

Uji Efektivitas Antihiperqlikemia Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin

(Test of the Effectiveness of Antihyperglycemia Leaf Leaf (Moringa Oleifera Lam.) and Histopathological Description Of Ractozotocin Independent Streptozotocin Rats)

Penulis Joni Tandi*, Ida Yanti Palinggi, Seblin Tonapa Rammang, Tien Wahyu Handayani

Afiliasi Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu, Sulawesi Tengah, 94111, Indonesia

Kata Kunci

- daun kelor
- kadar glukosa darah
- khasiat
- penurunan

Keyword

- Moringa leaves
- Efficacy
- blood glucose levels
- decrease

Diterima 12 Januari 2019

Direvisi 30 April 2019

Disetujui 5 Juni 2019

* Penulis Koresponding

Joni Tandi

email:

jonitandi757@yahoo.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek penurunan kadar glukosa darah dan gambaran histopatologi pankreas dari daun kelor pada tikus putih jantan, serta senyawa metabolit sekunder pada ekstrak fraksi n-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi etanol-air. Pengujian menggunakan 35 ekor tikus dibagi menjadi tujuh kelompok dengan perlakuan yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif metformin, kontrol positif simvastatin, dan kelompok uji (fraksi n-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi etanol air) dengan dosis 300 mg/kg BB. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-0, 35, 42 dan 49 setelah diberi perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat senyawa metabolit sekunder fraksi etil asetat dan etanol air yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan steroid. Fraksi n-heksan hanya terdapat saponin. Fraksi etanol air ekstrak daun kelor pada dosis 300 mg/kg BB yang memiliki efek penurunan kadar glukosa darah sebesar 114,6 (mg/dL) dan nilai kerusakan pancreas rata-rata 2. Lebih baik dibandingkan dengan fraksi n-heksan dan etil asetat.

ABSTRACT

The aim of this study was to examine the effect of decreasing blood glucose levels and pancreatic histopathology from moringa leaves in male white rats, and secondary metabolites on n-hexane fraction extract, ethyl acetate fraction and ethanol-water fraction. Tests using 35 rats were divided into seven groups with treatment namely normal control group, negative control, positive metformin control, simvastatin positive control, and test group (n-hexane fraction, ethyl acetate fraction and water ethanol fraction) at a dose of 300 mg / kg BB. Blood glucose level measurements were carried out on days 0, 35, 42 and 49 after being treated. The results showed that there were secondary metabolites of ethyl acetate and ethanol fractions of water, namely alkaloids, flavonoids, saponins, tannins and steroids. The n-hexane fraction has only saponins. Ethanol fraction of Moringa leaf extract water at a dose of 300 mg / kg BB which has the effect of decreasing blood glucose levels by 114.6 (mg / dL) and pancreatic damage values on average 2. Better than the n-hexane and ethyl acetate fractions.



PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin dan resistensi insulin (Perkeni, 2015). Resistensi insulin memegang peranan pada kondisi dislipidemia pada diabetes. Penyebab utama dislipidemia diabetik adalah meningkatnya asam lemak bebas dari sel lemak yang resisten terhadap insulin. Salah-satu contoh dislipidemia adalah hiperkolesterolemia (Tandi *et al.* 2016).

Pankreas adalah suatu alat tubuh yang sangat panjang terletak retroperitoneal dalam abdomen bagian atas, di depan vertebrae lumbalis I dan II (Syaifuddin, 2011). Pankreas menghasilkan dua kelenjar yaitu kelenjar endokrin dan kelenjar eksokrin. Bagian eksokrin pankreas menghasilkan enzim pencernaan bersama dengan cairan alkali keduanya diekskresi ke dalam usus kecil melalui saluran eksokrin, ekskresi dilakukan sebagai respon terhadap hormon usus kecil yang disebut *secretin*. Bagian endokrin pankreas terbentuk dari jutaan sel yang membentuk kumpulan tersendiri yang dikenal sebagai pulau langerhans. Pulau langerhans mempunyai bentuk dan ukuran yang bervariasi, terletak diantara sel bagian eksokrin pankreas (Rahayu & Novelina 2005).

Salah satu tanaman Indonesia yang dapat digunakan sebagai obat tradisional dalam mengobati diabetes dan kolesterol adalah daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.). Penelitian yang dilakukan oleh Edoga *et al.* 2013 menyatakan bahwa ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) pada dosis 300 mg/kg BB yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus. Penelitian lain dilakukan oleh Anita Galilea, 2014 bahwa ekstrak daun kelor efektif menurunkan kadar kolesterol total dalam darah pada mencit hiperkolesterolemia pada dosis 300 mg/kg BB (Edoga, *et al* 2013).

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder, aktivitas pemberian fraksi ekstrak daun kelor dan perbedaan fraksi n-heksan, etil asetat dan etanol-air daun kelor terhadap penurunan kadar glukosa darah, kolesterol total, dan regenerasi jaringan pankreas tikus putih jantan hiperkolesterolemia-diabetes. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi baru untuk masyarakat.

METODE

Alat

Ayakan 40 mesh, batang pengaduk, bejana maserasi, blender (*philips*), cawan porselin, corong kaca (*pyrex*), corong pisah (*pyrex*), erlenmeyer (*pyrex*), gelas kimia (*pyrex*), gelas ukur (*pyrex*), glukometer (*accu chek*), glukotest strip test (*accu chek*), gunting, kandang hewan uji, labu ukur (*pyrex*), mikroskop olympus bx-51 seperangkat alat bedah, mortir dan stamper, penangas air (*denville*), pipet tetes, pipet mikro, *rotary vaccum evaporator (eyela)*, sonde oral 3 ml (*terumo syringe*), spuit injeksi 3 ml (*terumo syringe*), spot plates, tabung reaksi (*pyrex*), timbangan gram dan timbangan analitik (*ohaus*).

