

## Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Kopi Pada Otot Skeletal Tikus Diabetes Melitus Secara Imunohistokimia

Armita Aprisa<sup>1</sup>, Rusman<sup>2</sup> Ayu Wandira<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Fakultas MIPA, Universitas Islam Makassar, Makassar, Indonesia

Corresponding Author

[armitaaprisa967@gmail.com](mailto:armitaaprisa967@gmail.com)

### ABSTRAK

Penyakit *Diabetes Mellitus* suatu kondisi kronis yang terjadi saat pankreas tidak dapat menghasilkan insulin. Senyawa di dalam biji kopi robusta yang dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah asam klorogenat. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) pada jaringan otot skeletal tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus secara imunohistokimia. Metode penelitian ini yaitu dengan cara simplisia biji kopi robusta (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) dimaserasi menggunakan etanol 70%. Sebanyak 12 ekor tikus yang dibagi dalam 4 kelompok, diberi pakan diet tinggi lemak selama 12 minggu. Diukur berat badan, kadar glukosa darah setelah induksi. Kelompok I diberi pakan diet tinggi lemak sebagai kontrol negatif diberi aquadest, kelompok II diberi larutan metformin sebagai kontrol positif, kelompok III dan IV perlakuan ekstrak etanol biji kopi robusta 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB, kemudian diberi ekstrak selama 12 minggu dan diukur berat badan, kadar glukosa darah. Berdasarkan hasil penelitian, analisis data dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) dengan dosis 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB berpengaruh pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diabetes mellitus ditandai dengan adanya interaksi antara antigen dan antibodi dengan menggunakan metode imunohistokimia dengan adanya warna coklat pada jaringan otot skeletal

### KATA KUNCI

Asam Klorogenat; Diabetes Melitus; Imunohistokimia; Kopi Robusta

### ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a chronic condition that occurs when the pancreas cannot produce insulin. The compound in robusta coffee beans that can reduce blood glucose levels is chlorogenic acid. The aim of the research was to determine the effect of ethanol extract of robusta coffee beans (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) on the skeletal muscle tissue of rats (*Rattus norvegicus*) with diabetes mellitus using immunohistochemistry. This research method is by simply macerating robusta coffee beans (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) using 70% ethanol. A total of 12 mice, divided into 4 groups, were fed a high-fat diet for 12 weeks. Body weight and blood glucose levels were measured after induction. Group I was fed a high fat diet as a negative control and was given distilled water, group II was given metformin solution as a positive control, groups III and IV were treated with ethanol extract of robusta coffee beans 200 mg/kg BW and 300 mg/kg BW, then given the extract for 12 weeks and measured body weight, blood glucose levels. Based on the research results, data analysis and discussion, it can be concluded that the ethanol extract of robusta coffee beans (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) at a dose of 200 mg/kg BW and 300 mg/kg BW has an effect on rats (*Rattus norvegicus*) with marked diabetes mellitus. with the interaction between antigen and antibody using the immunohistochemical method with the presence of a brown color in skeletal muscle tissue

### KEYWORDS

Chlorogenic Acid; Diabetes mellitus; Immunohistochemistry; Robusta Coffee

### PENDAHULUAN

Menurut World Health Organization (WHO) Diabetes penyebab kematian ketujuh dan penyebab utama komplikasi yang merugikan seperti serangan jantung, stroke, gagal ginjal, kebutuhan dan amputasi. Penderita diabetes berkisar 420 juta orang yang hidup dengan diabetes dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 570 juta pada tahun 2030, 700 juta pada tahun 2045 (World Health Organization, 2020)

Indonesia menempati urutan ke tujuh dengan jumlah kasus diabetes melitus

pada usia 20–79 tahun terbanyak di dunia pada tahun 2019 sebanyak 10,7 juta orang. Angka ini akan diperkirakan terus meningkat menjadi 13,7 juta pada tahun 2030. Prevalensi diabetes melitus di Indonesia pada tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter pada usia  $\geq 15$  tahun mengalami kenaikan jika dibandingkan dengan tahun 2013 menjadi 2 %. Selain itu, prevalensi hasil pemeriksaan gula darah pada tahun 2018 mengalami peningkatan menjadi 8,5 %. Angka ini menunjukkan bahwa sekitar 25 % penderita diabetes melitus menyadari bahwa dirinya menderita diabetes melitus (Kemenkes RI, 2020).

Diabetes disebabkan karena adanya ketidak seimbangan asupan makan dapat menyebabkan obesitas, yang merupakan faktor risiko paling potensial untuk diabetes mellitus tipe-II, dimana jaringan adiposa memodulasi metabolisme dengan melepaskan *Non Esterified Fatty Acid* (NEFA) dan gliserol. Obesitas dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi insulin dan diabetes mellitus tipe-II, melalui jaringan adiposa di dalam lemak dengan cara melepaskan lebih banyak *Free Fatty Acid* (FFA), gliserol, hormon, sitokin pro-inflamasi dan faktor lain, yang dapat mempengaruhi terjadinya resistensi insulin dan diabetes mellitus tipe II (Ramli et al., 2024; Rusman, n.d.; Rusman et al., 2022). *Non Esterified Fatty Acid* (NEFA) menginduksi resistensi insulin dan merusak fungsi sel  $\beta$  pankreas, yang selanjutnya terjadi penurunan sensitivitas insulin (Sri Wahjuni, 2013).

Otot rangka merupakan tempat utama penggunaan glukosa yang dikonsumsi. Pemindahan glukosa dari darah ke dalam sel otot rangka diperantarai oleh Transporter glukosa tipe 4 (GLUT4). Pengangkut glukosa yang bertanggung jawab atas sebagian besar penyerapan glukosa oleh mayoritas sel tubuh adalah GLUT-4 yang sangat banyak terdapat di jaringan dengan penyerapan glukosa paling banyak dari darah yaitu otot rangka dan sel jaringan lemak. Otot berkontraksi meningkatkan penyerapan glukosa darah, meskipun kadar glukosa darah biasanya dijaga oleh produksi glukosa melalui glikogenolisis hati dan glukoneogenesis dan mobilisasi bahan bakar alternatif, seperti asam lemak bebas (Darajat et al., 2019; Rasyid et al., 2022).

Imunohistokimia merupakan proses untuk mendeteksi antigen (protein, karbohidrat, dsb) pada sel dari jaringan dengan prinsip reaksi antibodi yang berikatan terhadap antigen pada jaringan. Imunohistokimia diambil dari nama “immune” yang menunjukkan bahwa prinsip dasar proses ini ialah penggunaan antibodi dan “histo” menunjukkan jaringan secara mikroskopis (Bintari, 2016).

Kopi mengandung senyawa kimia seperti kafein, asam klorogenat, trigonelin,

karbohidrat, lemak, asam amino, asam organik dan aroma volatile (Farhaty & Muchtaridi, 2016). Biji kopi hijau robusta paling banyak mengandung asam klorogenat dibandingkan dengan biji kopi lainnya (Fitria Megawati, Ni Putu Dewi Agustini, 2020).

Berdasarkan uraian diatas, permasalahan dalam penelitian ini adalah apakah ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) memiliki pengaruh pada otot skeletal tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus secara imunohistokimia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) pada jaringan otot skeletal tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus secara imunohistokimia.

## METODE PELAKSANAAN

### Pengambilan Sampel

Sampel biji kopi robusta (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) di ambil diperkebunan biji kopi di daerah rano kabupaten tanah toraja Sulawesi selatan . Sampel berada pada 3°14'32.2332" lintang selatan dan 119°45'15.0696" bujur timur.

### Pembuatan Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea chanefora L.*)

Metode ekstraksi yang digunakan adalah metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70%, yaitu simplisia biji kopi robusta ditimbang sebanyak 400 gram kemudian dimaserasi dengan pelarut etanol 70% sebanyak 1 L selama 2x24 jam dengan pengadukan sesekali dalam bejana tertutup dan terlindung dari cahaya matahari. Setelah itu disaring untuk memisahkan filtrat dan ampasnya, selanjutnya ampas diremaserasi 2 kali.

