

TESIS

EFEK ANTI DIABETES REBUSAN KAYU BIDARA LAUT (*STRYCHONAS LIGUSTRINA* BI) PADA TIKUS PUTIH YANG DI INDUKSI ALOKSAN

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS



KURNIADI
090710003 M

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2009**

**EFEK ANTI DIABETES REBUSAN KAYU BIDARA LAUT
(*STRYCHONAS LIGUSTRINA* BI) PADA TIKUS PUTIH
YANG DI INDUKSI ALOKSAN**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

TESIS

**Untuk memperoleh Gelar Magister
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga**

Oleh :

KURNIADI
090710003 M

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2009**

Lembar Pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI

TANGGAL : 10 JULI 2009

Oleh

Pembimbing Ketua



Prof Dr Paulus Liben, dr, MS
NIP. 130 531 788

Pembimbing



Dr Elyana Asnar STP, dr, MS
NIP. 131 802 228

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar



Prof Retno Handajani, dr, MS, Ph.D
NIP. 130 541 984

Telah diuji pada

Tanggal 10 Juli 2009

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Harlina Soetjipto, dr, MS

Anggota : 1. Prof Dr Paulus Liben, dr, MS

2. Dr Elyana Asnar STP, dr, MS

3. Tjitra Wardani, dr, MS

4. Muh. Cholil Munif, dr, AIFM

5. Prof Martin Setiabudi, dr, PhD

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayahNya sehingga penyusunan tesis ini dapat terselesaikan. Atas terselesainya tesis ini, dengan ketulusan hati saya sampaikan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Prof Dr Paulus Liben, dr, M.S, selaku pembimbing ketua yang dengan penuh perhatian dan kesabaran selalu memberikan bimbingan, kritik serta dorongan dan motivasi sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya penelitian ini.

Dr Elyana Asnar STP, dr, M.S, selaku pembimbing yang telah banyak meluangkan waktunya dalam memberikan bimbingan, saran serta memberikan petunjuk dengan penuh perhatian dan kesabaran dalam proses penulisan tesis ini.

Dalam kesempatan ini pula, perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Tim penguji tesis terdiri dari : Harlina Soetjipto, dr, MS, Tjitra Wardani, dr, MS, Muh. Cholil Munif, dr, AIFM, Prof Martin Setiabudi, dr, PhD, yang telah dengan sabar membantu memberikan kritik, saran dan bimbingan dalam sidang proposal hingga ujian tesis sampai selesai.

Prof Dr Fasichul Lisan, Apt, selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof Dr Muhammad Amin, dr, SpP(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberikan kesempatan untuk menjadi mahasiswa di Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga

Prof Dr Harjanto JM, dr, AIFM, selaku Ketua Tim Koordinasi Program Studi Magister (TKPSM) Fakultas Kedokteran Unair Surabaya, Prof Retno Handajani, dr, MS, PhD, Ketua Program Studi Ilmu Keokteran Dasar (IKD) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberikan ijin untuk mengikuti pendidikan di Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga.

Harlina Soetjipto, dr, MS, selaku Ketua Departemen Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Dr Elyana Asnar STP, dr, MS, selaku Ketua Minat Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah banyak membantu dalam penyediaan fasilitas perkuliahan dan praktikum.

Ir Muchtar Mukarim, M.Soc, selaku Direktur Politeknik Kesehatan Mataram, Jubair, SKM, M.Kes, selaku Ketua Program Studi Keperawatan Bima yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan.

Drs Nurhayati, Apt selaku Ketua Departemen Farmakologi Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah bersedia memberikan fasilitas untuk pembuatan rebusan bidara laut.

Seluruh dosen pengajar dan karyawan Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar minat Studi Ilmu Faal, yang telah banyak membantu selama menempuh pendidikan.

Bapak Herry Soemantoro yang telah banyak membantu dalam penyediaan dan pemeliharaan hewan coba, di Laboratorium Biokimia Universitas Airlangga.

Teman dan sahabat seangkatan Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Minat Studi Ilmu Faal Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan tahun 2007/2008 ; Fahrur Nur Rozyid, S.Kep,Ns (UNMUH Surabaya), Cicilia Wahyu Djayanti, S.Kep,Ns (STIKES RKZ Surabaya), Rachmaniyah, SKM, (POLTEKES Surabaya), serta kepada sahabatku Kuswiyanto, S.Si (POLTEKES Pontianak) dan Supriyanto, S.Si (POLTEKES Pontianak) atas bantuan, dorongan dan kerjasamanya selama ini.

Ayahanda H Hasan AR dan ibunda Hj Maani tercinta atas restu dan do'a, ibu mertua Hj Fatimah dan bapak mertua H Abubakar Kadir (Alm) hingga akhir hayatnya tetap memberikan semangat dan dorongan.

Kakak-kakakku (Faridatul Asnah, Khairudin, Karyadi), dan adik-adikku (Hidayatul iman, Khairil ansyar) yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan, serta kakak iparku (Drs Wahyudin) yang telah banyak memberikan bantuan.

Semua pihak yang telah membantu dan bekerjasama selama penelitian berlangsung, sehingga penyusunan laporan tesis ini selesai dengan lancar.

Akhirnya ku persembahkan gelar kesarjanaan ini untuk istriku St Hajar, SE dan anakku tercinta Erliyana Ariqah Mutillah, atas segala motivasi, pengorbanan dan doanya.

Dengan segala kerendahan hati penulis mohon maaf atas segala kekurangan dan kekeliruan dalam penyusunan tesis ini, untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi perbaikan penelitian selanjutnya. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi kita semua,... amin.

Surabaya, 10 Juli 2009

Penulis

RINGKASAN

EFEK ANTIDIABETES REBUSAN KAYU BIDARA LAUT (*STRICHONAS LIGUSTRINA BI*) PADA TIKUS JANTAN YANG DI INDUKSI ALOKSAN

Diabetes mellitus adalah suatu gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah kronik dan pemakaian glukosa yang kurang efektif. Sekitar 5-10% penderita DM adalah tipe *diabetes mellitus tergantung insulin*, sedangkan 90% penderita adalah *diabetes mellitus tidak tergantung insulin*. Prevalensi diabetes secara menyeluruh sekitar 6% dari populasi, 90% diantaranya diabetes tipe 2. Jumlah penderita diabetes secara global terus meningkat setiap tahunnya. Menurut data yang dipublikasikan dalam jurnal *Diabetes Care* tahun 2004 penderita diabetes pada tahun 2000 mencapai 8,4 juta orang dan menduduki peringkat ke 4 setelah India, Cina dan Amerika. Jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat lebih dari dua kali lipat pada tahun 2030, yaitu menjadi 21,3 juta orang.

Jenis penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui kemungkinan hubungan sebab akibat, dengan memberikan perlakuan pada kelompok eksperimental dan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Adapun rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Pretest and Posttest Control Group Design*, rancangan disusun untuk menjawab permasalahan mengenai pengaruh rebusan bidara laut terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), berusia 3-4 bulan, berat badan 150-200 gram. Sebelum perlakuan 35 ekor tikus diukur kadar glukosa darah, kemudian diinjeksi dengan

aloksan monohidrat 350 mg/Kg BB secara intraperitoneal, hasilnya ditunggu setelah 48 jam, tikus dipuaskan selama 10 jam, diukur kadar glukosa darah sebelum perlakuan. Kemudian dibagi secara acak dalam 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor. Kelompok 1 adalah kelompok kontrol negatif hanya diberi aquadest 2 ml/oral, kelompok 2 adalah kelompok yang diberi rebusan kayu bidara laut 10%, kelompok 3 adalah kelompok yang diberi bidara laut 15%, kelompok 4 adalah kelompok yang diberi bidara laut 20%, serta kelompok 5 adalah kelompok yang diberi metformin 9 mg/Kg BB.

Berdasarkan hasil percobaan yang telah dilakukan tentang efek antidiabetes rebusan kayu bidara laut, pada tikus putih yang dijadikan diabetes dengan pemberian aloksan, diperoleh rerata kadar glukosa darah puasa pada jam ke-0 adalah K1 ($527,71 \pm 49,88$) mg/dl, K2 ($523,00 \pm 133,50$) mg/dl, K3 ($409,42 \pm 141,53$) mg/dl, K4 ($363,71 \pm 127,46$) mg/dl, K5 ($497,65 \pm 164,66$) mg/dl.

Rerata kadar glukosa darah jam ke-1 adalah K1 ($523,14 \pm 49,96$) mg/dl, K2 ($420,42 \pm 159,54$) mg/dl, K3 ($375,00 \pm 135,53$) mg/dl, K4 ($278,28 \pm 128,42$) mg/dl, K5 ($463,00 \pm 178,88$) mg/dl, rerata glukosa darah jam ke-2 adalah K1 ($521,14 \pm 49,96$) mg/dl, K2 ($400,85 \pm 154,59$) mg/dl, K3 ($336,71 \pm 115,11$) mg/dl, K4 ($283,71 \pm 118,90$) mg/dl, K5 ($401,14 \pm 197,77$) mg/dl, rerata glukosa darah jam ke-3 adalah K1 ($518,57 \pm 50,503$) mg/dl, K2 ($338,85 \pm 149,78$) mg/dl, K3 ($257,14 \pm 167,70$) mg/dl, K4 ($231,42 \pm 108,60$) mg/dl, K5 ($396,85 \pm 199,25$) mg/dl.

Berdasarkan uji *anova* dan *LSD* pengamatan perubahan kadar glukosa darah setelah pemberian bidara laut 10% didapatkan $p < 0,05$, kadar glukosa darah setelah pemberian bidara laut 15% didapatkan $p > 0,05$, sedangkan kadar glukosa darah

setelah pemberian bidara laut 20% didapatkan $p < 0,05$. Hasil uji LSD didapatkan bahwa bidara laut dengan konsentrasi 10 % sudah efektif menurunkan kadar glukosa darah, ini disebabkan karena 10 % merupakan konsentrasi optimal. Penurunan kadar glukosa darah ini terkait dengan aktivitas ekstrak bahan alam yang terkandung dalam bidara laut, yang merupakan campuran multikomponen, efek dari komponen tersebut dapat saling sinergis, aditif maupun antagonis.

Yang menarik di sini pada kelompok kontrol, baik kontrol positif dan negatif masing-masing memiliki efek yang berbeda. Pada kontrol negatif perlakuan hanya diberi aquadest 2 ml/sonde, didapatkan penurunan glukosa darah ($p < 0,05$). Seharusnya kadar glukosa darah tidak mengalami penurunan, namun kenyataannya terjadi penurunan glukosa darah yang bermakna. Pada kelompok kontrol positif, metformin hanya memberikan efek sampai jam ke-2 setelah perlakuan. Pada kontrol positif efek metformin justru lebih kecil dari konsentrasi yang paling rendah dari bidara laut.

Kesimpulan dari hasil analisis didapatkan, bahwa efek bidara laut mampu menurunkan kadar glukosa darah, namun berdasarkan uji regresi linear didapatkan efek peningkatan dosis bidara laut tidak linear dengan efeknya dalam menurunkan kadar glukosa darah. Seharusnya semakin ditingkatkan dosis semakin meningkat efeknya, namun kenyataannya peningkatan dosis justru semakin menurunkan efek dari bidara laut.

SUMMARY

ANTIDIABETIC EFFECT OF BOILED SEA JUJUBE (*STRICHONAS LIGUSTRINA* BI) IN ALLOXAN-INDUCED MALE RATS

Diabetes mellitus is a metabolic abnormality characterized by the chronic increase of blood glucose and less-effective glucose use. Approximately 5-10% of diabetes mellitus patients are those with insulin-dependent diabetes mellitus, while 90% of the patients are non-dependent. Whole diabetic prevalence is about 6% of the population, 90% of which are type-2 diabetes. The global number of diabetic patients are increasing every year. Data published in Diabetes Care in year 2004 revealed that diabetic patients in 2000 comprised 8.4 individuals, holding the fourth rank after India, China, and the United States. It is estimated that the number is increasing more than two folds in year 2030, to include 21.3 million individuals.

This was an experimental study aimed to identify the possible causal relationship by providing treatment to experiment group and compared the latter with control group. Design used in this study was pretest and post-test control group design. The design was arranged to address the question on the effect of boiled sea jujube on the reduction of blood glucose level in rats. Experimental animals used in this study were male white rats (*Rattus norvegicus*), aged 3-4 months, with bodyweight of 150-200 grams. Prior to the treatment, 35 rats were subjected to blood glucose level measurement and injected with 350 mg/kg BW alloxan monohydrate intraperitoneally. The result was awaited for 48 hours, and the rats were fasting for 10 hours. Pre-treatment blood glucose level was measured. The rats were divided randomly into 5 groups, each comprising 7 rats. Group 1 was negative control group, receiving only 2 ml/oral distilled water. Group 2 comprised those receiving 10% boiled sea jujube. Group 3 received 15% boiled sea jujube, group 4 received 20%, and group 5 received 9 mg/kgBW metformin.

Based on the result of the experiment, it was found that the mean of fasting blood glucose levels at 0 hour were K1 (527.71 ± 49.88) mg/dl, K2 (523.00 ± 133.50)

mg/dl, K3 (409.42 ± 141.53) mg/dl, K4 (363.71 ± 127.46) mg/dl, K5 (497.65 ± 164.66) mg/dl. Mean blood glucose levels at 1 hour were K1 (523.14 ± 49.96) mg/dl, K2 (420.42 ± 159.54) mg/dl, K3 (375.00 ± 135.53) mg/dl, K4 (278.28 ± 128.42) mg/dl, K5 (463.00 ± 178.88) mg/dl, at 2 hour K1 (521.14 ± 49.96) mg/dl, K2 (400.85 ± 154.59) mg/dl, K3 (336.71 ± 15.11) mg/dl, K4 (283.71 ± 18.90) mg/dl, K5 (401.14 ± 197.77) mg/dl, and at 3 hour K1 (518.57 ± 50.503) mg/dl, K2 (338.8 ± 149.78) mg/dl, K3 (257.14 ± 167.70) mg/dl, K4 (231.42 ± 108.60) mg/dl, K5 (396.85 ± 199.25) mg/dl.

The result of anova and LSD test on the observation of change in blood glucose level after 10% sea jujube administration, the p was found to be < 0.05, blood glucose level after 15% sea jujube administration had p > 0.05, and 20% sea jujube administration had p < 0.05. LSD test revealed that sea jujube in 10% concentration had been effective to reduce blood glucose level. This was because 10% was an optimum concentration. The reduction of blood glucose level is related with the activity of natural extract contained in sea jujube, which is presenting as multicomponents mixture. The effect of those components may act synergistically, either additively or antagonistically.

Interestingly, each control groups, both positive and negative, have different effect. In negative control group, in which the treatment consisted of 2 ml/sonde distilled water, the blood glucose reduction had p < 0.05. The blood glucose level should have not reduced. In fact, the reduction was significant. In positive control group, metformin only released effect until 2 hours post-treatment. In positive control, the effect of metformin was apparently less than the lowest concentration of sea jujube.

The conclusion, it was found that sea jujube has effect to reduce blood glucose level. However, based on linear regression test, the increase of sea jujube dose has no linear correlation with its effect in reducing blood glucose level. Increasing dose should have increased the effect. The fact is, however, the higher the dose, the lower the effect of the sea jujube.

ABSTRACT**ANTIDIABETIC EFFECT OF BOILED SEA JUJUBE
(*STRICHONAS LIGUSTRINA BI*) IN ALLOXAN-INDUCED MALE RATS**

Sea jujube (*Strychnos ligustrina BI*) is one of the traditional plants known to be usable for alternative antidiabetics. However, it has not been proven experimentally. This study was aimed to find the effect of boiled sea jujube (*Strychnos ligustrina BI*) on the reduction of blood glucose level in rats rendered to be diabetic by the induction with alloxan.

This was an experimental study aimed to identify the possible causal relationship by providing treatment to experiment group and compared the latter with control group. Design used in this study was pretest and posttest control group design.

This study involved 35 randomly-selected male *Rattus norvegicus* rats, aged 2-3 months, with body weight of 150-200 grams. All rats were rendered diabetic by providing 250 mg/kgBW alloxan intraperitoneally. The experimental animals were divided into 5 groups, each comprising 7 rats. Group 1 was negative control group, receiving only 2 ml/oral distilled water. Group 2 comprised those receiving 10% boiled sea jujube. Group 3 received 15% boiled sea jujube, group 4 received 20%, and group 5 received 9 mg/kgBW oral metformin.

Results showed that the change of blood glucose level in 3 hour after 10% sea jujube administration had $p < 0.05$, 15% had $p > 0.05$, and 20% had $p < 0.05$. The result of anova and LSD test revealed that sea jujube in concentration of 10% had been effective to reduce blood glucose level significantly. In positive control group, the effect of metformin in reducing blood glucose level occurred only to 2 hours after treatment. Based on linear regression test, the increase of sea jujube dose has linear correlation with its effect in reducing blood glucose level. Increasing dose should have increased the effect. The fact is, however, the higher the dose, the lower the effect of the sea jujube.

Keywords: sea jujube (*Strychnos ligustrina BI*), alloxan, blood glucose

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul depan.....	
Sampul dalam.....	i
Prasyarat gelar.....	ii
Persetujuan.....	iii
Penetapan panitia penguji.....	iv
Ucapan terima kasih.....	v
Ringkasan.....	viii
Summary.....	xi
Abstrak.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
DAFTAR ARTI SINGKATAN.....	xxi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	

2.1 Tinjauan Tentang Kayu Bidara Laut.....	5
2.1.1 Klasifikasi tanaman.....	5
2.1.2 Nama daerah.....	6
2.1.3 Deskriptif tanaman.....	6
2.1.4 Morfologi tanaman.....	6
2.1.5 Kandungan senyawa dalam tanaman.....	6
2.1.6 Khasiat tanaman.....	7
2.2. Tinjauan Tentang Diabetes.....	8
2.2.1 Klasifikasi diabetes mellitus.....	9
2.2.2 Suplementasi mineral untuk diabetes.....	12
2.3 Tinjauan Tentang Pankreas.....	12
2.4 Tinjauan Tentang Pulau Langerhans.....	13
2.5 Tinjauan Tentang Insulin.....	14
2.6 Konsep Hipoglikemia dan Hiperglikemia.....	17
2.7 Obat-obat Hypoglikemia Oral.....	18
2.7.1 Sulfonilurea.....	18
2.7.2 Biguanida.....	19
2.7.2 Metformin.....	19
2.8 Tinjauan Tentang Aloksan Monohidrat.....	20
2.8.1 Aloksan monohidrat.....	20
2.8.2 Sifat fisika kimia.....	21
2.8.3 Aktifitas farmakologi.....	21
2.8.4 Dosis aloksan.....	23
2.9 Tinjauan Tentang Metode Ekstraksi.....	23
2.10 Tinjauan Tentang Tikus Putih.....	24
2.10.1 Klasifikasi hewan.....	25
2.10.2 Konversi perhitungan dosis pada hewan.....	26
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konseptual.....	27

3.2	Penjelasan Kerangka Konsep.....	28
3.3	Hipotesis Penelitian.....	28
BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN		
4.1	Jenis Penelitian/Rancangan Penelitian.....	29
4.2	Bagan Rancangan Penelitian.....	29
4.3	Poupulasi, Sampel, Teknik Samping.....	30
4.4	Waktu dan Tempat Penelitian.....	31
4.5	Variabel Penelitian.....	31
4.6	Definisi Operasional.....	31
4.7	Bahan Penelitian.....	32
4.8	Instrumen Penelitian.....	33
4.9	Prosedur Penelitian.....	33
4.9.1	Aklimatisasi.....	33
4.9.2	Pembagian kelompok hewan coba.....	33
4.10	Analisis Data.....	34
4.11	Kerangka Operasional Penelitian.....	36
BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN		
5.1	Hasil Analisis Deskriptif.....	37
5.2	Hasil Uji Normalitas.....	38
5.3	Hasil Uji Homogenitas.....	39
5.4	Pengamatan Kadar Glukosa Darah pada Kelompok Perlakuan.	40
5.4.1	Hasil pengamatan glukosa darah K1.....	40
5.4.2	Hasil pengamatan glukosa darah K2.....	41
5.4.3	Hasil pengamatan glukosa darah K3.....	43
5.4.4	Hasil pengamatan glukosa darah K4.....	44
5.4.5	Hasil pengamatan glukosa darah K5.....	46
5.5	Hasil Uji Perubahan Glukosa Darah Antara Kelompok.....	47
5.5.1	Rerata penurunan glukosa darah jam ke-0 dengan jam ke-3.....	49

