

# Pengaruh Ekstrak *Allium sativum* terhadap Diameter Glomeruli Ginjal Tikus Sprague Dawley Jantan yang Diinduksi Streptozotocin

## *The Effect of Allium Sativum Extract on the Glomerular Diameter of STZ -induced Sprague dawley Rats*

Susilorini<sup>\*</sup>, Ulfah Dian Indrayani<sup>1</sup>, M Soffan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang  
Jl. Raya Kaligawe KM. 4 PO BOX 1054 Semarang Central Java Indonesia,  
Phone (+6224) 65833584, Fax. (+6224) 6594366, \*Email: susilorini97@yahoo.com

### ABSTRAK

Hiperglikemia akan menyebabkan kerusakan pada ginjal baik secara langsung maupun tidak langsung. Bawang putih (*Allium sativum*) mengandung berbagai kandungan fitokimia (senyawa organosulfur (allicin, vitamin, dan enzim) yang berperan sebagai antioksidan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak bawang putih dalam mencegah kerusakan ginjal tikus Sprague dawley jantan yang diinduksi dengan streptozotocin (STZ). Dua puluh tikus *Sprague dawley* jantan yang memenuhi kriteria dirandom dan dibagi menjadi 4 kelompok. Kemudian 4 kelompok diinduksi STZ dengan dosis tunggal 40 mg/kg secara intraperitoneal. Terjadinya diabetes dikonfirmasi dengan mengukur kadar glukosa darah setelah 2 hari kemudian. Darah diambil dari vena ekor tikus. Ekstrak etanol bawang putih yang diperoleh disimpan pada suhu -20°C. Bahan uji diberikan dalam bentuk suspensi dalam 1 ml air dengan dosis 0,1 g/kgBB, 0,25 g/kgBB, 0,5g/kgBB selama 14 hari. Tikus kemudian dieutanasia pada hari ke-15. Diameter glomeruli dianalisa dengan pengecatan HE menggunakan software *scanner 3DH-tech* dan *Panoramic view* software dengan perbesaran 20×. Uji hipotesis non parametrik *Kruskal-Wallis* didapatkan perbedaan pada semua kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol ( $p=0,0001$ ), peningkatan dosis tidak menimbulkan perbedaan. Pemberian ekstrak etanol bawang putih (*Allium sativum*) mampu mempengaruhi diameter glomerulus dengan mekanisme antioksidan dan antiglikasinya.

**Kata kunci:** hiperglikemia, *Allium sativum*, diameter glomerulus, nefropati.

### ABSTRACT

*Hyperglycemia exert toxic effect in kidney. The aim of this study was to investigate the short term effect of ethanolic extract of garlic in preventing nephropathy following streptozotocin (STZ) induced rats. Twenty male Sprague dawley rats were randomly divided into 4 group, all group induced by single dose intraperitoneal injection of 40 mg kg<sup>-1</sup> of streptozotocin (STZ). Treatment with 3 doses ethanolic extract of garlic (0,1; 0,25; 0,5 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>) was followed for 14 days, then the left kidneys were excised and histopathological studies were carried out using scanner 3D Hitech and Panoramic view software. Statistical analysis have been done using non parametric analysis Kruskal Wallis. The study revealed that glomerular diameter of the treatment rats was significantly different from the control group ( $p=0,0001$ ). Increasing doses didn't make difference. The ethanolic extract of garlic (*Allium sativum*) influences the diameter glomeruli but increasing doses has no effect on the glomerular diameter.*

**Keywords:** hyperglycemia, garlic, nephropathy.

### PENDAHULUAN

Penyakit DM hampir selalu disertai dengan komplikasi akibat adanya disfungsi vaskuler dan ginjal. Sekitar 40% dari pasien DM terdapat keterlibatan ginjal, sehingga diperkirakan Penyakit Ginjal Diabetik (PGD) juga akan mengalami peningkatan di awal abad 21. Penyakit ginjal diabetik mempunyai mortalitas yang tinggi, dimana pasien yang mengalami mikroalbuminuria 10 years survival ratenya rendah yaitu 14% pada DM tipe 1 dan 33% pada DM tipe 2. Beberapa faktor yang menyebabkan penyakit ginjal diabetes meliputi defek metabolik (defisiensi insulin, hiperglikemia, dan intoleransi glukosa, glikosilasi protein non enzimatik), perubahan hemodinamik, dan beberapa predisposisi multigenetik (Sudoyo *et al.*, 2007).

