

SKRIPSI

P23
07
07

1695 M.P.

PENGARUH PEMBERIAN SKUALEN TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) DIABETES



OLEH

Totok Muharto
NGANJUK - JAWA TIMUR

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2000

Monofasium glutamat
**PENGARUH PEMBERIAN SKUALEN TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) DIABETES**

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
Pada
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh,

Totok Muharto
NIM. 069111799

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Angela Mariana L. MSi., Drh
Pembimbing Pertama

Soepartono Partosoewignjo, M.S., Drh
Pembimbing Kedua

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik ruang lingkup maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan.

Menyetujui,
Panitia Penguji,

Retno Bijanti M.S., Drh
Ketua

Setyawati Sigit, M.S., Drh
Sekretaris

Djoko Galijono, M.S., Drh
Anggota

Angela Mariana L, M.Si., Drh
Anggota

Soepartono Partosoewignjo, M.S., Drh
Anggota

Surabaya, 12 April 2000
Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Airlangga

Dekan




Dr. Ismudiono, M.S., Drh
NIP. 130 687 297

8.

**PENGARUH PEMBERIAN SKUALEN TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) DIABETES**

Totok Muharto

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk meneliti pengaruh pemberian skualen terhadap penurunan kadar glukosa darah dengan menggunakan hewan percobaan tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes.

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus putih galur Wistar jantan berumur 1,5 – 2 bulan. Hewan percobaan dibagi menjadi tiga perlakuan dan satu kontrol. Semua hewan percobaan dalam penelitian ini diinduksi hiperglikemik dengan cara penyuntikan aloksan sebesar 160 mg/kilogram berat badan. P0 merupakan kontrol diabetes tanpa pemberian skualen. P1 merupakan perlakuan penyuntikan aloksan dan diberikan skualen dosis 0,05 ml/gram berat badan. Selanjutnya P2 perlakuan penyuntikan aloksan dan diberikan skualen dosis 0,10 ml/gram berat badan dan P3 merupakan penyuntikan aloksan dan diberikan skualen dosis 0,15 ml/gram berat badan. Pemberian skualen dilakukan setiap hari sekali dimulai hari ketiga sampai hari ke tujuh. Pengukuran kadar glukosa puasa dilakukan pada hari ke delapan.

Rancangan percobaan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL). Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan analisis ragam yang dilanjutkan dengan uji BNT 1%. Hasil analisis menunjukkan bahwa antara kontrol dengan perlakuan pemberian skualen terdapat perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian skualen dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes.

KATA PENGANTAR

Penyakit *diabetes mellitus* berkaitan dengan insulin yang merupakan hormon penanggung jawab terhadap masuknya glukosa darah ke dalam sel. Ketersediaan insulin dalam jumlah yang cukup, mutlak diperlukan oleh penderita diabetes yang tergantung insulin karena terjadi kerusakan pada kelenjar pankreas sehingga tidak bisa menghasilkan insulin yang cukup.

Melihat kenyataan adanya penyakit *diabetes mellitus* disatu sisi yang cenderung meningkat dan adanya skualeen yang mempunyai potensi untuk menurunkan kadar glukosa darah maka penelitian secara laboratoris telah dilakukan dan dituangkan dalam tulisan ini.

Pada kesempatan ini penulis memanjatkan rasa syukur ke Hadirat Allah dan menyampaikan terima kasih kepada Bapak DR. Ismudiono MS., Drh selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dan terima kasih tak terhingga kepada Ibu A.M. Lusiastuti MSi., Drh selaku pembimbing pertama dan Bapak Soepartono Partosoewignjo MS., Drh selaku pembimbing kedua yang selalu bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan petunjuk kepada penulis.

Kepada Ayah (alm), ibu, kakak, adik dan keponakan yang memberikan dorongan dan semangat. Serta rekan Bambang, Aguk, Kartika, dan Nunuk yang terus menerus memberikan semangat dalam mewujudkan skripsi ini.

Akhirnya penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna. Walaupun demikian, penulis berharap semoga hasil yang dituangkan dalam makalah ini bermanfaat.

Surabaya, Pebruari 2000

Penulis

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Landasan Teori	3
1.4. Tujuan Penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
1.6. Hipotesis Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Skualen.....	6
2.1.1. Asal dan Sejarah Skualen	6
2.1.2. Tinjauan Kimia Skualen	7
2.1.3. Fungsi dan Khasiat Skualen	9
2.1.4. Jenis-jenis Ikan Hiu yang Menghasilkan Skualen	11
2.2. Diabetes Mellitus	12
2.3. Glukosa Darah	13
2.4. Metabolisme Karbohidrat.....	15
2.5. Insulin	17
2.6. Aloksan	19



BAB III. MATERI DAN METODE PENELITIAN	22
3.1. Tempat dan Waktu Penelitian	22
3.2. Bahan dan Materi Penelitian	22
3.2.1. Bahan Penelitian	22
3.2.2. Peralatan Penelitian	22
3.3. Metode Penelitian	23
3.4. Rancangan Penelitian	24
BAB IV. HASIL PENELITIAN	25
BAB V. PEMBAHASAN	27
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	31
6.1. Kesimpulan	31
6.2. Saran	31
RINGKASAN	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	36

DAFTAR TABEL

Tabel :	Halaman
1. Perbandingan Komposisi Skualen dan Skualan.....	8
2. Kandungan Skualen Tubuh Manusia dan Makanan.....	9
3. Kandungan Skualen Berbagai Jenis Ikan Hiu.....	12
4. Rata-rata Dan Simpangan Baku Kadar Glukosa Darah Pada Hari Hari Ke-Delapan Setelah Penyuntikan Aloksan	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Rumus bangun Skualen dan Skualan.....	7
2. Jalan-Jalan Utama Metabolisme Karbohidrat.....	16
3. Struktur Proinsulin	17
4. Struktur Kimia Aloksan	20
✓ 5. Pleksus Vena Optalmika dan Posisi Penusukan Pipet Mikrohematokrit.....	40
✓ 6. Peralatan penelitian yang digunakan	46
✓ 7. Hewan percobaan tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Hari Ke-delapan Setelah Penyuntikan Aloksa dan Pemberian Skualen	35
2. Sidik Ragam Pengaruh Pemberian Skualen Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	36
3. Hasil Uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 1%	37
4. Pengambilan Sampel Darah.....	39
5. Suntikan Intraperitoneal.....	40
6. Cara Pemeriksaan Glukosa Darah	41
7. Perhitungan dan Faktor Konversi Dosis	43

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Masa transisi demografis yang terjadi sebagai akibat keberhasilan upaya menurunkan angka kematian dapat menimbulkan transisi epidemiologis, dimana pola penyakit bergeser dari infeksi akut ke penyakit degeneratif yang menahun (Anonimus,1992a). Pola makan terutama di kota-kota besar telah bergeser dari pola makan tradisional yang banyak mengandung karbohidrat dan serat sayuran, ke pola makan yang mengandung banyak lemak/kolesterol, protein, gula, garam dan sedikit mengandung serat , seperti yang banyak terdapat pada makanan siap santap (*fast food*). Gaya hidup yang tidak sehat inilah yang menyebabkan tingginya angka kejadian penyakit degeneratif, contohnya : penyakit kardiovaskuler, hipertensi, obesitas dan penyakit-penyakit metabolit termasuk *diabetes mellitus* (DM)(Anonimus , 1992b).

Salah satu penyakit degeneratif yang akan mengalami peningkatan sebagai akibat pergeseran perilaku gizi masyarakat adalah *diabetes mellitus*. *Diabetes mellitus* atau penyakit gula adalah suatu penyakit kronik akibat kekurangan hormon insulin. Hal ini akibat pankreas sebagai produsen insulin tidak memproduksi insulin dalam jumlah yang dibutuhkan oleh tubuh, sehingga pembakaran karbohidrat tidak sempurna. Ada dua faktor yang dapat menimbulkan *diabetes mellitus* yaitu obesitas dan keturunan (Tjokroprawiro, 1986 ; Ganong, 1990).

Diabetes dapat dikategorikan dua tipe yaitu : tipe I penderita sangat tergantung pada insulin dari luar dan tipe II penderita tidak tergantung pada insulin dari luar. Untuk tipe I digunakan insulin sebagai obat untuk mengatasinya, untuk tipe II selain insulin digunakan juga OAD (obat anti diabetes oral) (Wilson *et al.*,1989). Obat Anti Diabetes Oral mempunyai sifat khusus dan klasifikasi klinik DM tertentu yang harus dipahami agar penggunaan OAD tepat indikasinya tanpa menimbulkan komplikasi akut dan menahun. Salah indikasi dan penggunaan jangka panjang akan merusak beberapa organ dan mempercepat timbulnya angiopati diabetik di kemudian hari, sedangkan dalam jangka pendek dapat menimbulkan hipoglikemi (Tjokroprawiro, 1986 ; Nair *et al.*,1991). Untuk pengobatan diabetes tipe II yang belum parah dapat diatasi dengan pengelolaan yang baik melalui diit yaitu pengaturan zat-zat makanan potensial yang dibutuhkan oleh tubuh (Tjokroprawiro, 1986).

