

Efektivitas Pemberian Ekstrak *Tamarindus indica* terhadap Jumlah Sel Osteoblas Tulang Femur Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Aluminium

The Effectiveness of Tamarindus indica Extract in Total Osteoblast Cell of Male Wistar Rat's Femur Bone Induced by Aluminium

Indah Pratiwi¹, Rena Normasari², Rony Prasetyo³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

²Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

³Laboratorium Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Alamat email korespondensi: 162010101127@students.unej.ac.id

Abstrak

Aluminium banyak dimanfaatkan dalam kehidupan akan tetapi bersifat toksik karena meningkatkan jumlah radikal bebas sehingga terjadi stres oksidatif penyebab apoptosis osteoblas. *Tamarindus indica* atau Asam Jawa memiliki efek antioksidan paling poten pada bagian bijinya. Kandungan polifenol pada biji *Tamarindus indica* ialah *myricetin*, *procyanidin B2*, dan *caffeic acid*. Antioksidan pada biji *Tamarindus indica* memiliki mekanisme menyumbangkan elektron dari gugus -OH pada cincin fenolik untuk menghentikan reaksi berantai oksidatif dan mencegah terbentuknya radikal hidroksil dan peroksidasi lipid yang berperan pada apoptosis sel. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Tamarindus indica* terhadap jumlah sel osteoblas tulang femur tikus wistar jantan yang diinduksi aluminium. Jenis penelitian ini ialah *true experimental* secara *in vivo* dengan *randomized post test only control group design* menggunakan tikus wistar jantan 25 ekor yang terbagi dalam lima kelompok. Aluminium diberikan peroral dosis 300mg/kgBB bersama ekstrak *Tamarindus indica* dengan dosis masing-masing 25, 50, 100mg/kgBB selama 10 minggu. Hasil penelitian ini menunjukkan rata-rata jumlah osteoblas kelompok K, P1, P2, P3, P4 masing-masing 15.21 ± 1.71 ; 18.48 ± 3.65 ; 17.8 ± 7.05 ; 17.13 ± 1.16 ; 16.74 ± 5.71 . Analisis data menggunakan uji *Kruskal Wallis*. Hasil analisis data menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada seluruh kelompok ($p=0,581$). Berdasarkan hasil penelitian ini, pemberian ekstrak *Tamarindus indica* selama 10 minggu pada tikus wistar jantan yang diinduksi aluminium tidak berpengaruh terhadap jumlah sel osteoblas tulang.

Kata kunci: aluminium, osteoblas, *Tamarindus indica*

Abstract

Aluminum is widely used in life but it is toxic because it increases the number of free radicals resulting in oxidative stress that causes osteoblast apoptosis. *Tamarindus indica* has the most potent antioxidant effect on the seed. The polyphenol content in *Tamarindus indica* seed are *myricetin*, *procyanidin B2*, and *caffeic acid*. Antioxidants in *Tamarindus indica* seed have mechanism of donating electrons from the -OH group in the phenolic ring to stop oxidative chain reactions and prevent the formation of hydroxyl radicals and lipid peroxidation that play a role in cell apoptosis. The purpose of this study to determine the effect of giving *Tamarindus indica* extract on the total osteoblasts of femur bone in male wistar rats induced by aluminum. This research is a true experimental *in vivo* with *randomized post-test only control group design* using 25 male Wistar rats divided into five groups. Aluminum is given orally dose 300mg/kgBB and *Tamarindus indica* extract dose 25, 50, 100mg/kgBB for 10 weeks. The results of this study indicate the average total of osteoblasts in groups K, P1, P2, P3, P4 are 15.21 ± 1.71 ; 18.48 ± 3.65 ; 17.8 ± 7.05 ; 17.13 ± 1.16 ; 16.74 ± 5.71 . Data analysis used the *Kruskal Wallis* test. The results of data analysis showed that there was no significant differences in all groups ($p = 0.581$). Based on the results of this study, *Tamarindus indica* extract that was given to male wistar rats induced by aluminum for 10 weeks had no effect on the total osteoblasts.