### Pembuatan Larutan Aquadest, Metformin Dan Pakan Tinggi Lemak

Dibuat larutan ekstrak etanol biji kopi robusta dengan 2 variasi dosis yaitu 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB. Di buat dengan cara, yang pertama untuk dosis 200 mg/kgBB ditimbang ekstrak etanol sebanyak 0,8 g, untuk dosis 300 mg/kgBB ditimbang ekstrak etanol sebanyak 1,2 g. Untuk masing-masing dosis dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml yang berbeda lalu ditambah dengan aquades secukupnya lalu dilarutkan, setelah itu tambahkan aquadest hingga tanda batas.

Tablet metformin digerus, ditimbang sebanyak 0,264 g kemudian dilarutkan dengan aquades dalam labu tentukur volume 100 mL, dicukupkan volumenya sampai tanda batas. Bahan pakan tikus dibuat dengan cara mencampurkan pakan

standar dan pakan tinggi lemak. Perkiraan konsumsi pakan rata-rata 20 g/tikus peroral setiap hari sampai kadar glukosa darah lebih dari 200mg/dL. Bahan ini dibuat dalam bentuk pelet, agar memudahkan tikus mengkonsumsi pakan diet tinggi lemak.

### **Perlakuan Terhadap Hewan Uji**

Populasi hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan umur 3 bulan dengan berat 200-300 gram berjumlah 25 ekor yang diperoleh dari Dinas Ketahanan Pangan dan Pertanian Kota Bandung. Jumlah hewan coba yang digunakan pada penelitian ini 12 ekor tikus putih jantan yang dibagi dalam 4 kelompok, masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 3 ekor tikus putih jantan. yang terdiri dari: Kelompok 1 (kontrol negatif) tikus yang diberi pakan diet tinggi lemak, diberi aquadest 5 mL/200 g/BBtikus, Kelompok 2 (kontrol positif) tikus yang diberi larutan metformin dan diinduksi pakan diet tinggi lemak. Kelompok 3 Tikus yang diinduksi pakan diet tinggi lemak dan diberi ekstrak etanol biji kopi robusta dengan dosis 200 mg/kgBB, Kelompok 4 Tikus yang diinduksi pakan diet tinggi lemak dan diberi ekstrak etanol biji kopi robusta dengan dosis 300 mg/kgBB.

Sebanyak 12 ekor tikus galur wistar berumur 3 bulan dengan berat 200–300 g digunakan pada penelitian ini. Tikus diadaptasikan dengan suhu ruangan terkontrol dan mendapat siklus pencahayaan diukur kadar awal glukosa darah tikus. Induksi dilakukan dengan cara pemberian pakan diet tinggi lemak selama 12 minggu. Setelah induksi pakan diet tinggi lemak yang ditandai dengan terjadi obesitas, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah, kemudian dilakukan pengamatan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, tikus yang masuk dalam kriteria tersebut dalam artian adalah yang mengalami peningkatan glukosa darah (hiperglikemia) akan dilanjutkan ke tahap selanjutnya, yaitu dilakukan pengujian pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta pada hewan uji selama 2 minggu dan tetap dilanjutkan pemberian pakan diet tinggi lemak dan setelah itu dilakukan pengukuran kadar glukosa darah tiap 3 hari selama 2 minggu tersebut. Kadar glukosa plasma dianalisis dengan menggunakan glukometer dengan cara ujung ekor tikus dilukai menggunakan alat steril, kemudian strip gula (Elvasense) yang sudah siap pada glukometer ditempelkan pada darah yang terdapat diujung ekor tikus, secara otomatis kadar glukosa darah akan terbaca dilayar glukometer (Elvasense)

Pengambilan jaringan otot skeletal pada tikus dengan cara di evaluasi. sebelum dikorbankan tikus dianestesi terlebih dahulu dengan eter. setelah dianestesi, tikus

dimatikan terlebih dahulu sebelum dibedah kemudian diambil jaringan otot pada bagian paha kanan.

