

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura* L.)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL YANG DIINDUKSI STZ
(Streptozocin) TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

¹Ulfa Tunnur, ²Jailani, ³Nurlena Andalia, ⁴Nurul Akmal

**Mahasiswa Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas keguruan dan Ilmu pendidikan
Universitas Serambi Mekkah**

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah ada pengaruh ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap gambaran histopatologi ginjal yang diinduksi stz (streptozocin) tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus. pendekatan dalam penelitian ini adalah pendekatan kualitatif dengan jenis penelitian deskriptif, dan eksperimen dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 kelompok dan 3 kali pengulangan. Penelitian ini dilakukan pada tanggal 08-22 Mei 2023. Objek dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang sudah diinduksi streptozocin untuk diabetes mellitus. Analisis data dilakukan dengan pengamatan pada gambar histopatologi ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), melalui mikroskop cahaya olympus. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini bahwa, pada K1 (pemberian larutan aquades), terlihat sel epitel tubulus tampak normal. Pada K2 (diinduksi streptozocin 30 mg / kg BB), sel epitel tubulus mengalami nekrosis dengan inti sel piknotik, pelebaran lumen tubulus, hemoragi yang berat. Pada K3 (diinduksi streptozocin 30 mg/kgBB dan pemberian obat metformin), terlihat sedikit sel epitel tubulus mengalami nekrosis, dan kongesti. Pada K4 (diinduksi streptozocin 30 mg/kgBB dan ekstrak daun kersen 10%), terdapat beberapa sel epitel tubulus mengalami nekrosis dengan sitoplasma terlihat lisis. Sementara pada K5 (diinduksi streptozocin 30 mg/kgBB dan diberikan ekstrak etanol daun kersen 15%), menghasilkan sel epitel tubulus berbentuk normal tidak ditemukan nekrosis sel epitel tubulus dan degenerasi sel lemak. Dengan demikian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.), yang berdosisi 15%, efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan sel di dalam tubuh akibat dari zat toksik STZ (Streptozocin).

Kata Kunci: daun kersen (*Muntingia calabura* L.), histopatologi ginjal tikus putih, streptozocin

Pendahuluan

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang berbahaya yang ditandai dengan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang terjadi akibat kelenjar pankreas yang tidak dapat memproduksi insulin secara adekuat atau dapat dikarenakan tubuh yang tidak dapat menggunakan produksi insulin secara efektif dan dapat mematikan (Nurhayani, 2022), efek patofisiologis hiperglikemia pada DM kronis dapat mengakibatkan komplikasi pada makrovaskuler maupun mikrovaskuler

(Def Primal & Risya Ahriyasna 2022), ,salah satunya merupakan ginjal yang disebut nefropati diabetik atau Penyakit Ginjal Diabetik (PGD) (Muchid, 2005), penyakit ini terjadi kerusakan pada filter ginjal atau yang dikenal dengan glomerulus (Viani Anggi *et.al*, 2022).

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa pravelensi diabetes melitus dilihat dari hasil pemeriksaan gula darah meningkat hingga mencapai 8,5% di Indonesia dari 6,9% pada tahun 2013 (Ardiani *et.al*, 2021). Provinsi Aceh, berdasarkan hasil survei Puskesmas pada 23 kabupaten dan kota pada Tahun 2019 terdapat sebanyak 30,555 jiwa pasien diabetes melitus (Dinas Kesehatan Aceh, 2019 : Jais, *et.al*, 2021).

Terdapat banyak tumbuhan yang berpotensi untuk memperbaiki kadar gula darah, salah satunya Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*), kersen merupakan tanaman buah tropis yang mudah dijumpai di pinggir jalan, tananam ini mempunyai nama yang beragam di beberapa daerah, antara lain Kerukup siam (Malaysia), Jamaican cherry (Inggris), Talok (Jawa), Ceri (Kalimantan). Berdasarkan hasil pengamatan uji fitokimia, serbuk daun kersen (*Muntingia calabura L.*) diketahui mengandung seperti alkaloid, polifenol, tanin, saponin dan flavonoid (Widyaningrum *et al.*,2016 : Widyaningrum *et al.*,2020). Apriyanti (2016) juga telah melakukan penelitian dengan menggunakan ekstrak etanol 70% daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap penurunan kadar gula darah tikus putih yang diinduksi glukosa monohidrat dibandingkan dengan metformin menunjukkan terjadi penurunan kadar gula darah pada dosis 0,3125 g/KgBB yang sebanding dengan metformin dosis 63 mg/KgBB.