Keywords: aluminium, osteoblast, *Tamarindus indica*

Pendahuluan

Tulang manusia dewasa berjumlah 206 tulang. Tulang merupakan struktur penting yang memiliki fungsi antara lain: penopang tubuh, proteksi organ-organ penting, pergerakan, penyimpanan dan pelepasan beberapa mineral, dan untuk produksi sel darah merah (Dharmawan dkk., 2018). Tulang terdiri dari beberapa sel tulang, salah satunya ialah sel osteoblas. Sel osteoblas memiliki fungsi penting dalam pengaturan mineralisasi matriks tulang. Sel osteoblas dapat ditemukan di periosteum dan endosteum permukaan tulang. Sel osteoblas matur yang telah terkalsifikasi disebut osteosit. Osteosit merupakan sel utama pembentuk tulang dewasa. Osteoblas yang telah berubah menjadi osteosit akan terbenam di dalam *osteon* dan berfungsi dalam menjaga homeostasis matriks tulang. Selain itu, osteoblas juga berfungsi dalam pengaktifan sel osteoklas untuk mempertahankan keseimbangan sel tulang (Eroschenko, 2015). Karena sel osteoblas mengatur keseluruhan proses pemeliharaan tulang, kerusakannya dapat menyebabkan penipisan masa tulang dan ketidakseimbangan resorpsi tulang (Rosenberg dkk., 2012).

Aluminium merupakan unsur logam mineral terbanyak ketiga di kerak bumi dengan jumlah 8% (Exley, 2013) sehingga banyak dimanfaatkan dalam kehidupan sehari-hari. Tetapi di sisi lain aluminium termasuk unsur logam non-esensial beracun bagi manusia dan hewan. Menurut *American Association of Poison Control Centers* tahun 2017 paparan tunggal aluminium pada manusia berjumlah 690 kasus. Dari jumlah kasus tersebut, terdapat 44 kasus keracunan ringan dan 9 kasus keracunan sedang (Gummin dkk., 2018). Manusia dapat terpapar aluminium dari makanan, air, dan obat-obatan (Crisponi dkk., 2013). Aluminium sangat berbahaya bagi sel saraf, tulang, dan sel hemopoetik (Jaishankar dkk., 2014). Aluminium dapat terakumulasi di otak, tulang, hati, dan ginjal (Exley, 2013), sedangkan akumulasi terbanyak terdapat di tulang (Krewski dkk., 2007) khususnya *femur* (Pavelić dkk., 2017). Aluminium bersifat toksik karena meningkatkan jumlah radikal bebas sehingga terjadi stres oksidatif yang menyebabkan apoptosis osteoblas (Li dkk., 2012). Aluminium akan terakumulasi di bagian matriks mineralisasi, tempat osteoblas meletakkan kolagen tipe I (Klein, 2019). Aluminium mencegah proses mineralisasi dan menghambat pengendapan *osteoid* dengan langsung merusak osteoblas (Rroji dkk., 2018). Gangguan mineralisasi pada tulang yang disebabkan kerusakan osteoblas dapat

menyebabkan risiko fraktur spontan (Nurchi dkk., 2012). Pada gangguan mineralisasi tulang, densitas mineral tulang akan lebih sedikit dibagian diafisis daripada di bagian epifisis (Weinstein dkk., 2017).

Tamarindus indica atau yang lebih dikenal Asam Jawa banyak ditemukan di negara tropis seperti Indonesia. *Tamarindus indica* memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan (Kuru, 2014). Efek antioksidan *Tamarindus indica* paling poten ialah berada pada bagian bijinya (Razali dkk., 2012). Biji *Tamarindus indica* memiliki kandungan polifenol tertinggi dari biji tanaman tropis lain seperti leci dan rambutan (Chunglok dkk., 2014). Kandungan polifenol pada biji *Tamarindus indica* ialah *myricetin*, *procyanidin B2*, dan *caffeic acid* (Narwanto dkk., 2018). Salah satu kandungan polifenol yang terdapat di bagian biji *Tamarindus indica* ialah *myricetin*. *Myricetin* merupakan polifenol jenis flavonoid yang aktivitas antioksidannya sangat poten nomor dua diantara dua puluh sembilan jenis flavonoid lainnya (Santoso dkk., 2016). Efek antioksidan pada polifenol memiliki mekanisme menyumbangkan elektron dari gugus $-OH$ pada cincin fenolik yang dapat menghentikan reaksi berantai oksidatif yang berperan dalam apoptosis sel (Yang dkk., 2018).

