

Derajat Peradangan Duodenum Mencit BALB/c setelah Pemberian Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Diinduksi Ovalbumin

*The Degree of Duodenums Inflammation of BALB/c Mice after the Administration of Purple Sweet Potato (*Ipomoea batatas* L.) Ethanol Extract Induced by Ovalbumin*

Arinta Prinarbaningrum,¹ Sri Nabawiyati Nurul Makiyah^{2*}

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Bagian Histologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

*Email: nurul_makiyah@umy.ac.id

Abstrak

Ipomoea batatas L. mengandung antosianin yang tergolong flavonoid. Flavonoid berpotensi sebagai agen antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk menguji derajat peradangan duodenum mencit setelah diinduksi ovalbumin dan diberi perlakuan ekstrak etanol *I. batatas* L. (EEIB). Penelitian bersifat eksperimental dengan *posttest only control group design*. Hewan uji adalah mencit BALB/c jantan sebanyak 28 ekor dibagi menjadi 7 kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif dengan ovalbumin, 4 kelompok perlakuan (ekstrak etanol *I. batatas* L. dosis 0.21g, 0.42g, 0.84g, 1.65g) dan kelompok kontrol positif (antihistamin + ovalbumin). Kelompok perlakuan dan antihistamin diberikan selama 28 hari. Pada hari ke-29 mencit dikorbankan dan diambil duodenumnya untuk dibuat sediaan histologi dengan teknik pewarnaan HE. Data berupa derajat peradangan duodenum dianalisis dengan Anava satu jalan dilanjutkan uji Tukey. Hasil penelitian menunjukkan derajat peradangan tertinggi pada kelompok kontrol negatif, derajat peradangan menurun pada kelompok perlakuan EEIB dan obat antihistamin secara bermakna ($p < 0.05$). Pemberian EEIB pada semua dosis tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol positif ($p > 0.05$). EEIB dosis 0,84 g/kg memiliki derajat peradangan duodenum paling rendah tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol normal ($p > 0.05$). Disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol *I. batatas* L. mampu menurunkan derajat peradangan duodenum mencit BALB/diinduksi ovalbumin dengan dosis efektif 0.84 g/kg.

Kata kunci: alergi, inflamasi, saluran cerna, ovalbumin, *Ipomoea batatas* L.

Abstract

Ipomoea batatas L. contains anthocyanin which is classified as a flavonoid. Flavonoid has potency as an anti-inflammatory agent. This study aims to know the degree of duodenum inflammatory of BALB/c mice after being administered by ethanol extract of *I. batatas* L (EEIB) which is induced by ovalbumin. This is experimental study using *posttest-only control group design*. The testing animal is 28 male BALB/c mice divided into 7 groups, i.e. normal control group, negative control with ovalbumin group, 4 treatment groups with ethanol extract of *I. batatas* L doses of 0.21g, 0.42g, 0.84g, 1.65g and positive control group (antihistamine + ovalbumin). The treatment groups and positive control group are administered for 28 days. On the day of 29, the mice are sacrificed, and their duodenums are taken to be made into histology preparation with the HE colouring technique. The data are in the form of duodenum inflammatory degree analyzed with one way Anava continued by Tukey test. The result shows that the highest inflammatory degree is in the controlled + ovalbumin group. The inflammatory degree decreases significantly on the EEIB and antihistamine drug treatment groups ($p < 0.05$). The EEIB administration at all doses is not significantly different with the normal control group and the positive control group ($p > 0.05$). Furthermore, the EEIB dose of 0.84 g/kg has the lowest duodenum inflammatory degree which is not significantly different with a normal control

group ($p>0.05$). It is concluded that the administration of ethanol extract of *I. batatas* L can decrease the degree of duodenum inflammatory BALB/c mice which is induced by ovalbumin with the effective dose of 0.84g/kg.

