

Efek Pemberian Gum Mimba (*Azadirachta indica*) terhadap Kadar MDA Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Diazinon

Effects of Neem Gum (*Azadirachta indica*) on Kidney MDA Levels Diazinon-Induced Wistar Rats (*Rattus norvegicus*)

Jauhar Firdaus^{1*}, Radinta Maharani Putri², Erfan Efendi², Yuli Hermansyah², Elly Nurus Sakinah²
^{1,2}Faculty of Medicine, University of Jember, Kalimantan Street No. 37, Jember, West Java, Indonesia, 68121

Article Info

Article History:

Received: November 28, 2022

Accepted: February 5, 2023

Published: February 28, 2023

^{*}) Corresponding author:

E-mail: jauhar.firdaus.fk@unej.ac.id
081902713596

How to cite this article:

Firdaus, J., Putri, R.M., Efendi, E., Hermansyah, Y., & Sakinah, E.N. (2023). *The Effect of Neem (*Azadirachta indica*) Gum Administration on Malondialdehyde Level of Wistar Rats' Kidney Induced by Diazinon*. Journal of Agromedicine and Medical Sciences. 9(1), 31-35.
<https://doi.org/10.19184/ams.v9i1.3531>
2

Abstrak

Diazinon merupakan pestisida yang paling umum digunakan di Indonesia. Paparannya dapat meningkatkan produksi radikal bebas sehingga memicu proses peroksidasi lipid dengan produk akhir malaondialdehid (MDA). Radikal bebas yang dihasilkan dapat merusak sel dan jaringan terutama di ginjal. Gum mimba dengan kandungan polisakarida yang tinggi adalah agen antioksidan yang baik dalam menetralkan radikal bebas. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek pemberian gum mimba dalam mencegah peningkatan kadar MDA ginjal tikus Wistar yang diinduksi diazinon. Sebanyak 30 ekor tikus Wistar dibagi menjadi 6 kelompok yakni K0, K1 (DZN 40 mg/kgBB), P1, P2, P3, dan P4, diberikan larutan gum mimba sebagai minum hewan coba dosis 3,75 g/kgBB, 7,5 g/kgBB, 15 g/kgBB, dan 30 g/kgBB lalu diinduksi DZN 40 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 8 hari dengan induksi diazinon dan larutan gum mimba diberikan secara bersamaan. Uji *One Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Uji *posthoc* LSD menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelompok perlakuan P2, P3, dan P4 dibandingkan dengan kelompok K1 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa larutan gum mimba dosis 7,5 g/kgBB, 15 g/kgBB, dan 30 g/kgBB mampu mencegah peningkatan MDA ginjal tikus Wistar yang diinduksi diazinon.

Kata kunci: Diazinon, Ginjal, *Stress* oksidatif, Antioksidan, Gum mimba.

Abstract

Diazinon, the most commonly used pesticide in Indonesia, increases the production of free radicals that trigger the lipid peroxidation process with the final product of MDA, which can damage cells and tissues, especially the kidneys. Neem gum, with its high polysaccharide, is a good antioxidant agent to neutralize free radicals. The purpose of this study is to determine the effect of neem gum administration to prevent the increase in kidney MDA levels of Wistar rats induced by diazinon. Thirty Wistar rats were divided into 6 groups, K0, K1 (DZN 40 mg/kgBW), P1, P2, P3, and P4 were administered neem gum as a drinking water at a dose of 3.75 g/kgBW, 7.5 g/kgBW, 15 g/kgBW, and 30 g/kgBW and induced by DZN 40 mg/kgBW. The treatment was carried out for 8 days, in which diazinon induction and neem gum solution were administered simultaneously. One Way ANOVA test showed a significant difference ($p < 0.05$). The LSD posthoc test showed a significant difference in the treatment groups P2, P3, and P4 compared to the K1 group ($p < 0.05$). This shows that the neem gum solution at a dose of 7.5 g/kgBW, 15 g/kgBW, and 30 g/kgBW could prevent the increase of kidney MDA level in Wistar rats induced by diazinon.

Keywords: Diazinon, Kidney, Oxidative stress, Antioxidant, Neem gum.