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan ialah *true experimental laboratories* secara *in vivo* dengan rancangan *posttest only control group*. Populasi yang digunakan ialah tikus Wistar albino jantan. Sampel diambil menggunakan *simple random sampling*. Sampel penelitian berjumlah 25 ekor. Sampel yang diambil berdasarkan kriteria inklusi antara lain tikus Wistar albino jantan, Umur 2-3 bulan, berat badan 120–210 gram, dan tikus yang sehat dan bergerak aktif. Kriteria eksklusi yaitu tikus yang sakit (tidak aktif bergerak dan mengalami rambut rontok), tikus tidak ingin makan minum, dan tikus yang mati sebelum proses randomisasi. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol (K), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3). Dan perlakuan 4 (P4). Kelompok K disonde aquabidest dan NaCl, P1 disonde larutan $AlCl_3$ dosis 300mg/kgBB, P2 disonde larutan $AlCl_3$ dosis 300mg/kgBB dan larutan ekstrak *Tamarindus indica* dosis 25mg/kgBB, P3 disonde larutan $AlCl_3$ dosis 300mg/kgBB dan larutan ekstrak *Tamarindus indica* dosis 50mg/kgBB, P4 disonde larutan $AlCl_3$ dosis 300mg/kgBB dan larutan ekstrak *Tamarindus indica*

dosis 100mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 10 minggu.

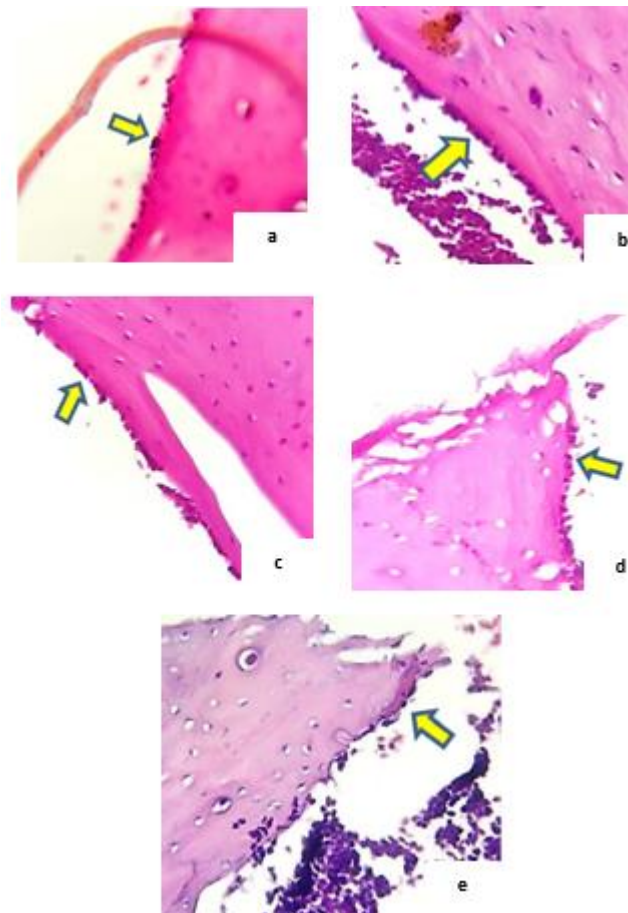
Data diambil melalui pengamatan jumlah sel osteoblas tulang *femur* tikus menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali pada 5 lapang pandang. Pengukuran jumlah sel osteoblas pada perbesaran 400x pada lima lapang pandang. Rata-rata jumlah sel osteoblas tiap sampel dihitung dengan rumus $N = (N1+N2+N3+N4+N5)/5$.

Analisis data menggunakan uji *One Way Anova* dengan syarat data terdistribusi normal dan homogen. Apabila tidak memenuhi syarat tersebut, digunakan uji *Kruskal Wallis* untuk mengetahui adakah perbedaan di seluruh kelompok ($p < 0,05$). Jika data signifikan maka dilanjutkan uji lanjutan

Mann Whitney ($p < 0,05$) untuk mengetahui adakah perbedaan antar kelompok.

