UJI EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* Kunth) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) DIABETES HIPERKOLESTROLEMIA

Irwan[1], Niluh Puspita Dewi[1], Sri Mulyani[2]

[1]Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
[2]Jurusan Kimia, Fakultas FKIP, UNTAD Palu
Email : jonitandi757@yahoo.com

ABSTRACT

The aim of this research is to know the effect of ethanol extract of kenikir leaf (Cosmos caudatus Kunth) to the histopathology of pancreas white rat induced high-fat feed and streptozotocin. The sample used in this study amounted to 30 rats divided into six treatment groups. Group 1 (normal control) and group 2 (sick dick) were given a 0.5% w / v Na-CMC suspension; Group 3 was given metformin 45 mg / kgBW orally. Groups 4, 5 and 6 were each given a dose of 100, 200 and 400 mg / kgBW orally daily for 14 days. On the 49th day all the mice were turned off and the pancreas was taken for subsequent histopathologic preparation with eosin hematoxylin (HE) staining. Histopathologic changes were examined using the light microscope Leica DM 200 with 400x magnification. Data of histopathology observation in the form of scoring data were analyzed by Kruskal-wallis test to see if there were any differences between groups. The results showed that the extract of ethanol leaves thought dosing of 400 mg / kgBW had better effect on histopathology picture of pancreas of male white rat (Rattus norvegicus

Keywords*: Ethanol Extracts of the leaves marigolds, Diabetes Hiperkolestrolemia, Histopathology, Pancreas*

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih yang diinduksi pakan tinggi lemak dan streptozotocin. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor tikus yang dibagi menjadi enam kelompok perlakuan. Kelompok 1 (kontrol normal) dan kelompok 2 (kontol sakit) diberi suspensi Na-CMC 0,5% b/v; kelompok 3 diberi metformin 45 mg/kgBB per oral. Kelompok 4, 5 dan 6 masing-masing diberikan dosis 100, 200 dan 400 mg/kgBB secara oral tiap hari selama 14 hari. Pada hari ke 49 semua tikus dimatikan dan pankreasnya diambil untuk selanjutnya dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan hematoksilin eosin (HE). Perubahan histopatologi diperiksa menggunakan mikroskop cahaya *Leica* DM 200 dengan perbesaran 400x. Data hasil pengamatan histopatologi berupa data skoring dianalisis dengan uji Kruskal-wallis untuk melihat apakah terdapat perbedaan tiap kelompok. Hasil penelitian menujukan bahwa ekstrak etanol daun kenikir pemberian dosis 400 mg/kgBB memiliki efek lebih baik pada gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)

Kata Kunci : Ekstrak Etanol dari daun kenikir , Diabetes Hiperkolesrtolemia, Histopatologi, Pankreas

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) akibat pengaturan homeostasis glukosa tidak berjalan sempurna. Penyakit diabetes melitus terbagi atas 2 jenis yaitu diabetes tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1 atau *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM) ditandai dengan sistem imun tubuh yang menghancurkan sel-sel β pankreas, sehingga sel β tidak mampu memproduksi hormon insulin yang berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa darah. Diabetes tipe 2 atau *non-insulin-dependent diabetes mellitus* (NIDDM) diawali dengan kondisi resistensi insulin yang merupakan menurunnya sensitifitas reseptor insulin pada hati, jaringan otot, dan jaringan adiposa sehingga hormon insulin tidak dipergunakan sebagaimana mestinya. Oleh karena kebutuhan insulin yang meningkat, pankreas berusaha memproduksi insulin dalam jumlah lebih (Ridwan, dkk. 2012).