5.5.2 Rerata penurunan glukosa darah jam ke-0 dengan jam ke-1...	50
5.6 Uji Regresi.....	51
BAB 6 PEMBAHASAN	53
BAB 7 PENUTUP	
7.1 Kesimpulan.....	59
7.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
DAFTAR LAMPIRAN.....	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 : Golongan sulfonilurea.....	18
Tabel 2.2 : Golongan obat biguanida.....	19
Tabel 2.3 : Konversi perhitungan dosis pada tikus	26
Tabel 5.1 : Nilai rerata glukosa darah setelah pemberian aloksan.....	37
Tabel 5.2 : Nilai rerata dan SD variabel pada tiap kelompok.....	38
Tabel 5.3 : Uji normalitas variabel tergantung.....	39
Tabel 5.4 : Uji homogenitas	39
Tabel 5.5 : Pengamatan glukosa darah setelah diberi aquades.....	40
Tabel 5.6 : Uji <i>LSD</i> pengamatan setelah diberi aquadest.....	41
Tabel 5.7 : Pengamatan glukosa darah setelah diberi bidara laut 10%.....	41
Tabel 5.8 : Uji <i>LSD</i> kelompok bidara laut 10%.....	42
Tabel 5.9 : Pengamatan glukosa darah setelah diberi bidara laut 15%.....	43
Tabel 5.10 : Uji <i>LSD</i> kelompok bidara laut 15%.....	44
Tabel 5.11 : Pengamatan glukosa darah setelah diberi bidara laut 20%....	44
Tabel 5.12 : Uji <i>LSD</i> kelompok bidara laut 20%.....	45
Tabel 5.13 : Pengamatan glukosa darah setelah diberi metformin.....	46
Tabel 5.14 : Uji <i>LSD</i> kelompok metformin.....	47
Tabel 5.15 : Uji <i>LSD</i> perubahan kadar glukosa darah antar kelompok.....	47
Tabel 5.16 : Uji <i>LSD</i> pangamatan jam ke- 0 dan jam ke-3.....	49
Tabel 5.17 : Uji <i>LSD</i> perubahan glukosa darah jam ke-0 dan jam ke-1.....	50
Tabel 5.18 : Hasil uji regresi	51
Tabel 5.19 : Uji <i>Anova</i>	51

DAFTAR GAMBAR

	Halam
Gambar 2.1 : Tanaman <i>Strychnos ligustrina</i> Bl.....	5
Gambar 2.2 : Struktur senyawa alkaloid <i>Strychnos Ligustrina</i> Bl.....	7
Gambar 2.3 : Mekanisme kerja insulin.....	16
Gambar 2.4 : Reaksi kondensasi aloksan.....	21
Gambar 3.1 : Kerangka konseptual.....	27
Gambar 4.1 : Bagan rancangan penelitian.....	29
Gambar 4.2 : Kerangka operasional.....	36
Gambar 5.1 : Rerata glukosa darah kelompok 1.....	40
Gambar 5.2 : Rerata glukosa darah kelompok 2.....	42
Gambar 5.3 : Rerata glukosa darah kelompok 3.....	43
Gambar 5.4 : Rerata glukosa darah kelompok 4.....	45
Gambar 5.5 : Rerata glukosa darah kelompok 5.....	46
Gambar 5.6 : Perubahan glukosa darah antar pengamatan.....	48
Gambar 5.7 : Perubahan glukosa darah jam ke-0 dan jam ke-3.....	49
Gambar 5.8 : Perubahan glukosa darah jam ke-0 dan jam ke-1.....	50
Gambar 5.9 : Linearitas antara kelompok.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Jadwal penelitian.....	63
Lampiran 2 Rincian biaya penelitian.....	64
Lampiran 3a Uji homogenitas.....	65
Lampiran 3b Uji normalitas.....	66
Lampiran 3c Uji normalitas.....	67
Lampiran 3d Uji normalitas.....	68
Lampiran 4a Kadar glukosa darah setelah diberi aquades.....	69
Lampiran 4b Kadar glukosa darah setelah diberi bidara laut 10%.....	70
Lampiran 4c Kadar glukosa darah setelah diberi bidara laut 15%.....	71
Lampiran 4d Kadar glukosa darah setelah diberi aquades.....	72
Lampiran 4e Kadar glukosa darah setelah diberi aquades.....	73
Lampiran 5a Perubahan glukosa darah antar kelompok perlakuan.....	74
Lampiran 5b Grafik perubahan glukosa darah.....	75
Lampiran 6a Rerata kadar glukosa darah jam ke-0 – jam ke-3.....	76
Lampiran 7 Rerata kadar glukosa darah jam ke-0 – jam ke-1.....	78
Lampiran 8 Perubahan glukosa darah antar kelompok perlakuan.....	80
Lampiran 9 Cara penentuan dosis pada tikus.....	81
Lampiran 10 Foto perlakuan.....	84
Lampiran 11 Ethical clearance.....	87

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association
ADP	: Adenosine diphosphate
ATP	: Adenosine triphosphate
BB	: Berat Badan
dl	: desiliter
DM	: Diabetes Mellitus
DMTI	: Diabetes Mellitus Tipe I
DMTII	: Diabetes Mellitus Tipe II
GLUT-2	: Glucose Transporter Type 2
GLUT-4	: Glucose Trasnporter Type 4
HDL	: High Density Lipoprotein
IDDM	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus
Kg	: Kilo gram
LDL	: Low Density Lipoprotein
LSD	: Least Significant Difference
mg	: miligram
ml	: mililiter
NIDDM	: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
SSP	: Susunan Saraf Pusat
SPSS	: Statistical Product and Service Solution
VLDL	: Very low Density Lipoprotein

BAB 1
PENDAHULUAN

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bangsa Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya dalam menanggulangi masalah kesehatan. Pengetahuan tentang tanaman berkhasiat obat berdasar pada pengetahuan dan ketrampilan yang secara turun temurun telah diwariskan dari satu generasi kegenerasi berikutnya. Saat ini penggunaan herbal dalam pengobatan komplementer dan alternatif di Indonesia semakin meningkat ini disebabkan adanya *trend back to nature*, disamping itu bukti empiris dan dukungan ilmiah yang semakin banyak menyebabkan herbal semakin populer dikalangan masyarakat dunia (Subroto, 2002).

Sampai sekarang masih banyak obat tradisional yang digunakan masyarakat untuk pengobatan sendiri, hal ini berdasarkan adanya obat tradisional yang terbukti berkhasiat dikembangkan dan digunakan dalam upaya peningkatan kesehatan, seperti contoh penggunaan brotowali, pare, mengkudu, sambiloto yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus. Di Kabupaten Bima Nusa Tenggara Barat terdapat berbagai jenis tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional salah satunya kayu bidara laut (*Strychnos ligustrina* Bl) yang secara turun temurun digunakan untuk pengobatan malaria, bahkan banyak dari penderita DM (Diabetes mellitus) mengkonsumsi rebusan kayu bidara laut untuk menurunkan glukosa darah. Namun hingga saat ini belum diungkap mekanisme (kerja) rebusan kayu bidara laut dalam menurunkan kadar glukosa darah. Bidara

laut merupakan tanaman yang dapat tumbuh secara liar di hutan-hutan yang letaknya di dekat pantai. Bidara laut merupakan pohon kayu yang keras dan kuat, mempunyai cabang-cabang kecil, tingginya dapat mencapai 2 meter, semua bagian dari daun sampai akar mempunyai rasa yang pahit (Heyne, 1987).

Diabetes mellitus adalah suatu gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah kronik dan pemakaian glukosa yang kurang efektif. Sekitar 5-10% penderita DM adalah tipe diabetes mellitus tergantung insulin, sedangkan 90% penderita adalah diabetes mellitus tidak tergantung insulin. Prevalensi diabetes secara menyeluruh sekitar 6% dari populasi, 90% diantaranya diabetes tipe 2 (Subroto, 2002). Jumlah penderita diabetes secara global terus meningkat setiap tahunnya. Menurut data yang dipublikasikan dalam jurnal *Diabetes Care* tahun 2004 penderita diabetes pada tahun 2000 mencapai 8,4 juta orang dan menduduki peringkat ke 4 setelah India, Cina dan Amerika. Jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat lebih dari dua kali lipat pada tahun 2030, yaitu menjadi 21,3 juta orang (Wild, et al, 2004).

Beberapa cara mengendalikan hiperglikemia pada diabetes mellitus adalah sebagai berikut: melalui traktus gastro-intestinalis, sekresi insulin, menekan produksi glukosa hepar, meningkatkan ambilan glukosa di perifer (tergantung/tidak tergantung adanya insulin). Pada uji farmakologi/bioaktivitas pada hewan percobaan, keadaan diabetes mellitus dapat diinduksi dengan cara pankreatomi dan pemberian zat kimia. Zat kimia sebagai induktor (diabetogen) bisa digunakan *aloksan*, *streptozotzin*, *diaksosida*, *adrenalin*, *glukagon*, yang diberikan secara parenteral (Suharmiati, 2008).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Supriadi FMIPA Unhas (1984), dimana rebusan kayu bidara laut diuji aktivitas hipoglikemiknya dengan menggunakan uji toleransi glukosa pada kelinci jantan. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa pemberian rebusan kayu bidara laut 5%,10%,15% dan 20% dengan takaran 5 ml/kg BB menyebabkan penurunan masing-masing 16,49%, 20,23%, 36,04%, 43,96%, pada pemberian tolbutamid dengan takaran 250 mg/kg BB menunjukan penurunan kadar glukosa darah sebesar 44,72% (Depkes RI, 1994).

Pada penelitian ini akan diuji efek penurunan glukosa darah dari rebusan kayu bidara laut pada tikus putih jantan yang dijadikan diabetes dengan pemberian aloksan, sehingga dapat diketahui pengaruh rebusan kayu bidara laut terhadap mekanisme penurunan kadar glukosa darah pada kondisi hiperglikemia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian rebusan kayu bidara laut mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dijadikan diabetes mellitus dengan induksi aloksan?
2. Apakah ada hubungan antara peningkatan dosis rebusan kayu bidara laut dan penurunan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dijadikan diabetes mellitus dengan induksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek rebusan kayu bidara laut pada penurunan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dijadikan diabetes mellitus dengan induksi aloksan.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan rebusan kayu bidara laut mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dijadikan diabetes mellitus dengan induksi aloksan.
2. Membuktikan ada hubungan antara peningkatan dosis rebusan kayu bidara laut dengan efek penurunan kadar glukosa darah tikus putih yang dijadikan diabetes mellitus dengan induksi aloksan.

1.4 Manfaat

1. Bagi pelayanan kesehatan

Memberi informasi ilmiah kepada petugas kesehatan selaku pemberi layanan kesehatan, tentang pengaruh dosis rebusan bidara laut bagi penurunan glukosa darah

2. Bagi masyarakat

Memberi informasi kepada masyarakat tentang dosis/ takaran yang benar, setelah dilakukan penelitian efek rebusan bidara laut pada manusia.

4. Bagi pengembangan ilmu

Memberi informasi kepada peneliti selanjutnya tentang efek rebusan kayu bidara laut, serta diharapkan peneliti selanjutnya dapat menentukan dosis bidara laut yang tepat pada manusia.

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan tentang Kayu Bidara Laut

2.1.1 Klasifikasi tanaman

- Divisi : *Spermatophyta*
Anak devisi : *Angiospermae*
Kelas : *Dicotyledonae*
Anak Kelas : *Sympetalae*
Bangsa : *Gentianales*
Suku : *Loganiaceae*
Marga : *Strychnos*
Jenis : *Strychnos ligustrina* Blume
Sinonim : *Strychnos lucida* R.Br. (Depkes RI,1989)
Strychnos ligustrina Bl



Gambar 2.1 Tanaman *Strychnos ligustrina* Bl (Iptek.Net,2008)

2.1.2 Nama daerah

Bidara laut (*Strychnos ligustrina* BI) adalah tanaman dari suku loganiaceae, dengan nama daerah bidara laut (umum), dara laut, dara putih (Jawa), Bidara gunung (Madura), Aju mapa, Bidara mapai (Bugis), Ai betek, Ai hedu, hau feta (Roti), Maba putih, Elu, Ai baku moruk (Timor), Songga (Bima). *Strychnos ligustrina* BI tanaman yang sering tumbuh di hutan-hutan primer yang jauh dari pemukiman (Utami, 2008).

2.1.3 Deskripsi tanaman

Tanaman ini tumbuh secara liar di hutan-hutan yang letaknya dekat pantai terutama di pulau-pulau seperti Timor, Wetar, dan leti serta pulau-pulau sekitarnya (Heyne, 1987).

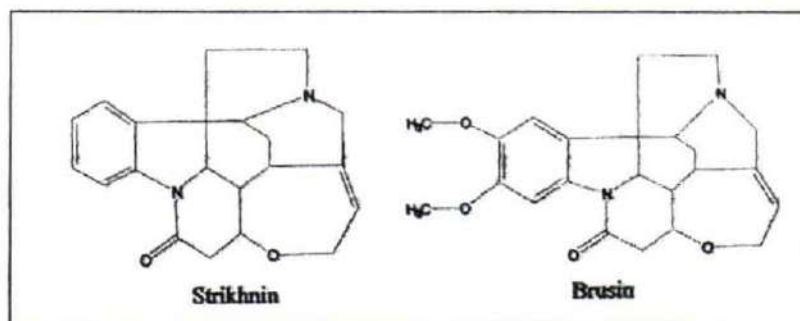
2.1.4 Morfologi tanaman

Tumbuhan pohon yang mempunyai cabang-cabang kecil, tetapi mempunyai kayu keras serta berwarna kuning pucat, tingginya dapat mencapai 2 meter. Semua bagian mulai dari daun mempunyai rasa yang pahit. Daun berbentuk bulat telur, ukuran 3-5 cm, tulang daun pipih, terletak pada permukaan yang lebih rendah, pangkal helai daun berbentuk tumpul, ujung helai daun runcing, tetapi helai daun rata (Utami, 2008; Heyne, 1987).

2.1.5 Kandungan senyawa dalam tanaman

Bagian tanaman ini terutama biji dan kayunya mempunyai kandungan glikosida loganin, mangan, tembaga, silikat, lemak, protein, alkaloid *strychnos* (*Strychnin* dan *brusin*) serta zat samak (Heyne, 1987). Senyawa yang terkandung didalam bidara laut hampir sama dengan senyawa yang terkandung dalam daun

salam yaitu sama-sama memiliki kandungan glikosida, yang berfungsi sebagai senyawa penangkap radikal hidroksil (Herra, 2005).



Gambar 2.2 Struktur senyawa alkaloid dari daun *Strychnos ligustrina* (Harborne, 1987)

2.1.6 Khasiat tanaman

Batang dan akar tanaman ini digunakan dalam pengobatan tradisional di Indonesia untuk mengobati demam, gigitan ular, obat cacing perut dan sebagai anti malaria. Sedangkan seduhan batangnya digunakan untuk membersihkan darah, bisul dan jerawat (Hadi, 2001; Heyne, 1987).

Berdasarkan fenomena yang ada di masyarakat Kabupaten Bima kebanyakan penderita diabetes mellitus menggunakan rebusan kayu bidara laut untuk menurunkan kadar glukosa darah. Berdasarkan penelitian Supriadi pemberian rebusan kayu bidara laut pada kelinci menyebabkan penurunan glukosa darah. Khasiat tanaman bidara laut hampir sama dengan khasiat tanaman mahkota dewa. Penelitian yang dilakukan oleh Suryono tahun 2008, tentang efek mahkota dewa dalam menurunkan glukosa darah, dapat melalui 2 mekanisme utama : Melalui *intra pankreatik* : mekanisme intra pankreatik bekerja dengan cara memperbaiki sel beta pancreas yang rusak dan melindungi sel beta dari kerusakan

serta merangsang pelepasan insulin. Kemampuan ini dimiliki oleh alkaloid dan flavonoid. Alkaloid terbukti mempunyai kemampuan meregenerasi sel beta yang rusak, alkaloid juga mampu memberikan rangsangan parasimpatis yang merangsang peningkatan sekresi insulin. Melalui ekstra pankreatik : dapat melalui berbagai mekanisme. Alkaloid menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat absorbs glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah, merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6-bisfosfatase, serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfat dehidrogenase. Glukosa 6-fosfat dan fruktosa 1,6 bisfosfatase merupakan enzim yang berperan dalam glukoneogenesis, penghambatan pada kedua enzim ini akan menurunkan pembentukan glukosa dari substrat lain selain karbohidrat.

2.2 Tinjauan tentang Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah suatu sindrom klinik yang ditandai oleh *poliuria*, *polidipsi* dan *polifagia*, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa ≥ 126 mg/dl atau posprandial ≥ 200 mg/dl atau glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dl). Bila DM tidak segera diatasi akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein atau makrovaskuler meningkat, yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, sensitifitas insulin atau keduanya dan mengakibatkan terjadinya kronis maupun mikrovaskuler, makrovaskuler, dan neuropati (Setter, 2000; Gunawan, 2007).

Dilihat dari etiologinya DM dapat dibedakan menjadi: DM tipe 1, adanya gangguan produksi insulin akibat adanya penyakit *autoimun* atau *idiopatik*, tipe

ini sering disebut *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM), karena pasien mutlak membutuhkan insulin. DM tipe 2, akibat resistensi insulin atau gangguan sekresi insulin, pada tipe ini tidak selalu dibutuhkan insulin, kadang-kadang cukup dengan diet dan antidiabet oral, karenanya sering disebut dengan noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Jenis lain lagi, misalnya gestational diabetes mellitus, DM pada kehamilan, DM akibat penyakit endokrin atau pankreas atau akibat penggunaan obat (Setter, 2000; Gunawan, 2007).

Penyakit diabetes biasa timbul secara mendadak pada anak-anak dan orang dewasa muda. Pada orang yang telah berumur, penyakit ini tanpa gejala sering ditemui bila yang bersangkutan melakukan pemeriksaan kesehatan rutin. Gejala yang ditimbulkan berupa polidipsi, poliuri, polipagi tetapi berat badan menurun, badan terasa lemah. Apabila penyakit ini dibiarkan tidak terkendali atau penderita tidak menyadari penyakitnya, maka bertahun-tahun kemudian akan timbul berbagai komplikasi kronis yang bersifat fatal (Guyton, 2000).

2.2.1 Klasifikasi diabetes mellitus

2.2.1.1 Klasifikasi dari diabetes melitus menurut American Diabetes Association Statement (ADA)

1) Diabetes tipe I (IDDM)

Terjadi karena kerusakan sel β pulau Langerhans, biasanya diawali dengan kekurangan insulin.

a. *Immune Mediated*

b. *Idiopathic*

2) Diabetes tipe II (NIDDM)

- Gangguan sekresi insulin
 - Terjadi karena berkurangnya kemampuan tubuh dalam memanfaatkan insulin akibat adanya kerusakan reseptor insulin.
- 3) Tipe spesifik lainnya
- a. *Genetic defect of β -cell function*
 - b. *Genetic defect insulin action*
 - c. *Disease of the exocrine pancreas*
 - d. *Endocrinopathies*
 - e. *Drug or chemical induced*
 - f. *Infection*
 - g. *Uncommon forms of immune-mediated diabetes*
 - h. *Other genetic syndrome sometimes associated with diabetes*
- 4) *Gestational Diabetes Mellitus*
- Terjadi pada saat kehamilan, memerlukan pemberian insulin dari luar.
- (Tjokprawiro, 2003)

2.2.1.2 Klasifikasi diabetes mellitus berdasarkan kemampuan pankreas menghasilkan insulin

a) Diabetes mellitus tipe I (*Insulin dependent diabetes mellitus*)

Insulin dependent diabetes mellitus terjadi karena adanya kerusakan pada sel beta yang parah, sehingga pankreas kehilangan kemampuannya untuk menghasilkan insulin, akibatnya jaringan-jaringan itu bisa saja bertahan untuk sementara waktu dengan membakar otot dan lemak, akan tetapi proses akan menghasilkan produk sampingan berupa senyawa-senyawa keton dan asam-asam yang dapat mencapai kadar toksik dan membahayakan tubuh. Penyakit ini dahulu disebut *Juvenil onset diabetes*, karena hamper selalu

muncul dibawah usia 30 tahun, dan terjadi pada masa pubertas. Pengobatan insulin dependen diabetes mellitus dapat dilakukan dengan cara diet, olahraga dan pemberian insulin dari luar (Katzung, 2002)

b) Diabetes mellitus tipe II (*Non insulin dependent diabetes mellitus*)

Non insulin dependent diabetes mellitus lebih sering ditemukan namun keadaannya tidak seburuk diabetes mellitus tipe I. Biasanya baru muncul pada usia diatas 30 tahun, dan kebanyakan ditemukan pada orang-orang yang terlalu gemuk. Penyakit ini lebih sering disebut *Maturity Onset Diabetes*. Pankreas mungkin menghasilkan insulin dengan cukup, tetapi tubuh kehilangan sebagian kemampuan untuk memanfaatkan insulin tersebut secara efektif karena adanya kerusakan reseptor insulin. Penyakit ini dapat diatasi dengan cara mengurangi berat badan, olahraga, diet, dan pengobatan dengan anti diabetes (Katzung, 2002).