Hasil Penelitian

Pengamatan jumlah sel osteoblas tulang *femur* mikroskop cahaya Leica DM500 dengan perbesaran 400 kali. Penelitian ini menggunakan 25 sampel dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol (K), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3), dan perlakuan 4 (P4). Gambaran histologi sel osteoblast tiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran sel osteoblas tiap kelompok Gambar (a) tanda panah kuning menunjukkan osteoblas pada kelompok kontrol di permukaan periosteum dengan persebaran paling sedikit (b) tanda panah kuning menunjukkan osteoblas pada kelompok P1 di permukaan periosteum dengan persebaran paling banyak (c) tanda panah kuning menunjukkan osteoblas pada kelompok P2 di permukaan periosteum dengan persebaran tidak sebanyak P1 (d) tanda panah kuning menunjukkan osteoblas pada kelompok P3 di permukaan periosteum dengan persebaran yang hampir sama dengan P2 (e) tanda panah kuning menunjukkan osteoblas pada kelompok P4 di permukaan periosteum dengan persebaran yang hampir sama dengan P2 dan P3.

Pengamatan hasil rata-rata jumlah osteoblas pada seluruh kelompok dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata jumlah sel osteoblas

Kelompok	Rata-Rata Jumlah	N	Standart Deviasi
K	15.21	5	1.71
P1	18.48	5	3.65
P2	17.80	5	7.04
P3	17.13	5	1.16
P4	16.74	5	5.71

Sebelum analisis data menggunakan uji *One Way Anova*, data harus diuji normalitas menggunakan uji *Shapiro-wilk* dan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*. Hasil uji *Shapiro-wilk* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Uji shapiro-wilk

	K	P1	P2	P3	P4
Sig.	0.396	0.965	0.109	0.001	0.130

Keterangan : Data berdistribusi normal ($p>0,05$)

Untuk hasil uji homogenitas *Levene's test* didapatkan $p=0,006$ ($p>0,05$). Karena tidak memenuhi syarat data terdistribusi normal dan homogen, analisis data menggunakan uji *Kruskal Wallis*. Hasil uji *Kruskal Wallis* didapatkan $p=0,581$ ($p<0,05$). Hal ini menandakan tidak ada perbedaan yang signifikan pada seluruh kelompok.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan rata-rata jumlah sel osteoblas paling banyak terdapat di kelompok P1 (kelompok perlakuan yang diberikan larutan $AlCl_3$ dosis 300mg/kgBB) sebesar 18.48 ± 3.65 . Sedangkan rata-rata jumlah sel osteoblas paling sedikit terdapat di kelompok kontrol dengan jumlah 15.21 ± 1.71 . Untuk kelompok perlakuan yang diberikan larutan $AlCl_3$ dan ekstrak *Tamarindus indica*, rata-rata jumlah osteoblasnya berkurang seiring bertambahnya dosis ekstrak *Tamarindus indica* yaitu sebesar 17.8 ± 7.05 untuk kelompok P2 (kelompok pemberian larutan $AlCl_3$ 300mg/kgBB dan larutan ekstrak *Tamarindus indica* 25mg/kgBB), 17.13 ± 1.16 untuk kelompok P3 (kelompok pemberian larutan $AlCl_3$ 300mg/kgBB dan larutan ekstrak *Tamarindus indica* 50mg/kgBB), dan 16.74 ± 5.71 untuk kelompok

P4 (kelompok pemberian larutan $AlCl_3$ 300mg/kgBB dan larutan ekstrak *Tamarindus indica* 100mg/kgBB).

Hasil uji *Kruskal Wallis* pada penelitian menghasilkan nilai $p=0,581$. Hal ini menandakan bahwa tidak ada perbedaan pada seluruh kelompok karena $p>0,05$.

