada waktu tertentu terhadap kadar glukosa darah awal

Dari hasil PKGD tersebut diolah kembali dalam bentuk grafik (Gambar 1.).

Pada gambar tersebut dapat terlihat bahwa ketiga ekstrak masing-masing dengan dosis 7 mg/20 gr BB, 14 mg/20 gr BB dan 28 mg/20 gr BB dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit. Ekstrak etanol kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) dapat menurunkan kadar gula darah karena mengandung *Citrulline* (Srinivasan dan Ramoro, 2007). Sitrulin adalah prekursor pembentukan NO (Nitrat Oksida) yang meyekresi insulin lalu merangsang glikogenesin di hepar sehingga dapat menurunkan kadar gula darah (Laffranchi R et al., 2002). Dari grafik rata-rata AUC0-12 masing-masing kelompok (gambar 2.) menunjukkan bahwa kontrol positif yang diberi oral suspensi Glibenklamid memiliki luas area dibawah kurva yang lebih sedikit dari semua kelompok. Hal ini membuktikan bahwa glibenklamid terlihat ampuh dalam menurunkan kadar gula darah mencit. Dari hasil AUC masing-masing mencit, barulah dianalisis dengan menggunakan komputer statistik One Way ANOVA.

Antar kel. Perlakuan	Nilai P	Ket.
Normal - Negatif	0.00	Berbeda bermakna
Normal - Positif	0.00	Berbeda bermakna
Normal - Dosis 1	0.00	Berbeda bermakna
Normal - Dosis 2	0.00	Berbeda bermakna
Normal - Dosis 3	0.00	Berbeda bermakna
Negatif - Positif	0.00	Berbeda bermakna
Negatif - Dosis 1	0.00	Berbeda bermakna
Negatif - Dosis 2	0.00	Berbeda bermakna
Negatif - Dosis 3	0.00	Berbeda bermakna
Positif - Dosis 1	0.02	Berbeda bermakna
Positif - Dosis 2	0.055	Tidak berbeda
Positif - Dosis 3	0.27	Tidak berbeda
Dosis 1 - Dosis 2	0.11	Berbeda bermakna
Dosis 2 - Dosis 3	0.19	Berbeda bermakna
Dosis 1 - Dosis 3	0.37	Tidak berbeda

Tabel 2. Tabel analisis statistik kelompok tertentu

Hasil One Way ANOVA memerlihatkan bahwa kontrol negatif dan kelompok kontrol positif berpengaruh secara signifikan ( $p<0,05$ ) yang berarti ada hubungan antara keduanya. Dapat terlihat

pula untuk kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan terlihat adanya yang memengaruhi secara signifikan ( $p<0.05$ ). ini menandakan bahwa kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan dosis 1, 2 dan 3 berpengaruh secara signifikan dalam menurunkan kadar gula darah mencit.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak etanol kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) secara signifikan dapat memberikan efek terhadap penurunan kadar gula darah mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. Ditunjukkan pada analisis statistika nilai  $P<0.05$  yang berarti adanya perbedaan secara signifikan antara ekstrak dan kelompok kontrol negatif
2. Ekstrak etanol kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) secara signifikan dapat memberikan efek terhadap penurunan kadar gula darah mencit putih jantan (*Mus musculus*) pada dosis 7 mg/20 gr BB, 14 mg/ 20 gr BB dan 28 mg/20 gr BB. Ditunjukkan pada analisis statistika nilai  $P<0.05$  yang berarti adanya perbedaan secara signifikan antara ekstrak dan kelompok kontrol negatif
3. Berdasarkan hasil analisis statistika dengan nilai  $P>0.05$  menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit putih semangka (*Citrullus vulgaris*, S.) dengan dosis 14 mg/20 gr BB dan dosis 28 mg/20 gr BB mencit setara dengan Glibenklamid 5 mg dosis manusia sebagai kontrol positif dalam menurunkan kadar gula darah

## SARAN

Peneliti menarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut tentang toksisitas dari ekstrak pada hewan uji untuk mengevaluasi batas keamanannya jika digunakan dalam jangka panjang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ananthi J., Prakasam A., and Pugalendi K. V., 2003. *Antihyperglycemic Activity of Eclipta alba Leaf on Alloxan-Induced Diabetic Rats*. Department of Biochemistry Faculty of Science, Annamalai University, Annamalainagar 608 002, Tamilnadu, India. Diakses tanggal 16 Februari 2015.
- Annamala P. T. and Augusti K. T., 1980. Studies On The Biochemical Effects of Glibenclmid On A l l o x a n D i a b e t i c R a b b i t s . ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/676969](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/676969)) Diakses tanggal 1 Agustus 2015.
- Budavari S., Mayadele J., O'Neil, Smith A., Heckelman P. E., 2001. *The Merck Index an encyclopedia of Chemicals Drugs and Biologicals 13th ed. USA*: Merck and Co.Inc. Hal. 53
- Dalimarta, Setiawan, 2007. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 3*. Puspaswara, Anggota IKAPI. Hal. 125 Erukainure O. L., O. V. Oke., Adenekan, Ajiboye, 2011. *Antioxidant Activities, Total Phenolic and Flavonoid levels of watermelon Rinds Subjected to Saccharomyces cerevisiae Solid Media Fermentation. Fermentation Technologt and Bio Engineering*. Pakistan Journal of Nutrition 9(8): 806-809, 2010
- Kumar, E. K., Ramesh, A., Kasiviswanath, R., 2005. *Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of Gmelina asiatica Linn In Normal and In Alloxan Induced Diabetic Rats. Andhra Pradesh*. Departmen of Pharmaceutical Science. Diakses tanggal 10 Februari 2015
- Laffranchi, D. R., Gogvadze, V., Richter, C. and Spinas, G. A., 2002. *Nitric Oxide (Nitrogen Monoxide) Stimulates Insulin Secretion by Inducing Calcium Release from Mitochondria*. Diakses tanggal 12 Februari 2015.
- Lenzen S., 2008. *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes*. 51;216-226. ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) Diakses tanggal 13 Februari 2015.
- Mahendra, Krisnatuti, D., Tobing, A., Alting, B. Z. A., 2008. *Care Yourself Diabetes Mellitus. Penebar Plus*. Cimanggis. 2008. Hal 1-4.
- Nugroho, Agung. 2012. *Farmakologi Obat-obat Penting dalam pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Indonesia. Hal. 146-147.
- Priyanto. 2009. *Farmakoterapi & Terminologi Medis*. LESKONFI, Jakarta. Hlm. 157-170. Dalam Penelitian Elly Wardani, Priyo Wahyudi dan Hanisyarah Diana Zen, 2014. Uji Aktivitas Antihiperlikemik Ekstrak Etanol 70% Tempe Kacang Hijau (*Vigna radiate* (L) R. Wilczek Pada Mencit Yang Diinduksi Aloksan. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta, Indonesia.
- Suharmiati, 2003. *Pengujian Bioaktivitas AntiDiabetes Mellitus Tumbuhan Obat* Dalam penelitian Yuriska, Aninditha. 2009. *Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar*. Laporan Akhir Karya Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang. Indonesia.
- Srinivasan K., Ramaro P., 2007. *Animal Model In Type 2 Diabetes Reserch: An Overview*, Indian Journal MedRes. Diakses tanggal 9 Februari 2015.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H., . 2005. *Global Prevalence of Diabetes Estimates For the Year 2000 and Projections for 2030*. U R L : ([www.who.int/diabetes/facts/len/diabcare0504.pdf](http://www.who.int/diabetes/facts/len/diabcare0504.pdf)). Diakses tanggal 13 Februari 2015.