Selain OAD (obat anti diabetes oral), makanan juga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Salah satu jenis makanan yang dipercaya dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah skualen. Skualen dapat menyembuhkan hepatitis, kanker, luka, menambah daya tahan tubuh dan meningkatkan gairah hidup (Budiarso, 1993). Skualen diproduksi dari hati ikan hiu karang yang banyak terdapat di perairan Indonesia. Skualen juga dapat ditemukan dalam minyak zaitun (*olive oil*), apokat dan terung. Dalam keadaan murni atau hampir murni senyawa ini berupa cairan jernih yang tidak larut air, sedikit larut alkohol dan larut dalam lemak. Meskipun berbentuk cairan seperti minyak, skualen bukan merupakan minyak yang sebenarnya karena secara kimiawi tidak memiliki gugus hidroksil (-COOH)(Budiarso, 1993 ; Susanto

dan Wibowo, 1995). Skualen juga terdapat di dalam tubuh manusia dan tersebar di semua organ tubuh dan jaringan serta mempunyai sifat yang serbaguna. Di dalam hati, skualen digunakan sebagai salah satu bahan baku pembuatan kolesterol dan steroid. Kolesterol memegang peranan penting dalam proses metabolisme dan juga bisa diproses menjadi hormon. Sedangkan dari steroid dapat juga dibuat hormon. Skualen juga dapat memperbaiki kelenjar pankreas yang rusak, sehingga merangsang pembentukan insulin yang mempunyai peranan dalam penyembuhan hiperglikemi (Budiarso, 1993).

1.2 Perumusan Masalah

Melihat uraian yang ada timbul permasalahan sebagai berikut :

Apakah pemberian skualen dapat menurunkan kadar glukosa darah hewan percobaan dengan penambahan aloksan sebagai bahan penginduksi diabetes ?

1.3 Landasan Teori

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit gangguan metabolisme yang ditandai oleh tingginya kadar glukosa darah penderita. Gejala umum penyakit ini adalah penderita banyak minum (polidipsia), banyak makan (polifagia) dan banyak kencing (poliuria) dengan keadaan tubuh yang kurang tenaga. Bila keadaan tidak terawat penderita dapat mengalami koma hiperglikemia, gangguan visual, gagal ginjal, penyakit kardiovaskuler (Frei *et al*, 1985).

Penyakit *diabetes mellitus* berkaitan dengan insulin yang merupakan hormon penanggung jawab terhadap masuknya glukosa darah ke dalam sel. Ketersediaan insulin dalam jumlah cukup mutlak diperlukan oleh penderita *diabetes mellitus* yang tergantung insulin. Penderita *diabetes mellitus* yang tergantung insulin mengalami kerusakan pada kelenjar pankreas sehingga tidak bisa menghasilkan insulin dalam jumlah cukup (Tarui *et al*, 1989).

Skualen sebagai makanan kesehatan telah dipercaya dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit salah satunya *diabetes mellitus* dan skualen ini dapat memperbaiki dan memperkuat kelenjar pankreas juga membantu produksi insulin (Aninomus, 1996).

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian skualen dalam menurunkan hiperglikemia pada hewan percobaan tikus putih (*Ratus norvegicus*) diabetes.

1.5 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan sebagai alternatif pengobatan hiperglikemia mengingat khasiat skualen yang banyak serta menambah informasi skualen yang masih tergolong baru di Indonesia.

1.6 Hipotesis

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas dapat disusun hipotesis sebagai berikut:

Pemberian skualen berbagai dosis dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang menderita diabetes

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Skualen

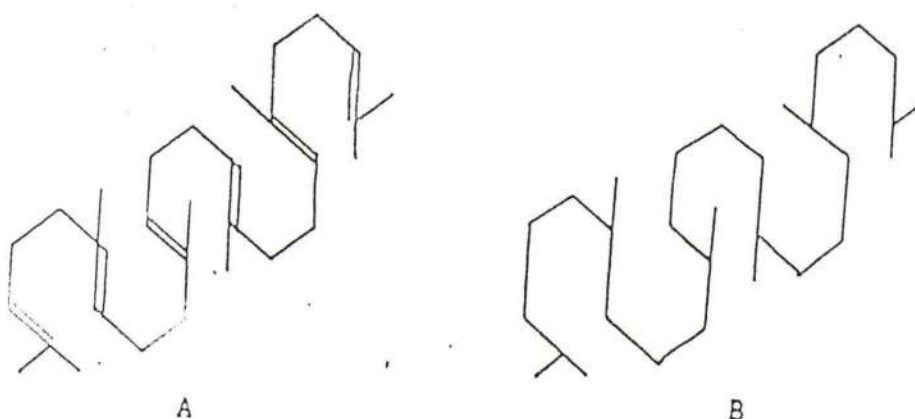
2.1.1 Asal dan Sejarah Skualen.

Skualen merupakan bahan makanan alami yang diekstrak dari hati ikan hiu jenis hiu botol (*Centrophorus atromarginatus*). Hiu ini tergolong langka dan terkecil dengan panjang tubuh 1,5 m dan berat 50 kg. Berat hatinya 40 % dari total berat tubuh. Hidup di lingkungan dengan kedalaman 300-1000 m di bawah permukaan laut yang tidak terjangkau sinar matahari, kekurangan oksigen, tekanan air yang sangat tinggi (Budiarso, 1990 ; Susanto dan Wibowo, 1995). Khasiat skualen pertama kali dikenal para nelayan di teluk Suruga, Jepang. Skualen dikenal sebagai obat penangkal letih, lesu, masuk angin, pencegah kulit dari sengatan matahari .Tahun 1906 Dr. Mitsumuru Tsujimoto menemukan minyak dari ekstrak hati ikan hiu *Butato aizane* dan menamakan skualen. Pada tahun 1931 Dr. Kora dari Universitas Zurich menemukan struktur kimia skualen (Budiarso, 1992).

Anonimus (1996), menemukan potensi skualen untuk pengobatan TBC, penyakit kulit, luka bakar, penyakit lambung dan usus, penyakit hati . Skualen dapat meningkatkan daya tahan tubuh karena mengaktifkan sel-sel imunologi dari sumsum tulang, kelenjar limfe, kelenjar adrenal, sel limfosit T, sel limfosit B dan makrofag.

2.1.2 Tinjauan Kimiawi Skualen

Rumus kimia skualen adalah $C_{30}H_{50}$ dengan enam buah ikatan ganda. Berwarna bening kekuningan. Berat jenis 0,8595. Titik didih 2 mm/Hg 240-266°C dan titik beku -70°C. Ikatan tak jenuh yang dimiliki skualen mengakibatkan senyawa ini dapat diadisi oleh hidrogen dan halogen. Adisi hidrogen menghasilkan skualan atau perhidroskualen yang mempunyai rumus kimia $C_{30}H_{62}$ yang keenam ikatan ganda telah diisi oleh 12 atom H, artinya skualan adalah skualen yang telah mengalami proses hidrogenasi (Windholz,1983).



Gambar 1: A. Rumus Bangun Skualen

B. Rumus Bangun Skualan

Skualen adalah senyawa hidrokarbon jenuh. Sifat skualen adalah stabil, tidak mudah dioksidasi sehingga tidak bisa menjadi tengik. Reaksi kimia yang terjadi : $C_{30}H_{50} + 6H_2O \rightarrow C_{30}H_{62} + 3O_2$. Perbedaan skualen dan skualan (Budiarso, 1993) disajikan dalam Tabel 1. sebagai berikut :

Tabel 1. Perbandingan Komposisi Skualen dan Skualan

Keterangan	Skualen	Skualan
Rumus kimia	C ₃₀ H ₅₀	C ₃₀ H ₆₂
Warna	Bening kekuningan	Bening jernih
Berat jenis	0,8595	0,8115
Indeks refraksi	1,4965	1,4515
Titik beku	- 70 C	- 60 C
Angka Yodium	377,5	0

Sumber : Budiarso (1993).

Skualen tidak membeku di bawah 0°C, berbentuk pipih, dan mudah menembus ke seluruh tubuh. Dalam keadaan normal dan sehat tubuh memproduksi skualen (Anonimus,1996).

Banyaknya kandungan skualen dalam tubuh manusia dan makanan disajikan dalam Tabel.2

Tabel 2. Kandungan Skualen Tubuh Manusia dan Makanan

Tubuh Manusia	mg/ 1 gram	Makanan	mg/ 1 gram
Lemak bawah kulit	0,3	Minyak zaitun	6,8
Lemak perut	0,159	Buah apokat	0,044
Kulit	0,1484	Buah terong	0,024
Kelenjar Pankreas	0,0299	Daging ayam	0,0364
Hati	0,288	Keju parmezan	0,0955
Kantung empedu	0,0091	Daging ikan tuna	0,094

Sumber : Budiarmo (1993).

2.1.3 Fungsi dan Khasiat Skualen

Fungsi dan khasiat skualen antara lain sebagai :

1. Penguat dan penambah gairah hidup

Skualen merupakan bahan baku pembuatan kolesterol dan steroid. Kolesterol penting dalam proses metabolisme dan bila diaktifkan dapat membentuk vitamin D untuk menyempurnakan pertumbuhan dan perkembangan tulang. Kolesterol juga dapat diproses menjadi hormon-hormon steroid antara lain estrogen dan testosteron.