#### *Pemeriksaan Imonohistokimia*

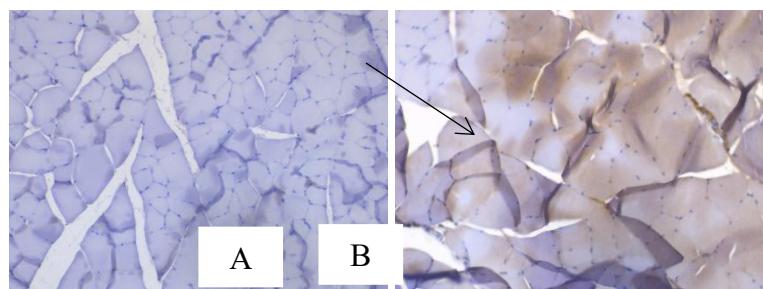
1. Analisis Westrn Blot berbagai sel menggunakan antibodi poliklonal yang diencerkan pada 1 : 2000
2. Analisis Western Blot sel HepG2 menggunakan antibodi poliklonal yang diencerkan pada 1 : 2000
3. Analisis Western Blot dari Hela lysate, antibodi diencerkan pada 1 : 1000, antibodi sekunder diencerkan pada 1 : 20000
4. Analisis imunohistokimia antibodi dalam jaringan otot skeletal tikus yang tertanam parafin.
5. Analisis western Blot lisa dari sel HepG2, menggunakan antibodi.

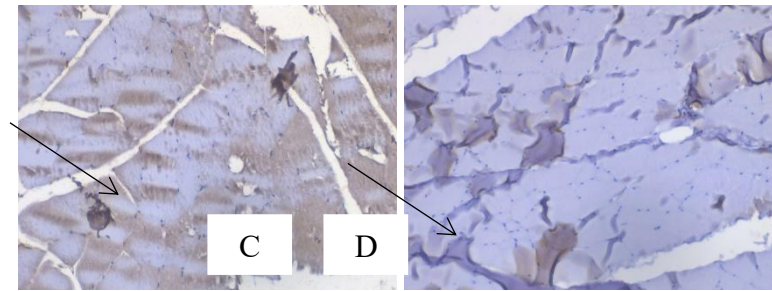
#### *Analisis Data*

Penelitian ini dalam menggunakan analisis data menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), ANAVA (Analisis Varian dan analisis lanjutan uji Duncan).

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Metode yang digunakan dalam pemeriksaan imunohistokimia adalah metode tidak langsung menggunakan dua macam antibodi yaitu antibodi primer (tidak berlabel) dan antibodi sekunder (berlabel). Antibodi primer berfungsi untuk mengenali antigen yang diidentifikasi pada jaringan (*first layer*), sedangkan antibodi sekunder akan berikatan dengan antibodi primer (*second layer*) sehingga antibodi sekunder disebut dengan antibodi primer. Perlabelan antibodi sekunder diikuti dengan penambahan substrat kromogen yang merupakan suatu gugus senyawa kimia yang dapat terjadi perubahan warna jika bereaksi dengan senyawa lain (Fuad ama, 2020).





Gambar 1. Foto mikroskop pewarnaan imunohistokimia antibodi poliklonal jaringan otot skelatal tikus

Keterangan :

- (A). Tidak adanya ikatan antara antigen dengan antibody jaringan otot tikus.
- (B). Adanya ikatan antara antigen dan antibodi dengan adanya warna coklat pada jaringan otot tikus
- (C). Adanya ikatan antara antigen dan antibodi dengan adanya warna coklat pada jaringan otot tikus
- (D). Adanya ikatan anatar antigen dan antibodi dengan adanya warna coklat pada jaringan otot tikus

Ket : A = Aquadest dan pakan diet tinggi lemak

B = Metformin dan pakan diet tinggi lemak

C = Ekstrak 200 mg/kg BB dan pakan diet tinggi lemak

D = Ekstrak 300 mg/kg BB dan pakan diet tinggi lemak

pengecetan preparat histologi jaringan otot skeletal tikus yang diabetes melitus dengan metode imunohistokimia, tampak perubahan histologi jaringan berwarna coklat pada sel jaringan spesifik yang berikatan dengan antibody tersebut. pada histologi kelompok tikus terinduksi dengan pakan diet tinggi lemak dan aquadest (Gambar 1A) menunjukkan bahwa sel memiliki pengaruh yang rendah terhadap antibody poliklonal ditunjukkan dengan warna coklat yang sedikit dan lebih dominan ungu terhadap antibody poliklonal, sedangkan pada kelompok pemberian metformin (Gambar 1B) sel memiliki pengaruh terhadap yang lebih kuat terhadap antibody poliklonal. Pada kelompok pemberian ekstrak etanol dan pakan diet tinggi lemak dengan dosis 200 mg/KgBB dan 300 mg/kgBB (Gambar 1C dan 1D) menunjukkan pengaruh yang lebih kuat terhadap antibody poliklonal .