Metode Penelitian

Penyiapan Hewan Percobaan

Pendekatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pendekatan kualitatif, sementara jenis penelitiannya adalah penelitian deskriptif Menurut (Alyda Rizkiah, 2023), serta eksperimen dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL), dengan 5 kelompok dengan 3 kali pengulangan, sebagai hewan percobaan digunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*).

K1, Kontrol Negatif (-), diberikan Aquades. K2, Kontrol positif (+), diinduksi streptozocin 30 mg/kg BB (hanya sekali), diinkubasi selama 28 hari. K3, Dengan memberi induksi Streptozocin 30 mg/kgBB (hanya sekali), diberi pemberian obat Metformin ($C_4H_{11}N_5$) 2 ml, K4: Dengan diberi induksi Streptozocin 30 mg/kg BB (hanya sekali), diberi Ekstrak Daun kersen 10%. K5,

Dengan memberi induksi Streptozocin 30 mg/kg BB (hanya sekali), diberi ekstrak daun kersen 15%.

Penentuan jumlah ulangan pada perlakuan dengan menggunakan rumus Federer (Suhaerah, 2013), yaitu:

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

Keterangan: t = Treatment (Perlakuan)

n = Replikasi (Pengulangan)

15 = Derajat kebebasan umum

Dari hasil perhitungan dengan menggunakan rumus Federer, didapat bahwa jumlah sampel minimum yang ada dalam setiap kelompok percobaan berjumlah 5 ekor tikus putih. Sebelum perlakuan hewan percobaan di aklimatisasi selama 7 hari dengan suhu 25°C. setelah aklimatisasi selama 7 hari tikus ditimbang yang memiliki berat badan 100 - 200g dan dipastikan tikus bergerak lincah serta tidak ada tanda-tanda sakit dan cacat (Religia Azhar dkk,2022).

Pembuatan Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.), sebanyak 500 gram yang di peroleh dari kebun yang berada di salah satu desa Meunasah Papeun Kecamatan Barona Jaya, Kabupaten Aceh Besar. Pembuatan ekstrak daun kersen berpedoman pada (Ohadama, 2011), Sesudah dipetik dari pohon daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dibersihkan terlebih dahulu, selanjutnya dipotong kecil-kecil, kemudian dikeringkan tanpa terkena sinar matahari secara langsung, dan selanjutnya diblender. Serbuk daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) yang sudah di blender, diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi yaitu direndam dengan etanol 96%. Semua ekstrak disaring secara terpisah, selanjutnya diuapkan dengan rotary evaporator pada tekanan rendah (Ohadoma, 2011 : Nurlena, 2017).

Pembuatan Sediaan Histologi Ginjal

Tikus dinekropsi satu hari setelah perlakuan berakhir. Setelah dinekropsi, organ Ginjal segera diambil dan selanjutnya dibuat sediaan histologis dengan menggunakan metode paraffin.

Pembuatan preparat histologi menggunakan pewarnaan HE (Muntiha, 2011). Diambil ginjal lalu dicuci dengan NaCL fisiologis, difiksasi dengan formalin buffer 10% selama 18-24 jam, kemudian didehidrasi dengan alkohol bertingkat 80%, 90%, 95%, alkohol absolut.

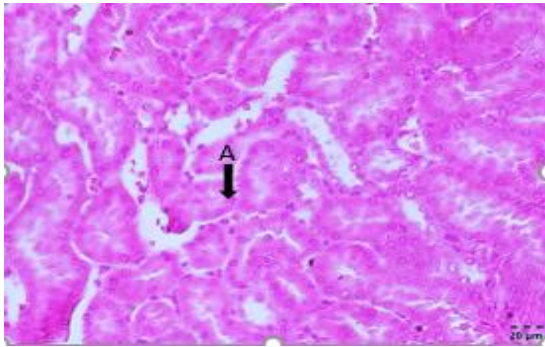
Spesimen dimasukkan ke larutan xylol selama 1 jam untuk impregnasi, kemudian dimasukkan ke larutan xylol murni selama 1 x 1 jam, parafin cair 1 x 1 jam untuk proses embedding ke dalam blok. Spesimen di dalam blok parafin dipotong dengan mikrotom setebal 5 mikron, secara cross section (melintang). Irisan diletakkan objek glass yang sebelumnya diolesi polysilin. Diinkubasi untuk pembuangan parafin yang kemudian diwarnai dengan pewarnaan HE (Hematoksilin Eosin), setelah kering diberi balsem kanada. Pengamatan dilakukan dengan mikroskop cahaya Olympus dan pembuatan foto mikrograf (Nurlena Andalia, 2017).

