

**PENGARUH KADAR INSULIN PADA *RATTUS NORVEGICUS*
MODEL SOPK DENGAN RESISTENSI INSULIN YANG DIBERI
EKSTRAK SAMBILOTO**

Hany Puspita Aryani¹, Budi Santoso², Widjiati³

^{1,2}Dosen STIKes Husada Jombang, ³Universitas Airlangga

Korespondensi : hanypuspita99@yahoo.co.id

Abstrak

Tanaman sambiloto sering digunakan digunakan sebagai diuretika. Ekstrak sambiloto yang memiliki kandungan salah satunya diantaranya yaitu *Diterpe lactone* dimana dapat merangsang pelepasan insulin dan menghambat absorpsi glukosa melalui penghambatan enzim *alfaglukosidase* dan *alfa-amilase* yang dapat menurunkan kadar gula darah serta meningkatkan sensitivitas insulin melalui peningkatkan reseptor GLUT-4 sehingga menurunkan kadar insulin. Tujuan penelitian ini untuk mempelajari pengaruh kadar insulin pada *rattus norvegicus* model sopk dengan resistensi insulin yang diberi ekstrak sambiloto, yang diamati kadar insulin. Penelitian ini eksperimen laboratories, jenis rancangan acak lengkap dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan sebanyak 25 ekor tikus putih (*Ratus norvegicus*) dibagi secara acak menjadi 5 kelompok masing-masing terdiri 5 ekor tikus putih. Kelompok kontrol (K) ada 2 yaitu K- tidak mendapat perlakuan, K+ dibuat model SOPK-resistensi insulin dengan pemberian testosterone propionate 28 hari. Kelompok perlakuan ekstrak sambiloto dosis 18 mg/ 100g bb /hari, kelompok perlakuan ekstrak sambiloto dosis 36 mg/ 100g bb /hari, kelompok perlakuan ekstrak sambiloto dosis 72 mg/ 100g bb /hari. Pemberian perlakuan diberikan satu kali sehari, dilaksanakan selama 4 siklus birahi tikus putih atau 15 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata dari hasil dari uji Manova diperoleh nilai signifikansi 0.554 ($p>0,05$) artinya tidak adanya perubahan yang nyata antara kadar insulin kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kadar insulin yang tidak ada perubahan bermakna, mengindikasikan kemungkinan ekstrak sambiloto belum dapat memperbaiki keadaan insulin dengan memiliki jumlah reseptor insulin kurang, mengakibatkan penurunan sensitivitas insulin sehingga menyebabkan terjadinya keadaan hiperinsulinemia. Dengan asumsi ekstrak sambiloto belum mampu memperbaiki keadaan kadar insulin, kemungkinan dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya jumlah dosis pemberian.

Kata kunci : insulin, *Rattus Norvegicus*, model SOPK, ekstrak sambiloto

A. PENDAHULUAN

Infertilitas menjadi masalah yang sangat meresahkan khususnya bagi pasangan usia reproduktif. Sindroma ovarium polikistik (SOPK) menjadi salah satu penyebab terjadinya infertilitas pada wanita usia reproduktif. Wanita dengan SOPK sering mengalami anovulasi yang menyebabkan sehingga menjadi masalah yang berat apabila tidak mendapat penanganan yang tepat. Kejadian infertilitas pada wanita dengan SOPK cukup tinggi penyebab terbanyak kelainan endokrin yang melibatkan 5%-10% wanita dalam masa reproduksi (Azziz, 2005).

Sindroma Ovarium Polikistik kerap dihubungkan/serupa Resistensi Insulin, obesitas, gangguan metabolic dan infertilitas. Terganggunya fungsi Insulin berakibat hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia membuat meningkatnya sekresi androgen di ovarium, yang disertai berkembangnya folikel secara abnormal, mengakibatkan fungsi ovarium terganggu, SOPK pada wanita melihtakan hipertekosis stroma ovarium yang meningkat sehingga hasil diagnosa ditemukan pulau-pulau sel teka didapati luteinisasi dalam stroma ovarium. Perubahan morfologi ovarium lebih jelas terlihat pada SOPK yang resisten insulin, yang menunjukkan bahwa hiperinsulinemia mempengaruhi morfologi dan fungsi ovarium (Dunaif,1996). Menurut Goldseher dan Young (1992) berpendapat SOPK terdapat 20-50% didapati resistensi insulin, Lobo (1996) berpendapat 80% SOPK dikarenakan terjadi resistensi insulin. Oleh Dunaif memperlihatkan adanya disfungsi aktifitas sel beta dan sensitifitas insulin pada wanita SOPK dengan resistensi insulin, dimana menunjukkan gambaran resistensi insulinnya lebih menonjol (Dunaif, 2002).