Hasil pemeriksaan preparat jaringan otot skeletal tikus dengan pewarnaan imunohistokimia dan diperiksa dibawah mikroskop. Pada pemeriksaan tersebut didapatkan bahwa pada perlakuan pada kelompok II, III dan IV adanya interkasi antara antigen dan antibody. Hal ini terlihat dengan adanya warna coklat pada jaringan otot

skeletal pada tikus. Sedangkan pada kelompok I tidak terlihat adanya warna kecoklatan pada jaringan otot skeletal tikus.

Berdasarkan uraian tersebut, untuk menentukan ekspresi GLUT4 dapat dilakukan korelasi dengan efek yang dihasilkan dari peningkatan ekspresi GLUT4 yaitu penurunan kadar glukosa darah. Pada penelitian ini dilakukan uji korelasi pearson antara ekspresi GLUT4 dengan kadar glukosa darah. Hasil uji korelasi pearson menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi GLUT4 dengan kadar glikosa darah. Hasil analisis data ini menunjukkan bahwa protein GLUT4 yang terekspresi pada pewarnaan imunohistokimia merupakan protein GLUT4 yang bertranslokasi ke membran plasma sel otot rangka sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia hasil induksi diet tinggi lemak. Variabel ekspresi GLUT4 dan kadar glukosa darah akhir cukup kuat dengan arah korelasi negatif. Artinya bahwa semakin tinggi ekspresi GLUT4 maka kadar glukosa darah akhir semakin menurun. Oleh karena itu penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak biji kopi robusta dapat meningkatkan ekspresi GLUT4 di sel otot rangka.

Peran ekstrak biji kopi robusta dalam meningkatkan ekspresi GLUT4 di sel otot rangka diduga melalui mekanisme aktivitas asam klorogenat. Efek penurunan kadar glukosa darah ini disebabkan karena kopi mengandung dua senyawa kompleks terbanyak, yaitu asam klorogenat dan kafein. Asam klorogenat memiliki mekanisme dalam menurunkan hiperglikemia intraselular serta berperan sebagai senyawa polifenol yang bekerja sebagai antioksidan di dalam kopi. Kadar antioksidan kopi juga telah dilaporkan oleh beberapa peneliti bahwa asam klorogenat, yakni ester dari asam kafeat dan asam kuinat, merupakan komponen polifenol yang bertanggung jawab sebagai antioksidan. Asam klorogenat mampu meningkatkan sensitivitas insulin terutama yang bekerja di otot melalui senyawa quinida di dalamnya. Selain menurunkan resistensi insulin asam klorogenat juga menurunkan konsentrasi plasma glukosa darah dan meningkatkan ekspresi GLUT 4 (Wulansari et al., 2017).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea canephora Pierre ex A. Froehner*) dosis 200 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB memberikan pengaruh pada tikus (*Rattus norvegicus*) namun kontrol positif metformin dengan kedua dosis ekstrak etanol biji kopi robusta tidak berbeda nyata atau tidak signifikan. Namun pada pewarnaan jaringan tikus yang diabetes mellitus ditandai dengan adanya interaksi antara antigen dan antibodi dengan menggunakan metode imunohistokimia dengan adanya warna coklat pada jaringan otot skeletal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bintari, I. G. (2016). deteksi *Aeromonas hydrophila* Pada Ginjal Mencit Oleh : intan galuh bintari fakultas kedokteran hewan. *skripsi fakultas kedokteran hewan universitas airlangga surabaya*, 70.
- Darajat, A., Sakinah, E. N., & Hairrudin, H. (2019). Efek kandungan serat beras analog terhadap ekspresi GLUT4 otot rangka tikus diabetes. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 16(1), 14. <https://doi.org/10.22146/ijcn.31806>
- Fitria Megawati, Ni Putu Dewi Agustini, N. L. P. D. K. (2020). Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No. 11A Denpasar, Bali. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(1), 28–32.
- Kementrian kesehatan republik indonesia. (2020). Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. In *pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI*.
- Wahjuni, S. 2015. *Dislipidemia Menyebabkan Stress Oksidatif di Tandai oleh Meningkatnya Malondialdehid Edisi I*. Udayana University Press. Denpasar.
- World Health Organization. (2020). *Insulin and associated devices: access for everybody*. September, 1–24. <http://apps.who.int/bookorders>
- Wulansari, D. D., Basori, A., & Suhartati, S. (2017). Effect of Papaya Seed Extract (*Carica papaya* Linn.) on Glucose Transporter 4 (GLUT 4) Expression of Skeletal Muscle Tissue in Diabetic Mice Induced by High Fructose Diet. *Majalah Obat Tradisional*, 22(2), 131. <https://doi.org/10.22146/tradmedj.27926>
- Bintari, I. G. (2016). Deteksi *Aeromonas hydrophila* Pada Ginjal Mencit Oleh : Intan Galuh Bintari Fakultas Kedokteran Hewan. *Skripsi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya*, 70.
- Darajat, A., Sakinah, E. N., & Hairrudin, H. (2019). Efek kandungan serat beras analog terhadap ekspresi GLUT4 otot rangka tikus diabetes. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 16(1), 14. <https://doi.org/10.22146/ijcn.31806>
- Dr. Ir. Sri Wahjuni, M. K. (2018). *Dislipidemia Menyebabkan Stress Oksidatif di Tandai oleh Meningkatnya Malondialdehid*. Udayana University Press.
- Fitria Megawati, Ni Putu Dewi Agustini, N. L. P. D. K. (2020). Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No. 11A Denpasar, Bali. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(1), 28–32.
- Fuad ama, H. (2020). *Teknik Imunohistokimia Terhadap Gambaran Sel Adiposit*. VI, 326–336.
- Hasanuddin, R., Jasmiadi, J., & Abdillah, N. (2021). The Analysis of the Chlorogenic Acid in the Ethanol Fraction of Robusta Coffee Beans and Its Effect on Glucose Levels

