EFEK FRAKSI BUAH KETUMBAR TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH JANTAN HIPERKOLESTEROLEMIA- DIABETES

Mohamad Riyo[1], Dermiati T[1], Yusriadi[2]
[1]Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
[2]Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA UNTAD Palu
Email: stifapelitamaspalu@yahoo.co.id

ABSTRACT

This research is aimed to test the content of phytochemical compound of coriander fruit fruits, the effect of coriander fruit fraction and the effect difference of n-hexane fraction, ethyl acetate and ethanol-water of coriander on pancreatic beta cells of male white mouse hypercholesterolemia diabetic. This laboratory experimental study used a total of 30 rats divided into six treatment groups. Group 1 (normal control) was given 0.5% nac CMC and group 2 (pain control) were fed high cholesterol, suspension streptozotocin 35 mg / kgbb and Na-CMC 0.5% w / v; group 3 was given metformin 9 mg / kgbw orally, high cholesterol feed and 35 mg / kgbb streptozotocin suspension; groups 4, 5 and 6 were given fractions of n-hexane, ethyl acetate and ethanol-water were each given a dose of 360 mg / kgbw orally, high cholesterol feed and a 35 mg / kgbb streptozotocin suspension. Description of the extent of pancreatic histopathologic damage observed with HE staining using microscope. The results showed that: there was a secondary metabolite compound on the fraction of coriander fruit; ethanol-water fraction of cilantro dose 360 mg / kgbb effectively regenerate pancreatic tissue of diabetic hypercholesterolemia rat and administration of fraction of n-heksan and ethyl acetate dose 360 mg / kgbb did not give maximum effect to regeneration of pancreatic organ cells of diabetic white male diabetic hypercholesterolemia.

Keywords: *Diabetes, Coriander, Histopathology, Pancreas. rats*

ABSTRAK

Penelitan ini bertujuan menguji kandungan senyawa fitokimia fraksi buah ketumbar, efek pemberian fraksi buah ketumbar dan perbedaan efek fraksi n-heksan, etil asetat dan etanol-air buah ketumbar terhadap sel beta pankreas tikus putih jantan hiperkolesterolemia diabetes. Penelitian eksperimen laboratorium ini menggunakan hewan uji sebanyak 30 ekor tikus dibagi dalam enam kelompok perlakuan. Kelompok 1 (kontrol normal) diberikan Na-CMC 0,5% dan kelompok 2 (kontrol sakit) diberi pakan tinggi kolesterol, suspensi Streptozotocin 35 mg/kgBB dan Na-CMC 0,5% b/v; kelompok 3 diberi metformin 9 mg/kgBB per oral, pakan tinggi kolesterol dan suspensi streptozotocin 35 mg/kgBB; kelompok 4, 5 dan 6 diberi fraksi n-heksan, etil asetat dan etanol-air masing-masing diberikan dosis 360mg/kgBB per oral, pakan tinggi kolesterol dan suspensi streptozotocin 35 mg/kgBB. Gambaran tingkat kerusakan histopatologi pankreas diamati dengan pewarnaan HE menggunakan mikroskop Olympus BX-51 dengan perbesaran 200x. Hasil penelitian menujukkan bahwa: Terdapat senyawa metabolit sekunder pada fraksi buah ketumbar; fraksi etanol-airbuah ketumbar dosis 360 mg/kgBB efektif meregenerasi jaringan pankreas tikus hiperkolesterolemia diabetes dan pemberian fraksi n-heksan dan etil asetat dosis 360 mg/kgBB tidak memberikan efek maksimal terhadap regenerasi sel organ pankreas tikus putih jantan hiperkolesterolemia diabetes.

