EFEK EKSTRAK BIJI BUAH PINANG TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Dewi Antaryani, Joni Tandi, Ronaldy Nobertson
[1]Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
Email : dewiantaryami28@gmail.com

ABSTRACT

This study aims to determine the effect of Areca nut ethanol extract and the effect of multilevel doses on pancreatic β cell regeneration in white male rats induced by streptozotocin. This study was a laboratory experimental study using 30 animal rats which was divided into 6 groups, each group consisting of 5 rats with group details as follows : group 1 (normal control), group 2 (pain control) given Na CMC 0 suspension, 5% b / v, group 3 (positive control) was given a glibenclamide dose of 0.45 mg / kg BW, groups of 4.5 and 6 were each given Areca Seed extract doses of 250, 500, and 750 mg / kg BW per oral for 21 consecutive days. The description of the level of pancreatic histopathological damage was observed by HE staining using microscope 400x magnification. The results showed that areca: there were alkaloid metabolites, flavonoids, saponins, tannins and polyphenols in the ethanol extract of areca nut seeds; ethanol extract of betel nut seeds has an effect on regeneration of pancreatic β cells with an effective doses of 750 mg / kg BW, and the administration of ethanol extract of areca seeds at doses of 250 and 500 mg / kg BW does not have maximum effect on pancreatic β cell regeneration of male white mice induced by streptozotocin.

Keywords *: Diabetes, Areca nut, histopathology, pancreas.*

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol Biji Buah Pinangdan pengaruh efek dosis bertingkat ekstrak etanol biji buah pinang terhada pregenerasi sel β pancreas tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium dengan menggunakan hewan uji sebanyak 30 ekor tikus dibagi menjadi 6 kelompok, tiap kelompok terdiri atas 5 ekor tikus dengan rincian kelompok sebagai berikut kelompok 1 (kontrol normal), kelompok 2 (kontrol sakit) diberi suspensi Na CMC 0,5% b/v, kelompok 3 (kontrol positif) diberi glibenklamid dosis 0,45 mg/Kg BB, kelompok 4,5 dan 6 masing-masing diberikan ekstrak Biji Buah Pinang dosis 250, 500, dan 750 mg/kg BB per oral selama 21 hari berturut-turut. Gambaran tingkat kerusakan histopatologi pancreas diamati dengan pewarnaan HE menggunakan mikroskop Olympus Cx-21 perbesaran 400x. Hasil penelitian menunjukkan : terdapat senyawa metabolit alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan polifenol pada ekstrak etanol biji buah pinang.; pemberian ekstrak etanol biji buah pinang memiliki efek terhadap regenerasi sel β pancreas dengan dosis efektif 750 mg/kg BB, dan pemberian ekstrak etanol biji buah pinang pada dosis 250 dan 500 mg/kg BB tidak memberikan efek maksimal terhadap regenerasi sel β pancreas tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin.

Kata Kunci : Diabetes, Biji buah pinang, histopatologi, pankreas.

Pendahuluan

Pankreas keadaan normal, ada sekitar satu juta pulau Langerhans yang tersebar di pankreas manusia, Pulau langerhans menempati 20% volume panjreas (Riduan, janita, ria. 2015). Perubahan histopatologis pulau Langerhans dapat terjadi secara kuantitatif, seperti pengurangan jumlah atau ukuran, maupun secara kualitatif, seperti terjadi nekrosis, atropi (pengecilan sel), dan fibrinosis (jaringan-jaringan sel yang rusak) (Suarsana, I.N., B.P. 2010). Histopatologi cabang biologi yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan dalam hubungannya dengan penyakit. Histopatologi sangat penting dalam kaitan dengan diagnosis penyakit karena salah satu pertimbangan dalam penegakan diagnosis adalah melalui hasil pengamatan terhadap jaringan yang diduga terganggu. Analisis kondisi organ atau jaringan dengan pengamatan terhadap perubahan morfologi, struktur dan indikasi kerusakan/infeksi/mutasi lainnya akibat pengaruh penyakit, bahan toksik atau proses mutagenisis lainnya (Mp, Harjana, Tri. 2011).