Hasil Penelitian

Tabel 1 Pengamatan ginjal Tingkat kerusakan tubulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*), setelah perlakuan dengan pemberian Induksi streptozocin dan ekstrak etanol daun kersen secara oral dengan dosis berbeda

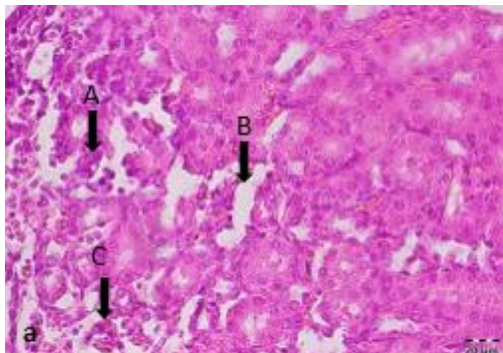
Kelompok perlakuan	Tingkat kerusakan	Keterangan
K1	Normal	Tubulus Normal
K2	Berat	Bengkak Keruh +++++, degenerasi Hidrofik/degenerasi lemak++++, nekrosis +++++, kongesti++++, pelebaran lumen tubulus++++
K3	Ringan	Bengkak Keruh ++, degenerasi Hidrofik/degenerasi lemak++, nekrosis ++, kongesti ++, pelebaran lumen tubulus++
K4	Ringan	degenerasi Hidrofik/degenerasi lemak++, nekrosis ++, kongesti ++, pelebaran lumen tubulus ++
K5	Sangat Ringan	degenerasi Hidrofik/degenerasi lemak+, nekrosis +, kongesti +, pelebaran lumen tubulus+
Keterangan:		
+	: Kerusakan sel mencapai 10% dalam satu lapang pandang	
++	: Kerusakan sel mencapai 25% dalam satu lapang pandang	
+++	: Kerusakan sel mencapai 50% dalam satu lapang pandang	
++++	: Kerusakan sel mencapai 75% dalam satu lapang pandang	

Berikut gambaran histopatologi tubulus ginjal pada perbesaran 400x



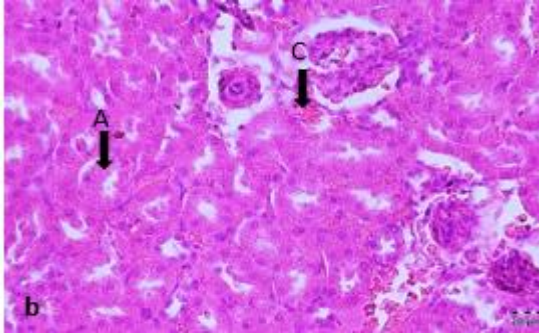
Gambar 1. Kelompok 1

Pada kelompok 1 terlihat sel epitel tubulus tampak normal, tidak ditemukan perubahan lesi patologi berupa nekrosis sel epitel tubulus dan degenerasi sel lemak.



Gambar 2. Kelompok 2

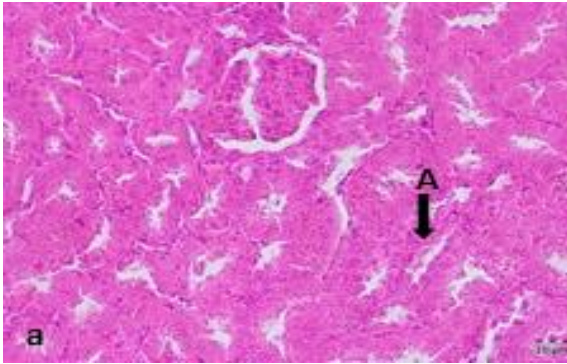
Pada kelompok K2 memperlihatkan tingkat kerusakan berat (kerusakan sel mencapai 75% dalam satu lapang pandang) dimana terlihat banyak sel epitel tubulus mengalami nekrosis dengan inti sel piknotik, disamping itu juga terlihat pelebaran lumen tubulus, dan di sertai hemoragi yang berat.