Key words: allergy, inflammation, gastrointestinal, ovalbumin

PENDAHULUAN

Berdasarkan data *World Allergy Organization*, prevalensi alergi terus meningkat sampai dengan 30-40% dari total populasi dunia.¹ Di Indonesia, beberapa peneliti memperkirakan peningkatan kasus alergi mencapai 30% pertahun.² Alergi atau hipersensitivitas merupakan peningkatan reaktivitas atau sensitivitas terhadap antigen berbagai kelainan yang pernah dipajankan atau dikenal sebelumnya.³ Alergi dapat menyerang setiap organ tubuh tetapi organ yang sering terkena salah satunya adalah saluran cerna.⁴ Sistem pencernaan berperan penting bagi sistem imun karena menjadi garis terdepan respon imun *innate*. Secara mekanik integritas mukosa usus dan peristaltik merupakan pelindung masuknya alergen ke dalam tubuh. Duodenum merupakan bagian usus setelah lambung yang pertama terpapar zat yang masuk melalui saluran pencernaan. Alergen yang masuk melalui saluran pencernaan diserap oleh usus dan mencapai pembentuk antibodi di dalam mukosa usus dan organ limfoid usus (plak Peyer) dan akan membentuk IgA.⁵ Apabila sistem imun pada usus gagal menangkal alergen, maka respon selanjutnya adalah respon inflamasi.

Salah satu bahan makanan lokal yang kaya akan kandungan flavonoid yang berpotensi sebagai agen anti inflamasi karena bersifat imunomodulator adalah ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.). *Ipomoea batatas* L. mengandung antosianin paling tinggi yaitu 110,5mg/100g.⁶ Antosianin adalah senyawa fenol

termasuk dalam golongan flavonoid dan jumlahnya sekitar 90-96% dari total senyawa fenol.⁷ Flavonoid telah dipercaya sebagai obat imunomodulator yang dapat mengoptimalkan fungsi sistem imun sebagai pertahanan tubuh serta meningkatkan proliferasi limfosit dan antibodi.^{8,9}

Penelitian ini bertujuan untuk menguji derajat peradangan duodenum mencit setelah diinduksi ovalbumin dan diberi perlakuan ekstrak etanol *I. batatas* L. (EEIB).

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental *in vivo* pada hewa nuji dengan *posttest only control group design*. Penelitian ini menggunakan mencit BALB/c jantan, umur 8 minggu, berat badan $\pm$ 20 gram.

Hewan uji dibagi menjadi tujuh kelompok yaitu: kelompok kontrol normal (K) tanpa disensitisasi ovalbumin maupun ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L (EEIB), kelompok kontrol + ovalbumin (kelompok kontrol negatif, KN), empat kelompok perlakuan EEIB yang diberi ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L. peroral dosis 0.21 g, 0.42 g, 0.84 g dan 1.65 g/kg bb selama 28 hari dan disensitisasi ovalbumin dan kelompok kontrol positif (KP) yang diberi obat antihistamin dan disensitisasi ovalbumin). Setiap kelompok terdiri dari empat ekor mencit. Mencit disensitisasi ovalbumin pada hari ke-15, hari ke-22, hari ke-23 sampai dengan hari ke-28. Mencit

dikorbankan 24 jam setelah akhir pemaparan ovalbumin. Organ duodenum diambil pada segmen yang sama antara hewan uji satu dengan yang lain, yaitu pada duodenum (usus halus) bagian proksimal, distal dari bagian pilorus lambung lalu dibuat preparat histologi. Pembuatan preparat menggunakan teknik pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE) untuk melihat infiltrasi sel radang.

Preparat diamati secara histologi untuk menentukan derajat peradangan duodenum pada tiap sampel hewan uji dengan menggunakan mikroskop perbesaran 400 x sebanyak 10 lapang pandang. Analisis dilakukan dengan mengamati infiltrasi sel radang pada tiap lapisan duodenum yaitu: lapisan mukosa, epitel mukosa, submukosa dan muskularis sesuai skor derajat peradangan menurut Chang.¹⁰

Data derajat peradangan duodenum dianalisis dengan *Anava* satu jalan, dilanjutkan uji Tukey HSD (*Honestly Significant Difference*).