Prevalensi DMTI di Negara barat \pm 10 % dari DMTII. Di Negara tropis jauh lebih sedikit lagi, gambaran kliniknya biasanya timbul pada masa kanak-kanak dan puncaknya pada masa akil baliq, tetapi ada juga yang timbul pada masa dewasa. Penyebab DMTI masih belum diketahui dengan pasti, tetapi infeksi virus dan toksin tampaknya sangat berperan. Meskipun jumlah pasien DMTI jauh lebih sedikit dari pada DMTII, tetapi karena perjalanan penyakitnya sangat panjang sehingga morbiditas dan mortalitasnya tinggi (Noer, 1996).

2.2.2 Suplementasi mineral untuk diabetes mellitus

Pengobatan diabetes mellitus memerlukan suplemen nutrisi karena penderita diabetes umumnya sangat memerlukan banyak nutrien. Banyak penelitian yang telah membuktikan bahwa pemberian beberapa nutrisi tambahan kepada penderita diabetes dapat meningkatkan kontrol glukosa darah dan juga mencegah atau menghindarkan timbulnya komplikasi, menurut Subroto (2006) mineral-mineral dan vitamin-vitamin yang sangat diperlukan oleh penderita diabetes untuk mengendalikan kadar glukosa darah: *Kromium, Vanadium, Magnesium, L-carnitin, Biotin, Vitamin B6, Vitamin B12, Tembaga, Kalium, Seng, Tiamin, Selenium, Mangan, Silica.*

2.3 Tinjauan tentang pankreas

Pankreas adalah organ pipih yang terletak dibelakang dan sedikit dibawah lambung dalam abdomen, organ ini mempunyai dua fungsi yaitu fungsi :

1. Sebagai kelenjar eksokrin dari pankreas berfungsi sebagai sel asinar pankreas, memproduksi cairan pankreas yang disekresi melalui duktus pankreas ke dalam usus halus.
2. Sebagai kelenjar endokrin dapat ditemukan dalam pulau-pulau Langerhans, yaitu kumpulan kecil sel yang tersebar di seluruh organ.

Ada 4 jenis sel penghasil hormon yang diidentifikasi dalam pulau-pulau tersebut :

- a. Sel A = sel alfa (20-40%) mensekresi glukagon, yang meningkatkan kadar glukosa darah (menempati \pm 11% corpus dan cauda pankreas)



- b. Sel B = sel beta mensekresi insulin, yang menurunkan kadar glukosa darah, menempati 80% pulau Langerhans, pada DM tipe I sel beta hanya berjumlah kurang dari 10%, 85% sel beta terletak di corpus dan cauda pankreas.
- c. Sel C menghasilkan *Calsitonin* (berfungsi menurunkan kadar kalsium di dalam darah dengan menekan fungsi *osteoclast*). Sel ini terbanyak didapatkan pada kelenjar tiroid.
- d. Sel D=delta mensekresi somatostatin, atau hormon penghalang hormon pertumbuhan, yang menghambat sekresi glucagon dan insulin, menempati 3% corpus dan cauda pankreas.
- e. Sel F mensekresi polipeptida pankreas, sejenis hormon pencernaan untuk fungsi yang tidak jelas, yang diepaskan setelah makan, 76% terdapat di kaput dan pankreas.

(Sloane, 2004; Tjokroprawiro, 2007)

2.4 Tinjauan Tentang Pulau Langerhans

Pulau Langerhans adalah kumpulan sel yang berbentuk ovoid, yang berukuran 76 x 175 μm tersebar diseluruh pankreas, walaupun lebih banyak ditemukan di daerah kaudal (ekor) darip pada kaput (kepala) dan korpus (badan) pankreas. Pulau-pulau ini menyusun sekitar 2% volume kelenjar, sedangkan bagian eksokrin pankreas membentuk 80%, duktus dan pembuluh darah membentuk sisanya. Pada manusia terdapat 1-2 juta pulau, masing-masing memiliki pasokan darah yang besar, darah dari pulau Langerhans sama seperti darah dari saluran cerna, tetapi tidak seperti darah dari endokrin lain, mengalir ke vena porta hepatica (Ganong, 2002).

Sel-sel dalam pulau dapat dibagi menjadi beberapa jenis tergantung dari sifat pewarnaan dan morfologinya. Pada manusia paling sedikit terdapat empat jenis sel : sel A,B,D dan F, sel A,B dan D dapat juga disebut sel α , β , dan Δ . Sel A mensekresi glukagon, sel B mensekresi insulin, sel D mensekresi somatostatin dan sel F mensekresi polipeptida pankreas. Sel B yang merupakan sel terbanyak dan membentuk 60-70% sel, umumnya terletak dibagian tengah pulau Langerhans. (Ganong, 2002).

2.5 Tinjauan Tentang Insulin

Insulin adalah salah satu hormon di dalam tubuh manusia yang dihasilkan oleh sel-sel beta dari pulau Langerhans, yang berada dalam kelenjar pankreas. Insulin merupakan polipeptida dengan berat molekul kira-kira 6000. Insulin terdiri dari 51 asam amino yang merupakan hasil urai dari polipeptida, dan tersusun dari dua rantai (A dan B), rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B terdiri dari 30 asam amino yang dihubungkan dengan ikatan disulfide. Insulin meningkatkan penyimpanan lemak dan glukosa (keduanya merupakan sumber energi) dalam sel-sel sasaran yang khusus dan mempengaruhi pertumbuhan sel serta fungsi metabolisme berbagai macam jaringan (Katzung, 2002). Peranan utama insulin dalam metabolisme karbohidrat, lipid dan protein, manifestasi utama penyakit diabetes melitus adalah berkurangnya jumlah glukosa yang masuk ke dalam sel, berkurangnya penggunaan glukosa oleh berbagai jaringan, peningkatan produksi glukosa (glukoneogenesis) oleh hati. (Murray, 2003).

Target organ utama insulin dalam mengatur kadar glukosa adalah hepar, otot dan adiposa. Peran utamanya adalah antara lain uptake, utilisasi dan penyimpanan nutrient di sel. Efek anabolik insulin meliputi stimulasi, utilisasi dan

penyimpanan glukosa, asam amino, asam lemak intra sel, sedangkan proses katabolisme (pemecahan glikogen, lemak dan protein) dihambat (Gunawan, 2007).

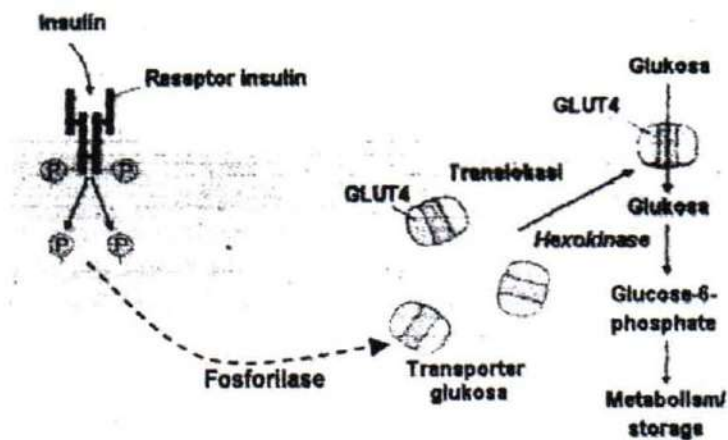
Glukosa yang kita kenal sebagai glukosa darah, merupakan bahan bakar utama yang diubah menjadi energi atau tenaga. Kadar glukosa darah yang tinggi setelah makan merangsang sel beta pulau Langerhans untuk mengeluarkan insulin. Selama belum ada insulin glukosa yang ada diperedaran darah dapat tetapi lambat masuk kedalam sel-sel jaringan tubuh seperti hati, otot dan jaringan lunak. Di dalam sel jaringan, glukosa ini dibakar (dimetabolisir) menjadi energi atau tenaga yang berguna untuk kehidupan sehari hari, misalnya menjaga temperatur tubuh supaya tetap normal, menjadi tenaga untuk berjalan, berlari atau melakukan aktivitas lainnya (Dalimarta, 2003).

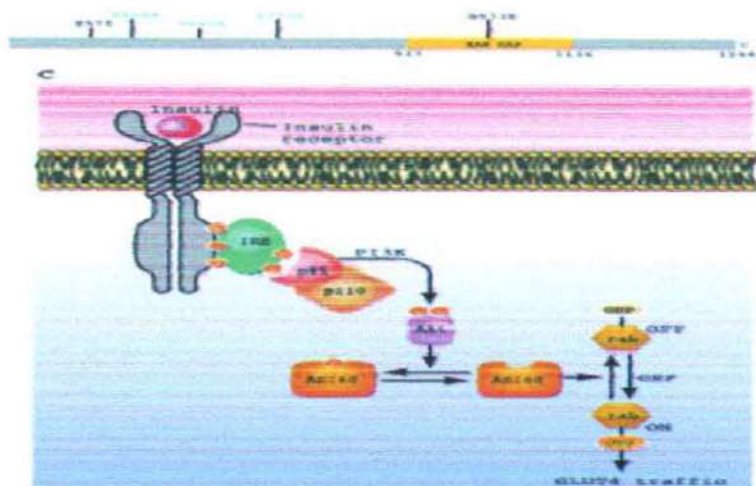
Insulin disekresi terutama karena adanya rangsangan dari peningkatan kadar glukosa darah. Pelepasan insulin juga dapat disebabkan oleh adanya rangsangan saraf seperti sensor penglihatan dan rasa dari makanan, dan peningkatan asam amino dan asam lemak dalam darah. Glukosa masuk dalam sel beta pankreas secara difusi terfasilitasi dengan bantuan *glucose transporter tipe 2* (GLUT-2), sebagai bahan awal proses glikolisis, glukosa difosforilasi oleh enzim glukokinase. Hasil fosforilase tersebut kemudian diproses lebih lanjut untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP. Peningkatan rasio ATP dan ADP intraseluler mengakibatkan kanal kalium keluar dari membrane sel, muatan dalam membrane sel menjadi positif dan menyebabkan depolarisasi sel beta. Keadaan tersebut mengaktifkan kanal kalsium yang dipengaruhi voltage, menyebabkan ion kalsium masuk kedalam sel sehingga mikrotubulus berkontraksi dan memicu

sekresi hormon insulin melalui proses eksositosis ke dalam aliran darah kapiler pada sel-sel islet Langerhans (Bowen, 2004).

Apabila tubuh kekurangan insulin, maka sebagian glukosa darah tidak dapat masuk ke dalam jaringan tubuh, akhirnya glukosa darah tetap tinggi, keadaan ini disebut hiperglikemia. Glukosa darah yang berlebihan ini sebagian dikeluarkan bersama urine, sehingga dalam urine penderita terdapat glukosa yang disebut glukosuria (Dalimarta, 2003)

Insulin mempercepat masuknya glukosa ke sel otot rangka dan adiposa. Insulin masuk ke reseptor α diluar sel kemudian ke reseptor β di dalam sel, selanjutnya merangsang fosforilase intrasel yang kompleks, berakhir dengan pembentukan transport glukosa (GLUT-4). Kemudian GLUT 4 ditrasformasi ke dinding sel, glukosa plasma masuk ke dinding sel melalui GLUT 4. Dalam sel digunakan untuk metabolisme atau disimpan sebagai glikogen atau trigliserida (Gunawan, 2007).





Gambar 2.3 Mekanisme kerja insulin (Gunawan, 2007)

2.6 Konsep Hipoglikemia dan Hiperglikemia

Hipoglikemia adalah glukosa darah yang kurang dari 50 mg/100 ml darah. Hipoglikemia dapat disebabkan oleh puasa, atau khususnya puasa yang disertai olahraga, karena olahraga meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel-sel otot rangka. Namun hipoglikemia sering disebabkan oleh kelebihan dosis insulin pada pengidap diabetes dependent insulin. Karena otak memerlukan glukosa darah sebagai sumber energi utamanya, maka hipoglikemia menyebabkan timbulnya berbagai gejala gangguan fungsi susunan syaraf pusat (SSP). Hipoglikemia menyebabkan nyeri kepala, akibat adanya perubahan aliran darah otak dan perubahan keseimbangan air. Secara sistemis, hipoglikemia menyebabkan pengaktifan sistim syaraf simpatis yang merangsang rasa lapar, kegelisahan, berkeringat dan takikardia (Corwin, 2001).

Hiperglikemia didefinisikan sebagai kadar glukosa darah yang tinggi dari pada rentang kadar puasa normal 80-90 mg/100 ml darah. Atau rentang non puasa sekitar 140-160 mg/100 ml darah. Hipoglikemia biasanya disebabkan oleh

defisiensi insulin, seperti dijumpai pada diabetes tipe I, atau penurunan responsifitas sel terhadap insulin, seperti dijumpai pada diabetes tipe II. Hiperkortisolemia yang terjadi pada sindrom Cushing dan sebagai respon terhadap stress kronik, dapat menyebabkan hiperglikemia melalui perangsangan glukoneogenesis hati (Corwin, 2001).

2.7 Obat-obat Hipoglikemik Oral

Ada beberapa golongan obat hipoglikemik oral antara lain : Sulfonilurea dan Biguanida (Greenspan, 2000).

2.7.1 Sulfonilurea

Sulfonilurea merupakan satu-satunya obat hipoglikemik oral yang diijinkan pemakaiannya di Amerika. Golongan obat ini memiliki suatu inti asam sulfonat-urea yang dapat dimodifikasi melalui penggantian kimia untuk menghasilkan obat yang memiliki kerja kualitatif serupa, tetapi sangat berbeda dalam hal potensinya. Mekanisme kerja obat ini adalah meningkatkan pelepasan insulin dari sel beta pankreas dan mempotensiasi kerja insulin pada sel-sel sasarannya.

Tabel 2.1 Golongan Sulfonilurea (Francis S. Greenspan, Jhon D.Baxter, 2000)

Golongan Sulfonilurea	Dosis harian	Lama kerja (jam)
Tolbutamid (Orinase)	1500-3000 mg dalam dosis terbagi	6-12
Tolazamid (Tolinase)	200-1000 mg dosis tunggal atau terbagi	12-24
Asetoksamid (Dymelor)	250-1500 mg dosis tunggal atau terbagi	12-24
Klorpropamid (Diabinese)	100-500 mg dosis tunggal	Hingga 60
Glibirid : (glibenklamid, DiaBeta, Micronase)	2,5-20 mg	10-24

2.7.2 Biguanida

Berbeda dengan sulfonilurea, maka golongan biguanida, tidak memerlukan sel beta pankreas fungsional untuk menurunkan hiperglikemia. Pemakaian *fenformin* telah dihentikan di Amerika karena kaitannya dengan kasus-kasus asidosis laktat pada penderita dengan penyakit hati atau ginjal, sebagai penggantinya digunakan *metformin* yang dilaporkan lebih kecil kemungkinannya menyebabkan asidosis laktat

Tabel. 2.2 Tabel Obat Golongan *Biguanida* (Francis S. Greenspan, Jhon D.Baxter, 2000)

Golongan Biguanida	Dosis harian	Lama kerja (jam)
Fenformin (DBI, Metrol-50)	0,025-0,15 dosis tunggal atau terbagi	4-6 8-14 ²
Buformin	0,05-0,3 g dalam dosis terbagi	10-12
Metformin	1-3 g dalam dosis terbagi	10-12

2.7.3 Metformin

Metformin merupakan salah satu golongan *biguanida* yang mempunyai efek menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin, sebgayaan besar dengan menghambat glukoneogenesis. Efek ini terjadi karena aktivasi kinase di sel (*AMP- Activated Protein Kinase*). Efek yang sangat penting adalah kemampuannya untuk mengurangi hiperlipidemia (konsentrasi kolesterol LDL dan VLDL dan kolesterol HDL meningkat). Metformin mudah diabsorpsi per-oral, tidak terikat dengan protein serum dan tidak dimetabolisme, eksresi melalui urine, akan mengalami absorpsi di intestine, sangat jarang menimbulkan asidosis laktat yang fatal, masa paruhnya sekitar 2 jam, penggunaan jangka panjang akan mempengaruhi absorpsi

vitamin B12, kontraindikasi pemakaian obat ini pada insufisiensi ginjal dan hati (Mycek, 2001).

Dosis awal 2 x 500 mg, umunya dosis pemeliharaan (maintenance dose) 3 x 500 mg, dosis maksimal 2,5 gram, obat diminum pada waktu makan. Pasien DM yang tidak memberikan respon dengan sulfonylurea dapat diatasi dengan metformin, atau dapat pula diberikan sebagai terapi kombinasi dengan insulin atau sulfonylurea (Gunawan, 2007).

2.8 Tinjauan tentang Aloksan Monohidrat

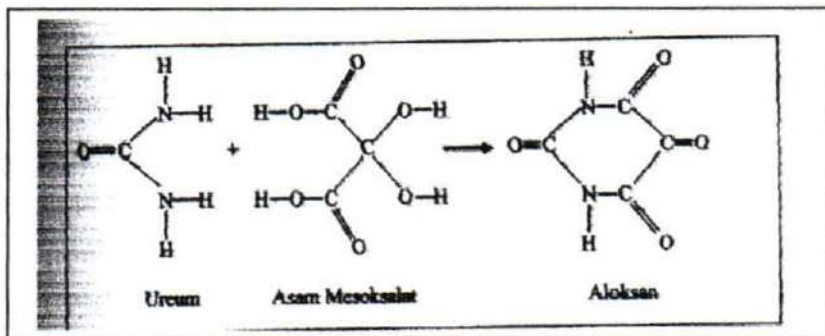
2.8.1 Aloksan monohidrat

Aloksan monohidrat merupakan suatu senyawa yang dapat menimbulkan penyakit diabetes mellitus (Siswandono, 2002). Aloksan menginduksi kenaikan glukosa darah yang diikuti oleh reduksi dibawah normal dan berbalik kembali diikuti oleh hiperglikemia, aloksan secara selektif merusak sel beta pulau Langerhans, sehingga tidak dapat memproduksi hormon insulin. Kerusakan yang terjadi bersifat permanen, sehingga menyebabkan terjadinya diabetes mellitus. Aloksan secara selektif menghambat sekresi insulin dari sel beta pankreas. Aloksan biasa digunakan untuk menimbulkan defisiensi insulin pada hewan-hewan laboratorium. Sifat sitotoksik ini disebabkan karena pembentukan spesies oksigen yang reaktif oleh aloksan. Aloksan diberikan secara parentral dan biasanya digunakan untuk membuat diabetes mellitus tipe 1 pada hewan coba. Di dalam tubuh aloksan akan cepat masuk ke dalam sel B pankreas untuk kemudian direduksi, hasil reduksi berupa asam dialurat yang kemudian akan dioksidasi menjadi aloksan dalam suatu siklus redoks dan membentuk radikal superoksida. Radikal superoksida ini dapat membebaskan ion Fe^{3+} dari feritin dan mereduksi

ion tersebut menjadi Fe^{2+} dan hydrogen peroksida akan membentuk radikal hidroksil yang sangat reaktif (Szkudelski, 2001).

2.8.2 Sifat fisika kimia

Aloksan atau siksallilurea adalah senyawa hasil kondensasi yang berasal dari satu mol ureum dan satu mol asam mesoksalat. Reaksi kondensasinya adalah sebagai berikut :



Gambar 2.4 Reaksi kondensasi aloksan (Afifah, 1988)

2.8.3 Aktivitas farmakologi

Aloksan monohidrat membentuk kelat (adalah senyawa yang dihasilkan oleh kombinasi senyawa yang mengandung gugus elektron donor dengan ion logam, membentuk suatu struktur cincin) dengan Zn pada sel β pankeas, sehingga menghambat produksi insulin. Insulin merupakan kelat dalam sistim biologis yang mengandung logam Zn (Siswandono, 2000).

Aloksan bersifat diabetogen bila disuntikan secara intra vena pada hewan coba. Peningkatan glukosa darah tidak segera terjadi karena glikemia mengalami fluktuasi terlebih dahulu selama 24-36 jam, yaitu hewan mengalami fase hipoglikemia dan fase hiperglikemia secara bergantian sebelum menjadi hiperglikemia yang permanen. Adakalanya hiperglikemia dapat membawa

kematian pada hewan coba, tetapi sebaliknya dapat pula membawa keadaan hewan menjadi normal kembali secara spontan setelah beberapa selang waktu. Pada pemberian dosis yang optimal, terjadi hiperglikemia yang permanen atau disebut juga diabetes aloksan (Siswandono, 2000).

Setelah penyuntikan aloksan dapat dibedakan menjadi 4 fase variasi glikemia pada hewan coba yang berlangsung selama periode waktu tertentu sebelum mencapai keadaan hiperglikemia yang permanen. Menurut Siswandono (2000) hewan mengalami keadaan hipoglikemia dan hiperglikemia secara bergantian sebagai berikut :

1. Hipoglikemia awal

Hipoglikemia terjadi pada 2-30 menit setelah pemberian aloksan. Dalam fase ini dapat terjadi keadaan yang fatal bagi hewan coba, meskipun fase ini berlangsung singkat.