Sambiloto adalah jenis tanaman sebagai obat/anti penyakit diabetes mellitus. Herbal dan percabangannya mengandung *diterpen lakton* yang terdiri dari *Andrografolide* (Niranjan, 2010,Sudarsono,2006) menurut Yuliaj, 2002 menyatakan bahwa sambiloto terdapat *Andrographolida* yaitu satu *glikosida diterpenoid* bisa dipakai untuk diuretika, antipireutik dan analgesik (Yuliaj, 2001). Ekstrak sambiloto membangkitkan divestasi insulin serta mencegah absorpsi glukosa lewat pencegahan enzim *alfaglukosidase* dan *alfa-amilase*. Enzim *glukosidase* (*maltase, isomerase, glukomerase dan sukrase*) mempunyai fungsi memecah oligosakarida di dinding usus halus sampai inhibisi di enzim tersebut bisa menekan pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya (Subramanian dkk, 2008).

Pemberian herbal secara alami dari tumbuhan seperti sambiloto menjadi tren dalam pengobatan beberapa penyakit yaitu diantaranya adalah diabetes militus yang mana bias menekan gula darah. Oleh peneliti sebelumnya Subramanian, 2008 menyatakan sambiloto bisa memaksimalkan efek receptor insulin, menaikkan pemungutan transport glucose (Subramanian dkk, 2008). Dalam Niki 2003 menyatakan bahwa '*Terlihat peningkatan ambilan glucose pada oto soleus tikus setelah mendapat sambiloto intravena berulang selama 3 hari dan terdapat peningkatan mRNA glucose transporter 4 (GLUT 4)*' (Niki, 2003).

Pada penelitian ini penulis berusaha memberikan terapi alternative lain yaitu ekstrak sambiloto sebagai herbal medicine dalam pengobatan SOPK dengan Resistensi Insulin yang biasanya menggunakan metformin. Mengingat akan etis penelitian, hewan tikus merupakan hewan coba yang dipilih pada penelitian ini, yang sampai saat ini belum ditemukan adanya penelitian terkait pemberian ekstrak sambiloto dengan penurunan kadar gula pada wanita SOPK dengan resistensi insulin.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan design penelitian *post test onlly control group design* (Zainuddin, 2000). Menggunakan hewan coba *Rattus norvegicus* yang dibuat model SOPK denga Resistensi Insulin mengganti objek orang buat penelitian invasive yang mana sejauh ini selalu terlintang kode etis saat pelaksanaan. Menggunakan hewan coba *Rattus norvegicus* betina usia 3 bulan dengan berat badan sekitar 100-250gr. Bahan-bahan penelitian yang dipergunakan adalah *testosteron propionate*, kapas, NaCl Fisiologis, ekstrak sambiloto , aquadest steril, etanol 95%, pakan tikus BR 1, Air PAM, formalin 10%. Sesuai Reyes 2006.

Pembuatan ekstrak sambiloto dengan metode pengekstrakan dengan cara freezdry dengan dosis 18 mg dan 36 mg yang diberikan pada masing-masing kelompok tikus. Diberikan sehari sekali dengan dilarutkan 1 cc aquadest sesuai kapasitas lambung tikus dan diberikan dengan cara sonde sebelum makan.

Pembuatan *Rattus norvegicus* model SOPK dengan resistensi insulin oleh Santoso, Widjiati, Muttaqin, 2008 yaitu dengan cara *Rattus norvegicus* diinjeksi *testosteron propionate* secara intramuscular di bagian paha setiap hari sekali sebanyak 0.1 ml selama 28 hari. Akan menunjukkan gambaran ciri tdak diperoleh corpus luteum, tersedianya ovarium

polikistik, hipertekosis di stroma juga penipisan atau atresi sel granulosa, hiperandrogen, keadaan hiperandrogen maka ukuran asam lemak bebas mengalami peningkatan. Pada pemeriksaan swab vagina menunjukkan gambaran diestrus pada tikus yang diinjeksi *testosteron propionat* selama 28 hari.

