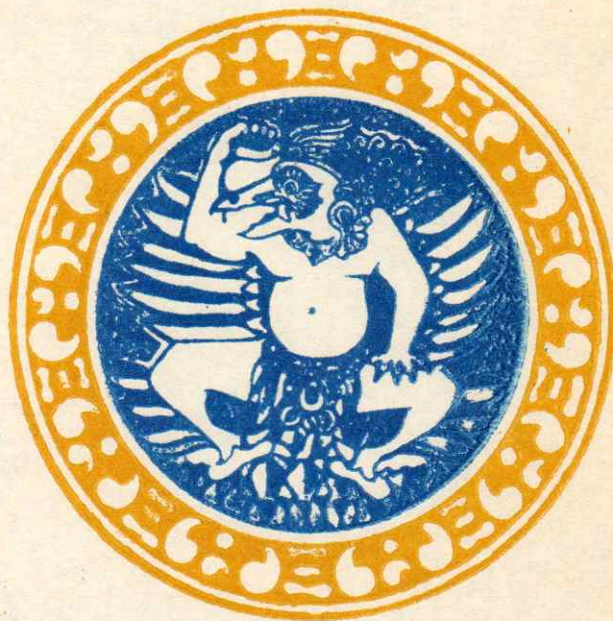


SKRIPSI :

PUGUH ISMUKADA

**PENGARUH DEPO PROVERA TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH
(Rattus norvegicus)**



FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

1987


PENGARUH DEPO PROVERA TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH
TIKUS PUTIH (Rattus norvegicus)

SKRIPSI

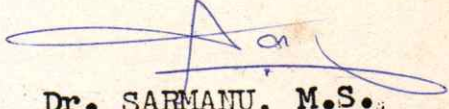
DISERAHKAN KEPADA FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNI-
VERSITAS AIRLANGGA UNTUK MEMENUHI SEBAGIAN
SYARAT UNTUK MEMPEROLEH GELAR
DOKTER HEWAN

OLEH

PUGUH ISMUKADA
SURABAYA - JAWA TIMUR


Dr. SOEPARTONO P., M.S.

PEMBIMBING PERTAMA


Dr. SARMANU, M.S.

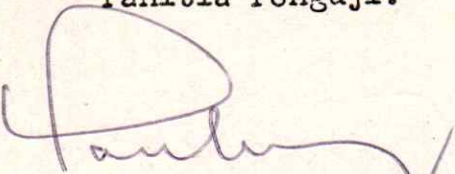
PEMBIMBING KEDUA

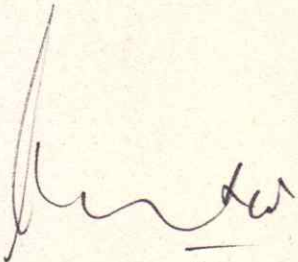
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

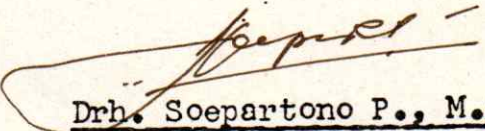
1987


Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik skope maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar DOKTER HEWAN.

Panitia Penguji:

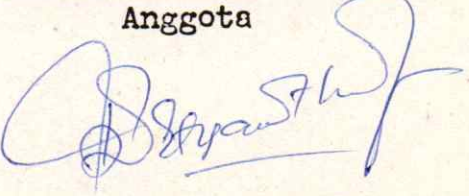

Prof. Dr. Soehartojo H., M.Sc.
Ketua


Drh. Mustahdi S., M.Sc.
Sekretaris/anggota


Drh. Soepartono P., M.S.
Anggota


Dr. Sarmanu, M.S.
Anggota


Drh. Zaenal Arifin, M.S.
Anggota


Drh. Setyowati Sigit, M.S.
Anggota

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah s.w.t. yang telah berkenan melimpahkan rahmat-Nya hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar dokter hewan.

Bersamaan ini pula penulis sampaikan ucapan terima kasih kepada Drh. Soepartono Partosoewignjo, M. S. (Kepala Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga) selaku pembimbing pertama dan Dr. Sarmanu, H. S. (Dosen Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga) selaku dosen pembimbing kedua yang telah membimbing dan membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Tak lupa penulis sampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak dan rekan-rekan yang telah membantu dan bekerja sama dengan penulis.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, oleh sebab itu penulis mengharap saran dan kritik yang membangun.

Akhir kata penulis ucapkan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Surabaya, November 1937

Penulis.

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Pengaruh Depo Provera terhadap rata-rata kadar glukosa darah	18

BAB I

PENDAHULUAN

Anjing dan kucing merupakan hewan kesayangan dalam suatu keluarga, menjadi masalah bila angka kelahiran tidak dikendalikan. Depo Provera sebagai sarana kontrasepsi, selain dipakai untuk manusia dalam bidang kedokteran hewan sering dipakai juga sebagai sarana kontrasepsi untuk anjing dan kucing.

Depo Provera merupakan salah satu nama dagang dari progesteron sintetik, kandungan utama kimianya adalah medroksi progesteron asetat. Bahan kimia ini pertama kali ditemukan oleh Siegel pada tahun 1963, yang oleh Upjohn Company diperdagangkan sebagai Depo Provera (Vecchio, 1976).

Keuntungan pemakaian Depo Provera pada anjing dan kucing pemakaiannya praktis, yaitu diberikan setiap tiga bulan sekali dengan cara suntikan intramuskular.

Pada manusia selain dipakai sebagai kontrasepsi, dapat juga dipakai sebagai pengobatan untuk abortus habitualis, pubertas yang terlalu dini dan karsinoma endometrium (Kupperman dan Epstein, 1962; Anderson, 1972).

Beberapa laporan menyebutkan, pemberian Depo Provera yang berulang-ulang selama satu tahun mempunyai pengaruh sampingan, antara lain akseptor menjadi gemuk dan kecenderungan adanya peninggian kadar glukosa darah (Vecchio, 1976; Anonymous, 1985). Ganong (1980) melaporkan kejadian diabetes pada usia lanjut sering terjadi pada orang gemuk. Selain itu dari beberapa peneliti yang dilaporkan oleh Stogdale (1936)

mengatakan bahwa anjing dan kucing yang kegemukaan mempunyai kecenderungan terjadinya diabetes mellitus.

Terjadinya kecenderungan peninggian kadar glukosa darah selain terjadi pada manusia, juga dilaporkan pada anjing dan kucing yang diberi progesteron sintetik (Sloan dan Oliver, 1975; Pukay, 1979; Egehmann dan Rijnberk, 1981).

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas, penulis terdorong untuk mengadakan penelitian apakah juga terjadi peninggian kadar glukosa darah pada tikus putih betina yang diberi Depo Provera.

Tujuan penelitian ini ialah untuk melihat sejauh mana pengaruh pemberian Depo Provera terhadap perubahan kadar glukosa darah tikus putih betina.

Sekiranya dalam penelitian ini diperoleh data mengenai pengaruh sampingan, diharapkan pemakaian Depo Provera akan lebih berhati-hati, sehingga akibat negatif yang timbul dapat dihindari.

