

EFEK JUS BUAH JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn.) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN HIPERGLIKEMIK AKIBAT EFEK SAMPING HIDROKLOROTIAZID

Agnesti Noviandhy Risalati
Fakultas Farmasi
neznothing_impossible@yahoo.co.id

Abstrak - Hidroklorotiazid merupakan agen antihipertensi yang dapat menginduksi kondisi hiperglikemik. Pada penelitian ini dilakukan uji antihiperglikemik terhadap tikus putih jantan hiperglikemik akibat efek samping hidroklorotiazid menggunakan jus buah jambu biji (*Psidium guajava* Linn). Hewan coba diukur kadar glukosa darah puasa dan dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok kontrol diberi hidroklorotiazid selama 14 hari kemudian pemberian hidroklorotiazid tetap dilanjutkan bersama aquadem selama 7 hari, kelompok uji I diberi jus buah jambu biji secara bersamaan dengan hidroklorotiazid selama 21 hari, dan kelompok uji II diberi hidroklorotiazid selama 14 hari kemudian hidroklorotiazid tetap dilanjutkan pemberiannya bersama dengan terapi jus buah jambu biji selama 7 hari. Hidroklorotiazid diberikan setiap hari dengan dosis 30 mg/kgBB 1 kali sehari. Jus buah jambu biji diberikan dengan dosis 1g/tikus (berat badan tikus \pm 200 g) 1 kali sehari setiap hari. Semua pemberian dilakukan secara oral. Tiap kelompok diukur kadar glukosa darah puasa. Data yang diperoleh dianalisis dengan metode *One-way Anova*. Hasil yang didapat menunjukkan jus buah jambu biji lebih efektif memperbaiki kondisi hiperglikemik akibat efek samping hidroklorotiazid jika dikonsumsi dalam waktu yang bersamaan.

Kata kunci: Jus buah jambu biji (*Psidium guajava* Linn.), Tikus putih jantan hiperglikemik, Hidroklorotiazid

Abstract - *Hydrochlorothiazide is an anti-hypertension agent that could induct the hyperglycemic condition. The research is done to examine the anti-hyperglycemic agent against hyperglycemic white male rats with side effects hydrochlorothiazide using guava juice (Psidium guajava Linn.). The test animals were measured for their fasting blood glucose level and divided in 3 groups, the control group is given hydrochlorothiazide for 14 days and the hydrochlorothiazide is then given with aquadem for another 7 days, the first test group (I) is given guava fruit juice along with hydrochlorothiazide for 21 days, the second test group is given hydrochlorothiazide for 14 days and continued along with guava fruit juice therapy for another 7 hari. Hydrochlorothiazide is given every day with the daily dose of 30mg/kgBB. The guava fruit juice is given with the dose of 1g/rat (weight of rat \pm 200g) once daily. Every given dose is given orally. Every group is measured in fasting blood glucose. The data are analyzed with the One-way Anova method. The results shows that guava fruit juice is much more effective to heal the hyperglycemic condition from the side effects of hydrochlorothiazide if consumed in the same time.*

Keywords: *Guava fruit juice (Psidium guajava Linn.), hyperglycemic white male rat, hydrochlorothiazide*

PENDAHULUAN

Buah jambu biji selama ini dikenal oleh masyarakat untuk meningkatkan trombosit darah pada pasien demam berdarah. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Nancy (2011), jus buah jambu biji dapat menurunkan BMI tubuh pasien obesitas karena mengandung pektin (serat larut air). Menurut Wirahkusumah ES (2007) selain meningkatkan rasa kenyang sesudah makan, pektin juga berfungsi meningkatkan sekresi pankreas yang mungkin menguntungkan bagi penderita diabetes. Penelitian yang dilakukan oleh Aladhiana (2007) disebutkan bahwa jus buah jambu biji dosis 1 g/tikus dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan diabetes. Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, penulis tertarik untuk meneliti efektivitas jus buah jambu biji pada kondisi hiperglikemik karena efek samping pemakaian obat hidroklorotiazid.

Buah jambu biji kaya akan nutrisi dan mineral (USDA, 2010). Kandungan vitamin dan mineral buah jambu biji dapat membantu mempercepat proses penyembuhan pada orang yang sakit. Buah jambu biji kaya akan kalium, kalium merupakan komponen penting dari sel dan cairan tubuh berperan menstimulasi kalsium yang digunakan untuk mengatur sekresi insulin endogen.

Hidroklorotiazid termasuk obat golongan diuretik tiazid dan sebagai agen antihipertensi (McEvoy *et al* 2008). Diuretik tiazid dipakai untuk pasien hipertensi ringan sampai sedang, pasien geriatri, pasien dengan gagal jantung dan pasien hipertensi pada Ras Afro-Amerika (ESC, 2007). Menurut formularium RSU Dokter Soetomo (2008) dan Pedoman Pengobatan Dasar di Puskesmas (2007), hidroklorotiazid termasuk daftar obat antihipertensi yang masih tercantum untuk digunakan.