Pada penderita DM biasanya juga terjadi peningkatan asam lemak bebas dalam darah dan kadar asam lemak bebas sejalan dengan naik turunnya kadar glukosa dalam darah. Dengan adanya kadar asam lemak bebas yang tinggi dalam darah, maka dapat mengurangi sensitivitas jaringan terhadap insulin sehingga salah satu penyebab DM adalah kelainan metabolisme lemak yang berakibat tingginya kadar asam lemak bebas dalam darah. Pada penderita DM sering juga didapati kadar kolesterol dalam darahnya tinggi (hiperkolesterolemia) (Inawati, dkk. 2006). Peningkatan kolesterol merupakan akibat penurunan pemecahan lemak yang terjadi karena penurunan aktivitas enzim-enzim pemecah lemak yang kerjanya dipengaruhi oleh hormon insulin (Rindi, dkk. 2009). Bila insulin tidak ada maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, Insulin adalah suatu zat atau hormon yang dihasilkan oleh sel beta pada pankreas (Aisyatussoffi, dkk. 2013). Pankreas merupakan organ kelenjar penting dalam tubuh yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin (Samsuri, dkk. 2015) Endokrin pankreas (Pulau Langerhans*)* tersebar di seluruh pankreas. Bagian pulau Langerhans, terdiri dari Sel α, Sel β, dan Sel δ. Sel β mencakup kira-kira 60% dari semua sel, terletak terutama di tengah dari setiap pulau dan mensekresikan insulin. Hormon insulin mempunyai peran utama dalam mengatur kadar glukosa darah.

Perubahan histopatologis pulau Langerhans dapat terjadi secara kuantitatif, seperti pengurangan jumlah atau ukuran, maupun secara kualitatif, seperti terjadi nekrosis, atropi (pengecilan sel), dan fibrinosis yang disebabkan oleh diabetes melitus.

Salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan dan berkhasiat sebagai obat adalah kenikir. Tanaman kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) merupakan salah satu sayuran yang sering dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia. Studi mengenai kandungan senyawa fitokimia daun kenikir yang diekstrak menggunakan etanol dan pelarut lain menunjukkan adanya senyawa aktif flavonoid, saponin, terpenoid, alkaloid, tanin dan minyak atsiri (Rasdi, *et al*. 2010). Daun kenikir memiliki kapasitas antioksidan yang tinggi setara dengan kapasitas antioksidan 2400 mg asam *L-askorbat acid equivalent antioxidant capacity* (AEAC) per 100 g berat segar (Shui, *et al*. 2005). Daun kenikir segar mengandung total fenol 1,52 mg GAE/g dan kadar flavonoid se besar 143 mg/100 g dengan kandungan flavonoid jenis kuersetin paling tinggi sebesar 51,3 mg/100 g (Andarwulan, *et al*. 2010). Flavonoid dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yang mampu meregenerasi sel pada pulau Langerhans (Prameswari, dkk. 2014).

Berdasarkan hal tersebut diatas maka peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) terhadap perbaikan kerusakan pankreas dengan melihat gambaran histopatologi pankreas tikus wistar (*Rattus novergicus*) diabetes - hiperkolestrolemia.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran histopatologi organ pankreas tikus model diabetes hiperkolestrolemia setelah pemberian ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan

Alkohol 70%, amoniak, asam klorida, asam sulfat, buffer sitrat, Daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) etanol 96%, eter, formalin 10 % *(Merck)*, kapas, kertas saring, kuning telur bebek, kloroform, Lakban, larutan $FeCl_3$, larutan NaCl 10%, lemak babi, Na CMC, pakan standar, pereaksi Dragendorff, pereaksi Lieberman-Burchard,serbuk Magnesium

P, streptozotocin dan tablet metformin.