Kata kunci: Diabetes, Buah Ketumbar (*Coriandrum sativum* L), Histopatologi, Pankreas

PENDAHULUAN

Semakin banyak orang menjalani perubahan gaya hidup terutama pola makan dan olahraga yang tidak teratur sehingga memicu timbulnya berbagai macam penyakit. Diabetes melitus adalah masalah kesehatan dunia yang menghinggapi hampir seluruh lapisan masyarakat dunia. Tidak kurang dari 30 juta penduduk dunia mengidap penyakit diabetes melitus dan angka tersebut semakin bertambah sesuai bertambahnya angka harapan hidup (Ranakusuma, A.B. 1987). Penyakit diabetes melitus sudah dikenal sejak lama dan berkembang sebagai salah satu penyakit yang sangat ditakuti masyarakat. Istilah diabetes melitus berasal dari bahasa yunani *diabainein* (tembus atau pancuran) dan bahasa latin melitus (rasa manis), sehingga sering disebut kencing manis. Penyakit diabetes melitus sangat berbahaya karena dapat memicu timbulnya berbagai komplikasi (Widiyanto, S. 2009).

Pankreas merupakan bagian organ yang berfungsi sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Bagian kelenjar endokrin pankreas adalah pulau-pulau langerhans. Terdiri dari sel α, β, δ, dan mencakup kira-kira 60% dari semua sel, terletak terutama di tengah dari setiap pulau dan mensekresikan insulin, sedangkan sel α mencakup kira-kira 25% dari seluruh sel, mensekresikan glukagon dan sel δ kira kira 10% dari seluruh sel, mensekresikan somatostatin, selain itu paling sedikit terdapat 1 jenis sel lain yang disebut sel polipeptida pankreas.Pankreas manusia mengandung 1- 2 juta pulau-pulau yang bertebaran secara luas, setiap pulau langerhans hanya berdiameter 0,3 milimeter dan tersusun mengelilingi pembuluh kapiler kecil dan jumlah pulau-pulau langerhans pankreas sekitar 3200. Jumlah volume dan distribusi pulau-pulau langerhans pankreas dapat dijadikan parameter untuk menentukan derajat kesehatan pankreas dan perbandingan antara normal dengan diabetes (Tjay, Tan Hoan Dkk. 2010)..

METODE PENELITIAN

Alat

Ayakan mesh 40, batang pengaduk, bejana maserasi, blender (*national*), cawan porselin, *chamber*, corong kaca (*pyrex*), corong pisah (*pyrex*), erlenmeyer (*pyrex*), gelas kimia (*pyrex*), gelas ukur (*pyrex*), glukometer (*Accu chek*), glukotest strip test (*Accu chek*), kandang hewan uji, labu ukur (*pyrex*), mortir dan stamper, penangas air (*denville*), pipet tetes, pipet mikro, rotary vacum evaporator (*eyela*), sonde oral 3 ml *(terumo syringe)*, spuit injeksi 3 ml

(terumo syringe), spot plates, tabung reaksi (*pyrex*), timbangan gram, timbangan analitik (*ohaus*).

Bahan

(*merck*)**,** asam klorida pekat p (*merck*)**,** asam sulfat (*merck*)**,** asam asetat anhidrat (*merck*)**,** asam sitrat**,** besi (iii) klorida (*merck*)**,** buah ketumbar (*Coriandrum sativum L*), etanol 96% (*merck*)**,** eter,etil asetat (*merck*)**,** kertas saring**,** kloroform, libermann-burchard (*merck*),metanol (*aldrich*)**,** n-heksan (*merck*)**,** natrium klorida**,** natrium sitrat**,** natrium *carboxymethyle cellulose* (bioworld)**,** pakan tinggi lemak (Pakan standar 80%, lemak babi 15%, kuning telur bebek 5%)**,** pereaksi dragendorff**,** serbuk magnesium p**,** streptozotosin (*bioworld usa*)**,** tablet metformin.

POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi penelitian meliputi tikus putih jantan galur wistarsebanyak 30 ekor sedangkan sampel buah ketumbar sebagai sampel penelitian diperoleh dari Desa Kalukubula Kecamatan Sigi Biromaru Kabupaten Sigi, Provinsi Sulawesi Tengah.

PEMBUATAN EKSTRAKBUAH KETUMBAR

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, dievaporasi 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.

