

**UJI AKTIVITAS JAMU GENDONG KUDU LAOS (*Morinda citrifolia*
L.; *Alpinia galanga L.*) SEBAGAI ANTIDIABETES PADA
TIKUS YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

NASKAH PUBLIKASI



Oleh :

RISWANDA YULIANTI

I21110041

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2014

**UJI AKTIVITAS JAMU GENDONG KUDU LAOS (*Morinda citrifolia*
L.; *Alpinia galanga L.*) SEBAGAI ANTIDIABETES PADA
TIKUS YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

NASKAH PUBLIKASI

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura Pontianak**



Oleh :

RISWANDA YULIANTI

I21110041

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2014

NASKAH PUBLIKASI

**UJI AKTIVITAS JAMU GENDONG KUDU LAOS (*Morinda citrifolia* L.;
Alpinia galanga L.) SEBAGAI ANTIDIABETES PADA TIKUS YANG
DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

Oleh :

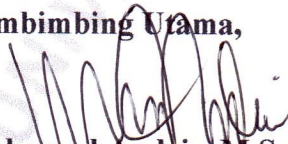
RISWANDA YULIANTI

NIM : I 211 10 041

**Telah Dipertahankan Dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal : 2 September 2014**

Disetujui,

Pembimbing Utama,



Mohamad Andrie, M.Sc., Apt.
NIP. 1981 0508 2008 011 008

Pembimbing Pendamping,



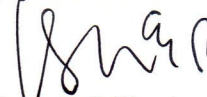
Wintari Taurina, M.Sc., Apt.
NIP.1983 0421 2008 012 007

Penguji Pertama,



Indri Kusharyanti, M.Si., Apt
NIP. 1983 0311 2006 042 001

Penguji Kedua



Iswahyudi S.Si., Apt., Sp., FRS.
NIP. 1969 1215 1997 031 011

Mengetahui,

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura**



dr. Bambang Sri Nugroho, Sp.PD.

NIP. 1951 1218 1978 111 001

Lulus tanggal : 2 September 2014
No. SK Dekan FK Untan : 3465/UN22.9/DT/2014
Tanggal : 8 September 2014

**UJI AKTIVITAS JAMU GENDONG KUDU LAOS (*Morinda citrifolia* L.;
Alpinia galanga L.) SEBAGAI ANTIDIABETES PADA TIKUS YANG
DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

ABSTRAK

Jamu gendong kudu laos merupakan campuran sari dari buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* L.) yang keduanya diketahui mempunyai aktivitas sebagai antidiabetes secara *in vivo*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antidiabetes jamu gendong kudu laos dengan parameter kadar glukosa darah dan persen luas area kerusakan pulau langerhans pankreas. Sebanyak 25 tikus putih dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok normal (tanpa perlakuan), kelompok *streptozotocin* diinduksi *streptozotocin* dosis 7 mg/200gBB, kelompok glibenklamid diinduksi *streptozotocin* dosis 7 mg/200gBB dan diberi suspensi glibenklamid 1 ml/200gBB, kelompok dosis 1 dan 2 diinduksi *streptozotocin* dosis 7 mg/200gBB dan diberi jamu gendong kudu laos dosis 1,9 dan 3,8 ml/200gBB. Pemberian perlakuan dilakukan selama 28 hari. Setelah 28 hari perlakuan, pada kelompok jamu gendong kudu laos dosis 1,9 dan 3,8 ml/200gBB terjadi penurunan kadar glukosa darah masing-masing sebesar 103,2 mg/dl dan 117,8 mg/dl dengan persen luas area kerusakan pulau langerhans pankreas masing-masing sebesar 4,114% dan 4,263% yang berbeda secara signifikan ($P > 0,05$) dengan kelompok *streptozotocin*. Disimpulkan bahwa jamu gendong kudu laos mempunyai aktivitas antidiabetes dengan dosis efektif sebesar 1,9 ml/200gBB.

