

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Putih Semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap Kadar Trigliserida Tikus Wistar Jantan Model Hiperlipidemia

Effect extract of white rind watermelon (*Citrullus lanatus*) for triglyceride serum level in male wistar rats hyperlipidemi's model

Dian Triana Putri¹, Umi Kalsum², Maimun Zulhaidah Arthamin³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

²Laboratoium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

³Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

ABSTRAK

Hiperlipidemia meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler dan menyumbang kematian dengan angka cukup tinggi di dunia. Hiperlipidemia ditandai dengan peningkatan kolesterol dan/atau trigliserida serum. Kulit putih semangka mengandung kadar antioksidan tinggi, salah satunya flavonoid, yang dapat menurunkan kadar trigliserida dengan meningkatkan aktifitas lipoprotein lipase. Penelitian ini bertujuan membuktikan bahwa ekstrak kulit putih semangka menurunkan kadar trigliserida serum. Studi eksperimental menggunakan *post test only controlled group design* ini, dilakukan terhadap 25 ekor tikus wistar jantan yang dibagi secara random menjadi 5 kelompok: kontrol positif, kontrol negatif, perlakuan 1 (ekstrak kulit putih semangka 250 mg/KgBB/hari), perlakuan 2 (ekstrak kulit putih semangka 500 mg/KgBB/hari), dan perlakuan 3 (simvastatin 0,9 mg/KgBB/hari) selama 8 minggu. Data penelitian dianalisis menggunakan ANOVA satu arah dengan variabel terikat kadar trigliserida dan variabel bebas dosis ekstrak kulit putih semangka. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kontrol positif dengan perlakuan 2, dan tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) antara perlakuan 2 dengan perlakuan simvastatin. Terbukti adanya penurunan kadar trigliserida serum dengan pemberian ekstrak kulit putih semangka. Kesimpulan penelitian ini adalah ekstrak kulit putih semangka, dengan dosis optimal 250mg/KgBB/hari, memiliki efek hipotrigliserida yang sama dengan simvastatin. Disarankan penelitian selanjutnya dilakukan selama 16 minggu untuk mencapai hiperlipidemia dan dosis yang lebih beragam.

Kata Kunci : trigliserida, kulit putih semangka, hiperlipidemia, flavonoid

ABSTRACT

Hyperlipidemia increase the risk of cardiovascular disease and can cause high number of death in the world. Hyperlipidemia signaled by the increasing of cholesterol and/or triglyceride serum. The white rind watermelon has high suitability of antioxidant capacity, such flavonoids that can decrease triglyceride level by increasing the activity of lipoprotein lipase. The aim of this research was to prove that the extract of white rind watermelon could decrease the triglyceride serum level. This experimental study using *post test controlled group design*, had been done to 25 male wistar rats which had been randomly divided into 5 groups: positive controlled, negative controlled, treatment 1 (extract of white rind watermelon 250mg/KgBM/day), treatment 2 (extract of white rind watermelon 500mg/KgBM/day), and treatment 3 (simvastatin 0.9mg/KgBM/day) in 8 weeks. Data analysis that used in this research was one-way ANOVA which independent variable was triglyceride level and dependent variable was the dose of extract of white rind watermelon. The result of this research showed that there was a significant difference ($p < 0.05$) between positive controlled and treatment 2, and there was no-significant difference ($p > 0.05$) between treatment 2 with treatment simvastatin. It had been proven that there was the decreasing of triglyceride serum level by the extract of white rind watermelon given. The conclusion of this research was the extract of white rind watermelon, with optimal dose 250mg/KgBM/ day, had the same hypotriglyceride effect with simvastatin. For further research, it recommended to be done in 16 weeks for reach the hyperlipidemia and more diverse of dose.