Pendahuluan

Sektor pertanian adalah komoditas primer sekaligus pencipta lapangan kerja yang besar di Indonesia. Di sepanjang Agustus 2020, jumlah pekerja pertanian tercatat hingga mencapai 35,25 juta orang (Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian, 2020). Meningkatnya aktivitas sektor pertanian menyebabkan penggunaan pestisida juga bertambah karena dianggap merupakan cara terbaik untuk meningkatkan produksi pertanian, namun insidensi keracunan akibat paparan pestisida masih banyak dilaporkan. Di Indonesia, pada tahun 2016 tercatat sebanyak 771 kasus akibat paparan pestisida (Sentra Informasi Keracunan Nasional, 2016). Diazinon adalah salah satu pestisida yang paling banyak digunakan di Indonesia dan paling mudah ditemukan di pasaran padahal pestisida ini masuk ke dalam *medium risk insecticide class II* sehingga sejak tahun 2004 penggunaannya telah dihentikan di beberapa negara (Dehghani *et al.*, 2019; Guyton *et al.*, 2015; Sistani *et al.*, 2016; Wisudanti *et al.*, 2019).

Diazinon memiliki kemampuan dalam menghambat enzim asetilkolinesterase yang dapat berujung pada peningkatan produksi radikal bebas sehingga memicu terjadinya proses peroksidasi lipid dan akan menghasilkan produk akhir berupa MDA yang sering dijadikan biomarker bagi stres oksidatif (Abdel-Daim *et al.*, 2020). Selain itu, diazinon dapat menyebabkan penurunan aktivitas antioksidan enzimatis dan non enzimatis di dalam tubuh. Diazinon terbukti dapat menyebabkan kerusakan ginjal karena organ tersebut berperan penting dalam proses ekskresi metabolit aktifnya (Cakici & Akat, 2013). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu agen antioksidan yang baik dan mampu menetralkan radikal bebas.

Gum mimba (*Azadirachta indica*) adalah salah satu bagian tanaman yang berpotensi sebagai agen antioksidan karena memiliki kandungan polisakarida yang tinggi meliputi glukosa, arabinosa, fukosa, manosa, xilosa, dan asam uronat (Samrot *et al.*, 2020). Gum mimba yang merupakan eksudat alami dari kulit batang mimba ini memiliki rasa manis dan mudah dicerna sehingga dijadikan sebagai pelapis obat dalam bidang farmasi (Dashtdar *et al.*, 2016; Ketkar *et al.*, 2005; Kulkarni *et al.*, 2013). Dibandingkan dengan beberapa bagian tanaman mimba lainnya seperti bagian daun dan biji, gum mimba memiliki kemampuan antioksidan yang lebih tinggi jika ditinjau dari perhitungan EC50 dalam menghambat radikal bebas DPPH (Abdulkadir *et al.*, 2017; Malviya *et al.*, 2017; Sithisarn & Gritsanapan, 2005). Hingga kini, penelitian mengenai gum mimba yang dijadikan sebagai agen nefroprotektif masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian gum mimba terhadap kadar MDA ginjal tikus Wistar yang diinduksi diazinon.

Metode

Desain Penelitian

Penelitian ini termasuk ke dalam *true experimental design*. Penelitian berlangsung selama bulan Maret–April 2021 di Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Hewan Coba

Sebanyak 30 ekor tikus strain Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan

kriteria inklusi berjenis kelamin jantan, berat badan 100–200 gram, usia 1,5–2 bulan. Sebelum dilakukan perlakuan, tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari dengan pemberian pakan standar dan minum secara *ad libitum* dan diukur kebutuhan minum harian tikus. Tikus kemudian secara acak dibagi ke dalam enam kelompok yang terdiri dari K0 (kelompok kontrol normal) diinduksi *Corn oil* melalui sonde lambung; Kelompok K1 (diinduksi larutan diazinon 40 mg/kgBB/hari dengan teknik sonde lambung), kelompok P1 (diberikan larutan gum mimba 3,75 g/kgBB/hari+larutan diazinon 40 mg/kgBB/hari), kelompok P2 (diberikan larutan gum mimba 7,5 g/kgBB/hari+larutan diazinon 40 mg/kgBB/hari), kelompok P3 (diberikan larutan gum mimba 15 g/kgBB/hari+larutan diazinon 40 mg/kgBB/hari), kelompok P4 (diberikan larutan gum mimba 30 g/kgBB/hari+larutan diazinon 40 mg/kgBB/hari). *Corn oil* digunakan sebagai pelarut diazinon (Waly *et al.*, 2015). *Corn oil* diberikan pada kelompok normal untuk memastikan bahwa efek toksik pada kelompok perlakuan disebabkan oleh diazinon bukan akibat pelarut diazinon (*Corn oil*), adapun gum mimba ditimbang sesuai dosis kemudian dilarutkan ke dalam air minum sebanyak 20 mL (sesuai hasil pengukuran kebutuhan minum harian tikus). Larutan gum mimba diberikan secara *ad libitum* dan setiap hari dilakukan pengukuran terhadap sisa air minum untuk memastikan bahwa konsumsi gum mimba diperoleh sesuai dosis yang diinginkan. Pemberian perlakuan dilakukan selama 8 hari. Setelah perlakuan selesai, hewan coba diterminasi menggunakan teknik dekapitasi. Organ ginjal diambil untuk dilakukan pemeriksaan kadar MDA organ.