2. Hiperglikemia awal

Fase ini berlangsung kurang lebih 30 – 120 menit setelah pemberian aloksan. Kadar glukosa darah kadang-kadang mencapai nilai sampai 6 gram/liter.

3. Hipoglikemia sekunder

Antara jam ke 3 dan jam ke 10, glikemia menurun dan mencapai keadaan hipoglikemia yang lebih gawat dari semula.

4. Hiperglikemia permanen.

Fase ini berlangsung pada 24 – 48 jam setelah penyuntikan aloksan, pada tahap ini hewan dapat menjadi hiperglikemia permanen atau dapat secara spontan kembali ke keadaan normal sesudah waktu tersebut. Pemeriksaan kadar glukosa darah sebaiknya dilakukan setelah tahap tersebut (3 hari).

Aloksan adalah suatu senyawa yang sering digunakan untuk penelitian diabetes menggunakan hewan coba. Aloksan dapat menghasilkan radikal hidroksil yang sangat reaktif dan dapat menyebabkan diabetes pada hewan coba. Efek diabetogenik aloksan ini dapat dicegah oleh senyawa penangkap radikal hidroksol (Santosa, 2005).

2.8.4 Dosis aloksan

Aloksan menggunakan kerja diabetogeniknya saat aloksan melakukan fungsinya secara terpusat melalui pembuluh darah, rongga perut, dan bawah kulit. Dosis aloksan yang dibutuhkan untuk menjadikan diabetes tergantung pada spesies hewan, rute penyebaran dan status gizi. Jaringan tubuh manusia biasanya lebih kebal terhadap aloksan dari pada tikus, dosis aloksan yang sering digunakan melalui pembuluh darah tikus besar adalah 65 mg/kg bb. Dosis yang diberikan melalui rongga perut dibawah 150 mg/kg bb, tidak cukup untuk menjadikan diabetes pada tikus besar (Szkudelski, 1998).

2.9 Tinjauan tentang Metode Ekstraksi

Ekstaksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Simplisia yang direbusan mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak larut, seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain. Struktur kimi yang berbeda-beda akan mempegaruhi kelarutan serta stabilitas senyawa-senyawa tersebut terhadap pemanasan, udara, cahaya, logam berat dan derajat keasaman. Dengan diketahui senyawa aktif akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat. Menurut Wahyuningsih (2007), metode ekstraksi dapat

digunakan 2 cara, yaitu dengan ekstraksi dengan menggunakan pelarut dan menggunakan destilasi uap. Ekstraksi dengan menggunakan pelarut ada 2 cara : Cara dingin yaitu *maserasi dan perkolasi*, cara panas yaitu *Refluks, soxhlet, infusa, dekok*.

Pada penelitian ini digunakan cara infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengeksresi simplisia nabati dengan air, pada suhu 90° selama 15 menit. Cara pembuatannya, campur simplisia dengan derajat halus yang sesuai dalam panci dengan air secukupnya, panaskan diatas tangas air selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90° sambil sekali-sekali diaduk. Disaring selagi panas dengan kain flannel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infus yang dikehendaki (Soesilo, 1995).

2.10 Tinjauan tentang Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Rattus norvegicus terdiri dari Outbred Strains dan Inbred Strains, namun yang biasa digunakan pada penelitian adalah jenis Outbred. Outbred terdiri dari beberapa galur : Wistar (tikus albino), Sprague-Dawley (tikus albino – pertumbuhan lebih cepat dari Wistar), Long-Evans (tikus berkerudung- lebih kecil dari wistar atau Sprague- Dawley). Inbred terdiri dari : Galur Ficher 344 dan Lewis.

Tikus dapat menunjukkan secara alami terjadinya berbagai penyakit, seperti hipertensi dan diabetes yang membuatnya digunakan dalam penelitian pada penyakit- penyakit tertentu yang dapat diaplikasikan pada manusia. Tikus ini juga sering digunakan pada penelitian tentang perilaku, nutrisi, toksikologi dan obat.

Data fisik dari *Rattus norvegicus* antara lain (Anonim,2007):

Temperatur tubuh : 35,9- 37,5°C

Heart Rate: 250-600/menit

Respiration Rate: 66-144/menit

Berat: jantan dewasa : 300-500 gram, betina dewasa: 200-400 gram

Konsumsi air : 24-60 ml/hari atau 10-12 ml/100 kg BB tiap hari

Konsumsi makanan : 15-30 gram/hari atau 5-6 gram/100 gram BB

Glukosa (mg/dl) : 50-135

Hemoglobin (g/dl) : 11,1-18,0

2.10.1 Klasifikasi hewan

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Phylum	: <i>Chordata</i>
Class	: <i>Mammalia</i>
Order	: <i>Rodentia</i>
Family	: <i>Muridae</i>
Subfamily	: <i>Murinae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

2.10.2 Konversi perhitungan dosis pada tikus

Tabel 2.3 Konversi perhitungan dosis pada tikus (Kusumawati, 2004)

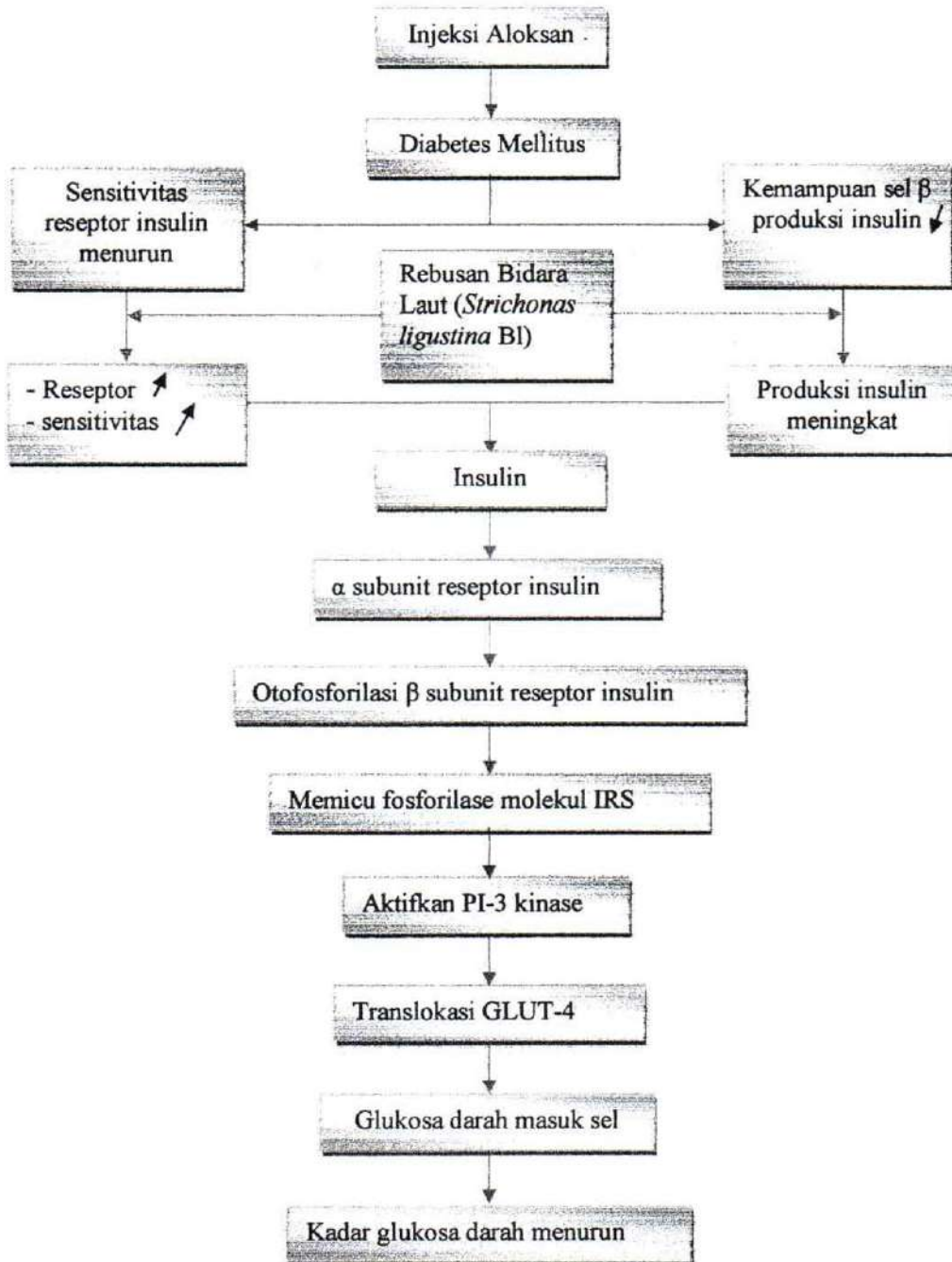
	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	2,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

BAB 3
KERANGKA KONSEPTUAL DAN
HIPOTESIS PENELITIAN

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang coba, aloksan dalam darah berikatan dengan *GLUT-2* yang memfasilitasi masuknya aloksan kedalam sitoplasma sel pankreas, pemberian aloksan akan merangsang/ menginduksi pengeluaran ion kalsium yang berlebihan dari mitokondria yang mengakibatkan oksidasi sel terganggu, keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini menyebabkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel β pada pulau Langerhans pankreas yang menyebabkan produksi insulin terganggu.

Pada penelitian ini efek dari bidara laut yang positif pada reseptor insulin maupun pada sel β pancreas, dengan jalan merangsang sel β dan reseptor insulin pada pankreas. Translokasi *GLUT-4* ke dinding sel diawali oleh ikatan antara insulin dengan reseptor, α subunit insulin diluar sel dan β subunit insulin di dalam sel. Otofosforilasi β subunit insulin memicu fosforilasi *insulin receptor substrate* (IRS). IRS terfosforilase mengaktifkan *phosphatidylinositol 3 kinase* (IP-3 kinase) yang mempengaruhi metabolisme sel, IP-3 kinase inilah yang memediasi trans *GLUT-4* ke dinding sel, sehingga glukosa darah masuk ke sel.

3.3 Hipotesis Penelitian

1. Rebusan kayu bidara laut mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dijadikan diabetes mellitus dengan induksi aloksan.
2. Terdapat hubungan antara peningkatan dosis rebusan kayu bidara laut dengan efek penurunan glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dijadikan diabetes mellitus dengan induksi aloksan.

BAB 4
MATERI DAN METODE PENELITIAN

BAB 4

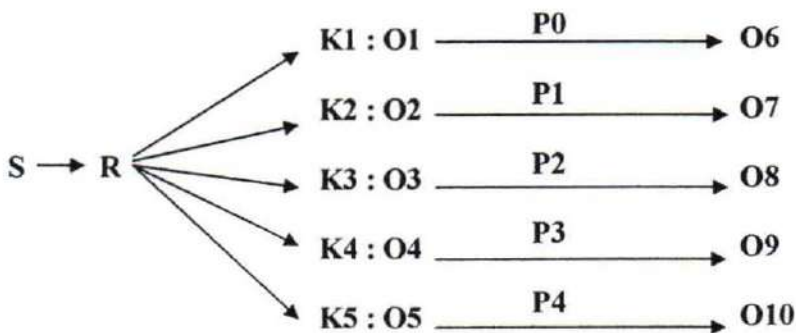
MATERI DAN METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian/ Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui kemungkinan hubungan sebab akibat, dengan memberikan perlakuan pada kelompok eksperimental dan dibandingkan dengan kelompok control.

Adapaun rancangan penelitian yang di gunakan dalam penelitian ini adalah *Pretest and Posttest Control Group Dessign*, rancangan disusun untuk menjawab permasalahan mengenai pengaruh rebusan bidara laut terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus (Zainuddin, 2000)

4.2 Bagan Rancangan Penelitian



Gambar 4.1 Bagan rancangan penelitian

Keterangan :

- S** = Sample
R = Randomisasi
PO = Perlakuan dengan diberi aquadest
P1 = Perlakuan dengan diberi rebusan bidara laut konsentrasi 10%
P2 = Perlakuan dengan diberi rebusan bidara laut konsentrasi 15%
P3 = Perlakuan dengan diberi rebusan bidara laut konsentrasi 20%
P4 = Perlakuan dengan diberi metformin 9 mg/ 200 g BB tikus
K1s/d K5 = Kelompok pengamatan
O1 s/d O5 = Pengamatan pre
O6 s/d O10 = Pengamatan *Post*

4.3 Populasi, Sampel, Besar sampel dan teknik Sampling**4.3.1 Populasi**

Populasi dalam dan subyek dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Ratus norvegicus*) jantan dewasa yang telah berumur 3-4 bulan dengan berat badan 150 – 200 g, dengan kondisi sehat fisik

4.3.2 Sampel

Besarnya replikasi sampel di tentukan dengan rumus Widodo sebagai berikut:

Populasi (N) tidak diketahui untuk kelompok yang berpasangan

$$n = \frac{(2\alpha + 2\beta) QD^2}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,67 + 0,842)^2 \times 1}{1} = 6,3$$

Atau pembulatan keatas 7

Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel tiap kelompok adalah 7 ekor tikus, yang terdiri dari 5 kelompok. Jadi sampel keseluruhan adalah 35 ekor.

4.4 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biokimia Universitas Airlangga pemeliharaan dan perlakuan hewan coba, untuk pembuatan rebusan kayu bidara laut dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Waktu penelitian dilaksanakan bulan Mei 2009

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Bebas : Rebusan kayu bidara laut 10%, 15%, 20%, metformin, aquades

4.5.2 Variabel Tergantung : Kadar glukosa darah

4.5.3 Variabel Kendali : jenis hewan coba, jenis kelamin, umur, berat badan dari hewan coba, pemeliharaan dan perlakuan hewan coba

4.6 Definisi Operasional Variabel

1. Rebusan kayu bidara laut adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup kedalam penangas air medidih, temperatur terukur 96-98°C) selama waktu 15-20 menit. Cara pemberiannya peroral 2 ml/ 200 BB tikus dengan konsentrasi bahan yang diberikan adalah: K2 diberi bidara laut 10%, K3 diberi bidara laut 15%, K3 diberi bidara laut 20%.
2. Kadar glukosa darah adalah jumlah kadar glukosa darah tikus putih sebelum dan setelah diinduksi aloksan. Glukosa darah ditentukan kadarnya dengan alat *Advantage meter* dengan bantuan *strip Advantage test*, yaitu dengan cara ekor tikus dibersihkan dengan kapas alcohol, kemudian ekor tikus ditusuk dengan lanset, darah yang keluar ditetaskan pada *strip Advantage meter*, ditunggu selama 30 detik, kemudian hasilnya akan terbaca pada alat

- Advantage meter* dan memberikan hasil analisa berupa kadar glukosa darah tikus dalam mg/dl.
3. Jenis hewan coba adalah *Rattus norvegicus*
 4. Umur dan jenis kelamin hewan coba yaitu berumur antara umur 3-4 bulan. Pada umur ini hewan coba sudah matur, sehingga pada keadaan anatomi dan faal organ sudah optimal. Jenis kelamin hewan coba adalah jantan.
 5. Berat badan hewan coba sekitar 150-200 gram yang di timbang dengan timbangan Torbal (*Torsion balance*) dalam satuan gram.
 6. Pemeliharaan dan perawatan hewan coba dilakukan di kandang yang ada di Laboratorium Biokimia FK-Unair terbuat dari plastik yang di modifikasi dan ditutup dengan anyaman kawat aluminium dan beralaskan sekam. Makanan menggunakan bahan pakan standar dan minum aquades.

4.7 Bahan penelitian

1. Bahan tanaman

Bahan penelitian adalah batang kayu bidara laut yang sudah dihaluskan (dijadikan serbuk).

2. Hewan coba

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebanyak 35 ekor, berat badan 150 – 200 gram, umur 2 – 3 bulan, tikus ini dipelihara dengan kondisi yang sama selama 1 minggu agar dapat beradaptasi, kemudian di injeksi dengan aloksan monohidrat 350 mg/kg BB secara intraperitoneal dan diberi rebusan bidara laut 10%, 15%, 20% peroral.

3. Bahan kimia : Metformin, aloksan monohidrat, alkohol 70%, aquades.

4.8 Instrumen Penelitian

Timbangan tikus, kandang tikus, sonde oral, advantage meter, strip Advantage test, *cutter*, spuit, jarum suntik, kapas, ember, tabung reaksi.

4.9 Prosedur Penelitian

4.9.1 Aklimatisasi

Aklimatisasi hewan coba selama 1 minggu di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Jika ada tikus yang sakit atau mati akan dikeluarkan dari penelitian.

4.9.2 Pembagian kelompok hewan coba

Sebelum pembagian kelompok, 35 ekor tikus diukur kadar glukosa darah (pada ekor) dengan cara dibersihkan dengan kapas alkohol, kemudian ekor tikus ditusuk dengan lanset, darah yang keluar diteteskan pada *strip Advantage meter*, ditunggu selama 30 detik, kemudian hasilnya akan terbaca pada alat *Advantage meter* dan memberikan hasil analisa berupa kadar glukosa darah tikus dalam mg/dl.

Kemudian di injeksi dengan aloksan monohidrat 350 mg/Kg BB secara intraperitoneal, setelah 48 jam, tikus dipuasakan selama 10 jam, diukur kadar glukosa darah sebelum perlakuan. Kemudian dilakukan randomisasi 35 ekor tikus, yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok 1-5 masing-masing sebanyak 7 ekor tikus. K1 s/d K5 adalah kelompok pengamatan, dibagi menjadi pengamatan pre (O1 s/d O5) dan pengamatan post (O6-O10). P0 s/d P4 adalah kelompok perlakuan, yaitu :

P0 = kelompok kontrol hanya diberi aquades,

P1 = perlakuan yang diberi rebusan bidara laut 10%,

P2 = perlakuan yang diberi rebusan bidara laut 15%,

P3 = perlakuan yang diberi rebusan bidara laut 20%

P4 merupakan pembanding yang diberi metformin 9 mg/200 gram tikus.

(P1, P2, P3 masing-masing diberikan dosis peroral 2 ml/200 gram BB tikus),

Setelah diberi perlakuan tiap kelompok diambil darahnya pada jam ke-1, jam ke-2, jam ke-3, dan tentukan kadar glukosa darahnya dengan *Advantage meter*. Kemudian data hasil pengamatan pre dan *post* di analisis.

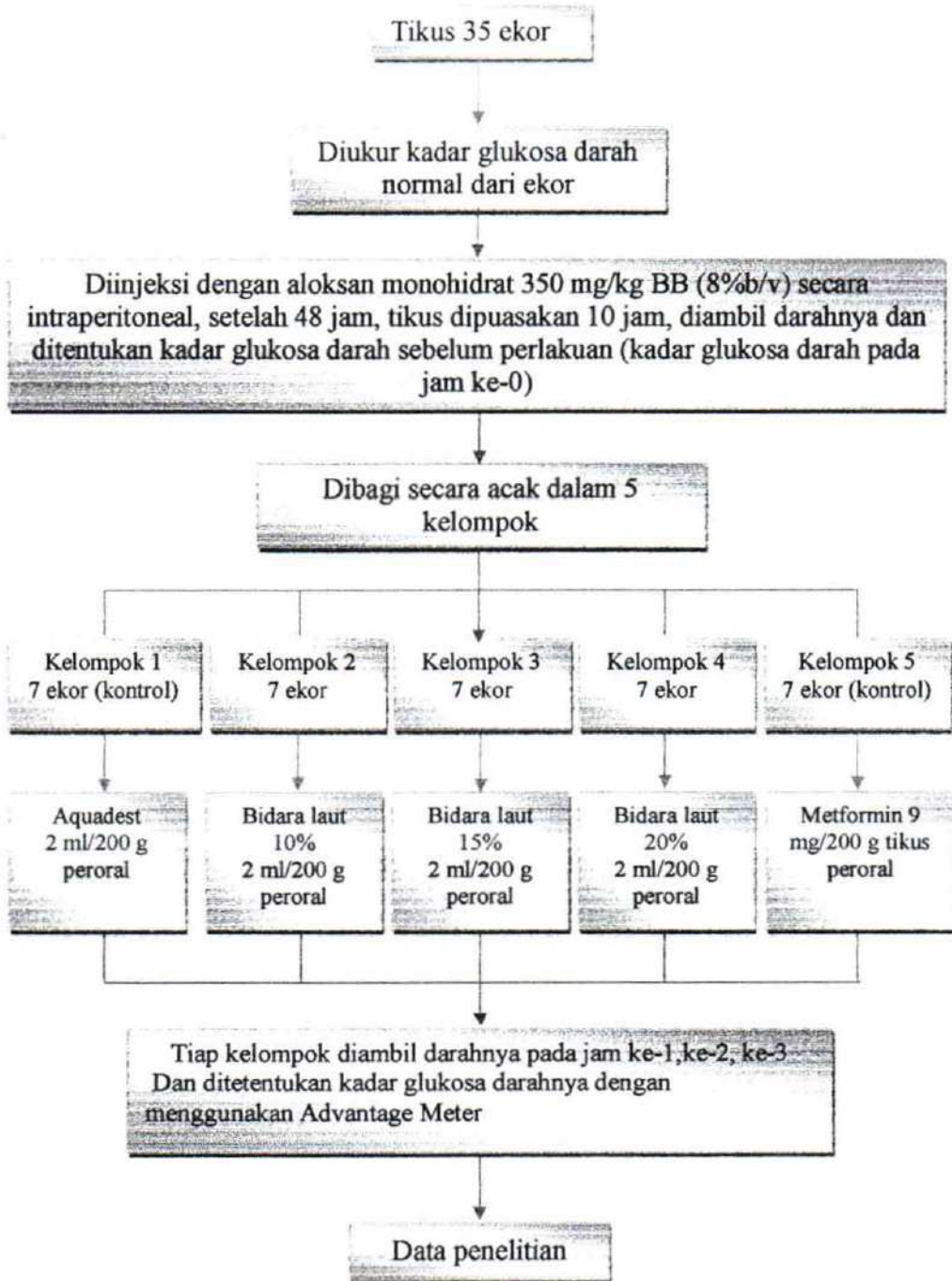
4.10 Cara Analisis data

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan program SPSS for Windows XP yang meliputi analisis statistik sebagai berikut (Priyatno, 2008) :

1. Uji statistik deskriptif untuk menggambarkan tentang ringkasan data-data seperti rerata, standar deviasi, varian, modus, dll
2. Uji homogenitas data awal untuk mengetahui apakah data awal homogen atau tidak
3. Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui apakah beberapa varian populasi adalah sama atau tidak, dilakukan sebagai persyaratan uji *anova*.
4. Uji normalitas untuk mengetahui apakah populasi data berdistribusi normal atau tidak.
5. Uji *anova/ One Way Anova* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata untuk lebih dari dua kelompok sampel yang tidak berhubungan.