PEMBUATAN FRAKSI BUAH KETUMBAR

Ekstrak kental etanol 96% difraksinasi dengan *n*-heksan dan air (1:3) dalam corong pisah dan dikocok secukupnya. Setelah itu dibiarkan sampai terbentuk 2 lapisan yaitu lapisan *n*-heksan dan lapisan air. Perlakuan dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan sehingga diperoleh fraksi *n*-heksan. Lapisan air kemudian difraksinasi dengan etil asetat (3:1) sebanyak 3 kali pengulangan seperti perlakuan diatas sehingga diperoleh fraksi air dan fraksi etil asetat. Semua fraksi air, etil asetat dan *n*-heksan diuapkan secara *in vacuo*.

PENGUKURAN KADAR GLUKOSA DARAH

Tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 5 jam (tetap diberi minum) sebelum diukur kadar glukosa darahnya. Darah kemudian diambil darah melalui

vena ekordan diteteskan pada stik glukometer. Dalam waktu 10 detik kadar glukosa darah secara otomatis danhasilnya dapat dibaca pada monitor glukometer.

PEMBUATAN PREPARAT HISTOPATOLOGI PANKREAS

Hewan uji dimatikan dengan cara dislokasi leher. 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, lalu disimpan dalam wadah khusus yang berisi formalin 10%.

1.Pembuatan Sediaan Histologi Pankreas

Setelah pankreas dikeluarkan dari tubuh tikus, dilakukan pembuatan preparat pankreas dengan langkah sebagai berikut: Sampel pankreas yang telah diambil lalu di fiksasi dengan larutan formalin 10% selama 3-4 jam. Setelah itu dilakukan dehidrasi dengan aseton sebanyak 3 kali, masing-masing selama 2 jam, dilakukan *cleaning* (pembersihan) menggunakan toluen sebanyak 3 kali, masing- masing selama 1-2 jam, selanjutnya dilakukan proses *embedding* yaitu perendaman sampel di paraffin cair dengan suhu 60^0C sebanyak 3 kali, masing-masing selama 2 jam, lalu dilakukan proses pencetakan blok paraffin. Blok parafin yang terbentuk diiris menggunakan alat mikrotom sehingga menghasilkan lembaran yang ketebalannya 2 µm, lalu lembaran tersebut diletakkan di penangas air dengan suhu 30^0C, lembaran yang telah direndam dalam penangas dilengketkan pada objek *glass*, lalu sampel tersebut dipanaskan di oven selama 2-3 menit.

2.Pembuatan Preparat dan Pewarnaan HE Histologi

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan beberapa tahap yaitu :Tahapan fiksasi, sampel dilarutkan dengan larutan formalin 10% selama 3-4 jam, tahapan dehidrasi, sampel dicuci dengan aseton sebanyak 3 kali, masing-masing selama 2 jam, tahapan cleaning (pembersihan), sampel dicuci dengan menggunakan toluen sebanyak 3 kali, masing- masing selama 1-2 jam,tahapan embedding yaitu perendaman sampel di paraffin cair dengan suhu 60°C sebanyak 3 kali, masing-masing selama 2 jam, lalu dilakukan proses pencetakan blok paraffin. Blok parafin yang terbentuk diiris menggunakan alat mikrotom sehingga menghasilkan lembaran yang ketebalannya 2 µm, lalu lembaran tersebut diletakkan di penangas air dengan suhu 30°C,

lembaran yang telah direndam dalam penangas dilengketkan pada objek glass, lalu sampel tersebut dipanaskan di oven selama 2-3 menit, dan tahapan pewarnaan, sebelum pewarnaan, sampel yang telah dipanaskan di oven lalu direndam dalam xylol sebanyak 3 kali masing-masing selama 5-10 menit. Selanjutnya dilakukan pencucian atau pembilasan menggunakan alkohol 90% selama 5-10 menit, lalu alkohol 80% selama 5-10 menit dan kemudian alkohol 70% selama 5-10 menit. Setelah itu dilakukan proses pewarnaan menggunakan larutan haemotoxylin selama 2-3 menit dan dilanjutkan dengan larutan Eosin selama 2-3 menit. Kemudian sampel dicuci/dibilas menggunakan alkohol 70% selama 5-10 menit, lalu alkohol 80% selama 5-10 menit dan kemudian alkohol 90% selama 5-10 menit. Sampel dikeringkan pada suhu kamar selama 3-5 menit lalu ditutup dengan objek glass, lalu diamati di bawah mikroskop.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Tabel 1. Hasil Uji Penapisan Fitokimia

Uji penapisan fitokimia dilakukan untuk membuktikan adanya golongan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada fraksidan hasilnya adalah sebagai berikut.