Kata kunci: Diabetes, *Streptozotocin*, Jamu gendong kudu laos, Kadar glukosa darah, Kerusakan pulau langerhans pankreas

ACTIVITIES STUDY OF KUDU LAOS TRADITIONAL DRINK (*Morinda citrifolia* L.; *Alpinia galanga* L.) AS ANTIDIABETIC ON STREPTOZOTOCIN INDUCED RATS

ABSTRACT

Kudu laos traditional drink is a mixture of *Morinda citrifolia* L. fruit extract and *Alpinia galanga* L. rhizome. Both of the plants are known have antidiabetic activity from in vivo data. The purpose of this study is to determine the antidiabetic effect of kudu laos traditional drink in lowering blood glucose levels and percent of the area damage islet of langerhans. Twenty five male wistar rat are divided into five groups: normal group (no treatment), *streptozotocin* group induced by *streptozotocin* dose 7 mg/200gBB, glibenklamid group induced by *streptozotocin* dose 7 mg/200gBB and treated with glibenklamid suspension dose 0,27 mg/200gBB, doses group 1 and doses group 2 induced by *streptozotocin* dose 7 mg/200gBB and treated with kudu laos traditional drink dose 1,9 ml/200gBB and 3,8 ml/200gBB. All of the treatment last 28 days. After 28 days of treatment with kudu laos traditional drink dose 1,9 ml/200gBB and 3,8 ml/200gBB there is a decrease in blood glucose levels respectively 103,2 mg/dl and 117,8 mg/dl and percent of the area damage islet of langerhans each of 4,114% and 4,263% that are significantly different ($P > 0,05$) with streptozotocin group. The conclusion is jamu gendong kudu laos has the antidiabetic activities with effective dose 1,9 ml/200gBB.

Keywords: Diabetic, *Streptozotocin*, Kudu laos traditional drink, Blood glucose levels, Damage islet of langerhans

PENDAHULUAN

Setiap tahunnya penderita diabetes mellitus mengalami peningkatan. WHO memprediksi kenaikan jumlah penderita dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Diabetes mellitus (DM) merupakan kelainan yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi normal (hiperglikemia) dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin dan menurunnya kerja insulin¹.

Jamu gendong kudu laos merupakan jenis jamu yang kurang dikenal oleh masyarakat. Jika ditinjau dari kandungan tanaman yang digunakan yaitu buah mengkudu dan rimpang lengkuas, jamu gendong kudu laos memiliki banyak aktivitas salah satunya yaitu sebagai antidiabetes. Buah mengkudu sebanyak 2 ml/kgBB yang diberikan selama 20 hari terbukti dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi STZ karena adanya kandungan rutin (flavonoid) yang bekerja dengan menstimulasi sekresi insulin dan saponin yang bekerja dengan mencegah pengosongan lambung sehingga mengurangi penyerapan nutrisi oleh aliran darah². Ekstrak etanol dari *Alpinia galanga* secara signifikan mempunyai aktivitas antioksidan dan antidiabetes baik secara in vitro dan in vivo dengan menangkap radikal bebas, meningkatkan enzim antioksidan dan menghambat aktivitas enzim α -glukosidase³.

Atas dasar hal tersebut, maka perlu dilakukan pengujian aktivitas jamu gendong kudu laos (*Morinda citrifolia* L.; *Alpinia galanga* L.)

sebagai antidiabetes pada tikus yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ) dengan pemantauan kadar glukosa darah dan persen luas area kerusakan pulau langerhans pankreas.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah glukometer (*GlucoDr*[®]), inkubator, dan mikroskop cahaya

Bahan yang digunakan adalah buffer sitrat, eosin, haematoksin, jamu gendong kudu laos, kloroform, serbuk *Streptozotocin* (Nacalai), dan tablet glibenklamid (Latibet[®]).

Hewan Uji

Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur Wistar dengan berat badan 100-200 g dan berumur 2-3 bulan. Hewan dikarantina selama 1 minggu sebelum diberi perlakuan. Selama karantina, hewan uji diberi pakan dan minum standar.

Cara Kerja

Pembuatan Jamu Gendong Kudu Laos

Akuades dididihkan kemudian didinginkan pada suhu kamar. Rimpang lengkuas dan mengkudu ditumbuk secara kasar. Campuran tersebut selanjutnya ditambahkan air matang, biarkan beberapa saat kemudian diambil sarinya⁸.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia yang dilakukan yaitu berupa uji alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol, terpenoid dan steroid.

Perlakuan Hewan Uji

Sebanyak 25 tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan dibagi ke dalam 5 kelompok secara acak yaitu:

- **Kelompok Normal:** Diberi CMC 1% 1 ml/200gBB sebagai kontrol normal.
- **Kelompok STZ:** Diberi CMC 1% 1 ml/200gBB hari ke-3 setelah injeksi STZ 7 mg/200gBB secara i.p.
- **Kelompok Glibenklamid:** Diberi suspensi glibenklamid dosis 1 ml/200gBB hari ke-3 setelah injeksi STZ 7 mg/200gBB secara i.p.
- **Kelompok Dosis 1 dan 2:** Diberi jamu gendong kudu laos dosis 1,9 dan 3,8 ml/200gBB hari ke-3 setelah injeksi STZ 7 mg/200gBB secara i.p.