2. Penguat fungsi dan penyembuh penyakit hati

Khasiat ini telah dicoba di rumah sakit Fukuota dan rumah sakit nasional Jepang. Skualen mampu menurunkan SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) dan SGOT (*Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase*).

3. Berkhasiat untuk penyakit kencing manis

Skualen merupakan bahan baku pembuatan hormon, dalam hal ini untuk pembuatan insulin. Skualen juga mampu memperkuat dan memperbaiki kelenjar pankreas juga membantu memproduksi hormon insulin.

4. Meningkatkan daya tahan tubuh

Skualen terdiri dari polimer isoprene, terpen dan triterpen. Senyawa ini sebagai *interferon inducer*. Interferon meningkatkan jumlah maupun aktivitas sel dalam sumsum tulang, kelenjar getah bening, hati dan usus. Jenis sel yang ditingkatkan kemampuannya adalah limfosit T, limfosit B dan makrofag

5. Penyembuh luka

Skualen akan bereaksi dengan tubuh membentuk ozon. Ozon akan terurai menjadi O_n (nasendi) dan O_2 . Nasendi adalah pembunuh kuman dan oksigen yang terbentuk dapat meningkatkan metabolisme sel yang bersangkutan. Oksigen juga mengoksidasi asam laktat dan CO_2 , sehingga skualen dapat menghilangkan letih dan lesu.

6. Sebagai pelembab, pelicin kulit

Selain khasiat-khasiat diatas skualen juga dapat menyembuhkan kanker. Penyebab kanker adalah segala macam bahan yang menghabiskan oksigen tubuh. Sedangkan skualen adalah pensuplai oksigen dan memperlancar metabolisme tubuh. Dengan demikian jaringan kanker yang miskin oksigen akan dinetralisir oleh oksigen dari skualen (Budiarso, 1993; Susanto dan Wibowo , 1995).

2.1.4 Jenis-jenis ikan hiu yang menghasilkan skualen

Ikan hiu mudah dikenal karena adanya beberapa perbedaan utama dengan ikan lain. Bentuk tubuh yang panjang membulat dengan sirip tegak pada punggung merupakan salah satu cirinya selain gigi runcing pada mulutnya. Bentuk mulut ikan hiu tidak simetris, bagian atas lebih menonjol dibandingkan dengan bagian bawah. Bagian atas mulut tersebut dapat ditemukan lubang hidung, dan dibelakangnya ada sepasang mata. Insang yang dimiliki tidak tertutup, hanya merupakan beberapa celah saja dengan jumlah lima, enam atau tujuh buah. Ekor bagian atas lebih panjang dari bagian bawah. Alat kelamin jantan terdapat di dekat sirip anus berupa sebuah tonjolan alat kelamin (*clasper*)(Compagno,1984).

Jenis ikan hiu tidak semua menghasilkan skualen. Jenis ikan hiu yang banyak kandungan skualennya berasal dari famili *squalidae* yang banyak ditemukan di perairan Indonesia antara lain hiu botol dari jenis karang (*Centrophorus squamosus*), hiu botol jenis kadut spesies *Hexantus sp*, *Centroporus uyato* (Susanto dan Wibowo, 1995).

Tabel 3. Kandungan Skualen Berbagai Jenis Ikan Hiu

Jenis ikan Hiu	% Skualen dalam tubuh
<i>Centrophorus atromarginatus</i>	80–85
<i>Water crocodile</i>	71,8
<i>Morimi shark</i>	79,4
<i>Tirimizu crocodile</i>	65,9
<i>C. astromarginatus (Eropa)</i>	58,3
<i>Kiku shark</i>	53,2
<i>Cencrocymnus ownstomi (Asia)</i>	39,2
<i>Kinbe shark</i>	30,3
<i>Delatias nebulosa</i>	26,0
<i>Centrorhinus maximus</i>	35,6
<i>Komani shark</i>	24,3
<i>C. ownstoni (Eropa)</i>	19,5
<i>Biwato shark</i>	13,5
<i>Kuroko shark</i>	7,0

Sumber : Susanto dan Wibowo (1995).

2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu sindroma klinik yang ditandai oleh hiperglikemia yang kronik. *Diabetes mellitus* ini merupakan penyakit kronik yang pada tingkat tak terkontrol menimbulkan gangguan proses metabolisme akibat kekurangan hormon insulin. *Diabetes mellitus* merupakan masalah kesehatan yang serius dan hanya dapat disembuhkan dengan pendekatan farmakologi. Secara garis besar, DM terdiri dari dua tipe yaitu tipe I, dimana penderita tergantung pada injeksi

insulin (*insulin dependent diabetes mellitus*) karena sel beta pankreas dari Pulau Langerhans yang secara normal mensekresi insulin mengalami kerusakan. Salah satu penyebab DM ini adalah infeksi Virus Coxsackie B. *Diabetes mellitus* tipe II adalah diabetes yang penderitanya tidak tergantung pada insulin (*non insulin dependent diabetes mellitus*) yang sering terjadi pada orang dewasa yang disebabkan kegemukan (Tjokroprawiro, 1991).

Macam variasi pengobatan yang diberikan untuk DM di Poli Endokrinologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya berkisar pada tablet OAD 70,3 %, insulin 15 % dan diit saja 14,7 %. Terapi menggunakan diit ini bertujuan :

- a. Mencapai berat badan ideal dan terus mempertahankannya dengan catatan pada anak-anak mencapai pertumbuhan dan perkembangan yang normal.
- b. Menimbulkan perasaan sehat dan nyaman dengan tercapainya kondisi normoglikemia, normolipidemia dan aglukosuria.

Pada umumnya kebutuhan zat-zat gizi pada penderita DM sama dengan orang normal. Perbedaannya terletak pada penderita DM tidak menggunakan karbohidrat secara efisien, karena jumlah insulin yang tidak memungkinkan (Tjokroprawiro, 1986).

2.3 Glukosa Darah

Glukosa termasuk karbohidrat golongan monosakarida yang mengandung enam atom karbon (heksose), mempunyai rumus bangun kimia $C_6H_{12}O_6$. Glukosa

ini merupakan sumber energi utama untuk metabolisme dalam sel, oleh karena itu sangat berperan bagi kelangsungan hidup suatu makhluk hidup. Kadar glukosa yang terlalu rendah atau terlalu tinggi dalam darah akan dapat menyebabkan ketidakseimbangan fungsi fisiologis dalam tubuh (Wilson *et al*, 1989).

Martin (1987), menyatakan glukosa darah berasal dari berbagai sumber antara lain :

a. Karbohidrat makanan

Glukosa merupakan hasil akhir pencernaan karbohidrat disamping fruktosa dan galaktosa. Porsi glukosa rata-rata 80 % dari keseluruhan, bahkan setelah penyerapan dari saluran pencernaan sebagian fruktosa dan hampir seluruh galaktosa dengan segera diubah menjadi glukosa, sehingga paling sedikit 90-95 % dari seluruh monosakarida yang beredar dalam darah merupakan hasil perubahan akhir dari glukosa.

b. Glikogen

Sumber glukosa darah diperoleh dari glikogen melalui proses glikogenolisis yaitu pemecahan glikogen untuk menghasilkan glukosa kembali dalam sel. Hormon yang berpengaruh adalah epinefrin dan glukagon.

c. Dari berbagai senyawa glukogenik yang mengalami glukoneogenesis (sumber selain karbohidrat).

Glukoneogenesis adalah pembentukan glukosa dari asam amino dan gliserol. Hampir 60 % asam amino dalam protein tubuh dapat diubah dengan mudah menjadi glukosa. Proses ini dibawah pengaruh hormon tiroksin dan kortikotropin.

Rangsangan untuk meningkatkan kecepatan glukoneogenesis terjadi bila simpanan karbohidrat dalam sel berkurang serta glukosa darah turun dibawah normal.

Pada pustaka disebutkan bahwa kadar glukosa darah basal pada tikus adalah 60 – 100 mg/100 ml (Loeb and Quimby, 1989).

