EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN JAMBU AIR (*Syzigium aqueum*(Burm.f.) Alston) TERHADAP HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH

Niluh Puspita Dewi[1], Andi S. Afifah[1], Joni Tandi[1], Yusriadi[2]
[1]Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
[2]Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, UNTAD Palu
Email : jonitandi757@yahoo.com

ABSTRACT

This study is an experimental study laboratorium. This study is to see the picture of the pancreas histopathology seen from the pancreatic β cell damage induced male rats streptozotocin. The treatment consists of normal control, negative control, positive control, and the ethanol extract of guava leaves (Syzygium aqueum (Burm.f) Alston) doses of 100, 200, and 300 mg / kg for 21 days. Pembuataan microscopic preparations with Hematoxilin-eosin staining. Based on observations seem pancreatic β cell damage diabetic rats indicated by the occurrence of inflammation and necrosis banyakyamg cell structure. Water extract of guava leaves produce a partial improvement of pancreatic β cells in which the level of damage shown on the wane. Data were statistically analyzed with non-parametric Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney test. The results showed that the ethanol extract of guava leaves have the effect of regenerating pancreatic β cells of mice at a dose of 300 mg / kg

Keywords*: Diabetes, GuavaLeaf , Streptozotocin, Histopathology Pancreas*

ABSTRAK

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorium. Tujuan penelitian ini yaitu untuk melihat gambaran histopatologi pankreas yang dilihat dari tingkat kerusakan sel β pankreas tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin. Perlakuan terdiri dari kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, dan pemberian ekstrak etanol daun jambu air (*Syzygium aqueum* (Burm.f) Alston) dosis 100, 200, dan 300 mg/kg BB selama 21 hari. Pembuataan sediaan mikroskopis dengan pewarnaan Hematoxilin-Eosin. Berdasarkan hasil pengamatan tampak kerusakan sel β pankreas tikus diabetes ditunjukan dengan terjadinya radang dan struktur sel banyakyamg mengalami nekrosis. Pemberian ekstrak daun jambu air menghasilkan perbaikan sebagian sel β pankreas dimana tingkat kerusakan yang ditunjukan semakin berkurang. Data dianalisis secara statistik non parametrik dengan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun jambu air memiliki efek meregenerasi sel β pankreas tikus pada dosis 300 mg/kg BB.

Kata kunci : Diabetes, Daun Jambu Air, Streptozotocin, Histopatologi Pankreas

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang dapat disebabkan berbagai macam etiologi, disertai dengan adanya hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin atau gangguan kerja dari insulin, atau keduanya. (Tandi J, R Yasinta. 2016)

World Health Organization (WHO) 2016 diabetes menyebabkan 1,5 juta kematian pada tahun 2012. *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2015 menyebutkan bahwa sekitar 415 juta orang dewasa di seluruh dunia menderita diabetes. Selain 415 juta dengan diabetes, IDF memperkirakan bahwa 318 orang mengalami gangguan toleransi glukosa. Indonesia menempati urutan ke-7 dengan mencapai 10 juta kasus penyakit diabetes. *American Diabetes Association* (ADA) 2016, diabetes adalah kompleks, penyakit kronis yang membutuhkan perawatan medis terus menerus dengan strategi pengurangan multifactorial melampaui pasien kontrol. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013 prevalensi diabetes meningkat dua kali lipat dibanding tahun 2007, hasil yang diperoleh prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter atau gejala tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah yaitu sebesar 3,7%. (Tandi J. 2018)

Pankreas merupakan organ penting dalam mengatur kadar glukosa darah. Hormon yang berperan dalam pengaturan kadar glukosa darah tersbut adalah insulin yang disekresikan oleh sel beta dan glikogen yang disekresikan oleh sel alfa. Adanya senyawa diabetogenik yang masuk kedalam tubuh dengan dosis tinggi dapat menghancurkan sel-sel beta pulau langerhans. Kerusakan-kerusakan sel beta pulau langerhans ini akan menyebabkan produksi insulin menurun. Dengan turunnya insulin maka akan mengakibatkan hiperglikemia (Ganong, 2009).