6. Uji LSD sebagai uji lanjutan anova untuk melihat hasil pengukuran variabel dari periode waktu mana yang berbeda dan melihat hasil pengukuran variabel dari kelompok mana yang berbeda.
7. Analisis regresi linear untuk mengetahui hubungan secara linear antara satu variabel independen dengan variabel dependen.
8. Anova sama subjek antara kelompok
9. Anova sama subjek semua kelompok

4.11 Kerangka operasional penelitian



Gambar 4.2 Kerangka Operasional

BAB 5
ANALISIS HASIL PENELITIAN

BAB 5**ANALISIS HASIL PENELITIAN****5.1 Hasil Analisis Deskriptif**

Berdasarkan hasil percobaan yang telah dilakukan tentang efek antidiabetes rebusan kayu bidara laut, pada tikus putih yang dijadikan diabetes dengan pemberian aloksan, diperoleh hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa tikus putih setelah pemberian larutan aloksan monohidrat 8% b/v secara intraperitoneal dengan dosis tunggal 350 mg/kg BB dapat meningkatkan kadar glukosa darah tikus. Hasil analisis deskriptif variabel tergantung dapat dilihat pada tabel 5.1

Tabel 5.1 Rerata glukosa darah setelah pemberian aloksan monohidrat (jam ke-0)

Kelompok	Kadar glukosa darah jam ke-0 (mg/dl)
K1	527,71 ± 49,88
K2	513,00 ± 133,50
K3	409,42 ± 141,53
K4	363,71 ± 127,46
K5	497,65 ± 164,66

Tabel 5.2 Rerata kadar glukosa darah pada tiap kelompok.

Klpk	Variabel			
	Gula darah Jam ke-0 (mg/dl) <i>pretest</i>	Gula darah Jam ke-1 (mg/dl) <i>posttest</i>	Gula darah Jam ke-2 (mg/dl) <i>posttets</i>	Gula darah Jam ke-3 (mg/dl) <i>posttest</i>
K1	527,71 ± 49,88	523,14 ± 49,96	521,14 ± 49,96	518,57 ± 50,503
K2	513,00 ± 133,50	420,42 ± 159,54	400,85 ± 154,59	338,85 ± 149,78
K3	409,42 ± 141,53	375,00 ± 135,53	336,71 ± 115,11	257,14 ± 167,70
K4	363,71 ± 127,46	278,28 ± 128,42	283,71 ± 118,90	231,42 ± 108,60
K5	497,65 ± 164,66	463,00 ± 178,88	401,14 ± 197,77	396,85 ± 199,25

5.2 Hasil uji normalitas kelompok

Uji normalitas data dilakukan untuk mengetahui apakah data penelitian yang diperoleh mengikuti atau mendekati distribusi normal. Pengujian kenormalan data dilakukan dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*.

Hasil uji normalitas *Kolmogorov – Smirnov test* dilakukan pada masing-masing kelompok, dimana uji normalitas pada kelompok menunjukkan harga $p > 0,05$, berarti kelompok berdistribusi normal, besarnya nilai hasil uji normalitas pada kelompok dapat dilihat pada tabel 5.3 berikut :

Tabel 5.3 Uji normalitas kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok.

Klpk	Statistik	Variabel			
		Gula darah Jam ke-0 (mg/dl)	Gula darah Jam ke-1 (mg/dl)	Gula darah jam ke-2 (mg/dl)	Gula darah Jam ke3 (mg/dl)
K1	KS-Z	0,573	0,564	0,564	0,555
	Probabilitas	0,898	0,908	0,908	0,918
K2	KS-Z	0,799	0,768	0,736	0,653
	Probabilitas	0,546	0,597	0,651	0,787
K3	KS-Z	0,683	0,557	0,649	0,536
	Probabilitas	0,740	0,916	0,794	0,936
K4	KS-Z	0,498	0,390	0,380	0,336
	Probabilitas	0,965	0,998	0,999	0,1000
K5	KS-Z	0,784	0,909	0,765	0,814
	Probabilitas	0,570	0,381	0,603	0,521

5.3 Hasil Uji Homogenitas

Uji homogenitas data pada prinsipnya adalah menguji apakah sebuah kelompok varians yang sama di antara anggota kelompok tersebut. Pengujian homogenitas varians dilakukan menggunakan *anova*

Tabel 5.4 Uji homogenitas kadar glukosa darah pada semua kelompok perlakuan

GULA DARAH JAM 0

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	143976.400	4	35994.100	2.273	.085
Within Groups	475060.571	30	15835.352		
Total	619036.971	34			

Dari hasil uji homogenitas didapatkan hasil $p > 0,05$. Karena signifikansi lebih dari 0,05, maka dapat disimpulkan bahwa kelima kelompok data *pretest* (glukosa darah jam ke-0) adalah homogen.

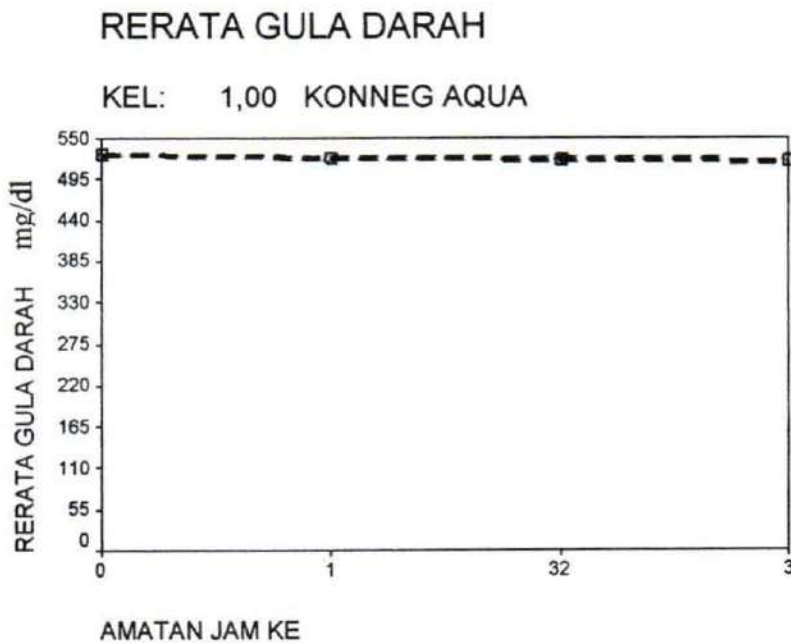
5.4 Pengamatan kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok perlakuan

5.4.1 Hasil pengamatan perubahan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan yang diberi aquades

Tabel 5.5 Pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi aquadest

Pengamatan	df	F	Sig.
Gula darah	3	478,909	0,000

Dari tabel diatas didapatkan hasil $p < 0,05$, artinya terdapat penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan yang diberi aquades.



Gambar 5.1 Grafik Rerata kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan yang diberi aquades.

Dari diagram 5.1 dapat dilihat, terjadi perubahan kadar glukosa darah pada jam ke-1 dengan rerata 523 mg/dl, jam ke-2 dengan rerata 521 mg/dl dan jam ke-3 dengan rerata 518 mg/dl.

Tabel 5.6 Uji *LSD* perbedaan glukosa darah berdasarkan pengamatan setelah diberi aquades

	Jam ke-	Delta	Std. Error	Sig.
0	1	4,571	0,202	0.000
	2	6,571	0,202	0.000
	3	9,143	0,340	0.000
1	2	2,000	0,000	0.000
	3	4,575	0,297	0.000
2	3	2,571	0,297	0.000

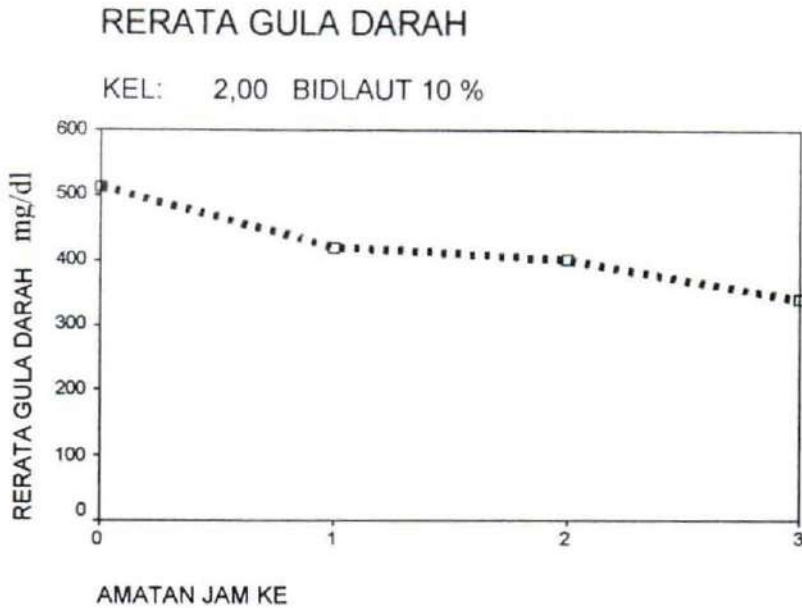
Dari tabel 5,6 dapat dilihat hasil perbedaan glukosa darah antar masing-masing kelompok pengamatan didapatkan tingkat signifikan $p \leq 0.05$, artinya ada perbedaan yang bermakna antara kadar glukosa darah jam ke-0, ke-1, ke-2, ke-3.

5.4.2 Hasil pengamatan perubahan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan yang diberi bidara laut 10% .

Tabel 5.7 Pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi Bidara laut 10%

Pengamatan	df	F	Sig.
Gula darah	3	12,384	,000

Dari tabel 5.7 didapatkan hasil $p < 0,05$, artinya terdapat rerata penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan yang diberi bidara laut 10%.



Gambar 5.2 Grafik rerata gula darah pada kelompok perlakuan yang diberi Bidara laut 10%

Dari gambar 5.2 dapat dilihat, terjadi penurunan kadar glukosa darah pada jam ke-1 dengan rerata 420,4 mg/dl, jam ke-2 dengan rerata 400,8 mg/dl dan jam ke-3 dengan rerata 338,8 mg/dl.

Tabel 5.8 Hasil uji *LSD* perbedaan kadar glukosa darah berdasarkan pengamatan setelah diberi bidara laut 10%

Jam ke-		Delta	Std. Error	Sig.
0	1	92,571	18.344	0.002
	2	112,143	33.054	0.015
	3	174,143	41.873	0.006
1	2	19,571	22.888	0.425
	3	81,571	30.983	0.039
2	3	62,000	19.201	0.018

Dari tabel 5.8 dilihat hasil perbandingan glukosa darah antar masing-masing kelompok pengamatan didapatkan tingkat signifikan $p < 0.05$, artinya ada perbedaan yang bermakna pada penurunan kadar glukosa darah antara jam ke-0

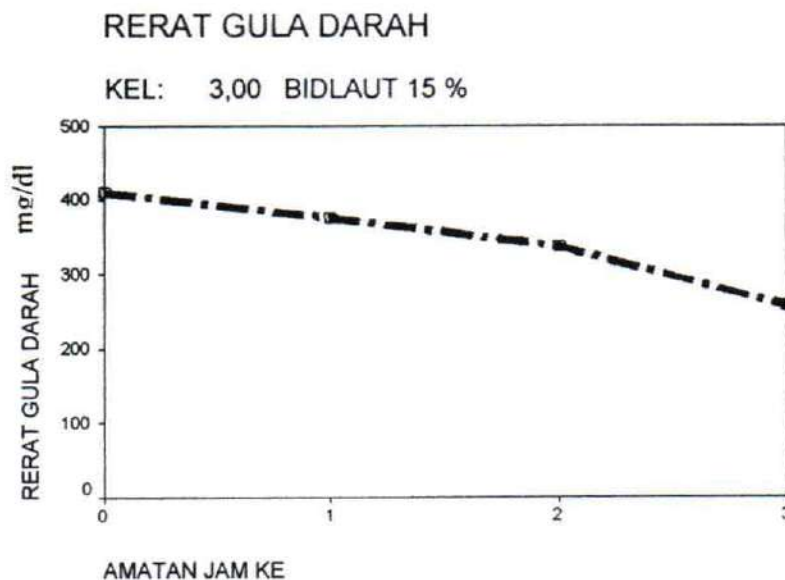
dengan ke-1, jam ke-0 dengan ke-2, jam ke-0 dengan ke-3, antara jam ke-1 dengan jam ke-3, serta antara jam ke-2 dengan jam ke-3. Kecuali pada pengamatan glukosa darah jam ke-1 dibanding jam ke-2 didapatkan $p \geq 0,05$, artinya tidak ada perbedaan penurunan kadar glukosa darah jam ke- dengan jam ke-2.

5.4.3 Hasil pengamatan perubahan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan yang diberi Bidara laut 15%

Tabel 5.9 Pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi bidara laut 15%

Pengamatan	df	F	Sig.
Gula darah	3	2,959	,060

Dari 5.9 didapatkan hasil $p > 0,05$, artinya tidak terdapat penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada kelompok perlakuan yang diberi bidara laut 15%.



Gambar 5.3 Grafik rerata kadar glukosa darah darah pada kelompok perlakuan yang diberi bidara laut 15%

Dari gambar 5.3 dapat dilihat, tidak terdapat penurunan glukosa darah yang bermakna pada jam ke-1 dengan rerata 375 mg/dl, jam ke-2 dengan rerata 336,7 mg/dl dan jam ke-3 dengan rerata 257,1 mg/dl.

Tabel 5.10 Hasil uji LSD perbedaan kadar glukosa darah berdasarkan pengamatan setelah diberi bidara laut 15%

	Jam ke-	Delta	Std. Error	Sig.
0	1	34,429	12.104	0.029
	2	72,714	69.115	0.333
	3	152,266	47.378	0.018
1	2	38,266	63.677	0.570
	3	117,857	41.205	0.029
2	3	79,571	66.604	0.277

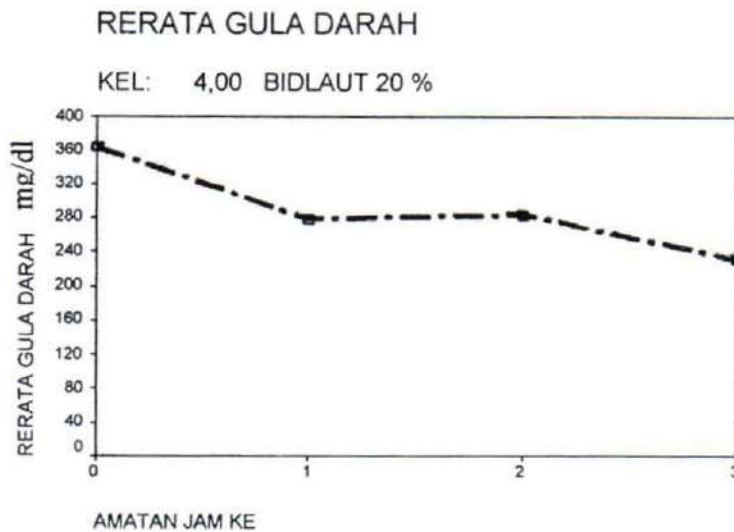
Dari tabel 5.10 dapat dilihat perbedaan kadar glukosa darah antar masing-masing kelompok pengamatan, didapatkan tingkat signifikan $p \leq 0,05$, pada uji perbedaan kadar glukosa darah antara jam ke-0 dengan jam ke-1, jam ke-0 dengan jam ke-3, jam ke-1 dengan jam ke-3 artinya ada perbedaan yang bermakna penurunan kadar glukosa darah pada masing-masing jam tersebut. Sedangkan pada pengamatan kadar glukosa darah jam ke-0 dengan jam ke-2, jam ke-1 dengan jam ke-2, jam ke-2 dengan jam ke-3 didapatkan $p \geq 0.05$, artinya tidak ada perbedaan yang bermakna penurunan kadar glukosa darah antara jam tersebut.

5.4.4 Hasil pengamatan perubahan gula darah pada kelompok perlakuan dengan yang diberi bidara laut 20%

Tabel 5.11 Pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi bidara laut 20%

Pengamatan	df	F	Sig.
Gula darah	3	6,112	,005

Dari tabel 5.11 didapatkan hasil $p < 0,05$, artinya terdapat penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada kelompok perlakuan yang diberi bidara laut 20%.



Gambar 5.4 Grafik rerata kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan yang diberi bidara laut 20%

Dari gambar diatas dapat dilihat, terjadi penurunan gula darah yang bermakna pada jam ke-1 dengan rerata 278,2 mg/dl, jam ke-2 dengan rerata 283,7 mg/dl dan jam ke-3 dengan rerata 231,4 mg/dl.

Tabel 5.12 Hasil uji LSD perbedaan kadar glukosa darah berdasarkan pengamatan setelah diberi bidara laut 20%

Jam ke-		Delta	Std. Error	Sig.
0	1	85,429	41.083	0.083
	2	80,000	43.316	0.114
	3	132,286	41.879	0.020
1	2	-5,429	13.187	0.695
	3	46,857	13.530	0.013
2	3	52,286	15.515	0.015

Dari tabel 5.12 dapat dilihat perbedaan kadar glukosa darah antar masing-masing kelompok pengamatan didapatkan tingkat signifikan $p < 0.05$, uji

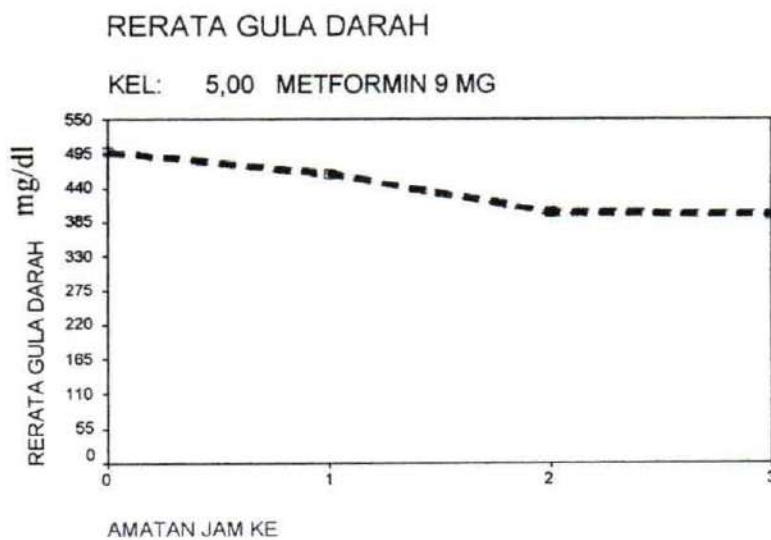
perbedaan antara jam ke-0 dengan jam ke-1, jam ke-0 dengan jam ke-3, jam ke-1 dengan jam ke-3 artinya ada perbedaan yang bermakna antara penurunan kadar glukosa darah jam tersebut. Sedangkan pada pengamatan glukosa darah jam ke-0 dengan jam ke-2, jam ke-1 dengan jam ke-2, didapatkan $p \geq 0.05$, artinya tidak ada perbedaan yang bermakna penurunan kadar glukosa darah pada jam tersebut.