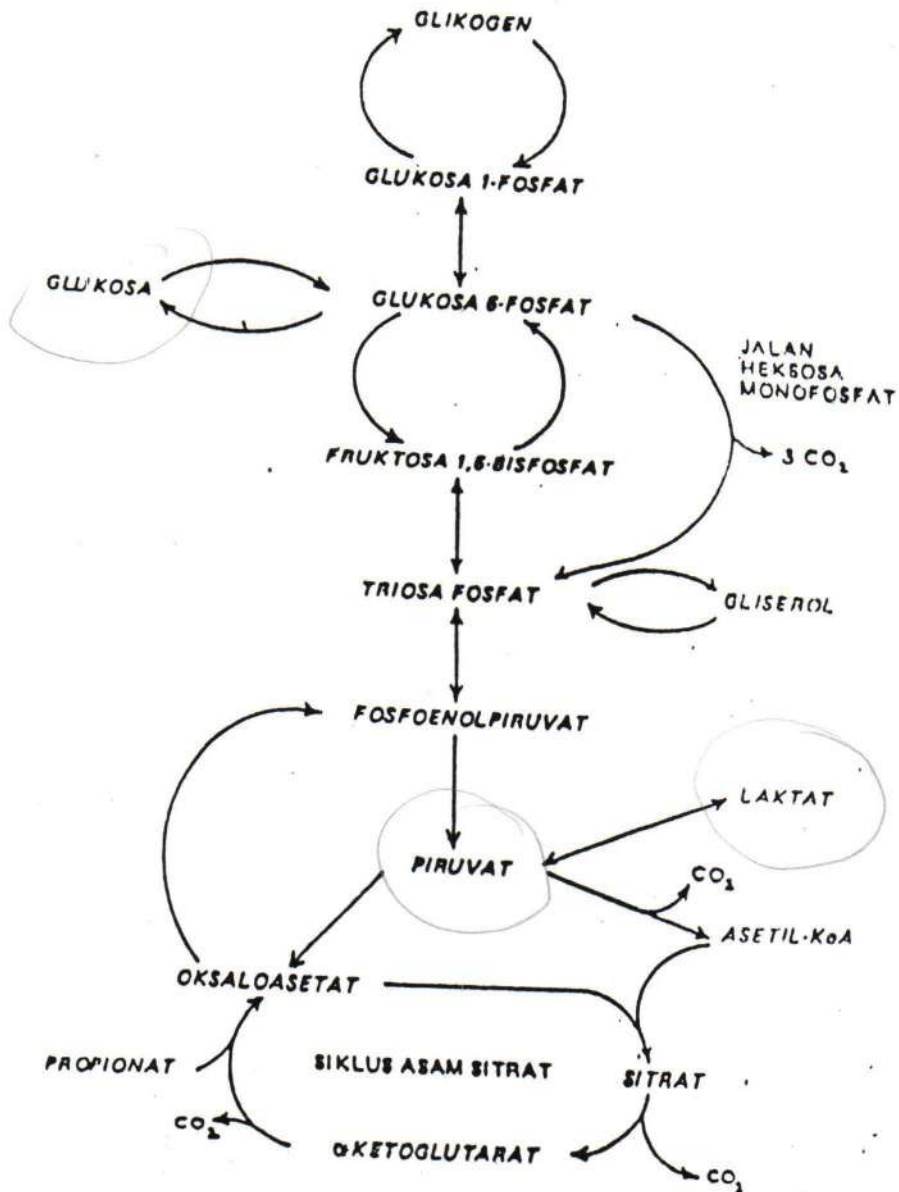
2.4. Metabolisme Karbohidrat

Fungsi utama karbohidrat dalam metabolisme adalah sebagai bahan bakar untuk oksidasi dan menyediakan energi untuk proses metabolik lain. Dalam peran ini, karbohidrat dipergunakan oleh sel terutama dalam bentuk glukosa.

Metabolisme karbohidrat pada manusia dan pada binatang mamalia adalah sama (Martin, 1987) yaitu terdiri dari :

1. Glikolisis : Oksidasi glukosa atau glikogen menjadi piruvat atau laktat melalui jalan Emden-Meyerhof.
2. Glikogenesis : sintesis glikogen dari glukosa.
3. Glikogenolisis : Pemecahan glikogen. Glukosa adalah hasil akhir utama glikogenolisis dalam hati, dan piruvat serta laktat adalah hasil utama dalam otot.
4. Oksidasi piruvat menjadi asetil-KoA : ini merupakan langkah penting sebelum masuknya produk glikolisis ke dalam siklus asam sitrat yang merupakan jalan akhir bersama untuk oksidasi karbohidrat, lemak, dan protein.
5. Heksosa Monophosphat Shunt = jalan pentosa phosphat : jalan lain selain jalan Emden-Meyerhof untuk oksidasi glukosa. Fungsi utamanya adalah sintesis perantara penting seperti NADPH dan ribosa.

6. Glukoneogenesis : pembentukan glukosa atau glikogen dari sumber bukan karbohidrat. Jalan yang terlihat dalam glukoneogenesis terutama siklus asam sitrat. Substrat utama untuk glukoneogenesis adalah asam amino glukogenik, laktat, gliserol dan pada hewan memamah biak , propionat.

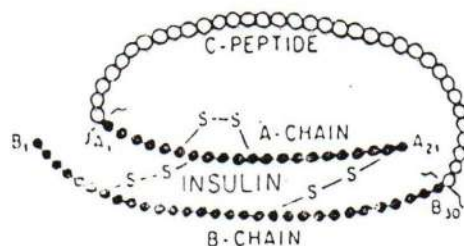


Gambar 2. Jalan-jalan utama metabolisme karbohidrat

2.5. Insulin

Insulin adalah hasil produksi utama kelenjar endokrin pankreas yang disintesis oleh sel beta kelenjar pankreas. Insulin merupakan hormon anabolik yang bekerja pada bermacam-macam jaringan, termasuk hati, lemak, otot dan mempunyai peranan penting dalam metabolisme karbohidrat, protein dan lemak (Katzung, 1984).

Insulin merupakan sebuah protein kecil dengan berat molekul mendekati 6000, yang terdiri dari dua rantai asam amino (rantai A dan rantai B) yang dihubungkan dengan jembatan disulfida. Rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B terdiri dari 30 asam amino seperti tampak pada Gambar 2. (Mayers *et al*, 1974; Kaneko and Cornelius, 1989).



Gambar 2. Proinsulin (Kaneko, 1989).

Prekursor hormon insulin adalah preproinsulin. Preproinsulin ini mengalami pemecahan menjadi proinsulin yang selanjutnya disimpan dalam granula dan akan mengalami hidrolisa oleh enzim proteolitik yang berasal dari lisosom untuk menjadi insulin dan peptida C (*connecting peptide*). Peptida C ini mengandung 31 residu asam amino dan mempunyai sekitar 10 % aktivitas biologik insulin. (Soetowo, 1986; Ganong, 1990).

Sekresi insulin dalam darah diatur oleh berbagai faktor yaitu jumlah makanan yang masuk, hormon-hormon saluran cerna, hormon-hormon lain dan susunan saraf (susunan saraf otonom maupun susunan saraf pusat). Kadar glukosa darah adalah faktor utama yang mempengaruhi sekresi insulin, bila keadaan ini naik misalnya pada waktu sesudah makan, sel-sel beta akan terangsang untuk mengeluarkan insulinnya. Isomer-isomer glukosa (seperti manosa dan fruktosa misalnya dalam buah-buahan dan madu), makanan yang kaya protein atau asam amino (terutama leusin dan arginin), asam lemak dan badan-badan keton akan menstimulir produksi insulin. Pemberian oral glukosa lebih kuat merangsang sekresi insulin daripada pemberian intravena. Hal ini disebabkan pada pemberian peroral glukosa dapat merangsang pengeluaran atau sekresi hormon-hormon intestinal seperti sekretin, gastrin, pankreosimin dan glukagon. Hormon-hormon ini dapat merangsang sel-sel beta secara langsung untuk mensekresi insulin. Disamping itu beberapa antagonis insulin seperti glukagon, somatotropin dan glukokortikoid yang mempersulit kerja insulin, mendorong sekresi insulin pula; sedangkan epinefrin dan norefinefrin akan menghambat produksinya. Sehubungan dengan hal itu perangsangan reseptor adrenergik alfa pada latihan fisik atau jasmani dan peningkatan aktivitas simpatik pada keadaan patologis misalnya pembedahan, luka bakar, hipotermia dan hipoksia akan disertai hiposekresi insulin (Granner, 1985; Handoko dan Suharto, 1987).

Di dalam darah insulin tidak terikat oleh protein plasma, oleh karena itu waktu paruh hormon ini pendek yaitu kurang tiga sampai lima menit pada keadaan normal. Metabolisme insulin ini terutama dilakukan di hati, ginjal dan plasenta.

Sekitar 50% sekresi insulin didegradasi di hati sebelum masuk ke sirkulasi sistemik (Nelson, 1984; Granner, 1985).

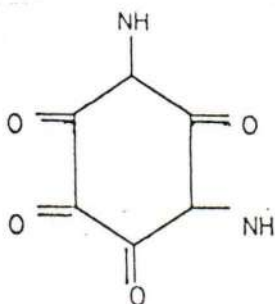
Insulin bekerja pada target organ melalui reseptor protein spesifik yang terdapat pada membran sel, berupa struktur-struktur asam amino kompleks atau suatu glikoprotein yang spesifik dengan berat molekul 300.000. Oleh karena itu efek insulin terhadap fungsi sel tergantung pada jumlah reseptor insulin dan afinitas reseptor tersebut terhadap insulin. Jumlah reseptor ini berkurang pada obesitas dan akromegali, dan afinitas reseptor berkurang pada kelebihan glukokortikoid (Tan dan Kirana, 1986; Ganong, 1990).

Sebenarnya insulin berpengaruh pada tiap organ tubuh, tetapi yang utama pada tiga target organ yaitu hati, otot dan sel-sel lemak. Aktifitas insulin yang utama adalah mengatur penggunaan glukosa oleh sel sebagai sumber energi, yaitu dengan melancarkan pelintasan glukosa melalui membran sel dan resorbsinya ke dalam sel. Efek lainnya adalah menstimulasi glikogenesis, lipogenesis dan sintesis protein, serta menghambat glikogenolisis, glukoneogenesis, ketogenesis, lipolisis dan katabolisme protein (Nelson, 1984).