Gambar 3. Kelompok 3

Pada kelompok 3, memperlihatkan terjadi perubahan lesi histopatologi tingkat kerusakan ringan (kerusakan sel mencapai 25% dalam satu lapang pandang) dimana terlihat sedikit sel epitel tubulus mengalami nekrosis, disamping masih

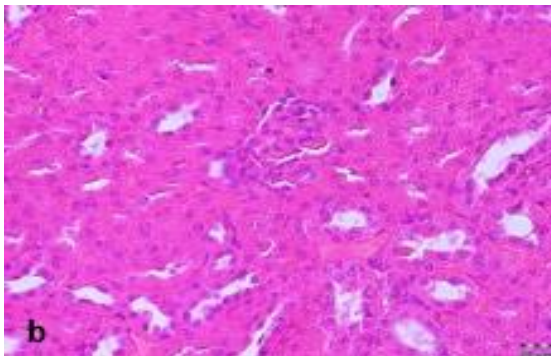
terlihat perubahan pada pembuluh darah berupa kongesti.



Gambar 4. Kelompok 4

Pada kelompok perlakuan 4 tikus putih diinduksi streptozocin 30 mg/kgBB dan ekstrak daun kersen 10%, sehingga gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan 4

memperlihatkan terjadi perubahan tingkat kerusakan ringan (kerusakan sel mencapai 25% dalam satu lapang pandang) dimana terlihat di beberapa sel epitel tubulus mengalami nekrosis dengan sitoplasma terlihat lisis.



Gambar 5. Kelompok 5

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk melihat gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*), setelah pemberian zat toksik stz (Streptozocin), streptozocin (STZ) adalah obat pemicu diabetes permanen.

Ginjal merupakan salah satu organ sasaran penyakit diabetes mellitus, hal ini terjadi karena defisit insulin jika dibiarkan dalam jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan pada banyak organ tubuh, menyebabkan komplikasi kesehatan yang melumpuhkan dan mengancam jiwa seperti penyakit kardiovaskular (CVD), salah satunya yaitu kerusakan pada organ ginjal (nefropati), karena kelebihan gula darah akan memasuki sel glomerulus melalui fasilitasi glucose transporter (GLUT) yang mengakibatkan peningkatan produk glikosilasi non-enzimatik, peningkatan jalur poliol, glukotoksisitas, dan protein kinase-C memberikan kontribusi pada kerusakan ginjal.

Endapan protein di lumen tubulus, dapat menurunkan kemampuan absorpsi tubulus yang dikarenakan epitel tubulus telah mengalami degenerasi hingga nekrosis juga menjadi faktor adanya endapan protein (Carlton and McGavine 1995).

Tikus putih yang digunakan adalah tikus jantan, karena kondisi biologis tikus jantan lebih stabil bila dibandingkan dengan tikus betina yang kondisi biologisnya dipengaruhi masa siklus estrus.

Dalam penelitian ini menggunakan tanaman ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.), sebagai obat tradisional dalam pengobatan diabetes mellitus, karena didalam daun kersen ini terdapat senyawa flavonoid yang berada di dalam kuersetin, kuersetin menghambat transport glukosa oleh GLUT2 (Kwon *et al.*, 2006). GLUT2 (Glucose Transporter 2) merupakan pengangkut glukosa dari saluran cerna masuk kedalam darah sehingga apabila GLUT2 (Glucose Transporter 2) dihambat, glukosa yang masuk ke dalam darah berkurang dan tidak terjadi penumpukan glukosa dalam darah sehingga tidak terjadi peningkatan kadar gula darah (Susanto, 2013).

Pemberian ekstrak daun kersen pada tikus putih (*Rattus norvegicus*), yaitu secara intraperitonea (*Muntingia calabura* L.), pada penelitian dilakukan selama 14 hari dengan dosis 10% dan 15%. Dari hasil pengamatan gambaran histopatologi tubulus ginjal tikus putih menunjukkan perubahan yang terjadi pada organ ginjal berbeda-beda pada setiap kelompok perlakuan. Pada kelompok 1 diberikan zat larutan aquades yang diinjeksi secara intraperitoneal (hanya sekali), diinkubasi selama 28 hari, pada gambar (Gambar 4.1) memperlihatkan organ sel epitel tubulus

ginjal menghasilkan gambaran histopatologi ginjal yang normal tidak ditemukan perubahan lesi patologi berupa nekrosis sel epitel tubulus dan degenerasi sel lemak.

Nekrosis merupakan perubahan sel yang tidak dapat kembali seperti semula, sel akan mengalami kematian pada titik akhir nekrosis (Maulida *et al.*, 2013). Penyebab terjadinya nekrosis yaitu salah satunya terpapar zat-zat toksik atau paparan sinar radio aktif (Yana dan Widowati, 2022).