Salah satu efek samping Hidroklorotiazid adalah hipokalemia yang dapat menyebabkan sekresi insulin oleh sel- β pankreas menurun sehingga meningkatkan konsentrasi glukosa plasma (Brenner *et al.*, 2008). Terapi diuretik jangka panjang mengganggu toleransi glukosa melalui hambatan rilis insulin oleh pankreas. Pasien dengan toleransi glukosa normal dapat menjadi penderita diabetes, dan proses tersebut akan memburuk pada penderita diabetes klinis (Reid *et al.*, 2007).

Berdasarkan latar belakang di atas maka dilakukan penelitian efek jus buah jambu biji untuk menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan serta untuk

mengetahui efektivitas sebagai preventif atau kuratif guna memperbaiki kondisi hiperlikemik yang muncul akibat efek samping obat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan 21 ekor tikus yang kemudian dibagi ke dalam 3 kelompok yaitu kelompok kontrol, uji I, dan uji II. Masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Sebelum diberi perlakuan semua tikus diperiksa kadar glukosa puasa di awal. Sampel darah diambil secara intrakardiak. Kemudian kelompok kontrol dan kelompok uji diberi bahan penginduksi hiperglikemik yaitu hidroklorotiazid 30 mg/kgBB secara per oral. Hidroklorotiazid diberikan selama 21 hari pada masing-masing kelompok. Untuk kelompok kontrol hidroklorotiazid diberikan selama 14 hari kemudian hidroklorotiazid tetap dilanjutkan pemberiannya bersama dengan terapi aquadem selama 7 hari. Kelompok uji I diberi hidroklorotiazid dan jus buah jambu biji selama 21 hari secara bersamaan. Kelompok Uji II diberi hidroklorotiazid selama 14 hari kemudian hidroklorotiazid tetap dilanjutkan pemberiannya bersama dengan terapi jus buah jambu biji selama 7 hari kemudian. Masing-masing hewan coba diukur kadar glukosa darah puasa. Perlakuan diberikan secara oral dan diberikan 1 kali untuk obat hidroklorotiazid dan terapi jus buah jambu biji.

Parameter uji yang diamati dalam penelitian ini adalah penurunan kadar glukosa darah yang terukur pada alat *Accu-Chek® Active* setelah diberi perlakuan. Variabel tergantung adalah pengaruh jus jambu biji terhadap kadar glukosa darah tikus putih jantan hiperglikemik. Variabel kendalinya meliputi jenis kelamin dibuat sama, makanan yang diberikan dibuat sama, berat badan dipilih yang mendekati, konsistensi bahan uji, frekuensi, dan dosis pemberian hidroklorotiazid pada masing-masing tikus dibuat sama sesuai berat badan tikus.

Data ini dianalisis dengan metode *One-way Anova* dengan menggunakan rancangan acak lengkap dengan $\alpha = 0,05$ untuk mengetahui perbedaan yang bermakna sebelum dan setelah perlakuan. Jika harga signifikan $< 0,05$, artinya terdapat perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan dengan LSD 95% untuk mengetahui perbedaan setiap kelompok perlakuan pada masing-masing kelompok.

Untuk data orientasi sebelum dan setelah diinduksi hidroklorotiazid dianalisis menggunakan t-berpasangan.

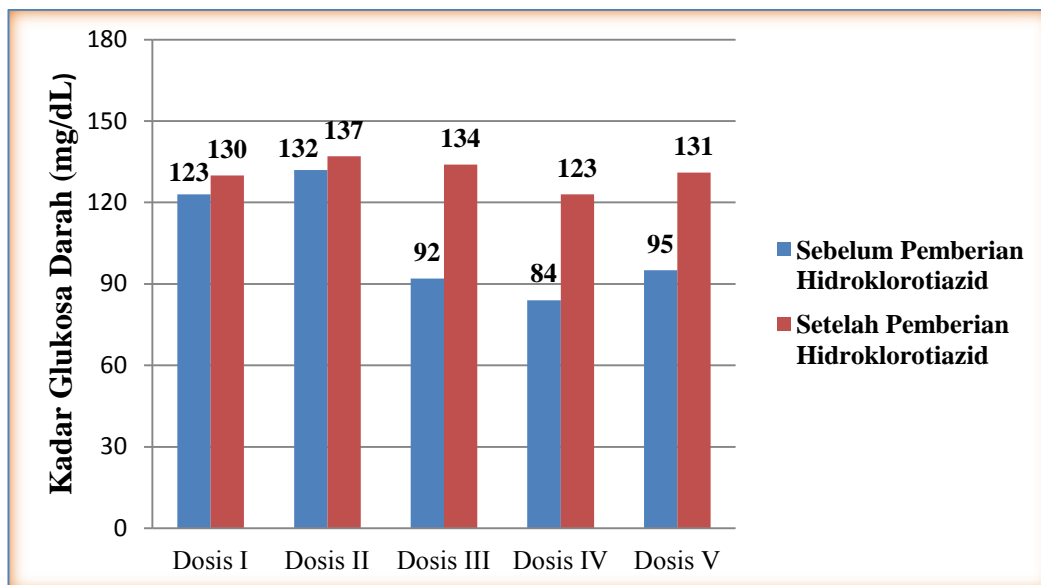
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hidroklorotiazid tablet dibuat dalam bentuk suspensi yang diberikan secara per oral karena hidroklorotiazid sukar larut air dan diabsorpsi baik oleh saluran gastrointestinal, dengan bioavailabilitas oral sekitar 65-75% (Mc Evoy, 2008). Hidroklorotiazid diberikan dari awal hingga akhir perlakuan dengan asumsi bahwa pada manusia obat hipertensi dikonsumsi seumur hidup.