Hiperglikemia memicu terjadinya kerusakan ginjal secara langsung, maupun tidak langsung melalui perubahan metabolisme dan hemodinamik. Hiperglikemia menginduksi beberapa jalur metabolik meliputi aktivasi Protein kinase C, meningkatkan produksi *Advanced glycosylation end Products* (AGE's) dan diasilgliserol, dan peningkatan produksi radikal oksigen spesies (ROS) (Maitra and Abbas 2010). Perubahan hemodinamik diperantari oleh produksi angiotensin II yang meningkat. Angiotensin II menstimulasi *podocyte-derived VEGF*, mensupresi ekspresi nephrin dan menginduksi TGF- $\beta$ . Peningkatan VEGF ini akan merubah sinyal-sinyal intra dan interseluler, yang menyebabkan peningkatan proliferasi sel-sel yang mengekspresikan *vascular endothelial growth factor reseptor* (VEGFR-1) dan VEGFR-2. Sel-sel tersebut meliputi

podosit, sel-sel endotel dan sel-sel mesangial. Proliferasi sel-sel ini menyebabkan ukuran gelung glomerulus (*glomerular-tuft*) meningkat, yang dapat dianalisa dengan mengukur luas area *glomerular-tuft*. Area *glomerular-tuft* dibentuk oleh epitel visceral glomerulus/podosit, sel-sel endotel, sel-sel mesangial dan matriks mesangial glomerulus. Peningkatan ukuran *glomerular-tuft* ini akan menyebabkan hipertrofi glomerulus dan hipertrofi ginjal secara keseluruhan (Sourris et al., 2008).

Penelitian untuk terapi PGD saat ini telah banyak dilakukan diantaranya dengan menggunakan obat antihipertensi yang menghambat angiotensin II seperti ACE inhibitor, antibodi terhadap TGF- $\beta$ , statin dan berbagai macam antioksidan. Saat ini banyak penelitian obat-obat alami yang digunakan untuk pengobatan diabetes (Ali et al., 2009).

Bawang putih (*Allium sativum*) merupakan salah satu jenis tumbuhan yang telah banyak dikenal sejak ribuan tahun yang lalu diberbagai belahan dunia baik sebagai bahan makanan ataupun obat. Bawang putih sudah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia sebagai salah satu komponen bumbu masakan, bahkan penggunaannya sebagai pengobatan alternatif telah dikenal sejak jaman nenek moyang. Efek antioksidan bawang putih dapat menurunkan peroksidasi lemak dan secara tidak langsung meningkatkan sintesis NO sehingga menghambat produksi AGEs (Ahman and Ahmed, 2006). Efek antidiabetik bawang putih (*Allium sativum*) lebih efektif dibandingkan dengan glibenklamid telah dibuktikan pada percobaan dengan tikus Wistar yang diinduksi Streptozotocin (STZ) dan diberi ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dosis 0,1g/KgBB, 0,25g/KgBB, 0,5g/KgBB dan glibenklamid dosis 600 $\mu$ /KgBB selama 14 hari secara signifikan dapat menurunkan serum glukosa, total kolesterol, trigliserida, ureum, uric acid, kreatinin, AST dan ALT (Eidi et al., 2006).