5.4.5 Hasil pengamatan perubahan gula darah pada kelompok perlakuan dengan yang diberi metformin 9 mg/kg BB

Tabel 5.13 Pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi metformin 9 mg/kg BB

Pengamatan	df	F	Sig.
Gula darah	3	4,149	0,004

Dari tabel 5.13 didapatkan hasil $p < 0,05$, artinya terdapat penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada kelompok perlakuan dengan pemberian metformin 9 mg/kg BB.



Gambar 5.5 Diagram rerata gula darah pada kelompok perlakuan yang diberi metformin 9 mg/kg BB



Dari 5.5 dapat dilihat, terjadi penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada jam ke-1 dengan rerata 463 mg/dl, jam ke-2 dengan rerata 401,1 mg/dl dan jam ke-3 dengan rerata 396,8 mg/dl.

Tabel 5.14 Hasil uji *LSD* perbedaan kadar glukosa darah berdasarkan pengamatan setelah diberi metformin 9 mg/kg BB

Jam ke-		Delta	Std. Error	Sig.
0	1	34,857	12.407	0.031
	2	96,714	32.447	0.025
	3	101,000	32.638	0.021
1	2	61,857	29.926	0.064
	3	66,143	24.224	0.034
2	3	4,286	26.699	0.878

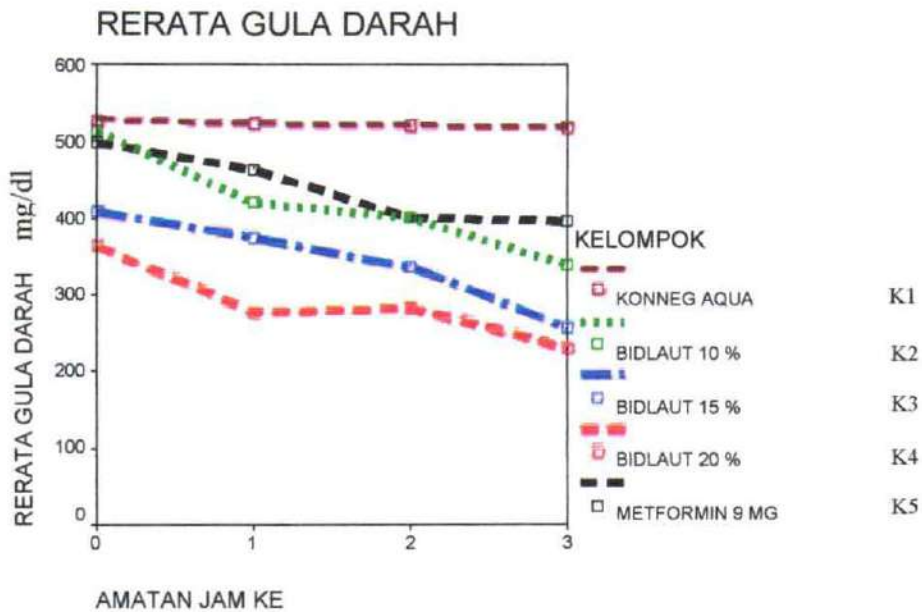
Dari tabel 5.14 dapat dilihat perbedaan kadar glukosa darah antar masing-masing kelompok pengamatan $p < 0.05$, uji perbedaan antara jam ke-0 dengan jam ke-1, jam ke-0 dengan jam ke-2, jam ke-0 dengan jam ke-3, dan jam ke-1 dengan jam ke-3, artinya ada perbedaan yang bermakna penurunan kadar glukosa darah jam tersebut. Sedangkan pada pengamatan glukosa darah jam ke-1 dengan jam ke-2, jam ke-2 dengan jam ke-3, didapatkan $p > 0.05$, artinya tidak ada perbedaan yang bermakna penurunan kadar glukosa darah pada jam tersebut.

5.5 Hasil uji perubahan kadar glukosa darah antar kelompok perlakuan

Tabel 5.15 Hasil uji *LSD* perubahan gula darah antar kelompok

Variabel	Kelompok	Sig
K1 (Aqua)	Bidara laut 10%	0,132
	Bidara laut 15%	0,013
	Bidara laut 20%	0,002
	Metformin 9 mg	0,229
K2 (Bidara laut 10%)	Bidara laut 15%	0,283
	Bidara laut 20%	0,065
	Metformin 9 mg	0,753
K3 (Bidara laut 15%)	Bidara laut 20%	0,419
	Metformin 9 mg	0,169
K4 (Bidara laut 20%)	Metformin 9 mg	0,033

Pada tabel 5.15 didapatkan perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna $p < 0,05$, pada kelompok aquades dengan bidara laut 15%, aquades dengan bidara laut 20%, bidara laut 20% dengan metformin 9 mg/kg BB.



Gambar 5.6 Perubahan kadar glukosa darah antar pengamatan pada semua kelompok perlakuan.

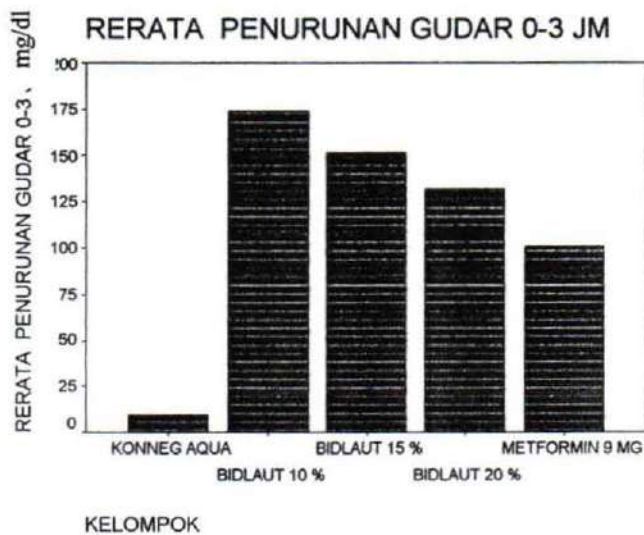
Dari tabel 5.6 dapat dilihat rerata penurunan kadar glukosa darah dari jam ke-0 sampai jam ke-3, dimana kelompok dengan pemberian aquadest adalah 9,12 mg/dl, kelompok dengan pemberian bidara laut 10% adalah 174,14 mg/dl, kelompok dengan pemberian bidara laut 15% adalah 152,28 mg/dl, kelompok dengan pemberian bidara laut 20% adalah 132,28 mg/dl, kelompok dengan pemberian metformin 9 mg adalah 113,77 mg/dl.

5.5.1 Rerata penurunan glukosa darah jam ke-0 – jam ke-3

Tabel 5.16 Hasil uji *LSD* perubahan gula darah antar jam ke-0 dengan jam ke-3

Kelompok	Kelompok	Sig
Aqua (K1)	Bidara laut 10%	0.004
	Bidara laut 15%	0.010
	Bidara laut 20%	0.025
	Metformin 9 mg	0.089
Bidara laut 10% (K2)	Bidara laut 15%	0.679
	Bidara laut 20%	0.429
	Metformin 9 mg	0.172
Bidara laut 15% (K3)	Bidara laut 20%	0.704
	Metformin 9 mg	0.334
Bidara laut 20% (K4)	Metformin 9 mg	0.554

Berasarkan tabel 5.16 didapatkan perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan $p < 0,05$, pada kelompok aqua dengan bidara laut 10%, aqua dengan bidara laut 15%, aqua dengan bidara laut 20%. Artinya pada masing-masing kelompok tersebut terdapat penurunan glukosa darah yang signifikan.



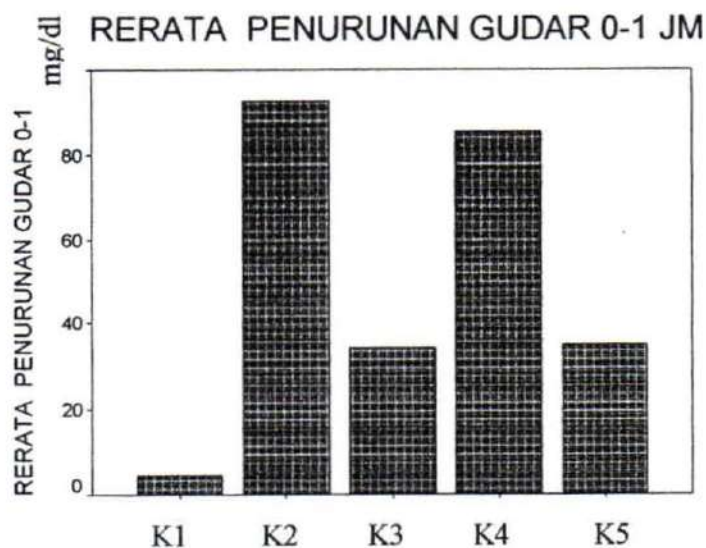
Gambar 5.7 Perubahan kadar glukosa darah jam ke-0 dengan jam ke-3

5.5.2 Rerata penurunan kadar glukosa darah jam ke-0 – jam ke-1

Tabel 5.17 Hasil uji *LSD* perubahan gula darah antar jam ke-0 dengan jam ke-1

Kelompok	Kelompok	Sig
Aqua (K1)	Bidara laut 10%	0.004
	Bidara laut 15%	0.010
	Bidara laut 20%	0.025
	Metformin 9 mg	0.089
Bidara laut 10% (K2)	Bidara laut 15%	0.679
	Bidara laut 20%	0.429
	Metformin 9 mg	0.172
Bidara laut 15% (K3)	Bidara laut 20%	0.704
	Metformin 9 mg	0.334
Bidara laut 20% (K4)	Metformin 9 mg	0.554

Berdasarkan tabel 5.17 didapatkan perbedaan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan $p < 0,05$, pada kelompok aqua dengan bidara laut 10%, aqua dengan bidara laut 15%, aqua dengan bidara laut 20%. Artinya pada masing-masing kelompok tersebut terdapat penurunan kadar glukosa darah yang bermakna.



Gambar 5.8 Perubahan kadar glukosa darah jam ke-0 dengan jam ke-1

5.6 Uji Regresi Linear

Tabel 5.18 Uji regresi

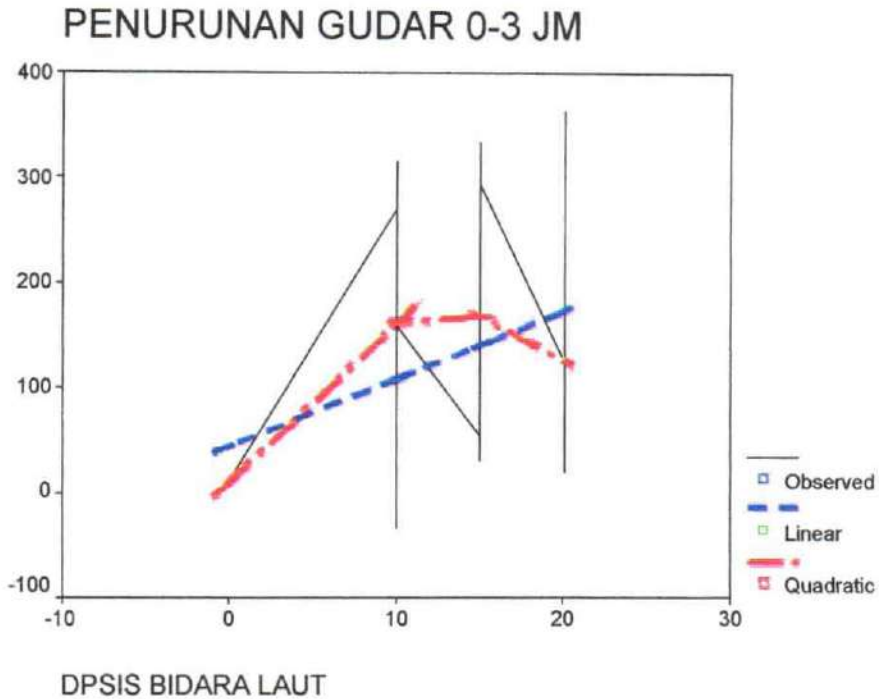
Model	R	R Square	Adjusted R square	Std. Error
1	0,42201	0,17809	0,14648	106,11766

Berdasarkan tabel 5.18 diperoleh angka R sebesar 0,42202, berarti terdapat hubungan yang sedang (koefisien korelasi 0,40-0,599) antara peningkatan konsentrasi bidara laut 10%, 15%, 20 dengan efek penurunan kadar glukosa darah.

Tabel 5.19 Pengaruh bidara laut terhadap penurunan glukosa darah

	Sum of Square	df	Mean square	F	Sig.
Regresi	63442,07	1	63442,07	5,63381	0,0253
Residual	292784,90	26	11260,958		

Dari tabel 5.19 didapatkan tingkat signifikan $p < 0,05$, artinya pada masing-masing kelompok perlakuan mempunyai pengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah atau masing kelompok memiliki hubungan yang linear.



Gambar 5.9 Grafik linearitas antar kelompok perlakuan

Dari gambar 5.9 terdapat hubungan yang tidak linear antara masing-masing kelompok perlakuan. Semakin ditingkatkan konsentrasinya maka semakin berkurang efek yang ditimbulkan oleh bidara laut.

BAB 6
PEMBAHASAN

BAB 6

PEMBAHASAN

Diabetes mellitus adalah penyakit gangguan metabolisme glukosa, yang ditandai dengan hyperglikemia. Penelitian dalam tesis ini mengungkapkan penurunan glukosa darah pada tikus jantan diabetes mellitus dengan pemberian rebusan kayu bidara laut konsentrasi 10%, 15%, 20%. Penelitian ini menggunakan rancangan ekperimental, karena perlakuan yang akan diberikan akan merusak unit sampel, sehingga tidak dapat dilakukan pada manusia. Analisis yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah yaitu *anova*. Pada percobaan ini induksi hyperglikemia dilakukan dengan pemberian aloksan secara intraperitoneal

Sebagai pengembangan dari penelitian sebelumnya dilakukan oleh Supriadi, dimana rebusan kayu bidara laut mampu menurunkan glukosa darah pada kelinci hyperglikemi yang diberi glukosa tinggi. Pada penelitian ini dilakukan pada tikus diabetes yang diinduksi dengan aloksan, pemberian aloksan dosis tertentu akan menyebabkan kerusakan sel-sel β - pulau Langerhans. Pada penelitian ini digunakan aloksan dosis 350 mg/kg BB sehingga menyebabkan tikus lebih cepat diabetes.

Aloksan merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paro pada suhu 37°C pada pH netral, bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas, aksinya diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel β - pulau langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan factor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel β - pulau langerhans. Faktor lain selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostasis kalsium bebas

sitosilik, pada sel β - pulau langerhans, efek tersebut diikuti oleh beberapa kejadian yaitu influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanan secara berlebihan dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium mengakibatkan depolarisasi sel β -, sehingga kanal kalsium terbuka dan menambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut konsentrasi insulin meningkat secara cepat dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat (Skudelski, 2001).

Berdasarkan data awal didapatkan efek rebusan kayu bidara laut pada tikus diabetes mampu memberikan reaksi dalam menurunkan kadar glukosa darah, yang berarti bidara laut mampu merangsang reseptor insulin pada sel beta yang tidak rusak sempurna. Pada kelompok 2 dimana bidara laut 10% mampu memberikan efek dalam menurunkan glukosa darah pada tikus sampai jam ke-3. Walaupun ada penurunan glukosa darah antara jam ke-1 dengan jam ke-2, namun penurunan tersebut tidak signifikan.

Pada kelompok 3 atau kelompok perlakuan bidara laut 15%, ada penurunan glukosa darah, tetapi tidak signifikan. Penurunan glukosa darah ini terutama antara jam ke-0 dengan jam ke-1, antara jam ke-0 dengan jam ke-3 dan antara jam ke-1 dengan jam ke-3.

Berdasarkan hasil pengamatan perubahan glukosa darah pada kelompok 4 atau kelompok perlakuan yang diberi bidara laut 20%, didapatkan penurunan glukosa darah yang bermakna, kecuali antara jam ke-0 dengan jam ke-2 dan jam ke-1 dengan jam ke-2 tidak ada penurunan glukosa darah yang signifikan.

Secara umum dari hasil analisis diatas didapatkan, bahwa efek bidara laut mampu menurunkan glukosa darah. Namun berdasarkan hasil uji *LSD* didapatkan

bahwa bidara laut dengan konsentrasi 10 % sudah efektif menurunkan glukosa darah, ini disebabkan karena 10 % merupakan konsentrasi optimal. Keadaan ini sering dijumpai pada aktivitas ekstrak bahan alam yang merupakan campuran multikomponen, efek dari komponen tersebut dapat saling sinergis, aditif maupun antagonis (Yuliana, 2001).

Efek bidara laut dalam menurunkan kadar glukosa darah tidak hanya disebabkan karena pengaruh peningkatan konsentrasi, tetapi periode/waktu pengamatan juga berperan dalam penurunan glukosa darah (efek terlihat jam ke-3 setelah perlakuan), berdasarkan data tersebut dapat diartikan bahwa bidara laut membutuhkan waktu yang lama untuk memberi efek dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Efek bidara laut dalam menurunkan glukosa darah dapat melalui 2 mekanisme, yaitu secara *intra pankreatik* bekerja dengan cara memperbaiki (regenerasi) sel pankreas yang rusak, melindungi sel beta dari kerusakan serta merangsang pelepasan insulin. Secara *ekstra pankreatik* dapat berlangsung melalui berbagai mekanisme yaitu alkaloid yang ada pada bidara laut mampu menurunkan glukosa darah dengan cara menghambat absorpsi glukosa di usus, meningkatkan transportasi glukosa di dalam darah dengan merangsang sintesis glikogen dan menghambat sintesis glukosa dengan menghambat enzim glukosa 6-fosfatase, fruktosa 1,6-bifosfatase serta meningkatkan oksidasi glukosa melalui glukosa 6-fosfatase dehidrogenase. Glukosa 6-fosfatase dan fruktosa 1,6-bifosfatase merupakan enzim yang berperan dalam glukoneogenesis (Suryono, 2003).

Terkait dengan efek alkaloid pada bidara laut dalam menghambat absorpsi dalam usus, hampir sama dengan efek hormon *somatostatin* yang disekresikan oleh sel delta pulau Langerhans. Somatostatin bekerja didalam pulau Langerhans guna menekan sekresi insulin dan glukagon, somatostatin menurunkan gerakan lambung, duodenum, dan kandung empedu, serta mengurangi sekresi dan absorpsi dalam saluran cerna (Guyton,2000).

Efek lain dari penurunan glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan mungkin saja disebabkan oleh perbaikan sel-sel beta pulau Langerhans oleh komponen-komponen ekstrak bidara laut seperti glikosida loganin, mangan, tembaga, silikat, lemak, protein, alkaloid strychnos (*Strychnin* dan brusin) serta zat samak (Heyne,1987). Tembaga pada penderita diabetes dapat meningkatkan toleransi glukosa, mangan disebut sebagai pelindung sel, mineral yang dibutuhkan di dalam pembentukan SOD (Superoxide Dismutase) salah satu pelindung tubuh dari radikal bebas. Mangan diperlukan untuk metabolisme vitamin B1 dan vitamin E, mineral ini diperlukan bagi pertumbuhan, menyembuhkan luka, metabolisme gula, insulin dan kolesterol, silica membantu penyerapan kalsium di dalam tulang. Sedangkan kandungan lainnya dari kandungan bidara laut adalah senyawa glikosida yang kerjanya mirip dengan amygdalin, salah satu senyawa yang dapat bertindak sebagai senyawa penangkap radikal hidroksil, sehingga dapat mencegah aksi diabetogenik dari aloksan (Herra, 2007)

Yang menarik di sini pada kelompok kontrol, baik kontrol positif dan negatif masing-masing memiliki efek yang berbeda. Pada kontrol negatif perlakuan hanya diberi aquadest 2 ml/sonde, didapatkan penurunan glukosa darah. Seharusnya kadar glukosa darah tidak mengalami penurunan, namun

kenyataannya terjadi penurunan glukosa darah yang bermakna. Hal ini disebabkan oleh beberapa hal : Kemampuan homeostasis tubuh terhadap reaksi aloksan, ini didukung oleh teori yang mengatakan bahwa 24-48 jam setelah penyuntikan aloksan, hewan akan menjadi diabetes permanen atau dapat secara spontan kembali ke keadaan normal (Siswandono, 2000). Tetapi penurunan glukosa darah ini masih dalam keadaan diabetes.

Pada kelompok kontrol positif hanya diberi metformin, didapatkan penurunan glukosa darah sampai jam ke-3 setelah perlakuan. Pada penelitian ini metformin sebagai kontrol positif tidak memberikan efek yang bermakna dalam menurunkan kadar glukosa darah, efek metformin justru lebih kecil dari konsentrasi yang paling rendah dari bidara laut. Keadaan ini bisa disebabkan oleh waktu paruh dari metformin sekitar 2 jam dan lama kerja 10-12 jam, metformin merupakan obat diabetes Tipe II yang akan memberikan efek tidak bermakna pada tikus yang mengalami diabetes permanen. walaupun demikian metformin dapat memperbaiki sensitivitas hepatic dan periferal terhadap insulin tanpa menstimulasi sekresi insulin serta menurunkan absorpsi glukosa dari saluran lambung-usus.

Berdasarkan uji *anova* pengaruh bidara laut dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus, didapatkan pada masing-masing kelompok perlakuan (K2, K3, K4) memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah, namun berdasarkan uji regresi didapatkan konsentrasi bidara laut 10%, 15%, 20% memiliki efek yang berbeda dalam menurunkan kadar glukosa darah, hal ini terbukti semakin ditingkatkan konsentrasi bidara laut maka semakin menurun efek bidara laut dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Perbedaan efek masing-masing konsentrasi ini terkait dengan aktivitas ekstrak bahan alami yang merupakan campuran multi komponen, efek dari komponen tersebut dapat saling sinergis, aditif maupun antagonis. Kemungkinan pada dosis yang lebih besar dari bidara laut akan memperparah kerusakan jaringan penghasil insulin (Yuliana,2001).

BAB 7
PENUTUP

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Rebusan kayu bidara laut mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dijadikan diabetes mellitus dengan induksi aloksan.
2. Terdapat hubungan yang tidak linear antara peningkatan dosis rebusan kayu bidara laut dengan efek penurunan glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dijadikan diabetes mellitus dengan induksi aloksan. Semakin ditinggikan konsentrasi bidara laut semakin berkurang efek yang ditimbulkannya.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, mengenai toksisitas dari rebusan kayu bidara laut untuk masalah keamanan terapinya.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, mengenai efek dari kandungan bidara laut.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, mengenai efek bidara laut terhadap kadar insulin darah.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, 1988. Uji ekstrak alkohol daun physalis minima linn terhadap kadar glukosa darah kelinci & mencit, Bandung, ITB-FMIPA.
- Anonim, Diabetes fact sheet No 312, World Health Organization.
<http://www.who.int>. 17 Juni 2008.
- Bowen R, 2004. Insulin mekanisme of action.
<http://arble.evinbs.clostate.edu/book/pathphys/endocrine/pankreas/insulin.html>. 6 jun 2008
- Dalimarta S, 2003. Atlas tumbuhan obat Indonesia, jilid 3, Swadaya, Jakarta, hlm 19-23.
- Depkes RI, 1995. Farmakope Indonesia, edisi IV, Jakarta. hlm 9.
- Depkes RI, 1989. Strichonas licida lignum, Materi medika Indonesia, Jilid V, Jakarta. hlm 273-274.
- Ganong WF, 2003. Buku ajar fisiologi kedokteran, edisi 20. EGC, Jakarta. hlm 320-321.
- Greenspan FS, Baxter JD, 2000, Endokrinologi dasar dan klinik, edisi 4, EGC, Jakarta. hal 777-781
- Gunawan SG, 2007. Farmakologi dan terapi, edisi V, Gaya Baru, Jakarta, hlm 481-485.
- Guyton AC, Hall JE, 200. Textbook of medical physiology; 10th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p.884-886.
- Hadi S and Bremeer, jhon B. Initial Studies on Alkaloid from Lombok Medicinal Plant, Molecules, 2001. <http://www.mdpi.org>. last update 20-11-2008.
- Hariana Arief, 2008. Tumbuhan obat dan khasiatnya, Penebar Swadaya, Jakarta
- Harborne J.B,1987. Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisis tumbuhan, Edisi ke 2, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwan Soediro. Bandung, Penerbit ITB.
- Hendromartono, 2002. The role of PPAR activator on insulin resistance, Surabaya Diabetes Up date XI, Surabaya, hlm 1-4
- Heyne K, 1987. Tumbuhan berguna Indonesia. Jilid III, diterjemahkan oleh Badan Litbang Kehutanan, Departemen Kehutanan, Jakarta, hlm 1615-1616.
- Ipteknet, 2008. Tanaman obat Indonesia. <http://www.iptek.net.id>.

- Katzung, B.G, 2002. Farmasi dasar dan klinik, Terjemah Azwar Agoes dkk, edisi 8, EGC, Jakarta, hlm 671-710.
- Kusumawati D, 2004. Bersahabat dengan hewan coba, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, hlm 73
- Mycek, J Mary, 2001. Farmakologi ulasan bergambar, edisi 2, Widya Medika, Jakarta. hlm 264-265
- Murray Robert K, 2003. Biokimia harper, edisi 25, EGC, Jakarta. hlm 584-585.
- Noer Sjaifoellah, 1996. Buku ajar ilmu penyakit dalam, Jilid I, Gaya Baru, Jakarta, hlm 573
- Priyatno, 2008, Mandiri belajar SPSS, Guku Kita, Jakarta. hlm 102
- Santoso MH, 2005. Uji akti vitas penurunan kadar glukosa darah ekstrak daun eugenia polyantha pada mencit yang diinduksi aloksan, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- Setter, S.M, White, J.r, and Campbell, K.r, 2000.in: E.T. Herfindal, D.r. Gourlay (Eds.). Textbook of therapeutic Drug and Disease management, Ed. 7th, Philadelphia : Lippincot Williams and Wilkins, p,378
- Siswandono, Suharjo, 2000. Kimia medisinal, edisi 3. Airlangga University press. Hlm 166-167, 172-173.
- Sloane ethel, 2004. Anatomi dan fisiologi untuk pemula, EGC, Jakarta, hlm 213-214
- Subroto, A.M, 2006. Ramuan herbal untuk diabetes melitus. Penebar Swadaya, Jakarta, hlm 21-28.
- Suharmiati,(2008) Badan Penelitian dan pengembangan kesehatan pusat penelitian dan pengembangan pelayanan dan teknologi kesehatan departemen kesehatan RI, Surabaya
- Sugiyono, 2008. Metode penelitian kuantitatif kualitatif dan R&D. Afabeta, Bandung, hlm 82.
- Suryono, 2008. Penggunaan rebusan daging buah mahkota dewa dan pengaruhnya terhadap penurunan glukosa darah tikus putih jantan yang diinduksi aloksan. Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto.
- Szkudelski T, 2001. The mechanism of alloxan and streptozozin action in B cell of the rat panceas. Minireview, physiological research 50: 536-546.

- Tjokroprawiro, A, 2003. Diabetes mellitus klasifikasi, diagnosis, dan terapi, edisi III, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, hlm. 1-7, 17, 45
- Tjokroprawiro, A, dkk, 2007. Buku ajar ilmu penyakit dalam, Airlangga University Press, Surabaya, hlm 33.
- Utami Prapti, 2008. Buku pintar tanaman obat. Agromedia Pustaka, Jakarta. hlm 29
- Wahyuningsih D, 2007. Pengaruh pemberian dosis berulang ekstrak kayu bidara laut terhadap pertumbuhan plasmodium berghei pada mencit. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Surabaya. Hlm 19-21.
- Wild Sarah, Roglic Gojka, Green Anders, Sicree Richard, King Hilary, 2004. Global prevalence of diabetes. Diabetes Care, Volume 27.
- Wijaya F, 2005. Efek antidiabetes daun lidah buaya pada tikus putih yang dijadikan diabetes dengan pemberian aloksan. Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala. Surabaya. hlm 48-50.
- Zainuddin Muhamad, 2000. Metodologi penelitian, Surabaya. hlm 52.

LAMPIRAN

Lampiran 1 : Jadwal Penelitian

No	Jenis Kegiatan	Bulan							
		Des 2008	Jan 2009	Feb 2009	Mar 2009	Apr 2009	Mei 2009	Juni 2009	Juli 2009
1	Persiapan								
	Konsultasi dan Koreksi Profosal								
	Persiapan Ujian Proposal								
	Ujian Proposal								
2	Pelaksanaan								
	Persiapan Penelitian								
	Pelaksanaan Penelitian								
3	Pelaporan								
	Pembahasan								
	Persiapan Ujian Tesis								
	Ujian Tesis								
	Perbaikan dan Penyerahan Hasil tesis								

Lampiran 2 : Rincian biaya

No	Bahan	Satuan	Jumlah
1	Tikus	35 ekor x 35.000	1,225,000
2	Sewa Kanadang	2 bln x 125.000	250,000
3	Pakan tikus	60 hr x 150 x 35	315,000
4	Honor petugas		500,000
5	Ethical Clearance	1 x	350,000
6	Glukotes	1 buah	800,000
7	Stik glukotes	7 kotak	700,000
8	Aloksan	10 gram	1,100,000
9	Penyusunan tesis		2,500,000
10	Lain-lain		1,000,000
	Jumlah		8,740,000

Lampiran 3

Rerata kadar glukosa darah pada tiap kelompok

Report

KELOMPOK		GULA DARAH JAM 0	GULA DARAH JAM 1	GULA DARAH JAM 2	GULA DARAH JAM 3
KONNEG AQUA	Mean	527,7143	523,1429	521,1429	518,5714
	Std. Deviation	49,8756	49,9614	49,9614	50,5037
	N	5	5	5	5
BIDLAUT 10 %	Mean	513,0000	420,4286	400,8571	338,8571
	Std. Deviation	133,5091	159,5482	154,5902	149,7837
	N	7	7	7	7
BIDLAUT 15 %	Mean	409,4286	375,0000	336,7143	257,1429
	Std. Deviation	141,5378	135,5347	115,1140	167,7075
	N	7	7	7	7
BIDLAUT 20 %	Mean	363,7143	278,2857	283,7143	231,4286
	Std. Deviation	127,4620	128,4234	118,9043	108,6000
	N	7	7	7	7
METFORMIN 9 MG	Mean	497,8571	463,0000	401,1429	396,8571
	Std. Deviation	164,6658	178,8854	197,7789	199,2548
	N	7	7	7	7

Data uji Homogenitas

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

GULA DARAH JAM 0

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.947	4	30	.451

ANOVA

GULA DARAH JAM 0

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	143976.40 0	4	35994.100	2.273	.085
Within Groups	475060.57 1	30	15835.352		
Total	619036.97 1	34			

Lampiran 3 b

Data uji normalitas antara kelompok perlakuan

NPar Tests

KELOMPOK = KONNEG AQUA

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GULA DARAH JAM 0	GULA DARAH JAM 1	GULA DARAH JAM 2	GULA DARAH JAM 3
N		5	5	5	5
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	527,7143	523,1429	521,1429	518,5714
	Std. Deviation	49,8756	49,9614	49,9614	50,5037
	Most Extreme Differences				
	Absolute	,217	,213	,213	,210
	Positive	,163	,160	,160	,158
	Negative	-,217	-,213	-,213	-,210
	Kolmogorov-Smirnov Z	,573	,564	,564	,555
	Asymp. Sig. (2-tailed)	,898	,908	,908	,918

KELOMPOK = BIDLAUT 10 %

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GULA DARAH JAM 0	GULA DARAH JAM 1	GULA DARAH JAM 2	GULA DARAH JAM 3
N		7	7	7	7
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	513,0000	420,4286	400,8571	338,8571
	Std. Deviation	133,5090	159,5482	154,5902	149,7837
	Most Extreme Differences				
	Absolute	,302	,290	,278	,247
	Positive	,265	,221	,202	,140
	Negative	-,302	-,290	-,278	-,247
	Kolmogorov-Smirnov Z	,799	,768	,736	,653
	Asymp. Sig. (2-tailed)	,546	,597	,651	,787

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = BIDLAUT 10 %

Lampiran 3 c

Data uji normalitas antara kelompok perlakuan

KELOMPOK = BIDLAUT 15 %

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test^c

			GULA DARAH JAM 0	GULA DARAH JAM 1	GULA DARAH JAM 2	GULA DARAH JAM 3
N			7	7	7	7
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		409,4286	375,0000	336,7143	257,1429
	Std. Deviation		141,5378	135,5347	115,1140	167,7075
	Most Extreme Differences	Absolute	,258	,210	,245	,203
		Positive	,210	,152	,125	,203
		Negative	-,258	-,210	-,245	-,168
Kolmogorov-Smirnov Z			,683	,557	,649	,536
Asymp. Sig. (2-tailed)			,740	,916	,794	,936

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = BIDLAUT 15 %

KELOMPOK = BIDLAUT 20 %

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test^c

			GULA DARAH JAM 0	GULA DARAH JAM 1	GULA DARAH JAM 2	GULA DARAH JAM 3
N			7	7	7	7
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		363,7143	278,2857	283,7143	231,4286
	Std. Deviation		127,4620	128,4234	118,9043	108,6000
	Most Extreme Differences	Absolute	,188	,147	,144	,127
		Positive	,152	,132	,129	,127
		Negative	-,188	-,147	-,144	-,106
Kolmogorov-Smirnov Z			,498	,390	,380	,336
Asymp. Sig. (2-tailed)			,965	,998	,999	1,000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = BIDLAUT 20 %

Lampiran 3 d

Data uji normalitas antara kelompok perlakuan

KELOMPOK = METFORMIN 9 MG

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GULA DARAH JAM 0	GULA DARAH JAM 1	GULA DARAH JAM 2	GULA DARAH JAM 3
N		7	7	7	7
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	497,8571	463,0000	401,1429	396,8571
	Std. Deviation	164,6658	178,8854	197,7789	199,2548
Most Extreme Differences	Absolute	,296	,344	,289	,308
	Positive	,274	,227	,171	,173
	Negative	-,296	-,344	-,289	-,308
Kolmogorov-Smirnov Z		,784	,909	,765	,814
Asymp. Sig. (2-tailed)		,570	,381	,603	,521

- a. Test distribution is Normal.
 b. Calculated from data.
 c. KELOMPOK = METFORMIN 9 MG

Lampiran 4a

Data pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi aquades

General Linear Model

KELOMPOK = KONNEG AQUA

Tests of Within-Subjects Effects^a

Measure: MEASURE_1

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AMAT	313,571	3	104,524	478,909	,000
Error(AMAT)	3,929	18	,218		

a. KELOMPOK = KONNEG AQUA

Uji LSD

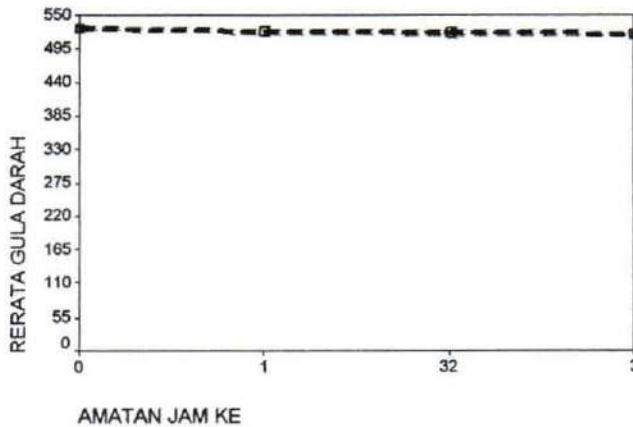
Pairwise Comparisons^b

Measure: MEASURE_1

(I) AMAT	(J) AMAT	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a
1	2	4,571	,202	,000
	3	6,571	,202	,000
	4	9,143	,340	,000
2	3	2,000	,000	,
	4	4,571	,297	,000
3	4	2,571	,297	,000

RERATA GULA DARAH

KEL: 1,00 KONNEG AQUA



Lampiran 4b

Data pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi bidara laut 10%

KELOMPOK = BIDLAUT 10 %

Tests of Within-Subjects Effects^a

Measure: MEASURE_1

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AMAT	109116,286	3	36372,095	12,384	,000
Error(AMAT)	52866,214	18	2937,012		

a. KELOMPOK = BIDLAUT 10 %

Estimated Marginal Means

Uji LSD

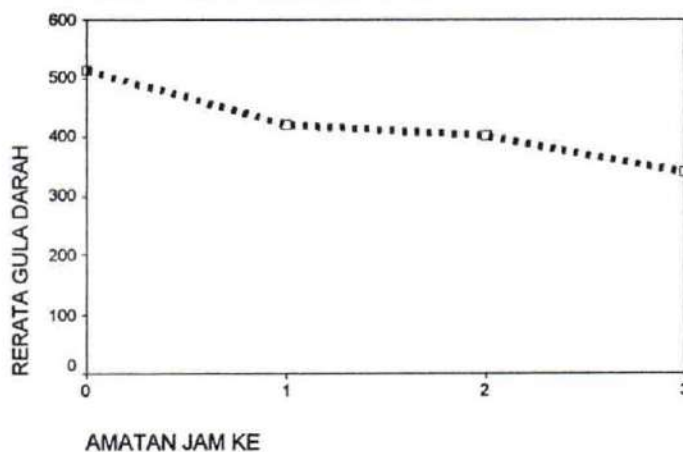
Pairwise Comparisons^b

Measure: MEASURE_1

(I) AMAT	(J) AMAT	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a
1	2	92,571	18,344	,002
	3	112,143	33,054	,015
	4	174,143	41,873	,006
2	3	19,571	22,888	,425
	4	81,571	30,983	,039
3	4	62,000	19,201	,018

RERATA GULA DARAH

KEL: 2,00 BIDLAUT 10 %



Lampiran 4c

Data pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi bidara laut 15%

KELOMPOK = BIDLAUT 15 %

Tests of Within-Subjects Effects^a

Measure: MEASURE_1

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AMAT	89864,857	3	29954,952	2,959	,060
Error(AMAT)	182246,143	18	10124,786		

a. KELOMPOK = BIDLAUT 15 %

Estimated Marginal Means

Uji LSD

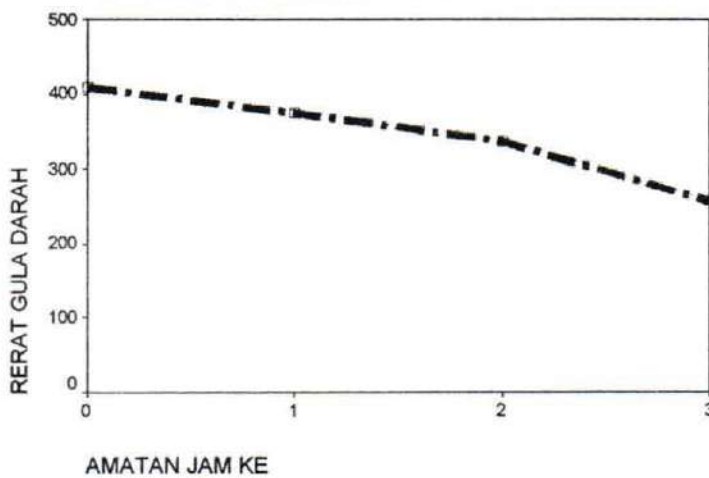
Pairwise Comparisons^b

Measure: MEASURE_1

(I) AMAT	(J) AMAT	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a
1	2	34,429	12,104	,029
	3	72,714	69,115	,333
	4	152,286	47,378	,018
2	3	38,286	63,677	,570
	4	117,857	41,205	,029
3	4	79,571	66,604	,277

RERAT GULA DARAH

KEL: 3,00 BIDLAUT 15 %



Lampiran 4d

Data pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi bidara laut 20%

KELOMPOK = BIDLAUT 20 %

Tests of Within-Subjects Effects^a

Measure: MEASURE_1

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AMAT	63273,714	3	21091,238	6,112	,005
Error(AMAT)	62114,786	18	3450,821		

a. KELOMPOK = BIDLAUT 20 %

Estimated Marginal Means

UJI LSD

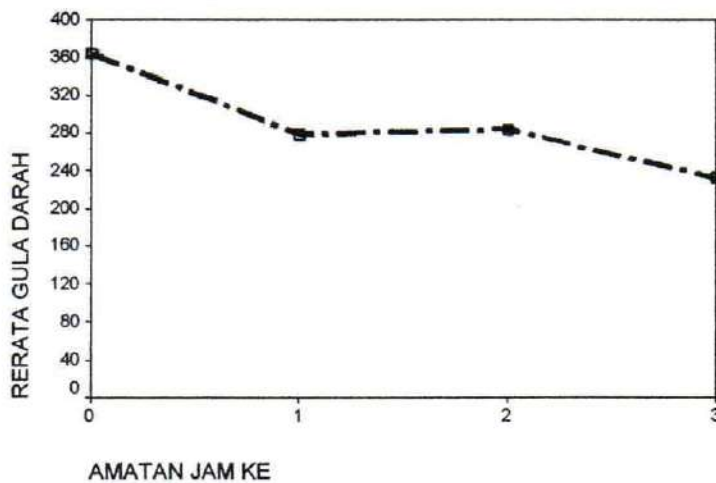
Pairwise Comparisons^b

Measure: MEASURE_1

(I) AMAT	(J) AMAT	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a
1	2	85,429	41,083	,083
	3	80,000	43,316	,114
	4	132,286	41,879	,020
2	3	-5,429	13,187	,695
	4	46,857	13,530	,013
3	4	52,286	15,515	,015