Orientasi dilakukan terlebih dahulu sebelum masuk ke tahap penelitian. Orientasi dilakukan 2 kali guna mengetahui dosis dan lama waktu pemberian hidroklorotiazid untuk menimbulkan kondisi hiperglikemik. Orientasi I digunakan 5 ekor tikus putih jantan yang diberi hidroklorotiazid suspensi secara per oral 1 kali sehari dengan dosis yang berbeda tiap ekor (10-50 mg/kgBB sekali sehari). Dosis terkecil untuk orientasi dimulai dengan 10 mg/kgBB, karena dosis 10mg/kgBB merupakan dosis terendah untuk menurunkan tekanan darah pada tikus dengan efek samping hipokalemia ringan (Reungjui *et al*, 2007). Rentang dosis hidroklorotiazid yang biasanya digunakan pada penelitian sebelumnya adalah 3-80 mg/kg per hari (Webb RL *et al*, 1998).

Tabel 1 Data Orientasi I untuk Dosis Serta Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Tikus Putih Sebelum dan Setelah Pemberian Hidroklorotiazid

No. hewan uji	Dosis Hidroklorotiazid p.o (mg/kgBB)	Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	
		Sebelum Diberi Hidroklorotiazid	Setelah Diberi Hidroklorotiazid
I	10	123	130
II	20	132	137
III	30	92	134
IV	40	84	123
V	50	95	131



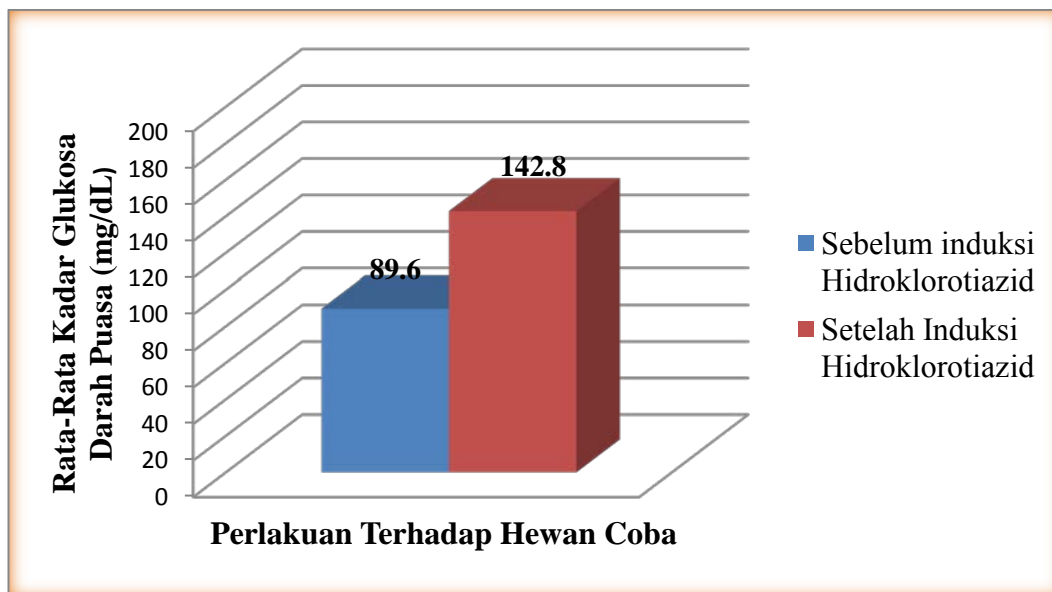
Gambar 1 Diagram Batang Hasil Orientasi I Kadar Glukosa Darah Tikus Sebelum dan Setelah Pemberian Hidroklorotiazid

Gambar 1 menunjukkan perbandingan kadar glukosa darah tikus dengan 5 dosis yang berbeda. Kemudian dipilih dosis yang menunjukkan kenaikan kadar glukosa darah tertinggi yaitu dosis 30 mg/kgBB untuk masuk ke tahap orientasi II.