Saat ini penelitian untuk pengobatan penyakit ginjal diabetik sudah banyak dilakukan, akan tetapi penelitian dengan memanfaatkan tanaman obat asli Indonesia masih sangat terbatas. Belum ada penelitian tentang apakah bawang putih bisa digunakan untuk pencegahan atau terapi penyakit ginjal diabetik. Sehingga peneliti ingin membuktikan pengaruh bawang putih terhadap terjadinya perubahan pada ginjal tikus Sprague Dawley yang diinduksi dengan streptozotocin, terutama dengan melihat glomerulus ginjal.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka didapatkan masalah penelitian ini adalah : "Apakah pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) berpengaruh terhadap Luas area *glomerular tuft* pada ginjal tikus *Sprague dawley* jantan yang diinduksi oleh Streptozotocin. Apabila terbukti bawang putih (*Allium sativum*) memiliki pengaruh positif terhadap

kadar terhadap luas area glomerular tuft maka hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar pertimbangan penggunaan bawang putih (*Allium sativum*) sebagai terapi alternatif atau suplemen bagi penderita diabetes mellitus. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya terhadap efek bawang putih (*Allium sativum*) secara menyeluruh maupun bahan alami lainnya dengan khasiat yang sama.

## METODE PENELITIAN

Populasi penelitian meliputi tikus jantan strain *Sprague Dawley* yang diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Besar sampel ditentukan berdasarkan ketentuan WHO, yaitu setiap kelompok terdiri atas minimal 5 ekor tikus, dengan 1 kelompok kontrol 4 macam perlakuan, sehingga besar sampel minimal 20 ekor tikus. Pada penelitian ini ditentukan besar sampel 20 ekor tikus, dimana tikus akan diambil secara acak sebagai kontrol sakit, dan sebagai kelompok perlakuan. Sampel penelitian diperoleh dari populasi secara simple *random sampling* dengan kriteria inklusi tikus jantan, umur 2-3 bulan, berat badan 200-250 gram, selama observasi 7 hari sebelum perlakuan tidak sakit, aktivitas dan tingkah laku normal. Kriteria eksklusi: kadar glukosa darah puasa post induksi <14mmol/l.

Variabel bebas adalah ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dosis bertingkat 0,1g/KgBB, 0,25g/KgBB, 0,5g/KgBB. Dosis ditentukan berdasarkan acuan penelitian sebelumnya. Variabel terganggu adalah diameter glomeruli tuft. Pengamatan dilakukan dengan *Slide scanner 3D-Hitech* perbesaran 200 $\times$  dan pengukuran diameter menggunakan *Panoramic View Software*.

Bahan-bahan yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut : Bahan uji bawang putih (*Allium sativum*) yang diperoleh dari pasar tradisional setempat dan diekstraksi di LPPT UGM. Streptozotocin Cat.#572201 dari CALBIOCHEM®. Bahan-bahan untuk penatalaksanaan jaringan terdiri atas: formalin buffer, *alkohol absolute pro analyze*, xylo, histoplas (parafin). Pewarnaan Hematoxylin Eosin sediaan histopatologik memakai *Shandon Harris Hematoxylin kit* dari Thermo Scientific®.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut : Kandang tikus, Spuit khusus untuk memasukkan ekstrak per oral, seperangkat alat bedah minor, alat-alat ekstraksi bahan obat sesuai prosedur baku LPPT UGM, Alat-alat penatalaksanaan jaringan, pembuatan sediaan histopatologik, mikroskop binokuler, dan kamera.

Ekstraksi bawang putih (*Allium sativum*)

dilakukan dengan cara mengekstraksi 100 g umbi bawang putih kering dengan 300ml ethanol (80%), kemudian larutan disaring dalam *Soxhlet apparatus* selama 72 jam, kemudian larutan disaring dengan kertas saring dan diuapkan dengan evaporator. Ekstrak bawang putih yang diperoleh disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ . Bahan uji diberikan dalam bentuk suspensi dalam 1 ml air dengan dosis 0,1 g/kgBB, 0,25 g/kgBB, 0,5g/kgBB. Penentuan dosis ini berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Induksi Streptozotocin dosis yang diberikan dalam penelitian ini adalah 60mg/KgBB, intraperitoneal, dosis tunggal.

Pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dilakukan dengan per sonde lambung dengan pelarut 1 ml aquadest dengan dosis 0,1mg/KgBB; 0,25mg/KgBB; 0,5mg/KgBB. Waktu pemberian ekstrak 3 hari setelah induksi Streptozotocin (STZ), hal ini berdasarkan penelitian alkilasi DNA sel  $\beta$  pankreas terjadi 45 menit setelah induksi STZ87 dan setelah dua jam terjadi hiperglikemia serta penurunan kadar insulin darah.

Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan satu kali pada hari ketiga perlakuan untuk menilai keberhasilan induksi STZ, dengan mengambil darah vena ekor memakai selanjutnya kadar glukosa darah diperiksa dengan glukometer (ACCUCECK).

Sebanyak dua puluh lima ekor tikus Sprague Dawley diaklimatisasi di laboratorium, dengan dikandangkan secara individual serta diberi ransum pakan standar dan minum secara *ad libitum* selama satu minggu. Secara acak tikus-tikus tersebut dikelompokkan sesuai kelompok masing-masing, yang masing-masing dikandangkan tersendiri, diberi pakan standar dan minum *ad libitum*, serta diberi perlakuan sebagai berikut: Kelompok kontrol (K): Tikus *Sprague Dawley* dengan diet standar dan disonde dengan pelarut (aquadest) selama 1 minggu. Kelompok perlakuan 1 : Tikus *Sprague Dawley* yang telah diinduksi STZ 60 mg/kgBB intravena dosis tunggal, diberi diet standar dan disonde aquadest selama 2 minggu. Kelompok II (perlakuan 2) : Tikus *Sprague Dawley* yang telah diinduksi STZ 60 mg/kgBB intravena dosis tunggal, diberi diet standar dan sonde ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) 0,1 g/kgBB setiap hari selama 2 minggu. Kelompok III (perlakuan II): Tikus *Sprague Dawley* yang telah diinduksi STZ 60 mg/kgBB intravena dosis tunggal, diberi diet standar dan sonde ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) 0,25g/kgBB setiap hari selama 2 minggu. Kelompok IV (perlakuan III) : Tikus *Sprague Dawley* yang telah diinduksi STZ 40 mg/kgBB intravena dosis tunggal, diberi diet standar dan sonde ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) 0,50g/kgBB setiap hari selama 2 minggu.

Setelah 2 minggu tikus-tikus diterminasi

dengan cara dislokasi cervical dimana sebelumnya dilakukan anestesi dengan eter, menurut kelompoknya. Setelah itu jaringan dipotong dalam beberapa blok 3-4 mm kemudian diambil 2-3 blok secara acak, dimasukkan dalam kaset, yang selanjutnya dilakukan prosesing jaringan dan dilakukan pengecatan HE, dan imunohistokimia.

Pada penelitian ini akan dikumpulkan data-data primer hasil pemeriksaan diameter glomerulus, yang merupakan data berskala ratio. Analisis deskriptif ditampilkan dalam bentuk rerata dan simpangan baku. Selanjutnya dilakukan uji distribusi dengan *Saphiro Wilk*, distribusi data tidak normal dilakukankan transformasi data tetap tidak normal sehingga dilakukan uji hipotesis non parametrik *Kruskal-Wallis*, didapatkan beda bermakna ( $p=0,0001$ ), dilanjutkan dengan analisis *post-hoc*.

## HASIL PENELITIAN

### Ekstraksi Bawang Putih (*Allium sativum*)

Penelitian ini menggunakan bawang putih basah 573 gram yang dikeringkan menjadi 208 gram serbuk bawang putih. Ekstraksi menggunakan metode sokletasi dengan pelarut etanol 80% yang dipanaskan selama 24 jam sampai terbentuk filtrat jernih. Filtrate jernih diuapkan sehingga diperoleh ekstrak kental 45,60 gram dari ekstrak kering (21,92%).

### Kadar Glukosa darah Pasca Induksi

Kadar glukosa darah pada hari ke sepuluh setelah proses induksi STZ menunjukkan telah terjadi hiperglikemia pada seluruh tikus, dengan rata-rata glukosa darah puasa 336,8 mg/dl.