Bahan

Air suling, alumium foil, amoniak, Asam klorida (*Merck*), Asam klorida pekat P (*Merck*), Asam sulfat (*Merck*), Asam asetat anhidrat (*Merck*), Asam sitrat, Besi (III) klorida (*Merck*), Daun kelor, Etanol 96% (*Merck*), Eter, Etil asetat (*Merck*), Kertas saring, Kloroform, Liebermann-Burchard (*Merck*), Metanol (*Sigma Aldrich*), n-heksan (*Merck*), Natrium klorida, Natrium sitrat, *Natrium Carboxymethyle Cellulose (Bioworld)*, Pakan tinggi kolesterol (Pakan standar 80%, lemak babi 15%, kuning telur bebek 5%), Pereaksi Dragendorff, PTU (Propiltiourasil), Serbuk magnesium P, Streptozotocin (*Bioworld USA*), Tablet Metformin dan tablet simvastatin.

Pembuatan Suspensi Metformin

Dosis metformin pada manusia dewasa adalah 500 mg per hari, jika dikonversi pada tikus dengan berat 200 gram adalah 0,018 maka dosis metformin untuk tikus adalah 9 mg/kg BB. Ditimbang serbuk tablet metformin sebanyak 388 mg kemudian disuspensi dalam Na CMC 0,5%. sedikit demi sedikit sambil digerus hingga homogen. Memasukkan kedalam labu t takar 100 ml ml, kemudian dicukupkan dengan suspensi Na CMC 0,5 % hingga 100 ml.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kelor

Serbuk simplisia diekstraksi secara maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Serbuk simplisia ditimbang sebanyak 1600 gram lalu dimasukkan ke dalam bejana maserasi dengan menggunakan pelarut etanol sebanyak 6 L, ditutup, lalu dibiarkan selama 3 x 24 jam terlindung dari cahaya sambil sesekali diaduk. Bejana yang digunakan adalah 3 bejana maserasi.



Ekstrak disaring menggunakan kertas saring lalu diperoleh filtrat. Selanjutnya dievaporasi atau memisahkan larutan menggunakan *rotary vacum evaporator* pada suhu 70°C hingga diperoleh ekstrak kental (Tandi *et al.* 2016).

Pembuatan Fraksi Daun Kelor

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 dengan prosedur yang sama sehingga diperoleh fraksi etanol-air dan fraksi etil asetat. Semua fraksi etanol-air, etil asetat dan *n*-heksan diuapkan dengan Rotary evaporator (Tandi *et al.* 2016).

Pembuatan Larutan Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin ditimbang 0,24 gram lalu dilarutkan menggunakan *citrate-buffered saline*, pH 4,5 lalu diinduksikan pada tikus melalui intraperitoneal (ip). Dosis streptozotocin yakni 30 mg/kg BB. Pada hari ke 28 di injeksi dengan Streptozotocin dan pada hari ke 35, 42, 49 di adakan pemeriksaan kadar glukosa darah pada pemeriksaan histologi pancreas dilakukan pembedahan pada hari ke 49.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan kriteria inklusi dan eksklusi dengan berat badan 150-200 gram, warna bulu putih, tikus aktif dan sebelum digunakan di adaptasikan pada laboratorium biofarmasetik juga memiliki sertifikasi hewan, hewan didapatkan dari Malang murine farm dan mendapatkan rekomendasi dari Dinas Pertanian Pemerintah Kota Malang dan mendapat rekomendasi penggunaan hewan dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.

Uji Histologi Pankreas

Tikus putih jantan yang akan digunakan terlebih dahulu diadaptasikan kurang lebih 2 minggu dengan tujuan agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan barunya seperti kandang, makanan, minuman, suhu dan kondisi sekitarnya. Tikus putih jantan dibagi menjadi 6 kelompok dan masing masing kelompok

terdiri atas 5 ekor tikus yang diadaptasikan selama 14 hari agar dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan baru dan mengurangi stres. Setelah diadaptasi dilakukan pengukuran kadar glukosa awal untuk memastikan hewan uji dalam kondisi sehat/normal dimana sebelumnya dipuaskan terlebih dahulu ± 16 jam tanpa diberikan makanan tetapi tetap diberikan air minum yang bertujuan untuk menghindari pengaruh makanan pada saat pengukuran kadar glukosa awal (Tandi *et al.* 2016).

Hewan uji dimatikan pada hari ke 51 dengan cara dilokasi leher dimana sebelumnya dilakukan anestesi menggunakan eter. Hewan yang telah mati diletakan diatas papan fiksasi dengan perut mengarah keatas. Pembedahan dilakukan pada bagian kulit perut secara menyilang sampai terlihat bagian organ dalam perut tikus. Selanjutnya diambil organ pankreas tikus, kemudian dibilas dengan larutan agudes lalu disimpan dengan wadah khusus yang berisi formalin 10%. setelah itu sampel dibawa ke balai besar veteriner Maros, sulawesi selatan. Dan untuk selanjutnya dianalisis gambaran histologi jaringan pankreasnya (Tandi *et al.* 2016).

Pembuatan Sediaan Histologi Pankreas

Organ pankreas tikus yang telah diambil, selanjutnya dilakukan pembuatan preparat pankreas dengan langkah sebagai berikut: Tahapan fiksasi, sampel organ pankreas difiksasi dengan *Buffered Neutral Formalin* (BNF), volume BNF minimal 10 kali volume jaringan. Pada umumnya waktu yang diperlukan untuk proses fiksasi sempurna adalah 48 jam. Tahapan pembedahan spesimen, spesimen yang dipilih untuk pemeriksaan dipotong setebal 0,5-1 cm. Tahapan *processing* dan *embedding* dilakukan dengan cara, *embedding cassette* yang telah diisi spesimen jaringan dimasukkan kedalam *tissue processor* dengan pengaturan waktu yaitu proses fiksasi sebanyak 2 kali masing-masing selama 2 jam. Proses dehidrasi dilakukan sebanyak 5 kali dengan menggunakan konsentrasi alkohol yang berbeda-beda, alkohol 70% selama 1 jam (1 kali), alkohol 90% selama 1 jam (1 kali), alkohol 100% sebanyak 3 kali masing-masing selama 2 jam. Proses *clearing* dengan toluen sebanyak 3 kali selama 1 jam dan 1,5 jam. Proses impregnasi dengan paraffin sebanyak 2 kali selama 2 jam dan 3 jam. Tahapan pembedahan, blok jaringan dipotong menggunakan alat mikrotom dengan ketebalan 5-6 mikron. Selanjutnya potongan direntangkan pada



