Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 13, No. 1, 2008, halaman 43 - 48
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Aktivitas Penghambatan Degranulasi Mastosit yang Tersensitisasi oleh Ekstrak Metanol Spon Laut *Acathodendrilla* sp.

Yufri Aldi, Dian Handayani dan Zurmiati
Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Andalas Padang

Diterima tanggal : 24 Februari 2008 disetujui tanggal : 28 Maret 2008

Abstract

An in-vitro study of the effect of the methanolic extract of marine sponge *Acanthodendrilla* sp. on mast cell degranulation induced by different concentration of white hen egg antigen.have been studied. Results showed that the methanolic extract of marine sponge *Acanthodendrilla* sp. at the on concentration of 400 µg/ml decreased the degranulation of the actively induced with 50 % white hen egg antigen mase cell. Aminophyllin, used as standard at the concentration of 100 µg/ml, decreased the degranulation of actively induced 50 % white hen egg antigen mast cell. Results showed that the effectiveness of methanolic extract of marine sponge *Acanthodendrilla* sp. was 0,25 times than that of aminophyllin.

Key words : Degranulation, Mastocytes, Sensitisized, *Acathodendrilla* sp.

Pendahuluan

Apabila benda asing masuk ke dalam tubuh, maka tubuh akan memberikan respon untuk mempertahankan diri, mekanisme ini di sebut dengan respon imun, jika respon imun berlebihan dapat menyebabkan kerusakan tubuh itu sendiri, reaksi ini disebut dengan hipersensitifitas. Salah satu bentuk manifestasi reaksi hipersensitifitas adalah reaksi alergi. Reaksi alergi terjadi karena adanya antigen yang masuk ke dalam tubuh sehingga tubuh membentuk antibodi jenis IgE. Dalam tubuh IgE terikat pada mastosit dan basofil melalui daerah khusus dari bagian Fc. Ikatan antara antigen dengan antibodi IgE akan menyebabkan degranulasi dari sel mast dan basofil sehingga melepaskan mediator – mediator kimia seperti : histamin, prostaglandin, bradikinin, asam arachidonat (Bratawidjaja, 2001; Bellanti, 2003; Subowo, 1993; Roitt, 1990).

Pengobatan alergi dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain : meningkatkan antibodi IgG dan IgM sehingga antigen yang masuk dapat dihancurkan melalui sistem komplemen, pemberian obat yang berefek anti histamin, mengurangi kadar antibodi IgE sehingga ikatan antara antigen dengan antibodi IgE dapat dihambat, mencegah masuknya antigen kedalam tubuh, selain itu juga dapat dilakukan dengan menghambat terjadinya degranulasi mastosit sehingga tidak terjadi pelepasan mediator - mediator kimia yang dapat menstimulasi terjadinya reaksi hipersensitifitas (Aldi, 2001; Bratawidjaja, 2001). Dari database (Marinlit, 2002) dinyatakan bahwa spon laut *Acanthodendrilla* sp. tergolong dalam filum: Porifera, kelas : Demospongiae, ordo: Dictyoceratida, family: Ireiniidae, genus: *Acanthodendrilla*. Kandungan kimia dari spon laut *Acanthodendrilla* sp adalah Acanthosterol, terdapat 10 derivat Acanthosterol yang merupakan steroid sulfat dan berkhasiat sebagai anti mikroba (Tsukamoto, 1989).

Berdasarkan uji pendahuluan terhadap beberapa jenis spon laut, didapatkan bahwa spon laut *Acanthodendrilla* sp mempunyai aktivitas yang cukup bagus terhadap penghambatan degranulasi mastosit yang tersensitisasi pasif pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan antigen putih telur ayam ras (Zurmiati, 2005).

Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh ekstrak metanol spon laut *Acanthodendrilla* sp terhadap penghambatan degranulasi sel mast yang tersensitisasi aktif dan pasif pada tikus putih jantan secara *in-vitro* (Aldi,2001; Kimura, 1978). Sebagai pembanding digunakan Aminophyllin, dimana enyawa ini didalam tubuh diubah menjadi Theophyllin yang bekerja menghambat kerja enzim fosfodiesterase yang akan merusak cAMP, sehingga kadar cAMP meningkat, akibatnya degranulasi sel mast dapat dihambat (Katzung, 2004).

Metodologi Penelitian

A. *Pembuatan Ekstrak Metanol*
Spon laut *Acanthodendrilla* sp di timbang sebanyak 500 g kemudian di rajang kecil – kecil, maserasi dengan metanol 96 % selama 5

hari, di saring dengan kapas, maserasi di lakukan sebanyak 3 kali, gabungan maserat di uapkan secara *in-vacuo* dan rotary evaporator, sehingga di peroleh ekstrak kental yang tiadak dapat di tuang dan berat konstan.

5. *Pengujian Degranulasi Mastosit Tersensitisasi Aktif*

a. *Pembuatan Suspensi Mastosit Tersensitisasi*

Tikus jantan sehat dengan berat badan 200-250 g disuntik dengan antigen putih telur ayam ras 25% 1 ml secra intra peritonial. Pada hari ke 7 dan ke 14 penyuntikan diulangi lagi antigen yang sama 0,5 ml secara sub kutan. Pada hari ke 21 setelah penyuntikan ketiga, tikus dipuasakan selama 18 jam, kemudian di korbankan dan segera di suntik dengan 10 ml larutan Tyrode yang telah di tambah dengan gelatin 0,1 % dan heparin 50 µg/ml secara intraperitonial. Bagian perut lalu dipijat secara perlahan - lahan selama 10 menit, dibedah secara hati - hati dan diambil cairan ini sebanyak mungkin, di masukkan kedalam tabung sentrifus dan di sentrifus selama 10 menit dengan kecepatan 1500 rpm. Bagian supernatan dibuang dan endapan dicuci dua kali dengan larutan Tyrode masing-masing 1 ml. Kemudian endapan diambil dan dicukupkan lagi volume hingga 1 ml dengan larutan Tyrode. Suspensi mastosit ini selanjutnya siap untuk digunakan untuk pengujian.

b. *Menghitung Mastosit Tersensitisasi*

Sebanyak 50 µl suspensi mastosit dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditambahkan 40 µl larutan Tyrode dan 10 µl larutan biru toluidin, lalu diaduk perlahan dengan menggunakan vortek dan diinkubasikan selama 30 menit pada suhu 37°C. Kemudian campuran diteteskan diatas haemositometer dan dihitung jumlah mastosit dibawah mikroskop dengan pembesaran 400 kali.

c. *Degranulasi Mastosit Oleh Antigen*

Sebanyak 50 µl suspensi mastosit di masukkan kedalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 30 µl larutan Tyrode, 10 µl larutan antigen, 10 µl larutan biru toluidin dan aduk secara perlahan dengan menggunakan alat vortek. Campuran ini kemudian diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C, diteteskan diatas haemositometer dan dihitung jumlah mastosit dibawah mikroskop dengan pembesaran 100 kali. Larutan antigen putih telur ayam ras dibuat dengan konsentrasi berbeda-beda sehingga di dapatkan konsentrasi yang mendegranulasi mastosit secara maksimal.

d. *Pengujian aktivitas Degranulasi Mastosit*

Sebanyak 50 µl suspensi mastosit dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditambahkan 30 µl larutan uji, 10 µl larutan antigen putih telur ayam ras dan 10 µl larutan biru toluidin. Campuran diaduk secara perlahan dengan menggunakan alat vortek dan diinkubasikan selama 30 menit pada suhu 37°C, campuran diteteskan diatas haemositometer dan dihitung jumlah mastosit dibawah mikroskop dengan pembesaran 100 kali. Data yang diperoleh dari hasil pengujian degranulasi sel mast dinyatakan dalam bentuk persentase degranulasi, yaitu perbanding jumlah sel sebelum perlakuan (normal) dikurangi jumlah sel setelah perlakuan dibagi jumlah sel sebelum perlakuan.

Hasil dan Pembahasan Pengujian Aktivitas

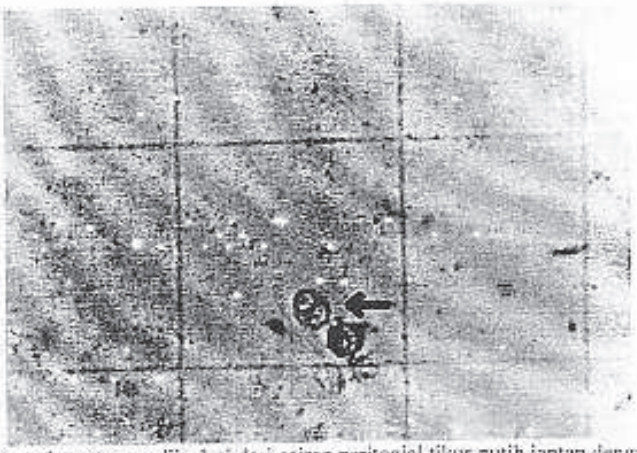
Berdasarkan uji pendahuluan yang di lakukan terhadap beberapa jenis spon laut diketahui bahwa ekstrak metanol spon laut *Acanthodendrilla* sp. konsentrasi 0,01 % mempunyai aktifitas yang cukup bagus terhadap penghambatan degranulasi mastosit yang tersensitisasi secara pasif pada tikus putih jantan yang di induksi dengan antigen putih telur ayam ras konsentrasi 50 %(Zurmiati, 2005). Maka dicoba melanjutkan penelitian terhadap penghambatan degranulasi sel mast oleh ekstrak yang sama dengan berbagai konsentrasi.

Sebagai antigen di gunakan putih telur ayam ras, karena putih telur ini sifat imunogeniknya cukup tinggi (Kim,2008). Hal ini ditandai dengan kandungan protein yang cukup tinggi yaitu sekitar 12 % (Siraid, 1986). Dengan sifat imunogenik yang tinggi ini, setelah seminggu pemberianya secara intra peritonial telah timbul respon imun. Respon imun oleh pemberian putih telur ayam ras terlihat sebagai bentolan merah disekitar tempat suntikan pada saat pembosteran baik pada hari ke tujuh, empat belas dan hari ke dua puluh satu. Reaksi yang timbul ini tergolong pada reaksi anafilaksis kutan aktif (Abbas,2004). Pemberian antigen untuk pertama kali dilakukan secara intra peritonial. Hal ini ditujukan agar proses pengenalan antigen lebih

cepat oleh sel limposit. Proses pengenalan ini dilakukan oleh sel makrofag, karena sel ini merupakan sel *antigen precenting cell* (APC) dan banyak terdapat pada rongga perut (Kimura, 1978). Antibodi yang terbentuk adalah IgE karena antigen pengiaduksi tidak ditambahkan adjuvand (Kimura, 1978). Selanjutnya pada tahap pembosteran yang dilakukan pada hari ke 7, 21 dan 24 dilakukan secara subkutan. Tujuan pembosteran ini adalah untuk memperbanyak terbentuknya antiboi IgE, sehingga reaksi alerginya smakin hebat. Bila diberikan secara intraperitonial akan menimbulkan reaksi shok anafilaksis dan kematian hewan percobaan (Price, 2007) Reaksi anafilaksis terjadi karena proses degranulasi sel mast dan basofil di dalam tubuh. Reaksi ini dimulai dengan terikatnya antigen oleh antibodi IgE yang ada pada permukaan sel mast dan basofil (Abbas,2004).

Uji degranulasi sel mast dilakukan secara in-vitro. Sel mast yang telah tersensitisasi oleh antigen diisolasi dari hewan yang telah menunjukkan reaksi anafilaksis. Antigen penginduksi ditentukan terlebih dahulu konsentrasi optimum menimbulkan degranulasi. Variasi konsentrasi dibuat berdasarkan kelipatan 5 (Aldi, 2001). Berdasarkan pengujian didapatkan bahwa efek optimal antigen putih telur ayam ras dalam mendegranulasi sel mast adalah pada konsentrasi 50 %. Bila dosis ditingkatkan lagi persentase terdegranulasiny tidak berbeda dengan konsentrasi 50% ($p<0,01$). Hasil pemeriksaan degranulasi sel mast dapat dilihat Tabel 1. Konsentrasi ini selanjutnya digunakan sebagai penginduksi degranulasi sel mast untuk pengujian hambatan degranulasi sel mast oleh ekstrak spon laut *Acanthodendrilla* sp. (Aldi, 2001).

Bentuk sel mast normal dibawah mikroskop terlihat warna ungu dan dibagian tengah bergranul., untuk lebih jelasnya dapat dilihat Gambar 1. Sel mast yang telah terdegranulasi tidak terlihat lagi karena telah hancur dan tidak mengikat zat warna lagi. Semakin banyak sel yang terdegranulasi maka semakin sedikit sel yang terlihat.



Gambar 1. Foto sel mast yang diisolasi dari cairan peritonial tikus putih jantan dengan pembesaran 400 x.

Tabel 1. Pengaruh pemberian antigen putih telur ayam ras pada beberapa konsentrasi terhadap degranulasi sel mast secara *in-vitro*.

PERLAKUAN	HEWAN I		HEWAN II		HEWAN III		Rata^2 % Deg
	Rata^2 Jumlah Sel	% Deg	Rata^2 Jumlah Sel	% Deg	Rata^2 Jumlah Sel	% Deg	
Normal	2255 . 10^3	0,00	2344 . 10^3	0,00	1906 . 10^3	0,00	0,00± 0,00
Antigen 1%	1756 . 10^3	22,13	1817 . 10^3	22,48	1517 . 10^3	20,41	21,67±1,11
Antigen 5%	1467 . 10^3	34,94	1544 . 10^3	34,13	1150 . 10^3	39,66	36,24±2,99
Antigen 10%	1200 . 10^3	46,78	1272 . 10^3	45,73	955 . 10^3	49,90	47,47±2,17
Antigen 15%	994 . 10^3	55,92	1050 . 10^3	55,20	839 . 10^3	55,98	55,70±0,44
Antigen 25%	889 . 10^3	60,58	778 . 10^3	66,81	711 . 10^3	62,70	63,36±3,17
Antigen 50%	555 . 10^3	75,39	528 . 10^3	77,47	439 . 10^3	76,97	76,61±1,09

Dalam pengujian penghambatan degranulasi sel mast oleh ekstrak metanol spon laut *Acanthodendrilla* sp. dilakukan terlebih dahulu uji pendahuluan dengan tujuan untuk mengetahui konsentrasi terkecil dan konsentrasi terbesar yang dapat menghambat degranulasi. Dari hasil pendahuluan tersebut diperoleh konsentrasi terkecil 25 µg/ml dan konsentrasi terbesar adalah 400 µg/ml. Variasi konsentrasi pengujian ditetapkan dengan menggunakan persamaan Thompson (Thompson, 1985), dan diperoleh konsentrasi pengujian tersebut, yaitu 25 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml dan 400 µg/ml. Hasil pengujian degranulasi sel mast dengan variasi 5 konsentrasi ekstrak metanol spon laut *Acanthodendrilla* sp, dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel II. Pengaruh pemberian ekstrak metanol *Acanthodendrilla* sp pada beberapa konsentrasi terhadap persentase degranulasi sel mast oleh antigen putih telur ayam ras konsentrasi 50 %

PERLAKUAN	HEWAN I		HEWAN II		HEWAN III		Rata² % Deg
	Rata² Jumlah Sel	% Deg	Rata² Jumlah Sel	% Deg	Rata² Jumlah Sel	% Deg	
Normal	2255. 10^3	0,00	2344 . 10^3	0,00	1906 . 10^3	0,00	0,00± 0,00
NaCl fis + Ag	555 . 10^4	75,39	528 . 10^4	77,47	439 . 10^4	76,97	76,61± 1.09
E 25 µg/ml + Ag	650 . 10^4	71,18	667 . 10^4	71,54	605 . 10^4	68,26	70,33± 1.80
E 50 µg/ml + Ag	817 . 10^4	63,77	811 . 10^4	65,40	683 . 10^4	64,42	64,53± 0.80
E100µg/ml+ Ag	987 . 10^4	56,23	1028 . 10^4	56,14	844 . 10^4	55,72	56,03± 0.27
E200µg/ml+ Ag	1322. 10^4	41,37	1294 . 10^4	44,80	1045 . 10^4	45,17	43,78± 2.10
E400µg/ml+ Ag	1683. 10^4	25,36	1839 . 10^4	21,54	1467 . 10^4	23,03	23,31± 2.03

NaCl fis = NaCl 0,9%. E = ekstrak metanol *Acanthodendrilla* sp

Penghambatan degranulasi sel mast yang diberikan oleh ekstrak metanol *Acanthodendrilla* sp pada berbagai konsentrasi terlihat sangat bermakna ($p<0,01$). Kemapuan penghambatan degranulasi dari masing masing konsentrasi ekstrak metanol *Acanthodendrilla* sp. setelah dilakukan uji lanjut Duncans memberikan hasil yang berbeda ($p<0,01$)., dimana semakin besar konsentrasi yang diberikan maka kemampuan penghambatan semakin besar juga. Bila dianalisa dengan regresi linier, ternyata hubungan antara konsentrasi dengan persentasi terdegranulasi sel mast diperoleh hubungan yang linier dengan persamaan garis $Y=70,5-8,09X$ dengan nilai $r=0,98$. Nilai gradien garis menunjukkan nilai minus, membuktikan bahwa hubungan ini terbalik yaitu semakin besar konsentrasi ekstrak diberikan maka persentase degranulasi semakin sedikit. Dengan semakin sedikitnya sel mast yang terdegranulasi secara *in-vivo* akan mengurangi reaksi anafilaksis atau alergi yang terjadi. Kekuatan penghambatan oleh ekstrak metanol *Acanthodendrilla* sp bila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yaitu terhadap senyawa rutin yang diisolasi dari daun singkong, maka kemampuanya relatif sama (Aldi, 2001).

Proses penghambatan degranulasi sel mast *in-vitro* secara teoritis dapat dilakukan dengan menghambat masuknya ion Ca, seperti senyawa kromolin atau menghambat kerja enzim fosfodiesterase sehingga kadar cAMP tinggi. Hal ini akan mengakibatkan pendorongan granul-granul ke pinggir tidak berlangsung sehingga sel mast menjadi stabil. Senyawa yang dapat mempertahankan kadar cAMP didalam sel mast adalah aminophylin dan kortikosteroid (Atkinson, 2007). Proses penghambatan degranulasi juga dapat terjadi akibat antigen diikat langsung oleh suatu senyawa atau suatu senyawa menduduki fragmen Fab dari IgE, sehingga ikatan antara antigen dengan IgE tidak terjadi (Kim, 2008). Dari hasil penelitian ini belum bisa diketahui bagaimana caranya ekstrak metanol *Acanthodendrilla* sp. dalam menghambat degranulasi sel mast yang tersensitisasi ini.

Untuk melihat kemampuan penghambatan degranulasi sel mast oleh eksrtak metanol *Acanthodendrilla* sp. dipilih aminofilin. Pemilihan aminofilin didasarkan kepada senyawa ini telah diketahui mekanisme dalam menghambat degranulasi dan disamping itu senyawa ini mudah didapat. Kemampuan aminofilin dalam menghambat degranulasi sel mast sangat kuat, dan ini terlihat pada konsentrasi kecil (5 µg/ml) sudah dapat menekan degranulasi. Dan dari hasil pengujian didapatkan konsentrasi maksimal yang memberikan efek penghambatan terhadap degranulasi sel mast adalah 100 µg/ml. Hasil lengkap dapat dilihat pada Tabel 3.

Bila dibandingkan kemampuan ekstrak metanol *Acanthodendrilla* sp. dalam menghambat

degranulasi sel mast secara in-vitro dengan aminofilin, maka kekuatan ekstrak metanol hanya 25%. Kemampuan yang rendah ini dapat saja ditingkatkan dengan mengisolasi senyawa aktif yang terdapat didalam ekstrak metanol *Acanthodendrilla* sp.

Tabel III. Pengaruh pemberian aminofilin pada beberapa konsentrasi terhadap persentase degranulasi sel mast oleh antigen putih telur ayam ras konsentrasi 50 %.

PERLAKUAN	HEWAN I		HEWAN II		HEWAN III		Rata² % Deg
	Rata² Jumlah Sel	% Deg	Rata² Jumlah Sel	% Deg	Rata² Jumlah Sel	% Deg	
Normal	2255 . 10^2	0.00	2344 . 10^2	0.00	1906 . 10^2	0.00	0.00 ± 0,00
NaCl fis + Ag	555 . 10^2	75.39	528 . 10^2	77,47	439 . 10^2	76,97	76,61± 1,09
A5 µg/ml + Ag	678 . 10^2	69.95	722 . 10^2	69.20	600 . 10^2	68,52	69,22± 0,70
A10 µg/ml + Ag	900 . 10^2	60,09	867 . 10^2	63,01	717 . 10^2	62,38	61,83± 0,87
A25µg/ml+ Ag	1167 . 10^2	48,25	1128 . 10^2	51,88	861 . 10^2	54,83	51,65± 3,29
A50ug/ml+ Ag	1439 . 10^2	36,19	1500 . 10^2	36,01	1172 . 10^2	38,51	36,90± 1,39
A100µg/ml+ Ag	1767 . 10^2	21,64	1858 . 10^2	21,59	1559 . 10^2	19,25	20,83± 1,37

NaCl fis = NaCl 0,9%. A = Aminofilin.

Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa ekstrak metanol spon laut *Acanthodendrilla* sp. pada konsentrasi 25 µg/ml sampai dengan 400 µg/ml dapat menghambat deranulasi sel mast secra aktif yang diinduksi dengan antigen putih telur ayam ras konsentrasi 50 % secara *in vitro* ($p < 0,01$). Dimana penghambatan maksimal diberikan oleh ekstrak metanol spon laut *Acanthodendrilla* sp. pada konsentrasi 400 µg/ml. Kemampuan ekstrak metanol spon laut *Acanthodendrilla* sp. dalam menghambat degranulasi sel mast yang tersensitisasi hanya 25 % dari aminofilin.

Disarankan untuk penelitian selanjutnya mencari senyawa aktif yang dapat menghambat degranulasi sel mast di dalam ekstrak metanol spon laut *Acanthodendrilla* sp. dan menentukan mekanisme dari senyawa aktif ini dalam menghambat degranulasi tersebut.

Daftar Pustaka

Abbas, A.K, (2004), Basic Immunology, 2nd ed, Elsevier, California.

Aldi, Y., 2001, Pengaruh Rutin Terhadap Degranulasi Mastosit Secara *In Vitro*. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi*, Jurusan Farmasi FMIPA, UNAND Vol. 6. No. 1. 25-31, Padang.

Atkinson, A.J., D. R. Abernethy, C.E. Daniels, R.L. Dedrick And S.P. Markey, 2007, Principles Of Clinical Pharmacology, Second Edition. Elsevier Inc, San Diego, California.

Bellanti,J.A., 2003, *Imunologi III*, diterjemahkan oleh A. S. Wahab. Dan N. Soepto, Gajah Mada University Press, Yogyakarta.

Bratawidjaja, K.G., 2001, *Imunologi Dasar*, Fdok, Universitas Indonesia, Jakarta.

Katzung, B.G., 2004, Basic and Clinical pharmacology, 5 th, Ed., Prentice Hall International Inc New York.

Kimura, M., I. Waki, And M.Kobuko., 1978, Inhibition Of Compound 48/80 Mediated Histamin Release From Isolated Rat Mast Cell By Oosponol Related Compounds (4 – acyl – Isocoumarins). Japan. *J. Pharmacol.* 28. 639 – 673

Kim,S.H, T.K. Kwon and T.Y. Shin, (2008), Antiallergic Effects of Vitis amurensis on Mast Cell-Mediated Allergy Model, *Exp Biol Med (Maywood)*. 233 (2):192-9 18222974.

Marinlit, Version 2002 "A Marine Literature Database Produced and Maintained", by The Departement of Chemistry, Universitas of Canterbury, New Zealand.

Price, K.S. and R.G. Hamilton, (2007), Anaphylactoid reactions in two patients after omalizu-mab administration after successful long-term therapy, *Allergy Asthma Proc* 28:313–319.

Roiit, I.M., 1990, Pokok-Pokok Ilmu Kekebalan, diterjemahkan oleh Bonang, G., E. Sulistijowati dan K. Tanzil, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.

Sirnit, C. H., 1986, *Telur dan Pengolahannya*, Pusat Penelitian Dan Pengembangan Peternakan Bogor. Bogor.

Subowo., 1993 *Imunologi*, Cetakan Ke-I. Penerbit Angkasa Bandung.

Thompson, E. B., 1985, *Drug Bioscreening, Fundamental of Drug Evaluation Technique In*

Pharmacology. Graceway Publishing Company, New York.

Tsukamoto, S., Matsunaga, S., Fusetani, N And Van Soust RW., 1998, Ten New Antifungal Steroidal Sulfates From a Marine Sponge *Acanthodendrilla* sp, University of Tokyo. Japan.

Zurmiati., 2005, Pengaruh Ekstrak Metanol Spon Laut *Acanthodendrilla* sp. terhadap Degranulasi Mastosit yang tersensitisasi, Skripsi S1, Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas. Padang.