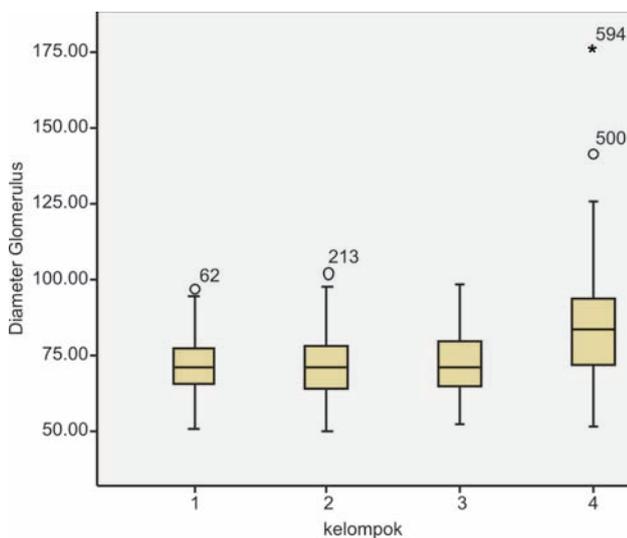
### Diameter Glomerulus

Enam ratus sampel glomerulus dari 4 kelompok tikus diukur diameter glomerulusnya. Hasil analisa deskriptif menunjukkan diameter tertinggi pada kelompok kontrol 176,02  $\mu\text{m}$ , sedangkan terendah pada kelompok perlakuan 50,23  $\mu\text{m}$ . Hasil uji normalitas data sebagian besar terdistribusi tidak normal ( $p=0,016; 0,34; 0,81; 0,27$ ). Hasil uji homogenitas varian menggunakan uji Levene semua data homogen ( $p=0,0001$ ), dilakukan transformasi data distribusi tetap tidak normal, sehingga dipilih uji hipotesis *Kruskall wallis*. Hasil uji hipotesis dengan *Kruskall wallis* terdapat perbedaan pada semua kelompok ( $p=0,0001$ ) (Tabel 1).

Grafik bloxspot menunjukkan mean tertinggi pada kelompok IV (kontrol), selanjutnya dilakukan uji Mann Whitney untuk mengetahui secara pasti kelompok mana yang berbeda. Hasil uji beda diantara kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna antara semua kelompok perlakuan yang diberi ekstrak *allium sativum* dosis 0,1; 0,25 dan 0,5 gr/kgBB dengan

Tabel 1. Uji hipotesis *Kruskall Wallis*

Kelompok	n	median	min	maks	Simpang baku	<i>Kruskall Wallis</i>	
						Mean difference	p
K	150	84,6251	51,39	176,02	17,56602	70,488	0,0001
P1	150	71,8045	51,11	96,82	9,98833		
P2	150	72,3243	50,23	102,26	10,85885		
P3	150	72,5267	52,47	98,40	10,52694		



Gambar 1. Grafik Boxplot Diameter Glomerulus

kelompok kontrol yang hanya mendapatkan STZ ( $p=0,844; 0,677; 0,840$ ). Antar kelompok perlakuan (dosis 0,1; 0,25; dan 0,5 gr/kgBB) tidak ada perbedaan ( $p=0,0001$ ) (Tabel 2.)