floating outyang bersuhu 40°C dan ditaburkan gelatin powder sebanyak 5 gram serta aquadest sebanyak 100 cc biarkan larut sempurna. Setelah didapat sampel yang diinginkan, sampel di beri nomor. Kemudian sampel ditempatkan diatas pelat pemanas sampel selama minimal 2 jam (Mustikasari & Ariyani 2008).

Pewarnaan Histologi Pankreas

Tahapan pewarnaan menggunakan pewarnaan Hematoxylin Eosin yaitu sampel direndam dalam larutan xylol sebanyak 2 kali masing-masing selama 2 menit, lalu dilakukan pembilasan menggunakan alkohol 100% dan alkohol 95% masing-masing sebanyak 2 kali selama 1 menit. Setelah itu dilakukan proses pewarnaan menggunakan mayers haemotoxylin selama 15 menit dan direndam dalam tap water selama 20 menit. Kemudian sampel dimasukkan dalam larutan eosin selama 2 menit. Selanjutnya sampel dibilas menggunakan alkohol 95% dan alkohol 100% masing-masing sebanyak 2 kali selama 2 menit, dan kemudian sampel direndam dalam larutan xylol sebanyak 3 kali selama 2 menit. Sampel ditutup dengan objek glass, lalu diamati di bawah mikroskop cahaya. Pemeriksaan mikroskopik dilakukan dibawah mikroskop untuk melihat perubahan morfologis dari organ pankreas yang diamati. Pengamatan yang dilakukan menggunakan mikroskop *Olympus Cx-21* dengan perbesaran 400 kali (Tandi *et al.* 2016).

Analisis Data

Data yang diperoleh berupa penurunan kadar glukosa darah dianalisis secara statistik menggunakan uji non parametik *kruskal wallis test* dan dilanjutkan

dengan *man whitney test* untuk mengetahui perbedaan antar semua kelompok perlakuan. Pengolahan data menggunakan program SPSS 23 (Murti 1996; Sudjana 1996).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan bahan uji daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) yang diperoleh di sekitar kota Palu Propinsi Sulawesi Tengah, identifikasi dilakukan untuk memastikan jenis daun kelor yang digunakan. Identifikasi dilakukan di UPT. Sumber Daya Hayati Sulawesi, Universitas Tadulako. Hasil identifikasi menunjukkan bahwa daun kelor yang digunakan adalah daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.).

Berdasarkan Tabel 1 hasil uji fitokimia fraksi daun kelor yang diperoleh menunjukkan bahwa fraksi – fraksi daun kelor mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, fenolik, triterpenoid dan saponin.

Fraksinasi dilakukan untuk memisahkan senyawa berdasarkan kelarutannya terhadap pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda. Proses fraksinasi dengan pelarut yang berbeda tingkat kepolarannya akan mempengaruhi jenis senyawa bioaktif dan aktivitas hipoglikemik. Ekstraksi cair-cair (ECC) dimulai dari penambahan air yang bertujuan memperjelas batas pemisahan antara dua pelarut, setelah itu ditambahkan pelarut nonpolar hingga semipolar (*n*-heksan – etil asetat).Pemisahan ini bertujuan untuk memisahkan senyawa kimia yang terdapat pada ekstrak etanol daun kelor berdasarkan tingkat kepolarannya. Senyawa polar akan larut pada pelarut polar dan senyawa nonpolar akan larut dalam pelarut nonpolar (Aulianshah 2012). Pada penelitian yang kami

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Fraksi Daun Kelor

No	Kandungan kimia	Pereaksi	Fraksi Daun Kelor		
			Fraksi <i>n</i> -heksan	Fraksi Etil Asetat	Fraksi Etanol-air
1	Alkaloid	Dragendorf	-	+	+
2	Flavonoid	HCl pekat dan logam Hg	-	+	+
3	Saponin	Dikocok + HCl 2 N	+	+	+
4	Tanin	FeCl ₃	-	+	+
5	Fenolik	FeCl ₃ 5%	-	+	+
6	Triterpenoid	Liebermen Buchard	-	+	-

Keterangan :

(+) : mengandung golongan senyawa yang di uji

(-) : tidak mengandung golongan senyawa yang di uji

Hasil uji penapisan fitokimia terhadap fraksi yang diperoleh menunjukkan bahwa fraksi – fraksi daun kelor mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, fenolik, triterpenoid dan saponin.



lakukan fraksi n-heksan mengandung saponin dengan pengocokan HCL 2 N terbentuk busa menunjukkan adanya saponin. Pada pemeriksaan alkaloid flavonoid, tannin, fenolik dan triterpenoid (steroid) menunjukkan hasil yang negative pada pengujian fraksi etil asetat menunjukkan hasil alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, fenolik, triterpenoid positif. Pada pengujian fraksi etanol air menunjukkan hasil alkaloid, flavonoid, tannin, fenolik positif adapun triterpenoid negatif.

Penelitian ini menggunakan hewan uji berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 30 ekor. Penggunaan tikus putih jantan sebagai hewan uji karena dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh siklus estrus dan kehamilan seperti pada tikus putih betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina.