Terjadinya peningkatan jumlah osteoblas pada kelompok yang diberikan $AlCl_3$ dosis 300mg/kgBB disebabkan karena aluminium memiliki efek bifasik pada kultur sel-sel tulang. Apabila aluminium yang diberikan dosisnya kurang, maka akan memicu stimulasi sel osteoblas dan osteoklas. Sedangkan aluminium pada dosis tinggi dapat menghambat sel-sel tersebut. Aluminium dosis 10^{-6} M yang diberikan pada kultur tulang dapat merangsang penyerapan kalsium, sintesis kolagen, aktivitas osteoblas, dan jumlah osteoblas (Jeffery dkk., 1996). Aluminium dosis rendah dapat merangsang proliferasi osteoblas dengan cara meningkatkan 1,25 dihidroksivitamin D3 atau osteokalsin yang diproduksi oleh sel osteoblas yang sedang berproliferasi. Secara tidak langsung melalui mekanisme tersebut aluminium dosis rendah mengaktifkan protein G yang berfungsi sebagai langkah awal penting pada proses proliferasi dan diferensiasi sel (Lau dkk., 1991).

Sedangkan pemberian aluminium dengan dosis yang lebih tinggi akan memicu terjadinya kerusakan tulang (Krewski dkk., 2007) khususnya pada sel osteoblas secara *in vitro* (Li dkk., 2012). Aluminium bersifat toksik karena meningkatkan jumlah radikal bebas sehingga terjadi stres oksidatif yang menyebabkan apoptosis osteoblas (Li dkk., 2012). Selain itu, aluminium dosis tinggi dapat mencegah proses mineralisasi tulang (Rroji dkk., 2018).

Tidak adanya perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok P1 (kelompok perlakuan yang diberikan larutan $AlCl_3$ dosis 300mg/kgBB) karena dosis aluminium yang digunakan tidak merusak sel osteoblas dan justru meningkatkan jumlahnya, sesuai dengan suatu penelitian yang menyebutkan bahwa pemberian aluminium hidroksida dosis 300mg/kgBB tidak menyebabkan kerusakan secara mikroskopik pada saluran gastrointestinal (Krewski dkk., 2007). Perlunya dosis aluminium lebih tinggi untuk merusak sel osteoblas karena penyerapan aluminium pada gastrointestinal dengan rute masuk secara oral sangatlah rendah berkisar 0,01-0,6% (Keith dkk., 2008). Kondisi lambung yang asam dan adanya proses pengadukan menyebabkan sebagian besar aluminium kompleks yang masuk akan dipecah ke dalam bentuk *monomolekul* Al^{3+} , terlepas dari seluruh senyawa

maupun bentuk aluminium kompleks yang tertelan. Hal ini menyebabkan dosis aluminium yang masuk ke dalam sel akan sangat jauh berkurang (Keith dkk., 2008). Selanjutnya Al^{3+} akan diasorpsi di duodenum dan akan dibawa ke hepar untuk dimetabolisme lalu akan beredar ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah (Murray dkk., 2012).

Tidak adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok P1 (kelompok perlakuan yang diberikan larutan $AlCl_3$ dosis 300mg/kgBB) dengan kelompok P4 (kelompok pemberian larutan $AlCl_3$ 300mg/kgBB dan larutan ekstrak *Tamarindus indica* 100mg/kgBB) disebabkan karena ekstrak biji *Tamarindus indica* pada dosis 100mg/kg lebih sedikit meregulasi enzim GSH-PX daripada dosis lain yang lebih tinggi. Walaupun demikian, dosis 100mg/kg ekstrak *Tamarindus indica* tetap dapat mencegah terjadinya radikal bebas (Aengwanich dan Suttajit, 2013). Biji *Tamarindus indica* dalam bidang kesehatan sering dimanfaatkan sebagai obat alternatif yang memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan tinggi (Kuru, 2014). Ekstrak metanol biji *Tamarindus indica* dosis 50mg/kgBB dapat menghambat peningkatan stres oksidatif dan inflamasi pada osteoarthritis dengan cara menyeimbangkan antioksidan endogen yang ada di dalam tubuh (Sundaram dkk., 2015). Selain itu menurut penelitian lainnya, pemberian ekstrak metanol biji *Tamarindus indica* dosis 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB pada tikus dapat meningkatkan enzim SOD, katalase, dan peroksidase pada hepar yang diinduksi CCl_4 (Karbon tetraklorida) (Sandesh dkk., 2014). Efek antioksidan pada biji *Tamarindus indica* disebabkan karena pada bijinya terkandung senyawa polifenol yang lebih poten dari bagian lain (Razali dkk., 2012).