Tahap orientasi II dilakukan untuk mengetahui lama pemberian hidroklorotiazid sehingga menimbulkan kondisi hiperglikemik pada tikus dengan dosis 30 mg/kgBB. Pada orientasi II menggunakan 5 ekor tikus putih jantan. Data orientasi II kadar glukosa darah tikus putih sebelum dan setelah diberi hidroklorotiazid sebagai berikut:

Tabel 2 Data Orientasi II untuk Dosis Hidroklorotiazid Serta Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Tikus Putih Sebelum dan Setelah Pemberian

Perlakuan	No. hewan uji	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)	
		Sebelum Perlakuan	Setelah Perlakuan
Diberi suspensi Hidroklorotiazid 30 mg/kg BB secara per oral	1	82	147
	2	88	155
	3	90	132
	4	94	140
	5	94	140
	Rata-rata	89,6	142,8
	± (1,96 x SD)	79,839-99,361	125,060-158,940



Gambar 2 Diagram Batang Hasil Orientasi II Kadar Glukosa Darah Tikus Sebelum dan Setelah Pemberian Hidroklorotiazid

Tabel 3 Analisis Perhitungan Statistika Data Orientasi II Dengan Metode t-berpasangan Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus Sebelum dan Setelah Pemberian Hidroklorotiazid p.o

Parameter	t	DF	Signifikan
Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL) (Sebelum Pemberian : Sesudah Pemberian)	-10.065	4	.001

Keterangan: Rata-rata kadar glukosa sebelum induksi dan setelah induksi hidroklorotiazid p.o berbeda bermakna dianalisis dengan uji t-berpasangan $\alpha=0,05$, signifikan $< 0,05$ ada perbedaan bermakna.

Berdasarkan tabel 3 dapat diketahui bahwa analisis perhitungan statistika dengan metode t-berpasangan hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa sebelum dan setelah diberi hidroklorotiazid pada kelompok orientasi II menunjukkan angka perbedaan bermakna. Hal ini membuktikan bahwa tikus putih yang digunakan sebagai hewan coba berada dalam keadaan yang sama sehingga dapat diberikan perlakuan lebih lanjut.

Berdasarkan hasil orientasi tersebut maka dapat diketahui bahwa hidroklorotiazid dapat menyebabkan keadaan hiperglikemik pada tikus putih jantan. Dalam penelitian ini waktu pemeriksaan kadar glukosa darah tahap orientasi II adalah 14 hari.

Batas atas untuk kadar glukosa darah puasa tikus menurut Wang Z *et al* (2010) adalah 7,5 mmol/L atau setara dengan 135 mg/dL. Peningkatan kadar

glukosa darah tikus diduga disebabkan oleh efek samping obat hidroklorotiazid. Hiperglikemik terjadi karena manifestasi dari efek hipokalemia yang ditimbulkan oleh hidroklorotiazid. Kondisi hipokalemia tersebut menurunkan jumlah insulin yang disekresi oleh pankreas, sehingga memicu terjadinya hiperglikemik (Brenner *et al.*, 2006).

Diuretik tiazid bekerja terutama pada segmen awal tubulus distal, yang menghambat reabsorpsi NaCl dengan terikat pada simporter yang berperan untuk kotransporter Na⁺/Cl⁻ elektronetral. Terjadi peningkatan ekskresi Cl⁻, Na⁺, dan disertai H₂O. Beban Na⁺ yang meningkat dalam tubulus distal menstimulasi pertukaran Na⁺ dengan K⁺ dan H⁺, meningkatkan sekresinya, dan menyebabkan hipokalemia (Neal. M.J, 2005). Berkurangnya jumlah kalium dalam tubuh (hipokalemia) menyebabkan saluran K_{ATP} tidak dapat menutup dan membran sel β hiperpolarisasi. Gagalnya sel β untuk berdepolarisasi mengakibatkan saluran Ca²⁺ tidak dapat membuka sehingga Ca²⁺ tidak bisa masuk ke dalam sel β pankreas untuk memicu pergerakan gelembung sekresi ke arah membran yang menyebabkan penurunan jumlah sekresi insulin, meningkatkan pengeluaran air seni dari tubuh sehingga volume air dalam tubuh akan menurun yang menyebabkan kadar glukosa darah meningkat.

Tahap selanjutnya yaitu tahap penelitian. Hewan coba dipuasakan terlebih dahulu selama 6-8 jam, kemudian masing-masing tikus diambil darahnya secara intrakardiak sebanyak 1 mL. Setelah itu hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol, Uji I, dan uji II.

Kelompok kontrol yaitu kelompok tikus putih jantan yang diberi hidroklorotiazid per oral dalam bentuk suspensi sebanyak 0,5 mL 1 kali sehari selama 14 hari. Selanjutnya hidroklorotiazid tetap diberikan bersama dengan terapi aquadem selama 7 hari.

Kelompok uji I yaitu kelompok tikus putih jantan yang diberi hidroklorotiazid p.o dalam bentuk suspensi 0,5 mL dan terapi jus buah jambu biji 1 g/tikus per oral 1 kali sehari sebanyak 3 mL selama 21 hari. Terapi jus buah jambu biji diberikan secara bersamaan dengan suspensi hidroklorotiazid dari awal hingga akhir perlakuan.