Pemberian perlakuan dilakukan selama 28 hari. Untuk pemberian CMC 1% dan suspensi glibenklamid dilakukan 1x pada pagi hari. Sedangkan pemberian jamu gendong kudu laos dilakukan 2x pada pagi dan sore hari.

Penginduksian *Streptozotocin*

Streptozotocin (STZ) diberikan sebanyak 7 mg/200gBB. Diberikan secara i.p pada masing-masing hewan coba. Kemudian 3 hari setelah diinduksi kadar glukosa darah hewan uji diukur. Hewan uji dinyatakan menderita DM jika kadar glukosa darahnya mencapai >200 mg/dl¹².

Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah tikus percobaan ditentukan dengan metode enzimatik menggunakan alat *Blood glucose Test Meter GlucoDr*. Darah diambil melalui ujung ekor tikus (vena lateralis). Kadar glukosa darah diukur pada hari ke- 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, dan 28¹³.

Pembuatan Preparat Pankreas

Hewan uji dieuthanasia menggunakan kloroform dengan dosis berlebih hingga hewan uji mati,

kemudian dibedah dan diambil organ pankreasnya. Organ kemudian diproses menjadi preparat menggunakan pewarnaan *Hematoksilin* dan *Eosin* (HE) untuk diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x.

Pengolahan Data

Dari gambaran histologi dilakukan pengamatan secara kuantitatif berupa persen kerusakan melalui penghitungan luas area kerusakan pulau langerhans (vakuolisasi dan kongesti) dibandingkan dengan luas area pulau langerhans menggunakan aplikasi *Image J*. Berikut rumus perhitungan persen luas area kerusakan pulau langerhans pankreas:

$\% \text{ kerusakan} = \frac{\text{Luas area kerusakan (vakuolisasi+kongesti)}}{\text{Luas area pulau LangerHans}} \times 100\%$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining Fitokimia

Berdasarkan hasil skrining fitokimia diketahui bahwa jamu gendong kudu laos mengandung senyawa metabolit sekunder golongan alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol, terpenoid dan steroid.

Kadar Glukosa Darah

Tikus kelompok STZ yang mengalami diabetes hasil induksi STZ memperlihatkan peningkatan kadar glukosa darah yang cukup tinggi dibandingkan dengan kelompok normal. Kelompok glibenklamid mengalami penurunan kadar glukosa darah tetapi berbeda secara signifikan dengan kelompok normal. Pada kelompok dosis 1 dan 2 yang mengalami diabetes akibat induksi STZ yang diberi jamu gendong kudu laos dengan dosis 1,9 dan 3,8 ml/200gBB selama 28 hari

menunjukkan penurunan kadar glukosa darah seperti yang disajikan pada tabel 1. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa pemberian jamu gendong kudu laos berpengaruh

sangat nyata ($P>0,05$) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus yang mengalami diabetes akibat induksi STZ.

Tabel 1. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah (mg/dL)

Kelompok	Rata-rata Kadar Glukosa Darah (mg/dL)	
	Hari ke-0	Hari ke-28
Normal	110,8±15,44	86,8±10,75
STZ	389,6±51,55	478±23,86
Glibenklamid	422,4±38,04	263,8±46,38
Dosis 1	349±10,22	103,2±16,93
Dosis 2	388,4±15,58	117,8±15,83

Persen Luas Area Kerusakan Pulau Langerhans Pankreas

Pengamatan histologi pulau langerhans pankreas yang diperoleh kemudian dilakukan perhitungan persen luas area kerusakan pulau langerhans yang terjadi. Rata-rata persen kerusakan pulau langerhans pada kelima kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 2.