No	Kandungan kimia	Pereaksi	Fraksi Buah Ketumbar		
			Fraksi *n*-heksan	Fraksi Etil Asetat	Fraksi Etanol air
1.	Alkaloid	Dragendrof	+	+	+
2.	Flavonoid	HCl pekat dan logam Hg	-	+	+
3.	Saponin	Dikocok + HCl 2 N	+	+	+
4.	Tanin	$FeCl_3$	-	+	+
5.	Fenolik	$FeCl_{3\ 5\%}$	-	+	+

Keterangan :(+): Mengandung golongan senyawa yang diuji

(-): Tidak mengandung senyawa yang diuji

Tabel 2. Skoring Tingkat Kerusakan Pankreas Tikus

KELOMPOK PERLAKUAN	SKOR HISTOPATOLOGI PANKREAS HEWAN UJI					Rata-rata	SD
	1	2	3	4	5		
Kelompok Normal	0	0	0	0	0	0	0
Kelompok Sakit (Na CMC)	2	3	4	4	3	3.2	0.83
Kelompok Positif (Metformin)	2	2	1	1	1	1.4	0.54
Kelompok N-Heksan	3	2	2	3	2	2.4	0.54
Kelompok Etil Asetat	2	2	3	2	3	2.4	0.54
Kelompok Etanol Air	2	2	1	2	2	1.8	0.44

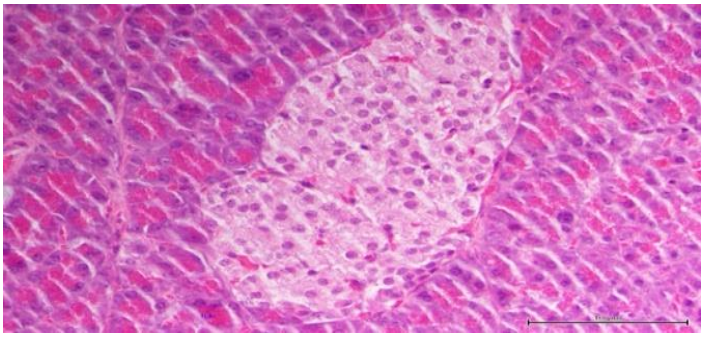
Keterangan : Skor 0 = Normal, Skor 1 = Sel Nekrosis 1-25%, Skor 2 = Sel Nekrosis 25-50%, Skor 3 = Sel Nekrosis 50-75%, Skor 4 = Sel Nekrosis 75-100%

Tabel 2. Rerata Kadar Glukosa Sebelum Dan Setelah Perlakuan

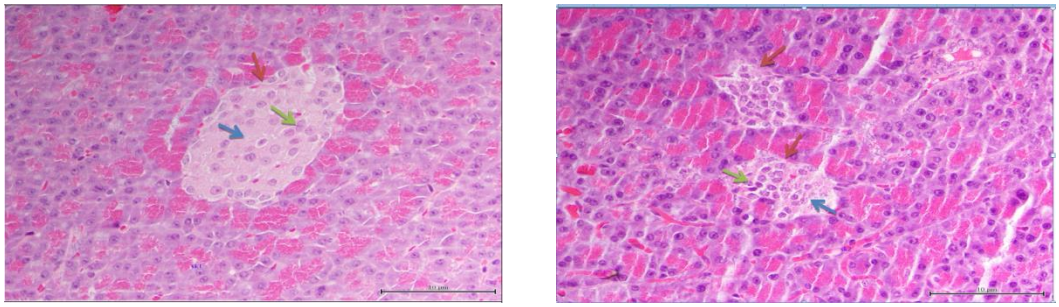
Kontrol Normal	Kontrol Sakit	Kontrol Positif	N-heksan	Etil Asetat	Etanol Air	Nilai P
0±0	3.2±0.83	1.4±0.54	2.4±0.54	2.4±0.54	1.8±0.44	0.05

