



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica*)  
DAN *EXERCISE TRAINING* TERHADAP FIBROSIS MIOKARD PADA  
MENCIT DENGAN DIABETES MELITUS YANG DIINDUKSI DENGAN  
*STREPTOZOTOCIN***

*THE EFFECT OF TURMERIC (*Curcuma domestica*) EXTRACT AND EXERCISE  
TRAINING TO MYOCARDIAL FIBROSIS IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC  
MICE*

**LAPORAN HASIL PENELITIAN  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat  
sarjana strata-1 kedokteran umum**

**EDWARD SUTANTO  
G2A 009 089**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2013**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL PENELITIAN**  
**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica*)**  
**DAN EXERCISE TRAINING TERHADAP FIBROSIS MIOKARD PADA**  
**MENCIT DENGAN DIABETES MELITUS YANG DIINDUKSI DENGAN**  
**STREPTOZOTOCIN**

Disusun oleh

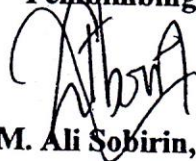
**EDWARD SUTANTO**

**G2A009089**

Telah disetujui

Semarang, 14 Agustus 2013

**Pembimbing**



**dr. M. Ali Sobirin, Ph.D**  
**NIP. 197806132008121002**

**Penguji**



**dr. Noor Wijayahadi, M.Kes., PhD**  
**NIP. 196406301996031001**

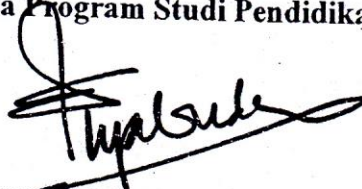
**Ketua Penguji**



**dr. Budhi Surastri Soejoto, M.Si.Med**  
**NIP. 195201021980032001**

Mengetahui,  
a.n. Dekan

**Ketua Program Studi Pendidikan Dokter**



**dr. Erie BPS Andar, Sp.BS,PAK(K)**  
**NIP. 195412111981031014**

## **PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertandatangan dibawah ini,

Nama : Edward Sutanto

NIM : G2A009089

Alamat : Jalan Bergota No 555 Semarang

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran  
UNDIP Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa,

a. Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapat gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.

b. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.

c. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 2 Agustus 2013

Yang membuat pernyataan,

Edward Sutanto

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas kehendak-Nyalah penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*) dan *Exercise Training* terhadap Fibrosis Miokard pada Mencit dengan Diabetes Melitus yang Diinduksi dengan *Streptozotocin*”. Karya tulis ini dibuat dengan tujuan ini untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Diponegoro dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan untuk penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
2. dr. M. Ali Sobirin, Ph. D selaku dosen pembimbing yang telah memberikan kepercayaan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ini juga selalu memberikan pengarahan dan bimbingannya dalam penulisan karya tulis ini.
3. Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah banyak membantu dalam pemeliharaan dan perawatan mencit.
4. Orang tua dan keluarga yang senantiasa memberikan motivasi dan dukungan baik moral maupun material untuk keberhasilan karya tulis ini.
5. Teman – teman penulis yang telah memberikan dukungan kepada penulis selama karya tulis ini dibuat.

6. Semua pihak yang telah terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung dalam pembuatan karya tulis ini yang penulis tidak dapat sebutkan satu – persatu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun agar kedepannya bisa menjadi lebih baik lagi. Akhir kata, semoga hasil penelitian ini dapat memperkaya khasanah informasi dan bermanfaat bagi pembaca.

Semarang, 2 Agustus 2013

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	<i>i</i>
LEMBAR PENGESAHAN .....	<i>ii</i>
PERNYATAAN KEASLIAN .....	<i>iii</i>
KATA PENGANTAR .....	<i>iv</i>
DAFTAR ISI .....	<i>vi</i>
DAFTAR TABEL .....	<i>x</i>
DAFTAR GAMBAR .....	<i>xi</i>
DAFTAR LAMPIRAN .....	<i>xii</i>
DAFTAR SINGKATAN .....	<i>xiii</i>
ABSTRAK .....	<i>xiv</i>
ABSTRACT .....	<i>xv</i>
BAB I – PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Masalah Penelitian .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan umum .....	3
1.3.2 Tujuan khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.5 Orisinalitas .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Mellitus .....	6