Kelompok uji II yaitu kelompok tikus putih jantan yang diberi hidroklorotiazid p.o dalam bentuk suspensi sebanyak 0,5 mL 1 kali sehari selama 14 hari. Kemudian pemberian hidroklorotiazid tetap dilanjutkan bersama dengan terapi jus buah jambu biji selama 7 hari. Setelah 21 hari masing-masing tikus pada tiap kelompok diambil darahnya secara intrakardiak dan diukur kadar glukosa darah puasa.

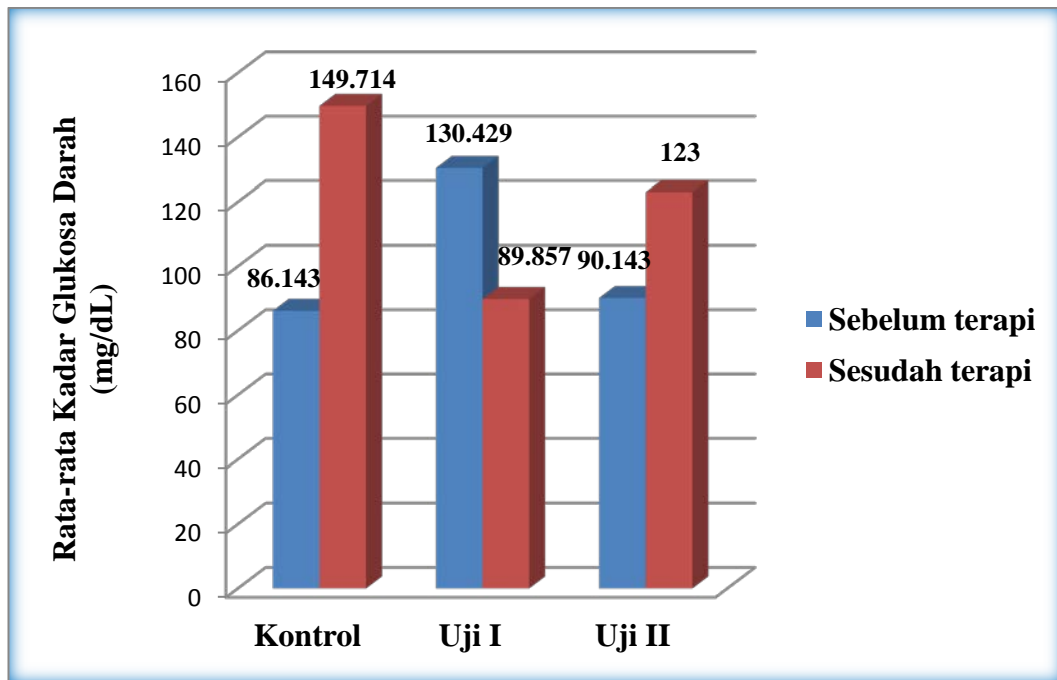
Tabel 4 Jadwal Pemberian Hidroklorotiazid dan Jus Buah Jambu Biji Pada Kelompok Kontrol, Uji 1, dan Uji 2

Hari	Kontrol (7 ekor tikus)	Uji 1 (7 ekor tikus)	Uji 2 (7 ekor tikus)
1	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
2	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
3	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
4	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
5	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
6	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
7	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
8	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
9	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
10	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
11	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
12	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
13	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
14	H.C.T	H.C.T + JB	H.C.T
15	H.C.T + aquadem	H.C.T + JB	H.C.T + JB
16	H.C.T + aquadem	H.C.T + JB	H.C.T + JB
17	H.C.T + aquadem	H.C.T + JB	H.C.T + JB
18	H.C.T + aquadem	H.C.T + JB	H.C.T + JB
19	H.C.T + aquadem	H.C.T + JB	H.C.T + JB
20	H.C.T + aquadem	H.C.T + JB	H.C.T + JB
21	H.C.T + aquadem	H.C.T + JB	H.C.T + JB
22	Diukur Kadar Glukosa Darah Puasa		