Pengobatan DM dengan bahan herbal banyak dicari terutama yang efektif, aman dan efek samping rendah. Di Indonesia pengobatan secara tradisional telah digunakan dalam pengobatan DM. salah satunya adalah tanaman jambu air. Tanaman ini banyak dikonsumsi dan dimanfaatkan oleh masyarakat. Akan tetapi biasanya yang dikonsumsi hanyalah buahnya saja. Sedangkan bagian tumbuhan jambu air lainnya tidak begitu diperhatikan termasuk daun jambu air. Menurut Thamilvaani Manaharan dkk, 2012 bahwa ekstrak etanol daun jambu air mengandung 6 jenis komponen flavonoid yaitu 4 Hydroxybenzaldehyde (1), myricetin-3-O-rhamnoside (2), europetin-3-O-rhamnoside (3), Phloretin (4), myrigalone-G (5) dan myrigalone-B (6). Dua dari enam di antaranya yaitu senyawa myricetin-3-O-rhamnoside dan europetin-3-O-rhamnoside, menunjukkan aktivitas penghambatan yang tinggi untuk pengobatan diabetes melitus. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun jambu air (*Syzygium aqueum* (Burm.f) Alston) memiliki efektivitas dalam menghambat penyerapan enzim karbohidrat, α-glukosidase (EC50 = 11 µg/ml) dan α-amilase (EC50 = 8 µg/ml),

dibanding acarbose (28 µg/ml EC50 =, α-glukosidase; EC50 = 12 µg/ml, α-amilase) (Markham, KR.1988). Menurut Thamilvaani dkk, 2013 ekstrak daun jambu air secara efektif meningkatkan adipogenesis, merangsang penyerapan glukosa dan meningkatkan sekresi adiponektin dalam adiposit 3T3-L1. (Tandi J. 2017)

Berdasarkan uraian diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut, apakah ekstrak etanol daun jambu air mempunyai efek terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran histopatologi organ pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin setelah pemberian ekstrak etanol daun jambu air (*Syzygium aqueum* (Burm.f.) Alston).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan

Alkohol 70%, Alumunium Foil *(Klin pak),* Aqua Destilata *(Aqua),* Aqua Pro Injeksi *(Otsuka),* Asam klorida *(Merck),* Besi (III) klorida *(Merck),* Citrate-buffer saline (*Natrium Sitrat, Asam Sitrat*), Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm.f) Alston), Etanol 96%, Eter, Formalin 10%, Kapas *(Pro medic),* Kertas saring, Larutan Mayer Hematoxylin-Eosin, Larutan NaCl 10% , Larutan NaCl 0,9% *(PT. Widatra Bhakti),* Na CMC 0,5%, Pakan Standar, Pereaksi Dragendorff, Pereaksi Lieberman-Bunchard, Serbuk Magnesium P *(Merck),* Streptozotocin *(Bioworld USA),* Tablet Glibenklamid (*PT.Indo Farma No.Reg GKL9520905004A2)*

Alat

Ayakan mesh 40, Batang pengaduk, Bejana maserasi, Blender *(Sharp)*, Cawan Porselin 75ml, Corong kaca *(Pyrex)*, Gegep kayu, Gelas kimia 100 ml, 1000 ml *(Pyrex)*, Gelas ukur 25 ml, 100 ml *(Pyrex)*, Glukometer *(Accu Chek)*, Glukotest strip test *(Accu Chek)*, Gunting *(Kenko)*, Kandang hewan uji, Kaca arloji, Labu alas bulat *(Schott Duran)*, Labu Ukur 50 ml, 100 ml *(Pyrex)*, Mikroskop Olympus bx-51, Mortir dan stamper, Penangas air *(Thermostatic Water Bath)*, Pipet tetes, Rak tabung reaksi, *Rotary Vaccum Evaporator (Heidolph)*, Spuit injeksi 1 ml, 3 ml, 5 ml (*One Med Health Care*), Seperangkat alat bedah, Spuit oral 3 ml (*One Med Health Care*), Tabung reaksi *(Pyrex)*, Tempat air minum dan makan tikus, Timbangan analitik (*Ohaus*), Timbangan duduk *(Nhonhoa)*