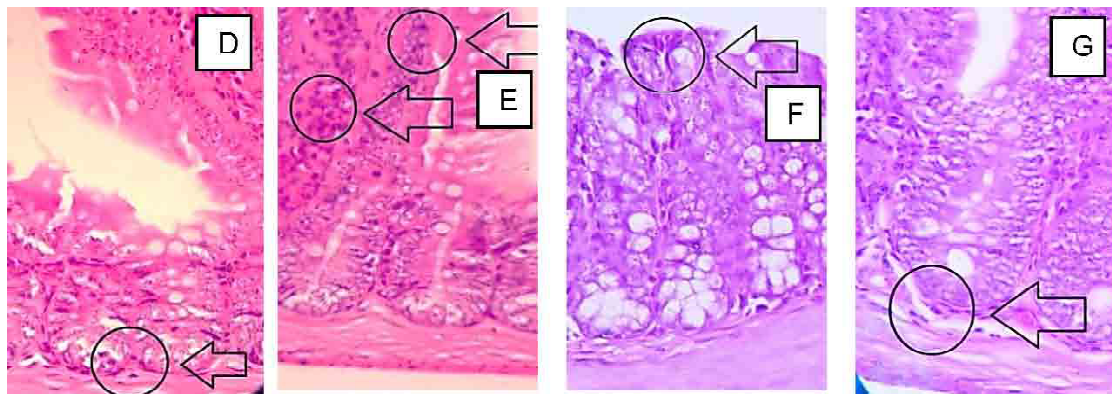
HASIL

Pengaruh pemberian ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L. dinilai melalui pengamatan secara kualitatif dan kuantitatif terhadap infiltrasi sel radang pada lapisan duodenum mencit BALB/c dengan standar skoring derajat peradangan Chang. Infiltrasi sel radang dibedakan menjadi 4 derajat yaitu derajat 0 (tidak ada infiltrasi sel radang), derajat 1 (infiltrasi sel radang sampai ke lapisan epitel), derajat 2 (infiltrasi sel radang sampai ke epitel dan sedikit infiltrasi ke submukosa), derajat 3 (infiltrasi sel radang sampai ke submukosa), derajat 4 (infiltrasi sel radang sampai ke muskularis).

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L. mampu menurunkan derajat peradangan duodenum mencit BALB/c diinduksi ovalbumin. Semakin tinggi dosis ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L. maka derajat peradangan duodenum semakin menurun dengan dosis optimal pada



Gambar 1. Perbandingan Infiltrasi Sel Radang pada Kelompok: (A) Kontrol, Hampir Tidak Ada Infiltrasi Sel Radang (B) Ekstrak *Ipomoea batatas* L. Peroral dengan Dosis 0g/kgbb/hari, Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Muskularis Duodenum (Derajat 4) dan (C) Kelompok Kontrol Positif dengan Perlakuan Diberi Antihistamin Generasi ke-3 Peroral dengan Dosis 0.02 mg/20g bb/hari, Menunjukkan Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Muskularis Duodenum (Derajat 4) Gambar 2. (D) Perbandingan Infiltrasi Sel Radang pada Kelompok Dosis Ekstrak *Ipomoea batatas* L. 0.21g/kg bb/hari, Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Submukosa Duodenum (Derajat 3). (E) 0.42 g/kg bb/hari, Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Epitel Mukosa Duodenum dan Sedikit ke Lapisan Submukosa (Derajat 2). (F) 0.84g/kg bb/hari, Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Epitel Mukosa Duodenum (Derajat 1). (G) 1.65g/kg bb/hari, Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Submukosa Duodenum (Derajat 3)



Gambar 2. (D) Perbandingan Infiltrasi Sel Radang pada Kelompok Dosis Ekstrak *Ipomoea batatas* L. 0.21g/kg bb/hari, Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Submukosa Duodenum (Derajat 3). (E) 0.42 g/kg bb/hari, Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Epitel Mukosa Duodenum dan Sedikit ke Lapisan Submukosa (Derajat 2). (F) 0.84g/kg bb/hari, Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Epitel Mukosa Duodenum (Derajat 1). (G) 1.65g/kg bb/hari, Infiltrasi Sel Radang Sampai ke Lapisan Submukosa Duodenum (Derajat 3)

ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L. 0.84 g/kg bb memiliki derajat peradangan duodenum paling rendah yaitu 2.06 ± 0.35 , tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol normal dan juga tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol positif yang diberi obat antihistamin. Dosis ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L. tertinggi yaitu 1.65 g/kg bb justru memiliki derajat peradangan yang lebih tinggi. Derajat peradangan duodenum tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif yang diinduksi Ovalbumin.