Tabel 2. uji Beda antar kelompok

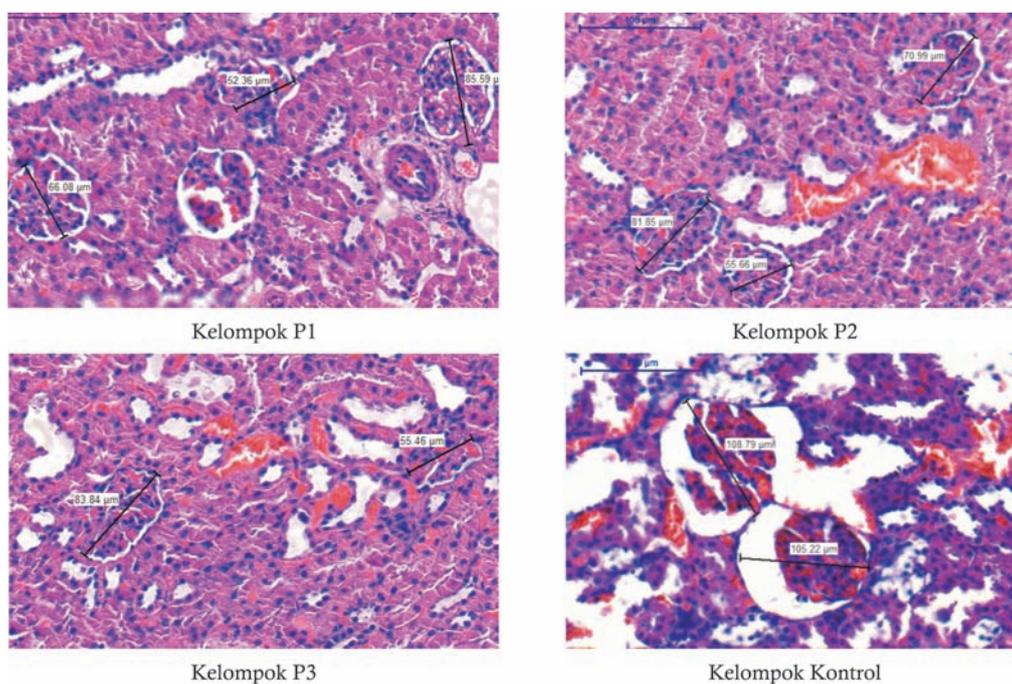
Kelompok (I)	Kelompok (j)	Z (I-J)	p
K	P1	-7.100	0,0001
K	P2	-6.758	0,0001
K	P3	-6.665	0,0001
P1	P2	-0,197	0,844
P1	P3	-0.417	0,677
P2	P3	0.202	0,840

**Gambaran histopatologi**

Hipertrofi glomerulus yang fokal pada kelompok kontrol. Kelompok perlakuan juga masih didapatkan hipertrofi glomerulus yang ringan dan lebih sedikit. Glomerulus berukuran besar, dengan kapiler-kapiler yang vasodilatasi (Gambar 2.).

**PEMBAHASAN**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental *post test only control group design*, menggunakan 20 tikus *Sprague dawley* jantan yang diinduksi dengan



Gambar 2. Gambaran histopatologi hipertrofi glomerulus ditunjukkan pada kelompok kontrol, pembesaran 200x

STZ. Induksi STZ menggunakan dosis tunggal sesuai dengan *preliminary study* yang telah dikerjakan di LPPT I Yogyakarta. Induksi dengan metode ini akan menyebabkan kerusakan sel beta pancreas yang diperantarai oleh cedera imunologis. Penelitian yang lain juga menggunakan metode ini untuk membuat model tikus Diabetes Mellitus tipe 1. Keberhasilan induksi dilihat dari pemeriksaan glukosa darah pada hari ke sepuluh pasca induksi. Pemeriksaan glukosa darah puasa menunjukkan telah terjadi hiperglikemia pada tikus yang diinduksi STZ.

Pengukuran diameter glomeruli menunjukkan terdapatnya perbedaan pada semua kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Peningkatan dosis tidak menimbulkan perbedaan pengaruh. Hal ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak *Allium sativum* dosis 0,1; 0,25 dan 0,50 mg/kgBB/hari selama 14 hari mampu mencegah kerusakan pada ginjal tikus *Sprague dawley* jantan yang diinduksi oleh STZ.

Kandungan yang berkhasiat dari *Allium sativum* bekerja melalui berbagai mekanisme. Bawang putih (*Allium sativum*) mengandung lebih dari 100 macam metabolit sekunder yang secara biologi sangat berguna. (Hernawan and Setyawan, 2003)

Senyawa-senyawa yang terkandung dalam bawang putih antara lain: SPC (*S-propil-sistein*), SEC (*S-etil-sistein*), SMC (*S-metil-sistein*) termasuk kelompok organosulfur, bawang putih juga mengandung organo selenium dan tellurium, senyawa bioaktif flavonoid seperti kaemferol-3-O- $\beta$ -D-glukopiroso, Iso-ikamnetin-3-O- $\beta$ -D-glukopiroso, senyawa fruktopeptida penting seperti Na-(1-deoxy-D-fructose-1-yl)-L-arginin, protein dengan kandungan beta-carotene, Thiamine (Vit.B1), Riboflavin (Vit.B2), Niacin (Vi.B3), Pantothenic acid (B5), Vitamin B6, Folate (Vit.B9), Vitamin C, Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Sodium, Zinc.