Alat

Alat Pengukur Glukosa *(Accu Check)*, Aluminium Foil, Batang Pengaduk, Blender *(Panasonic)*, Cawan Porselin, Corong, Gelas Kimia 1000 Ml *(Agc Iwaki Cte 33),* Gelas Ukur 100 Ml (*Pyrex*), Kandang Hewan Uji, Labu Ukur 100 Ml, Mikroskop Cahaya (*Leica*), Mortir Dan Stamper, Oven, , Pipet Tetes, Pinset, *Rotary Evaporator (Heidolph),* Sonde Oral, Seperangkat alat bedah, Spoit Injeksi (*Treumo*) 3 Ml Dan 5 Ml, Strip Glukosa *(Accu Check),* Tabung Reaksi, tabung vacum 3 mL (*vacutainer* EDTA), Timbangan Analitik (*Ohaus*), Timbangan Gram Kasar, *Waterbath* Dan Wadah Maserasi.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kenikir

Serbuk simplisia daun kenikir diekstraki dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Serbuk simplisia ditimbang sebanyak 740 gram lalu dibagi kedalam 3 bejana maserasi masing-masing 246 gram lalu kemudian ditambahkan pelarut etanol 96% 1,5 liter, ditutup, lalu dibiarkan selama 3 x 24 jam terlindung dari cahaya sambil sesekali diaduk. Setelah itu ekstrak disaring menggunakan kertas saring lalu diperoleh filtrat, kemudian dievaporasi menggunakan Rotavapor pada suhu 70^0C dan dilanjutkan dengan pengentalan yang dilakukan dengan menggunakan *waterbath* dengan suhu 60^0C sampai menjadi ekstrak kental.

Pembuatan larutan Streptozotocin

Streptozotocin ditimbang sebanyak 0,24 gram lalu dilarutkan menggunakan *citrate-buffer saline* dengan pH 4,5 hingga 100 ml, lalu diinduksikan pada tikus melalui intraperitoneal (ip). Dosis streptozotocin yaitu 30 mg/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

Uji Histologi Pankreas

Hewan uji dimatikan pada hari ke 49 dengan cara dislokasi leher dimana sebelumnya dilakukan anastesi menggunakan eter. Hewan yang telah mati diletakkan di atas papan fiksasi dengan perut mengarah ke atas. Pemotongan dilakukan pada bagian kulit perut secara menyilang sampai terlihat bagian organ dalam perut tikus. Selanjutnya diambil organ pankreas tikus, kemudian dibilas dengan larutan aquadest lalu disimpan dalam wadah khusus yang berisi formalin 10%. Setelah itu sampel dibawa ke BALAI BESAR

VETERINER Maros, Sulawesi Selatan Untuk pembuatan Preparat Histologi. Dan untuk selanjutnya dianalisis gambaran histologi jaringan pankreas dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Undata Palu.

Analisis Data

Data yang diperoleh berupa penurunan kadar glukosa darah dijadikan sebagai Nilai rujukan. Kemudian Data Histopatologi dikumpulkan pada penelitian ini meliputi hasil pemeriksaan gambaran histopatologi pankreas tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) berupa skoring histopatologi yaitu skor 0 : normal, skor 1 : Degenerasi sitoplasma 1-30%, skor 2: Degenerasi sitoplasma 30-60% dan skor 3 : Degenerasi sitoplasma lebih dari 60%. Data yang diperoleh berupa skoring kerusakan pankreas tiap perlakuan dianalisis menggunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* pada taraf kepercayaan 95%, dan jika terdapat perbedaan yang signifikan maka dilakukan uji *Mann Whitney* untuk menentukan perbedaan yang berarti dari setiap kelompok. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program software SPSS 23.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Uji FitokimiaEkstrak Etanol Daun kenikir

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

Keterangan :