Tabel 1. menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelompok kontrol normal yang hampir tanpa infiltrasi sel radang dengan kelompok Kontrol negatif yang memiliki derajat peradangan tertinggi karena hanya disensitisasi ovalbumin tanpa diberi ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L.

Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa semua kelompok mempunyai tingkat signifikansi >0.05 sehingga distribusi semua data normal. Hasil uji statistik *One Way Anova* menunjukkan nilai $p = 0.000$ ($p < 0.05$), artinya terdapat perbedaan rata-rata derajat peradangan duodenum yang bermakna.

Pada uji Tukey HSD (*Honestly Significant Difference*), perbedaan derajat peradangan kelompok kontrol dengan kelompok ekstrak *Ipomoea batatas* L. dosis 0.00g/kg bb/hari dengan nilai $p=0.000$ ($p < 0.05$), artinya pemberian ovalbumin sebagai agen pemicu radang dapat meningkatkan derajat peradangan duodenum pada kelompok dosis 0.00g/kgbb/hari jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diberi ovalbumin. Perbedaan antara kelompok pemberian ekstrak *Ipomoea batatas* L. dosis 0.00g/kgbb/hari dengan kelompok dosis 0.84g/

Tabel 1. Rata-rata Derajat Peradangan ($\bar{x} \pm SD$) Duodenum Setelah Pemberian Ekstrak Etanol *Ipomoea batatas* L.

No	Nama Kelompok	Rata-rata $\pm$ SD
1	Kontrol Normal	2.17 ± 0.59^a
2	Kontrol Negatif (+ ovalbumin)	3.80 ± 0.09^b
3	Ekstrak etanol <i>Ipomoea batatas</i> L. 0.21 g/kg bb	3.06 ± 0.65^{bcd}
4	Ekstrak etanol <i>Ipomoea batatas</i> L. 0.42 g/kg bb	2.52 ± 0.25^{ac}
5	Ekstrak etanol <i>Ipomoea batatas</i> L. 0.84 g/kg bb	2.06 ± 0.35^a
6	Ekstrak etanol <i>Ipomoea batatas</i> L. 1.65 g/kg bb	2.88 ± 0.12^{ad}
7	Kontrol Positif (Fexofenadin 0.02 mg/20g bb)	2.25 ± 0.23^{acd}

Keterangan: SD: standar deviasi; ^{a,b}:angka-angka yang diikuti oleh huruf yang sama tidak ada beda yang nyata antar kelompoknya.

kgbb/hari dengan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$) menunjukkan pemberian ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L. dengan dosis 0.84g/kgbb/hari memberikan pengaruh signifikan terhadap penurunan derajat peradangan duodenum mencit BALB/c.

DISKUSI

Pada penelitian ini, 6 kelompok perlakuan diberi paparan OVA peroral untuk menimbulkan reaksi hipersensitivitas dan inflamasi di bagian saluran pencernaannya dengan dosis 0.15 cc pada hari ke-15, hari ke-22, hari ke-23 sampai dengan hari ke-28.¹¹

Pada proses ini sebagai reaksi terhadap antigen maka limfosit T akan mengeluarkan substansi dari Th1 yang berfungsi sebagai imunomodulator yaitu: IFN- γ , IL-2 dan M-CSF (*Macrophage Colony Stimulating Factor*). Limfosit Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10. IFN- γ merangsang makrofag mengeluarkan sitokin proinflamasi lainnya.¹²

Respon inflamasi akut terjadi pada sepsis tahap awal dan proses kematian terjadi pada sepsis tahap lanjut.¹³ Pada penelitian ini, ovalbumin diberikan secara berkelanjutan untuk menimbulkan reaksi peradangan secara berulang sebelum fase penyembuhan total.