Hasil menunjukkan bahwa jamu gendong kudu laos dosis 1,9 ml/200gBB dan dosis 3,8 ml/200gBB mempunyai nilai kerusakan pulau langerhans yang berbeda nyata ($P<0,05$) dengan kelompok STZ dan glibenklamid. Hal ini menunjukkan bahwa jamu gendong kudu laos dosis

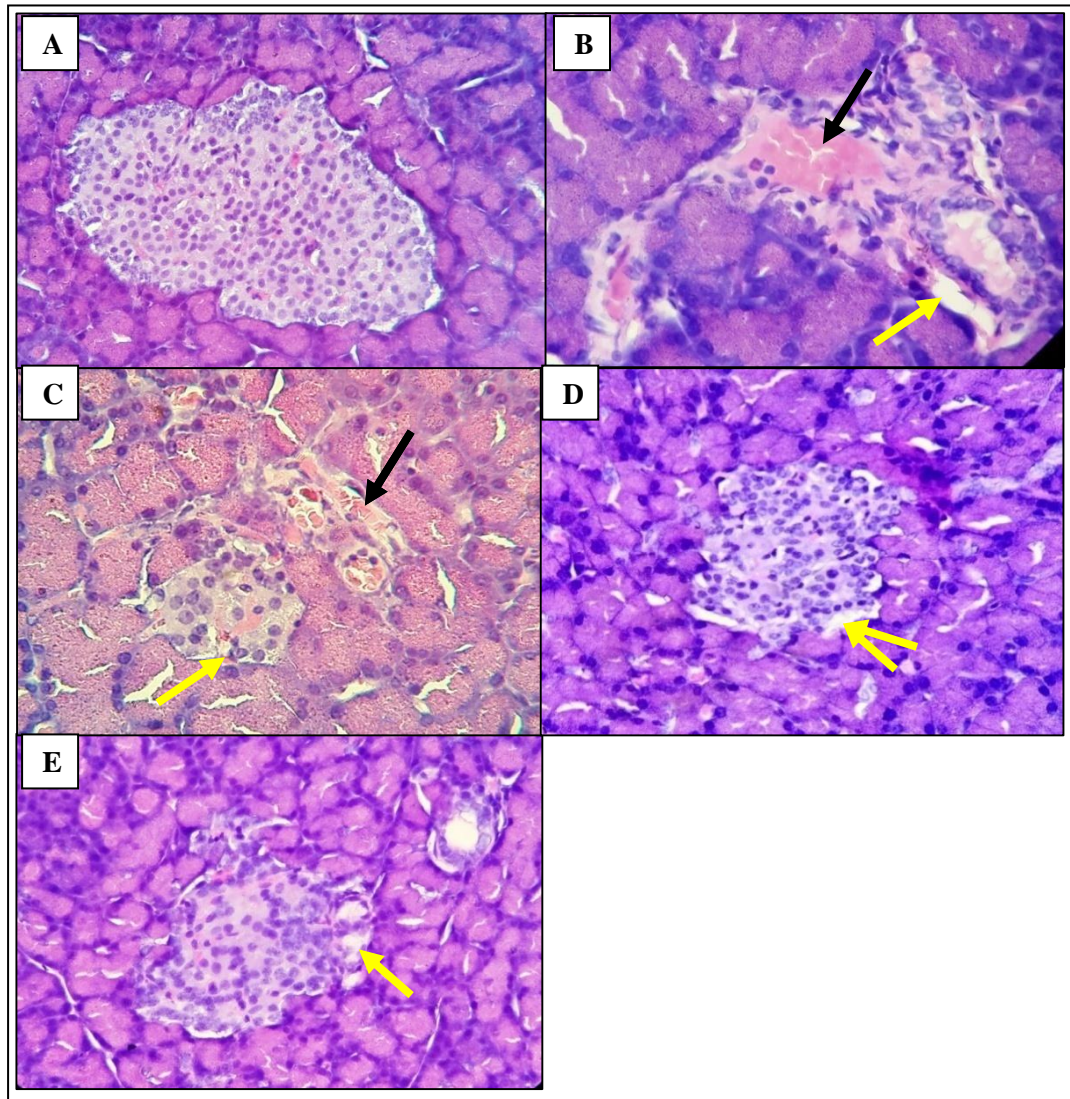
1,9 ml/200gBB dan dosis 3,8 ml/200gBB dapat mengurangi kerusakan pulau langerhans yang disebabkan penggunaan STZ ditunjukkan dengan kecilnya persen kerusakan yang terjadi. Pada persen kerusakan pulau langerhans pada kelompok dosis 1,9 ml/200gBB dan dosis 3.8 ml/200gBB tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P<0,05$). Sehingga disimpulkan bahwa pada dosis yang berbeda kemampuan jamu gendong kudu laos untuk memperbaiki kerusakan pulau langerhans adalah sama. Dimana penurunan kerusakan yang terjadi tidak bergantung pada besarnya dosis yang diberikan.