Kadar Malondialdehid

Pemeriksaan kadar MDA ginjal dilakukan dengan metode TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*). Sebanyak 0,5 gram ginjal dihaluskan dan dihomogenkan dengan 4,5 mL KCl 1,15%. Homogenat tersebut disentrifugasi selama 10 menit pada kecepatan 1000 rpm. Supernatan yang didapatkan kemudian dicampurkan dengan 1 mL TBA 0,67% dan 1 mL TCA 1% lalu dipanaskan selama 90 menit. Setelah dilakukan pendinginan, dilakukan sentrifugasi pada durasi dan kecepatan yang sama. Kemudian, absorbansi sampel dibaca menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 532 nm. Kadar MDA didapatkan melalui persamaan kurva standar *Tetra Etoksi Propane* (TEP).

Analisis Data

Data berupa kadar MDA yang telah didapatkan kemudian diuji normalitas dan homogenitasnya terlebih dahulu menggunakan uji *Saphiro Wilk* dan uji *Levene*. Kemudian dari hasil tersebut dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan Rata-rata pada kelompok perlakuan. Terakhir, dilakukan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui letak perbedaan rata-rata kelompok.

Persetujuan Etik

Peneliti mengajukan etik penelitian dan telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan nomor persetujuan etik 1565/H25.1.11/KE/2021. Tujuan pengajuan etik penelitian ini adalah untuk melindungi kesejahteraan hewan coba selama berlangsungnya penelitian.

Hasil

Data berupa Rata-rata kadar MDA ginjal tikus Wistar dalam satuan nmol/mL dapat dilihat pada Gambar 1. Data tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok P2, P3, dan P4 dibandingkan kelompok K1 ($p < 0,05$).

Pembahasan

Pemberian larutan gum mimba dalam dosis bervariasi mengakibatkan perubahan kadar MDA ginjal tikus Wistar yang diinduksi diazinon. Kelompok K1 berbeda signifikan dengan kelompok P2, P3, dan P4 ($p < 0,05$), namun kelompok K1 tidak berbeda signifikan dengan kelompok P1 yang diberikan dosis 3,75 g/kgBB ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa dosis tersebut belum dapat bekerja secara efektif di dalam tubuh tikus sehingga belum mampu mencegah peningkatan kadar MDA ginjal tikus Wistar secara signifikan. Larutan gum memiliki sifat *dose dependent manner* yakni efek gum bergantung pada jumlah dosis yang diberikan (Kennedy, 2011). Ketika dosis ditingkatkan pada kelompok perlakuan P2, P3, dan P4, hasil penelitian

menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok K1. Pada ketiga kelompok tersebut, rata-rata kadar MDA ginjal mengalami penurunan secara signifikan ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian gum mimba dengan dosis 7,5 g/kgBB, 15 g/kgBB, dan 30 g/kgBB dapat mencegah peningkatan kadar MDA ginjal. Berdasarkan uji *Post Hoc LSD*, jika antarkelompok perlakuan P2-P3 dan P3-P4 dibandingkan, hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Berdasarkan hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa peningkatan dosis yang dilakukan tidak memberikan efek yang berbeda. Peneliti menduga hasil ini dapat terjadi karena dosis larutan gum mimba pada kelompok P2, P3, dan P4 telah mencapai fase *plateau*, yakni menunjukkan suatu dosis telah mencapai efek maksimalnya sehingga peningkatan dosis tidak memberikan perbedaan yang signifikan (Currie, 2018). Dalam hal ini, kemampuan protektif gum mimba sebagai antioksidan telah mencapai kemampuan maksimalnya untuk menetralkan radikal bebas yang terbentuk akibat induksi diazinon sehingga kadar MDA ginjal dapat mengalami penurunan.