Pada uji ini digunakan lima (4) kelompok I, yaitu (1) kelompok 1 kelompok kontrol normal atau negative tidak mendapat perlakuan apapun, (2) kelompok 2 kelompok kontrol positif *Rattus norvegicus* SOPK - RI yang tidak mendapatkan intervensi ekstrak sambiloto hanya diberi aquadest, dan tiga (3) kelompok perlakuan. Yaitu : Kelompok 3 yaitu *Rattus norvegicus* SOPK-RI yang diberi intisari sambiloto dengan takaran 18 mg selama 15 hari; (4) Kelompok 4 yaitu tikus SOPK-RI yang diberi intisari sambiloto dengan takaran/dosis 36 mg selama 15 hari. Diperlukan untuk mengetahui antara pemberian bahan uji ekstrak sambiloto secara perbandingan dengan dosis yang berbeda-beda yaitu 18 mg dan 36 mg. Kelompok variasi dosis uji diperlukan untuk mengetahui dosis yang berpengaruh secara bermakna terhadap ekstrak sambiloto dalam menurunkan kadar insulin. Pengukuran kadar insulin dengan menggunakan ELISA Kit, kemudian data tersebut dianalisa dengan menggunakan uji statistik Anova. Dan untuk mengetahui perbedaan itu dilanjutkan dengan Uji perbandingan Post Hoc.

C. HASIL PENELITIAN

Pengujian kenormalan data dilakukan dengan menggunakan uji *one sample Kolmogorov-smirnov* dengan taraf signifikansi 0,05%. *Rattus norvegicus* yang diberi dosis 18mg dan 36 mg didapatkan nilai mean 8.36, SD 3.03, Kolmogorov 0.93 dan p 0.34 menunjukkan bahwa kadar insulin berdistribusi normal karena nilai $p > 0,05$. Karena hasil didapat berdistribusi normal $p > 0,05$ maka dilanjutkan dengan Analisis Multivariat (Manova). Pada uji Manova didapatkan nilai F adalah 0.77 dan signifikansi levelnya (p) adalah 0.554, menunjukkan bahwa tidak terdapat divergensi yang bermakna pada perlakuan.

D. PEMBAHASAN

Pada penelitian ini difokuskan pada perubahan kadar insulin. Pengamatan dilakukan pada preparat serum *Rattus norvegicus* putih. Pada penelitian ini digunakan dua kelompok kontrol yaitu kelompok K- tidak mendapat perlakuan, kelompok K+ di buat model SOPK- resistensi insulin

tanpa intervensi ekstrak sambiloto dan kelompok P1 model SOPK-resistensi insulin dengan intervensi ekstrak sambiloto dosis 18 mg/g bb/hr, kelompok P2 model SOPK- resistensi insulin dengan intervensi ekstrak sambiloto dosis 36 mg/g bb/hr. Data kelompok ini dibandingkan dengan kelompok kontrol setelah perlakuan. Hal ini dilakukan guna mengetahui efek yng timbul selama 15 hari penanganan. Hasil yg didapat dari uji Manova diperoleh nilai signifikansi 0.554 ($p>0,05$) berarti tidak terjadi perubahan signifikan antara kadar insulin kelompok dngan kontrol & kelompok dngan perlakuan. Kadar insulin yang tidak ada perubahan bermakna, mengindikasikan jumlah resptor insulin kurang yang mengakibatkan terjadinya hiperinsulinemia. Kemungkinan terjadinya kepekaan jaringan menurun terhadap fungsi insulin maka jadilah sekresi insulin meningkat sebagai wujud imbalan sel beta pankreas

Peningkatan ambilan glucose bukan disebabkan oleh peningkatan respon jaringan (otot, hati dan lemak) terhadap insulin, namun diduga terkait dengan peningkatan kadar insulin plasma (Gonzales *et al.*, 2000; Ordonez *et al.*, 2006). Penelitian lain Picard *et al* (2002) fenomena meningkatnya insulin plasma oleh rangsangan berkali-kali srta menyebabkan reaksi proliferasi sel beta pancreas.