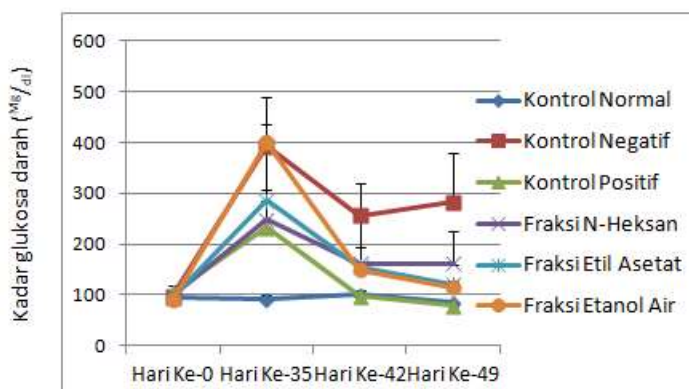
Tikus putih jantan dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol sehat (tanpa induksi pakan tinggi kolesterol, induksi streptozotocin maupun pemberian fraksi ekstrak daun kelor), kelompok kontrol negatif Na CMC 0,5%, kelompok kontrol positif metformin Kelompok 4, tikus diberi fraksi n-heksan dosis 300 mg/kg BB, kelompok 5 tikus diberi fraksi etil asetat dosis 300 mg/kg BB dan kelompok 6, tikus diberi fraksi etanol – air dosis 300 mg/kg BB. kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-42 dan hari ke-49 (Gambar 1).

Berdasarkan Tabel 2 Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-0 tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) masih dalam rentang normal yaitu rata-rata berkisar antara 85 - 99,8 mg/dl dan 101,2 -104,4 mg/dl. Berdasarkan literatur kadar glukosa darah normal tikus wistar antara 50-135 mg/dL (Dwinthasari

2015). Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-35 setelah pemberian pakan tinggi kolesterol dan diinduksi streptozotocin dosis 30 mg/kg BB yaitu rata-rata berkisar antara 225,8 – 392 mg/dl dan 283,6 – 297,8 mg/dl. Apabila kadar glukosa darah melebihi 200 mg/dl, maka tikus dinyatakan hiperglikemia dan hiperkolesterolemia. Kenaikan kadar glukosa darah dan kolesterol total disebabkan pemberian pakan tinggi kolesterol dan STZ dosis 30 mg/kg BB. Hal ini sesuai dengan literatur dimana pemberian pakan tinggi lemak secara signifikan dapat meningkatkan kadar glukosa darah dan kolesterol yang disebabkan terjadinya resisten terhadap aksi insulin. Terjadinya resisten insulin disebabkan sel tidak mampu merespon peningkatan kadar glukosa darah sehingga kadarnya tetap meninggi (Dwinthasari 2015). STZ digunakan sebagai induksi *insulin-dependent* dan *non-insulin – dependent* DM pada hewan uji karena selektif merusak sel beta pankreas. STZ bekerja langsung pada sel beta pankreas dengan aksi sitotoksiknya dimediasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi DM. STZ sebagai agen diabetonik dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas berlebih dan menyebabkan stress oksidatif (Grossman *et al.* 2010).

Pengujian statistik kadar glukosa darah kelompok hewan uji pada hari ke-42 dilakukan dengan analisis *One Way Anova*. Hasil statistik Anova memperlihatkan hasil yang signifikan $P=0,000$ ($p>0,05$) yaitu menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada semua perlakuan, sehingga dilanjutkan uji lanjut LSD untuk melihat perbedaan yang bermakna antar tiap kelompok perlakuan.

Pemberian fraksi n-heksan daun kelor memberikan



Gambar 1. Grafik Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia Diabetes



Tabel 2. Rerata Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Hari Ke	Rerata ± SD Kadar Glukosa Darah (mg/dL)					
	Kontrol Sehat	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Fraksi <i>N</i> -Heksan	Fraksi Etil Asetat	Fraksi Etanol Air
0	94.2±8.49	97.2±2.73	104.4±13.53	97±5.70	94.4±5.59	89.2±4.96
35	908.2±7.94	392.2±97.19	232.4±11.61	247.8±57.91	285.4±121.40	400.8±35.80
42	99.8±810.61	225.8±63.29	97.6±4.21	162±82.81	155.4±39.59	149.4±13.79
49	85±3.08	282.6±97.06	77.8±6.41	161±63.52	121.4±4.87	114.6±6.69

Keterangan : Nilai ($P < 0.05$) terdapat adanya perbedaan signifikan

Nilai ($P > 0.05$) terdapat adanya perbedaan tidak signifikan

Pada hari ke-0. menunjukkan adanya perbedaan yang tidak signifikan pada masing-masing kelompok perlakuan yang ditandai dengan nilai $P > 0.05$ yaitu 0.109. Sedangkan pada hari ke-35, 42 dan 49 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok yang ditandai dengan nilai $P < 0.05$ (nilai P pada masing-masing kelompok yaitu 0.000

hasil statistic berbeda signifikan dengan kontrol negatif. Hal ini berarti efek fraksi *n*-heksan daun kelor sudah memberikan efek dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan kadar glukosa darah disebabkan karena aktivitas senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam fraksi *n*-heksan daun kelor yaitu saponin, dengan cara menghambat transport glukosa di dalam saluran cerna dan merangsang sekresi insulin pada sel beta pankreas. Fraksi *n*-heksan daun kelor memberikan efek berbeda signifikan dengan kontrol positif berarti belum memberikan efek yang sama dengan metformin. Hal ini disebabkan fraksi *n*-heksan daun kelor hanya menarik satu senyawa aktif yaitu saponin dan pelarut *n*-heksan merupakan pelarut paling ringan dalam menarik senyawa non polar.

Pemberian fraksi etil asetat daun kelor pada tikus memberikan hasil statistic yang berbeda signifikan dengan kontrol negative namun tidak signifikan dengan kontrol positif. Hal ini berarti fraksi etil asetat daun kelor sudah memberikan efek dalam menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini disebabkan senyawa aktif yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun kelor mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan metformin yang dapat mengurangi produksi glukosa di hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki mekanisme pengambilan glukosa perifer sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah.

