AKTIVITAS ANTIDIABETES KOMBINASI EKSTRAK DAUN GEDI MERAH DAN DAUN SEMAK BUNGA PUTIH TIKUS INDUKSI STREPTOZOTOCIN

Agustina Marcedes
Program Studi Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu, Sulawesi Tengah
Email: *agustina_marcedestandi@yahoo.co.id*

ABSTRACT

Antidiabetic activity has been studied in the combinations of Abelmoschus manihot L.(EGM) and Chromolaena odorata L. King and Robinson (ESBP)leaf in white rats (Rattus norvegicus) induced by streptozotocin. The study aims to determine the effect of the combination of extract EGM and ESBP leaf to lower levels of blood glucose in white rats and determining the dose combinations of EGM and ESBP effectively reduce blood glucose levels in white rats. This study uses laboratory experiments with Random Block Design (RBD), which uses 35 rats which were divided into 7 groups: normal control, negative control were given suspensions 0.5% CMC Na, metformin positive control suspension, EGM 100 mg/kg BW, ESBP 200 mg/kg BW, combined 1 (EGM 100 mg/kg BW & ESBP 200 mg/kg BW) and the combination of 2 (EGM 50 BW mg/kg & ESBP mg/kg 100 BW). The data were analyzed using a statistical test one way ANOVA 95% level. The results of analysis show that dose of combination 2 (EGM 50 mg/kg BW & ESBP 100mg/kg BW) is effective to lower levels of blood glucose in white rats induced by streptozotocin.

Keywords : *Abelmoschus manihot leaf, Chromolaena odorata leaf, antidiabetic, streptozotocin*

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian aktivitas antidiabetes kombinasi daun gedi merah (EGM) dan daun semak bunga putih (ESBP) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak EGM dan ESBP terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih dan menentukan kombinasi dosis ekstrak EGM dan ESBP yang efektif menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih. Penelitian ini menggunakan metode eksperimen laboratorium dengan Rancangan Acak Kelompok (RAK) menggunakan 35 ekor tikus yang dibagi menjadi 7 kelompok yaitu kontrol normal, kontrol negatif yang diberikan suspensi Na CMC 0,5%, kontrol positif yang diberikan suspensi metformin, ekstrak tunggal EGM 100 mg/kg BB, ekstrak tunggal ESBP 200 mg/kg BB, kombinasi 1 (EGM 100 mg/kg BB & ESBP 200 mg/kg BB) dan kombinasi 2 (EGM 50 mg/kg BB & ESBP 100 mg/kg BB). Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik *One Way Anova* pada taraf kepercayaan 95%. Hasil analisis menunjukkan bahwa kombinasi 2 yaitu dosis EGM 50 mg/kg BB dan ESBP 100 mg/kg BB yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi streptozotocin.

Kata kunci : daun gedi merah, daun semak bunga putih, antidiabetes, streptozotocin

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolisme yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula yang disebabkan jumlah sekresi insulin menurun, aktivitas insulin melemah atau keduanya (ADA, 2012). Insulin berfungsi mengubah gula menjadi energi serta sintesis lemak. Keadaan insulin tubuh yang rendah mengakibatkan terjadinya kelebihan gula dalam darah. Kadar glukosa darah diatas nilai normal merupakan salah satu indikator terjadinya diabetes melitus (Depkes, 2005).

Pengobatan diabetes melitus biasanya berlangsung lama dengan biaya yang relatif lebih mahal karena penggunaannya dalam jangka waktu lama sehingga diperlukan Pengobatan alternatif yang lebih murah namun memiliki khasiat yang tidak berbeda jauh dengan obat sintetik. Salah satu pengobatan alternatif yaitu dengan penggunaan obat tradisional yang mempunyai efek antidiabetes (B.Mahendra, 2015).

