



**EFEK ALOKSAN TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS  
WISTAR**

**LAPORAN AKHIR PENELITIAN  
KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat  
dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana  
Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :  
ANINDHITA YURISKA F  
NIM : G2A005015

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2009**

## HALAMAN PENGESAHAN

Artikel Ilmiah  
**EFEK ALOKSAN TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS  
WISTAR**

yang disusun oleh:  
Anindhita Yuriska F  
G2A 005 015

telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Artikel Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada tanggal 25 Agustus 2009 dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

### TIM PENGUJI ARTIKEL

Penguji,

dr. Pudjadi, SU  
NIP. 130 530 278

Pembimbing,

dr. P. Setia Rahardja Komala  
NIP. 130 516 877

Ketua Penguji,

dr. Nyoman Suci, M.Kes, Sp.PK  
NIP. 132 168 891

## DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Daftar Isi	iii
Daftar Gambar, Tabel, dan Lampiran	v
Abstrak	vi
<b>BAB 1      PENDAHULUAN</b>	
1.1.Latar Belakang.....	1
1.2.Perumusan Masalah.....	4
1.3.Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1.Tujuan Umum.....	4
1.3.2.Tujuan Khusus.....	4
1.4.Manfaat penelitian.....	4
<b>BAB 2      TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Aloksan.....	6
2.1.1. Definisi dan Sifat Kimia.....	6
2.1.2. Pengaruh Aloksan terhadap Kerusakan Sel beta Pankreas.....	6
2.2. Karbohidrat.....	8
2.2.1. Definisi.....	8
2.2.2. Klasifikasi.....	8
2.2.3. Fungsi.....	10
2.2.4. Glukosa.....	10
2.2.5. Konsentrasi dan Sumber Glukosa Darah.....	11
2.2.6. Pengaruh Hormonal dalam Pengaturan Glukosa Darah.....	12
2.3. Diabetes Melitus.....	14
2.3.1. Definisi.....	15
2.3.2. Patofisiologi.....	15
2.3.3. Manifestasi Klinis.....	16
2.3.4. Diagnosis.....	16
2.4. Kerangka Teori.....	18
2.5. Kerangka Konsep.....	18
2.6. Hipotesis.....	18
<b>BAB 3      METODOLOGI PENELITIAN</b>	
3.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	19
3.1.1. Ruang Lingkup Keilmuan.....	19
3.1.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
3.2. Jenis Penelitian.....	19
3.3. Populasi dan Sampel.....	20
3.3.1. Populasi.....	20

3.3.2. Sampel.....	20
3.3.3. Besar Sampel.....	21
3.4. Variabel Penelitian.....	21
3.4.1. Klasifikasi Variabel.....	21
3.5. Alat dan Bahan.....	21
3.5.1. Alat.....	21
3.5.2. Bahan.....	22
3.6. Data yang Dikumpulkan.....	22
3.7. Cara Pengambilan Data.....	22
3.8. Alur Penelitian.....	24
3.9. Definisi Operasional.....	25
3.9.1. Pemberian Aloksan pada Tikus Wistar.....	25
3.9.2. Glukosa Darah.....	25
3.10. Pengolahan dan Analisis Data.....	25
3.10.1. Cara Pengolahan Data.....	25
3.10.2. Analisis Data.....	26
 BAB 4 HASIL.....	 27
 BAB 5 PEMBAHASAN.....	 28
 BAB 6 PENUTUP	
6.1. Kesimpulan.....	32
6.2. Saran.....	32
 DAFTAR PUSTAKA.....	 33

## DAFTAR GAMBAR, TABEL, DAN LAMPIRAN

### Daftar Gambar

Gambar 1. Langkah-Langkah Diagnostik DM dan Toleransi Glukosa Terganggu.....	17
Gambar 2. Box Plot Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (mg/dL).....	28

### Daftar Tabel

Tabel 1. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah pada Tiap Kelompok (mg/dL).....	27
---	----

### Daftar Lampiran

Lampiran1. Data Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar.....	36
Lampiran2. Data Deskriptif dan <i>Uji Shapirowilk SPSS 15.00 for windows</i> .....	37
Lampiran3. Data Uji t tidak berpasangan <i>SPSS 15.00 for windows</i> .....	38

## EFEK ALOKSAN TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS WISTAR

Anindhita Yuriska F<sup>\*)</sup>, P. Setia Rahardja Komala <sup>\*\*)</sup>

### ABSTRAK

**Latar Belakang** : Penyakit metabolik seperti diabetes melitus cenderung meningkat. Dimana angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Oleh karena itu diperlukan berbagai penelitian mengenai diabetes melitus. Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan untuk membuat tikus hiperglikemi. Adapun aloksan merupakan suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan mempunyai kemampuan untuk merusak sel beta pancreas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian aloksan terhadap kadar glukosa darah tikus wistar. **Metoda** : Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design* yang dilakukan di laboratorium Biokimia FK UNDIP Semarang. Sepuluh ekor tikus wistar jantan dibagi acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol (K) yang diberi pakan standar dan kelompok perlakuan (P) yang diberi pakan standar dan aloksan 125 mg/kgBB. Penelitian dilakukan selama 38 hari, sebelumnya selama 1 minggu dilakukan adaptasi pakan standar. Pada hari ke 38 tikus diterminasi. Pengukuran kadar glukosa darah menggunakan metode *Enzymatic Colorimetric test* "GOD-PAP".