Sejauh ini bawang putih diketahui mempunyai berbagai aktivitas biologi yang memiliki berbagai khasiat seperti sebagai antidiabetes, anti mikroba, anti bakterial, menurunkan kolesterol, mengobati penyakit jantung koroner, antisklerotik, antithrombotik, *common cold*, antioksidan. (Banerje and Maulik. 2002)

Efek antioksidan bawang putih dapat menurunkan peroksidasi lemak dan secara tidak langsung meningkatkan sintesis NO sehingga menghambat produksi AGEPs. (Ahman and Ahmed, 2006). Efek antidiabetik bawang putih (*Allium sativum*) lebih efektif dibandingkan dengan Glibenklamid telah dibuktikan pada percobaan dengan tikus Wistar yang diinduksi Streptozotocin (STZ) diberikan ekstrak bawang putih (*Allium sativum*). Pemberian dosis 0,1g/KgBB, 0,25g/

KgBB, 0,5g/KgBB selama 14 hari secara signifikan dapat menurunkan serum glukosa, total kolesterol, trigliserida, ureum, uric acid, kreatinin, AST dan ALT (Eidi *et al.*, 2006).

Komponen organosulfur dan kandungan flavonoid bawang putih merupakan antioksidan dan antioksidan poten yang dapat mencegah komplikasi diabetes salah satunya nefropati diabetik, dengan meningkatkan aktivitas dari enzim-enzim antioksidan seperti *catalase*, *superoxidase dismutase*, *glutathione peroxidase*. (El-Demerdash *et al.*, 2005)

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak diukurnya kandungan zat aktif dari ekstrak *Allium sativum* dan efek sampingnya terhadap hepar dan lambung.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan diameter glomerulus antara semua kelompok tikus *Sprague dawley* yang diberi ekstrak *Allium sativum* (0,1; 0,25; 0,5 mg/kgBB) dengan kelompok tikus *Sprague dawley* yang hanya diinduksi dengan STZ. Peningkatan dosis tidak menimbulkan perbedaan pengaruh.

## SARAN

Perlu dilakukan pengujian bahan aktif dari ekstrak yang digunakan pada penelitian ini. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap efek samping terhadap hepar dan lambung.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahman S.A, Ahmed N. 2006. Antiglycation Properties of aged Garlic Extract: Possible Role in Prevention of Diabetic Complications. *J.Nutr.* 136:796s-799s
- Banerje SK, Maulik SK. 2002. Effect of Garlic on Cardiovascular Disorder. *J Nutr.*;1 (4):1-14 Bereket A, Lang CH, Wilson T.A. Alterations in the Growth Hormone-Insuline-like Growth Factor Axis in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. [online][cited 2009 january 19] available from URL [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10226799?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_SingleItemSuppl.Pubmed\\_Discovery\\_RA&linkpos=4&log\\$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10226799?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_SingleItemSuppl.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=4&log$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed).
- Eidi A, Eidi M, Esmaeili. 2006. Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum L*) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 2006;13:624-629.
- Hernawan UE, Setyawan AD. 2003. Senyawa organosulfur bawang putih (*Allium sativum L*) dan Aktivitas Biologinya. *Biofarmasi* 1 (2):65-67

- Maitra, A, Abbas A.K.. 2010. *The Endocrine System. In: Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Diseases. 7th ed: Elsevier Inc. p. 1189-90.*
- Sourris KC and Forbes JM. 2008. Pathology RAGE Drives the Development of Glomerulosclerosis and Implicates Podocyte Activation in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy Interactions Between Advanced Glycation End-Products (AGE) and their Receptors in the Development and Progression of Diabetic Nephropathy. *American Journal of Pathology*, Vol. 162, No. 4, 2008
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Indonesia. Edisi IV, jilid III. Jakarta: Hal:1892-1907.*