Di Sulawesi Utara tanaman gedi merah (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) sudah dikenal oleh sebagian masyarakat. Daun gedi merah mengandung banyak senyawa flavonoid yang digunakan untuk penanganan diabetes melitus (Suoth, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Sabitha, dkk (2011) menyatakan ekstrak daun gedi merah dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotocin pada dosis 100 mg/kg BB. Penelitian yang dilakukan oleh Friska Adeline, dkk (2015) menyatakan bahwa ekstrak daun gedi merah pada dosis 3,75 mg/kg BB efektif menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan.

Tanaman daun semak bunga putih (*Chromolaena odorata* (L.) R.M.King and H.Rob) di Indonesia tumbuh subur dan menutupi area terbuka seperti perkebunan secara cepat sehingga sering disebut sebagai gulma, namun tanaman ini telah digunakan secara tradisional untuk mengobati diabetes melitus dan luka pada kulit (Marianne dkk, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Alisi, dkk (2011) menyatakan bahwa semak bunga putih memiliki sifat antioksidan dan mampu menangkal radikal bebas yang diyakini sebagai penyebab berbagai penyakit degeneratif. Penelitian yang dilakukan Nur Kartika Rezki Palihama (2015) menyatakan ekstrak daun semak bunga putih memliki efek antidiabetes yang efektif pada dosis 200 mg/kg BB.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak daun gedi merah dan daun semak bunga putih terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus dan menentukan kombinasi dosis ekstrak daun gedi merah dan daun semak bunga putih yang efektif menurunkan kadar glukosa darah pada tikus.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat kaca, ayakan, batang pengaduk, blender, glukometer, glukotest strip test, kandang hewan uji, mortir dan stamper, pipet tetes, *rotary vacuum evaporator*, spoit injeksi, spoit, timbangan analitik, toples kaca, *waterbath*.

Bahan

Air suling, asam klorida pekat, asam klorida 2N, daun gedi merah, daun semak bunga putih, etanol 96%, kertas saring, larutan$FeCl_3$, metformin, Na CMC, pakan standar, pakan tinggi lemak, pereaksi dragendorf, serbuk magnesium, streptozotocin, sarung tangan.

Pembuatan Larutan Koloidal Na-CMC 0,5%

Ditimbang 0,5 g Na CMC lalu ditaburkan dalam lumpang yang berisi 10 ml aquades yang telah dipanaskan, didiamkan selama 15 menit hingga diperoleh massa yang transparan, lalu dicampur sampai homogen. Larutan Na CMC dipindahkan kedalam labu ukur dan dicukupkan volumenya hingga 100 ml.

Pembuatan Suspensi Metformin

Dosis metformin untuk tikus adalah 45 mg/kg BB. Serbuk tablet metformin ditimbang sebanyak 388 mg lalu ditambahkan dengan suspensi Na CMC sampai 100 ml.

Pembuatan EGM dan ESBP

Serbuk simplisia diekstraksi dengan metode maserasi. Ditimbang serbuk simplisia daun gedi merah dan daun semak bunga putih masing-masing sebanyak 450 gram, ditambahkan etanol sebanyak 2,7 L. Dibiarkan selama 3 x 24 jam sambil sesekali diaduk, kemudian disaring, filtrat yang diperoleh dievaporasi menggunakan *rotary vaccum evaporator* dan dipekatkan diatas penangas air hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Larutan Streptozotocin

Ditimbang streptozotosin 0,24 g lalu dilarutkan menggunakan *citrate-buffered saline* pH 4,5 lalu diinduksikan pada tikus melalui intraperitoneal (ip). Dosis streptozotocin yakni 30 mg/kg BB.