Peningkatan kadar insulin diakibatkan oleh terganggunya ambilan glucose jaringan (otot, hati, dan lemak). *Insulin receptor substrat-1* (IRS-1) ditemukan mengalami degradasi pada saat kadar glukosa darah meningkat. IRS-1 mendapati fosforilasi oleh *Phospatydilinositol 3 kinase* (PI-3 kinase) di kaki serine menjadi inaktif. Translokasi GLUT 4 ke membrane terjadi hambatan dan sistem ambilan glucose otot yang diperantai insulin tdak optimal (Shao *et al.*, 2002)

E. PENUTUP

Berdasarkan dari hasil penelitian, maka disarankan untuk dilakukan penelitian lanjutan guna untuk pemberian dosis lebih tinggi atau mengetahui efek toksisitas ekstrak sambiloto terhadap organ lain seperti hepar dan pankreas. Selain itu juga perlu dilakukan pengujian hormonal dan penelitian lanjutan yang mengarah pada fertilisasi.

DAFTAR PUSTAKA

Adams J, Polson DW, Abdulwahid N, Morris DV, Franks S, Mason HD, Tucker, M, Price J and Jacobs HS. 1985. 'Multifollicular ovaries: clinical

- and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone'. *Lancet*: 1375-1379
- Adashi EY. 1996. *Hyperinsulinemic Androgenism* : 'A Pathophysiologic Paradox'. In : Chang RJ. Polycystic Ovary Syndrome. Serono Symposia USA Inc. Massachusetts.: 245-64
- ADA. 1997. 'Consensus Development Conference on Insulin Resistance'. 5-6 November. *Diabetes Care*, Vol. 21: 2;310. Available online at: <http://www.diabetes.org/Diabetes Care/ 1998-02/pg 310>
- Apter D, Butzow T, Laughlin GA and Yen SS. 1994. 'Accelerated 24 Hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with hyperandrogenism' : relevance to developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J. Clin Endocrinol metab.* 79 :1 : 119-25
- Azziz R. 2002 . Editorial ; 'Polycystic Ovary Syndrome , Insulin Resistance and Molecular Defect of Insulin Signaling'. *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism.* 87: 9 : 4085
- Balen AH and Dunger D. 1995. 'Pubertal maturation of the internal genitalia. Ultrasound Obstet'. *Gynecol.* 6: 164-165
- Battaglia C, Regnani G, Petraglia F, Primavera MR, Salvatori M and Volpie A. 1999. 'Polycystic ovary syndrome : is always bilateral Ultrasound Obstet'. *Gynecol.* 14: 183
- Brassard and Maryse. 2008. 'Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome' .*Med Clin N Am.* 92 : 1163–1192
- Bonora E, Targher MD, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F and Zenere MB. 2000. 'Homeostatis Model Assesment Closely Mirrors the Glucose Clamp Tekhnique in the Assesment of Insulin Sensitivity'. *Diabetic Care.* 23: 57-63
- Campbell S, Goessens L, Goswamy R and Whitehead M. 1982 'Real-time ultrasonography for determination of ovarian morphology and volume'. *Lancet*, 1: 425-428
- Cheung AP, Lu JKH, Chang RJ. 1996. 'Hypothalamic-Pituitary Dynamics in Polycystic Ovary Syndrome'. *Serono Symposia USA Inc. Massachusetts.* 254 – 64
- Deng WL. 1978. Preliminary studies on the Pharmacology of the *Andrographis* product sodium succinat .
- Depkes RI. 2009. *Farmakope Herbal Indonesia*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta

- Dewailly D, Robert Y, Helin I, Ardaens Y, Thomas-Desrousseaux P, Lemaitre L and Fossati P. 1994. 'Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women'. *Clin. Endocrinol.* 41: 557-562
- Dewailly D. 1997. Definition and significance of polycystic ovaries. In Rosenfield, R.L. (ed.). 'Hyperandrogenic States and Hirsutism. Balliere's Clin'. *Obstet. Gynaecol.* 11: 349-368
- Dunaif A. 1989. Segal KR, Futterweit W. 'Profound peripheral Insulin Resistenace, Independent of Obesity'. in *Polycystic Ovary syndrome. Diabetes*: 57
- Dunaif A. 1995. *Hyperandrogenic anovulation (PCOS)* ; 'a Unique Disorders of Insulin Action associated with an increased Risk of Insulin Action Associated with an Increased Risk of Non Insulin Dependent Diabetes Melitus'. *Am J Med* : 98
- Dunaif A. 1999. 'Insulin Action in The Polycystic Ovary Syndrome'. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. Vol. 28: 2: 341-59
- Dunaif A. 1996. 'Finegood DT. B Cell Dysfunction Independent of Obesity and Glucose Intolerance in The Polycystic Ovary Syndrome'. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol. 51: 3; 942-7
- Enhrmann DA, Barness RB and Rosenfiled RL. 'Polycystic ovary syndrome asa a form of functional ovarian hyperandrogenisme due to dysregulation of androgen secretion *Endocr Rev*'. 1995; 16 3; 322-53
- Fox R, Corrigan E, Thomas PA and Hull MG. 1991. 'The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests'. *Clin. Endocrinol.Oxf.* 34: 127-131
- Fox R. 1999. 'Transvaginal ultrasound appearances of the ovary in normal women and hirsute women with oligomenorrhoea'. *Aust. NZ. J. Obstet. Gynaecol.*, 39.pp 63-68
- Gill S, Taylor AE, Martin KA, Welt CK, Adams JM, Hall JE, 2001. 'Specific factors Predict the Response to Pulsatile Gonadotropn – Releasing Hormone Therapy in Polycystic Ovarian Syndrome'. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 2428-2436
- Goldstein SR. 1991. *Endovaginal Ultrasound*. 2nd Ed. New York: Wiley-Liss
- Kumalasari LOR. 2006. 'Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya'. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. III, No. 1, April 2006, 01-07
- Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, 1981. 'Elevations in Unbound serum estradol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO'. *Clin Endocrinol metab.* 52:1 ; 156-58

- Lobo RA. 1996. 'Unifying Concept for Polycystic Ovary Syndrome. In : Chang RJ, PLYCISTIC Ovary Syndrome'. *Serono Symposia USA Inc. Massachusetts.*: 334 – 52
- Legro RS, 1998. 'Polycystic Ovary Syndrome: Current and Future Treatment Paradigms'. In: Polycystic Ovary Syndrome: Metabolic Challenges and New Treatment Options. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 179: 6. Part 2; 101-13
- Marshall JC, Eagleson CA. 1999. 'Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome'. *Endocrinol Metab Clin NA*. 28: 2; 295-324
- Matthews DR, Hoskes JP, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. 'Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *diabetologia*'. 28: 412-19
- Mose JC. 2001. 'Diagnosis PCO : USG atau Laparoskopi' *Simposium Polistik Ovarium dalam rangka PIT XII POGI*. Juli. Palembang
- Nestler JE. 2008. 'Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome'. *N Engl J Med*; 358: 47–54
- Niranjan A, Tewari SK, Lehry A. 2010. 'Biological activities Of *Kalmegh (A. paniculata* Ness) and its active principles', *Ind. J. Nat. Prod. Res.*, 1;2: 125-135
- Naiyana T. 2002. Effects of *Andrographis paniculata (Burm. F)* Nees on performance, mortality, & coccidiosis in broiler chickens [disertasi]. Gottingen: Georg-August-University Gottingen, Germany
- Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. 2002. 'The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome'. *Trends Endocrinol Metab*. 13: 251–25
- Palmert MR., Gordon CM, Kartashov AI. 2002. 'Screening for Abnormal Glucose Tolerance in Adolescent with Polycystic Ovary Syndrome'. In: Endocrine Care of Special Interest to the Practice of Endocrinology. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 87:3; 1017-1023
- Peters AL. 2000. 'The Clinical Implications of Insulin Resistance'. *The American Journal of Managed Care*, Vol.6: 13; S668-81
- Rohimah. 1997. Identifikasi Flavonoid yang memiliki Antifungal dari Damar (*Hopea mangarawan*) dan *Shorea leptosula* [skripsi]. Bogor : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor
- Riesma Viofica. 2011. <http://riesmaviofica.blogspot.com/2011/10/polycystic-ovary-syndrome-pcos.html>