Hasil Pengamatan Histologi Sel Pankreas Tikus Putih Jantan Dengan Pewarnaan Hematoksilin-Eosin Berdasarkan Skoring

Gambar hasil pengamatan terhadap organ pankreas tikus secara mikroskopis yang memperlihatkan adanya perbedaan gambaran histopatologi pankreas berdasarkan skoring tingkat kerusakan dengan pewarnaan HE.



Gambar 1 Histopatologi pankreas tikus kontrol normal perbesaran 400x dengan pewarnaan H&E (skor 0)



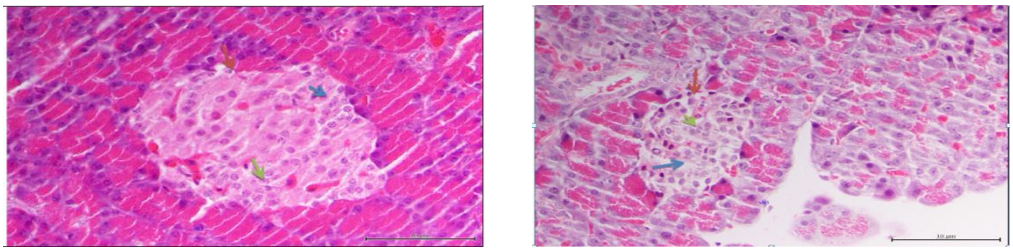
Keterangan :

Batas organ pulau langerhans

Jumlah sel beta

Nekrotik sel dan bentuk sel

Gambar 2 Histopatologi pankreas tikus kontrol negatif perbesaran 400x dengan pewarnaan H&E (skor 2,3-4)



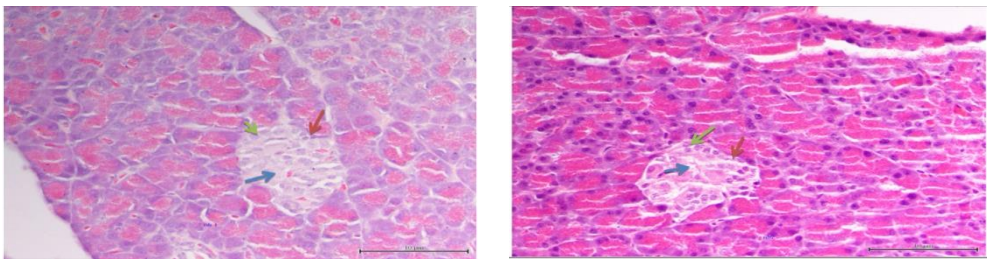
Keterangan :

Batas organ pulau langerhans

Jumlah sel beta

Nekrotik sel dan bentuk sel

Gambar 3 Histopatologi pankreas tikus kontrol positif perbesaran 400x dengan pewarnaan H&E (skor 1-2)



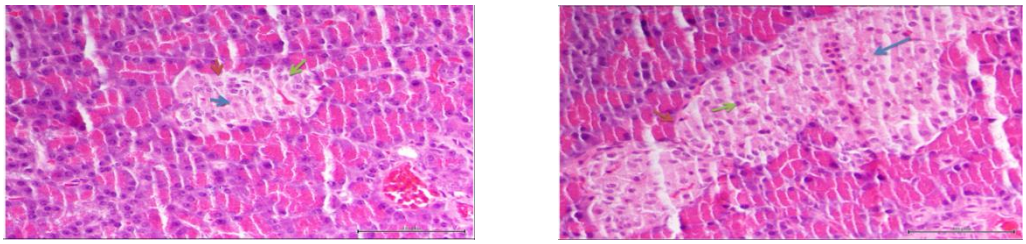
Keterangan :