Pemberian fraksi etanol air daun kelor pada tikus uji berbeda signifikan dengan perlakuan kontrol negatif dan berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif. Hal ini berarti fraksi etanol air daun kelor memberikan efek dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan

kadar glukosa darah disebabkan karena senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam fraksi etanol air daun kelor yaitu flavonoid yang dapat merangsang sekresi insulin dan alkaloid yang dapat meregenerasi sel β pankreas yang rusak.

Pengujian statistik kadar glukosa darah kelompok hewan uji pada hari ke-49 dilakukan dengan analisis *One Way Anova*. Hasil statistik *Anova* memperlihatkan hasil yang signifikan $P = 0.000$ ($p > 0,05$) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada semua perlakuan, sehingga dilanjutkan uji lanjut *LSD* untuk melihat perbedaan yang bermakna antar tiap kelompok perlakuan.

Kelompok IV (fraksi *n*-heksan daun kelor) berbeda signifikan dengan kontrol negatif. Hal ini berarti efek fraksi *n*-heksan daun kelor sudah memberikan efek dalam menurunkan kadar glukosa darah. Berbeda signifikan dengan kontrol positif yang berarti fraksi *n*-heksan daun kelor belum memberikan efek yang sama dengan metformin. Hal ini disebabkan fraksi *n*-heksan daun kelor hanya menarik satu senyawa aktif yaitu saponin dan pelarut *n*-heksan merupakan pelarut paling ringan dalam menarik senyawa non polar. Berbeda tidak signifikan dengan kelompok fraksi etil asetat dan fraksi etanol air yang berarti fraksi *n*-heksan memberikan efek yang sama dengan kelompok fraksi etil asetat dan fraksi etanol air dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Kelompok V (fraksi etil asetat daun kelor) berbeda signifikan dengan kontrol negatif. Hal ini berarti efek fraksi etil asetat daun kelor sudah memberikan efek dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan



kadar glukosa darah disebabkan karena senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam fraksi etanol air daun kelor yaitu flavonoid yang dapat merangsang sekresi insulin dan alkaloid yang dapat meregenerasi sel β pankreas yang rusak. Berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif yang berarti fraksi etil asetat daun kelor memberikan efek yang sama dengan metformin. Hal ini disebabkan senyawa aktif yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun kelor mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan metformin yang dapat mengurangi produksi glukosa di hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki pengambilan glukosa perifer sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah. Berbeda tidak signifikan dengan kelompok fraksi *n*-heksan dan fraksi etanol air yang berarti fraksi etil asetat memberikan efek yang sama dengan kelompok fraksi *n*-heksan dan fraksi etanol air. Hal ini disebabkan kandungan senyawa yang terdapat pada fraksi etil asetat daun kelor yang dapat meregenerasi sel β pankreas dan meningkatkan sekresi insulin sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah (Tandi *et al.* 2017).

Kelompok VI (fraksi etanol air) berbeda signifikan dengan kontrol negatif. Hal ini berarti fraksi etanol air daun kelor sudah memberikan efek dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan kadar glukosa darah disebabkan karena senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam fraksi etanol air daun kelor yaitu flavonoid yang dapat merangsang sekresi insulin dan alkaloid yang dapat meregenerasi sel β pankreas yang rusak. Berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif yang berarti fraksi etanol air daun kelor memberikan efek yang sama dengan metformin. Hal ini disebabkan senyawa aktif yang terkandung dalam fraksi etanol air daun kelor mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan metformin yang dapat mengurangi produksi glukosa di hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki pengambilan glukosa perifer sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah. Berbeda tidak signifikan dengan kelompok fraksi *n*-heksan dan fraksi etil asetat yang berarti fraksi etanol air memberikan efek yang sama dengan kelompok fraksi *n*-heksan dan fraksi etil asetat. Hal ini disebabkan kandungan senyawa yang terdapat pada fraksi etanol air daun kelor yang dapat meregenerasi sel β pankreas dan meningkatkan sekresi insulin sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah (Tandi *et al.* 2017).

Berdasarkan Tabel 4 hasil uji Non parametrik Kruskal Wallis pada semua kelompok, diperoleh nilai

probabilitas skoring kerusakan pankreas tikus adalah 0.00 ($p < 0.05$). Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, skoring histopatologi pankreas tikus setelah pemberian perlakuan pada semua kelompok. Untuk mengetahui lebih jelas letak perbedaan yang signifikan diantara kelompok uji, maka dilakukan analisis menggunakan uji Mann Whitney. Hasil analisis uji Mann Whitney skoring pengamatan kerusakan pankreas tikus menunjukkan bahwa kontrol negatif berbeda signifikan dengan kontrol positif, pada fraksi *n*-heksan daun kelor dosis 300 mg/kg BB memiliki skor 2-3 yaitu dimana sebagian sel tidak normal dan terlihat adanya sel nekrosis. Fraksi *n*-heksan tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif. Pada fraksi etil asetat daun kelor dosis 300 mg/kg BB, skor 2-3 yaitu dimana sebagian sel tidak normal dan terlihat adanya sel nekrosis. Fraksi etil asetat tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif. Pada fraksi etanol air daun kelor dosis 300 mg/kg BB memiliki skor 2 yaitu dimana memiliki bentuk sel normal, tidak terlihat adanya sel nekrosis namun terjadi degenerasi. Fraksi etanol air tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif. Berdasarkan hasil pengamatan preparat histopatologi pankreas tikus yang dilakukan, terbukti bahwa pemberian fraksi daun kelor memberikan efek terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus yang diinduksi streptozotocin. Ditinjau dari pemberian fraksi daun kelor pada dosis 300 mg/kg BB sudah mempunyai efek terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus, tetapi fraksi *n*-heksan dan fraksi etil asetat efeknya tidak terlalu baik dibandingkan dengan fraksi etanol air yang mempunyai efek lebih baik.