Asal usul tanaman pinang (Areca catechu L.) hingga saat ini belum diketahui dengan pasti. Kuat dugaan bahwa tanaman ini adalah tanaman asli Asia Selatan. Penyebarannya meliputi Asia Selatan, Asia Tenggara, serta beberapa pulau di Laut Pasifik. Spesies terbesar dari tanaman ini terdapat di Semenanjung Malaya (Malay-Archipelago), Filipina dan Kepulauan Hindia Timur (East Indies Island). Pola penyebaran spesies Areca di Indonesia terutama di Malaya, Kalimantan dan Sulawesi yang terdiri dari 24 spesies. Kelompok Hindia Timur merupakan pusat keragaman tanaman pinang terbesar (Bavappa et al., 1988).

Penelitian sebelumnya tentang biji buah pinang *(Areca catechu .L)*menunjukkan kemampuan memiliki efek menurunkan kadar gula darah tikus pada dosis 250 mg/kg BB tikus (Kavitha. 2013) penelitian lain menyatakan bahwa ekstrak pinang pada dosis 500 mg/kg BB memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi streptozotocin (Ignacimuthu S dkk 2014). Penelitian lain juga menyatakan bahwa aktivitas maksimum antihiperglikemia ditunjukan oleh 400 mg/kg BB ekstrak daun dan batang pinang yang diinduksi serum glukosa (Shirin A. 2014)

Berdasarkan penelitian tersebut maka kami melakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan variasi dosis yaitu ekstrak biji buah pinang dosis 250mg/kg BB, 500mg/kg BB, dan 750mg/kg BB untuk mengetahui apakah ekstrak biji buah pinang *(Areca catechu .L)* mempunyai efek antidiabetes secara in vivo dan bagaimana gambaran

histopatologi pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus)* yang diinduksi streptozotocin.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak etanol biji buah pinang (*Areca Catechu L*), mengetahui efek pemberian ekstrak etanol biji buah pinang (*Areca Catechu L)* terhadap regenerasi sel β pancreas yang dilihat dari gambaran histopatologi pancreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Streptozotocin dan mengetahui perbedaan efek pemberian dosis bertingkat ekstrak biji buah pinang (*Areca Catechu L)* terhadap regenerasi sel β pancreas yang dilihat dari gambaran histopatologi pancreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Streptozotocin.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan

Biji buah pinang (*Areca catechu* .L), yang diperoleh dari Kota Rantepao kabupaten Tanah Toraja Utara Provinsi Sulawesi Selatan, Tikus putih jantan galur wistar, Aquadest, aluminium foil, amoniak, asam klorida pekat P, asam klorida 2N, asam sulfat, etanol 96%, kertas saring, kloroform, eter, larutan FeCl3, larutan NACL 10%, Na-CMC, pereaksi dragendorff, pereaksi *Lieberman-bunchard*, serbuk magnesium P, streptozotocin, tablet glibenklamid 5 mg, tissue.

Alat

Alat bedah, Ayakan mesh 40, Batang pengaduk, Bejana maserasi, Blender (*National*), Cawan porselin, Corong kaca (*Pyrex*), Corong, pisah (*Pyrex*), *Embedding center,* Erlenmeyer (*Pyrex*), *Floatation bath,* Gunting, Gelas kimia (*Pyrex*), Gelas ukur (*Pyrex*), Glukometer, (*Accu chek* Performa), Glukotest strip test (*Accu chek* Performa), Kandang hewan uji, Keranjang *tissue processor,* Labu ukur (*Pyrex*), Mikrotom putar, Mikroskop, Mortir dan stamper, Penangas air (*Denville*), Pengasah pisau mikrotom, Pisau mikrotom, Pinset, Pipet tetes, *Rotary vacum evaporator, Slide staining racks,* Sonde oral 3 ml *(Terumo Syringe),* Spuit injeksi 3 ml *(Terumo Syringe),* Spot plates, Tabung reaksi (*Pyrex*), Tempat pemotongan jaringan basah, Timbangan gram, Timbangan analitik(*Ohaus*), Timbangan hewan uji.

Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Buah Pinang

Serbuk simplisia diekstraksi secara maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Serbuk simplisia ditimbang sebanyak 500 gram lalu dimasukkan ke dalam bejana maserasi dengan menggunakan pelarut etanol sebanyak 5 L, ditutup, lalu dibiarkan selama 3x24 jam terlindung dari cahaya sambil

sesekali diaduk. Ekstrak disaring menggunakan kertas saring lalu diperoleh filtrat.Ekstrak diuapkan menggunakan Rotavapor pada suhu 70^{o}C dan dilanjutkan dengan pengentalan yang dilakukan dengan menggunakan *waterbath* dengan suhu 60^{o}C sampai menjadi ekstrak kental yang bertujuan untuk mendapatkan ekstrak yang bebas pelarut.