2.2 Kardiomiopati Diabetika .....	7
2.3 Streptozotocin.....	13
2.4 Kunyit (Curcuma domestica) .....	14
2.5 Exercise Training.....	16
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>	
3.1 Kerangka Teori .....	19
3.2 Kerangka Konsep .....	20
3.3 Hipotesis .....	20
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Ruang Lingkup Penelitian .....	22
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	22
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	22
4.4 Populasi dan Sampel.....	24
4.4.1 Populasi .....	24
4.4.2 Sampel Penelitian .....	24
4.4.2.1 Kriteria Inklusi.....	24
4.4.2.2 Kriteria Eksklusi.....	24
4.4.3 Cara Sampling .....	24
4.4.4 Besar Sampel .....	25
4.5 Variabel Penelitian .....	25
4.5.1 Variabel Bebas.....	25
4.5.2 Variabel Tergantung.....	25
4.6 Definisi Operasional.....	26

4.7	Cara Pengumpulan Data .....	26
4.7.1	Alat .....	26
4.7.2	Bahan .....	27
4.7.3	Jenis Data.....	27
4.7.4	Cara Kerja.....	28
4.8	Alur Penelitian.....	33
4.9	Pengolahan dan Analisis Data .....	33
4.9.1	Pengolahan Data.....	33
4.9.1.1	Cleaning.....	33
4.9.1.2	Editing .....	34
4.9.1.3	Coding .....	34
4.9.1.4	Editing .....	34
4.9.2	Analisa Data .....	34
4.10	Etika Penelitian.....	35
4.11	Jadwal Penelitian .....	35
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>		
5.1	Analisis Sampel .....	36
5.1.1	Berat Badan .....	36
5.1.2	Glukosa Darah .....	37
5.2	Analisis Data Penelitian .....	38
5.2.1	Berat Badan .....	38
5.2.2	Glukosa Darah .....	39
5.2.3	Area Fibrosis .....	40



BAB VI PEMBAHASAN	
6.1 Berat Badan .....	43
6.2 Glukosa Darah .....	43
6.3 Area Fibrosis .....	44
6.4 Keterbatasan Penelitian .....	46
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN.....	
47	
DAFTAR PUSTAKA.....	49
LAMPIRAN .....	49

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas penelitian.....	4
Tabel 2. Definisi Operasional.....	26
Tabel 3. Konversi dosis manusia dan antar jenis hewan.....	28
Tabel 4. Perbedaan berat badan sebelum injeksi <i>streptozotocin</i> .....	36
Tabel 5. Perbedaan glukosa darah sebelum injeksi <i>streptozotocin</i> .....	37
Tabel 6. Perbedaan berat badan saat terminasi.....	38
Tabel 7. Perbedaan glukosa darah saat terminasi .....	39

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	19
Gambar 2. Kerangka Konsep.....	20
Gambar 3. Rancangan Penelitian.....	23
Gambar 4. Diagram alur penelitian.....	33
Gambar 5. Perubahan histopatologis pada jaringan miosit .....	40
Gambar 6. Analisis kuantitatif dari area fibrosis .....	41

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....	53
Lampiran 2. Ijin penelitian dari Lab. Parasitologi FK UNDIP .....	54
Lampiran 3. Hasil uji laboratorium .....	55
Lampiran 4. Hasil analisis (ouput program statistik) .....	57
Lampiran 5. Lembar Perubahan KTI.....	64
Lampiran 6. Dokumentasi penelitian .....	65
Lampiran 7. Daftar riwayat hidup penulis.....	66

## DAFTAR SINGKATAN

AGE	: <i>Advanced Glycosylation End-product</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
CMC	: <i>Carboxymethyl cellulose</i>
DM	: <i>Diabetes melitus</i>
IL-1	: <i>Interleukin – 1</i>
LPPT	: <i>Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu</i>
MMR	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SERCA2a	: <i>Sarcoplasmic reticulum Ca<sup>+</sup>-ATPase</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
TGF	: <i>Tissue Growth Factor</i>
UCP	: <i>Uncoupled proteins</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## ABSTRAK

**Latar Belakang** Kardiomiopati diabetika merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus (DM) berupa suatu keadaan miopati dicirikan dengan kelainan fibrosis miokard. Kunyit (*Curcuma domestica*) dengan bahan aktif *curcumin* merupakan salah satu pengobatan herbal tradisional yang sering digunakan dalam penanganan DM begitu juga dengan olah raga (*exercise*). Belum diketahui pengaruh kombinasi pemberian ekstrak kunyit dan *exercise* terhadap fibrosis miokard pada kardiomiopati diabetika.

**Tujuan** Menganalisis perbedaan pengaruh pemberian ekstrak kunyit, *exercise*, serta kombinasi ekstrak kunyit dan *exercise* terhadap fibrosis miokard pada mencit dengan diabetes mellitus yang diinduksi dengan streptozotocin.

**Metode** Penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* menggunakan mencit Swiss jantan umur 3 bulan berat 25-35 gram. DM diinduksi dengan injeksi streptozotocin (STZ). Sebanyak 35 ekor sampel dibagi acak menjadi 5 kelompok : kelompok tanpa STZ, kelompok STZ, kelompok STZ + ekstrak kunyit, kelompok STZ + *exercise*, kelompok STZ + ekstrak kunyit + *exercise*. Area fibrosis pada miokard diperiksa dengan pengecatan Masson's Trichrome pada hari ke 21 pasca injeksi STZ. Normalitas data diuji dengan *Shapiro-Wilk*. Data dianalisis dengan *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji LSD untuk analisa *post-hoc*.

**Hasil** Terdapat penurunan berat badan pada kelompok STZ, tetapi dapat diringankan pada kelompok STZ + ekstrak kunyit, kelompok STZ + *exercise*, kelompok STZ + ekstrak kunyit + *exercise* ( $p=0.034$ ,  $p=0.046$ ,  $p=0.044$ ). Terdapat peningkatan glukosa darah pada kelompok STZ, tetapi dapat diringankan pada kelompok STZ + ekstrak kunyit dan kelompok STZ + ekstrak kunyit + *exercise* ( $p=0.030$ ,  $p=0.032$ ). Terdapat peningkatan area fibrosis pada kelompok STZ, tetapi terdapat kecenderungan penurunan area fibrosis pada kelompok kelompok STZ + ekstrak kunyit, kelompok STZ + *exercise*, kelompok STZ + ekstrak kunyit + *exercise* ( $p=0.061$ ,  $p=0.074$ ,  $p=0.054$ )

**Simpulan** Pemberian kombinasi ekstrak kunyit dan *exercise* cenderung menurunkan fibrosis miokard, namun tidak terdapat perbedaan dengan pemberian ekstrak kunyit atau *exercise* saja.

**Kata kunci:** Diabetes Melitus, Kardimiopati Diabetika, Fibrosis, *Streptozotocin*, Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*), *Exercise Training*

## ABSTRACT

**Backgrounds** Diabetic cardiomyopathy is a complication of diabetes mellitus (DM) which is a myopathy condition characterized by myocardial fibrosis. Turmeric (*Curcuma domestica*) with curcumin as its active ingredients is one of traditional herbal medicine that has been used for DM treatment, and also exercise. It is not known the effect of turmeric extract and exercise combination on myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy.

**Aims** To analyze the difference effect between turmeric extract, exercise, also combination of turmeric extract and exercise on myocardial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice.

**Methods** This research was an experimental study using post-test only controlled group design using 3 months old male Swiss mice with weight 25–35 g. DM was induced by streptozotocin (STZ) injection. 35 samples were randomly divided into five groups which were control group, STZ treatment, STZ + turmeric extract treatment, STZ + exercise treatment, and STZ + turmeric extract + exercise treatment. Myocardial fibrosis was examined using Masson's Trichrome staining on day 21 after STZ injection. Data normality was examined using Shapiro-Wilk test. Data was analyzed by using One Way ANOVA followed by LSD test for post-hoc analysis.

**Results** Body weight was decreased in STZ treatment, but was attenuated in STZ + turmeric extract, STZ + exercise, STZ + turmeric extract + exercise treatment ( $p=0.034$ ,  $p=0.046$ ,  $p=0.044$ ). Blood glucose was increased in STZ treatment, but was attenuated in STZ + turmeric extract and STZ + turmeric extract + exercise treatment ( $p=0.030$ ,  $p=0.032$ ). Fibrosis area was increased in STZ treatment, but was tend to decreased in STZ + turmeric extract, STZ + exercise, STZ + turmeric extract + exercise treatment ( $p=0.061$ ,  $p=0.074$ ,  $p=0.054$ ).

**Conclusion** Combination of turmeric extract and exercise treatment tend to decrease myocardial fibrosis, however there is no difference with turmeric extract or exercise treatment.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Diabetic Cardiomyopathy, Fibrosis, Streptozotocin, Turmeric (*Curcuma domestica*) extract, Exercise Training