Sementara degenerasi sel adalah adanya kondisi gangguan metabolik dimana sel mengalami kehilangan struktur normalnya sehingga menimbulkan penimbunan bahan-bahan baik secara ekstraseluler maupun intraseluler (Joanne Odelia, *et.al.*, 2021), faktor penyebab terjadinya degenerasi melemak adalah bahan toksik, kekurangan oksigen, atau kelebihan konsumsi lemak dan protein (Dannuri, 2009).

Pada kelompok preparat perlakuan 2 diinduksi streptozocin 30 mg / kg BB tanpa campuran larutan lainnya, sehingga ditemukan gambaran histopatologi (Gambar 4.2), tingkat kerusakan berat (kerusakan sel mencapai 75% dalam satu lapang pandang), dimana banyak dijumpai sel epitel tubulus mengalami nekrosis dengan inti sel piknotik, inti sel piknotik adalah tahap terjadinya nekrosis, selanjutnya akan terjadi karioreksis dimana inti sel akan hancur dan meninggalkan pecahan kromatin yang tersebar di dalam sel (Nida dkk.2022), ciri-ciri inti sel piknotik terlihat menyusut, berwarna gelap, dan batasnya tidak teratur (Hakimah dkk. 2021), pelebaran lumen tubulus adalah disebabkan karena penyusutan sel pada sel-sel penyusun glomerulus (atrofi glomerulus) akibat efek nefrotoksik dari STZ(streptozocin), rusaknya glomerulus menyebabkan terganggunya aliran darah glomerulus dan tubulus ginjal. Hal ini menyebabkan sel kekurangan nutrisi dan mengalami hipoksia.

Sel yang rusak akan membuat glomerulus mengalami atrofi dan terjadi jumlah sel yang menurun akan mengakibatkan jarak glomerulus dan ruang bowman semakin melebar, dan di sertai hemoragi yang berat hal ini terjadi karena induksi zat toksik STZ (streptozocin) tanpa campuran larutan zat kimia lainnya, penyebab hemoragi jaringan menurut McGavin dan Zachry (2007), karena adanya paparan toksik, trauma, infeksi agen infeksius, serta dapat juga defisiensi vitamin C. Serta pada organ yang mengalami hemoragi berat, dapat ditemukan penggumpalan darah serta sel nekrosis (Suhita *et .al.*, 2013)

Pada kelompok perlakuan 3 diberi zat toksik STZ (streptozocin) beserta obat metformin, maka terjadinya tingkat kerusakan ringan (kerusakan sel mencapai 25% dalam satu lapang pandang). Berdasarkan (Gambar 4.3) dimana terlihat sedikit sel epitel tubulus mengalami nekrosis, disamping masih terlihat perubahan pada pembuluh darah berupa kongesti, kongesti merupakan lesi penimbunan eritrosit dalam pembuluh darah akibat gangguan patofisiologis baik dari dalam pembuluh darah atau di luar pembuluh darah (Berata *et al.*, 2011; Humaira, *et.al.*, 2020). Kongesti gejala patologis pertama dari kerusakan jaringan dan terdapat peningkatan jumlah darah di dalam pembuluh darah sehingga akan tampak kapiler darah melebar (Karina *et.al.*, 2023).

Sementara pada kelompok perlakuan 4 diinduksi zat toksik STZ (streptozocin) dan simplisia ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L), yang telah diserbuk diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% yang berdosisi 10% sehingga memperlihatkan tingkat kerusakan ringan (kerusakan sel mencapai 25% dalam satu lapang pandang). Berdasarkan (Gambar 4.4), hasil yang ditemukan pada histopatologi tubulus ginjal pada kelompok ini, hanya ditemukan beberapa sel epitel tubulus mengalami nekrosis dengan sitoplasma terlihat lisis, hal ini karena daun kersen (*Muntingia calabura* L) mengandung flavonoid, tanin, glikosida, saponin, steroid, dan minyak esensial (Prasetyo dan Sasongko, 2014), yang mencegah dan menurunkan kadar gula darah pada histopatologi tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Sedangkan untuk kelompok 5 diberikan induksi STZ (streptozocin) beserta ekstrak etanol daun kersen yang berdosisi 15%, Melalui pengamatan gambaran histopatologi tubulus ginjal bahwa pada perlakuan kelompok 5 sel epitel tubulus ginjal berbentuk normal, tidak mengalami nekrosis sel epitel tubulus dan degenerasi sel lemak. Hal ini karena daun kersen mengandung senyawa kimia (fitokimia) yang dapat menurunkan kadar glukosa darah salah satunya senyawa flavonoid (kuersetin). Hal ini sejalan dengan penelitian Stevani (2017), dengan menggunakan rebusan daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah dan menunjukkan bahwa rebusan daun kersen dengan konsentrasi 15% efektif menurunkan kadar glukosa darah yang penurunannya sebanding dengan glibenklamid.