Pembuatan larutan Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) 0,24 gram dilarutkan menggunakan *citrate buffred saline dengan* pH 4,5 hingga 100 ml, lalu diinduksi pada tikus melalui intraperitoneal (ip).Dosis Streptozotocin yakni 30mg/kg BB.

Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan, sebanyak 30 ekor yang dibagi dalam 6 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus.

Pengujian Histologi Pankreas

Tikus putih jantan dipuasakan selama 16 jam dan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah awal, hasilnya adalah 68,2 mg/dL – 72,2 mg/dL, hasil tersebut dinyatakan normal karena berada dalam rentang 50 – 135 mg/dL. Setelah dipuasakan tikus diinduksi dengan streptozotocin. Hari ke-7 setelah induksi kadar glukosa darah diperiksa kembali, diperoleh kadar glukosa darah dengan nilai rata-rata 150,8 mg/dL – 165,8 mg/dL, hal ini menunjukkan bahwa tikus telah mengalami hiperglikemia karena melebihi 200 mg/dL. Kemudian memberi perlakuan selama 21 hari berturut-turut. Kontrol sakit (kelompok II) diberikan Na CMC 0,5%. Kontrol positif (kelompok III) diberikan suspensi glibenklamid. Kelompok uji diberikan ekstrak biji buah pinang dengan dosis masing-masing 250 mg/kgBB (kelompok IV), 500 mg/kgBB (kelompok V) dan 750 mg/kgBB (kelompok VI). Kemudian pada hari ke-28 kadar glukosa darah tikus diukur kembali dan dilakukan pembedahan pada hari yang sama. Tikus yang telah dibedah kemudian diambil organ pankreasnya untuk selanjutnya dibuat preparat histopatologi pankreas dengan pewarnaan HE dan diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x.

Analisis Data

Data hasil pemeriksaan mikroskopis yang diperoleh berupa data skoring gambaran histopatologi Pankreas tikus putih selanjutnya dianalisis menggunakan uji *Kruskall Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan diantara perlakuan. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program software SPSS 23.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Uji FitokimiaEkstrak Biji Buah Pinang

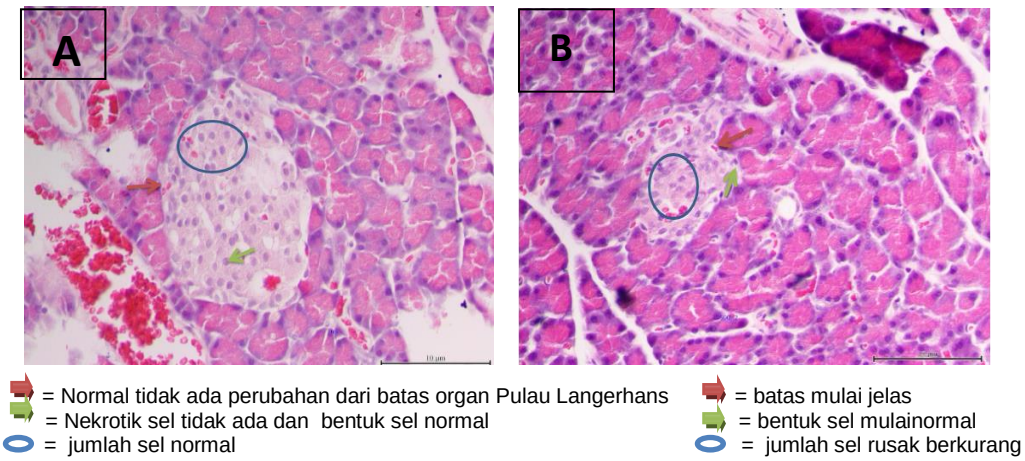
Pengujian	Hasil
Uji Flavonoid	+
Uji Polifenol	+
Uji Saponin	+
Uji Alkaloid	+
Uji Tanin	+
Uji Triterpenoid	-

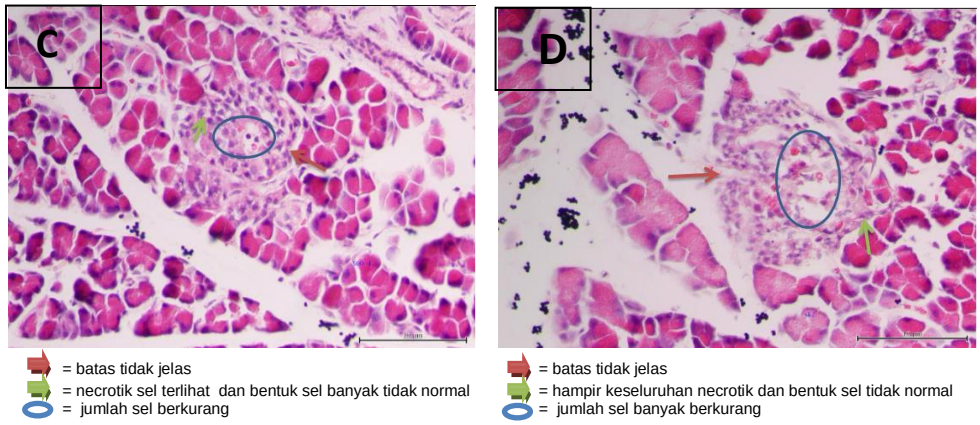
Keterangan :
(+) : mengandung golongan senyawa yang diuji
(-) : Tidak mengandung senyawa yang diuji

Tabel 2. Data Hasil Skoring Tingkat Kerusakan Pankreas H-28

Tikus	Data Skoring Tingkat Kerusakan Pankreas					
	Kontrol Normal	Kontrol Sakit	Kontrol Positif (Glibenklamid)	Dosis 250 mg/kg BB	Dosis 500 mg/kg BB	Dosis 300 mg/kg BB
1	0	4	2	3	2	2
2	0	4	2	3	2	2
3	0	4	2	3	2	2
4	0	4	2	3	2	2
5	0	3	2	3	3	3
Rata-Rata	**0**	**3,8**	**2**	**3**	**2,8**	**2,2**

Keterangan : **Skor 0** : normal tidak ada perubahan dari batas organ Pulau Langerhans , jumlah sel normal, nekrotik sel tidak ada dan bentuk sel normal. **Skor 2** :dimana batas organ pulau langerhans lebih jelas, jumlah sel yang rusak berkurang, dan bentuk sel mulai normal. **Skor 3** : batas tidak jelas, jumlah sel berkurang, necrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal. **Skor 4** : batas sangat tidak jelas, jumlah sel banyak berkurang dan hampir keseluruhan necrotik dan bentuk sel tidak normal.





(A. Skor 0 B. Skor 2 C. Skor 3 D. Skor 4)
Gambar 1. Histologi Jaringan Pankreas Tikus Dengan Pewarnaan HE dengan Perbesaran 400x

PEMBAHASAN

Hasil pengamatan preparat histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin dan pemberian ekstrak biji buah pinang dosis 250, 500, dan 750 mg/kg BB selama 21 hari menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Pada tabel 2 diperoleh rata-rata tingkat kerusakan pankreas tikus yaitu kontrol normal (0), kontrol negatif (3,8), kontrol positif (2), dosis 250 mg/kg BB (3), dosis 500 mg/kg BB (2,8), dan dosis 750 mg/kg BB (2,2). Pada tabel tersebut dapat dilihat bahwa kontrol negatif mengalami tingkat kerusakan paling tinggi di antara semua kelompok perlakuan.

Hasil pengamatan gambaran histopatologi pankreas skor 0 terlihat normal tidak ada perubahan dari batas organ Pulau Langerhans , jumlah sel normal, nekrotik sel tidak ada dan bentuk sel normal, dapat dilihat pada gambar A, pada gambar B nilai skornya 2 dimana batas organ pulau langerhans lebih jelas, jumlah sel yang rusak berkurang, dan bentuk sel mulai normal. Pada gambar C nilai skornya 3 dimana batas organ pulau langerhans tidak jelas, jumlah sel berkurang, necrotik sel terlihat dan bentuk sel banyak tidak normal. Pada gambar D nilai skornya 4 dimanabatas organ pulau langerhans sangat tidak jelas, jumlah sel banyak berkurang dan hampir keseluruhan necrotik dan bentuk sel tidak normal.