Batas organ pulau langerhans

Jumlah sel beta

Nekrotik sel dan bentuk sel

Gambar 4 Histopatologi pankreas tikus kontrol Fraksi N-Heksan perbesaran 400x dengan pewarnaan H&E (skor 2, 3)



Keterangan :

Batas organ pulau langerhans

Jumlah sel beta

Nekrotik sel dan bentuk sel

Gambar 5 Histopatologi pankreas tikus kontrol Fraksi Etanol Air perbesaran 400x dengan pewarnaan H&E (skor 1-2)

Pembahasan

Berdasarkan penelitian Tandi Joni (2016) ekstrak daun gedi merah dosis efektif 150 mg/kg BB dengan nilai rerata 1,5. Penelitian Irwan (2017) ekstrak daun kenikir dosis efektif 400 mg/kg BB dengan nilai rerata 2,5. Penelitian Tandean K Indra (2017) ekstrak daun talas dosis efektif 200 mg/kg BB dengan nilai rerata 2 dan penelitian yang kami lakukan dengan fraksi buah ketumbar dengan dosis 360 mg/kg BB dengan nilai rata rata 1,8. Dari ketiga perbandingan diatas dapat disimpulkan bahwa dosis

yang paling efektif adalah penelitian Tandi Joni, daun gedi merah dengan dosis 150 mg/kg BB dengan nilai rerata 1,5 dibandingkan penelitian kami fraksi buah ketumbar dengan dosis 360 mg/kg BB dengan nilai rerata 1,8. Hal ini kemungkinan di sebabkan adanya perbedaan konsentrasi kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman yang kami teliti.

Pengamatan preparat histologi pankreas tikus putih (*Rattus novergicus)* yang diinduksi streptozotocin dan pemberian fraksi buah ketumbar (*Coriandrum sativum* L) dengan dosis 360 mg/kg BB selama 20 hari dilakukan menggunakan miskroskop cahaya dengan perbesaran 400x. dari data skoring tingkat kerusakan pankreas pada tabel 4,2 diperoleh rata-rata tingkat kerusakan pankreas yaitu kontrol normal (0), kontrol negatif (3,2), kontrol positif (1.4), kontrol N-Heksan (2,4), kontrol Etil Asetat (2,4), kontrol Etanol Air (1,8). Pada diagram tersebut terlihat bahwa kontrol negatif mengalami tingkat kerusakan yang paling tinggi di antar semua perlakuan.

Hasil gambaran histopatologi jaringan pankreas pada gambar yaitu kelompok normal yang tidak mengalami perubahan pada struktur histologinya yaitu bentuk sel normal, dan tidak terjadi nekrosis. Hal ini terjadi karena hewan uji tidak diberikan perlakuan. Pada kontrol negatif bentuk sel tidak normal, terjadi perubahan dari batas organ pulau langerhans menjadi sangat tidak jelas, jumlah sel banyak yang berkurang serta hampir keseluruhan sel terjadi nekrosis. Hal ini terjadi karena hewan uji diinduksi menggunakan streptozotocin, dimana streptozotocin mampu memproduksi radikal bebas pada tubuh yang secara spesifik merusak rantai DNA pada sel beta pankreas yang mengakibatkan gangguan fungsi dan kehancuran sel beta pankreas dalam pulau langerhans melalui nekrosis (Akpan, J.O, Wright, P.H.1987). Pada kontrol positif tampak adanya bentuk sel yang tidak normal, terjadi perubahan dari batas organ pulau langerhans menjadi tidak jelas, jumlah sel mulai berkurang serta tidak terjadi nekrosis pada sel, hanya terlihat degenerasi sel. Hal ini menunjukan tingkat kerusakan lebih kecil di bandingkan dengan kontrol negatif. Pada kelompok n-heksan dosis 360 mg/kg BB dan kelompok etil asetat dosis 360 mg/kg BB, tampak terlihat bentuk sel yang tidak normal, terjadi perubahan dari batas organ pulau langerhans menjadi tidak jelas, jumlah sel mulai berkurang serta nekrosis pada sebagian besar sel. Hal ini