Kesimpulan

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang berbahaya yang ditandai dengan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang terjadi akibat kelenjar pankreas yang tidak dapat memproduksi insulin. Terdapat banyak tumbuhan yang berpotensi untuk memperbaiki kadar gula darah, salah satunya Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*). Berdasarkan hasil pengamatan uji fitokimia, serbuk daun kersen (*Muntingia calabura L.*) diketahui mengandung flavonoid, triterpenoid, saponin dan steroid.

Berdasarkan hasil penelitian dengan menggunakan hewan percobaan tikus putih, yang diinduksi Streptozocin 30 mg/kg BB (hanya sekali), diberi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L.*) 15%, menghasilkan gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan 5 memperlihatkan sel epitel tubulus berbentuk normal tidak ditemukan perubahan lesi patologi berupa nekrosis sel epitel tubulus dan degenerasi sel lemak. Hal ini sejalan dengan penelitian Stevani (2017), dengan menggunakan rebusan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap penurunan kadar glukosa darah dan menunjukkan bahwa rebusan daun kersen dengan konsentrasi 15% efektif menurun kadar glukosa darah yang penurunannya sebanding dengan glibenklamid.

Daftar Pustaka

- Andalia, N., Safrida, S., & Sabri, M. (2017). "Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap Struktur Mikroskopis Sel Beta Pankreas Tikus Hiperglikemik". *Jurnal Edubio Tropika*, 5(1).
- Apriyanti, E. (2016). "Efek Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap
- Ardiani, H.E., Permatasari, T.A.E., dan Sugiatmi. (2021). "Obesitas, Pola Diet, dan Aktifitas Fisik Dalam Penanganan Diabetes Melitus Pada Masa Pandemi Covid19". *Muhammadiyah Journal of Nutrition and Food Science*. 2(1).
- Azhar, R., Romdhoni, M. F., Karita, D., & Bahar, Y. (2022). "Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Peningkatan Kadar Insulin Tikus Putih Model Diabetes Melitus Tipe 2 setelah Induksi STZ-NA". *Muhammadiyah Journal of Geriatric*, 3(2), 46-53
- Def Primal & Risya Ahriyasna. (2022). "Efek Ingesti Seduhan Daun Sungkai (*Peronema canescens*) terhadap Perubahan Glukosa Darah dan Kerusakan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus".

- Humaira, S., Berata, I. K., & Wardhita, A. A. G. J. (2020). Gambaran Histopatologi Ginjal Marmut yang Diberi Ekstrak Daun Tapak Dara (*Cantharanthus roseus*) dan Wijayakusuma (*Epiphyllum oxypetalum*). *Indones Med Veterinus*, 9(1), 12-20.
- Jais, M., Tahlil, T., & Susanti, S. S. (2021). Dukungan Keluarga dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus yang Berobat di Puskesmas. *Jurnal Keperawatan Silampari*, 5(1), 82-88.
- Karina, E., Berata, I. K., & Setiasih, N. L. E. (2023). “Histopatologi Hati Tikus yang Terpapar Logam Berat Timbal”. *Buletin Veteriner Udayana Volume*, 15(1), 1-9.
- Muchid, A. (2005). “*Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*”. Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Departemen Kesehatan RI: Jakarta
- Nurhayani, Y. (2022). *Literatur Review: “Pengaruh Senam Kaki Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus”*. *Journal Of Health Research Science*. 2(1).
- Ohadoma, SC, Michael HU. (2011). “*Effects of CoAdministration of Methanol Leaf Extract of Catharanthusrosesus on the Hypoglycemic Activity of Metformin and Glibenclamide in Rats*”. Madonna University. Elele Rivers State, Nigeria
- Viani Anggi, Dina Safitra, Joni Tandi, David Pakaya. (2022). “*Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Model Diabetes*”.
- Widyaningrum, N. R., Saptuti, S., Radianti, R., & Sulistiyah, W. (2020). Potensi Analgetik Ekstrak Kloroform Daun Talok (*Muntingia Calabura L*) Beserta Profil Kromatografi Lapis Tipisnya. *Avicenna: Journal of Health Research*, 3(1), 119-132.