Berdasarkan Tabel 2, 3 dan Gambar 2 mengenai gambaran mikroskopik histopatologi pankreas dimana kontrol normal dengan rata-rata kadar glukosa 85 mg/dL dan menunjukkan skor kerusakan pankreas 0 hal ini sesuai dengan gambar 2A dan 2B yaitu sel normal tidak ada perubahan dari batas organ pulau Langerhans, jumlah selnya normal dan bentuk dari sel normal. Kelompok perlakuan kontrol sakit dengan rata-rata kadar glukosa 282.6 mg/dL dan menunjukkan skor kerusakan pankreas 3 yang terlihat seperti gambar 2G dan H dimana terdapat jumlah sel nekrosis dan sel beta pankreas nilai kerusakan 50-75%. Kelompok perlakuan kontrol positif dengan rata-rata kadar glukosa 77.8 mg/dL menunjukkan skor kerusakan pankreas 1 yang terlihat seperti gambar 2C dan 2D dimana batasnya jelas, jumlah sel yang rusak mulai berkurang, terjadi degenerasi sel tetapi masih dalam bentuk normal,



Tabel 3. Hasil Skoring Histologi Pankreas Tikus

Kelompok Perlakuan	Skor Kerusakan Pankreas Hewan Uji					Rerata
	1	2	3	4	5	
Kontrol Normal	0	0	0	0	0	
Kontrol Sakit	3	3	3	3	3	3
Kontrol positif	1	2	0	2	0	1
Kelompok Fraksi N-heksan	3	2	2	3	2	2.4
Kelompok Etil Asetat	2	2	3	2	2	2.2
Kelompok Fraksi Etanol Air	2	2	2	2	2	2

Keterangan :

skor 1 yaitu sel radang bagian, bentuk sel normal (1/4), skor 2 yaitu sel radang bagian, bentuk sel sebagian ada yang nekrosis (1/2), skor 3 yaitu sel radang bagian, bentuk sel banyak yang nekrosis (3/4) dan skor 4 yaitu hampir kerusakan menyeluruh bagian sel.

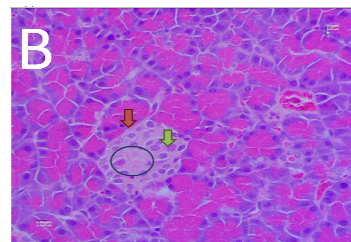
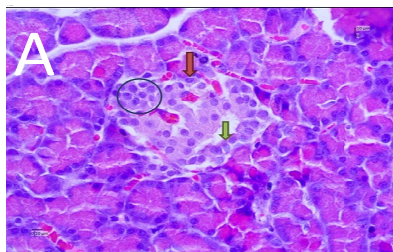
Tabel 4. Hasil Uji Lanjut Mann-withney

Kelompok Perkuan	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Kelompok Fraksi N-heksan	Kelompok Etil Asetat	Kelompok Fraksi Etanol Air
Kontrol Normal	-	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00
Kontrol Negatif	0.00	-	0.00	0.05	0.01	0.00
Kontrol Positif	0.05	0.00	-	0.03	0.04	0.05
Kelompok Fraksi N-heksan	0.00	0.05	0.03	-	0.51	0.13
Kelompok Etil asetat	0.00	0.01	0.04	0.51	-	0.31
Kelompok Fraksi etanol air	0.00	0.00	0.05	0.13	0.31	-

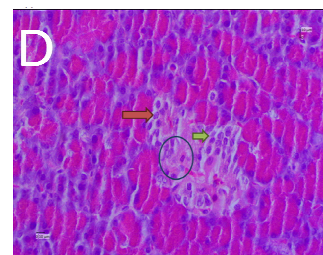
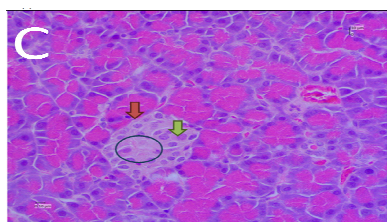
kerusakannya mencapai 25-50%. Kelompok perlakuan fraksi N-heksan, kelompok etil asetat, dan kelompok fraksi etanol air dengan masing-masing mempunyai rata-rata kadar glukosa darah 161, 121, dan 114 mg/dL menunjukkan skor kerusakan 2 yang terlihat seperti gambar E dan F dimana batasnya mulai tidak jelas, jumlah sel terlohat berkurang, terjadi degenerasi sel dan bentuk sudah tidak terlihat normal, kerusakan mencapai 50-75% Penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan yang paling efektif adalah fraksi etanol air (dapat dilihat pada Gambar 1). Hal ini disebabkan karena fraksi etanol-air memiliki kandungan senyawa flavonoid yang lebih banyak dan terbukti pengujian fraksi etil asetat komponen flavonoid menunjukkan hasil yang positif, menunjukkan dalam daun kelor mempunyai konsentrasi yang tinggi dibandingkan senyawa yang lain, berada dalam konsentrasi terbaik untuk berikatan dengan reseptor sehingga reseptor dapat berikatan lebih lama dengan obat dan menyebabkan penurunan kadar glukosa. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa flavonoid merupakan senyawa yang lebih banyak larut dalam

fraksi etanol-air (Gafur *et al.* 2010). Senyawa flavonoid merupakan senyawa pereduksi yang baik, flavonoid mampu menangkap radikal bebas (ROS/Reactive Oxygen Species atau RNS/Reactive Nitrogen Species) melalui transfer elektron serta penghambatan reaksi peroksidasi (Lugasi *et al.* 2003). Flavonoid 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, meningkatkan sekresi insulin dan menghambat glukoneogenesis (Andrie *et al.* 2014). Flavonoid yang terkandung dalam daun kelor mampu bekerja sebagai insulin sekretagog atau insulin-mimetik, yang akhirnya meminimalisir komplikasi diabetes. Penelitian sebelumnya mengenai senyawa fitokimia pada *Moringa oleifera* Lam. menunjukkan bahwa senyawa bioflavonoid yang terkandung dalam daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) juga berperan dalam stimulasi *uptake* glukosa di jaringan perifer sehingga mampu menurunkan glukosa dalam darah (Gupta *et al.* 2011).

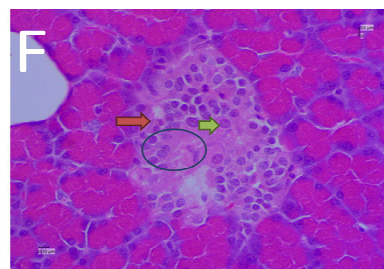
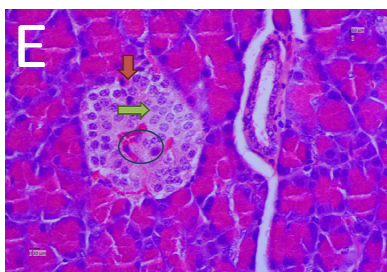




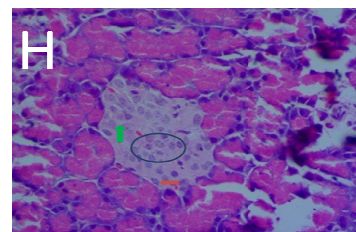
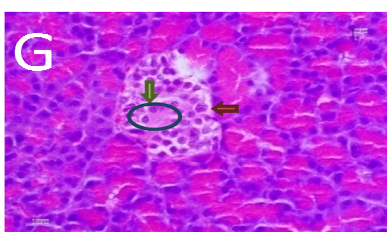
Skor 0 normal tidak ada perubahan dari batas organ P. Langerhans, jumlah sel normal (biru), dan bentuk sel normal (Gambar A,B)






Skor 1 batas jelas (merah), jumlah sel mulai berkurang (biru), degenerasi sel tetapi bentuk normal (hijau) (Gambar C, D), kerusakan mencapai 25-50 %



Skor 2 batas mulai tidak jelas (merah), jumlah sel berkurang (biru), degenerasi sel dan bentuk tidak normal (hijau). (Gambar E,F), kerusakan mencapai 25-50%



Skor 3 terdapat jumlah sel nekrosis dan sel degenerative pada sel beta pancreas nilai kerusakan mencapai 50-75%

- ket:
-  = Batas pulau langerhans
 -  = jumlah sel beta
 -  = Nekrotik sel dan bentuk sel

Gambar 2. Gambaran mikroskopik histopatologi pankreas tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) setelah dilakukan pewarnaan HE

Fraksinasi dilakukan dari pelarut dengan tingkat kepolaran yang rendah atau non polar bertujuan agar proses pengikatan senyawa bertahap supaya seluruh senyawa tidak tertarik oleh pelarut polar yang bersifat menarik semua senyawa (Gupita & Rahayuni. 2012).

Berdasarkan hasil uji fitokimia dan efeknya sebagai antihiperkolesterolemia, fraksi etanol air mempunyai efek yang sebanding dengan simvastatin meskipun kandungan metabolit sekundernya sama dengan fraksi etil asetat. Hal ini dikarenakan etanol air merupakan

pelarut polar yang memiliki tingkat kepolaran yang tinggi cocok untuk mengekstrak senyawa-senyawa yang polar dari tanaman dan cenderung universal digunakan karena biasanya walupun polar, tetap dapat menyari senyawa-senyawa dengan tingkat kepolaran yang lebih rendah. Sedangkan etil asetat termasuk dalam pelarut semi polar yang memiliki tingkat kepolaran yang lebih rendah dari pada polar.

Alkaloid menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosal 1,6-bisfosfatase, serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. (Arjadi, 2010). Senyawa fenolik memiliki aktivitas antioksidan yang mampu mengurangi stres oksidatif dengan cara mencegah terjadinya reaksi berantai perubahan superoksida menjadi hydrogen superoksida dengan cara mendonor atom hydrogen dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi (Ayunda 2014). Senyawa tanin juga berfungsi sebagai *astringent* atau pengkhelat 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 (Prameswari *et al.* 2014). Saponin juga menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat transport glukosa di dalam saluran cerna dan merangsang sekresi insulin pada sel beta pankreas (Ayunda dan Risqa. 2014). Triterpenoid dapat bekerja sebagai antidiabetes dengan efek menstimulasi insulin-dependent dan melindungi sel β pankreas dari stress oksidatif dan juga berperan sebagai anti insulin resisten (Harbone 1987).

SIMPULAN

Hasil penelitian metabolit sekunder pada fraksi daun kelor, fraksi n-heksan mengandung saponin, fraksi etil asetat mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, fenolik dan triterpenoid (steroid), dan fraksi etanol air mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, dan fenolik. Fraksi yang efektif menurunkan kadar glukosa darah dan meregenerasi sel beta pancreas adalah fraksi etanol air.