RERATA GULA DARAH

KEL: 4,00 BIDLAUT 20 %



Lampiran 4e

Data pengamatan kadar glukosa darah setelah diberi metformin

KELOMPOK = METFORMIN 9 MG

Tests of Within-Subjects Effects^a

Measure: MEASURE_1

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AMAT	50731,143	3	16910,381	6,489	,004
Error(AMAT)	46904,857	18	2605,825		

a. KELOMPOK = METFORMIN 9 MG

Estimated Marginal Means

UJI LSD

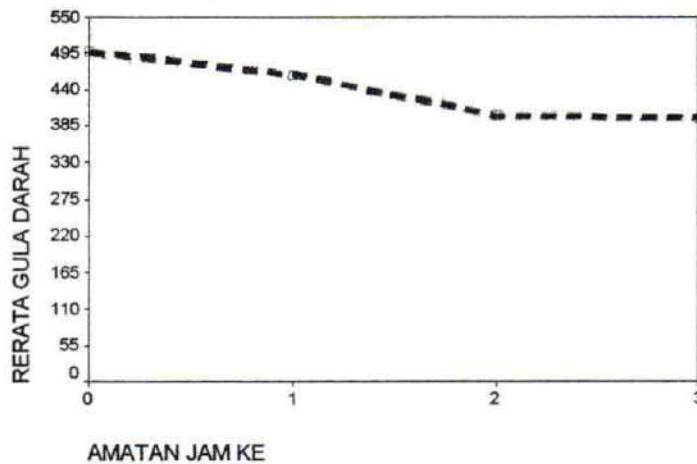
Pairwise Comparisons^b

Measure: MEASURE_1

(I) AMAT	(J) AMAT	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a
1	2	34,857	12,407	,031
	3	96,714	32,447	,025
	4	101,000	32,638	,021
2	3	61,857	29,926	,084
	4	66,143	24,223	,034
3	4	4,286	26,699	,878

RERATA GULA DARAH

KEL: 5,00 METFORMIN 9 MG



Lampiran 5a

Perubahan kadar glukosa darah antara kelompok perlakuan

General Linear Model

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AMAT	236900,029	3	78966,676	20,652	,000
AMAT * KEL	76399,543	12	6366,629	1,665	,088
Error(AMAT)	344135,929	90	3823,733		

Estimated Marginal Means

UJI LSD

Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

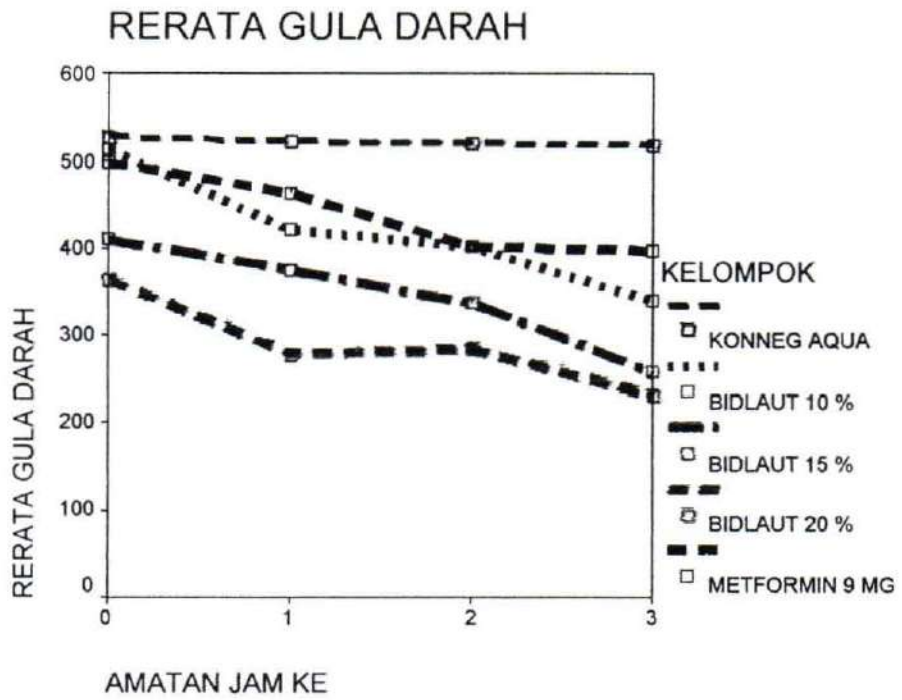
(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a
KONNEG AQUA	BIDLAUT 10 %	104,357	67,472	,132
	BIDLAUT 15 %	178,071	67,472	,013
	BIDLAUT 20 %	233,357	67,472	,002
	METFORMIN 9 MG	82,929	67,472	,229
BIDLAUT 10 %	BIDLAUT 15 %	73,714	67,472	,283
	BIDLAUT 20 %	129,000	67,472	,065
	METFORMIN 9 MG	-21,429	67,472	,753
BIDLAUT 15 %	BIDLAUT 20 %	55,286	67,472	,419
	METFORMIN 9 MG	-95,143	67,472	,169
BIDLAUT 20 %	METFORMIN 9 MG	-150,429	67,472	,033

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

Lampiran 5b

Grafik perubahan kadar glukosa darah



Lampiran 6a

Rerata penurunan glukosa darah jam ke-0 – jam ke-3

Univariate Analysis of Variance

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: PENURUNAN GUDAR 0-3 JM

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	116067,600 ^a	4	29016,900	3,040	,032
Intercept	453037,829	1	453037,829	47,467	,000
KEL	116067,600	4	29016,900	3,040	,032
Error	286326,571	30	9544,219		
Total	855432,000	35			
Corrected Total	402394,171	34			

a. R Squared = ,288 (Adjusted R Squared = ,194)

Estimated Marginal Means
UJI LSD

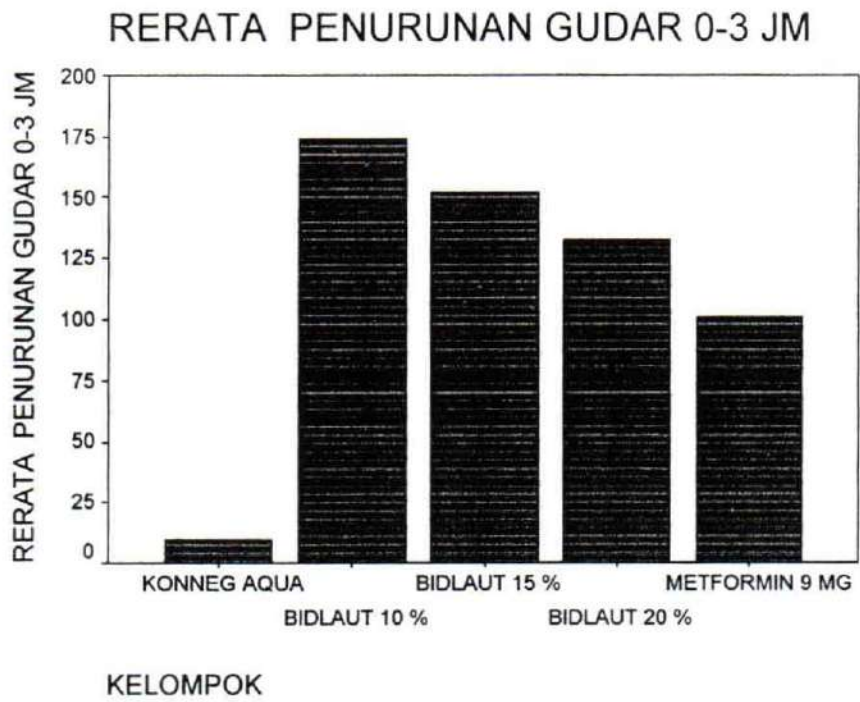
Pairwise Comparisons

Dependent Variable: PENURUNAN GUDAR 0-3 JM

(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a
KONNEG AQUA	BIDLAUT 10 %	-165,000	52,220	,004
	BIDLAUT 15 %	-143,143	52,220	,010
	BIDLAUT 20 %	-123,143	52,220	,025
	METFORMIN 9 MG	-91,857	52,220	,089
BIDLAUT 10 %	BIDLAUT 15 %	21,857	52,220	,679
	BIDLAUT 20 %	41,857	52,220	,429
	METFORMIN 9 MG	73,143	52,220	,172
BIDLAUT 15 %	BIDLAUT 20 %	20,000	52,220	,704
	METFORMIN 9 MG	51,286	52,220	,334
BIDLAUT 20 %	METFORMIN 9 MG	31,286	52,220	,554

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

Lampiran 6**Profile Plots**

Lampiran 7a

Rerata penurunan glukosa darah jam ke-0 – jam ke-1

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: PENURUNAN GUDAR 0-1 JM

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	39216,457 ^a	4	9804,114	3,012	,033
Intercept	88804,829	1	88804,829	27,284	,000
KEL	39216,457	4	9804,114	3,012	,033
Error	97643,714	30	3254,790		
Total	225665,000	35			
Corrected Total	136860,171	34			

a. R Squared = ,287 (Adjusted R Squared = ,191)

Estimated Marginal Means

UJI LSD

Pairwise Comparisons

Dependent Variable: PENURUNAN GUDAR 0-1 JM

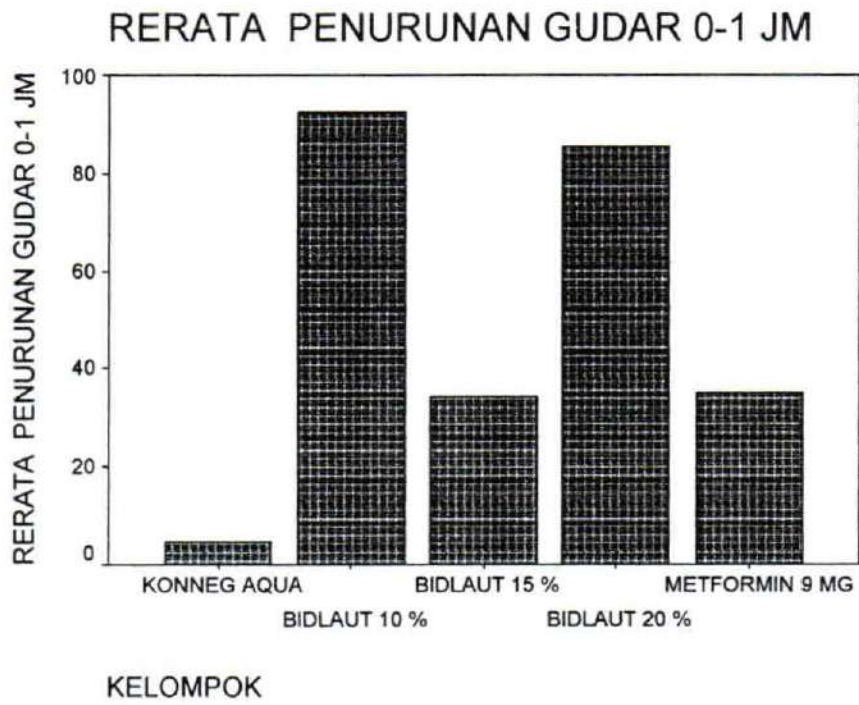
(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a
KONNEG AQUA	BIDLAUT 10 %	-88,000	30,495	,007
	BIDLAUT 15 %	-29,857	30,495	,335
	BIDLAUT 20 %	-80,857	30,495	,013
	METFORMIN 9 MG	-30,286	30,495	,329
BIDLAUT 10 %	BIDLAUT 15 %	58,143	30,495	,066
	BIDLAUT 20 %	7,143	30,495	,816
	METFORMIN 9 MG	57,714	30,495	,068
BIDLAUT 15 %	BIDLAUT 20 %	-51,000	30,495	,105
	METFORMIN 9 MG	-,429	30,495	,989
BIDLAUT 20 %	METFORMIN 9 MG	50,571	30,495	,108

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

Lampiran 7b

Profile Plots



Lampiran 8

Model Summary

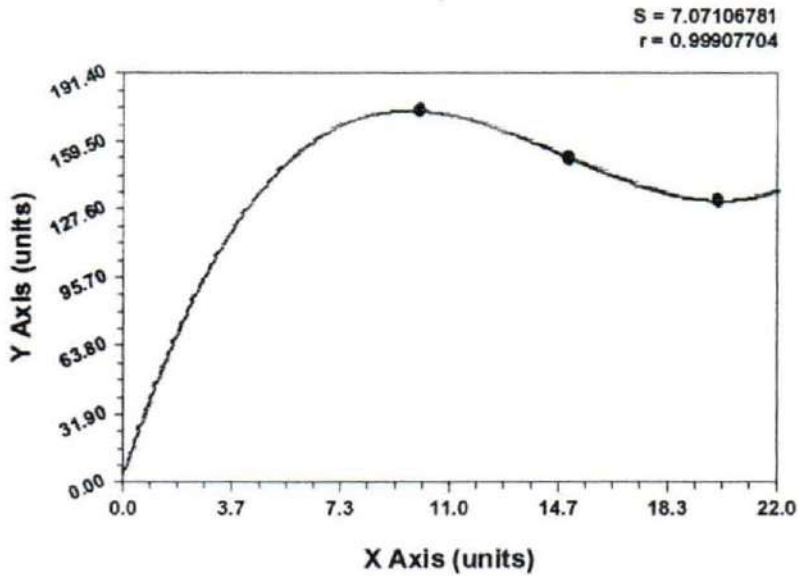
Model	R	R Square	Adjusted R square	Std. Error
1	0,42202	0,17809	0,14648	106,11766

ANOVA

	Sum of Square	df	Mean square	F	Sig.
Regresi	63442,07	1	63442,07	5,63381	0,0253
Residual	292784,90	26	11260,958		

Pedoman untuk memberikan interpretasi koefisien korelasi :

- 0,00 – 0,199 = sangat rendah
- 0,20 – 0,399 = rendah
- 0,40 – 0,599 = sedang
- 0,60 – 0,799 = kuat
- 0,80 – 1,000 = sangat kuat



Lampiran 9

Cara penentuan dosis pada tikus

1. Dosis rebusan bidara laut

Pada penelitian penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Supriadi (tahun 1984), dosis rebusan kayu bidara laut adalah 10%, 15%, dan 20% dengan takaran 5 ml/kg BB yang di berikan secara oral, kisaran berat badan kelinci adalah 1,5- 2 kg. Tapi karena dalam penelitian ini menggunakan tikus putih sebagai hewan coba, maka harus mengkonversikan dosis pada kelinci ke tikus mengikuti tabel konversi dosis antara jenis hewan menurut Ghosh (Kusumawati, 2004).

Penentuan dosis perlakuan berdasarkan dosis di atas:

Penelitian terdahulu oleh Supriadi, dengan menggunakan hewan coba kelinci :

$$\begin{aligned}
 10\% & \implies 10 \text{ ml/kg BB} \\
 & = 10 \text{ g/100 ml} \\
 & = 10.000 \text{ mg/ 100 ml} \\
 & = 500 \text{ mg bahan/ 5 ml} \\
 & = 500 \text{ mg bahan/kg BB kelinci} \\
 & = 750 \text{ mg bahan/ 1,5 kg BB keinci}
 \end{aligned}$$

Konversi :

$$\begin{aligned}
 \text{Kelinci 1,5 kg} & \xrightarrow{\text{Konversi (0,25)}} 200 \text{ g tikus} \\
 & = 750 \text{ mg} \times 0,25 / 200 \text{ g BB tikus} \\
 & = 187,5 \text{ mg/ 200 g tikus}
 \end{aligned}$$

Rencana pemberian pada tikus 1 ml/ 100 g BB atau 2 ml/ 200 g BB

Larutan yang diberikan adalah: 187,5 mg bahan/ 2 ml atau

9,375 mg bahan / 100 ml

= 10 %

Jadi konsentrasi bahan yang diberikan adalah 10 % atau 10 g/100 ml

Konsentrasi bahan yang diberikan pada penelitian ini adalah: 10%, 15%, 20%

2. Dosis *metformin*

Dosis *metformin* berdasarkan literatur disebutkan bahwa rata-rata dosis pemeliharaan yang digunakan untuk penurunan kadar glukosa darah adalah 3 x 500 mg sehari pada manusia. Dosis *metformin* adalah 1-3 gram sehari dibagi dalam 2 atau 3 kali pemberian (Gunawan, 2007).

Cara penentuan dosis :

Dosis manusia dengan BB 70 kg adalah 500 mg *metformin*

Manusia 70 kg $\xrightarrow{\text{Konversi (0,018)}}$ Tikus 200 g

500 mg *metformin* x 0,018 = 9 mg/ 200 g BB tikus

Rencana pemberian pada tikus 2 ml/ 200 g BB tikus

Jadi *metformin* yang diberikan adalah 9 mg/ 2 ml atau 450 mg/ 100 ml

= 0,45 g

Cara pembuatan:

Dibuat suspensi *metformin* dengan dosis 9 mg/2 ml atau 450 mg/ 100 ml

Ambil tablet 10 tablet yang masing-masing mengandung 500 mg *metformin*, kemudian 10 tablet tersebut di gerus sampai halus sehingga didapatkan berat total dari serbuk tablet 5350 (mengandung 5000 mg *metformin*).

Untuk memperoleh 450 mg *metformin*: $\frac{450 \text{ mg}}{5000 \text{ mg}} \times 5350 \text{ mg} = 481,5 \text{ mg}$ atau 0,4815 gram.

0,4815 gram serbuk dimasukkan kedalam tabung reaksi, masukan air suspensi 100 ml, kemudian disentrifusi sampai terbentuk endapan, lalu disaring, supernatan diambil untuk bahan percobaan.

3. Aloksan

Dosis larutan aloksan monohidrat 8% b/v dalam pelarut NaCl 0,9% b/v dan disuntikan dengan dosis tunggal 350 mg/kg BB secara intraperitoneal, dengan volume pemberian 0,4375 ml/100g BB (Wijaya F, 2005)

Cara pembuatan:

Ditimbang larutan aloksan monohidrat 1,6 gram, kemudian dilarutkan dalam larutan NaCl 0,9% b/v, hingga volumenya 20 ml, sehingga diperoleh larutan aloksan dengan konsentrasi 8% b/v.

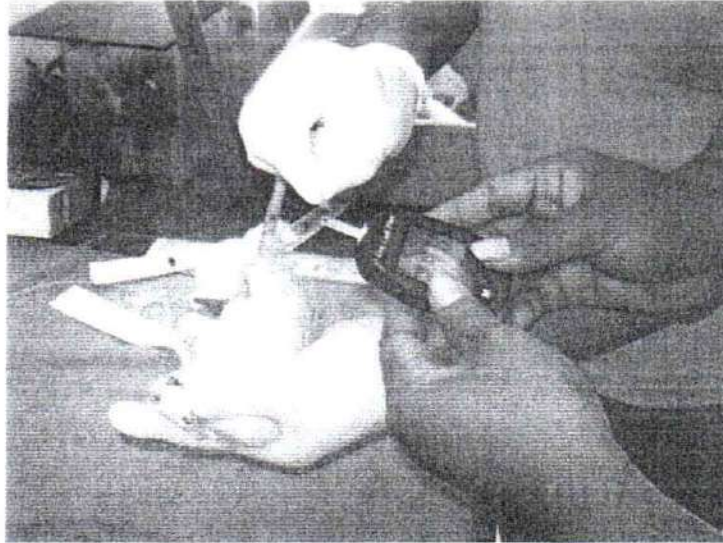
Lampiran 10



Foto 1 Bahan yang akan digunakan



Foto 2 injeksi Aloksan secara intraperitoneal

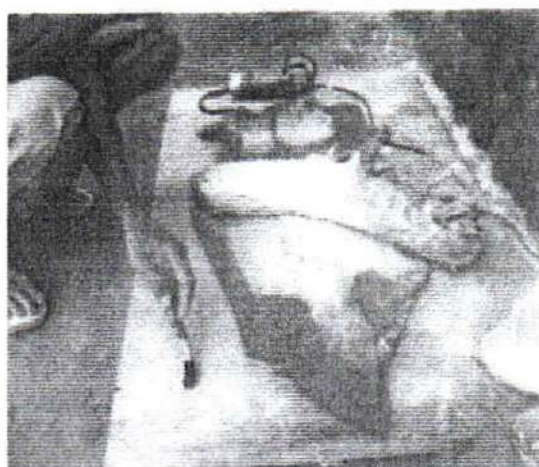


Fotot 3 Cara pengukuran glukosa darah



Fotot 4 Cara memasukan bidara laut (personde)

Foto 5 Cara pembuatan serbuk bidara laut



Lampiran 11



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 10/EC/KEPK/FKUA/2009

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA, TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN BERJUDUL :

Efek Antidiabetes Rebusan Kayu Bidara Laut (*Strychnos Ligustrina* BI) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan

PENELITI UTAMA :

Kurniadi

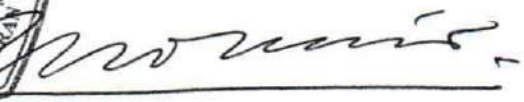
UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN :

Lab. Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

DINYATAKAN LAIK ETIK.



Surabaya, 2 Juni 2009


Prof. H.M. Sajid Darmadipura, dr., SpS, SpBS