Pembuatan Pakan Tinggi Lemak

Pakan tinggi kolesterol dibuat dari lemak babi 150 g, dan kuning telur bebek 50 g yang ditambahkan dalam pakan standar 800 g.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan kriteria inklusi berumur kurang lebih 3-4 bulan, berat badan 150-200 gram, jantan, warna bulu putih, kondisi badan sehat (aktif dan tidak cacat), sedangkan kriteria eksklusinya adalah tikus sakit, berat badan menurun hingga kurang dari 150 gram dan tikus mati selama penelitian berlangsung

Analisis Data

Data hasil pengamatan dianalisis menggunakan metode Rancangan Acak Kelompok (RAK) dengan uji statistik menggunakan uji *one way* ANOVA, pada tingkat kepercayaan 95% dan untuk melihat perbedaan yang bermakna antar perlakuan digunakan uji lanjut *Post hoc* Duncan menggunakan program SPSS 23.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Gedi Merah dan Daun Semak Bunga Putih

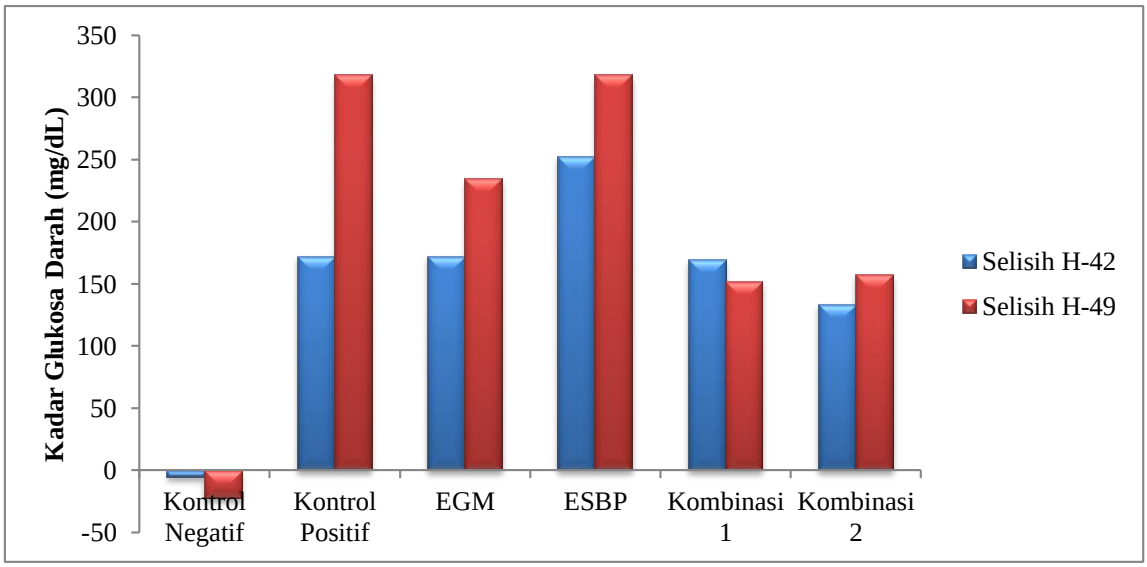
No	Senyawa Bioaktif	Pereaksi	Hasil	
			EGM	ESBP
1	Alkaloid	Dragendorf	+	+
2	Flavonoid	Magnesium dan HCL	+	+
3	Saponin	Tes Pembentukan Busa	+	+
4	Tanin	$FeCl_3$	+	+
5	Polifenol	$FeCl_3$	+	+

Keterangan : (+) Mengandung golongan senyawa yang diuji

Tabel 2. Hasil Selisih Penurunan Kadar Glukosa darah Tikus Hari ke-42 dan Hari ke-49

No	Perlakuan	Rerata Selisih Kadar Glukosa Darah (mg/dL)	
		H-42	H-49
1	Kontrol Negatif	$-5,4 \pm 8,6^{a}$	$-22,2 \pm 7,1^{a}$
2	Kontrol Positif	$172 \pm 6,4^{b}$	$317,8 \pm 54,8^{b}$
3	EGM	172 ± 59^{b}	$234,6 \pm 70,0^{b}$
4	ESBP	$252,2 \pm 67,0^{c}$	$317,8 \pm 54,8^{b}$
5	Kombinasi 1	$169.4 \pm 36,8^{b}$	$151,8 \pm 16,0^{b}$
6	Kombinasi 2	$133,4 \pm 29,8^{b}$	$157,2 \pm 45,6^{b}$