menunjukan adanya penurunan kerusakan dibandingkan dengan kontrol negatif. Pada kelompok etanol-air dosis 360 mg/kg BB, tampak adanya bentuk sel yang tidak normal, terjadi perubahan dari batas organ pulau langerhans yang tidak jelas, jumlah sel mulai berkurang serta tidak terjadi nekrosis pada sel hanya terlihat degenarasi sel. Hal ini menunjukan adanya penurunan tingkat kerusakan di bandingkan dengan kontrol negatif. Penurunan ini lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok n-heksan dan etil asetat dosis 360 mg/kg BB, karena fraksi etanol-air memiliki kandungan senyawa flavonoid yang lebih banyak dan berada dalam konsentrasi terbaik untuk berikatan dengan reseptor sehingga reseptor dapat berikatan lebih lama dengan obat, sehingga memberikan efek terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus dan dapat meregenerasi kembali sel yang mengalami kerusakan.

Hasil statistik non parametrik dengan uji *kruskal wallis* menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Hal tersebut dapat dibuktikan dengan melihat nilai signifikansi P= 0.001 (P<0,05) yang artinya terdapat perbedaan dari tiap kelompok, dan digunakan uji *mann-whitney* untuk mengetahui perbedaan pada tiap pelakuan.

Pengujian *mann-whitney* kelompok fraksi n-heksan berbeda signifikan dengan kontrol normal ($p<0.05$), kontrol positif dan fraksi etanol-air, tetapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol negatif dan fraksi etil asetat ($p>0.05$). Pengujian *mann-whitney* kelompok fraksi etil asetat berbeda signifikan dengan kontrol normal, kontrol positif dan fraksi etanol-air ($p<0.05$), tetapi berbeda tidak signifikan dengan kontrol negatif dan n-heksan ($p>0.05$). Pengujian *mann-whitney* kelompok etanol-air berbeda signifikan dengan kontrol normal, kontrol negatif, fraksi n-heksan dan fraksi etil asetat ($p<0.05$), tetapi tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif ($p>0.05$).

Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Fraksi n-heksan, etil asetat, dan etanol-air buah ketumbar (*Coriandrum sativum* L) mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder.
2. Fraksi n-heksan, etil asetat, dan etanol-airbuahketumbar (*Coriandrum sativum* L)memiliki

efek terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

3. Fraksi etanol-air buah ketumbar merupakan fraksi yang mempunyai efek lebih baik dibandingkan dengan fraksi n-heksan dan etil asetat pada gambaran histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

Saran

1. Fraksi buah ketumbar dapat dijadikansebagai modalitas terapi pada penderita diabetes melitus tipe 2, namun masih memerlukan penelitian dengan rancangan penelitian yang lebih baik dan waktu penelitian lebih lama.
2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk melihat ada tidaknya potensi toksisitas pada fraksi buah ketumbar.

DAFTAR PUSTAKA

Adi, L T. 2008. Tanaman Obat Dan Jus. PT Agromedia Pustaka. Jakarta. Hal 9

Afriastini, J.J. 1994. Daftar nama tanaman obat. Pt penebar swadaya. Jakarta. Hal : 79

Anonim. 2010. Pembekuan Izin Edar Obat Antidiabetes yang mengandung Rosiglitazone. Badan Pengawas Obat dan Makanan. *Buletin Berita MESO*: 2

Atangwho, I. J., Ebong, P. E., Egbung, G. E., dan Obi, A. U., 2010, Extract of Vernoniaamygdalina Del. (African Bitter Leaf) Can Reverse Pancreatic Cellular Lesion after Alloxan Damage in the Rat, Australian Journal of Basic and Applied Sciences, 4 (5): 711-716.

Barbosa, D.S. 2007. Green Tea Polyphenolic Compounds and Human Health. *Journal of Consumer Protection and Food Safety*, 2, 407-413

Bloom, A. 1990. Diabetes. Dian Rakyat. Jakarta. Hal 6

Bunting, K., J.K. Wang andM.F. Shannan. 2006. Control ofInterleukin-2-gene Transcription:aParadigmForInducible ,