2.6. Aloksan

Aloksan (2,4,5,6 tetraoksipirimidin) merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan percobaan. Pertama kali ditemukan oleh Dunn, Sheehan, Letchie pada tahun 1943 (Wahed *et al*, 1963). Aloksan dapat menyebabkan nekrosis sel beta kelenjar pankreas, defisiensi insulin dan *diabetes*

mellitus maka bahan kimia ini digunakan secara luas untuk menghasilkan efek diabetes secara eksperimental (Frei *et al*, 1985).



Gambar 3. Struktur kimia aloksan (2,4,5,6 tetraoksipirimidin) (Wahed *et al*, 1963).

Efek diabetogenik akan tampak setelah hari kedua dan dapat bertahan sampai dua minggu pertama dan setelah itu kadar glukosa darah kembali ke kadar normalnya. (Wahed *et al*, 1963).

Penelitian tentang mekanisme kerja aloksan yang dilakukan secara *invitro* menunjukkan bahwa aloksan menghambat aktifitas Calmodulin, yang berperan dalam transport ion Ca sel (Colca *et al*, 1983).

Kalsium (Ca) sangat diperlukan untuk memulai sejumlah proses seluler yang meliputi kontraksi sel, sekresi *neurotransmitter* dan hormon serta sel syaraf. Calmodulin merupakan protein pengikat ion Ca yang berperan sebagai aktivator agar sejumlah tertentu ion Ca berada dalam sel. Akibat hambatan aktivitas Calmodulin ini, sekresi insulin juga terhambat (Coulson, 1988).

Perusakan sel beta pankreas secara selektif oleh aloksan belum begitu banyak diketahui. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara *invitro* menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion Ca dari mitokondria yang

mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion Ca dari mitokondria mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Frei *et al*, 1985).

BAB III

MATERI DAN METODE PENELITIAN

3.1. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini berlangsung mulai pada tanggal 28 Juli sampai dengan 15 Agustus 1997. Tahap adaptasi selama tujuh hari dilakukan di Kandang Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, sedangkan pemeriksaan darah dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.

3.2. Bahan dan Materi Penelitian

3.2.1. Bahan Penelitian

Hewan yang digunakan adalah 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) berumur tiga bulan dengan berat 100 - 150 gram yang diperoleh dari Unit Pengembangbiakan Hewan Percobaan (UPHP) Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

Skualen yang digunakan produksi P.T Citra Hiu Indonesia, sedang aloksan produksi dari Sigma Amerika Serikat. Pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan alat spektrofotometer.

3.2.2 Peralatan Penelitian

Penelitian ini menggunakan empat buah kandang percobaan yang terbuat dari bak plastik dengan penutup anyaman kawat. Pipet mikrohematokrit berlapiskan

heparin digunakan sebagai alat pengambil sampel darah (lampiran 4). Alat-alat penelitian lain adalah alat suntik dan jarum suntik sekali pakai berukuran 1 ml dan 2,5 ml, timbangan berat badan tikus, timbangan analitik sartorius, gelas ukur untuk membuat larutan aloksan, larutan NaCl fisiologis.

3.3. Metode Penelitian

Pada tahap ini hewan percobaan diadaptasikan dalam kondisi yang sama selama tujuh hari, dengan diberi makan serta minum secara bebas (*ad libitum*). Kemudian 24 ekor hewan percobaan dibagi ke dalam tiga perlakuan dan satu kontrol secara acak. Masing-masing perlakuan, termasuk kontrol terdiri atas enam ekor tikus putih kemudian dilakukan pemilihan secara acak untuk menentukan kelompok perlakuan yaitu :

Kelompok kontrol (PO) : diberikan penyuntikan aloksan.

Kelompok perlakuan I (P1) : disuntik aloksan, mulai hari ketiga sampai hari ketujuh diberikan skualen dosis 1 (0,05 ml / gram bb).

Kelompok perlakuan II (P2): disuntik aloksan,mulai hari ketiga sampai hari ketujuh diberikan skualen dosis 2 (0,10 ml / gram bb).

Kelompok perlakuan III (P3): disuntik aloksan, mulai hari ketiga sampai ketujuh diberikan skualen dosis 3 (0,15 ml/ gram bb).

Induksi hiperglikemi menggunakan aloksan 160 mg/kg bb dengan cara penyuntikan intraperitoneal (lampiran 5) yang dilarutkan dalam NaCl fisiologis (0,9 persen) dengan konsentrasi larutan 1,6 persen b/v (Prabowo,1997).

Dosis skualen yang diberikan, dikonversikan dari manusia ke tikus putih sebesar 0,018 (Ghosh,1971) yaitu skualen yang dikonsumsi oleh manusia setiap hari sebanyak satu sampai tiga sendok (5cc - 15cc)(lampiran 7). Pemberian skualen dilakukan mulai hari ketiga sampai hari ketujuh secara per oral dengan menggunakan jarum berukuran 15/16 G dan ujung jarum ditumpulkan dengan solder perak. Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke delapan dan sebelumnya hewan percobaan dipuaskan (16-20 jam). Cara pengumpulan sampel darah yang digunakan dalam penelitian ini dengan bantuan pipet mikrohematokrit melalui ujung pleksus vena optalmika (Riley *et al*, 1960).

3.4 Rancangan Percobaan

Data yang terkumpul disusun dalam bentuk tabel dan diolah dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yaitu dengan uji F. Apabila terdapat perbedaan yang nyata maka dilanjutkan dengan uji BNT (Kusriningrum,1990).

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil pemeriksaan glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes yang dibagi dalam satu kelompok kontrol (P0) dan tiga kelompok perlakuan (P1, P2 dan P3) didapatkan hasil rata-rata kadar glukosa darah seperti tercantum pada Tabel 4 berikut :

Tabel 4. Rata-rata dan simpangan baku kadar glukosa darah pada hari ke delapan setelah penyuntikan aloksan dan pemberian skualen.

Kelompok Perlakuan	Rata-rata kadar glukosa darah (mg / 100 ml)
P0	127,61 ± 14,89 ^a
P1	90,44 ± 10,65 ^b
P2	78,24 ± 5,39 ^b
P3	76,38 ± 6,75 ^b

Keterangan : P0 = Kontrol (diabetes tanpa mendapatkan perlakuan skualen).

P1 = Diabetes mendapatkan perlakuan skualen 0,05 ml/gram bb.

P2 = Diabetes mendapatkan perlakuan skualen 0,10 ml/gram bb.

P3 = Diabetes mendapatkan perlakuan skualen 0,15 ml/gram bb.

Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$).

Hasil perhitungan statistik didapatkan F hitung ($33,14$) lebih besar dari F tabel ($3,10$) pada taraf signifikan 5 % dan lebih besar dari F tabel ($4,94$) pada taraf signifikan 1 %. Hasil dari pengolahan data tersebut (Lampiran 1) dapat disimpulkan bahwa diantara keempat kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$). Analisis statistik ini dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil taraf 1 %

(BNT 1%) terdapat pada Lampiran 2. Hasil uji BNT 1 % menunjukkan bahwa perlakuan yang menghasilkan kadar glukosa darah tertinggi adalah perlakuan diabetes tanpa skualen (kontrol). Kadar glukosa darah terendah terdapat pada perlakuan diabetes dengan skualen dosis 3 (0,15 ml/gram berat badan) tetapi tidak berbeda nyata dengan perlakuan diabetes dengan pemberian skualen dosis 1 (0,05 ml/ gram berat badan) dan dosis 2 (0,10 ml/ gram berat badan).

BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian pengaruh pemberian skualen terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih sebagai hewan percobaan yang dibuat diabetes dengan menggunakan bahan kimia aloksan sebagai penginduksi diabetes, diperoleh hasil rata-rata kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus novergicus*) pada kontrol sebesar $127,61 \pm 14,89$ mg /100 ml, perlakuan pertama $90,44 \pm 10,65$ mg/100 ml, perlakuan kedua $78,23 \pm 5,39$ mg / 100 ml, perlakuan ketiga $76,38 \pm 6,75$ mg/100 ml..

Kadar glukosa darah normal pada tikus adalah 60-100 mg/100 ml (Loeb and Quimby, 1989). Hal ini tampak bahwa kelompok kontrol menunjukkan kadar glukosa darah yang tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Kadar glukosa yang tinggi pada kelompok kontrol menunjukkan tikus tersebut menderita *diabetes mellitus*. Berbeda dengan kelompok perlakuan yang rata-rata kadar glukosa darahnya masih dalam batas normal.

Hasil analisis statistik dengan menggunakan uji F, terhadap data yang diperoleh, diketahui bahwa penurunan kadar glukosa darah antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$). Setelah dilakukan uji BNT 1 % didapatkan kadar glukosa tertinggi pada kontrol (P0) dan kadar glukosa terendah terdapat pada perlakuan dosis 3 (P3), tetapi tidak berbeda nyata dengan perlakuan dosis 2 (P2) dan dosis 1 (P1). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian skualen dosis 1 sudah mampu menurunkan kadar glukosa darah.