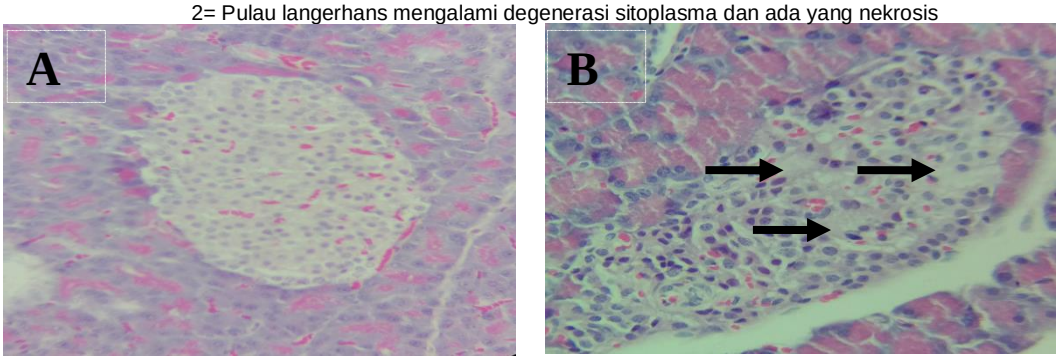
(+) : mengandung golongan senyawa yang diuji

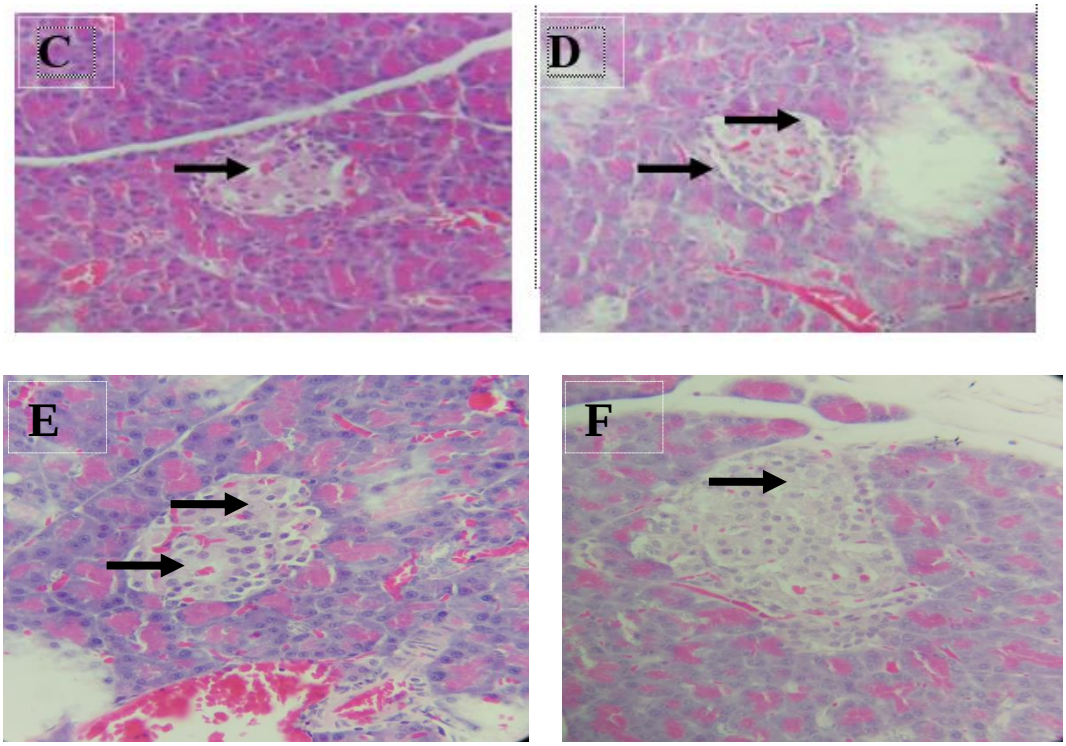
(-) : tidak mengandung golongan senyawa yang diuji

Tabel 2. Data Hasil Skoring Tingkat Kerusakan Pankreas Tikus Diabetes Hiperkolestrolemia

Tikus	Data Skoring Tingkat Kerusakan Pankreas					
	Kontrol Normal	Kontrol Sakit	Kontrol Positif (Metformin)	Dosis 100 mg/kg BB	Dosis 200 mg/kg BB	Dosis 400 mg/kg BB
1	0	1	0	2	0	0
2	0	2	0	1	1	0
3	0	1	0	0	0	1
4	0	1	1	0	1	0
Rata-Rata	**0**	**1,25**	**0,25**	**0,75**	**0,5**	**0,25**
SD	**0**	**0,5**	**0,5**	**0,957427**	**0,57735**	**0,5**