Tabel 2. Uji Mann-Whitney Rata-rata Persen Luas Area Kerusakan Pulau Langerhans

Perlakuan	%Kerusakan
Normal	1,596 ± 0,92
STZ	15,896±11,50
Glibenklamid	12,286 ± 6,27
Dosis 1	4,114 ± 2,64
Dosis 2	4,263 ± 1,65

Penginduksian *Streptozotocin* dapat menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah spesies oksigen

reaktif (ROS) dan aktivasi makropag yang mengakibatkan terjadi kerusakan pulau langerhans pankreas.



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Pulau Langerhans Pankreas dengan perbesaran 400x, yaitu A. Pulau langerhans pankreas tikus normal (CMC 1%), B. Pulau langerhans pankreas tikus diabetes (STZ + CMC 1%), C. Pulau langerhans pankreas tikus yang diberi glibenklamid (STZ + suspensi glibenklamid), D. Pulau langerhans pankreas tikus Dosis 1 (STZ + jamu gendong kudu laos 1,9 ml/200gBB), dan E. Pulau langerhans pankreas tikus Dosis 2 (STZ + jamu gendong kudu laos 3,8 ml/200gBB). Keterangan: **→** = Kongesti; **→** = Vakuolisasi

Penginduksian ini menggambarkan keadaan diabetes yang mengalami stres oksidatif. Stres oksidatif pada diabetes terjadi karena

keadaan hiperglikemik yang menyebabkan aotuksidasi glukosa, glikasi protein, aktivasi jalur metabolisme polioliol, dan aktivasi

protein kinase C yang mempercepat pembentukan ROS. Pembentukan ROS tersebut dapat menyebabkan modifikasi lipid, DNA dan protein yang mengakibatkan terjadinya kerusakan. Stres oksidatif yang terjadi akan mengaktifasi pembentukan *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) dan sitokin pada makropag yang menyebabkan terjadinya kematian sel pada pulau langerhans pankreas⁴.

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbaikan kerusakan pulau langerhans pankreas yang berarti terdapat aktivitas antioksidan dari senyawa yang terkandung dalam jamu gendong kudu laos yaitu flavonoid. Zat aktif flavonoid diketahui merupakan senyawa antioksidan yang bekerja meningkatkan enzim-enzim antioksidan seperti katalase, *superoksida dismutase* dan *glutathione peroksidase*⁵⁻⁹. Flavonoid yang terdapat pada jamu gendong kudu laos yakni rutin dan kuersetin dari buah mengkudu^{10;11}, kaemferol dan galangin dari rimpang lengkuas¹². Dimana senyawa tersebut merupakan golongan flavonol. Penelitian Deqiang *et al.* (2003) melaporkan bahwa flavonoid yang aktif sebagai antidiabetes pada tanaman *Opuntia dillenii* adalah senyawa golongan flavonol¹³.

Rutin, galangin dan kaemferol mempunyai struktur yang hampir sama dengan kuersetin sehingga kemungkinan mekanisme antidiabetes dan antioksidan keempatnya sama. Kuersetin menurunkan kadar glukosa darah diduga karena aktivitasnya sebagai penangkap radikal bebas. Kuersetin bereaksi dengan radikal bebas (R^*) dengan mendonorkan sebuah atom hidrogen (H) dari gugus hidroksil (OH). Reaksi ini akan

menghasilkan suatu radikal fenoksil flavonoid yang kurang reaktif, yang akan bereaksi lebih lanjut membentuk senyawa yang tidak reaktif sehingga mencegah terjadinya reaksi berantai dari ROS yang dapat menyebabkan kematian sel pada pulau langerhans pankreas¹⁴. ROS yang ditangkap oleh kuersetin menghambat terjadinya kerusakan DNA sel β pankreas sehingga insulin dapat disintesis dan disekresikan mengakibatkan terjadinya penurunan kadar glukosa darah.

Perbaikan pulau langerhans oleh kuersetin selain menangkap radikal bebas yaitu dengan menghambat aktivasi NF- κ B dan menghambat pembentukan enzim *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS)¹⁵⁻¹⁶. Kuersetin bekerja dengan mengurangi degradasi *I-KappaB Alpha* (I κ B α) dengan menghambat upregulasi dari kompleks *I-Kappa Kinase* (IKK). Pengurangan degradasi I κ B α ini berkontribusi dalam penghambatan aktivasi NF- κ B¹⁵. Sedangkan untuk menghambat pembentukan enzim iNOS, kuersetin bekerja dengan membloking ekspresi gen pembentuk iNOS. Terhambatnya ekspresi dari iNOS dalam sel pada pulau langerhans pankreas akan menekan pembentukan sitokin interleukin-1 β (IL-1 β), tumor nekrosis faktor (TNF- α), dan interferon- γ (IFN- γ) pada makropag yang menyebabkan kematian sel¹⁶. Dengan terhambatnya NF- κ B dan sitokin-sitokin tersebut menghambat terjadinya kerusakan yang lebih parah dan memacu terjadinya perbaikan pada sel pulau langerhans pankreas. Kuersetin sebagai antidiabetes bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa oleh ginjal¹⁷.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa jamu gendong kudu laos memiliki aktivitas antidiabetes dengan mengurangi kerusakan pulau langerhans pankreas dan menurunkan kadar glukosa darah tikus yang telah diinduksi STZ. Dosis efektif jamu gendong kudu laos sebagai antidiabetes yaitu dosis 1,9 ml/200gBB.

Daftar Pustaka

1. Soewondo P. Pemantauan Pengendalian Diabetes Mellitus. Dalam: Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu. Editor: Sidartawan Soegondo, dkk. Cetakan Keempat. Jakarta: Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.; 2004.p. 154-155.
2. Nayak B, Shivananda, Marshall, Julien R, Isitor, Godwin, Adogwa, Andrew. Hypoglycemic and Hepatoprotective Activity of Fermented Fruit Juice of *Morinda citrifolia* (Noni) in Diabetic Rats [internet]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. September 2011 [dikutip 20 November 2013]. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/875293>
3. Kaushik P, Kaushik D, Yadav J, Pahwa P. Protective Effect of *Alpinia galanga* in STZ Induced Diabetic Nephropathy. Pakistan Journal of Biological Sciences. April 2013;16(16):804-811.
4. Manroy MLLV, Mejia CF. Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and the Role Of Vitamins with Antioxidant Actions. Intech. 2013;9:209-232.
5. Suharmiati. Pengujian bioaktivitas anti diabetes mellitus tumbuhan obat. Cermin Dunia Kedokteran. 2003;140;8-13.
6. Murkhejee PK, Maiti K, Murkhejee K, Houghton PJ. Leads from Indian plants with hypoglycemic potentials. Ethnopharmacol. 2006;106:1-28.
7. Ali R, Athar M, Abdullah A, Abidi SA, Qayyum M. Nutraceuticals as natural healers: Emerging evidences. Afri. J. of Biotechnol. 2009;8(6):891-9.
8. Ammari F. Long-term complications of diabetes mellitus in the western area of Saudi Arabia. Diabetol Croat. 2004;33-2.
9. Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. Biomed & Pharmacothe. 2008;62:598-605.
10. Sang S, Cheng X, Zhu N, Stark RE, Badmaev V, Ghai G, Rosen R, Ho CT. Flavonol glycosides and novel iridoid glycoside from the leaves of *Morinda citrifolia*. J. Agric. Food Chem. 2001;49:4478-4481.
11. Deng S, Palu AK, West BJ, Su CX, Zhou BN, Jensen JC. Lipoxygenase inhibitory constituents of the fruits of Noni (*Morinda citrifolia*) collected in Tahiti. Journal of Natural products. 2007;70:859-862.
12. Charles DJ, Simon JE, Singh NK. Bio Active Principles/Chemical Constituents- The Essential Oil of *Alpinia galanga* Willd. J Essen Oil Res. 1992;4(1):81-82.

13. Deqiang R. Studies on the Anti-diabetes Constituents from *Opuntia dillensii* HAW Cultivated in Hainan. *Molecular Plant Breeding*. 2003;(5-6):823-832.
14. Comalada M. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: Analysis of the structure–activity relationship. *Biochemical pharmacology*. 2006;72:1010–1021.
15. Dias AS, Porawski M, Alonso M, Marroni N, Collado PS, Gallego JG. Quercetin Decreases Oxidative Stress, NF- κ B Activation, and iNOS Overexpression in Liver of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *The Journal of Nutrition*. 2005;2299-2303.
16. Rifaai RA, El-Tahawy NF, Saber E, Ahmad R. Effect of Quercetin on the Endocrine Pancreas of the Experimentally Induced Diabetes in Male Albino Rats: A Histological and Immunohistochemical Study. *Open Access Scientific Reports*. 2012;1(6).
17. Lukacinova J, Mojzis R, Benacka J, Keller T, Maguth P, Kurila L, Vasko O, Racz F, Nistiar. Preventive Effects of Flavonoids on Alloxan-induced Diabetes Mellitus in Rats. *ACTA VET BRNO*. 2008;(77):175-182.