Tabel 1. Rata-rata kadar MDA ginjal

Kelompok	K0	K1	P1	P2	P3	P4
MDA Ginjal	20,85±1,10	26,98±5,87	26,84±3,75	21,43±3,44*	20,23±3,27*	21,99±1,70*

* $p < 0,05$, terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kemampuan nefroprotektif gum mimba berasal dari kandungan polisakarida di dalamnya yakni meliputi glukosa, arabinosa, fukosa, manosa, xilosa, dan asam uronat. Masing-masing polisakarida tersebut berdasarkan beberapa penelitian terbaru berpotensi sebagai antioksidan (Bai et al., 2022; Mohanta et al., 2022). Mekanisme aktivitas antioksidan tersebut dilakukan dengan cara memberikan atom H⁺ kepada radikal bebas DPPH dan radikal hidroksil (Malviya et al., 2017). Selain itu, polisakarida gum mimba yang tersusun atas gugus -OH, -COOH, -C=O, dan -O- dapat bertindak sebagai *chelating agent* yakni berinteraksi dengan Fe²⁺ dalam reaksi Fenton (Malviya et al., 2017; Wang et al., 2016; Yan et al., 2014). Polisakarida glukosa, arabinosa, fukosa, manosa, xilosa, dan asam uronat juga dapat meningkatkan ekspresi gen NQO1 dan protein Nrf2 yang berperan dalam jalur persinyalan antioksidan yang akan memicu terjadinya detoksifikasi dan eliminasi terhadap radikal bebas (Chen et al., 2021).

Ketika radikal bebas yang masuk ke dalam ginjal dapat dinetralkan oleh antioksidan, maka proses peroksidasi lipid tidak akan terjadi dan produksi MDA dapat dihambat. Hal ini didukung oleh penelitian terdahulu yang dilakukan oleh dan Gado, Aldahmash, dan Hammad dkk. yakni pemberian gum alami dalam hal ini gum *arabic* yang memiliki kesamaan sifat fisika dan kandungan kimiawi dengan gum mimba dalam dosis 7.5 g/kgBB dan 15 g/kgBB memiliki efek yang baik bagi ginjal karena dapat menurunkan kadar MDA, BUN, dan kreatinin pada tikus Wistar (Gado & Aldahmash, 2013; Hammad et al., 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Ali dkk., menunjukkan bahwa gum alami berpotensi dalam meningkatkan jumlah glutathione tereduksi (GSH) dan antioksidan enzimatis SOD di jaringan ginjal

(Ali et al., 2013). Melalui penelitian ini, gum mimba terbukti berpotensi sebagai agen nefroprotektor karena mampu mencegah terjadinya peningkatan kadar MDA ginjal tikus Wistar yang diinduksi diazinon.

Kesimpulan

Pemberian larutan gum mimba dosis 7,5 g/kgBB, 15 g/kgBB, dan 30 g/kgBB mampu mencegah peningkatan kadar MDA ginjal tikus Wistar yang diinduksi diazinon.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua anggota tim peneliti yang telah bekerja keras meskipun dengan beberapa keterbatasan namun dengan kerjasama yang baik dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik

Kontribusi Penulis

JF dan ENS menyusun desain studi, JF, RMP, EE, dan YH menyusun hasil, analisis data, serta menyiapkan naskah akhir.