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Jambu Air

Serbuk daun jambu air ditimbang sebanyak 600 gram lalu diekstraksi dengan menggunakan pelarut etanol 96% selama 24 jam, setelah itu dilakukan remaserasi dengan pergantian pelarut tiap 24 jam selama 2 hari. Ekstrak disaring menggunakan kertas saring. Filtrat 1, 2, dan 3 yang diperoleh, selanjutnya dipekatkan menggunakan *Rotary Vaccum Evaporator* pada suhu 60℃ dan diuapkan menggunakan *waterbath* dengan suhu 60℃ untuk menghilangkan sisa-sisa pelarut yang masih terdapat pada ekstrak hingga diperoleh ekstrak kental daun jambu air.

Pembuatan larutan Streptozotocin

Streptozotocin ditimbang sebanyak 0,32 gram lalu dilarutkan menggunakan *citrate-buffer saline* dengan pH 4,5lalu diinduksikan pada tikus melalui intraperitoneal (ip). Dosis streptozotocin yaitu 40 mg/kgBB.

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 Ginjal

Tikus putih jantan dipuasakan selama 16 jam dan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah awal, hasilnya adalah 73 mg/dL – 104 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 246,5 mg/dL – 363 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 etanol daun jambu air dengan dosis masing-masing 100 mg/kgBB (kelompok IV), 200 mg/kgBB (kelompok V) dan 300 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 yang diperoleh berupa data dalam bentuk skoring kerusakan pankreas, kemudian dianalisis secara statistik, dengan uji statistik Kruskal-Wallis dan $p<0,05$ dipilih sebagai tingkat minimal signifikansinya dan dilanjutkan dengan uji lanjut Mann Whitney untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar perlakuan. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program software SPSS 23.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Uji FitokimiaEkstrak Etanol Daun Jambu air

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

Keterangan :

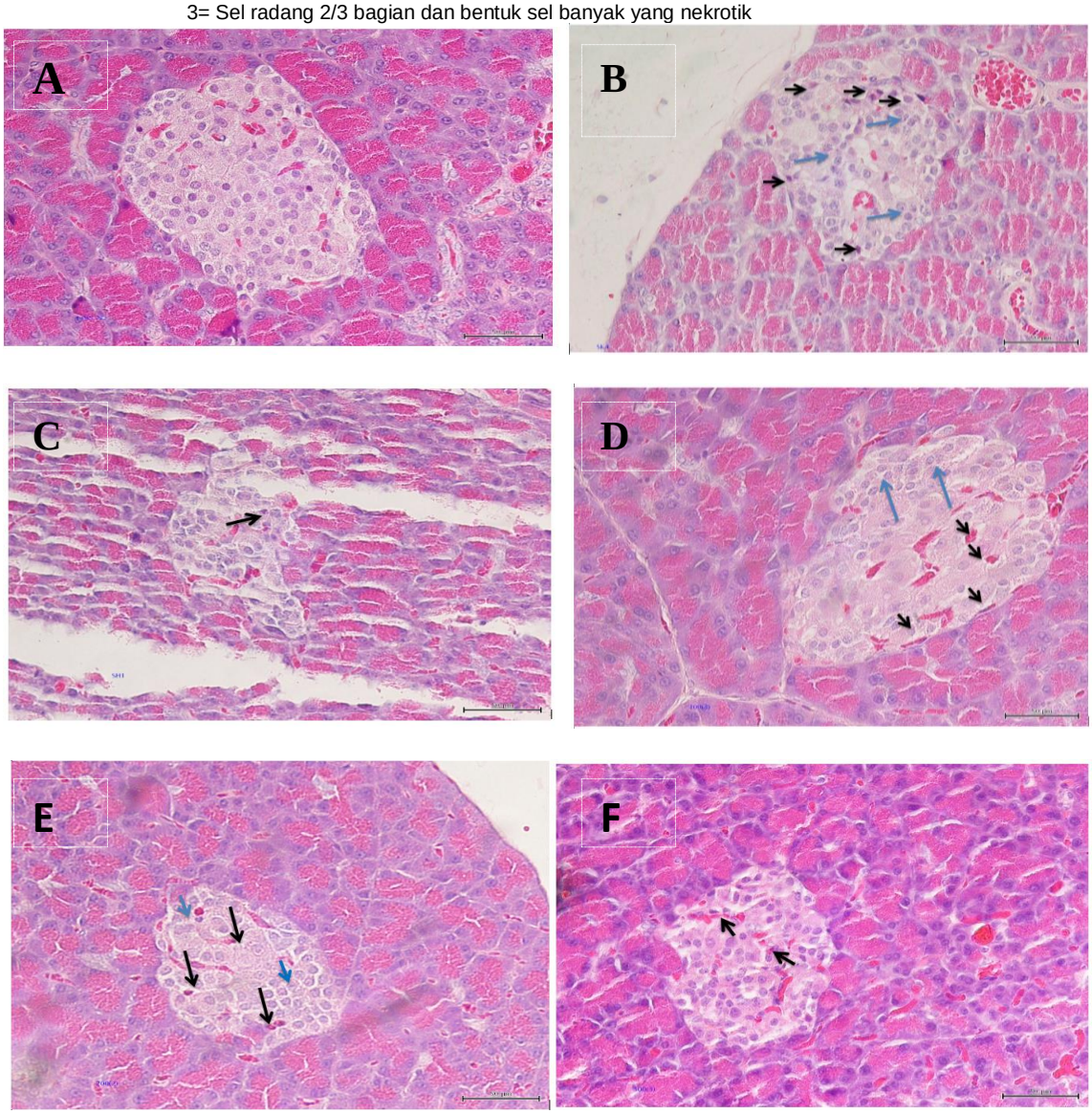
(+) : mengandung golongan senyawa yang diuji