Hasil pengamatan kontrol negatif tikus yang diinduksi streptozotocin nampak terjadi nekrosis yang sangat parah dimana batas organ pulau langerhans sangat tidak jelas, jumlah sel banyak yang berkurang, hampir keseluruhan sel necrotik dan perubahan struktur sel tidak normal. Hal ini berarti bahwa streptozotocin mampu merusak sel-sel pada pulau langerhans khususnya sel beta pankreas sebagai penghasil insulin. Streptozotocin memasuki sel β melalui transporter glukosa (GLUT 2) dan menyebabkan

alkilasi DNA. Kerusakan DNA menginduksi aktivasi *poly ADP-rybosylation,* yang menyebabkan deplesi NAD+ dan ATP seluler. Selanjutnya, streptozotocin membebaskan banyak zat toksik dari nitric oksid yang menghambat aktivitas aconitase dan berperan pada kerusakan DNA, yang pada akhirnya terjadi apoptosis dan nekrosis sel β (Szkuldeski T, 2001).

Itoh N *et al,* 1993 membuktikan adanya infiltrasi sel-sel mononuklear ke dalam pulau Langerhans (insulitis) pada gambaran histologi pankreas pasien diabetes mellitus bergantung insulin, dimana infiltrate radang terutama terdiri dari sel T. Sel T pada awalnya menyebabkan sedikit kerusakan pada sel β pankreas, yang selanjutnya menginisiasi terjadinya proses radang dengan atau tanpa sekresi sitokin untuk mengaktifkan sel T lainnya, dan menyebabkan kerusakan total sel β untuk kemudian menyebabkan diabetes (Itoh N *et al*, 1993; Visser J *et al*, 2003).

Hasil pengamatan kontrol positif tikus yang diberi terapi obat glibenklamid menunjukkan adanya perubahan kondisi batas organ pulau langerhans lebih jelas, jumlah dan bentuk sel yang rusak mulai normal.Glibenklamid termasuk dalam golongan sulfonilurea yang mempunyai aksi terutama pada sel langerhans pankreas. Obat ini beraksi secara pankreatik dengan menstimulasi sel β langerhans pankreas untuk mensekresi insulin (Nugroho, 2012). Glibenklamid digunakan sebagai kontrol positif karena golongan ini disebut sebagai insulin *secretogogues,* kerjanya menstimulasi sekresi insulin dari granul sel sel β Langerhans pankreas. Rangsangannya melalui interaksi dengan *ATP - sensitive* K *channel* pada membran sel-sel β yang menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Dengan membukanyakanal Ca maka ion Ca^{++} akan masuk ke sel B menstimulasi granul yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan peptida-Ca. Hal ini juga disebabkan karena glibenklamid dapat meningkatkan pelepasan insulin dan menstimulasi pelepasan GLUT 4 pada tikus DM tipe 1 yang diinduksi STZ sehingga GLUT 4 dapat menuju ke jaringan otot, adiposa dan hati sehingga mampu menurunkan kadar 8-OHdG (Elmali E *et al*.,2004).

Hasil pengamatan tikus yang diberi terapi ekstrak biji buah pinang dosis 250, 500, 750 mg/kg BB menunjukan adanya pemulihan pada batas organ pulau langerhans, jumlah dan bentuk sel. Hal ini dapat dikaitkan dengan kemampuan biji buah pinang yang memiliki kandungan senyawa salah satunya alkaloid. Sistem klasifikasi alkaloid yag paling banyak diterima adalah klasifikasi menurut

Hegnaver Ordell. Menurutnya alkaloid dikelompokkan menjadi (a) alkaloid sesungguhnya, (b) proto alkaloid, dan (c) pseudo alkaloid.Alkaloid dipercaya mempunyai kemampuan meregenerasi sel β pankreas yang rusak. Aktivitas antioksidanmampu menangkap radikal bebas yang menyebabkan perbaikan pada kerusakan sel βpancreas penyebab DM. Dengan adanya perbaikan pada jaringan pankreas, maka terjadi peningkatan jumlah insulin didalam tubuh sehingga glukosa darah akan masuk ke dalam sel sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah dalam tubuh.

Berdasarkan hasil analisis Mann-whitney menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan pada gambaran histopatologi pankreas tikus dari masing-masing kelompok perlakuan ($p<0,05$) yaitu kelompok kontrol normal berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif, kontrol negatif, dosis 250, 500 dan 750 mg/kg BB ($p<0,05$). Kelompok kontrol negatif berbeda signifikan dengan kontrol normal kontrol positif, dosis 250, 500 dan 750 mg/kg BB ($p<0,05$). Kelompok kontrol positif berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal, kontrol negatif, dosis 250 dan 500 mg/kg BB ($p<0,05$) tetapi berbeda tidak signifikan dengan dosis 750 mg/kg BB ($p>0,05$). Dosis 250 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif, kontrol normal, kontrol positif dan dosis 750 mg/kg BB ($p<0,05$) tetapi berbeda signifikan dengan dosis 500 mg/kg BB ($p>0,05$). Dosis 500 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif ($p<0,05$) tetapi berbeda tidak signifikan dengan dosis 250 dan 750 mg/kg BB ($p>0,05$). Dosis 750 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol normal, kontrol negatif, dosis 250 mg/kg BB ($p<0,05$) tetapi berbeda signifikan dengan kontrol positif dan dosis 750 mg/kg BB ($p>0,05$).