Daftar Pustaka

- Abdel-Daim, M. M., Abushouk, A. I., Bahbah, E. I., Bungău, S. G., Alyousif, M. S., Aleya, L., & Alkahtani, S. (2020). Fucoïdan protects against subacute diazinon-induced oxidative damage in cardiac, hepatic, and renal tissues. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(11), 11554–11564. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07711-w>
- Abdulkadir, A. R., Mat, N., & Jahan, M. S. (2017). In-vitro antioxidant potential in leaf, stem and bark of *azadirachta indica*. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*, 40(4), 497–506.
- Ali, B. H., Al-Husseni, I., Beegam, S., Al-Shukaili, A., Nemmar, A., Schierling, S., Queisser, N., & Schupp, N. (2013). Effect of Gum Arabic on Oxidative Stress and Inflammation in Adenine-Induced Chronic Renal Failure in Rats. *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055242>
- Bai, L., Xu, D., Zhou, Y. M., Zhang, Y. B., Zhang, H., Chen, Y. B., & Cui, Y. L. (2022). Antioxidant Activities of Natural Polysaccharides and Their Derivatives for Biomedical and Medicinal Applications. *Antioxidants*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/antiox11122491>
- Cakici, O., & Akat, E. (2013). Effects of oral exposure to diazinon on mice liver and kidney tissues biometric analyses of histopathologic changes. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, 35(1), 7–16.
- Chen, F., Huang, S., & Huang, G. (2021). Preparation, activity, and antioxidant mechanism of rice bran polysaccharide. *Food and Function*, 12(2), 834–839. <https://doi.org/10.1039/d0fo02498h>
- Currie, G. M. (2018). Pharmacology, part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(2), 81–86. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199588>
- Dashtdar, M., Dashtdar, M. R., Dashtdar, B., Khan, G. A., & Kardi, K. (2016). Phenol-rich compounds sweet gel: A statistically more effective antibiotic than cloxacillin against *pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Pharmacopuncture*, 19(3), 246–252. <https://doi.org/10.3831/KPI.2016.19.026>
- Dehghani, M. H., Kamalian, S., Shayeghi, M., Yousefi, M., Heidarinejad, Z., Agarwal, S., & Gupta, V. K. (2019). High-performance removal of diazinon pesticide from water using multi-walled carbon nanotubes. *Microchemical Journal*, 145, 486–491. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.10.053>
- Gado, A. M., & Aldahmash, B. A. (2013). Antioxidant effect of Arabic gum against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 1245–1252. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S50928>
- Guyton, K. Z., Loomis, D., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Scoccianti, C., Mattock, H., Straif, K., Blair, A., Fritschi, L., McLaughlin, J., Sergi, C. M., Calaf, G. M., Le Curieux, F., Baldi, I., Forastiere, F., Kromhout, H., 't Mannetje, A., ... Zeise, L. (2015). Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology*, 16(5), 490–491. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70134-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8)
- Hammad, F. T., Al Salam, S., Nemmar, A., Ali, M., & Lubbad, L. (2019). The effect of arabic gum on renal function in reversible unilateral ureteric obstruction. *Biomolecules*, 9(1), 11–14. <https://doi.org/10.3390/biom9010025>
- Kennedy, J. F. (2011). *Gum Arabic*. RSC Publishing.
- Ketkar, A. Y., Ketkar, C. M., Jacobson, M., Ketkar, M. S., & Schmutterer, H. (2005). Various Uses of Neem Products. In *The Neem Tree*. <https://doi.org/10.1002/3527603980.ch6>
- Kulkarni, A. P., Yunus, R. S., & Dehghan, M. H. D. (2013). Application of neem gum for aqueous film coating of ciprofloxacin tablets. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 6(3), 11–19.
- Malviya, R., Sharma, P. K., & Dubey, S. K. (2017). Antioxidant Potential and Emulsifying Properties of Neem (*Azadirachita indica*, Family Meliaceae) Gum Polysaccharide. *Pharmaceutica Analytica Acta*. <https://doi.org/10.4172/2153-2435.1000559>
- Mohanta, B., Sen, D. J., Mahanti, B., & Nayak, A. K. (2022). Antioxidant potential of herbal polysaccharides: An overview on recent researches. *Sensors International*, 3, 100158. <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2022.100158>
- Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian. (2019). Statistik Ketenagakerjaan Sektor Pertanian (Agustus 2019). *Pusat Data Dan Sistem Informasi Pertanian*, 68(1), 122.
- Samrot, A. V., Lavanya Agnes Angalene, J., Roshini, S. M., Stefi, S. M., Preethi, R., Raji, P., Madan Kumar, A., & Suresh Kumar, S. (2020). Purification, characterization and exploitation of *Azadirachta indica* gum for the production of drug loaded nanocarrier. *Materials Research Express*. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/ab8b16>
- Sentra Informasi Keracunan Nasional. (2016). *Grafik Kasus Keracunan Nasional tahun 2014 Berdasarkan Kelompok Penyebab*. Badan POM.
- Sistani, P., Adampourezare, M., Dehghan, G., Adami, A., & Fanid, L. (2016). Protective Effect of *Dorema glabrum* on Diazinon-induced Oxidative Stress in Rat Kidney. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 9(2), 1–8. <https://doi.org/10.9734/ijbcr/2016/21998>
- Sithisarn, P., & Gritsanapan, W. (2005). Free Radical Scavenging Activity and Total Flavonoid Content of Siamese Neem Tree Leaf Aqueous Extract from Different Locations. *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences*,

32(1–2), 31–35.

- Waly, M., El-Mezayen, H. A., & Mohyee, M. (2015). Potential role of curcumin and garlic acid against diazinon and propoxur hepatotoxicity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 33(2), 50–57.
- Wang, J., Hu, S., Nie, S., Yu, Q., & Xie, M. (2016). Reviews on Mechanisms of in Vitro Antioxidant Activity of Polysaccharides. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5692852>
- Wisudanti, D. D., Herdiana, F., & Qodar, T. S. (2019). Diazinon Toxicity to Kidney and Liver of Wistar Male Rats in terms of Biochemical and Histopathological Parameters. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. <https://doi.org/10.19184/ams.v5i2.11575>
- Yan, F., Yang, X., Liu, C., Huang, S., Liao, L., & Fu, C. (2014). Extraction optimization of antioxidant polysaccharides from leaves of *Gynura bicolor* (Roxb. & Willd.) DC. *Food Science and Technology*, 34(2), 402–407. <https://doi.org/10.1590/fst.2014.0055>