Keterangan : 0 = Tidak ada degenerasi atau sel tampak normal
1= Pulau langerhans mengalami degenerasi sitoplasma
2= Pulau langerhans mengalami degenerasi sitoplasma dan ada yang nekrosis





Gambar 1. Histologi Jaringan Pankreas Tikus Dengan Pewarnaan HE dengan Perbesaran 400x

(A. Kontrol Normal, B. Kontrol Sakit/induksi streptozotocin dan pakan tingg lemaki, C. Kontrol Positif/diberi metformin, D. Dosis 100 mg/kgBB, E. Dosis 200 mg/kgBB, F. Dosis 400 mg/kgBB)

Keterangan : ⟶ = Terdapat degenerasi Sitoplasma

Pembahasan

Penelitian ini menggunakan daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) yang diperoleh dari Desa Sidera Kota Palu Sulawesi Tengah. Sebelumnya dilakukan determinasi tanaman di UPT. Sumber Daya Hayati Universitas Tadulako Sulawesi Tengah.

Pada pengujian efek ekstrak etanol daun kenikir terhadap perbaikan kerusakan dengan melihat gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes hiperkolestroemia pada kelompok normal diperoleh skor 0 dari ke empat preparat yang berarti tidak terdapat degenerasi sitoplasma yang artinya tidak mengalami gangguan pada sel-sel pulau langerhans. Hasil skor preparat histopatologi pankreas pada kelompok negatif yaitu pada tikus 1 dan 3 mendapatkan skor 1 dan yang artinya terdapat degenerasi sitoplasma dengan presentase 1-30% sedangkan pada tikus 2 mendapatkan skor 2 yang berarti terdapat degenerasi sitoplasma dengan presentase 30-60%. Hasil skor preparat

histopatologi pankreas pada kelompok positif yaitu pada tikus 1, 2 dan 3 mendapatkan skor 0 yang artinya tidak terdapat degenerasi sitoplasma. Sedangkan pada tikus 4 mendapatkan skor 1 yang berarti terdapat degenerasi sitoplasma dengan presentase 1-30%. Hasil skor preparat histopatologi pankreas pada kelompok dosis 100 mg/kg BB yaitu pada tikus 1 mendapatkan skor 2 yang artinya terdapat degranulasi sitoplasma dengan presentase 30-60%, untuk tikus 2 mendapatkan skor 1 yang artinya terdapat degranulasi sitoplasma dengan presentase 1-30%, dan untuk tikus 3 dan 4 mendapatkan skor 0 yang artinya tidak terdapat degenerasi sitoplasma. Hasil skor preparat histopatologi pankreas pada kelompok dosis 200 mg/kg BB yaitu pada tikus 1 dan 3 mendapatkan skor 0 yang artinya tidak terdapat degenerasi sitoplasma, sedangkan pada tikus 2, 4 dan 5 mendapatkan skor 1 yang artinya terdapat degenerasi sitoplasma dengan presentase 1-30%. Hasil skor preparat histopatologi pankreas pada kelompok dosis 400 mg/kg BB yaitu pada tikus 1, 2 dan 4 mendapatkan skor 0 yang artinya tidak terdapat degenerasi sitoplasma, sedangkan pada tikus 3 mendapatkan skor 1 yang artinya terdapat degenerasi sitoplasma dengan presentase 1-30%.