Aloksan (2,4,5,6 tetraoksipirimidin) merupakan bahan kimia yang strukturnya mirip D-glukosa (Colca *et al*, 1983) dan mempunyai efek meningkatkan kadar glukosa darah dengan cara merusak selektif dari sel beta Langerhans kelenjar pankreas.

Aloksan merupakan oksida lemah dan direduksi asam dialurat (5 - OH asam barbiturat) oleh thiol. Asam dialurat menghasilkan radikal bebas akibat auto oksidasi aloksan dengan O_2 . Proses auto oksidasi aloksan disertai dengan terbentuknya radikal superoksid (O_2^{\bullet}) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) . Radikal hidroksil (OH^{\bullet}) yang sangat reaktif terbentuk dari reaksi Haber – Weiss



dan reaksi Fenton:



Radikal hidroksil (OH^{\bullet}) yang sangat reaktif inilah yang berperan terhadap kerusakan sel beta (Uchigata *et al*, 1982; Frei *et al*, 1985).

Kerusakan sel beta pulau Langerhan berakibat berkurangnya ketersediaan proinsulin. Apabila proinsulin berkurang, maka ketersediaan insulin juga akan berkurang hal ini disebabkan proinsulin merupakan prekursor dari insulin. Insulin memegang peranan dalam membantu tranport glukosa darah kedalam sel. Insulin bekerja pada sistem membran sel , sehingga membantu glukosa yang ada dalam sirkulasi darah masuk ke dalam sel (Nagabhushanam *et al*, 1983).

Prabowo (1997), menyatakan bahwa terjadi penurunan jumlah sel kelenjar pankreas dengan tingginya kadar glukosa darah. Jumlah sel beta kurang lebih 75 persen dari total sel pulau Langerhans (Katzung,1984). Penurunan jumlah sel pulau Langerhans otomatis juga merupakan penurunan sel beta. Dilain pihak sel alfa menunjukkan ketahanan yang lebih tinggi terhadap proses perusakan (Tarui *et al*,1989).

Kerusakan sel beta menyebabkan menurunnya jumlah sel di pulau Langerhans. Sebagai akibatnya bila jumlah sel beta di pulau Langerhans menurun, sekresi insulin juga akan menurun. Hal ini mengakibatkan proses hemostasis glukosa darah terganggu. Penyerapan glukosa darah ke dalam sel berkurang karena ketidakhadiran pembantu masuknya glukosa darah ke dalam sel. Glukosa dalam darah meningkat, sedangkan sel kekurangan glukosa sebagai sumber energi. Keadaan ini lazim disebut *diabetes mellitus* yang tergantung insulin (IDDM= *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*).

Pada tipe IDDM, penderita tergantung pada injeksi insulin karena sel beta pankreas pulau Langerhans yang secara normal mensekresi insulin mengalami kerusakan (Tjokroprawiro, 1991).

Skualen dalam tubuh dengan cepat akan bereaksi dengan cairan tubuh yakni H₂O membentuk skualan dan oksigen seperti yang tampak pada rumus reaksi dibawah ini :



Dari hasil reaksi ini tampak skualan mendapat tambahan ekstra 3 molekul oksigen. Oksigen inilah yang akan menyembuhkan segala gejala nyeri dan penyakit penyakit seperti yang dikemukakan dalam teori DR. Ryosuke Yokota yaitu : *Oxygen Shortage to Cause All Diseases* (segala macam penyakit adalah akibat kekurangan oksigen)(Budiartsoo, 1993). Skualan berperan sebagai sumber dan pemasok oksigen bagi semua jaringan tubuh kita, maka jaringan yang nyeri akibat kekurangan oksigen akan segera sembuh bila skualan dalam tubuh tersedia cukup. Skualan mudah terabsorpsi dan didalam tubuh yang menderita hiperglikemik dan skualan ini akan memperkuat dan memperbaiki kelenjar pankreas juga membantu mempertinggi memproduksi hormon dalam hal ini ialah insulin Skualan akan memberikan stimulasi langsung terhadap insulin dari sel beta kelenjar pankreas dan mempermudah metabolisme nutrisi sel beta (Budiartsoo,1993 ; Wibowo dan Susanto, 1995).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh dan dianalisa menggunakan statistik, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

Skualen dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang dibuat diabetes dengan penambahan aloksan.

6.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui gambaran histopatologis pankreas yang telah diberikan skualen.

RINGKASAN

Dalam rangka upaya mencari makanan dengan nilai gizi tinggi, maka skualen yang berasal dari ekstrak hati ikan hiu jenis hiu botol (*Centrophorus atromarginatus*) dapat digunakan sebagai salah satu alternatif sumber makanan alami yang patut mendapat perhatian. Skualen selain berfungsi sebagai makanan kesehatan juga dapat digunakan dalam upaya membantu penyembuhan beberapa macam penyakit antara lain sebagai penguat dan penyembuh penyakit hati, pensteril dan penyembuh luka, menyembuhkan kanker.

Melihat kenyataan adanya penyakit *diabetes mellitus* disatu sisi yang cenderung meningkat dan adanya kemungkinan dapat digunakannya skualen sebagai penurun kadar glukosa maka perlu diadakan penelitian secara laboratoris.

Diabetes merupakan suatu penyakit akibat kekurangan insulin. Insulin adalah sejenis hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas dan berfungsi untuk proses metabolisme makanan terutama golongan karbohidrat atau gula.

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Hewan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol. P0 merupakan kontrol (diabetes) tanpa diberi perlakuan. P1 disuntik aloksan dan diberikan skualen dosis 0,05 ml / gram berat badan, sedang P2 dan P3 masing-masing disuntik dengan aloksan dengan pemberian skualen dosis 0,10 ml / gram berat badan dan 0,15 ml / gram berat badan . Dosis aloksan yang diberikan

seragam untuk perlakuan sebanyak 160 mg / kg bb secara intraperitoneal. Setelah tujuh hari perlakuan dilakukan pengambilan darah untuk diukur kadar glukosa darah puasanya.

Data yang diperoleh didapatkan F hitung $>$ F tabel pada taraf signifikan 1 % sehingga dapat disimpulkan antara keempat kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang sangat nyata. Dari uji BNT 1 % didapatkan bahwa pada dosis 0,05 ml / gram berat badan sudah dapat menurunkan kadar glukosa darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus. 1992a. Bila Transisi Demografis dan Epidemiologis Menggeser Pola Penyakit. *Medika*. No 4. Tahun 18. Hal.8.
- Anonimus. 1992b. Ledakan Penderita Diabetes Menjelang abad ke-21. *Medika*. No 8. Tahun 18. Hal. 13.
- Anonimus. 1996. Brosur Mega Skualen. P.T. Citra Hiu Jakarta.
- Budiarso, T. Iwan. 1990. Fish Oil Versus Olive Oil. In: *Lancet Issue*. vol 336.
- Budiarso, T. Iwan. 1992. Skualen Obat Dewa dari Ikan Hiu. *Kompas* 8 Oktober 1992. Jakarta . Hal 10.
- Budiarso, T. Iwan. 1993. Ekstrak Hati Ikan Hiu Botol yang Ajaib. Pusat Penelitian Penyakit Tidak menular. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Depkes RI. Jakarta. Indonesia.
- Colca, J.R, N. Kotagal., C.L. Brooks., P.E. Lacy., M. Landt and M.L. Mc. Daniel. 1983. Alloxan Inhibition of Ca^{2+} and Calmodulin-dependent Protein kinase Activity in Pancreatic Islet. *J. Biol. Chem.* 258 (12) : 7260-7263.
- Compagno, I. 1984. Species Catalogue Shark of The World. Vol. 4. Part I. United Nation. Rome. 5.
- Coulson, J.C. 1988. Molecular Mechanism of Drug Action. Taylor and Francis Ltd. London. 199-200.
- Frei, B., K. H. Winterhalter and C. Richter. 1985. Mechanism of alloxan – induced calcium release from rat liver mitochondria. *C. Biol. Chaem.* 260 (12 : 7394 – 7401)
- Ganong, W.F. 1990. Fisiologi Kedokteran. Edisi 10. Terjemahkan oleh A.Dharma. C.V. ECG. Jakarta . Hal 286-301,309-328.
- Ghosh, W.F. 1971. Fundamental of Experimental Pharmacology. Scientific Book. Calcuta. 10-11.
- Granner, D.K. 1985. Hormon Kelenjar Adrenal. Hormon Pankreas dan Traktus Gastrointestinal. Di dalam H. A. Harper. Review of Physiologi