Besar dugaan bahwa pemberian Depo Provera yang berulang-ulang selama periode waktu tertentu, akan mempunyai pengaruh pada kadar glukosa darah. Penelitian beberapa peneliti menyebutkan bahwa pemberian progesteron sintetik dapat menyebabkan kenaikan sekresi hormon pertumbuhan (Simon et al., 1967; Gershberg et al., 1969; Eigenmann dan Rijnberk, 1981), sedang menurut Ganong (1980) bahwa hormon pertumbuhan salah satu kerjanya adalah anti insulin (menurunkan pengambilan glukosa ke dalam beberapa jaringan). Hipotesis yang akan

diuji, bahwa pemberian Depo Provera yang berulang-ulang dapat menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah.

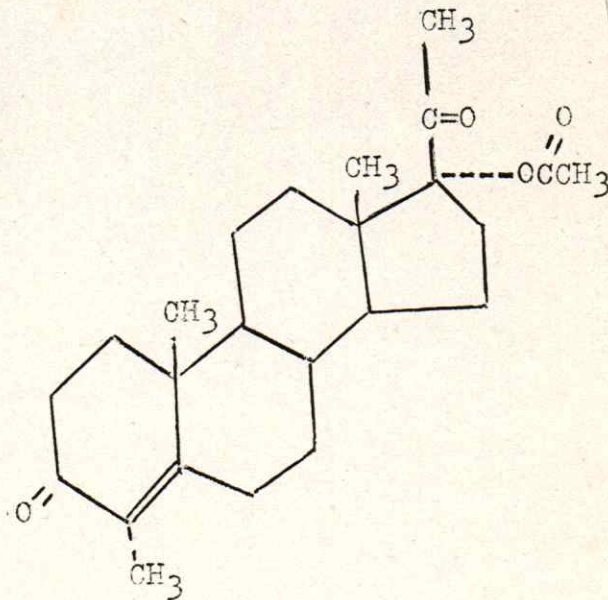
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Depo Provera

2.1.1. Struktur Kimia

Depo Provera termasuk kelompok hormon steroid yang kandungan utama kimianya adalah medroksiprogesteron asetat (Gambar 1). Bahan kimia ini kelarutannya dalam air kurang dari 1 mg/ml. Titik lelehnya dicapai pada temperatur 205-209 °C. Berat molekulnya 386,5. Bentuk dalam perdagangan berbentuk suspensi dengan konsentrasi 50, 100, 150 dan 400 mg/ml.



Gambar 1. Susunan kimia medroksiprogesteron asetat (Vecchio, 1976)

2.1.2. Distribusi di Dalam Tubuh

Setelah disuntikkan secara intramuskular, Depo Provera akan membentuk depot di tempat penyuntikan dan sedikit demi sedikit Depo Provera tersebut akan diserap ke dalam pembuluh darah. Oleh hati Depo Provera dimetabolis menjadi senyawa yang mudah diekskresikan dalam bentuk pregnanediol. Kemudian pregnanediol tersebut dibawa ke dalam usus melalui saluran empedu dan selanjutnya dikeluarkan bersama-sama dengan feses. Selain dikeluarkan bersama feses, pregnanediol dikeluarkan bersama-sama air kemih (Vecchio, 1976).

Zimelman (1964) yang dikutip oleh Sarmanu (1982) menyuntikkan medroksiprogesteron asetat pada sapi dengan dosis 500 mg, 126 hari kemudian sisa obat sebanyak 15 - 46 % ditemukan di tempat penyuntikan. Metabolitnya ditemukan di dalam feses sebanyak 15,8 %.

Slaunwhite dan Sandberg (1964) yang memberikan medroksi progesteron asetat secara intravena pada manusia menyatakan bahwa obat dimetabolis dan empat jam kemudian metabolitnya ditemukan dalam air kemih sebanyak 33 %.

Thomas et al. (1972) yang dikutip oleh Vecchio (1976) memberikan medroksiprogesteron asetat yang diberi tanda dengan unsur radioaktif secara oral pada anjing, 32 jam kemudian metabolitnya ditemukan di dalam air kemih sebanyak 50 %.

2.2. Gambaran Siklus Birahi Tikus pada Saat Diestrus

Untuk mengetahui siklus birahi tikus dapat diketahui dengan membuat preparat ulas vagina. Perubahan-perubahan yang terjadi dari satu periode ke periode yang lain, dapat dilihat dengan adanya perbedaan jumlah sel leukosit, sel epitel yang mengalami kornifikasi atau sel epitel yang berinti.

Pada periode diestrus, korpus luteum menjadi masak dan pengaruh progesteron pada alat kelamin mencapai puncaknya. Akhir periode diestrus uterus mengecil, anemik dan kontraksinya sangat lemah. Lapisan mukosa vagina menjadi tipis, terjadi migrasi leukosit ke arah permukaan dan pada preparat ulas vagina banyak dijumpai leukosit. Periode diestrus berlangsung selama 60-70 jam (Turner dan Bagnara, 1976).

2.3. Glukosa Darah dan Hormon-Hormon Pengaturnya

Sumber glukosa darah terutama diperoleh dari saluran usus yaitu melalui makanan yang dimakan. Pankreas memegang peranan penting pada metabolisme glukosa dengan hormon-hormon yang dihasilkan yaitu insulin dan glukagon. Efek insulin pada metabolisme karbohidrat ialah untuk meningkatkan kecepatan metabolisme glukosa, pengurangan konsentrasi glukosa darah dan peningkatan cadangan glikogen dalam jaringan. Glukagon suatu hormon yang dihasilkan sel-sel alfa pulau langerhans, mempunyai fungsi secara berlawanan dengan fungsi insulin. Fungsi terpenting glukagon adalah untuk peningkatan konsentrasi glukosa darah (Guyton, 1983).

Hati memegang banyak peranan dalam metabolisme glukosa, dua hal yang paling penting adalah :

1. Dengan adanya insulin berlebihan, glukosa yang berlebihan, atau keduanya, hati mengambil glukosa dari darah dalam jumlah besar.
2. Tanpa adanya insulin atau bila konsentrasi glukosa darah turun sampai rendah sekali, hati memberikan glukosa kembali ke darah.

Jadi fungsi hati pada metabolisme glukosa adalah membantu mempertahankan konsentrasi glukosa darah dari peningkatan terlalu tinggi atau penurunan terlalu rendah (Ganong, 1980).

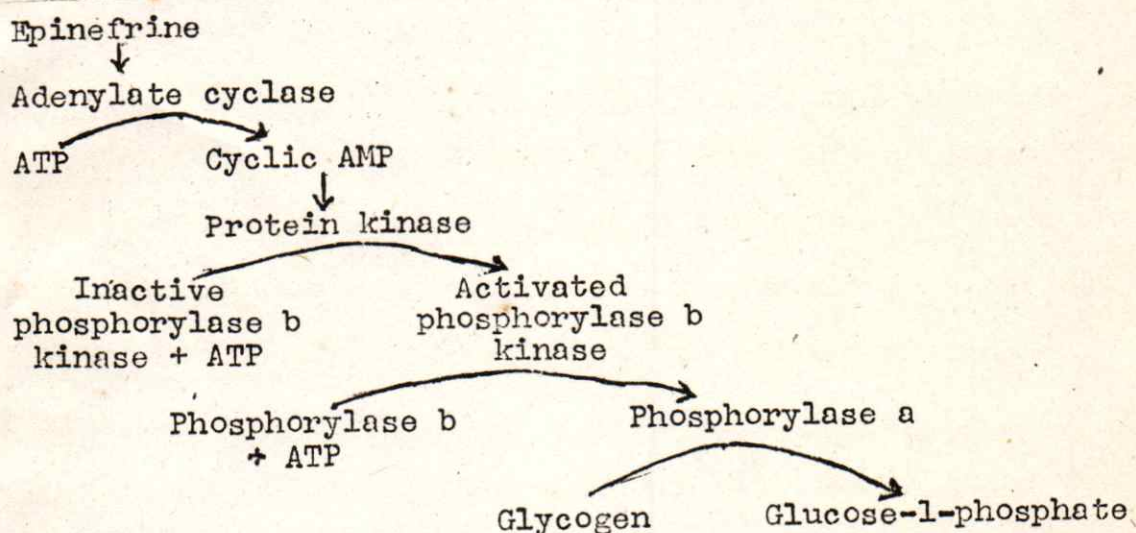
Diabetes mellitus adalah suatu penyakit yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah yang bersifat kronis, kemungkinan disebabkan oleh kurangnya kadar insulin atau meningkatnya faktor-faktor yang berlawanan dengan kerja insulin (Anonymous, 1980 dikutip oleh Stogdale, 1986).