Pada pengamatan preparat setiap kelompok hampir di semua kelompok memperoleh skor 0 yang artinya tidak terjadi kerusakan pada sel pankreas tikus, menurut (Ming Zhang *et al*, 2008) pemberian STZ dosis 30mg/kg BB masuk dalam kategori *low dose* dan merupakan penginduksi diabetes melitus untuk tipe 2. Dalam patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu resistensi insulin dan Disfungsi sel β pankreas. Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin”. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurang nya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatik yang berlebihan namun tidak

terjadi pengrusakan sel-sel β langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut.(Restyana, 2015)

Gambaran histopatologi pankreas tikus yang telah diamati dan diberikan skoring (Tabel 4.3) kemudian dianalisis dengan menggunakan analisis non-parametrik Kruskal-Wallis. Uji ini dilakukan untuk melihat adanya perbedaan signifikan dari semua kelompok perlakuan, berdasarkan hasil analisis data (tabel 4.3) skoring hasil histopatologi pankreas tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan dari semua kelompok uji, didapatkan hasil p = 0,112 (p > 0,05), tapi dengan melihat rata rata hasil skoring yaitu pada dosis 100 mg/kg BB memiliki rata-rata 0,75, pada pemberian dosis 200 mg/kg BB memiliki rata rata 0,6 dan pada dosis 400 mg/kg BB memiliki rata rata 0,25. Dengan nilai 0,25 dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol daun kenikir pemberian dosis 400 mg/kg BB memiliki efek lebih baik dalam meregenerasi sel pankreas tikus diabetes hiperkolestrolemia. Hal ini terjadi karena adanya perbedaan pemberian dosis bertingkat, sehingga zat aktif yang terkandung dalam ekstrak daun kenikir akan berbeda pada setiap dosis. Efek tersebut diperoleh dari kandungan senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak daun kenikir seperti alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol, dan tanin. Alkaloid merupakan senyawa yang mempunyai kemampuan meregenerasi sel β pankreas yang rusak. Alkaloid menurunkan kadar glukosa dengan cara menstimulasi sintesa glikogen dan menghambat sintesa glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6- fosfatase, fruktosa, 1,6-bisosfatase, serta meningkatkan oksidasi glikogen glukosa melalui glukosa 6-*fosfat dehydrogenase*. Glukosa 6-*fosfatase* dan fruktosa 1,6-bifosfatase merupakan enzim yang dapat menurunkan pembentukan glukosa dari substrat. (Wild, S., *et al* 2004). Flavonoid yang terkandung dalam esktrak etanol daun kenikir adalah kuarsetin yang telah diketahui bersifat antioksidan dengan kadar 22,48 ± 0,215. Senyawa ini

diketahui bertindak sebagai penangkal radikal hidroksi dan superhidroksi dengan demikian melindungi lipid membrane sel β pankreas terhadap reaksi radikal bebas. Dalam mekanisme penyembuhan diabetes melitus, flavonoid berperan secara signifikan sebagai antioksidan yang mampu meregenerasi sel β pankreas yang rusak dan memperbaiki sensitivitas reseptor insulin sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. Reaksi ini menyebabkan penurunan kadar glukosa darah (CIZ *et al*. 2010). Polifenol mengandung senyawa antioksidan yang mampu mengurangi stres oksidatif dengan cara mencegah terjadinya rantai pengubahan superoksida menjadi hidrogen superoksida dengan mendonorkan atom hidrogen dari kelompok aromatik hidkrosil (-OH) polifenol untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi (Eliasson, L *et al* 2008).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun kenikir memiliki efek terhadap gambaran histopatologi pankreas yang dilihat dari tingkat perbaikan sel pulau langerhans pankreas tikus yang diinduksi pakan tinggi lemak dan streptozotocin, dan dosis 400 mg/kg BB merupakan dosis yang paling baik memberikan efek perbaikan lebih baik.

Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh dalam penelitian ini, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait pembuatan preparat histopatologi pankreas untuk melihat sel-sel beta sebaikanya dengan pewarnaan victoria-blue. Dengan pewarnaan tersebut sitoplasma mempunyai granula yang seragam berwarna biru, sedang sel-sel alfa sitoplasmanya terlihat granula-granula yang tidak seragam berwarna kemerahan.