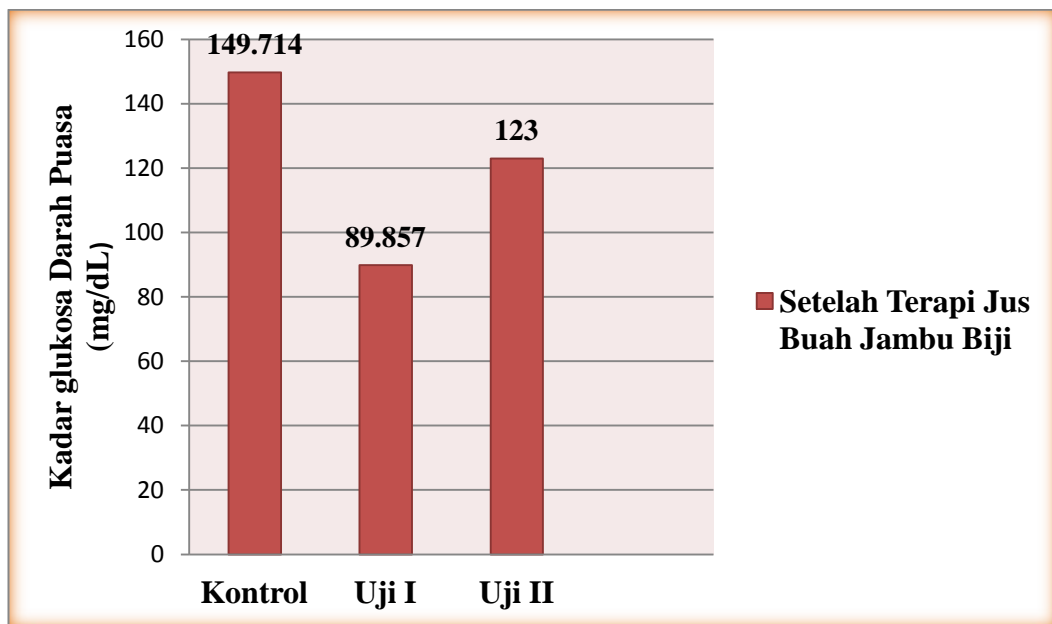
Keterangan: H.C.T = suspensi hidroklorotiazid; JB = Jus buah jambu biji

Tabel 5 Data Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Pada Kelompok Kontrol, Uji I, dan Uji II

Kelompok	No. Hewan Uji	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)	
		Sebelum Pemberian	Setelah Pemberian
K	1	77	147
	2	88	136
	3	82	164
	4	99	163
	5	93	141
	6	83	150
	7	81	147
	Rata-rata	86,143	149,714
	± (1,96 x SD)	71,112-101,174	129,165-170,263
Uji I	1	140	84
	2	139	81
	3	125	96
	4	132	97
	5	129	96
	6	120	86
	7	128	89
	Rata-rata	130,429	89,857
	± (1,96 x SD)	116,256-144,602	77,084-102,630
Uji II	1	94	106
	2	82	135
	3	95	123
	4	86	123
	5	91	129
	6	89	115
	7	94	130
	Rata-rata	90,143	123
	± (1,96 x SD)	80,713-99,573	103,696-142,304



Gambar 3 Diagram Batang Kadar Glukosa Darah Tikus Sebelum dan Setelah Pemberian Hidroklorotiazid dan Terapi Jus Buah Jambu Biji



Gambar 4 Diagram Batang Kadar Glukosa Darah Tikus Setelah Terapi Jus Buah Jambu Biji

Tabel 6 Analisis Perhitungan Statistika *One-way Anova* Data Kadar Glukosa Darah Puasa Kelompok Kontrol, Uji I, dan Uji II

Parameter	F	Signifikan
Kadar Glukosa Darah Puasa Antar Kelompok (Kontrol : Uji I : Uji II)	75.717	.000

Keterangan: Rata-rata kadar glukosa darah antar kelompok berbeda bermakna dianalisis dengan uji *One-way Anova* $\alpha=0,05$, signifikan $< 0,05$ ada perbedaan bermakna.

Berdasarkan tabel 4.6 dapat diketahui bahwa analisis perhitungan statistika dengan metode *One-way Anova* hasil pengukuran kadar glukosa darah terdapat perbedaan bermakna antara semua kelompok sebelum dan setelah diberi perlakuan yang ditandai dengan signifikansi $<0,05$.

Dari analisis uji LSD derajat kemaknaan 95%, didapat hasil sebagai berikut:

Tabel 7 Hasil Perhitungan Statistik Kadar Glukosa Darah Dengan Metode Multiple Comparisons (LSD)

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Sig
Kontrol	Uji I	.000
	Uji II	.000
Uji I	Kontrol	.000
	Uji II	.000
Uji II	Kontrol	.000
	Uji I	.000

Berdasarkan tabel 4.7 dapat diketahui adanya perbedaan bermakna pada tiap kelompok. Kelompok kontrol berbeda bermakna dengan kelompok uji I dan uji II. Kelompok Uji I berbeda bermakna dengan kelompok uji II.

Buah Jambu biji kaya akan kalium sehingga dapat mengganti kalium tubuh yang tereksresi bersama urin akibat pengaruh hidroklorotiazid. Menurut USDA 2010 dalam per 100 g buah jambu biji mengandung kalium sebanyak 417 mg (12%). Jambu biji juga dapat memperbaiki sel β pankreas dengan menurunkan apoptosis dan nekrosis, meningkatkan proliferasi sel β pankreas serta menurunkan kadar glukosa darah (Aladhiana, 2007). Jambu biji juga mengandung pektin, menimbulkan efek menguntungkan dalam diet penderita diabetes dengan memperlambat kecepatan penyerapan gula sederhana dan mencegah peninggian kadar glukosa darah setelah makan.