Keywords: triglyceride, white rind watermelon, hyperlipidemia, flavonoids

PENDAHULUAN

Data observasi menunjukkan, kadar kolesterol serum yang tinggi menyumbang 2,6 juta kematian atau 4,5 % total kematian di dunia dan 29,7 juta atau 2,0 % dari total *disability adjusted life years (DALYS)*.¹ Sedangkan, kadar trigliserida tinggi menjadi faktor resiko tersering penyakit kardiovaskular. Pasien dengan kadar trigliserida tinggi, 30% berkembang menjadi penyakit arteri koroner pada usia muda.²

Kondisi dengan peningkatan kolesterol dan/atau trigliserida serum di atas batas normal dikenal dengan istilah hiperlipidemia. Hiperlipidemia dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah atau aterosklerosis.³ Aterosklerosis menimbulkan penyumbatan aliran darah pada organ penting seperti otak, jantung, mata dan ginjal.⁴ Untuk menegakkan diagnosis hiperlipidemia bisa dinilai berdasarkan peningkatan trigliserida.⁵ Maka untuk mengobati hiperlipidemia, tatalaksana yang tepat adalah dengan menurunkan kadar kolesterol dan/atau trigliserida.⁶

Metabolisme trigliserida diperankan oleh enzim lipoprotein lipase yang ditemukan di jantung, jaringan adiposa, limpa, paru, medula ginjal, aorta, dan kelenjar mammae dalam kondisi laktasi.⁷ Radikal bebas menimbulkan gangguan aktivitas enzim lipoprotein lipase, sehingga metabolisme trigliserida terhambat.⁸

Pengobatan standar hiperlipidemia yang digunakan saat ini adalah obat sintesis golongan statin, contohnya simvastatin. Namun penggunaan obat statin jangka panjang dapat menimbulkan miopati, rabdomiolisis dan gagal ginjal, serta tidak bisa digunakan pada ibu hamil dan menyusui.² Oleh karena itu, beberapa peneliti terus mencari alternatif untuk pengobatan hiperlipidemia, salah satunya jus semangka yang dapat menurunkan kadar lipid serum tikus model hiperlipidemia.⁹

Buah semangka (*Citrullus lanatus*) tergolong dalam keluarga labu-labuan (*cucurbitaceae*).¹⁰ Semangka mengandung *lycopene* dan *citrullus* sebagai antioksidan. Di kalangan masyarakat buah semangka hanya dikonsumsi bagian yang berwarna mencoloknya saja, sedangkan lapisan putih antara daging buah dan kulit dibuang menjadi limbah. Lapisan ini sebenarnya mengandung antioksidan yang lebih banyak, yaitu sekitar 60% dibanding

daging buahnya.¹¹ Kandungan antioksidan dalam lapisan kulit putih semangka diantaranya flavonoid, alkaloid, saponin, fenolat dan citrulin.^{10,11}

Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan kemampuan mendonasikan atom hidrogennya kepada radikal bebas.¹² Atom hidrogen yang didonorkan flavonoid akan mencegah terjadinya autooksidasi senyawa dalam tubuh akibat aktifitas radikal bebas.¹³ Adanya kandungan antioksidan tinggi pada kulit putih semangka diharapkan dapat menetralsir radikal bebas dalam tubuh. Dengan ternetralsirnya kandungan radikal bebas dalam tubuh, lipoprotein lipase dapat bekerja dengan efektif dalam memecah trigliserida. Antioksidan seperti flavonoid juga meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase sehingga kadar trigliserida serum dapat diturunkan.¹⁰

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak kulit putih semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap penurunan jumlah trigliserida pada hiperlipidemia.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa ekstrak kulit putih semangka (*Citrullus lanatus*) dapat menurunkan kadar trigliserida pada tikus wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian percobaan laboratorik dengan desain "*Post Test Only Controlled Group Design*". Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang pada bulan Februari sampai April 2015.

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus berumur 2-3 bulan dengan berat badan 130-200 gram, yang dibagi secara random menjadi 5 kelompok. Kelompok pertama yaitu kelompok kontrol negatif (KN) yang diberi pakan normal selama perlakuan. Kelompok kedua hingga kelompok kelima yaitu kelompok kontrol positif (KP), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3) diberi pakan tinggi lemak selama perlakuan. Minggu kelima hingga minggu kedelapan perlakuan, kelompok P1 diberi ekstrak kulit putih

semangka dengan dosis 250 mg/KgBB/hari, kelompok P2 diberi ekstrak kulit putih semangka dengan dosis 500 mg/KgBB/hari, sedangkan kelompok P3 diberikan simvastatin dengan dosis 0,9 mg/KgBB/hari.