- Handoko, T dan B.Suharto.1987. Insulin Glukagon dan Antidiabetik Oral. Didalam Farmakologi dan Terapi. Edisi 3. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.Jakarta.418-423.
- Kaneko,J.J and C.E. Cornelius.1989. Clinical Biochemistry and Domestic Animals.2nd Ed.Vol 1. Academic Press. New York . London. 22-25, 267-273.
- Kusriningrum, 1990. Perancangan Percobaan Rancangan Acak Kelompok, Rancangan Bujur Sangkar Latin, Percobaan Faktorial. Universitas Airlangga. Surabaya. 121-148.
- Katzung, B.G. 1984. Basic and Clinical Pharmacology. 2nd Edition. Lange Medical Publication. Los Altos. California. 497-500.
- Loeb. W.F., F.W.Quimby. 1989. The Clinical Chemistry of Laboratory Animals. Pergamon Press. New York. 19 – 23, 73 – 86.
- Martin.D.W. 1987. Biokimia ed.20. Diterjemahan oleh Darmawan I. CV ECG. Jakarta. 295 – 297.
- Mayers, E.H, E.Jawetz and A.Golfien.1974. Review of Medical Pharmacology. 4th Ed. Lange Medical Publication. Los Altos.California. 341-343, 364-366.
- Naghabushanam, R., M.S. Kodarkar., R. Sarojini. 1983. Textbook of Animal Physiology 2nd ed. Oxford and IBH Publishing Co.Company. New Delhi. Bombay. Calcutta. 502-503.
- Nair.K.S, Karki and D.Shyam.1991. Carbohidrat Metabolism. Textbook of Pharmacology, Vol 17.Printed in USA. 357-365.
- Nelson,R.W.1984. Use of Insulin in Small Animal Medicine. J.An.Vet. Med. Assoc. 185. 105-108.
- Prabowo,H.S. 1997.Hubungan Peningkatan Kadar Glukosa Darah dengan Jumlah Sel Jumlah Pulau Langerhans Kelenjar Pankreas.Skripsi.Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya.
- Riley, V. 1960. Adaption of orbital bleeding technique to rapid serial blood studies. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104.751
- Susanto, H dan S. Wibowo. 1995. Pemanfaatan Ikan Hiu di Perairan Indonesia.

- Riley, V. 1960. Adaption of orbital bleeding technique to rapid serial blood studies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 104.751
- Susanto, H dan S. Wibowo. 1995. Pemanfaatan Ikan Hiu di Perairan Indonesia.
- Soetowo, J. 1986. Endokrinologi. Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya. 31-41, 46-54.
- Tan, H.T dan R. Kirana. 1986. Obat-Obat Penting: Khasiat , Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Edisi 4. Direktorat Jenderal Kesehatan Republik Indonesia. 549-581.
- Tarui, S., T. Hanakusa, J. I. Miagawa, A. Miyazaki. 1989. Islet Changes in Pancreatic Diabetes and Insulin Dependent Diabetes Mellitus *In: S. Baba, A. Tjokroprawiro, T. Kaneko, S. Iwai. Malnutrition Related Diabetes Mellitus. (MRDM). Proc. Sem. International Center for Medical Research. Kobe University of Medicine. Japan. 40-46.*
- Tjokroprawiro, A. 1986. Diabetes Mellitus Aspek Klinik dan Epidemiologi. Airlangga University Press. Surabaya.
- Tjokroprawiro, A. 1991. Diabetes Mellitus Klasifikasi Diagnosis dan Dasar-Dasar Terapi. Edisi Kedua. Gramedia Pustaka Umum. Jakarta. Hal 1-7.
- Uchigata, Y., H. Yamamoto, A. Kawamura, H. Okamoto. 1982. Protection by Super Oxyde Dimutase, Catalase and Poly (ADP-ribose) Syntetase Inhibitors Against Alloxan and Streptozocin Induced Islet DNA Strand and against The Inhibition of Proinsulin Synthesis. *J. Biol. Chem.* 257 (14) :6084 - 6088
- Wahed, H. A., H. A. Ghaleb and M.R. Hegazy. 1963. Influence of adrenaline on the diabetogenic effect of alloxan in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 16:422 - 426
- Wayfort, H.B., P.A. Flecknel. 1992. Experimental and Surgical Technique in The Rat. Academic Press. Harcourt Brace. Jovanovich Publisher. London.
- Wilson, C.O, Gisvold and R.F. Doerge. 1989. Textbook of Organic Medicine and pharmaceutical Chemistry. 7th Ed. J.B. Lipincott Co. Philadelphia. Toronto. 776-796.
- Windholz. 1983. The Merck Index, Merck and Co. Inc. New York. 8547.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus novergicus*) pada hari ke-8 setelah penyuntikan dan Pemberian Skualen'

Ulangan/ Perlakuan	P0	P1	P2	P3	Total
1	121,66	91,66	69,44	83,33	
2	116,06	108,33	83,33	69,44	
3	108,33	83,33	80,55	69,44	
4	135,52	83,33	75,00	72,22	
5	148,40	80,55	77,77	83,33	
6	135,52	97,29	83,33	80,55	
Jumlah	765,69	544,49	469,42	458,31	2237,91
Rata-rata	127,61	90,44	78,23	76,38	
SD	± 14,89	± 10,65	± 5,39	± 6,75	

Perhitungan :

$$FK = \frac{(2237,91)^2}{24}$$

$$= \frac{5008241,17}{24}$$

$$= 208676,71$$

$$JKT = (121,62)^2 + (116,06)^2 + \dots + (80,55)^2 - FK$$

$$= 220967,09 - 208676,71$$

$$= 12230,38$$

$$JKP = \frac{(765,69)^2 + \dots + (458,31)^2}{6} - FK$$

$$= \frac{1313153,73}{6} - 208676,71$$

$$= 218858,95 - 208676,71$$

$$= 10182,24$$

$$JKS = JKT - JKP$$

$$= 2048,14$$

$$KTP = \frac{JKP}{t-1} = \frac{10182,24}{3} = 3394,08$$

$$KTS = \frac{JKS}{t-(n-1)} = \frac{2048,14}{4(6-1)} = \frac{2048,14}{20} = 102,41$$

$$F \text{ hitung} = \frac{KTP}{KTS} = \frac{3394,08}{102,41} = 33,14$$

Lampiran 2. Sidik Ragam Pengaruh Pemberian Skualen Terhadap Kadar

Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Diabetes.

Sumber Keragaman	d.b	J.K	KT	F hit	Ftabel	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	10182,24	3394,08	33,14 **	3,10	4,94
Sisa	20	2048,14	102,41			
Total	23	12230,38				

$$F \text{ hitung} > F \text{ tabel } 0,01$$

∴ berbeda sangat nyata diantara keempat perlakuan pemberian skualen terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih.

864

100 - c

Lampiran 3. Hasil Uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 1%

		X - D	X - C	X - B	BNT 1 %
A	127,61 a	51,23*	50,48*	48,81*	16,61
B	90,44 b	14,06	12,21		
C	78,23 b	1,85			
D	76,38 b				

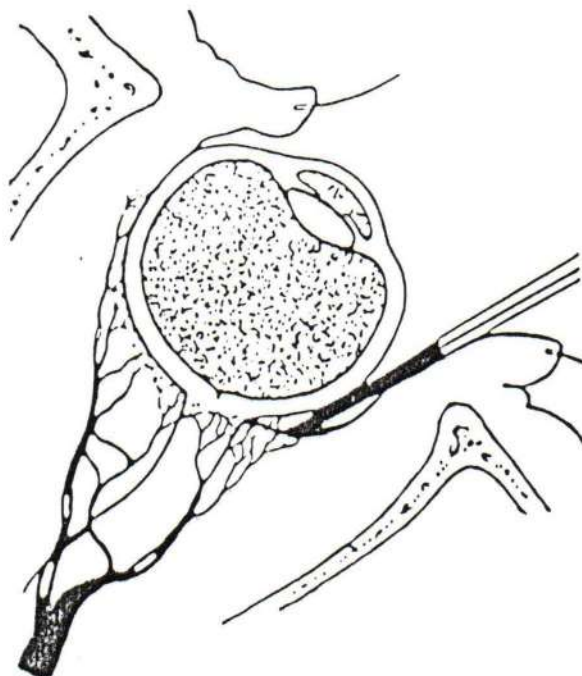
$$\begin{aligned}
 \text{BNT } 1\% &= t_{1\%}(20) \times \sqrt{\frac{2 \text{ KTS}}{n}} \\
 &= 2,845 \times \sqrt{\frac{2.102,41}{6}} \\
 &= 2,845 \times \sqrt{\frac{204,82}{6}} \\
 &= 2,845 \times \sqrt{34,14} \\
 &= 2,845 \times 5,84 \\
 &= 16,61
 \end{aligned}$$

Notasi :

A	B	C	D
127,61	90,44	78,23	76,38
a			
•			
	b	b	b

Lampiran 4. Pengambilan Sampel Darah

Cara pengumpulan sampel darah dalam penelitian ini adalah penusukan pleksusu vena optalmika (sinus orbitalis). Hewan percobaan dijepit lehernya dengan sela antara dua jari telunjuk dan jari tengah tangan kiri. Ibu jari dan telunjuk kiri mempertahankan mata tetap terbuka. Kepala dipertahankan agar tidak bergerak. Pipet mikrohematokrit dipegang menggunakan telunjuk dan ibu jari kanan lalu ditusukan ke bagian medial sudut mata kanan. Penusukan dilakukan secara hati-hati sambil diputar kearah kanan kiri. Kedalaman penusukan kurang lebih 3 mm. Arah tusukan adalah sepanjang sisi orbit sampai mengenai pleksus vena optalmika. Pembuluh darah pleksus vena optalmika mudah pecah bila bersentuhan dengan ujung pipet. Darah akan mengalir melalui pipet dan tidak perlu dilakukan penghisapan.