Polifenol memiliki mekanisme kerja antioksidan yang beragam tergantung pada struktur dan jenis polifenolnya. Macam-macam mekanismenya antara lain: menghambat pembentukan enzim radikal bebas, menangkap langsung radikal bebas yang ada, dan meregulasi pembentukan enzim antioksidan. Jenis polifenol yang terkandung dalam biji *Tamarindus indica* ialah *procyanidin B2*, *myricetin*, dan *caffeic acid* (Narwanto dkk., 2018). *Procyanidin B2* dapat meningkatkan regulasi enzim antioksidan SOD, katalase, dan GSH-PX (Yang, 2018). Sedangkan *myricetin* dapat menangkap langsung radikal bebas jenis hidrogen peroksida (Barzegar, 2016). Untuk jenis *caffeic acid* memiliki mekanisme menangkap radikal hidroksil yang sangat reaktif dan dapat menghambat proses peroksidasi lipid (Khan dkk., 2016).

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian ekstrak *Tamarindus indica* selama 10 minggu pada tikus wistar jantan yang diinduksi aluminium tidak berpengaruh terhadap jumlah sel osteoblas.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada dr. Rena Normasari, M. Biomed dan dr. Roni Prasetyo, M. Kes atas bimbingan yang telah diberikan dalam penulisan artikel penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Agarwal, D. R. dan S. Jain. 2011. Significant liver Aengwanich, W., dan M. Suttajit. 2013. Effect of polyphenols extracted from tamarind (*Tamarindus indica* L.) seed coat on pathophysiological changes and red blood cell glutathione peroxidase activity in heat-stressed broilers. *Int J Biometeorol.* 57: 137-143.
- Barzegar, A. 2016. Antioxidant activity of polyphenolic myricetin in vitro cell-free and cell-based systems. *Molecular Biology Research Communications.* 5(2): 87-95.
- Chunglok, W., T. Utaipan, N. Somchit, M. Lertcanawanichakul, Y. Sudjaroen. 2014. Antioxidant dan Antiproliferative Activities of Non-Edible Parts of Selected Tropical Fruits. *Sains Malaysiana.* 43(5): 689-696.
- Crisponi, G., D. Fanni, C. Gerosa, S. Nemolato, V. M. Nurchi, M. C. Alonso, J. I. Lachowicz, G. Faa. 2013. The meaning of aluminium exposure on human health and aluminium-related diseases. *Biomolecular Concepts.* 4(1): 77-87.
- Dharmawan, Dion. Krismashogi., U. Elfiah, S.S. Wahyudi. 2018. *Anatomi berdasarkan kepentingan klinis.* Jember: UPT Percetakan & Penerbitan Universitas Jember.
- Eroschenko, V.P. 2015. *Atlas Histologi difiore dengan Korelasi Fungsional.* Jakarta: EGC.
- Exley, C. 2013. Human exposure to aluminium. *Environmental Science Processes & Impacts.* 15(10):1807-1816.