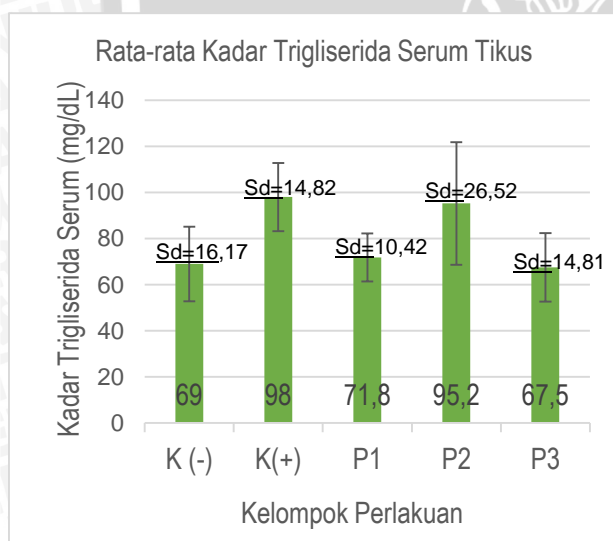
Sampel yang digunakan untuk pemeriksaan kadar trigliserida adalah darah jantung, dimasukkan ke dalam tabung vacutainer. Selanjutnya dilakukan sentrifugasi untuk memisahkan serum dengan kecepatan 45 rpm selama 10 menit. Serum diambil menggunakan micro pipet dan dimasukkan ke dalam ependorf. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar trigliserida dengan metode GPO-PAP yaitu penghidrolisisan trigliserida secara enzimatik.

HASIL PENELITIAN

Ekstraksi Kulit Putih Semangka

Kulit putih semangka yang telah dihaluskan sebanyak 100 gram diekstraksi dengan etanol 70% menghasilkan ekstrak kental sebanyak 22 gram.

Kadar Trigliserida Serum Tikus



Pada grafik di atas, dapat dilihat perbedaan rata-rata kadar trigliserida serum tikus masing-masing kelompok perlakuan. Terlihat bahwa, rata-rata kadar trigliserida serum pada tikus kelompok kontrol positif lebih tinggi jika dibandingkan dengan kontrol negatif. Rata-rata kadar trigliserida tikus kelompok P1 lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif. Rata-rata kadar trigliserida pada P2 lebih rendah dibandingkan kontrol positif. Sedangkan rata-rata

kadar trigliserida pada kelompok P3 lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif.

Hasil uji normalitas data didapatkan bahwa data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan pada uji homogenitas didapatkan bahwa data memiliki ragam yang homogen ($p=0.128$) sehingga memenuhi persyaratan untuk uji parametrik dengan uji *One Way ANOVA*. Hasil analisa *One Way ANOVA* didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata kadar trigliserida antar kelompok. Hasil Post Hoc LSD didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif, antara kelompok P1 dengan kontrol positif, dan antara kelompok P3 dengan kontrol positif. Namun tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok P2 dengan kontrol positif, dan antara kelompok P1 dan P3.

PEMBAHASAN

Pemberian pakan tinggi lemak pada tikus dapat meningkatkan kadar trigliserida lebih tinggi jika dibandingkan dengan pemberian pakan tinggi karbohidrat dan pakan normal. Kelebihan kadar trigliserida ini akan disimpan dalam jaringan adiposa di bawah kulit atau di dalam rongga perut. Jumlah sel lemak dalam tubuh meningkat (hiperplastik) dan membesar (hipertropik) sehingga terjadi peningkatan berat badan.¹⁴ Asupan tinggi lemak dan obesitas memicu terjadinya kondisi hiperlipidemia yang dapat meningkatkan resiko penyakit jantung koroner dan penyakit kardiovaskular lainnya.¹⁵

Dari data Djala 2016, pada penelitian ini didapatkan rata-rata kadar kolesterol total kelompok kontrol positif sebesar 108mg/dL, rata-rata aktifitas enzim HMG-CoA reduktase 0,127 unit/mg protein, serta didapatkan rata-rata kadar HDL 48,25 mg/dL.¹⁶ Data ini menunjukkan terdapat peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan aktifitas enzim HMG-CoA reduktase dan penurunan kadar HDL pada tikus dengan pakan tinggi lemak. Menurut Giknis dan Clifford (2008) kadar kolesterol normal tikus wistar jantan adalah 37-85 mg/dL.¹⁷ Sesuai dengan definisi hiperlipidemia, yaitu peningkatan kadar kolesterol dan/atau trigliserida di atas kadar normal,¹⁵ dapat disimpulkan bahwa tikus berada dalam kondisi hiperlipidemia.

Rata-rata kadar trigliserida serum pada tikus kelompok kontrol negatif sebesar 69 mg/dL. Sedangkan, rata-rata kadar trigliserida serum pada tikus kelompok kontrol positif lebih tinggi 29 mg/dL. Dari uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif. Hal ini membuktikan bahwa pemberian pakan tinggi lemak selama delapan minggu meningkatkan kadar trigliserida serum tikus wistar jantan.

Peningkatan kadar trigliserida serum meningkatkan kadar lipoprotein dalam darah, terutama kadar LDL. Peningkatan LDL akan memicu terjadinya reaksi peroksidasi lipid yang akan berdampak terhadap peningkatan radikal bebas terutama ROS. ROS akan berikatan dengan APO-C pada lipoprotein lipase, mengakibatkan menurunnya aktifitas lipoprotein lipase sehingga hidrolisis trigliserida menurun.⁸

Rata-rata kadar trigliserida tikus kelompok P1 lebih rendah 26,2 mg/dL dibandingkan dengan kontrol positif, dari uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok P1 dengan kontrol positif. Rata-rata kadar trigliserida pada P2 lebih rendah 2,8 mg/dL dibandingkan kontrol positif, namun tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok P2 dengan kontrol positif. Hal ini menggambarkan dosis ekstrak kulit putih semangka 500 mg/KgBB/hari tidak bisa menurunkan kadar trigliserida tikus pakan tinggi lemak secara berarti. Sedangkan, pemberian ekstrak kulit semangka 250 mg/KgBB/hari dapat menurunkan kadar trigliserida pada tikus dengan pakan tinggi lemak.

Penurunan kadar trigliserida ini disebabkan oleh tingginya kadar flavonoid dalam ekstrak kulit putih semangka.¹¹ Flavonoid akan meningkatkan kerja lipoprotein lipase, yang berperan dalam penguraian trigliserida dan perubahan lipoprotein dalam serum.^{8,18} Flavonoid mengikat radikal bebas dengan atom hidrogen yang dilepaskan dari gugus hidroksilnya.⁸

Pada P2 tidak didapatkan penurunan kadar trigliserida yang bermakna, diduga hal ini disebabkan oleh adanya variasi individu pada tikus. Variasi individu terhadap obat dapat timbul dalam bentuk yang beragam. Contoh ekstrim untuk variasi individu yaitu: suatu individu tidak memberi respon

terhadap obat yang di berikan atau obat yang diberikan memberikan efek samping terlalu besar pada suatu individu. Variasi individu ini dapat terjadi dalam proses farmakokinetik maupun farmakodinamik obat. Pada proses farmakodinamik dapat disebabkan oleh faktor jumlah dan struktur reseptor, mekanisme ikatan antara reseptor dan obat, atau perubahan fisiologis dari target organ. Hal ini dipengaruhi oleh genetik, usia dan kesehatan tiap individu. Sedangkan dalam proses farmakokinetik berkaitan dengan dosis obat.¹⁹ Pada P2 dalam perlakuan ini, diduga terjadi variasi individu berupa tidak adanya respon terhadap pengobatan yang diberikan yang dipengaruhi oleh genetik dalam proses farmakodinamik.