Apabila jus jambu biji diberikan dalam waktu yang bersamaan dengan hidroklorotiazid akan dapat memperbaiki efek samping hiperglikemik yang terjadi akibat efek samping obat hidroklorotiazid.

Kelompok uji I berbeda bermakna dengan kelompok uji II karena adanya perbedaan lama pemberian untuk terapi jus jambu biji pada kelompok uji I dan uji II. Pemberian jus jambu biji pada kelompok uji I dilakukan dari awal hingga akhir perlakuan (selama mengkonsumsi hidroklorotiazid), sedangkan untuk kelompok uji II diberikan setelah tikus menunjukkan kondisi patologis (hiperglikemik) selama 7 hari. Kelompok uji I (jus buah jambu biji diberikan selama 21 hari) menunjukkan kadar glukosa darah lebih rendah daripada kelompok uji II (jus buah jambu biji diberikan selama 7 hari).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan yang didapat:

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa jus buah jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) dapat memperbaiki kondisi hiperglikemik akibat efek samping hidroklorotiazid. Dosis jus buah jambu biji yang diberikan 1 g/tikus (berat badan tikus dewasa \pm 200 g) dan diberikan 1 kali setiap hari selama mengkonsumsi obat hidroklorotiazid lebih efektif untuk menjaga homeostatis tubuh daripada jus jambu biji yang diberikan setelah kondisi hiperglikemik terjadi.

Saran dari penelitian

1. Penelitian lebih lanjut jus jambu biji terhadap gangguan toleransi glukosa darah hewan uji dengan menggunakan induksi obat lain selain yang pernah digunakan (selain: alloxan, streptozotocin).
2. Penelitian lebih lanjut jus jambu biji sebagai antihiperglikemik menggunakan hewan coba yang lebih tinggi struktur anatominya, misal kelinci, marmot, dll.
3. Penelitian lebih lanjut jus jambu biji terhadap hewan coba yang mengalami penyakit komplikasi (Hipertensi disertai diabetes mellitus atau sindrom metabolik).

DAFTAR PUSTAKA

- Aladhiana C, Hanafi Fachrudu, Sundayani Lina, 2007, *Pengaruh Jus Jambu Biji (Psidium guajava Linn) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Rawat Jalan Di Kota Mataram*, (online), (<https://jurnalgiziprima.wordpress.com> diakses pada 22 Oktober 2012).
- American Diabetes Assosiation, 2012, *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, (Online), (<http://www.care.diabetesjournal.org>, diakses 21 Agustus 2012).
- Astawan Made 2008, *Psidium guajava*, (online) (<http://dhammacitta.org/forum/index.php?topic=6467.0>).
- Barry L, Carter, Paula T *et al*, 2008, *Thiazide-Induced Dysglycemia*, American Heart Assosiation (Online), (<http://hyper.ahajournals.org> diakses pada 3 September 2012), 52:30-36.
- Brenner GM, Stevens CW, 2006, *Pharmacology*, 2thed, Saunders Elsevier, Oklahoma, Philadelphia, 131-135, 384-395.
- British National Formulary (BNF 59th ed)*, 2010, Published by BMJ Published Group Ltd.
- Brunton LL, 2006, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Gaya Baru, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2007, *Pedoman Pengobatan Dasar Di Puskesmas*, (online), (<http://depkes.go.id>, diakses pada 13 Oktober 2012).
- Dipiro JT, Robert LT, Gary CY, Gary RM, Barbara GW, Posey LM, 2008, *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach*, 7th ed, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, 1205.
- European Heart Journal, 2007, *Guidelines for The Management of Arterial Hypertension*, (Online), (<http://www.escardio.org>, diakses pada 27 Agustus 2012), 1493-1494.
- Francisca Nancy, 2011, *Efek Jus Buah Jambu Biji (Psidium guajava Linn) Terhadap Berat Badan Penderita Obesitas*, Skripsi, Surabaya, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Funk JL, 2006, *Pathophysiology of Disease: Disorder of The Pancreas-An Introduction to Clinical Medicine*, McPhee SJ, Ganong WF (editor) , Lange Medical Book, New York.