Keterangan :
H-42 : Selisih kadar glukosa darah setelah induksi dan setelah hari ke-42 (7 hari setelah perlakuan)
H-49 : Selisih kadar glukosa darah setelah induksi dengan setelah hari ke-49 (14 hari setelah perlakuan)
Abjad yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan
Abjad yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan



Gambar 1. Grafik Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Hari ke 42 dan ke 49

PEMBAHASAN

Penelitian ini mengkombinasikan EGM dan ESBP dengan tujuan untuk melihat pengaruh terhadap pemberian kombinasi apakah semakin baik dimana kedua ekstrak saling memperkuat khasiatnya ataukah efeknya semakin berkurang karena terjadi interaksi antara kedua ekstrak tanaman.

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi. Cairan penyari yang digunakan adalah etanol 96%. Penapisan fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak. Hasil uji menunjukkan bahwa EGM dan ESBP mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol.

Penelitian ini menggunakan hewan uji berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 35 ekor dibagi dalam 7 kelompok perlakuan dan masing-masing kelompok terdapat 5 ekor tikus. Tikus yang digunakan terlebih dahulu diadaptasikan selama 2 minggu dengan tujuan agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan barunya.

Pengukuran kadar glukosa awal dilakukan setelah tikus diadaptasi untuk memastikan hewan uji dalam kondisi sehat, dimana sebelumnya dipuasakan terlebih dahulu ±16 jam tanpa diberikan makanan tetapi tetap diberi air minum yang bertujuan untuk menghindari pengaruh makanan pada saat pengukuran kadar glukosa awal. Kadar glukosa darah tikus sehat (normal) yaitu 55-135 mg/dL. Hasil yang diperoleh menunjukkan rerata kadar glukosa darah awal masing-masing kelompok perlakuan yaitu 73,2-85,2 mg/dL yang berarti bahwa tikus dalam keadaan sehat.

Tikus yang dikehendaki adalah tikus dengan kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) kecuali kelompok 1 (kontrol normal). Tikus dengan keadaan hiperglikemia dilakukan dengan pemberian pakan tinggi lemak selama 28 hari dan dilanjutkan dengan induksi streptozotocin. Lemak dapat menyebabkan terjadinya diabetes melitus, karena insulin merangsang lipogenesis dalam jaringan lemak dan menyediakan asetil-Koa dan NADPH yang dibutuhkan untuk sintesis asam lemak dan menyediakan gliserol yang terlibat dalam sintesis triasilgliserol (Willson, 1989).

Streptozotocin diberikan dosis 30 mg/kg BB secara intraperitoneal. Streptozotocin menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen pada mitokondria sehingga mengakibatkan kerusakan DNA yang dapat mengaktivasi poli ADP-ribosilasi yang kemudian mengakibatkan penekanan NAD^+ seluler, selanjutnya penurunan jumlah ATP, dan akhirnya terjadi penghambatan sekresi dan sintesis insulin (Bonner-weir, 1981).

Empat minggu setelah pemberian pakan tinggi lemak dan 1 minggu setelah induksi streptozotocin diukur kadar glukosa darah tikus. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus mengalami peningkatan yang signifikan antara 284,4-364,8 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh tikus mengalami hiperglikemia (tikus

dinyatakan hiperglikemia apabila kadar glukosa darah >200 mg/dL).