(-) : 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 100 mg/kg BB	Dosis 200 mg/kg BB	Dosis 300 mg/kg BB
1	0	3	0	2	2	1
2	0	3	0	2	2	1
3	0	3	1	2	1	2
Rata-Rata	**0**	**3**	**0,33**	**2**	**1,67**	**1,33**
SD	**0**	**0**	**0,57**	**0**	**0,57**	**0,57**

Keterangan : 0 = Tidak ada sel radang atau sel tampak normal
1= Bentuk sel normal dan sel radang 1/3 bagian
2= Sel radang1/2 bagian dan bentuk sel sebagian ada yang nekrotik
3= Sel radang 2/3 bagian dan bentuk sel banyak yang nekrotik



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

(A. Kontrol Normal, B. Kontrol Sakit/induksi streptozotocin, C. Kontrol Positif/diberi glibenklamid, D. Dosis 100 mg/kgBB, E. Dosis 200 mg/kgBB, F. Dosis 300 mg/kgBB)

Keterangan : → = Sel radang pada sel beta pankreas
→ = Bentuk sel pankreas pada pulau langerhans nekrotik

Pembahasan

Identifikasi tanaman dilakukan di UPT Sumber Daya Hayati Sulawesi Tengah, Universitas Tadulako menunjukkan bahwa yang digunakan adalah benar *Syzygium aqueum* (Burm.f.) Alston.

Pengujian statistik hasil pengamatan tingkat kerusakan organ pankras dilakukan dengan uji Kruskal-Wallis dan didapatkan hasil beda bermakna dengan nilai p = 0,009 (p<0,05) yang menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol, sehingga dilanjutkan dengan uji lanjut Mann-Whitney untuk melihat perbedaan yang bermakna tiap-tiap kelompok. Berdasarkan hasil uji lanjut Mann-Whitney menunjukkan bahwa terdapat perbedaaan yang sangat nyata (p<0.05) yaitu kelompok normal berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan dosis 100, 200 dan 300 mg/kg BB (p<0,05) tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif (p>0,05), kelompok kontrol negatif berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan (p<0,05), kelompok kontrol positif berbeda signifikan dengan kelompok negatif dan kelompok perlakuan dosis 100 mg/kg BB (p<0,05) tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal, kelompok perlakuan dosis 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB (p>0,05), kelompok perlakuan dosis 100 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normal, kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif (p<0,05) tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan dosis 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB (p>0,05), kelompok perlakuan dosis 200 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol normal dan kontrol negatif (p<0,05) tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan dosis 100 dan 300 mg/kg BB ((p>0,05), dan pada kelompok perlakuan dosis 300 mg/kg BB terdapat perbedaan dengan kontrol normal dan kontrol negatif (p<0,05) tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB (p>0,05).

Berdasarkan hasil pengamatan preparat histopatologi pankreas tikus dan analisis yang dilakukan, terbukti bahwa pemberian ekstrak etanol daun jambu air mempunyai efek terhadap gambaran histopatologi pankreas yang dilihat dari tingkat kerusakan sel beta pankreas tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin. Ditinjau dari pemberian ekstrak etanol daun jambu air pada dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB sudah mempunyai efek terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus, tetapi pada dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB efeknya tidak terlalu baik di banding dengan dosis 300 mg/kg BB yang mempunyai efek lebih baik. Hal ini terjadi karena dalam dosis tersebut zat aktif yang terkandung dalam ekstrak daun jambu air jumlahnya lebih banyak sehingga tingkat kerusakan pankreas yang terjadi semakin berkurang.

Berdasarkan data skoring kerusakan sel organ pankreas pada tabel 2 diperoleh rata-rata tingkat kerusakan pankreas tikus yaitu kontrol normal (0), kontrol negatif (3), kontrol positif (0,33), dosis 100 mg/kg BB (2), dosis 200 mg/kg BB (1,67), dan dosis 300 mg/kg BB (1,33). Pada diagram tersebut

terlihat bahwa kontrol negatif mengalami tingkat kerusakan yang paling tinggi di antara semua kelompok perlakuan.

Hasil pengamatan gambaran histologi pankreas skor 0 terlihat tidak mengalami perubahan dimana sel beta pankreas pada pulau langerhans masih normal dan padat, skor 1 yaitu dimana terjadi sel radang ⅓ bagian atau 33,3 % pada sel beta pankreas namun tidak terjadi perubahan pada struktur sel. Skor 2 yaitu terjadi sel radang ½ bagian atau sebesar 50 % dan struktur sel mengalami nekrosis. Skor 3 yaitu terjadi radang ⅔ bagian atau sebesar 66.6 % pada sel beta pankreas dan struktur dari sel banyak yang mengalami nekrosis.

Hasil pengamatan kontrol negatif tikus yang diinduksi streptozotocin nampak terjadi nekrosis yang relatif parah terbukti dengan perubahan struktur dari sel beta pankreas pada pulau langerhans, yang dapat dilihat pada (gambar 1). Hal ini berarti bahwa streptozotocin mampu merusak sel-sel pada pulau langerhans khususnya sel beta pankreas sebagai penghasil insulin. Rusaknya sel beta pankreas dapat mengakibatkan defisiensi insulin yang mengarah pada terjadinya penyakit diabetes. Salah satu mekanisme streptozotocin menyebabkan terjadinya DM berkaitan dengan pembentukan radikal bebas diantaranya NO, O2, dan H2O2 yang dapat menyebabkan fragmentasi DNA sel akibat sitotoksik streptozotocin. (Harahap, FH. 2014).

Hasil pengamatan kontrol positif tikus yang diberi terapi obat glibenklamid menunjukkan adanya perubahan kondisi kerusakan pulau langerhans yang terlihat dengan semakin berkurang terjadinya radang pada bagian sel beta pankreas pada pulau langerhans dan struktur sel yang normal, dapat dilihat pada (gambar 1). Mekanisme dari glibenklamid yaitu obat ini 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)

Hasil pengamatan tikus yang diberi terapi ekstrak daun jambu air dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB menunjukkan adanya pemulihan kondisi kerusakan dan struktur dari sel beta pankreas pada pulau langerhans, dapat dilihat pada (gambar 1). Hal ini dapat dikaitkan dengan kemampuan daun jambu air yang memiliki kandungan senyawa salah satunya flvonoid dimana mekanisme dari senyawa ini yaitu menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sekresi insulin, Flavonoid juga diketahui dapat mencegah kerusakan sel beta pankreas karena memiliki aktivitas antioksidan dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas terkait dengan gugus OH fenolik sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan yang rusak (Ayunda, 2014).

Perubahan histopatologis pulau Langerhans dapat terjadi secara kuantitatif, seperti pengurangan jumlah atau ukuran, maupun secara kualitatif, seperti terjadi atrofi (pengecilan sel), fibrinosis (jaringan-jaringan sel yang rusak) dan nekrosis (kematian sel) (Suarsana, dkk. 2010). nekrosis merupakan kematian sel sebagai akibat dari adanya kerusakan sel akut atau trauma (misalnya kekurangan oksigen, perubahan suhu yang

ekstrim dan cedera mekanis), dimana kematian sel tersebut terjadi secara tidak terkontrol yang dapat mengakibatkan kerusakan sel, adanya respon peradangan dan sangat berpotensi menyebabkan masalah kesehatan yang serius (Kevin, 2010).

Menurut Wang (2000), kondisi insulin akibat penyusupan sel inflamator (limfosit mononuklear) oleh antigen sel beta dan sel inflamator semacamnya, berkaitan dengan serangn diabetes melitus, sedangkan oksigen radikal bebas atau sitokin dari penyusupan limfosit bertanggung jawab untuk membinasakan sel beta sehingga muncul kondisi kerusakan selular yang jelas (Yu, dkk, 2004). Selain itu, kondisi tersebut juga menunjukkan terjadinya defisiensi insulin berat pada kasus diabetes yang berakibat terjadinya peningkatan sekresi hormon kontra insulin (stress hormon) seperti glukagon, somatostatin oleh sel beta delta dan katekolamin.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun jambu air memiliki efek terhadap gambaran histopatologi pankreas yang dilihat dari tingkat kerusakan sel beta pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin, dan dosis 300 mg/kg BB merupakan dosis yang 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

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

Tandi J dan Yasinta R. 2016. Obat Tradisional. STIFA Pelita Mas Palu, ISBN. 978-602-7460-3-1-3. Hal. 523

Tandi J. 2018. Obat Tradisional.STIFA Pelita Mas Palu, ISBN. Hal. 6, 289

Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas 2013).* Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hal 88

Ganong WF, 2009, Buku Ajar Fisiologi Kedokteran,14thed, Jakarta:EGC,pp.313-400

Tandi J. 2017. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (Syzigium aqueum (Burm F) Alston) Terhadap Glukosa Darah, Ureum, Kreatinin Tikus Putih (Rattus norvegicus). Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry 4 (2). Hal : 43 – 51

Harahap, FH. 2014. Efek Pemberian Ekstrak *Nigella sativa* Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol Pada Tikus Diabetes Mellitus yang Diinduksi dengan *Streptozotocin*. *Laporan Penelitian*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta. Hal. 7, 10.

Internasional Diabetes Federation. 2015. IDF Diabetes Atlas. Edisi 7. Hal 9, 17, 28-29, 51.

Kevin, C Wang L. 2010, reccent advances in acne Vulgaris researc: insight and clinical implication. *Advance in Darmatology*. 24.

Manaharan,T., A. David., MH.Cheng., DU. Palanisamy. 2012.*Flavonoids Isolated From Syzygium Aqueum Leaf Extract As Potential Antihyperglycaemic Agents*. *Food Chemistry*, *Volume* (132) Hal 1804

Ayu G, Tandi J, Norbetson. 2018. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia – Diabetes. Farmakologika – Jurnal Farmasi14 (02). Hal : 112 – 118

Nugroho,AE. 2012. Farmakologi (Obat-Obat Penting dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan). Pustaka Belajar. Yogyakarta. Hal 146-147, 151

Wang, H., Li, Y., Sun Qi, Yang, G. 2000. *Oral Administration of Insulin to Female Nonbase Diabetic Mice Inhibited Diabetes An Induced Fass Ligand Expression on Islet Langerhans*. Chin med. J.2000: 113 (5)

World Health Organization. 2016. Global Report On Diabetes. Hal.6,11.

Yu, L., dkk. 2004. *Direct Transfer of A20 Gene into Pancreas Protected Mice From Streptozotocin-Induced Diabetes.* Institute Of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences. Chinese Academy Of Sciences.