**Hasil** : Hasil penelitian ini didapat rerata kadar glukosa darah tikus wistar P(89,100 ±16,133) lebih tinggi daripada K (75,608 ± 8,553). Uji *t test* tidak berpasangan antara kelompok kontrol dan perlakuan tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan** : Tidak terjadi peningkatan terhadap kadar glukosa darah pada pemberian aloksan dengan dosis 125 mg/kgBB intraperitoneal.

**Kata kunci**: aloksan, glukosa darah

a) Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

b) Staf pengajar Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

## **THE EFFECT OF ALLOXAN TO BLOOD GLUCOSE LEVEL OF WISTAR RATS**

*Anindhita Yuriska F<sup>\*</sup>), P. Setia Rahardja Komala <sup>\*\*)</sup>*

### **ABSTRACT**

**Background:** *Metabolic diseases like diabetes mellitus has increased. It has high mortality and morbidity values. So it is important to held some studies about diabetes mellitus. This study is a introduction experiment to make hyperglycaemic rats. Alloxan is a kind of substrate which has simple pirimidin in its structure. Alloxan has ability to destruct beta pancreas cell. The aim of this study is to know the effect of alloxan to blood glucose level of wistar rats.*

**Methods:** *The design of this experimental study was Post Test Only Control Group Design in Biochemistry laboratory of Faculty Medicine of Diponegoro University, Semarang. The sample were ten male wistar rats which divided into 2 groups, the first group (K) was given standart diets and the second group (P) was given standart diets and alloxan 125mg/kgBB. All rats used in experiment were adapted with standard diets for 7 days and treatments were given for 38 days. The blood glucose level was measured using Enzymatic Colorimetric Test "GOD-PAP".*

**Results:** *The result of research revealed that mean concentration of blood glucose level P (89,100 ±16,133) was higher than K (75,608 ± 8,553) . Unpaired t test between control group and treatment group was not significantly different (p>0,05).*

**Conclusions:** *Blood glucose level were not rise in the giving of alloxan with dose 125mg/kgBW intraperitoneally.*

**Keywords:** *alloxan, blood glucose level*

*a)Student of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang*

*b)Lecturer in Department of Biochemistry Medical Faculty of Diponegoro University Semarang*

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana.<sup>1-3</sup> Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat.<sup>4</sup> Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan . Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120 - 150 mg/kgBB.<sup>1,5</sup> Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan.<sup>6</sup>

Pada penelitian eksperimental, binatang percobaan yang sering digunakan adalah tikus wistar. Selain harganya yang murah, perawatannya pun mudah. Tikus wistar juga mudah dikembangbiakan. Tikus wistar mempunyai kemampuan metabolik yang relatif cepat sehingga lebih sensitif bila digunakan dalam penelitian yang berhubungan dengan metabolik tubuh.<sup>7</sup>



Adapun penyakit metabolik yang disebabkan oleh aloksan adalah diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua – duanya yang berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh.<sup>8,9</sup> Diabetes melitus mengakibatkan berbagai komplikasi akut maupun kronik yang dapat mengenai berbagai jaringan dan organ tubuh. Komplikasi akut diabetes melitus dapat berupa ketoasidosis diabetik, koma hiperosmolar, hiperglikemi non ketotik, asidosis laktat, hipoglikemik iatrogenik akibat reaksi insulin atau syok insulin, dan infeksi akut. Sedangkan komplikasi kronis diabetes melitus dapat berupa kelainan pada organ mata (retinopati diabetik), ginjal (nefropati diabetik), syaraf (neuropati diabetik), penyakit pembuluh darah koroner dan perifer, infeksi kronik dan ulkus kaki diabetic.<sup>10-13</sup> Tujuh puluh lima persen penderita diabetes melitus akhirnya meninggal karena penyakit vaskular. Serangan jantung, gagal ginjal, stroke, dan gangren adalah komplikasi yang paling utama. Selain itu, kematian fetus intrauterin pada ibu – ibu yang menderita diabetes melitus tidak terkontrol juga meningkat.<sup>13</sup>

Selain komplikasi diabetes melitus yang banyak dan mematikan, insidensinya pun tergolong tinggi. Penelitian epidemiologi telah menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insiden dan prevalensi diabetes melitus di berbagai penjuru dunia. Perserikatan Bangsa – Bangsa (WHO) membuat perkiraan bahwa pada tahun 2000 jumlah pengidap diabetes di atas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun

kemudian yaitu pada tahun 2025, jumlah itu akan membengkak menjadi 300 juta orang. Data terakhir dari WHO (2005) menunjukkan peningkatan tertinggi jumlah penderita diabetes melitus justru terjadi di Asia Tenggara. Sedangkan Indonesia akan menempati peringkat 5 sedunia dengan jumlah pasien sebanyak 12,4 juta orang pada tahun 2025, naik 2 tingkat dibanding tahun 1995 dimana jumlah pasien sebanyak 4,5 juta orang.<sup>14</sup>

Besarnya insidensi, prevalensi, dan komplikasi diabetes melitus menggambarkan betapa pentingnya pencegahan dan penatalaksanaan dini penyakit tersebut. Oleh karena itu diperlukan suatu pemeriksaan untuk mendiagnosa diabetes melitus. Adapun pemeriksaan kadar glukosa darah menjadi pilihan utama. Peningkatan glukosa darah sebanding dengan peningkatan radikal bebas di dalam tubuh sehingga memicu berbagai komplikasi. Adanya gangguan pada toleransi glukosa berkaitan dengan resistensi insulin. Gangguan toleransi glukosa merupakan resiko terjadinya aterosklerosis dan sering berkaitan dengan penyakit kardiovaskular, hipertensi, serta dislipidemia.<sup>9</sup>

Merujuk pada tingginya angka insiden, prevalensi, dan mortalitas akibat diabetes melitus di Indonesia serta mengingat salah satu penyebab terjadinya diabetes melitus adalah kerusakan sel beta pankreas oleh aloksan. Maka peneliti merasa tertarik untuk mengetahui peningkatan kadar glukosa darah akibat induksi aloksan pada sel beta pankreas sehingga dapat bermanfaat untuk penelitian selanjutnya.

## **1.2. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian ini adalah apakah pemberian aloksan dapat meningkatkan kadar glukosa darah tikus wistar?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Meneliti efek pemberian aloksan terhadap kadar glukosa darah tikus wistar.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Mengukur kadar glukosa darah tikus wistar setelah disuntik aloksan
- b. Membuktikan adanya perbedaan kadar glukosa darah tikus wistar yang tidak disuntik aloksan dengan yang disuntik aloksan

## **1.4. Manfaat Penelitian**

- a. Hasil penelitian ini dapat membuktikan adanya peningkatan glukosa darah setelah pemberian aloksan.
- b. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang bahaya aloksan dalam kehidupan sehari – hari.

- c. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi yang bermanfaat untuk penelitian lebih lanjut.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

## **2.1. Aloksan**

### **2.1.1. Definisi dan Sifat Kimia**

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana.<sup>1-3</sup> Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik).<sup>4</sup> Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypyrimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat.<sup>4,15</sup> Rumus kimia aloksan adalah  $C_4H_2N_2O_4$ . Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat.<sup>4</sup> Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37° C adalah 1,5 menit.<sup>16</sup>

### **2.1.2. Pengaruh Aloksan terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas**

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan . Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan.<sup>4,5,15</sup> Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan.<sup>6</sup> Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas

yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2.<sup>4,5</sup>

Tingginya konsentrasi aloksan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan perusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula – granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas.<sup>4,15</sup> Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glucagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas.<sup>4</sup> Dean dan Matthew (1972) mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan.<sup>6</sup>

Aksi sitotoksik aloksan dimediasi oleh radikal bebas. Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks.<sup>4</sup> Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas

dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta.<sup>5</sup>

Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel.<sup>15</sup>

## **2.2. Karbohidrat**

### **2.2.1. Definisi**

Merupakan senyawa kimia yang terdiri atas unsur – unsur karbon (C), Hidrogen (H), dan oksigen (O). Perbandingan antara hidrogen dan oksigen pada umumnya adalah 2:1.<sup>17</sup>

### **2.2.2. Klasifikasi**

Pada umumnya karbohidrat dapat dikelompokkan menjadi tiga golongan, yaitu:

#### **a. Monosakarida**

Monosakarida adalah gula yang paling sederhana yang terdiri dari molekul tunggal. Sebagian besar monosakarida dikenal sebagai heksosa. Berdasarkan jumlah atom yang dimiliki, ada nama monosakarida lain yaitu triosa (3 karbon), tetrosa (4 karbon), dan pentosa (5 karbon). Monosakarida yang penting adalah gula yang memiliki 6 karbon yaitu glukosa, fruktosa,

dan galaktosa.<sup>17,18</sup> Adapun contoh monosakarida yang memiliki 5 karbon adalah ribosa, xilosa, dan arabinosa.<sup>17</sup>

#### b. Oligosakarida

Oligosakarida terdiri atas dua hingga sepuluh polimer monosakarida. Disakarida termasuk oligosakarida karena terdiri dari dua polimer monosakarida. Ada empat jenis disakarida, yaitu sukrosa atau sakarosa, maltosa, laktosa, dan trehalosa. Disakarida terdiri atas dua unit monosakarida yang terikat satu sama lain melalui reaksi kondensasi. Disakarida dapat dipecah kembali menjadi dua molekul monosakarida melalui reaksi hidrolisis. Rafinosa, stakiosa, dan verbaskosa adalah oligosakarida yang terdiri atas unit – unit glukosa, fruktosa, dan galaktosa. Fruktan adalah sekelompok oligo dan polisakarida yang terdiri atas beberapa unit fruktosa yang terikat dengan satu molekul glukosa.<sup>17</sup>

#### c. Polisakarida

Polisakarida adalah karbohidrat yang tersusun atas banyak gugusan gula sederhana; ada yang dapat dicerna dan ada yang tidak dapat dicerna; tidak larut dalam air; tidak terasa atau rasanya pahit. Polisakarida dalam bahan makanan berfungsi sebagai tekstur, seperti selulosa, hemiselulosa, dan pektin. Adapun polisakarida yang berfungsi sebagai sumber energi adalah pati, dekstrin, glikogen, dan fruktan. Polisakarida penguat tekstur ini tidak dapat dicerna oleh tubuh tetapi merupakan serat – serat yang sangat bermanfaat untuk diet (dietary fiber) yang dapat menstimulasi enzim – enzim pencernaan dan sangat berguna bagi kesehatan.<sup>18</sup>



### **2.2.3. Fungsi**

Fungsi karbohidrat sangatlah banyak, diantaranya:<sup>17,18</sup>

- a. sumber energi utama
- b. terlibat dalam metabolisme lemak
- c. menghemat penggunaan protein
- d. memberi rasa manis
- e. membantu pengeluaran feses
- f. sebagai energi cadangan dalam bentuk glikogen hati dan glikogen otot
- g. glukosa sebagai sumber energi utama bagi otak dan syaraf

### **2.2.4. Glukosa**

Glukosa, disebut juga dekstrosa atau gula anggur, terdapat luas di alam dalam jumlah sedikit, yaitu di dalam sayur, buah, sirup jagung, sari pohon, dan bersamaan dengan fruktosa dalam madu. Tubuh hanya dapat menggunakan glukosa dalam bentuk dekstro. Glukosa merupakan hasil akhir pencernaan pati, sukrosa, maltosa, dan laktosa pada hewan dan manusia. Dalam proses metabolisme, glukosa merupakan bentuk karbohidrat yang beredar di dalam tubuh dan di dalam sel merupakan sumber energi. Dalam keadaan normal sistem syaraf pusat hanya dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Glukosa dalam bentuk bebas hanya terdapat dalam jumlah terbatas dalam bahan makanan. Glukosa dapat dimanfaatkan untuk energi tinggi. Tingkat kemanisan glukosa hanya

separuh sukrosa, sehingga dapat digunakan lebih banyak untuk tingkat kemanisan yang sama.<sup>17</sup>

#### **2.2.5. Konsentrasi dan Sumber Glukosa Darah**

Pada keadaan setelah penyerapan makanan, kadar glukosa darah pada manusia dan mamalia berkisar antara 4,5 – 5,5 mmol/L. Setelah ingesti makanan yang mengandung karbohidrat, kadar tersebut naik hingga 6,5 – 7,2 mmol/L. Saat puasa kadar glukosa darah akan turun menjadi sekitar 3,3 – 3,9 mmol/L. Penurunan mendadak kadar glukosa darah akan menyebabkan konvulsi, seperti terlihat pada keadaan overdosis insulin, karena pengaturan otak secara langsung pada pasokan glukosa. Namun, kadar yang jauh lebih rendah dapat ditoleransi asalkan terdapat adaptasi yang progressif.<sup>19</sup>

Sebagian besar karbohidrat yang dapat dicerna di dalam makanan akhirnya akan membentuk glukosa. Karbohidrat di dalam makanan yang dicerna secara aktif mengandung residu glukosa, galaktosa, dan fruktosa yang akan dilepas di intestinum. Zat – zat ini lalu diangkut ke hati lewat vena porta hati. Galaktosa dan fruktosa segera dikonversi menjadi glukosa di hati.<sup>20</sup>

Glukosa dibentuk dari senyawa – senyawa glukogenik yang mengalami glukoneogenesis. Senyawa ini dapat digolongkan menjadi dua kategori yaitu: senyawa yang melibatkan konversi neto langsung menjadi glukosa tanpa daur ulang yang bermakna, seperti beberapa asam amino serta

propionat dan senyawa yang merupakan produk metabolisme parsial glukosa pada jaringan tertentu dan yang diangkut ke hati serta ginjal untuk disintesis kembali menjadi glukosa.<sup>19,20</sup> Alanin merupakan asam amino yang paling dominan ditranspor dari otot ke hati selama masa kelaparan. Kenyataan ini kemudian menghasilkan postulasi siklus glukosa alanin, yang berefek pendauran glukosa dari hati ke otot dengan pembentukan piruvat yang diikuti dengan transaminasi menjadi alanin, lalu transpor alanin ke hati, dan kemudian diikuti oleh glukoneogenesis kembali menjadi glukosa. Glukosa juga dibentuk dari glikogen hati melalui glikogenolisis.<sup>19-22</sup>

#### **2.2.6. Pengaruh Hormonal dalam Pengaturan Glukosa Darah**

##### **a. Insulin**

Selain pengaruh langsung hiperglikemia dalam meningkatkan ambilan glukosa baik ke hati maupun jaringan perifer, hormon insulin juga mempunyai peranan sentral dalam pengaturan konsentrasi glukosa darah. Hormon ini dihasilkan oleh sel – sel beta pada pulau – pulau Langerhans pankreas sebagai reaksi langsung terhadap keadaan hiperglikemia. Konsentrasi glukosa darah menentukan aliran lewat glikolisis, siklus asam sitrat dan pembentukan ATP. Peningkatan konsentrasi ATP akan menghambat saluran  $K^+$  yang sensitif terhadap ATP sehingga menyebabkan depolarisasi membran sel beta, keadaan ini akan meningkatkan aliran masuk  $Ca^{2+}$  lewat saluran  $Ca^{2+}$  yang sensitif terhadap voltase dan dengan demikian menstimulasi eksositosis insulin.<sup>19</sup>

Konsentrasi insulin di dalam darah sejajar dengan konsentrasi glukosa darah. Pemberian insulin dapat mengakibatkan hipoglikemia seketika. Zat – zat lain yang menyebabkan pelepasan insulin adalah asam amino, asam lemak bebas, badan keton, glukagon, sekretin, dan obat – obat sulfonilurea tolbutamid serta gliburid. Insulin mempunyai efek segera yang meningkatkan ambilan glukosa di jaringan seperti jaringan adiposa dan otot. Sebaliknya, hormon insulin tidak memiliki efek langsung terhadap penetrasi glukosa pada sel – sel hati. Meskipun demikian, secara tidak langsung insulin akan meningkatkan ambilan jangka panjang glukosa oleh hati sebagai hasil kerjanya pada sintesis enzim yang mengontrol glikolisis, glikogenesis, dan glukoneogenesis.<sup>17,19,22</sup>

#### b. Glukagon

Glukagon merupakan hormon yang dihasilkan oleh sel – sel alfa pada pulau – pulau Langerhans pankreas. Sekresinya dirangsang oleh keadaan hipoglikemia. Pada saat mencapai hati (lewat vena porta), hormon glukagon menimbulkan glikogenolisis dengan mengaktifkan enzim fosforilase. Sebagian besar glukagon endogen (dan insulin) dibersihkan dari sirkulasi darah oleh hati. Glukagon juga meningkatkan glukoneogenesis dari asam amino dan laktat.<sup>19,23</sup>

#### c. Glukokortikoid

Glukokortikoid disekresi oleh korteks adrenal dan sangat penting di dalam metabolisme karbohidrat. Glukokortikoid menyebabkan peningkatan glukoneogenesis dan bersifat antagonistik terhadap insulin.<sup>17,19</sup>

#### d. Epinefrin

Epinefrin disekresi medula adrenal sebagai akibat dari rangsangan yang menimbulkan stres (ketakutan, kegembiraan, perdarahan, hipoksia, hipoglikemia, dll) dan menimbulkan glikogenolisis di hati serta otot karena stimulasi enzim fosforilase dengan menghasilkan cAMP.<sup>17,19</sup>

#### e. Hormon tiroid

Pada manusia, kadar glukosa puasa tampak naik di antara pasien – pasien hipertiroid dan menurun di antara pasien – pasien hipotiroid. Meskipun demikian, pasien hipertiroid kelihatannya menggunakan glukosa dengan kecepatan yang normal atau meningkat, sedangkan pasien hipotiroid mengalami penurunan kemampuan dalam menggunakan glukosa dan mempunyai sensitivitas terhadap insulin yang jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan orang – orang normal atau penderita hipertiroid.<sup>19</sup>

## **2.3. Diabetes Melitus**

### **2.3.1. Definisi**

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua – duanya yang berhubungan dengan

kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh.<sup>8,9</sup>

### **2.3.2. Patofisiologi**

Etiologi Diabetes Mellitus tipe 1 hingga kini masih belum dapat disepakati oleh para ahli.<sup>8,10</sup> Namun hampir semua berpendapat adanya destruksi sel  $\beta$  pulau Langerhans, yang diakibatkan oleh proses autoimun. Secara patologi terlihat adanya peradangan pankreas ( insulitis ) yang ditandai dengan adanya infiltrasi makrofag dan limfosit T teraktivasi di sekitar dan di dalam sel islet, kadang dijumpai virus yang merusak sitoplasma sel. Sehingga kerusakan ini akan menyebabkan terbentuknya antibodi ICA ( Islet Cell Antibody ) yang mengganggu produksi insulin.<sup>8,10,24</sup> Insulitis bisa disebabkan macam – macam di antaranya virus, seperti virus coxsackie, rubella, herpes dan lain – lain. Insulitis hanya menyerang sel beta, biasanya sel alfa dan sel delta tetap utuh.<sup>24</sup>

Sedangkan Diabetes Mellitus tipe 2 pada umumnya lebih bersifat genetik.<sup>8,10</sup> Tipe ini mencakup lebih dari 90 % dari semua populasi diabetes. Pada Diabetes jenis ini dijumpai kadar insulin normal atau meningkat yang disebabkan oleh sekresi insulin abnormal dan resistensi terhadap kerja insulin karena kurangnya reseptor insulin pada organ target sehingga terjadi defek relatif pankreas untuk mensekresi insulin.<sup>8,10,23</sup> Pada penderita yang obesitas, kelainan primernya adalah resistensi insulin di jaringan perifer seperti otot dan lemak sehingga terjadi peningkatan kebutuhan insulin.

Sedangkan pada penderita yang non obesitas, kelainan primernya berupa kerusakan sel beta dan kelainan sekundernya di jaringan perifer.<sup>8,10</sup>

### **2.3.3. Manifestasi Klinis**

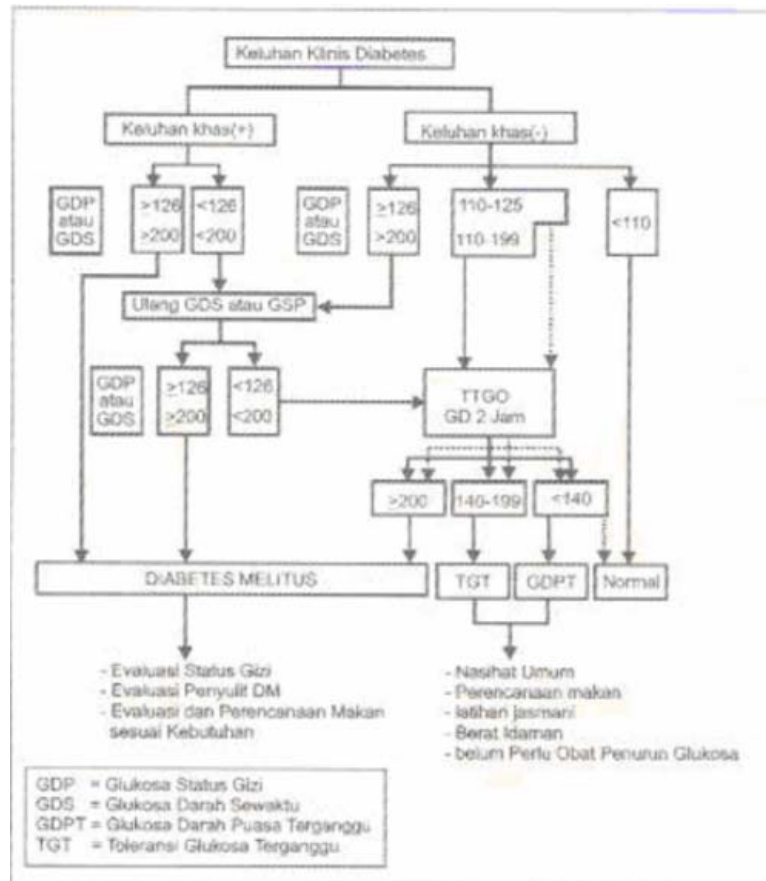
Gejala khas pada penderita DM berupa meningkatnya rasa lapar (polifagia), meningkatnya pengeluaran kemih (poliuria), timbul rasa haus (polidipsia), lemas, dan berat badan turun. Gejala lain yang mungkin dikeluhkan adalah kesemutan; kelainan kulit seperti gatal, bisul yang sulit sembuh; kelainan mata seperti mata kabur, gangguan refraksi mata, diplopia; mulut kering; impotensi pada pria; dan pruritus vulva pada wanita.<sup>8,12</sup>

### **2.3.4. Diagnosis**

Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila ditemukan gejala khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan. Keluhan dan gejala yang khas disertai hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $> 200$  mg/dl atau glukosa darah puasa  $> 126$  mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis Diabetes Melitus.<sup>12</sup>

Uji toleransi glukosa oral merupakan salah satu cara efektif untuk mendiagnosis Diabetes Melitus. Penderita dipuasakan paling sedikit 8 jam mulai malam hari sebelum pemeriksaan, kemudian diperiksa kadar glukosa darah puasa. Setelah itu penderita diberikan beban glukosa 75 gr (dewasa) atau 1,75 gr/kg BB (anak) yang dilarutkan dalam air 250 ml. Pemberian

beban glukosa dilakukan selama lima menit kemudian diperiksa kadar glukosa darah dua jam setelah pembebanan. Pada orang dewasa normal maupun anak normal, kadar glukosa darah setelah pemberian beban post prandial akan meningkat menjadi 120-140 mg/dl. Setelah dua jam kadar ini akan turun kembali dan kembali ke nilai normal. Pada penderita Diabetes Melitus, konsentrasi glukosa darah pasca pembebanan  $\geq 200$  mg/dl sedangkan kadar glukosa darah puasa hampir selalu di atas 140 mg/dl.<sup>9,25</sup>

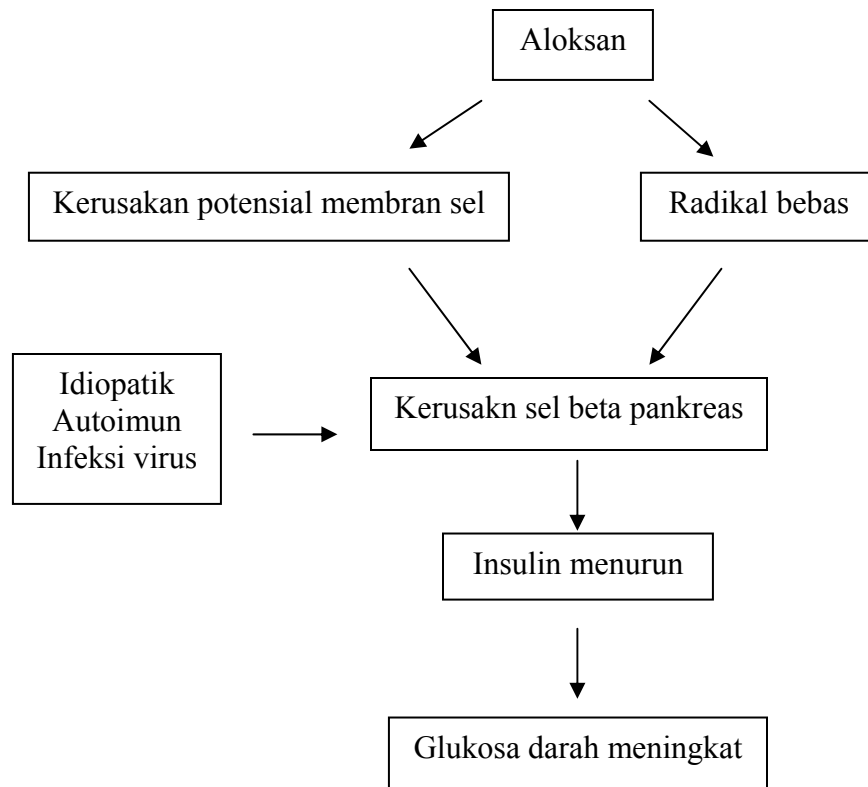


**Gambar 1.** Langkah – langkah diagnostik DM dan toleransi glukosa terganggu

( dikutip dari Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi IV. Jakarta : Balai Penerbit FK UI, 2006 : 1880



## 2.4. Kerangka Teori



## 2.5. Kerangka Konsep



## 2.6. Hipotesis Penelitian

Pemberian aloksan dapat meningkatkan glukosa darah tikus wistar

**BAB 3**  
**METODE PENELITIAN**

**3.1. Ruang Lingkup Penelitian**

**3.1.1. Ruang Lingkup Keilmuan**

Ruang lingkup penelitian ini meliputi bidang Biokimia, Patologi Klinik, dan Endokrinologi.

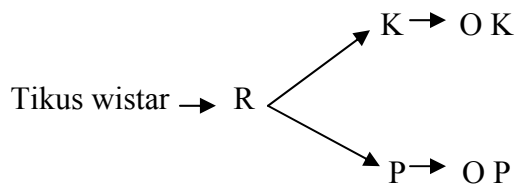
**3.1.2. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian telah dilaksanakan pada mulai bulan Mei 2008. Pengumpulan data dilakukan selama 37 hari. Penelitian dan pemeliharaan dilakukan di laboratorium Biokimia FK UNDIP. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan di laboratorium swasta yang telah tersertifikasi.

**3.2. Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan pendekatan *post test only control group design*. Penelitian ini menggunakan dua kelompok, yaitu satu kelompok kontrol dan satu kelompok eksperimental.

Rancangan Percobaan:



Keterangan:

R = Randomisasi

K = Kontrol (diet standar)

P = Perlakuan (diet standar + aloksan)

O K = Kadar glukosa darah pada K

O P = Kadar glukosa darah pada P

### **3.3. Populasi dan Sampel**

#### **3.3.1. Populasi**

Populasi penelitian ini adalah tikus wistar jantan.

#### **3.3.2. Sampel**

Sampel penelitian diperoleh secara consecutive random sampling dengan kriteria sebagai berikut:

Kriteria Inklusi :

- a. Tikus wistar jantan
- b. Umur 3 bulan
- c. Berat badan 200 – 250 gram
- d. Tidak ada kelainan anatomis

Kriteria Eksklusi :

- a. Tikus mati
- b. Berat badan menurun (kurang dari 200 gram)

c. Tikus tidak bergerak aktif atau sakit

### **3.3.3. Besar Sample**

Sesuai kriteria WHO, minimal lima ekor tikus setiap kelompok perlakuan.<sup>26</sup>

## **3.4. Variabel Penelitian**

### **3.4.1. Klasifikasi Variabel**

#### 1. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian aloksan.

Menggunakan skala rasio.

#### 2. Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar glukosa darah.

Menggunakan skala rasio.

## **3.5. Alat dan Bahan**

### **3.5.1. Alat**

1. Kandang hewan coba
2. Timbangan
3. Alat untuk terminasi tikus
4. S spuit
5. Tabung *centrifuge*
6. *Centrifuge*
7. Tabung cuvet

8. Spektrofotometer

9. Pipet

### **3.5.2. Bahan**

1. Tikus wistar

2. Diet standar

3. Aloksan

4. Darah

5. Bahan untuk pemeriksaan glukosa darah

### **3.6. Data yang Dikumpulkan**

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini berupa data primer, yaitu kadar glukosa darah tikus wistar setelah disuntik dengan aloksan.

### **3.7. Cara Pengambilan Data**

Tikus wistar sebanyak 16 ekor yang memenuhi criteria inklusi, diaklimasi di dalam laboratorium. Masing – masing dikandangkan secara individual, serta diberi pakan ternak selama satu minggu secara *ad libitum*.

Tikus wistar tersebut lalu dibagi dalam dua kelompok sehingga setiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus wistar. Kelompok pertama adalah kelompok dimana tikus tanpa diinduksi aloksan dan hanya diberi diet

standar. Sedangkan kelompok kedua adalah kelompok dimana tikus disuntik aloksan intraperitoneal dan diberi diet standar.

Tikus wistar kemudian diterminasi pada hari ke 38. Sampel diambil dari masing – masing tikus. Kemudian diperoleh serum dan diperiksa kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah ditentukan dengan metode Glucose Oxidase-Phenol 4-Aminoantipirin (GOD-PAP). Prinsip metode ini adalah: glukosa ditentukan setelah oksidasi enzimatis dengan adanya glukosa oksidase, hydrogen peroksida yang terbentuk akan bereaksi dengan adanya peroksidase dengan phenol serta 4-aminophenazone menjadi warna quinoneimine yang berwarna merah violet. Hal ini terjadi setelah serum dicampur dengan reagen glucose liquiqolor dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu 20°C – 25°C atau selama 5 menit pada suhu 37°C. Kemudian mengukur absorbansi standar dan absorbansi sampel menggunakan spektrofotometer. Adapun perhitungan kadar glukosa darah dengan metoda GOD-PAP:<sup>27</sup>

$$C \text{ (mg/dl)} = 100 \times \frac{d \text{ Asp}}{d \text{ Astd}} \quad \text{atau}$$