Ipomoea batatas L. dipakai sebagai bahan untuk menurunkan derajat peradangan duodenum pada penelitian ini karena memiliki pigmen ungu antosianin.¹⁴ Antosianin adalah senyawa fenol yang masuk dalam golongan flavonoid.¹⁵ Flavonoid dapat mengoptimalkan fungsi sistem imun sebagai pertahanan tubuh.⁹ Penelitian tersebut memperkuat hasil dari penelitian ini, dengan optimalnya sistem imun karena kandungan flavonoid dalam ekstrak etanol

Ipomoea batatas L maka derajat peradangan duodenum mencit BALB/c dapat berkurang.

Mekanisme flavonoid dalam menurunkan derajat peradangan yaitu menghambat asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan endotelial, menghambat fase eksudasi dari proses radang, menghambat migrasi sel sehingga lebih poten menekan radang.^{16,17}

Untuk menentukan derajat peradangan pada duodenum dilakukan dengan *grading* reaksi alergi menurut Chang (derajat 0-4).¹⁰ Hasil uji statistika menggunakan *One Way Anova* menunjukkan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$), artinya terdapat perbedaan rata-rata derajat peradangan duodenum yang bermakna di antara tujuh kelompok yang diberikan perlakuan berbeda dalam pemberian dosis ekstrak etanol *Ipomoea batatas* L, OVA dan obat. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa penelitian ini bermakna dilihat dari adanya perbedaan derajat peradangan dari masing-masing kelompok. Perbedaan tersebut dapat diketahui lebih jelas dari uji *post hoc* dengan menggunakan Tukey HSD (*Honestly Significant Difference*).

Dosis ekstrak *Ipomoea batatas* L yang paling optimum dengan hasil derajat peradangan duodenum terendah adalah 0.84g/kgbb/hari, sedangkan dosis tertinggi yaitu 1.65g/kgbb/hari bukan merupakan dosis yang terbaik dalam penelitian ini untuk mengurangi derajat peradangan. Hal ini dapat disebabkan karena beberapa hal, diantaranya adanya kekurangtelitian dalam menimbang dosis, mengukur volume ekstrak yang diberikan pada mencit pada masing-masing kelompok, maupun perhitungan derajat peradangan pada lapisan duodenum. penurunan derajat peradangan pada penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Setyawati

et al. pada tahun 2014 tentang pengaruh ekstrak etanol umbi uwi ungu (*Discorea alata* L.) yang dapat menurunkan tingkat infiltrasi radang pada intestinum mencit BALB/c model alergi. Pada penelitian tersebut flavonoid diperoleh dari ekstrak etanol *Discorea alata* L. dan dosis efektif adalah dosis tertinggi.¹⁸