Gambar 5. Pleksus Vena Optalmika dan Posisi Penusukan Pipet Hematokrit (Riley, 1960).

Lampiran 5. Suntikan Intraperitoneal (ip)

Suntikan intra peritoneal dilakukan untuk pemberian bahan aloksan untuk menginduksi tikus diabetes. Suntikan diberikan lewat kuadran kiri bawah perut. Pada daerah ini tidak ada organ vital kecuali usus halus. Hal ini sangat berlawanan terdapat pada kuadran kanan bawah perut dimana terdapat sebagian usus besar dan pada bagian atas perut adalah daerah yang berbahaya untuk injeksi karena pada daerah ini terdapat organ hati, limpa, dan lambung.

Cara penyuntikan adalah tusukan pendek ujung jarum pada otot perut dan jarum dipegang mendekati vertikal. Cara ini berguna untuk menyisipkan jarum pada ruang peritoneal. Daya tampung ruang peritoneal untuk pemberian injeksi adalah 10 ml/ 200 gram bb (Wayforth dan Flecnel, 1992).

Lampiran 6. Cara Pemeriksaan Glukosa Darah

Prinsip: Glukosa darah bila dicampur dengan O – Toluidin dalam larutan asam asetat yang dipanaskan akan membentuk warna hijau yang dapat ditentukan secara fotometri.

Pereaksi 1. Triklor asam asetat

2. Pereaksi O – Toluidin

3. Standar glukosa 100 mg persen.

Cara kerja :

1. Siapkan 2 (dua) tabung reaksi dan diisi sebagai berikut :

	Test	Standar
Triklor asam asetat	1 ml	1ml
Darah	0,1 ml	-
Standar Glukosa	-	0,1 ml

Campurkan dengan baik kemudian tabung yang berisi darah dipusingkan.

2. Siapkan tabung reaksi 3 (tiga) buah dan diisi sebagai berikut:

	Test	Standar	Blanko
Sentrifugat	0,4 ml	-	-
Standar I	-	0,4 ml	-
Triklor asam asetat	-	-	0,4 ml
Pereaksi O – Toluidin	3 ml	3 ml	3 ml

Campurkan hingga homogen kemudian masukkan ke dalam penangas air, yang berisi air mendidih selama 15 menit, selanjutnya dinginkan dan kemudian dibaca dalam spektrofotometer pada 540 nm.

Perhitungan :

$$\frac{\text{mg glukosa}}{100 \text{ ml}} = \frac{Dt}{Dst} \times 100$$

Keterangan:

Dt = Hasil pembacaan test.

Dst = Hasil pembacaan standart

Lampiran 7. Perhitungan dan faktor konversi dosis.

Dosis yang diberikan pada spesies tertentu, dapat di intrapolasikan dengan menggunakan faktor konversi dosis, yang terdapat dalam tabel perbandingan berat badan hewan percobaan dan manusia. Untuk mengkonversikan dosis yang diberikan hewan dalam kolom, dengan mengkalikan dengan dosis yang diberikan pada hewan dalam kolom faktor konversi yang terdapat pada interseksi baris dan kolom yang bersangkutan.

Surface Area Ration of Some Common Laboratory Species and Man

	20 g mouse	200 g Rat	400 g G. Pig	1,5 Kg Rabbit	2 Kg Cat	4 Kg Monkey	12 Kg Dog	70 Kg Man
20 g mouse	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
200 g Rat	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
400 g G. Pig	0,08	0,37	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
1,5 Kg Rabbit	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
2 Kg Cat	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
4 Kg Monkey	0,16	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
12 Kg Dog	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
70 Kg Man	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Sumber : Ghosh, M.N. 1971. Fundamentals of Experimental Pharmacology. Scientific Book Agency. Calcuta

Perhitungan Dosis Skualen :

Nilai konversi dari dosis manusia (70 kg) ke tikus = 0,018. Sebagai dasar pemilihan dosis pemilihan diasumsikan apabila seseorang mengkonsumsi skualen untuk keperluan membantu proses penyembuhan adalah (1-3) sendok setiap hari (5-15) ml.

$$\begin{aligned} \text{Dosis setara 5 ml} &= 5 \times 0,018 \text{ ml} / 200 \text{ gram bb tikus.} \\ &= 0,09 \text{ ml} / 200 \text{ gram bb.} \end{aligned}$$

Pada penelitian ini rata-rata berat tikus = 120 gram

Maka dosis yang diberikan :

$$\frac{0,09}{200} = \frac{x}{120}$$

$$200 x = 10,8$$

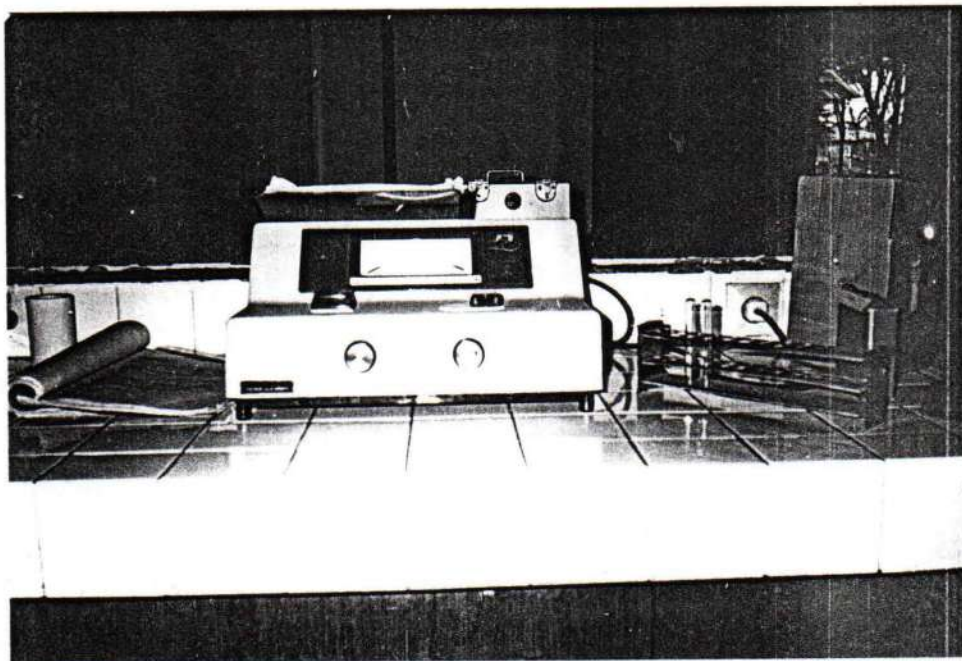
$$x = 10,8 : 200$$

$$= 0,05 \text{ ml} / \text{gram bb.}$$

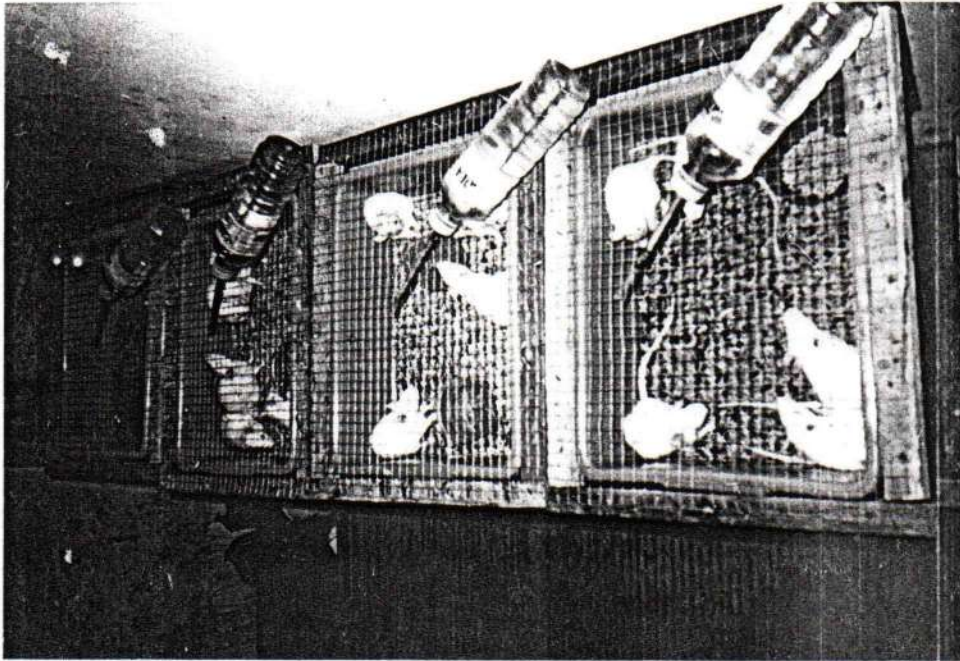
Dengan cara yang sama untuk dosis 10 ml dan 15 ml didapatkan = 0,10 ml / gram bb dan 0,15 ml / gram bb.



Gambar 3a. Peralatan Penelitian Yang Digunakan.



Gambar 3b. Spektrofotometer



Gambar 4. Hewan Percobaan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan