UJI EFEK EKSTRAK DAUN UNGU TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH JANTAN DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Recky Patala[1], Niluh Murni Sari[1], Muthmainah Tuldjanah[2]
[1]Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
[2]Program Studi D3 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu

Email : Niluhmurnisaristifa@yahoo.com

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by high blood glucose levels (hyperglycemia) caused by a decrease of insulin hormone. This study aims to examine the content of secondary metabolites in the ethanol extract of the leaves of caricature plant extract effects and the effective dose to the decrease the rats blood glucose levels the has been induced streptozotocin. This research was a laboratory experiment using 30 white male rats which were divided into six groups and each group consisted of 5 rats with details of group 1 (normal control) and group 2 (negative control) were given a suspension of Na-CMC 0, 5% w/v; group 3 (positive control) by glibenclamide dose of 0.45 mg / kg BW; groups 4, 5, and 6 as the experimental group were each given doses of 150, 200 and 250 mg/kg BW orally for 21 consecutive days. Blood glucose levels were measured with a glucometer on day 14, 21, and 28. The results showed that there ware secondary metabolites contained in the ethanol extract of caricature plant which were alkaloids, flavonoids, saponins, tannins, and phenols; and the extract had an effect in lowering a blood glucose of rats with streptozotocin-induced in which the effective dose was 250 mg / kg BW.

Keywords*: Diabetes Mellitus, Caricature plant, Blood Glucose, Streptozotocin.*

ABSTRAK

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah tinggi (hiperglikemia) yang disebabkan oleh penurunan hormon insulin. Penelitian ini bertujuan menguji kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol daun ungu, efek ekstrak daun ungu dan dosis efektif terhadap penurunan kadar glukosa darah yang telah diinduksi streptozotocin. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium dengan menggunakan hewan uji sebanyak 30 ekor tikus putih jantan dibagi menjadi 6 kelompok dan tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus dengan rincian kelompok 1 (kontrol normal) dan kelompok 2 (kontrol sakit) diberi suspensi Na-CMC 0,5% b/v; kelompok 3 (kontrol positif) diberi glibenklamid dosis 0,45 mg/kg BB; kelompok 4, 5, dan 6 sebagai kelompok eksperimen masing-masing diberikan dosis 150, 200 dan 250 mg/kg BB per oral selama 21 hari berturut-turut. Kadar glukosa darah diukur dengan glukometer pada hari ke-14, 21, dan 28. Hasil penelitian menunjukan bahwa terdapat senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol daun ungu yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan fenol; serta memiliki efek penurunan glukosa darah pada tikus yang diinduksi streptozotocin dengan dosis efektif 250 mg/kg BB.

Kata Kunci:Diabetes Melitus, Daun Ungu, Kadar Glukosa Darah, Streptozotocin.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah suatu sindroma kelainan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemi abnormal sebagai akibat dari suatu defisiensi sekresi insulin, berkurangnya aktivitas fungsi biologis insulin atau adanya resistensi insulin dan kemudian sel-sel β menunjukan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkopensasikan resistensi insulin (DM tipe 2) atau kekurangan insulin secara absolut (DM tipe 1). (Tandi J. 2016). Berhubungan dengan resiko aterosklerosis dan merupakan predisposisi untuk terjadinya kelainan mikrovaskular seperti retinopati, nefropati, dan neuropati (PERKENI. 2015). Penyebab diabetes melitus adalah karena insulin tidak dapat mengatur kadar normal glukosa darah diakibatkan gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas atau resistensi insulin pada jaringan yang memiliki reseptor insulin. Insulin merupakan hormon peptida yang disekresikan oleh sel β pankreas (Wilcox 2005).

Obat-obatan sintetik telah banyak digunakan untuk penyakit diabetes melitus dan pengembangan ilmu pengetahuan mengenai penyakit, namun masyarakat kini lebih cenderung menggunkan pengobatan tradisional. Pengobatan tradisional merupakan salah satu warisan budaya bangsa yang perlu digali, dan dikembangkan agar dapat dimanfaatkan oleh masyarakat secara maksimal untuk peningkatan pelayanan kesehatan (Dalimartha, S. 2005).

Salah satu tanaman disekitar yang dapat dimanfaatkan untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah daun ungu (*Graptophyllum pictum (L.) Grif*f.). dengan dosis 210 mg/kg BB memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus yang mengidap diabetes (Aulia, dkk 2015). Penelitian lain yang dilakukan oleh (Manoi, Feri. 2014) menyatakan bahwa penggunaan obat tradisional daun ungu *Graptophyllum pictum (L.) Grif*f.) tidak hanya sebagau obat wasir, tetapi juga obat diabetes dan ginjal dapat dibuktikan. Alkaloid tertentu mempunyai kemampuan mengurangi rasa nyeri dan bersifat sebagai penenang (Rahmi, H. 2014). Berdasarkan uraian latar belakang tersebut maka perlu dilakukan penelitian ilmiah menggunakan hewan uji tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin 40 mg/kg BB tikus dosis tunggal secara intraperitorial (i,p).

METODE PENELITIAN

Waktu dan tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli-September 2019 di Laboratorium Fitokimia dan Biofarmasetika serta Laboratorium Farmakologi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Pelita Mas Palu.

Prosedur Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan metode rancangan modifikasi *pre-test dan post-test* menggunakan rancangan acak kelompok (RAK).

Penyiapan Bahan

Pengumpulan bahan baku yaitu daun ungu, kemudian dilakukan sortasi basah, pencucian, perajangan, pengeringan, sortasi kering, dan tahap terakhir yaitu pengepakan dan penyimpanan (Ningsih, Y. 2016).

Pembuatan ekstrak etanol daun ungu dilakukan menggunakan metode maserasi yaitu serbuk simplisia daun ungu yang telah diayak menggunakan no 40 mesh, ditimbang sebanyak 600 gram lalu dimasukan ke dalam 2 bejana maserasi masing-masing 300 gram kemudian ditambahkan pelarut etanol 96% sebanyak 2 liter tiap bejana dan bejana diutup rapat. Perendaman serbuk simplisia dilakukan selama 3 x 24 sambil seskali di aduk. Hasil maserasi kemudian disaring menggunakan kertas saring lalu diperoleh filtrat. Selanjutnya dipekatkan menggunakan Rotary Vaccum Evaporator pada suhu 60º C dan dilanjutkan dengan penguapan yang dilakukan menggunakan penangas air hingga diperoleh ekstrak kental.

Pengujian Efek Antidiabetes

Tikus putih jantan sebanyak 30 ekor dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari kelompok I (kontrol normal) tidak diberikan perlakuan, kelompok II (kontrol negatif) diberikan Na CMC 0,5% secara per oral selama 21 hari, kelompok III (kontrol positif) diberikan suspensi glibenklamid, kelompok IV, V dan VI diberikan ekstrak etanol daun ungu dengan dosis 150 mg/kg BB, 200 mg/kg, dan 250 mg/kg BB.

ANALISIS DATA

Data hasil pengamatan yang diperoleh berupa kadar glukosa darah dengan menggunakan alat glukometer Accu Check dan dianalisis secara statistik menggunakan analisis Anova satu arah (uji one way ANOVA) pada tingkat kepercayaan 95%. Uji ini digunakan untuk menentukan adanya perbedaan antar kelompok perlakuan dan untuk melihat perbedaan yang bermakna antar perlakuan digunakan uji lanjut post hoc Least Significant Difference (LSD). Pengolahan data menggunakan program software SPSS 23.

Hasil dan Pembahasan

Hasil

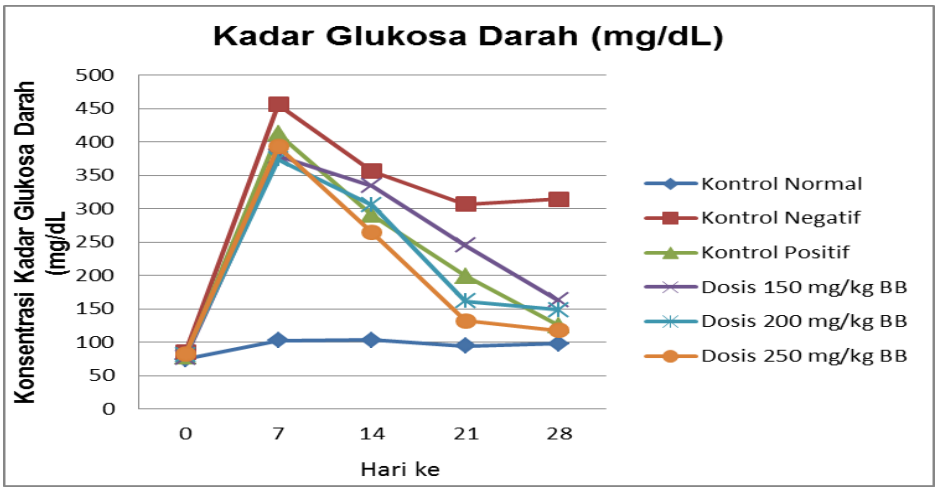
Tabel 1. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Ungu

Golongan Senyawa	Hasil
Uji Alkaloid	+
Uji Flavonoid	+
Uji Saponin	+
Uji Tanin	+
Uji Polifenol	+

Keterangan : (+) : mengandung golongan senyawa yang diuji
(-) : tidak mengandung golongan senyawa yang diuji

Tabel 2. Rerata Kadar Glukosa Darah

Perlakuan	Rerata ± SD Kadar Glukosa Darah (mg/dL)				
	Hari ke				
	0	7	14	21	28
Kontrol Normal	74,4 ± 5,41	102,2 ±7,49	103,2 ±5,69	94,2 ±4,65	97,8 ±18,29
Kontrol Negatif	84,8 ±6,22	469 ±33,34	356 ±53,08	306,8 ±45,37	314,2 ±65,72
Kontrol Positif	77,8±10,98	452 ±99,25	290 ±92,46	199 ±64,16	125 ±32,68
Dosis150 mg/kg BB	77,4 ±4,82	378,4 ±25,50	368 ±114,30	244,6 ±132,94	162,6 ±73,55
Dosis 200 mg/kg BB	81,4 ±6.10	374 ±38,81	305 ±74,27	227 ±49,30	132 ± 60,19
Dosis 250 mg/kg BB	82 ± 8,86	393 ±16,50	264 ±101,71	132±60,19	117,8±40,56



Gambar 1. Grafik Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan setiap kelompok pada hari ke 0, 7, 14, 21, dan 28.

Pembahasan

Pada penelitian ini digunakan untuk melihat efek pemberian ekstrak daun ungu terhadap kadar glukosa darah tikus kemudiaan dianalisis secara statistik. Persentase penurunan kadar glukosa darah dapat dilihat pada tabel 2, hasil analisis data One Way Anova antar kelompok perlakuan menunjukan signifikan ($p<0,05$) kecuali hari ke-0 menunjukan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara semua kelompok perlakuan. Hal ini dapat dilihat dari nilai $p>0,05$ yaitu 0,296.

Hasil uji Lanjut LSD hari ke 7 menunjukan bahwa semua kelompok berbeda signifikan dari kontrol normal. Hal ini menunjukan adanya efek dari pemberian streptozotocin, karena streptozotocin mampu membangkitkan oksigen reaktif yang mempunyai peran tinggi dalam kerusakan sel β pankreas. Hal ini membuktikan adanya peningkatan

kadar glukosa darah setelah induksi dengan streptozotocin dosis 40 mg/kg BB sesuai literatur yang menyatakan pemberian streptozotocin secara signifikan dapat meningkatakan kadar glukosa darah yang disebabkan terjadinya resisten terhadap aksi insulin, dengan terjadinya resisten insulin sel tidak mampu merespon peningkatan kadar glukosa darah sehingga kadarnya tetap meninggi (Dwinthasari M.A. 2016).

Data hasil pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-14 untuk kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, kelompok dosis 150 mg/kg BB, kelompok dosis 200 mg/kg BB, dan kelompok dosis 250 mg/kg BB berturut-turut adalah 103,2 mg/dL, 356 mg/dL, 290 mg/dL, 333,8 mg/dL, 305 mg/dl, dan 264,4 mg/dl. Hasil uji statistik *one way Anova* hari ke-14 memperlihatkan hasil yang berbeda signifikan dengan nilai P=0,001 (P<0,05) yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan. Hal ini menunjukan adanya efek dari pemberian variasi dosis ekstrak etanol daun ungu, sehingga dilanjutkan dengan uji Lanjut LSD untuk melihat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan. Hasil uji menunjukan bahwa semua kelompok berbeda signifikan dari kontrol normal. Kelompok dosis 150 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB berbeda tidak signifikan dengan kontrol negatif dan kontrol positif, hal ini menunjukan bahwa ketiga kelompok tersebut belum dapat memberikan efek yang cepat dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Data hasil pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-21 untuk kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, kelompok dosis 150 mg/kg BB, kelompok dosis 200 mg/kg BB, dan kelompok 250 mg/kg BB berturut turut adalah 94,2 mg/dL, 306,8 mg/dL, 199 mg/dL, 244,6 mg/dL, 161,2 mg/dL, dan 132 mg/dL. Hasil statistik one way Anova pada hari ke-21 memperlihatkan nilai P=0,001 (P<0,05) yang menunjukan terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan, artinya ada efek pemberian kontrol positif glibenklamid maupun ekstrak dosis 150 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB, sehingga dilanjutkan dengan uji Lanjut LSD untuk melihat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan. Hasil uji menunjukan bahwa kelompok dosis 150 mg/kg BB berbeda tidak signifikan dengan kontrol negatif, kontrol positif dan berbeda signifikan dengan kontrol normal, yang artinya dosis 150 mg/kg BB sudah memberikan efek tetapi belum mencapai nilai normal. Sedangkan kelompok dosis 200 mg/kg BB dan dosis 250 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif, berbeda tidak signifikan dengan kontrol posistif dan kontrol normal yang artinya sebanding dengan kontrol positif dan mendekati nilai normal. Kelompok kontrol negatif mengalami penurunan kadar

glukosa darah yang disebabkan karena aktivitas fisik yang berlebihan dengan cara melakukan terapi non farmakologi salah satunya yaitu olahraga. Aktivitas olahraga sangat berpengaruh terhadap pengendalian kadar gula darah. Melakukan olahraga yang baik dan teratur membuat peningkatan aliran ke otot dengan cara pembukaan kapiler (pembuluh darah kecil diotot) dan hal ini akan menurunkan tekanan pada otot yang pada gilirannya akan meningkatkan penyediaan dalam jaringan otot itu sendiri. Dengan demikian akan mengurangi gangguan metabolisme karbohidrat pada penderita diabetes melitus sehingga menurunkan kadar glukosa (Saliadeho, A. 2016).

Data hasil pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-28 untuk kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, kelompok dosis 150 mg/kg BB, kelompok dosis 200 mg/kg BB, dan kelompok dosis 250 mg/kg BB berturut-turut adalah 97,8 mg/dL, 314,2 mg/dL, 125 mg/dL, 162,6 mg/dL, 136 mg/dL dan 117,8 mg/dL. nilai P=0,000 (P<0,05) yang menunjukan terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan, artinya ada efek pemberian kontrol positif glibenklamid maupun ekstrak dosis 150 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 250 mg/kg BB, sehingga dilanjutkan dengan uji Lanjut LSD untuk melihat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan. Hasil uji statistik *one way Anova* pada hari ke-28 memperlihatkan hasil yang berbeda signifikan pada semua kelompok perlakuan. Hal ini menunjukan adanya efek dari pemberian variasi dosis ekstrak etanol daun ungu sehingga dilanjutkan dengan uji Lanjut LSD. Hasil uji lanjut menunjukan bahwa kelompok dosis 150 mg/kg BB, kelompok dosis 200 mg/kg BB, dan kelompok dosis 250 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif, berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif dan kontrol normal. Hal ini menunjukan bahwa pada hari ke-28 kadar glukosa darah tikus kelompok dosis 150 mg/kg BB mengalami penurunan kadar glukosa darah tetapi belum mencapai nilai normal sedangkan kelompok dosis 200 mg/kg BB dan kelompok dosis 250 mg/kg BB mengalami penurunan kadar glukosa darah mendekati nilai normal dan sebanding dengan kontrol positif. Efek penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak etanol daun ungu disebabkan karena memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan fenolik.

Penggunaan ekstrak etanol daun ungu dosis 150 mg/kg BB dengan rata-rata penurunan 162,6 mg/dL, dosis 200 mg/kg BB dengan rata-rata penurunan 136 mg/dL dan dosis 250 mg/kg BB dengan rata-rata penurunan 117, 8 mg/dL dapat memberikan efek penurunan kadar glukosa darah. Dosis 250 mg/kg BB

merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah sebanding dengan kontrol positif (glibenklamid). Dosis 250 mg/kg BB memiliki kandungan metabolit sekunder yang tinggi dibandingkan dosis 150 mg/kg BB dan dosisi 200 mg/kg BB, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah yang sebanding dengan pemberian obat glibenklamid.

Efek antidiabetes ekstrak etanol daun ungu disebabkan adanya kandungan alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan polifenol. Hal ini sesuai dengan hasil uji penapisan fitokimia. Senyawa yang terkandung di dalam ekstrak etanol daun ungu yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah flavonoid yang berperan sebagai antioksidan sehingga dapat menghambat pembentukan radikal bebas dengan menetralisir peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat diabetes dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas yang rusak sehingga defesiensi dapat diatasi (Suhardinata, 2015). Mekanisme alkaloid bekerja dengan menstimulasi hipotalamus untuk dapat meningkatkan sekresi Growth *Hormone Releasing Hormone* (GHRH), sehingga sekresi pada *Growth Hormone* (GH) dapat meningkat dengan baik. Kadar GH yang tinggi akan menstimulasi hati untuk mensekresikan *insulin-like Growth Factor*-1 (IGF-1). IGF-1 dapat berefek menginduksi pada kondisi hipoglikemia dan menurunkan glukogenolisis sehingga kadar glukosa dalam tubuh dan kebutuhan insulin menurun. Saponin memiliki mekanisme kerja dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat transport glukosa di dalam saluran cerna dan merangsang sekresi insulin pada sel β pankreas. Tanin juga mempunyai aktivitas hipoglikemik yaitu dengan meningkatkan glikogenesis. Tanin berfungsi sebagai astrigent atau pengkelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan sebagai akibatnya menghambat asupan gula dan laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi. Polifenol merupakan senyawa fenolik yang memiliki aktivitas antioksidan sehingga mampu mengurangi stress oksidatif dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi. Saponin memiliki mekanisme kerja dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah dengan cara menghambat transport glukosa didalam saluran cerna dan merangsang sekresi insulin pada sel β pankreas (Andrie, M 2014).

Penurunana kadar glukosa darah dapat dilihat pada Gambar 1, hasil analisis data One Way Anova antara kelompok perlakuan menunjukan signifikan (P<0,05) yang artinya ada perbedaan dalam pengurangan rata-rata persen kadar glukosa darah antara kelompok. Ekstrak etanol daun ungu yang memiliki persentase penurunan paling efektif yaitu

dosis 250 mg/kg BB. Dari evaluasi uji penapisan fitokimia daun ungu adalah alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan polifenol. Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Olagbende-Dada *et al*. (2011) yang menyatakan bahwa ada kandungan kimia saponin, tanin, flavonoid glikosida dan alkaloid dalam bentuk non-toksik. Kandungan flavonoid dikaitkan dengan menurunkan kadar glukosa darah hiperglikemia. Flavonoid diidentifikasi memiliki aktivitas sebagai inhibitor reduktase aldosa antibeticactivity dan regenerasi pulau pankreas, serta meningkatakan pelepasan insulin pada diabetes yang diinduksi streptozotocin (Patra *et al.* 2010).

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk pemisahan senyawa aktif ekstrak etanol daun ungu sehingga dapat diketahui mekanisme kerjanya untuk menurunkan kadar glukosa darah.

DAFTAR PUSTAKA

Andrie, Mohammad, Taurina Wintari and Ayunda Rizqa. 2014. *Activities Test Of "Jamu Gendong Kunyit Asam (Curcuma domestica L.) As An Antidiabetic in Streptozotocin-Induced Rats.* Traditional Medicine Journal. Vol.19 No.2. Hal 101

Dalimartha, S. 2005. Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Melitus. Jakarta : Penebar Swadaya. Hal. 10

Dwinthasari M.A. 2016. Uji Aktivitas Serbuk Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P.Kumm) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Model Hewan Hiperkolesterolemia-Diabetes. Journal of Pharmacy Vol. 2 (2) : 96 – 102 October 2016

Manoi, F. 2011. Analisa Fitokimia dan Kandungan Bahan Aktif dari Lima Aksesi Tanaman Handelium (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff.). Jurnal Penelitian Pertanian Terapan Vol. II No. 1 Hal. 15-24

Ningsih, Y. 2016. Modul Saintifikasi Jamu Penanganan Pasca Panen. Bagian Biologi Farmasi Universitas Jember.

Olagbende-Dada SO, Ogbonnia SO, Coker HAB, Ukpo GE. 2011. Glukosa darah menurunkan efek ekstrak daun ungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff.) pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan dan toksisitas akut pada mencit. Afr J Biotechnol 10 (6), 1039-1043

Patra JC, Chua BH. 2010. Berbasis jaringan desain obat netral buatan untuk diabetes melitus menggunakan flavonoid. Journal of Kimia Komputasi, 32 555-1060.

PERKENI. 2015. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, PERKENI, Jakarta.

Rahmi, H. 2014. Kegiatan dari Ekstrak Daun Ungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff.) d alam Mengurangi Glukosa Darah Mencit Hiperglikemia. Jurnal Homepage and Biohemistry Vol 1 No. 2 Hal 83-88

Suhardinata, F. 2015. Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap Kadar *Molandialdehyde* Plasma Tikus Wistar Diabetes Diinduksi Streptozotocin. Artikel penelitian. Hal 1, 12-12.

Tandi J, Muthia'ah H Z, Yuliet dan Yusriadi. 2016. Efektivitas Ekstrak Daun Gedi Merah terhadap Glukosa Darah, Malondialdehid, 8-Hidroksi-Deoksiguanosin, Insulin Tikus Diabtes. Jurnal Tropical Pharmacy and Chemistry Vol 3 No.4. Hal 265.

Tandi, J. 2016. Buku Ajar Farmasi Klinik 2 Edisi V. STIFA Pelita Mas Palu Press. Palu. Hal.231.

Saliadeho, A. 2016. Pengaruh Senam Diabetes Terhadap Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Tipe 2 di Sangar Senam Persadia Kabupaten Gorontalo. Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran UNSRAT

Wilcox, G. 2005. *Insulin and Insulin Resistance*. Journal Clin Biochem Vol. 26 No.2. Hal 19-39.