- Jaishankar, M., T. Tseten, N. Anbalagan, B.B. Mathew, K.N. Beeregowda. 2014. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol.* 7(2): 60-72.
- Jeffery, E.H., K. Abreo., E. Burgess., J. Cannata. 1996. SYSTEMIC ALUMINIUM TOXICITY EFFECTS ON BONE, HEMATOPOIETIC TISSUE, AND KIDNEY. *Journal of Toxicology and environmental Health.* 48(6): 649-666.
- Keith, S. D. Jones, Z. Rosemond. 2008. *Toxicological Profile for Aluminum.* Georgia: ATSDR.
- Khan, F.A., A. Maalik, G. Murtaza. 2016. Inhibitory mechanism against oxidative stress of caffeic acid. *Journal of Food and Drug Analysis.* 24(4): 695-702.
- Klein, G.L. 2019. Aluminium toxicity to bone: A multisystem effect?. *Osteoporosis and Sarcopenia.* 5(1): 2-5.
- Krewski, D., R. A. Yokel, E. Nieboer, D. Borchelt, J. Cohen, J. Harry, S. Kacew, J. Lindsay, A. M. Mahfouz, dan V. Rondeau. 2007. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 10(1): 1-269.
- Kuru, Pinar. 2014. Tamarindus indica and its health related effects. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 4(9): 676-681.
- Lau., K. H. William., A. Yoo., S. P. Wang. 1991. Aluminium Stimulates the proliferation and differentiation of osteoblast in vitro by a mechanism that is different from fluoride. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 105: 93-105.
- Li, Xinwei., Y. Han, Y. Guan, L. Zhang, C. Bai, Y. Li. 2012. Aluminum Induces Osteoblast Apoptosis Through the Oxidative Stress-Mediated JNK Signaling Pathway. *Biol Trace Elem Res.* 2012(150): 502-508.
- Murray, R.,D.A. Bender, P.J. Kennely, V.W. Rodwell, P.A. Weil. 2012. *Happer Illustrated Biochemistry.* 29th edition. Asia: McGraw-Hill Companies, Inc. Terjemahan L.R. Manurung dan L.I. Mander. 2014. *Biokimia Harper.* Edisi 29. Jakarta: EGC.
- Narwanto, M.I., M. Rahayu, S. Soeharto, dan Widodo. M.A. 2018. Identifikasi dan Uji Silico Potensi Anti Inflamasi Dan Antioksidan Senyawa Polifenol Ekstrak Metanol Biji Tamarindus indica. *Journal of Agromedicine and Medical Science.* 4(1): 13-17.
- Nurchi, V.M., G. Crisponi, V. Bertolasi, G. Faa, M. Remelli. 2012. Aluminium-dependent human diseases and chelating properties of aluminium chelators for biomedical applications. *Metal Ions in Neurological Systems.* 142(4): 103-124.
- Pavelić, Sandra Kraljević., V. Micek, A. Filošević, D. Gumbarević, P. Žurga, A. Bulog, T. Orct, Y. Yamamoto, T. Preočanine, J. Plavec, R. Peter, M. Petravić, D. DraženVikić-Topić, K. Pavelić. 2017. Novel, oxygenated clinoptilolite material efficiently removes aluminium from aluminium chloride-intoxicated rats *in vivo.* *Microporous and Mesoporous Materials.* 249:146-15.
- Razali, N., S. Mat-Junit, A.F. Abdul-Muthalib, S. Subramaniam, A. Abdul-Aziz. 2012. Effects of various solvents on the extraction of antioxidant phenolics from the leaves, seeds, veins, and skin of Tamarindus indica L. *Food Chemistry.* 131(2012): 441-448.
- Rosenberg, N., O. Rosenberg, M. Soudry. 2012. Osteoblast in bone physiology- mini review. *Rambam Maimonides medical journal.* 3(2): e0013.
- Rroji, Merita., N. Spahia, M. Barbullushi, dan S. Seferi. 2018. The Bone and Mineral Disorder in Patient Undergoing Chronic Peritoneal Dialysis. *IntechOpen.*
- Sandesh. P., V. Velv., R. P. Singh. 2014. Antioxidant activities of tamarind (*Tamarindus Indica*) seed coat extracts using in vitro and in vivo models. *Journal of Food Science and Technology.* 51(9): 1965-1973.
- Santoso, B., R.S. Utomo, dan M.D. Wiyoga. 2016. Analisis Hubungan Senyawa Golongan Flavonoid Dari 24 Famili Tanaman Terhadap Aktivitas Penangkap Radikalnya. Bandung: Prosiding Seminar Nasional Kimia UNJANI-HKI
- Sundaram, M.S., M. Hemshekhar, M.S. Santosh, M. Paul, K. Sunitha, R.M.Thushara, S.K. NaveenKumar, S. Naveen, S. Devaraja, K.S. Rangappa, K. Kamaraju, K.S. Girish. 2015. Tamarind Seed (*Tamarindus indica*) ExtractAmeliorates Adjuvant-Induced Arthritis via Regulating the Mediators of Cartilage/Bone Degeneration, Inflammation and Oxidative Stress. *Scientific reports.* 5(11117).

Weinstein, Robert.S., P. Madhavaram. 2017. Endocrinology Metabolism Osteomalacia. <https://www.endocrinologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/endocrinology-metabolism/osteomalacia-2/>. [Diakses pada 9 Desember 2019].

Yang, L., D. Xian, X. Xiong, R. Lai, J. Song, J. Zhong. 2018. Proanthocyanidins against Oxidative Stress : From Molecular Mechanisms to Clinical Application. *Biomed Research International*.