Selain insulin, hormon-hormon lain yang memegang peranan penting pada metabolisme glukosa antara lain : epinefrin, tiroid, glukokortikoid dan hormon pertumbuhan (Ganong, 1980).

2.3.1. Epinefrin

Pengaktifan fosforilasi dalam hati dan otot oleh epinefrin terjadi melalui serangkaian reaksi yang membutuhkan aktivitas hormonal lewat siklik AMP (Gambar 2). Pengeluaran glukosa hati meningkat yang menimbulkan hiperglikemia. Epinefrin mengakibatkan pelepasan asam lemak bebas (FFA) ke dalam sirkulasi (Twedt dan Wheeler, 1984) dan hal ini akan

mempermudah terjadinya ketogenesis. Tumor pada medulla adrenal yang mengakibatkan sekresi epinefrin dalam kadar yang tinggi menyebabkan hiperglikemia dan glikosuria. Efek hiperglikemia yang ditimbulkan oleh tumor medulla adrenal umumnya terlalu singkat untuk dapat menimbulkan diabetes mellitus yang permanen, dan kelainan metabolik ini menghilang segera setelah tumor diangkat (Twedt dan Wheeler, 1984).



Gambar 2 : Reaksi bertingkat kegunaan epinefrin menggiatkan fosforilase (Frontiers of Neuroendocrinology, 1973 dikutip oleh Ganong, 1980)

2.3.2. Hormon Tiroid

Hormon utama yang dihasilkan oleh tiroid adalah tiroksin dan triyodotironin. Fungsi hormon-hormon tersebut pada metabolisme karbohidrat adalah memudahkan penyerapan glukosa dari usus (Ganong, 1980). Kejadian hiperglikemia dilaporkan pada kucing yang hipertiroid (Peterson, 1984).

2.3.3. Glukokortikoid

Tujuh belas hidroksi kortikoid yang disekresi oleh korteks adrenal meningkatkan kadar glukosa darah dengan jalan meningkatkan aktivitas glukosa-6-fosfatase. Glukokortikoid yang berlebih menyebabkan insulin berkurang, akibatnya terjadi hiperglikemia dan ketoasidosis (Peterson et al., 1981). Efek penurunan glukosa oleh insulin sangat meningkat pada penderita insufisiensi adrenal (Porte dan Halter 1981).

2.3.4. Hormon Pertumbuhan

Faktor mempercepat diabetes mellitus pada anjing setelah diteliti secara seksama, kejadiannya sering terjadi pada anjing betina dewasa dan pada periode diestrus. Pada periode tersebut hormon progesteron dihasilkan paling maksimal (Foster, 1975).

Walaupun dikenal hubungan antara diabetes mellitus dan kejadian pada periode diestrus, pathogenesisnya masih belum diketahui. Anjing betina yang menderita diabetes mellitus menunjukkan tanda-tanda seperti kejadian akromegali pada manusia (Groen et al., 1969). Sedang Eigenmann (1984) melaporkan bahwa anjing yang menunjukkan gejala hiperglikemia dan akromegali terjadi pada periode diestrus atau selama pemberian progesteron sintetik.

Penyebab terjadinya akromegali pada anjing dilaporkan oleh Rijnberk et al. (1981), karena dihasilkannya hormon pertumbuhan yang terlalu tinggi.

2.4. Pengaruh Depo Provera terhadap Kadar Glukosa Darah

Beberapa peneliti melaporkan tentang terjadinya diabetes mellitus sekunder dan gangguan toleransi glukosa pada kucing yang mengalami pengobatan progesteron sintetik. Gangguan metabolisme karbohidrat tersebut menjadi normal setelah pengobatan dihentikan (Stogdale, 1986). Mekanisme penyebab gangguan metabolisme karbohidrat tersebut belum diketahui secara pasti, tetapi menurut Stogdale (1986) yang mengutip dari beberapa peneliti ada tiga teori kemungkinan. Yang pertama progesteron terikat pada reseptor dalam hipotalamus dan progesteron tersebut menyebabkan peningkatan kebutuhan air dan makanan, selain itu juga menyebabkan perubahan metabolisme karbohidrat yang meliputi hiperglikemia dan kurva toleransi glukosa yang abnormal. Yang kedua progesteron sintetik cara kerjanya antagonik dengan insulin, menyebabkan insulin ditahan pada jaringan perifer. Yang ketiga progesteron menyebabkan sekresi hormon pertumbuhan.

Sloan dan Oliver (1975) memberikan progesteron sintetik pada 16 anjing beagle selama satu tahun, 2 dari 16 anjing menunjukkan gejala diabetes. Anjing pertama menunjukkan gejala diabetes setelah 3 bulan pemberian, sedang yang satunya setelah 9 bulan pemberian.

Eigenmann dan Rijnberk (1981) yang memberikan Depo Provera pada anjing berakibat kenaikan yang sangat nyata kadar glukosa darahnya. Dosis yang diberikan adalah 10 mg/kg berat badan dan terjadi setelah tiga kali penyuntikan dengan selang interval tiga minggu.

2.5. Pengaruh Sampingan

Pengaruh sampingan yang ditimbulkan oleh Depo Provera pada umumnya sebanding dengan dosis dan lama pemberiannya. Semakin tinggi dosis yang digunakan dan makin lama pemberiannya, pengaruh sampingan yang ditimbulkan semakin besar misal terhadap berat badan dan alat-alat reproduksi (Vecchio, 1976; Sarmanu, 1982).

2.5.1. Pengaruh terhadap Berat Badan

Vecchio (1976) mencatat kenaikan berat badan akseptor Depo Provera rata-rata untuk tahun pertama 2,27 kg, untuk tahun kedua 3,77 kg dan 5,32 kg untuk tahun ketiga.

Soebroto (1976) menunjukkan kenaikan berat badan akseptor Depo Provera rata-rata untuk tahun pertama 1,27 kg, untuk tahun kedua 2,31 kg dan 2,45 kg untuk tahun ketiga. Penelitian ini menggunakan 300 akseptor yang melakukan keluarga berencana dengan suntikan Depo Provera. Dosis yang diberikan 150 mg setiap tiga bulan dan lama pemberian sepuluh kali.

Beberapa peneliti menyatakan berat badan para pemakai Depo Provera meningkat, karena Depo Provera merupakan hormon steroid yang mempunyai pengaruh anabolik terhadap metabolisme di dalam tubuh. Pemberian Depo Provera memudahkan pengubahan karbohidrat menjadi lemak, sehingga terjadi peningkatan deposisi lemak tubuh (Kaltenbach dan Dunn, 1980).

2.5.2. Pengaruh terhadap Alat-Alat Reproduksi

Sarmanu (1982) mengatakan bahwa pemberian Depo Provera

pada tikus putih dapat menyebabkan perubahan yang sangat nyata terhadap berat ovarium, uterus, panjang dan diameter korpus uteri. Dosis yang dipakai adalah dosis 4, 8 dan 12 mg/ekor dengan pemberian empat kali suntikan, selang interval penyuntikan 28 hari.

BAB III

MATERI DAN METODA PENELITIAN

3.1. Materi Penelitian

3.1.1. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Penelitian berlangsung selama 12 minggu dari tanggal 5 Juli sampai 27 September 1987.

3.1.2. Bahan Penelitian

Bahan-bahan dan hewan percobaan yang dibutuhkan pada penelitian ini antara lain :

- 3.1.2.1. Empat puluh ekor tikus putih betina, spesies Rattus norvegicus, strain Wistar dan berumur 3-4 bulan.
- 3.1.2.2. Makanan tikus berupa makanan anak ayam "521" produksi PT. Charoen Pokhphand.
- 3.1.2.3. Minuman tikus berupa air minum kota.
- 3.1.2.4. NaCl fisiologik dan Giemza guna pembuatan preparat ulas vagina.
- 3.1.2.5. Depo Provera berasal dari pabrik obat "Upjohn" dan diperoleh dari salah satu apotik di Surabaya. Satu botol terdiri atas 3 ml larutan dan setiap ml larutan mengandung 50 mg senyawa medroksiprogesteron aetat.
- 3.1.2.6. Trichlor Asam Aetat 3 %, pereaksi O-Toluidin, standar Glukosa 100 mg % dan NaF guna pemeriksaan kadar glukosa darah.

3.1.3. Alat Penelitian

Adapun alat-alat yang dipergunakan pada penelitian ini adalah :

- 3.1.3.1. Kandang tikus berupa bak plastik, ukuran panjang 45 cm, lebar 35 cm dan tinggi 18 cm. Tutup kandang berupa anyaman kawat (Gambar 3).
- 3.1.3.2. Tempat untuk makanan dan minuman.
- 3.1.3.3. Kaca sediaan, kaca penutup, pipet dan mikroskop sinar, guna pemeriksaan preparat ulas vagina.
- 3.1.3.4. Timbangan O'haus untuk menimbang tikus pada awal percobaan.
- 3.1.3.5. Spektrofotometer guna pemeriksaan kadar glukosa darah.
- 3.1.3.6. Alat-alat untuk dokumentasi antara lain kertas, alat tulis.

3.2. Metoda Penelitian

3.2.1. Persiapan dan Perlakuan

- 3.2.1.1. Pembuatan makanan tikus, dari bentuk butiran dibuat pellet besar (Gambar 3). Guna pembentukan pellet untuk memudahkan tikus tersebut memakannya. Caranya makanan ayam "521" yang berbentuk butiran tersebut dicampur air dengan perbandingan 2 : 1, kemudian dibentuk pellet terus dijemur selama dua hari.
- 3.2.1.2. Menyediakan 40 ekor tikus putih betina, spesies Rattus norvegicus, strain Wistar yang dibeli dari Lab. Farmasi ITB, belum pernah melahirkan dan umurnya 3-4

bulan.

- 3.2.1.3. Dimasukkan dalam kandang bak plastik dan diadaptasikan selama 2 minggu, selain untuk pemeriksaan kesehatannya juga dipergunakan apakah alat reproduksinya normal atau tidak dengan membuat preparat ulas vagina.
- 3.2.1.4. Diberi makanan dan minuman ad libitum.
- 3.2.1.5. Akhir adaptasi (awal percobaan) berat badan setiap ekor tikus ditimbang.
- 3.2.1.6. Empat puluh ekor tikus tersebut dibagi secara acak menjadi empat kelompok. Kelompok pertama bertindak sebagai kontrol, sedang yang lain bertindak sebagai kelompok perlakuan.
- 3.2.1.7. Kelompok kontrol disuntik NaCl fisiologik sebanyak 0,24 ml. Sedang ketiga kelompok yang lain disuntik dengan Depo Provera dengan dosis berturut-turut 4, 8 dan 12 mg/ekor.
- 3.2.1.8. Pemberian Depo Provera dilakukan tiga kali berturut-turut dengan selang waktu 28 hari, Penyuntikan tikus perlakuan dan tikus kontrol dilaksanakan pada periode yang sama, yaitu pada periode diestrus.
- 3.2.1.9. Dua minggu setelah penyuntikan terakhir, tikus diambil darahnya dengan cara membius tikus tersebut dengan khloroform, kemudian darahnya diambil secara intrakardial.

3.2.1.10. Darah yang diambil sebanyak 1 ml dimasukkan dalam tabung kecil yang sudah berisi anti koagulan NaF, lalu didinginkan dalam termos es.

3.2.2. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Adapun pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan dengan cara O-Toluidin (Anonymous, 1986).

3.2.2.1. Mula-mula menyediakan 2 tabung reaksi, masing-masing untuk tes dan standar. Tabung tes diisi dengan 1 ml Trichlor Asam Asetat dan 0,1 ml darah, sedang tabung standar diisi dengan 1 ml Trichlor Asam Asetat dan 0,1 ml glukosa standar, dicampur baik-baik lalu tabung berisi darah dipusing.

3.2.2.2. Menyiapkan lagi 3 tabung reaksi, masing-masing untuk tes (t), standar (st) dan blanko (bl). Untuk tes diisi 0,4 ml centrifugat dan 3 ml pereaksi O-Toluidin, sedang standar diisi 0,4 ml standar tersebut di atas dan 3 ml pereaksi O-Toluidin, blanko diisi 0,4 ml Trichlor Asam Asetat dan 3 ml pereaksi O-Toluidin, dicampur baik-baik lalu dimasukkan dalam penangas air selama 15 menit, lalu tabung-tabung diambil dimasukkan dalam air dingin, seterusnya dibaca dalam spektrofotometer pada 625 mu.

3.2.2.3. Dihitung kadar glukosa darahnya dengan rumus perhitungan : mg glukosa/100 ml = $\frac{Dt}{Dst} \times 100$

3.2.3. Rancangan Penelitian dan Analisis Data

Rancangan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rancangan acak lengkap, analisis datanya dengan uji F dan bila ada perbedaan yang nyata di antara perlakuan dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (Sastrosupadi, 1979). Hipotesis statistik dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

H_0 : Tidak terdapat perbedaan yang nyata kadar glukosa darah tikus putih dari berbagai pemberian dosis Depo Provera.

H_1 : Terdapat perbedaan yang nyata kadar glukosa darah tikus putih dari berbagai pemberian dosis Depo Provera.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penimbangan berat badan pada awal percobaan, sebelum pemberian Depo Provera tertera pada lampiran 1, sedang rata-ratanya adalah $136,95 \pm 7,12$; $134,62 \pm 3,75$; $136,57 \pm 4,14$ dan $137,03 \pm 4,67$ g.

Sedangkan hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus yang diberi Depo Provera dengan dosis 0, 4, 8 dan 12 mg/ekor tertera pada lampiran 3, sedang rata-rata kadar glukosa darahnya adalah $61 \pm 9,37$; $72 \pm 6,32$; $79 \pm 13,08$ dan $64,5 \pm 4,74$ mg/100 ml (Tabel 1).

Tabel 1. Pengaruh Depo Provera terhadap rata-rata kadar glukosa darah

Dosis Depo Provera	Banyak tikus	Kadar glukosa darah mg/100 ml*	
0	10	$61 \pm 9,37$	c **
4	10	$72 \pm 6,32$	ab
8	10	$79 \pm 13,08$	a
12	10	$64,5 \pm 4,74$	bc

* Rata-rata \pm standar deviasi

** Huruf yang berbeda pada kolom sama, berbeda sangat nyata ($P < 0,01$).

Setelah diuji F, bahwa di antara perlakuan terdapat perbedaan yang sangat nyata (Lampiran 3). Karena di antara perlakuan terdapat perbedaan yang sangat nyata dilanjutkan dengan uji BNT. Hasil yang didapat menunjukkan bahwa

penyuntikan Depo Provera dengan dosis 8 mg/ekor, kadar glukosa darahnya paling tinggi dan berbeda sangat nyata dibandingkan dengan pemberian Depo Provera dosis 0 dan 12 mg/ekor. Pada pemberian Depo Provera dosis 4 mg/ekor berbeda sangat nyata dibandingkan dengan dosis 8 dan 12 mg/ekor. Sedang pemberian Depo Provera dosis 12 mg/ekor tidak berbeda nyata dibandingkan dengan dosis 0 mg/ekor (Lampiran 4).

Beberapa peneliti melaporkan bahwa semakin besar dosis maka efek sampingnya semakin besar (Holub et al., 1961; Vecchio, 1976; Singodimedjo, 1977), sedang pemberian progesteron sintetik dapat menyebabkan sekresi hormon pertumbuhan (Simon et al., 1967; Gershberg et al., 1969; Eigenmann dan Rijnberk, 1981). Sedang penelitian tentang kadar glukosa darah akibat pemberian Depo Provera diperoleh bahwa pada pemberian dosis 8 mg/ekor ternyata kadar glukosa darahnya lebih tinggi dari 0 dan 4 mg/ekor. Hal ini kemungkinan pemberian Depo Provera dosis 8 mg/ekor menyebabkan sekresi hormon pertumbuhan lebih tinggi dari dosis 0 dan 4 mg/ekor. Sedang menurut Ganong (1980) bahwa kerja dari hormon pertumbuhan adalah anti insulin (menurunkan pengambilan glukosa ke dalam beberapa jaringan), akibatnya pemberian Depo Provera dosis 8 mg/ekor efek anti insulinnya lebih besar sehingga menyebabkan kadar glukosa darahnya lebih tinggi dibandingkan dengan dosis 0 dan 4 mg/ekor.

Pada pemberian Depo Provera dosis 12 mg/ekor diperoleh kadar glukosa darahnya lebih rendah dari dosis 4 dan 8 mg/

ekor. Hal ini kemungkinan dari pemberian Depo Provera dosis 12 mg/ekor sekresi hormon pertumbuhannya masih tinggi, tetapi kemungkinan karena adanya insufisiensi kortek adrenal dan tiroid yang berfungsi meningkatkan kadar glukosa darah menyebabkan kadar glukosa darahnya lebih rendah dibandingkan dibandingkan dengan pemberian Depo Provera dosis 4 dan 8 mg/ekor. Pada penelitian ini kelenjar adrenal dan tiroidnya tidak saya periksa disebabkan terutama oleh faktor biayanya. Seperti diketahui kelenjar tiroid berfungsi untuk menghasilkan hormon tiroksin dan triyodotironin, fungsi dari hormon-hormon tersebut pada metabolisme karbohidrat adalah memudahkan penyerapan glukosa dari usus. Sedangkan kelenjar adrenal terbagi atas 2 bagian, yaitu bagian kortek dan medula. Pada bagian kortek adrenal salah satu hormon yang dihasilkan adalah 17-hidroksi kortikoid yang berfungsi meningkatkan aktivitas glukosa-6-fosfatase, akibat dari aktivitas glukosa-6-fosfatase meningkat menyebabkan kadar glukosa darah meningkat. Sesuai dengan penelitian Holub et al. (1961) dan Logothetopoulos et al. (1961) bahwa pemberian progesteron sintetik dengan dosis semakin besar dapat menyebabkan penurunan berat (atropi) kortek adrenal dan tiroid. Pemberian Depo Provera dengan dosis 12 mg/ekor kadar glukosa darahnya masih di atas kontrol, hal ini kemungkinan insufisiensi pada kortek adrenal dan tiroid hanya menurunkan sedikit kadar glukosa darahnya. menurut Feldman dan Peterson (1984), hanya 10 % dari jumlah anjing yang menderita insufisiensi kortek adrenal mengalami penurunan kadar glukosa darah. Jadi dapat disimpulkan karena

hormon pertumbuhannya yang dihasilkan masih tinggi dan hormon tersebut salah satu fungsinya adalah anti insulin, sedang kelenjar-kelenjar penghasil hormon untuk peningkatan kadar glukosa darah mengalami sedikit penurunan menyebabkan kadar glukosa darahnya pada pemberian Depo Provera dosis 12 mg/ekor masih di atas kontrol.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Pemberian Depo Provera pada tikus putih betina dengan dosis 8 mg/ekor menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah paling tinggi dan berbeda sangat nyata dibandingkan dengan pemberian Depo Provera dosis 0 dan 12 mg/ekor. Pada pemberian Depo Provera dosis 4 mg/ekor terdapat kenaikan kadar glukosa darah yang berbeda sangat nyata dibandingkan dengan dosis 0 mg/ekor dan tidak berbeda nyata dibandingkan dengan dosis 8 dan 12 mg/ekor. Sedang pemberian Depo Provera dosis 12 mg/ekor tidak berbeda nyata dibandingkan dengan dosis 0 mg/ekor.

5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini disarankan agar diadakan penelitian lebih lanjut apakah juga terjadi perubahan secara makros maupun mikroskopis terhadap kelenjar adrenal dan tiroid.

Pada waktu akan mengadakan kontrasepsi pada anjing dan kucing dengan suntikan Depo Provera, sebaiknya kita periksa kadar glukosa darahnya terlebih dahulu.

BAB VI
RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh Depo Provera terhadap kadar glukosa darah tikus putih betina mulai tanggal 5 Juli 1987 sampai 27 September 1987. Tujuan penelitian ini ialah untuk melihat sejauh mana pengaruh pemberian Depo Provera yang berulang-ulang selama periode waktu tertentu terhadap perubahan kadar glukosa darah tikus putih betina. Pemberian Depo Provera dilakukan secara intramuskular tiga kali berturut-turut dengan selang waktu pemberian 28 hari. Dosis yang diberikan terdiri atas 4 macam yaitu 0, 4, 8 dan 12 mg/ekor. Rancangan yang dipakai adalah rancangan acak lengkap dengan 10 kali ulangan.

Hasil yang didapat dari pemberian Depo Provera pada tikus putih betina dengan dosis 8 mg/ekor menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah paling tinggi dan berbeda sangat nyata dibandingkan dengan pemberian Depo Provera dosis 0 dan 12 mg/ekor. Sedang pemberian Depo Provera dengan dosis 4 mg/ekor terdapat kenaikan kadar glukosa yang berbeda sangat nyata dibandingkan dengan dosis 0 mg/ekor dan tidak berbeda nyata dibandingkan dengan dosis 8 dan 12 mg/ekor. Pada pemberian Depo Provera dosis 12 mg/ekor tidak berbeda nyata dibandingkan dengan dosis 0 mg/ekor

Observation on a case of spontaneous diabetes mellitus in a dog. *Diabet.* 13 : 429 - 435.

Guyton, A. C., 1983. Fisiologi Kedokteran Edisi 5. C. V. EGC. Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta. hal. 487 - 500.

Holub, D. A., F. H. Katz, and J. W. Jailer, 1961. Inhibition by 6-methyl-17-acetoxy-progesterone of ACTH synthesis and release in the rat. *Endocrinol.* 68 : 173 - 177.

Kaltenbach, C. G., T. G. Dum, 1980. Endocrinology of reproduction. In E. S. E. Hafez, ed. Reproduction in Farm Animals. 4 th Ed. Lea & Febrieger, Philadelphia. pp. 85 - 113.

Kupperman, H. S., J. A. Epstein, 1962. Medroxyprogesterone acetate in the treatment of constitutional sexual precocity. *J. Clin. Endocrinol.* 22 : 456 : 458.

Leiman, G. M. B., 1972. Depomedroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent, its effect on weight and blood pressure. *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* 114 : 97 - 102.

Logothetopoulos, J., B. B. Sharma, and J. Kraicer, 1961. Effects produced in rats by the administration of 6 α -methyl-17 α -hydroxyprogesterone acetate from birth to maturity. *Endocrinol.* 68 : 418 - 429.

Peterson, M. E., N. Altzuler, 1981. Spontaneous canine **cushing's** syndrome : Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance. *Diabet.* 30 : 73 A.

Peterson, M. E., 1984. Diabetes mellitus associated with other endocrine disorder. In M. E. Peterson, ed. The Veterinary Clinics of North America. Vol. 14. W. B. Saunders Co., Philadelphia. pp. 837 - 853.

Porte, D., J. B. Halter, 1981. The endocrine pancreas and diabetes mellitus. In R. H. Williams, ed. Textbook of Endocrinology 6 th Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia. pp. 836 - 858.

- Pukay, B. P., 1979. A. hyperglycemia-glucosuria syndrome in cats following megesterol acetate therapy. *Can. Vet. J.* 20 : 117.
- Rijnberk, A., P. J. Kinderen, and J. H. H. Thijssen, 1968. Spontaneous hyperadrenocorticism in the dog. *J. Endocrinol.* 41 : 397 - 406.
- Sarmanu, 1982. Pengaruh Depo Provera pada ovarium dan uterus tikus putih (Rattus norvegicus). Fakultas Pasca Sarjana Institut Pertanian Bogor. hal. 8, 23 - 41.
- Sastrosupadi, A., 1979. Statistik percobaan jilid I. Lembaga Penelitian Tanaman Industri Malang. hal. 28 - 34.
- Simon, S., M. Schiffer, S. M. Glick, and E. Schwartz, 1967. Effect of medroxyprogesterone acetate upon stimulate release of growth hormone in men. *J. Clin. Endocrinol. metab.* 27 : 1633 - 1636
- Singodimedjo, P., 1977. Perubahan dinding arteri pada tikus betina setelah pemberian injeksi obat kontraseptik Depo Provera. Lembaga Penelitian Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. hal : 15 - 19.
- Slaunwhite, W. R. J., A. A. Sandberg, 1964. Disposition of radioactive 17 α -hydroxyprogesterone, 6 α -methyl-17 acetoxypregesterone and 6 α -methylprednisolone in human subjects. *J. Clinic Endocrinol. Metab.* 21 : 753 - 764.
- Sloan, J. M., I. M. Oliver, 1975. Progestagen induced diabetes in the dog. *Diabet.* 24 : 337 - 344.
- Stogdale, L., 1986. Definition of diabetes mellitus. *Cornell Vet.* 76 : 156 - 174.
- Soebroto, 1976. Depo Provera sebagai penunjang untuk pengendalian kesuburan wanita. *Warta Kontrasepsi.* 4 : 20 - 25.
- Turner, C. C., J. T. Bagnara, 1976. *General Endocrinologi.* 6 th. Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia. pp 516 - 519.
- Twed's KRIPSI C., S. L. Whore PENGARUH DEPO PROVERA PADA PENYAKIT PUGUH ISMUKADA

dog. In M. E. Peterson ed. The Veterinary Clinics of North America. Vol. 14. W. B. Saunders Co., Philadelphia. pp. 767 - 782.

Vecchio, T. J., 1976. Long acting injectable contraceptive. In M. H. Briggs, and G. A. Cristie, ed. Advances in Steroid Biochemistry and Pharmacology. Vol. 5. Academic Press, London. pp. 1 - 8, 18 - 22.

Lampiran 1. Berat badan tikus pada awal percobaan (g)

Tikus	Dosis pemberian Depo Provera (mg/ekor)			
	0	4	8	12
1	143,6	132,5	144,8	132,2
2	135,4	138	132,7	140,5
3	130,3	134,5	133,3	131,9
4	128,2	130,5	140,6	139,5
5	149	141	135,5	142,4
6	133,3	130	133,7	139,5
7	130,6	136,9	134,1	130
8	134,8	135,6	132,8	133,5
9	146,1	137	138	142,5
10	138,2	130,2	140,2	138,3
Jumlah	1369,5	1346,2	1365,7	1370,3
Rata-rata	136,95	134,62	136,57	137,03
SD	7,12	3,75	4,14	4,67

Lampiran 2. Pengaruh Depo Provera terhadap kadar glukosa darah tikus (mg/100 ml)

Tikus	Dosis pemberian Depo Provera (mg/ekor)				
	0	4	8	12	
1	75	75	70	70	
2	50	60	75	60	
3	50	70	65	60	
4	75	75	70	70	
5	70	65	70	70	
6	60	75	70	65	
7	55	70	80	65	
8	60	80	90	65	
9	55	80	100	65	
10	60	70	100	55	
Jumlah	610	720	790	645	2765
Rata-rata	61	72	79	64,5	

$$JK \text{ total} = 75^2 + 50^2 + \dots + 55^2 - \frac{2765^2}{40} = 4844,37$$

$$JK \text{ perlakuan} = \frac{610^2 + 720^2 + 790^2 + 645^2}{10} - \frac{2765^2}{40} = 1931,87$$

$$JK \text{ acak} = JK \text{ total} - JK \text{ perlakuan} \\ = 2912,5$$

Lampiran 3. Sidik ragam kadar glukosa darah

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	1931,87	643,96	7,96**	2,86	4,38
Acak	36	2912,5	80,90			
Jumlah	39	4844,37				

Keterangan : ** sangat nyata

Kesimpulan : Ternyata bahwa di antara perlakuan terdapat perbedaan yang sangat nyata (menerima H_1)

karena $F \text{ hitung} > F 1 \%$

Karena uji F sangat nyata maka untuk menentukan perlakuan-perlakuan mana yang berbeda nyata dilanjutkan dengan uji BNT.

$$\text{BNT } 5 \% = t 5 \% (\text{db. acak}) \times \sqrt{\frac{2 \times \text{KT acak}}{\text{ulangan}}}$$

$$= 2,028 \times \sqrt{\frac{2 \times 80,90}{10}}$$

$$= 2,028 \times 4,02$$

$$= 8,15$$

$$\text{BNT } 1 \% = 2,720 \times 4,02$$

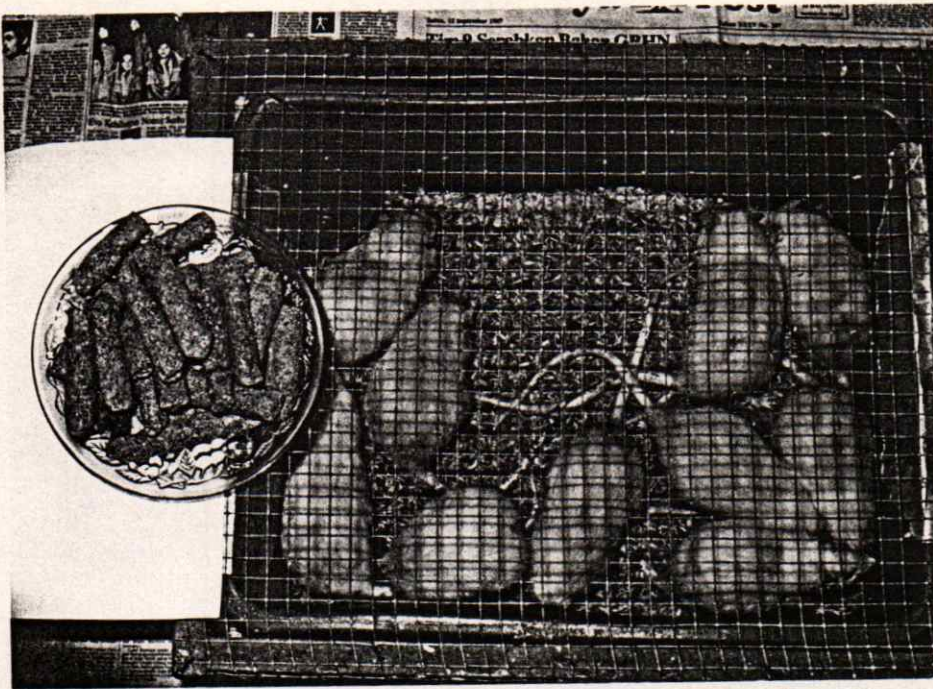
$$= 10,93$$

Lampiran 4. Uji BNT kadar glukosa darah

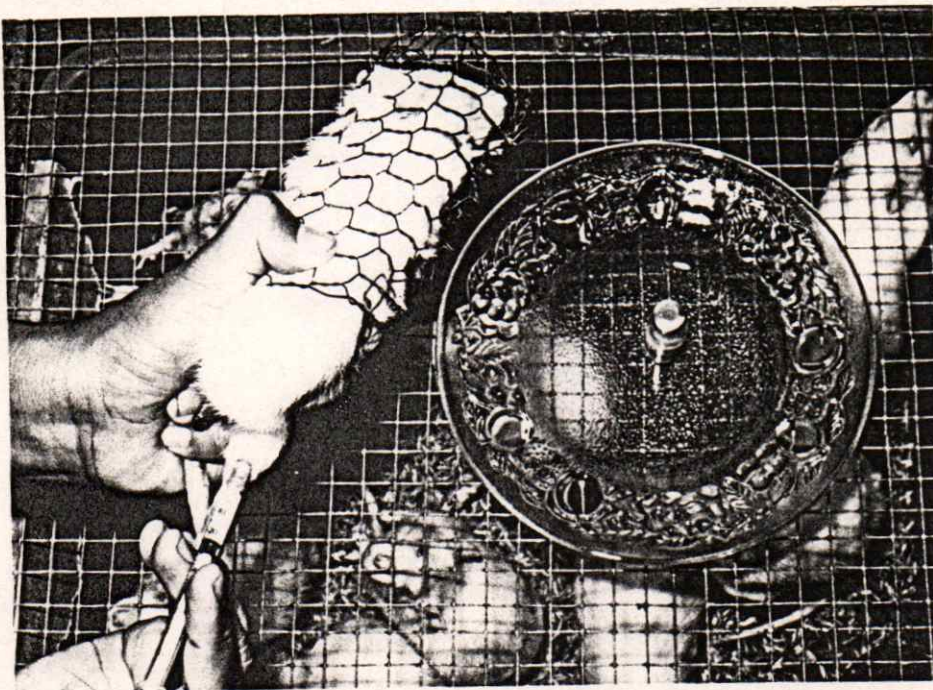
Perlakuan	Rata-rata kadar glukosa darah	Beda			Notasi BNT 1 $\frac{1}{2}$
		X - 0	X - 12	X - 4	
8	79	18*	14,5*	7	a
4	72	11*	7,5		ab
12	64,5	3,5			bc
0	61				c

Kesimpulan yang diperoleh :

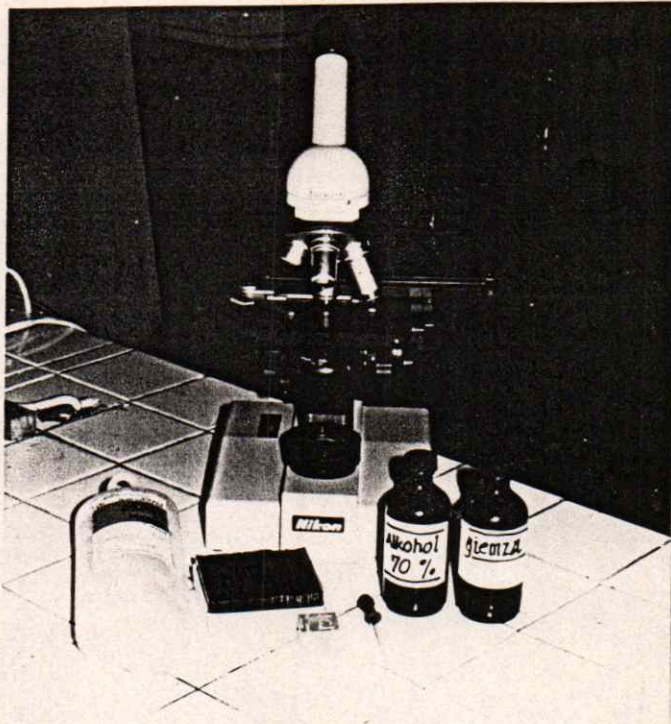
Kadar glukosa darah paling tinggi diperoleh pada pemberian Depo Provera dosis 8 mg/ekor dan berbeda sangat nyata dibandingkan dengan pemberian Depo Provera dosis 0 dan 12 mg/ekor. Pada pemberian Depo Provera dosis 4 mg/ekor terdapat kenaikan kadar glukosa darah yang berbeda sangat nyata dibandingkan dengan dosis 0 mg/ekor dan tidak berbeda nyata dibandingkan dengan dosis 8 dan 12 mg/ekor. Sedang pemberian Depo Provera dosis 12 mg/ekor tidak berbeda nyata dibandingkan dengan dosis 0 mg/ekor.



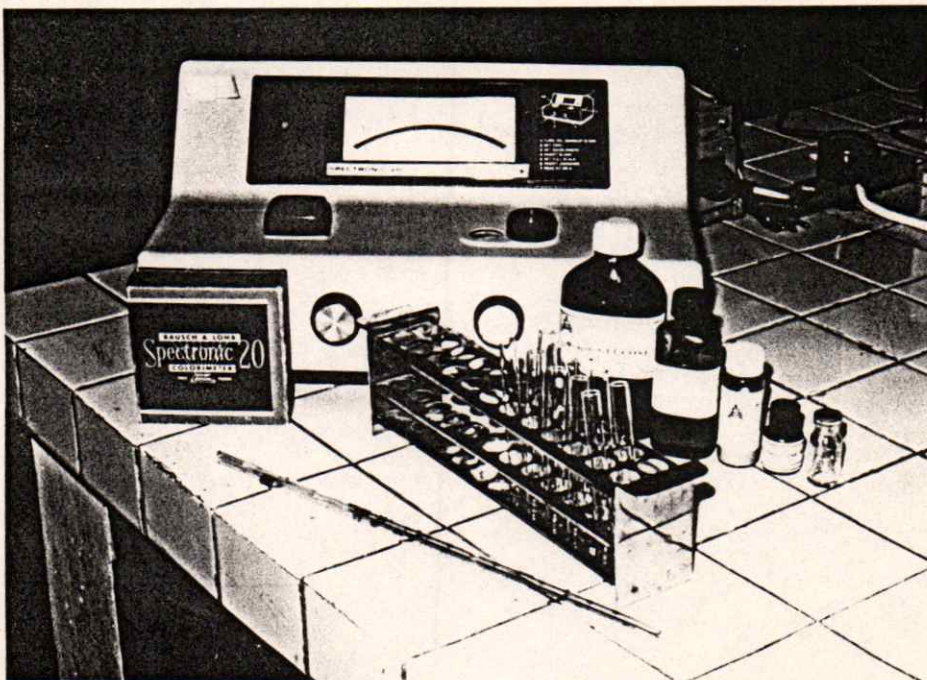
Gambar 3. Kandang dan makanan tikus selama hewan dipelihara dalam penelitian



Gambar 4. Penyuntikan tikus pada saat diestrus



Gambar 5. Bahan-bahan dan alat-alat untuk pemeriksaan preperat ulas vagina



Gambar 6. Bahan-bahan dan alat-alat untuk pemeriksaan kadar glukosa darah

DAFTAR : F

Values of n_1 , the number of degrees of freedom of the variance.

	1		2		3		4	
	P=0,05	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01
1	161	4.052	2.00	4.999	2.16	5.403	2.25	5.625
2	18.51	98.49	19.00	99.01	19.16	99.17	19.25	99.25
3	10.13	34.12	9.55	30.81	9.28	29.46	9.12	28.71
4	7.71	21.20	6.94	18.00	6.59	16.69	6.39	15.93
5	6.61	16.26	5.79	13.27	5.41	12.06	5.19	11.39
6	5.99	13.74	5.11	10.92	4.76	9.78	4.53	9.15
7	5.59	12.25	5.74	9.55	4.35	8.45	4.12	7.65
8	5.32	11.26	4.46	8.65	4.07	7.59	3.81	7.01
9	5.12	10.56	4.26	8.02	3.86	6.99	3.63	6.42
10	4.96	10.04	4.10	7.56	3.71	6.55	3.48	5.99
11	4.81	9.65	3.98	7.20	3.59	6.22	3.36	5.67
12	4.75	9.33	3.88	6.93	3.49	5.95	3.26	5.41
13	4.67	9.07	3.80	6.70	3.41	5.74	3.18	5.20
14	4.60	8.86	3.74	6.51	3.34	5.56	3.11	5.03
15	4.54	8.68	3.68	6.36	3.29	5.42	3.06	4.89
16	4.49	8.53	3.63	6.23	3.24	5.20	3.01	4.70
17	4.45	8.30	3.59	6.11	3.20	5.18	2.96	4.67
18	4.41	8.28	3.55	6.01	3.16	5.09	2.93	4.58
19	4.38	8.18	3.52	5.93	3.13	5.01	2.90	4.50
20	4.35	8.10	3.49	5.85	3.10	4.94	2.87	4.43
21	4.32	8.02	3.47	5.78	3.07	4.87	2.84	4.37
22	4.30	7.94	3.44	5.72	3.05	4.82	2.82	4.31
23	4.28	7.88	3.42	5.66	3.03	4.76	2.80	4.26
24	4.26	7.82	3.41	5.61	3.01	4.72	2.76	4.22
25	4.24	7.77	3.38	5.57	2.99	4.68	2.76	4.18
26	4.22	7.72	3.37	5.53	2.98	4.64	2.74	4.14
27	4.21	7.68	3.35	5.49	2.96	4.60	2.73	4.11
28	4.20	7.64	3.34	5.45	2.95	4.57	2.71	4.07
29	4.18	7.60	3.33	5.42	2.93	4.54	2.70	4.04
30	4.17	7.56	3.32	5.39	2.92	4.51	2.69	4.02
32	4.15	7.50	3.30	5.34	2.90	4.46	2.67	3.97
34	4.13	7.44	3.28	5.29	2.88	4.42	2.65	3.93
36	4.10	7.35	3.25	5.21	2.85	4.34	2.62	3.86
42	4.07	7.27	3.22	5.15	2.83	4.29	2.59	3.80
46	4.05	7.21	3.20	5.10	2.81	4.24	2.57	3.76
50	4.03	7.17	3.18	5.06	2.79	4.20	2.56	3.72
100	3.94	6.90	3.09	4.82	2.70	3.98	2.46	3.51
1000	3.85	6.66	3.00	4.62	2.61	3.80	2.38	3.34
∞	3.84	6.64	2.19	4.60	2.60	3.78	2.37	3.32

DAFTAR : t.

n (no. of degrees of freedom)	t		n (no. of degrees of freedom)	t		n (no. of degrees of freedom)	t	
	95%	99%		95%	99%		95%	99%
1	12.706	63.657	23	2.069	2.087	56	2.003	2.667
2	4.303	9.925	24	2.064	2.797	58	2.001	2.663
3	3.182	5.841	25	2.060	2.787	60	2.000	2.660
4	2.776	4.604	26	2.056	2.779	62	1.999	2.658
5	2.571	4.032	27	2.052	2.771	64	1.998	2.655
6	2.447	3.707	28	2.048	2.763	65	1.997	2.653
7	2.365	3.449	29	2.045	2.756	66	1.996	2.652
8	2.306	3.355	30	2.042	2.750	68	1.995	2.650
9	2.262	3.250	32	2.037	2.738	70	1.994	2.648
10	2.228	3.169	34	2.032	2.728	72	1.993	2.646
11	2.201	3.106	35	2.030	2.724	74	1.992	2.644
12	2.179	3.055	36	2.028	2.720	75	1.992	2.642
13	2.160	3.012	38	2.024	2.712	78	1.990	2.640
14	2.145	2.977	40	2.021	2.704	80	1.989	2.639
16	2.120	2.921	42	2.018	2.698	82	1.988	2.637
17	2.110	2.898	44	2.015	2.692	84	1.987	2.635
18	2.101	2.878	45	2.014	2.689	86	1.987	2.634
19	2.093	2.861	48	2.010	2.682	88	1.986	2.632
20	2.086	2.845	50	2.008	2.678	90	1.986	2.631
21	2.080	2.831	52	2.006	2.674	92	1.986	2.630
22	2.074	2.819	54	2.005	2.670	96	1.984	2.627
			55	2.004	2.668	100	1.982	2.625

Biometrika Vol. XXIII Part. I. April, 1943 dikutip oleh Sastrosupadi,
1979.