Berdasarkan teori *therapeutic window*, dimana dosis optimum untuk memberikan efek terapi akan dicapai diantara kadar toksisitas dan kadar yang sudah tidak efektif lagi¹⁹, sehingga dosis optimal pada penelitian ini dicapai pada dosis 0.84g/kgbb/hari, sedangkan pada dosis 1.65g/kgbb/hari sudah tidak efektif lagi untuk menurunkan derajat peradangan.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dapat menurunkan derajat peradangan pada duodenum mencit BALB/c jantan model alergi dengan dosis yang paling efektif adalah 0.84g/kgbb/hari. Semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan maka derajat peradangan duodenum semakin menurun, namun pada dosis yang tertinggi yaitu 1.65g/kgbb/hari derajat peradangan duodenum tidak menunjukkan penurunan yang bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Allergic Diseases as a Global Public Health Issue WAO White Book on Allergy 2011-2012: *Executive Summary*. World Allergy Organization. 2011.
2. Mardiani D. Kasus Alergi pada Anak Meningkat. 2012, Februari 22. Diakses Maret 27, 2016, dari Republika Online: <http://www.republika.co.id/berita/nasional/umum/12/02/22/Izsyab-kasus-alergi-pada-anak-meningkat>
3. Baratawidjaja KG. *Imunologi Dasar*. Edisi Kesembilan. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2009.
4. Yenny, P. Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Sikap Mahasiswa dalam Upaya Pencegahan Alergi Makanan di Akademi Keperawatan William Booth Surabaya. *S1 Keperawatan*, 2012; 1 (1).
5. Putera, BF. Pengaruh Suplementasi Susu Fermentasi terhadap Jumlah Bakteri Sekum dan Kadar IgA Usus pada Tikus Normal dan Tikus yang Disensitisasi Alergen Dinitrochlorobenzene. *Buletin Peternakan*, 2012; 36 (1): 25-31.
6. Hardoko, HL. Pemanfaatan *Ipomoea batatas* L. (*Ipomoea batatas* L.Poir) sebagai Pengganti Sebagian Tepung Terigu dan Sumber Antioksidan pada Roti Tawar. *JTeknol dan Industri Pangan*, 2010; 21: 25-32.
7. Durst, RW. Characterization and Measurement of Anthocyanins by UV-visible Spectroscopy. In R. E. Wrolstad (Ed.), *Handbook of analytical food chemistry*. Dalam Unit F1.2 (hal. 33-45). New York: John Wiley & SonS. 2005.
8. Elfahmi. *Phytochemical and Biosynthetic Studies of Lignands with a Focus on Indonesian Medicinal Plants (disertasi)*. 2006. Diakses pada 3 April 2014, dari Gronigen: Faculty of Mathematics and Natural Sciences University of Gronigen.
9. Winarti, SC. *Prospek dan Fungsi Tanaman Obat sebagai Imunomodulator*. Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik & Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pascapanen Pertanian. 2010.

10. Chang C & Miller JF. Campylobacter Jejuni Colonization of Mice With Limited Enteric Flora. *Infect Immun*, 2006; 74 (9): 5261-71.
11. Makiyah SNN, Noor Z, Widodo W, Rifa'i M and Djati S. Ethanol Extract of Tubers *Diocora Alata* L as Antiallergic Agent on Mice BALB/c Induced with Ovalbumin. *Int J Pharm Bio Sci*, 2014; 5 (3): 214-220.
12. Guntur H, Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M dan Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi XI*. Penyakit Tropik dan Infeksi: Sepsis. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2007. pp: 1840
13. Xiao H, Siddiqui J and Remick DG. Mechanisms of Mortality in Early and Late Sepsis. *Am Soc Microbiol*, 2006; 74 (9): 5227-5235.
14. Santoso, W.E. Jurnal Review: Kopigmentasi *Ipomoea batatas* L. (*Ipomoea batatas* var. ayamurasaki) dengan Kopigmen Na-Kaseinat dan Protein Whey Serta Stabilitasnya terhadap Pemanasan. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2014; 2 (4): 121-126.
15. Durst, R.W. Characterization and Measurement of Anthocyanins by UV-visible Spectroscopy. In R. E. Wrolstad (Ed.), *Handbook of analytical food chemistry*. Dalam *Unit F1.2* (hal. 33–45). New York: John Wiley & SonS. 2005.
16. Sabir, A. Pemanfaatan Flavonoid di Bidang Kedokteran Gigi. *Majalah Kedokteran Gigi (Dental Journal)*. Edisi Khusus Temu Ilmiah, 2003; III: 81-87
17. Wilmana, P.F. *Analgesik, Antipiretik, Analgesik, Anti-Inflamasi Non- steroid, dan Obat Pirai*. Ganiswarna S.G. ed. IV. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: FKUI. 2001.
18. Setyawati N.R., Darmawati I., Makiyah S.N.N. *Pengaruh Ekstrak Etanol Umbi Uwi Ungu (Dioscorea alata L.) terhadap Gambaran Histologis Mukosa Intestinum pada Mencit Model Alergi*. Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan; 14 (2): 104 - 112
19. Shargel, L., Yu, Andrew, B.C. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th Ed., New York: McGraw Hill. 2005.