Rata-rata kadar trigliserida pada kelompok P3 lebih rendah 20,5 mg/dL dibandingkan dengan kontrol positif, didapatkan juga perbedaan signifikan antara kelompok P3 dengan kontrol positif. Hal ini membuktikan pemberian simvastatin 0,9 mg/KgBB/hari sebagai obat hipotrigliseridemia standar menurunkan kadar trigliserida tikus dengan pakan tinggi lemak. Simvastatin menurunkan kadar trigliserida dengan menghambat kerja HMG-CoA reduktase, menurunkan sintesis LDL dan meningkatkan katabolisme LDL.¹⁵

Perbandingan kadar trigliserida antara kelompok P1 dan P3 didapatkan nilai tidak signifikan, menggambarkan efek penurunan kadar trigliserida pada tikus dengan pemberian ekstrak kulit putih semangka 250 mg/KgBB/hari tidak berbeda dengan efek pemberian simvastatin 0,9 mg/KgBB/hari.

Flavonoid menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol dengan menurunkan aktifitas peroksidasi lipid, menghambat HMG-CoA reduktase, meningkatkan kerja lipoprotein lipase, mencegah penyerapan trigliserida dari makanan, dan sebagai kofaktor enzim kolesterol esterase.²⁰

Namun secara umum kadar trigliserida dalam penelitian ini masih dalam batas normal yaitu 26-145 mg/dL.⁵ Hal ini disebabkan durasi pemberian pakan tinggi lemak dalam penelitian ini belum cukup untuk meningkatkan kadar trigliserida melebihi ambang normal. Durasi pemberian pakan tinggi lemak yang dapat meningkatkan kadar trigliserida darah tikus di atas batas normal adalah 16 minggu.²¹

Berdasarkan penelitian, dapat dikatakan bahwa ekstrak kulit putih semangka dapat menurunkan kadar trigliserida darah tikus wistar dengan dosis optimal 250 mg/KgBB/hari.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah kurangnya durasi pemberian pakan tinggi lemak sehingga kadar trigliserida yang tinggi belum melewati batas normal, tidak dilakukannya pengubahan diet menjadi diet normal 24 jam sebelum dilakukan pemeriksaan kadar trigliserida, dan dosis yang diberikan kurang beragam

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, hipotesis terbukti karena pemberian ekstrak kulit semangka 250 mg/KgBB/hari selama 4 minggu dapat menurunkan kadar trigliserida tikus wistar jantan sebanding dengan simvastatin 0,9 mg/KgBB/hari.

SARAN

Pada penelitian selanjutnya diharapkan:

1. Dilakukan pengukuran kadar awal trigliserida hewan coba sebelum dilakukan perlakuan agar dapat mengeksklusi hewan coba yang dari awal telah memiliki kadar trigliserida tinggi.
2. Dosis ekstrak kulit putih semangka yang diberikan lebih bervariasi dan dilakukan penelitian tentang efek samping pemberian ekstrak kulit putih semangka terhadap kesehatan.
3. 24 jam sebelum pemeriksaan kadar trigliserida dilakukan penggantian diet tinggi lemak menjadi diet normal
4. Durasi pemberian pakan tinggi lemak dibuat lebih lama yaitu 16 minggu untuk mencapai kadar trigliserida melebihi batas normal

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global Health Observatory Data. *Raised Cholesterol*. Online. <http://www.who.int/gho/ncd/risk factors/cholesterol text/en/> [akses 4 September 2016].
2. Sweeney MET. *Hypertriglyceridemia*. Online. <http://emedicine.medscape.com/article/126568-overview#a5> [akses 4 September 2016].

3. Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. Edisi 6. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2006.
4. Kumar V., Abbas AK., Fausto N., Aster JC.. *Robbins and Cotrans Pathologic Basis of Disease Eight Edition*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010.
5. Gani N., Momuat LI., Pitol MM.. Profil Lipida Plasma Tikus Wistar yang Hiperkolesterolemia pada Pemberian Gedi Merah (*Abelmoschus manihot L*). *Jurnal MIPA UNSRAT Online*. 2013; 2 (1): 44-49.
6. Aaronson PI., Ward JPT..*At A Glance Sistem Kardiovaskular*. Edisi 3. Jakarta: Erlangga. 2011.
7. Murray RK., Granner DK., Mayes PA., Rodwell VW.. *Harper Illustrated Biochemistry*. Edisi 27. United State: McGraw-Hill Companies. 2006.
8. Wardhani RR., Aulanni'am., Winarso D., Studi Terapi Ekstrak Air Daun Sukun (*Artocarpus altillis*) terhadap Penurunan Kadar trigliserida dan Histopatologi Hepar pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia. **Skripsi**. Tidak Diterbitkan. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya. Malang. 2013.
9. Kemidi I., Aaleti P., Parshaboina V., Mudideni R., Lakkapatri N., Gundu H.. Evaluation of Antihyperlipedemic Activity of L-Citrulline on Diabetes Induced by Hyperlipedemic Rat Model. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*. 2013; 4 (12): 1256-1262.
10. Cemaluk CEA. Comperative Investigation of the Antibacterial and Antifungal Potentials of Extract of Watermelon (*Citrullus lanatus*) Rind and Seed. *European Journal of Medicinal Plants*. 2015; 9 (4): 1-7.
11. Ismayanti B., Syaiful N.. Kajian Kadar Fenolin dan Aktifitas Antioksidan Jus Kulit Buah Semangka (*Citrullus lanatus*). *Online Journal of Natural Science*. 2013; 2 (3): 100-110.
12. Redha A.. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidan dan Perannya dalam Sistem Biologis. *197 Jurnal Belian*. 2010; 9 (2): 196-202.
13. Rohman A., Riyanto S., Hidayati N.K.. Aktifitas Antioksidan, Kandungan Fenolik Total dan

Flavonoid Total Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia*). *Agritech*. 2007; 27 (4).

14. Tsalissavrina I., Wahono D., Handayani D.. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan Diet Tinggi Lemak terhadap Kadar Trigliserida dan HDL Darah pada *Rattus novergicus* Galur Wistar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2006; 22 (2): 80-90.
15. Wells BG., Dipiro JT., Schwinghammer TL., Dipiro CV.. *Pharmacotherapy Handbook*. seventh edition. United State: McGraw-Hill Medical. 2009; page: 98-110.
16. Djala F.L.. Ekstrak Daging Putih Semangka (*Citrullus vulgaris*) Menurunkan Kolesterol Total dan Aktifitas Hidroksi-Metilglutaril-KoA Reduktase Tikus Hiperkolesterolemia. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2016; 29 (2).
17. Giknis MLA., Clifford CB.. *Clinical Laboratory Parameters for Crl:WI (Han) Rats*. Wilmington: Charles river. 2008; hal: 8.
18. Noorafaqi M I., Yasmina A., Hendriyono FX.. Efek Jus Buah Karamunting (*Melastoma melabathricum*) terhadap Kadar Trigliserida Serum Darah Tikus Putih yang Diinduksi Propiltiourasil. *Berkala Kedokteran*. 2013; 9 (2): 219-227.
19. UIPHAR.. The Pharmacology Education Project (PEP). *Individual Variation on Drug Response*. Online. <http://www.pharmacologyeducation.org/clinical-pharmacology/individual-variation-drug-response> [diakses 16 Oktober 2016]
20. Ekananda N.. Bay Leaf in Dyslipidemia Therapy. *J Majority*. 2015; 4 (4): 64-69.
21. Heriansyah T.. Pengaruh Berbagai Durasi Pemberian Diet Tinggi Lemak terhadap Profil Lipid Tikus Putih (*Rattus novergicus* Strain Wistar) Jantan. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2013; 13 (3): 144-150.

Dosen Pembimbing:

Dr. dr. Umi Kalsum, M.Kes
NIP.195505121987012001