Berdasarkan hasil pengamatan preparat histopatologi pankreas tikus dan analisis yang dilakukan, terbukti bahwa pemberian ekstrak biji buah pinang mempunyai efek terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin. Ditinjau dari pemberian ekstrak biji buah pinang pada dosis 250, 500, dan 750 mg/kg BB sudah memberikan efek terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus, tetapi pada dosis 250 dan 500 mg/kg BB efek yang diberikan tidak teralu baik dibandingkan dengan dosis 750 mg/kg BB yang memberikan efek lebih baik. Hal ini karena dalam dosis tersebut zat aktif yang terkandung dalam ekstrak biji buah pinang lebih banyak sehingga kerusakan yang terjadi semakin membaik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasi lpenelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa, ekstrak etanol biji buah pinang (Areca catechu L) memiliki senyawa metabolit sekunderyaitu alkaloid, flavonoid, tanin, saponin dan polifenol, ekstrak etanol biji buah pinang (Areca catechu L) memberikan efek terhadap regenerasi sel β pankreas yang dilihat dari gambaran histopatologi pancreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Streptozotocin. ekstrak etanol biji buah pinang (Areca catechu L) pada pemberian dosis bertingkat member efek terhadap regenerasi sel β pancreas yang dilihat dari gambaran histopatologi pancreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Streptozotocin.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk pemisahan senyawa aktif ekstrak biji buah pinang sehingga dapat diketahui mekanisme kerjanya untuk meregenerasi sel β pancreas .

DAFTAR PUSTAKA

Abdulghani, M.A.O. 2014. *Potential Antidiabetic Activity of Plantago Major Leaves Extract in Streptozotocin induced Diabeti Rats*. Research Journal of Pharmaceutical, Biologi and Chemical Sciences Vol 5 No 2.

American Diabetes Assosiation (ADA). 2013 *Standards of Medical Care In Diabetes. D*iabetes care volume 36 supplement 1 hal. 1

Bergman Ronald A, Afifi Adel K and Miyauchi Ryosuke. 2000. P*ankreas*, Anatomy Atlases, A Digital Library of Anatomy Information. Hal 68-71

Depkes RI. 1989. Materia Medika Indonesia.Jilid V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal.549-553.

Fachraniah, 2012, *Ekstraksi Antioksidan Dari Daun Kari*.Alumni TehnikKimia. Poli Tehnik Negri Lhokseumawe. Hal 39

Gunawan D. Mulyani S. 2004.*Ilmu Obat Alam Farmakognosi* Jilid I. Penebar Suadaya. Jakarta. Hal 13

Harbone, J.B. 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern*

Menganalisis Tumbuhan. Institut Teknologi Bandung (ITB). Bandung. Hal 56-70

Harborne JB. 1996. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Padmawinata K, Soediro I, Penerjemah.

Bandung: ITB Press. Terjemahan dari: Phytochemical Methods. Hal 3.

Hostettmann, K., dkk. 1986. *Cara Kromatografi Preparatif, Penggunaan Pada Isolasi Senyawa Alam*. Terjemahan Prof. Dr. Kosasih Padmawinata.

Tandi Joni., Wulandari, A., &Asrifa. (2017). Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (Basella Alba L) Terhadap Kadar

Kreatinin,Ureum dan Deskripsi Histopatologi Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus) Diabetes Yang diinduksi Streptozotocin, Jurnal Farmasi Gelenika, 1 – 10

Tandi, J., Jong Amelia., Gusti Ayu., Irwan.2017. Effect of Etanhol Extract of Kenikir (Cosmos caudatus Kunth.) Leaves in Blood Glucose, Cholesterol and Toward Histopathology Pancreas Description In Male White Rats (Rattus Norvegicus). The Second International Seminar and Expo on Jamu.Hal 42