SARAN

Fraksi daun kelor dapat dijadikan sebagai modalitas terapi pada penderita diabetes melitus tipe 2, namun masih memerlukan penelitian dengan rancangan penelitian yang lebih baik dan waktu penelitian lebih lama. Dan perlu penelitian lebih lanjut untuk melihat ada tidaknya potensi toksisitas pada fraksi daun kelor etanol air.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrie M, Taurina W, Ayunda R. 2014. Uji aktivitas jamu gendong kunyit asam (*Curcuma domestica* L.) sebagai antidiabetes pada tikus yang diinduksi streptozotocin. *Traditional medicine Journal*. 19(2), hal.10.
- Arjadi F. 2010. Regenerasi sel pulau langerhans pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes yang diberi rebusan daging mahkota dewa (*phaleria macrocarp* (Scheff) boerl. *Journal of Medicine and Health*. 2(2): 122-123.
- Aulianshah V. 2014. Cytotoxic Activity and Phase G2-M Cell Cycle Inhibition Activity Fraction of *Mimusops elengi* Stems bark on T47D Cells. *International Journal of Pharm Tech Research*. Vol.6 No.2.
- Ayunda R. 2014. Uji Aktivitas Jamu Gendong Kunyit Asam (*Curcuma domestica* Val; *Tamarindus indica* L.) Sebagai Antidiabetes Pada Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin. *Naskah Publikasi*. Fakultas kedokteran. Universitas Tanjung Pura. Pontianak. Hal.13-14.
- Edoga CO, Njoku OO, Amadi EN, Okeke JJ. 2013. Blood Sugar Lowering Effect of *Moringa Oleifera* Lam in Albino Rats. *International Journal of Science and Technology*. 3(1): 88, 89.
- Dwinthasari MA. 2015. Uji Aktivitas Serbuk Jamur Tiram putih (*Pleurotasostracatus* (Jacq) P.Kumm) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Model Hewan Hiperkolesterolemia Diabetes. *Galenika Journal of pharmacy*. 3(1):42-48.
- Grossman EJ, Lee DD, Tao J, Wilson RA, Park SY, Bell GI, Chong AS. 2010. *Glycemic Control Promotes Pancreatic Beta-Cell Regeneration In Streptozotocin-Induced Diabetic Mice*. *Ploss ONE* 5(1): e8749. Doi:10.1371/journal.pone.0008749. Hal 4.
- Gupita CN, Rahayuni A. 2012. Pengaruh Berbagai Ph Sari Buah dan Suhu Pasteurisasi Terhadap Aktivitas Antioksidan dan Tingkat Penerimaan Sari Kulit Buah Manggis. *Journal of Nutrition College*. 1(1):67-79.



- Gupta R, Sharma AK, Dobhal MP, Sharma MC, Gupta RS. 2011. Antidiabetic and antioxidant potential of β -sitosterol in streptozotocin-induced experimental hyperglycemia. *Journal of diabetes*. 3(1):29-37.
- Gafur MA, Isa I, Bialangi N. 2010. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Buah Jamblang (*Syzygium cumin*). Gorontalo (ID): Universitas Gorontalo.
- Harbone JB. 1987. Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Penerbit ITB. Bandung.
- Murti B. 1996. Penerapan Metode Statistic Non-Parametrik Dalam Ilmu-Ilmu Kesehatan. Jakarta (ID): penerbit PT Gramedia Pustaka Utama. Hal 85-115, ISBN 979-655-090-3.
- Mustikasari K, Ariyani D. 2008. Studi Potensi Binjai (*Mangifera caesia*) dan Kasturi (*Mangifera casturi*) sebagai Antidiabetes Melalui Skrining Fitokimia pada Akar dan Batang. *Jurnal Sains dan Terapan Kimia*. 2 (2): 64-73.
- Perkeni. 2015. *Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*. Hal 6-7, 39-46
- Prameswari OM, Widjanarko SB. 2014. Uji Efek Daun Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2(2):23.
- Rahayu EY, Novelina S. 2005. Studi Histologi Sel Endokrin Ekstra Insular Pankreas Kambing dan Domba Lokal. *Jurnal Veteriner*. 6 (1) 25-30.
- Tandi J, Amelia J, Ayu G, Irwan. 2017. B Effect Of Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) Leaves In Blood Glucose, Cholesterol and Toward Histopathology Pancreas Description In Male White Rats (*Rattus nvergicus*). *Indonesia Journal Of Pharmaceutical Sciene and Technology IJPST- SUPP*. 1: 70-78.
- Tandi J. 2017. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzigium aqueum* (Burm f.) Alston) Terhadap Glukosa Darah, Ureum dan Kreatinin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Journal Of Tropical Pharmacy and Chemistry*. 4(20): 43-51.
- Tandi J. 2017. Buku Ajar Farmasi Klinik 2 Jilid 2. Palu (ID) : STIFA Pelita Mas Palu Press. ISBN : 978-602-74003-5-1 Hal 183.
- Tandi J, Yasinta, R. 2016. Obat Tradisional. Palu (ID) : STIFA Pelita Mas Palu Press. ISBN : 978-602-74003-1-3 Hal. 65, 215-221.
- Tandi J. 2018. Analisis Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* (L) Medik) Sebagai Obat Diabetes Melitus. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta (ID): EGC, ISBN: 978-979-044-874-2 Hal 68, 97.
- Tandi J, Asad S, Natzir R, Bukhari A. 2016. Test of Ethanol Extract Red Gedi Leaves (*Abelmochus Manihot*.(L) Medik) In White Rat (*Rattus Novergicus*) Type 2 Diabetes Melitus International. *Journal Of Sciences : GSSRR, Basic and Apllied Research* 30:84-94.
- Tandi J, Hanifah M, Yuliet, Yusriadi. 2017. Efektifitas Ekstrak Merah Terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hidroksideoksiganosin, Insulin Tikus Diabetes. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*. 3(4). pISSN:2087-7099; eISSN: 2407-6090. Hal 256-266.
- Tandi J, Amelia J, Ayu G, Irwan. 2017. Effect Of Ethanol Extract Of Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Leaves in Blood Glucose, Cholesterol and Histopathology Pancreas of Male White Rats (*Rattus norvegicus*). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. ISSN: 2356-1971 & e-ISSN: 2406-856X, Hal 43-45.
- Tandi J. 2016. Efektivitas Ekstrak Daun Gedi Merah Terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hidroksiganosin, Insulin Tikus Diabetes. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*. 3(4).
- Tandi J, Ayu Wulandari, Asrifa, A. 2016. Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (*Basella alba* L.) terhadap Kadar Kreatinin, Ureum dan Deskripsi Histologis Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang diinduksi streptozotocin. *Galenika Journal of Pharmacy*. 3(2): 93-8744. e-ISSN: 2442-8744.
- Sudjana. 1996. Metoda Statistika. Bandung (ID): Penerbit Tarsito Bandung. Hal 87-203. ISBN 979-8903-03-X