Hewan uji yang hiperglikemia diberi perlakuan selama 14 hari yaitu pada kelompok 1 merupakan kelompok kontrol normal (sehat) yang diberi larutan koloidal Na CMC 0,5%, kelompok 2 sebagai kontrol negatif (sakit) diberi suspensi Na CMC 0,5%. Kelompok 3 diberi suspensi metformin sebagai kontrol positif. Metformin bekerja dengan cara menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin di tingkat seluler dan menurunkan produksi glukosa darah hati (glukoneogenesis). Metformin tidak memiliki efek stimulasi pada sel beta pankreas sehingga tidak mengakibatkan hipoglikemia dan penambahan berat badan. Metformin terutama dipakai pada penyandang diabetes gemuk (Tanu, 2007). Kelompok 4 diberikan EGM dosis 100 mg/kg BB, kelompok 5 diberikan ESBP dosis 200 mg/kg BB, kelompok 6 merupakan kombinasi 1 terdiri dari EGM 100 mg/kg BB dan ESBP dosis 200 mg/kg BB, dan kelompok 7 merupakan kombinasi 2 terdiri dari EGM dosis 50 mg/kg BB dan ESBP dosis 100 mg/kg BB, kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-42 dan hari ke-49.

Hasil statistik *one way* Anova memperlihatkan bahwa hasil signifikansi p=0,000 (p<0,005) artinya terdapat perbedaan yang signifikan dari semua perlakuan pada hari ke-42 dan hari ke-49. Pengujian dilanjutkan dengan uji lanjut Duncan untuk melihat perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil uji lanjut Duncan hari ke-42 dan hari ke-49 kelompok perlakuan yang diberikan EGM dengan dosis 100 mg/kg BB berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif. Hal ini menunjukan bahwa EGM memiliki efek yang sebanding dengan kontrol positif metformin. Hal ini dipengaruhi oleh dosis EGM yang sesuai sehingga ekstrak dapat diabsorbsi sempurna di dalam tubuh sehinnga dapat terpenetrasi dengan baik dan senyawa seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin dan polifenol dapat mencapai reseptornya dan dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Hasil uji lanjut Duncan hari ke-42 kelompok perlakuan yang diberikan ESBP dengan dosis 200 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah ESBP belum sebanding dengan penurunan kadar glukosa darah pada kontrol positif metformin. Hal ini diduga karena pemberian bahan uji dari bahan alam belum memberikan efek dengan cepat sehingga kadar glukosa darah belum mencapai normal. Hasil uji lanjut Duncan ESBP pada hari ke-49 menunjukkan kelompok perlakuan yang diberikan ESBP dengan dosis 200 mg/kg BB berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif. ESBP dosis 200 mg/kg BB mempunyai penurunan yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol positif metformin. Hal ini diduga ESBP memiliki dosis yang tinggi sehingga kandungan senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol lebih banyak dan berada dalam konsentrasi terbaik untuk berikatan dengan reseptor sehingga reseptor dapat berikatan lebih lama dengan obat dan menyebabkan penurunan kadar glukosa darah.

Hasil uji lanjut Duncan hari ke-42 dan hari ke-49 kelompok perlakuan yang diberikan kombinasi 1 EGM 100 mg/kg BB dan ESBP 200 mg/kg BB berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif. Hal ini menunjukan bahwa kombinasi 1 EGM 100 mg/kg BB dan ESBP 200 mg/kg BB memiliki efek yang sebanding dengan kontrol positif metformin. Kombinasi 1 mempunyai penurunan kadar glukosa darah yang lebih besar dibandingkan dengan kombinasi 2. Hal ini dipengaruhi oleh kombinasi dosis EGM dan ESBP yang tinggi sehingga semakin banyak senyawa yang terkandung maka semakin tinggi penurunan kadar glukosa darah yang menyebabkan resiko terjadinya hipoglikemik.

Hasil uji lanjut Duncan hari ke-42 dan hari ke-49 kelompok perlakuan yang diberikan kombinasi 2 EGM 50 mg/kg BB dan ESBP 100 mg/kg BB berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif. Hal ini menunjukkan kombinasi 2 EGM 50 mg/kg BB dan ESBP 100 mg/kg BB mampu menurunkan kadar glukosa darah yang efektif sebanding dengan metformin. Hal ini dipengaruhi oleh EGM dan ESBP yang sesuai dosis sehingga ekstrak dapat diabsorbsi sempurna di dalam tubuh sehingga dapat terpenetrasi dengan baik dan senyawa seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin dan polifenol dapat mencapai reseptornya dan dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Senyawa flavonoid dapat bersifat sebagai antidiabetes karena flavonoid mampu berperan sebagai senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas, sehingga dapat mencegah kerusakan sel beta pankreas yang memproduksi insulin dan dapat memperbaiki sensitifitas insulin. Alkaloid dapat menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat absorbsi glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa didalam darah, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa. Saponin dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase, yaitu enzim yang terdapat dalam pencernaan yang bertanggung jawab terhadap pengubahan karbohidrat menjadi glukosa. Tanin juga mempunyai aktivitas hipoglikemik yang berfungsi sebagai astrigens yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibatnya menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi (Nahar, 2009). Penurunan stres oksidatif secara umum dapat mengurangi resistensi insulin dan menghambat kerusakan sel β pankreas, sehingga polifenol terindikasi mampu menahan resiko penyakit diabetes melitus berkembang menjadi lebih parah (Ridwan, 2012).

Hasil penelitian dan analisis statistik menunjukkan penggunaan ekstrak tunggal daun semak bunga putih memiliki penurunan kadar glukosa darah lebih besar dibandingkan dengan penggunaan kombinasi. Hal ini diduga terjadi karena adanya interaksi antara kedua ekstrak kombinasi tanaman dimana komponen yang terkandung dalam bahan alam tidaklah tunggal melainkan terdiri dari berbagai macam komponen kimia, dengan penggunaan kombinasi maka senyawa bioaktif yang dikandung seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol semakin banyak sehingga

diduga terjadi interaksi merugikan yang menyebabkan penurunan efek dari pemberian secara kombinasi dari tanaman EGM dan ESBP

KESIMPULAN

1. EGM dan ESBP tunggal maupun kombinasi mempunyai pengaruh menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan.
2. ESBP tunggal dosis 200 mg/kg BB memiliki penurunan kadar glukosa darah lebih besar dibandingkan dengan ekstrak kombinasi.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan ekstrak terpurifikasi kombinasi EGM dan ESBP.
2. Perlu dilakukan uji histopatologi sel β pankreas untuk mengetahui kemampuan senyawa bioaktif yang meregenerasi sel β pankreas.

DAFTAR PUSTAKA

American Diabetes Association (ADA). 2012. Diagnosis and Classification Of Diabetes Melitus. *Diabetes Care*. 35 (1): S21-S35.

Bonner-Weir, S., Trent, D.F., Honey, R.N., and Weir, G.C. (1981). Responses of Neonatal Rat Islets to Streptozotocin : Limited β-Cell Regeneration and Hyperglycemia. *Diabetes*. 30(7): 64-69

C. S. Alisi, O. A. Ojiako, C. G. Osuagwu,and G. O. C. Onyeze. 2011. Free Radical Scavenging and In-vitro ntioxidant Effects of Ethanol Extract of the Medicinal Herb *Chromolaena odorata* Linn. *British Journal of Pharmaceutical Researc*. 1(4): 141-155.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI). 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Direktorat Bina Farmasi, Komunitas Dan Klinik. Jakarta. 1-27

Friska Adeline, Jane Wuisan, Henoch Awaloei. 2015. Uji Efek Ekstrak Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L. Medik) Terhadap Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal e-Biomedik*. 3 (1): 5

Marianne M, Lestari D, Sukandar E, Kumiati E, Nasution R. 2014. Antidiabetic Activity of Leaves Ethanol Extract *Chromolaena odorata* (L.) R.M. King on Induced Male Mice with Alloxan Monohydrate. *Jurnal Natural.* 14 (1): 1-4

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.

Tanu, I. 2007. *Farmakologi Dan Terapi*. Vol. 5. Penerbit FKUI. Jakarta. 485,492

Wilson, G.L. and S.P. LeDoux. 1989. The Role Of Chemical In The Etiology Of Diabetes Mellitus. *The Society of Toxicologic Pathologists*. 17 (2): 357-363