- Santoso B, Widjiati and Muttaqin DA. 2008. *Jurnal Pengaruh Lama Paparan Androgen terhadap Indeks Resistensi Insulin dan Kadar Asam Lemak Bebas pada Serum Tikus Model Sindroma Ovarium Polikistik*
- Shao J *et al*, 2004. Physical Activity / Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetic Care* 27 (10): 2518- 2539
- Samsulhadi. 2002. 'Obesitas dan Kesehatan Reproduksi Wanita' (Aplikasi Klinis berbasis moleculer) Dalam Tjokroprawiro A, Hendromartono, Sutjahyo Ari, Tandra A. *National Obesity Simposium I*, Hal 75-83
- Subramanian R, Asmawi MZ, Sadikun A. 2008. 'In vitro alpha-glucosidase and alphaamylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide'. *Acta, J. Biochem. Pol.*, 55(2):391-398
- Sriningsih, Adji SW, Sumaryono W, Wibowo AE, Caidir, Firdayani, Kusumaningrum S, Kartakusuma P. 2002. 'Analisa Senyawa Golongan Flavonoid Herba Tempuyung' (*Sonchus arvensis* L), *JSTF*. Hal 21-25
- Salehi M, Bravo-Vera R, Sheik A, Goulier A, Poretsky L. 2004. 'Patogenesis of Polycystic Ovary Syndrome : what is the rule of obesity? *Metabolism*, 35: 358-76
- Speroff L, Glass kase NG. 1999. 'Anovulation and the Polycystic Ovary. In : Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility'. 5th edition. *Williams and Wilkins Baltimore*. USA. pp 421 – 522
- Speroff L FM. 2005. 'Female infertility. In Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility'. 7th ed. *Philadelphialippincott William & Wilkin* pp 1014-67
- Solomon CG. 1999. 'The Epidemiology of Polycystic Ovary Syndrome: Prevalence and Associated Disease Risk'. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, Vol. 28:2; 247-538
- Sherwood, Lauralee . 2001. 'Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem'. Jakarta : EGC
- Syamsuhidayat SS, Hutapea JR. 1991. *Inventaris tanaman obat Indonesia* (1). Badan Pengembangan dan Penelitian Kesehatan. Departemen Kesehatan RI, Jakarta. Pp:54-55.
- Sudiatso S. 2001. *Diktat Pharmakognosy*. Bogor : Jurusan Budidaya Pertanian Fakultas Pertanian, Institut pertanian bogor. Pp : 36-39.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM – *Sponsored Consensus Workshop Group Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long – term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome*. *Fertility and Sterility*. 81:1; 19-25

- Taylor AE. 2000. 'Insulin-Lowering Medications in Polycystic Ovary Syndrome'. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, Vol. 27: 3
- Thatcher SS. What is Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) *News & Article Obgyn.net*. <http://www.obgyn.net/displayarticle.asp/pcos>
- Utami P dan Tim Lentera. 2003. *Tanaman Obat untuk Mengatasi Diabetes Mellitus Cetakan Ketiga*. Yogyakarta: PT. Agromedia
- Wibudi A. 2006. Mekanisme kerja Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) sebagai anti diabetes. [disertasi]. Bogor: Sekolah Pasca Sarjana IPB.
- Wuragil DK. 2006. *Potensi Ekstrak Sambiloto (Andrographis paniculata) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Keberadaan Tumor Nekrosis Faktor Alfa Pada Pankreas Tikus (Rattus norvegicus) Diabetes Hasil Paparan MLD-STZ*. Skripsi Jurusan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Malang: Universitas Brawijaya
- Yeh HC, Futterweit W and Thornton JC. 1987. 'Polycystic ovarian disease : US features in 104 patients'. *Radiology*, 163 : 111-622
- Yulinah E, Sukrasno, Fitri MA. 2011, 'Aktivitas Antidiabetika Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees (Acanthaceae)', *JMS ITB* Vol. 6.