- Gale EAM, Anderson JV, 2004, *Clinical Medicine 5th ed: Diabetes Mellitus an Other Disorder of Metabolism.*, Kumar P, Clark M (editor), WB Saunders, Edinburgh.
- Ganong William F, 2001, *Review of Medical Physiology: Human Physiology*, McGraw-Hill, New York.
- Gondokesumo Marisca Evalina, 2010, *Efek Ekstrak Bawang Sabrang (Eleutherine americana Merr.) Terhadap Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) Diabetes Mellitus Tipe 1*, Skripsi, Surabaya, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Herbarium Bandungense, 2010, *Klasifikasi Jambu Biji*, (online) (<http://www.bi.itb.ac.id/herbarium/index.php?c=herbs&view=detail&spid=207885>)
- Holland O B, Kuhnert L von, Campbell W B *et al*, *Synergistic Effect of Captopril With Hydrochlorothiazide for The Treatment of Low-renin Hypertensive Black Patiens*, 1983, American Heart Assosiation, 5: 235-239, (online) (<http://hyper.ahajournal.org> diakses pada 5 Oktober 2012).
- Jordan Ahmad, 2010, *Aneka Buah dan Khasiatnya*, Aulia Publishing, Kyapyak, Sleman.
- Katzung BG, Trevor AJ, 2005, *Pharmacology: Examination an Broad Review*, 7th ed., Lange Medical Book, New York.
- Katzung BG, Trevor AJ, 2007, *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th ed, The McGraw-Hill Companies. Inc.
- Lucie Widowati, B Dzulkarnain, Sa'roni, 1997, *Tanaman Obat Untuk Diabetes Mellitus*, Cermin Dunia Kedokteran, No 116: 53-60 (online) (<http://isjd.pdii.lipi.go.id> diases pada 5 Juli 2012).
- Marounek et al, 2006, *Physiologycal Research, Effect of Pectin and Amidated Pectin on Cholesterol Diet*, Institute of Phisiology , V.V.I, Academy of Sciences of The Czech Republic, Prague, Czech republic, <http://www.biomedca.cz>.
- McEvoy GK, Snow EK, Kester L, Welsh Oh, 2008, *AHFS Drug Information*, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, 2781-2784.
- Moningkey, S.I., 2000, *Epidemiologi Diabetes Melitus dan Pengendaliannya*, Jurnal Kedokteran dan Farmasi Medika.
- Neal MJ, 2006, *Medical Pharmacology at a Glance*, 5th ed, Graphcraft Ltd, Hongkong.
- Novayanthi Ni Made Indra, 2009, *Efektivitas Kombinasi Rebusan Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav.) dan Biji Mahoni (Swie macrophylla King) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Hiperglikemia*, Skripsi, Universitas Surabaya, Surabaya.
- Reid L John, Rubin Peter C, Komala Sugiat0, 2008, *Lecture Notes On Clinical Pharmacology*, EGC, Jakarta.
- Rengjui Sirirat, Roncal Carlos A, Mu Wei *et al*, 2007, *Thiazide Diuretics Exacerbate Fructose-Induced Metabolic Syndrome*, (online), (<http://www.jasn.org> diakses pada 21 September 2012).

- Rowe SC, Sheskey PJ, Owen SC, 2006, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 5th ed, The Pharmaceutical Press, London.
- Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, 2008, *Formularium Rumah Sakit Umum Dokter Soetomo 2008*, Surabaya.
- Schmit Gery, Lepper Hans, Heidrich Michael, *Pharmacarsd: Lernkartensystem Pharmacologie Und Toxikologie, Farmakologi dan Toksikologi Edisi 3*, Terjemahan Oleh Luki Setiadi, 2009, Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran: EGC.
- Stevanie Debby, 2009, *Efek Jus Buah Buncis (Phaseolus vulgaris Linn.) Terhadap Tikus Putih Jantan Diabetes Akibat Induksi Alloxan*, Skripsi, Fakultas Farmasi Surabaya, Surabaya.
- Sweetman Sean C, 2009, *Martindale: The Complete Drug Reference* 36th ed, Pharmaceutical Press, London.
- Wang Z, Yang Y, Xiang X et al, 2010, *Estimation of the Normal Range of Blood Glucose in Rats*.
- Webb RL, Navarette AE, Davis S, *Effects of Valsartan and Hydrochlorothiazide Alone and Combination on Blood Pressure and Heart Rate In Conscious-Telemetered Hypersensitive Rats (SHR)*, *Am J Hypertens* 11: 59-65, 199.
- Wirahkusumah ES, 2007, *Jus Buah dan Sayuran*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Lucia EW, 2009, *Eksperimen Farmakologik: Orientasi Preklinik Pada Hewan*, Surabaya.
- Lucia EW, 2010, *Aksi Obat Basis Farmakologi Klinik*, Surabaya.
- World Health Organization, 2006, *Country and Regional Data*, (online), (<http://www.who.int> diakses pada 1 September 2012).
- Tjokoprawiro, Askandar, 2003, *Diabetes Mellitus Klasifikasi, Diagnosis dan Terapi*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Tjay Tan Hoan & Raharja Kirana, 2007, *Obat-Obat Penting Edisi IV*, PT Gramedia, Jakarta.
- Pengurus Besar Perkumpulan Endrokrinologi Indonesia (PB.PERKENI), 2006, *Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*.
- Prahasta A. Soedarya, 2010, *Agrobisnis Guava (Jambu Batu)*, CV Pustaka Grafika, Bandung.
- Putri Ni Ketut Suwedarmi, 2010, *Pengaruh Deksamethason Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Tikus DM Akibat Alloxan*, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya.
- United States Department of Agriculture Nutrient Database, 2010, *Guava Fruit Nutrition Facts*, (online) (<http://www.nutrition-and-you.com> diakses pada 1 Oktober 2012).