- in Wistar Rats. *Disease Prevention and Public Health Journal*, 15(2), 118. <https://doi.org/10.12928/dpphj.v15i2.4705>
- Kementrian kesehatan republik indonesia. (2020). Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. In *pusat data dan informasi kementrian kesehatan RI*.
- Ramli, N. Z., Amelia Triwardhani, U. H., Amelia Triwardhani, A. T., & Rusman, R. (2024). Formulasi dan Uji Anti Mikroba Sabun Transparan dari ekstrak biji kopi hijau robusta (*coffea canephora* Lin). *Jurnal Novem Medika Farmasi*, 3(2), 78–84. <https://doi.org/10.59638/junomefar.v3i2.1159>
- Rasyid, H., Bukhari, A., Hasanuddin, R., Alim, N., & Djabir, Y. Y. (2022). *Effect of Sanrego ( Lunasia amara Blanco ) Stem Extract on Aphrodisiac Activity of Diabetes Mellitus Rats Induced by High-Fat Diet*. 62(09), 4921–4928.
- Rusman. (n.d.). *Evaluasi Penggunaan Antidiabetik Oral Pada Pasien Evaluation Of The Use Oral Antidiabetic In Patients Chronic Kidney Disease At Hasanuddin University Evaluasi Penggunaan Antidiabetik Oral Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Di Rumah Sakit Universitas Hasanudd*.
- Rusman, Rasyid, H., Bukhari, A., Alim, N. U. R., & Syamsu, S. I. (2022). *Effects of High Fat Diet Feeding and Coffee Bean Extract on Hba1C and Blood Glucose of Wistar Strain Rats*. 06, 27–40. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/73X2A>
- World Health Organization. (2020). *Insulin and associated devices: access for everybody*. September, 1–24.
- Wulansari, D. D., Basori, A., & Suhartati, S. (2017). Effect of Papaya Seed Extract (*Carica papaya* Linn.) on Glucose Transporter 4 (GLUT 4) Expression of Skeletal Muscle Tissue in Diabetic Mice Induced by High Fructose Diet. *Majalah Obat Tradisional*, 22(2), 131. <https://doi.org/10.22146/tradmedj.27926>