DAFTAR PUSTAKA

Aisyatussoffi, Nadya. Abdulgani, Nurlita. (2013). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus (Channa Striata) Pada Struktur Histologi Pankreas Dan Kadar Glukosa Darah Mencit Hiperglikemik*. Institut Sepuluh November. Surabaya. Hal 6

American Diabetes Association. 2010. *Position Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care Vol. 33 Sup. 1. USA: Diabetes Journal.* Hal. 562-569.

Andarwulan, N., Batari R., Sandrasari D. A., Bolling B., Wijaya H, (2010). Flavonoid content and antioxidant activity of vegetables from Indonesia. *Food Chemistry*, 121(4):1231-1235

Ciz, M., Hana, C., Petko, D., Maria, K., Anton, S., and Antonin, L. 2010. *Different methods for control and comparison of the antioxidant properties of vegetables.* Food Control 21: 518 523 (2010).

Eliasson, L., Abdulkader, F., Braun, M., Galvanovskis, J., Hoppa, M.B., and Rorsman, P. 2008. *Novel aspects of the moleculer mechanism controling insulin secretion.* J. Physiol. 586 (14): 3313-24

Inawati, Syamsudin dan Winarno, H., (2006). Pengaruh Ekstrak Daun Inai (*Lawsonia inermis* Linn.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa, Kolesterol Total dan Trigliserida Darah Mencit yng Diinduksi Aloksan. Universitas Pancasila. Jakarta. Hal 72

Perumal, V. Hamid, Azizah. Ismail, Amin. Saari, Khozirah. Abas, Faridah. Lajis, Nordin. Khatib, Alfi. (2013) Effect of *Cosmos caudatus* Kunth Leaves On The Lipid Profile of a Hyperlipidemia-Induced Animal Model. *Journal of Food Chemistry and Nutrition*, 02(01):43-51

Restyana, Noor, Fatimah. (2015). Diabetes Melitus Tipe 2. Fakultas kedokteran. Universitas lampung. Hal 88

Ridwan, Ahmad. Astrian, Tanita, Raden. Dan Barlian, Anggreani. (2012). Pengukuran Efek Antidiabetes Polifenol (Polyphenon 60) Berdasarkan Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus* L.) S.W. Jantan yang Dikondisikan Diabetes Mellitus. Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati. Institut Teknologi Bandung. Bandung. Hal 78.

Sarmin. (2011). Studi Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) Sebagai *Green Corrosion Inhibitor* Pada Baja Karbon dalam Larutan 0.5M H_2SO_4. *Tesis.* Fakultas Teknik. Universitas Indonesia. Depok

Wild, S., Gojka, R., Anders, G., Richard, S., and Hilary, K. 2004. *Global Prevalence of Diabetes.* Diabetes Care, Vol.27, No.5: 1051

Tandi, J., Muthi'ah H Z*., Yuliet., Yusriadi.* (2016) "*Efektivitas Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hdroksi-Deoksiguanosin, Insulin Tikus Diabetes*," *Trop. Pharm. Chem*, 3(4), Hal. 264–276.

Tandi, J., As'ad, S., Natzir, R., & Bukhari, A. (2016). *Test Of Ethanolextract Red Gedi Leaves (Albelmoschus Manihot. (L.) Medik) In White Rat (Rattus Norvegicus) Type 2 Diabetes Mellitus*. *International Journal Of Sciences*, *30*(4), 84–94.

Tandi, J., Rakanita, Y., Hastuti, & Mulyani, S. (2017). *Efektivitas Anthihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Seledri (EEDS) Pada Tikus Induksi Oksalat*. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, *4*(1), 1–6.

Tandi, J., Wulandari, A., & Asrifa. (2017). *Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (Basella Alba L.) Terhadap Kadar Kreatinin, Ureum Dan Deskripsi Histologis Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (Rattus Norvergicus) Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin*. *Jurnal Farmasi Gelenika*, 1–10.