$$C \text{ (mmol/L)} = 100 \times \frac{d \text{ Asp}}{d \text{ Astd}}$$

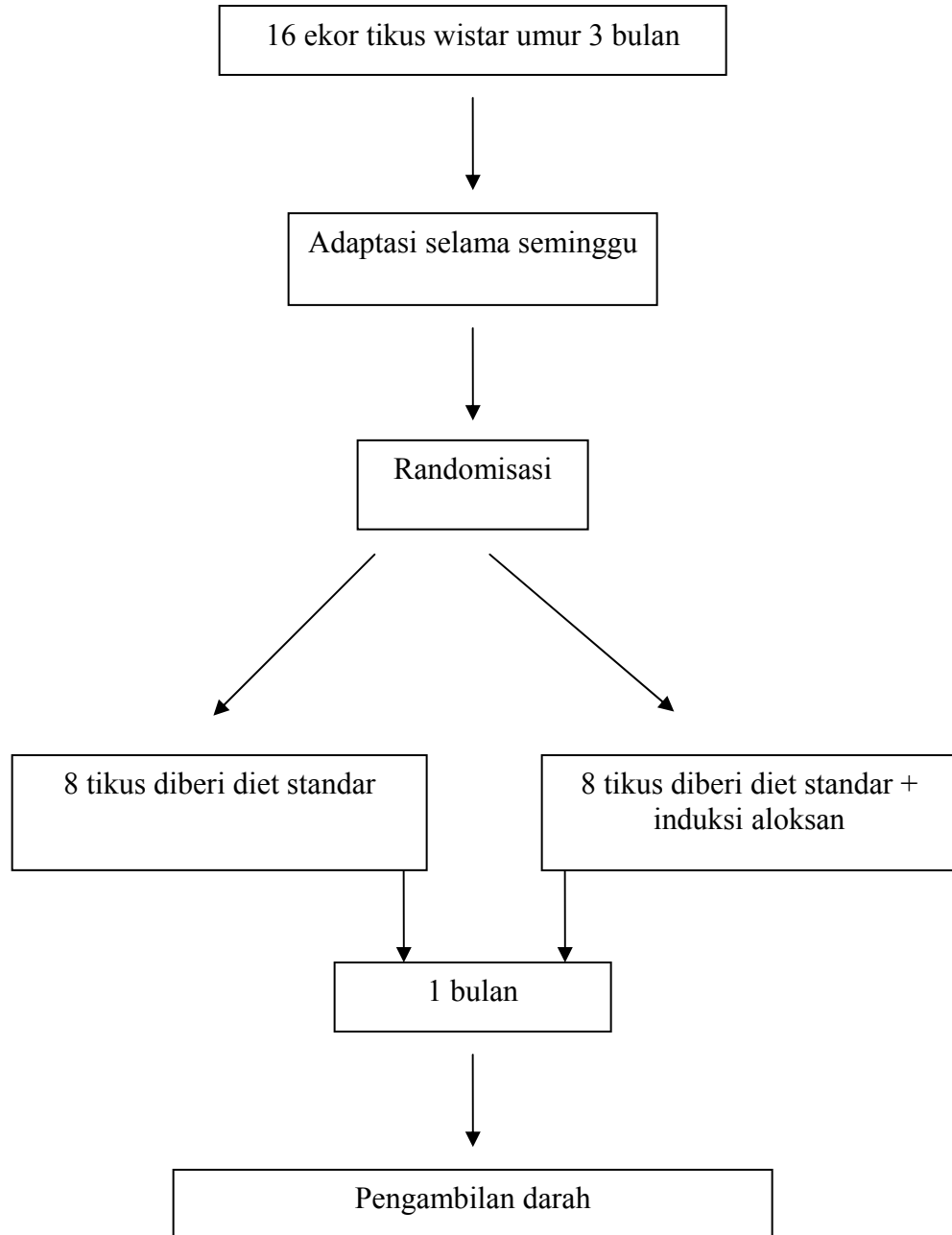
Keterangan:

C = kadar glukosa darah dalam mg/dl atau mmol/L

d Asp = absorbansi sampel

d Astd = absorbansi standar

### 3.8. Alur Penelitian



### **3.9. Definisi Operasional**

#### **3.9.1. Aloksan**

Aloksan merupakan derivat pirimidin sederhana yang merusak sel beta pankreas sehingga menurunkan produksi insulin. Aloksan yang diberikan dalam bentuk serbuk yang kemudian dilarutkan dengan aquades. Dalam percobaan ini tikus disuntikan aloksan sebanyak 125 mg /kg BB secara intraperitoneal.

#### **3.9.2. Glukosa darah**

Glukosa darah adalah hasil metabolisme karbohidrat di dalam tubuh. Pemeriksaan kadar glukosa darah yang dilakukan adalah dengan menggunakan metoda GOD-PAP. Adapun satuan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mg/dL.

### **3.10. Analisa Data**

#### **3.10.1. Cara pengelolaan data**

Tahap-tahap pengolahan data:

- a. Mengedit data yang tersedia (tahap editing)
- b. *Cleaning* data untuk meneliti kembali kesalahan-kesalahan yang mungkin terjadi
- c. Penabulasian data dengan cara disajikan ke dalam tabel-tabel yang telah disediakan



### **3.10.2. Analisis data**

Analisis data dilakukan dengan menggunakan *SPSS 15.00 for windows*. Langkah pertama yakni melakukan uji normalitas distribusi dengan *uji Shapirowilk*. Kemudian dilakukan uji parametric dengan *uji t* tidak berpasangan.

## BAB 4

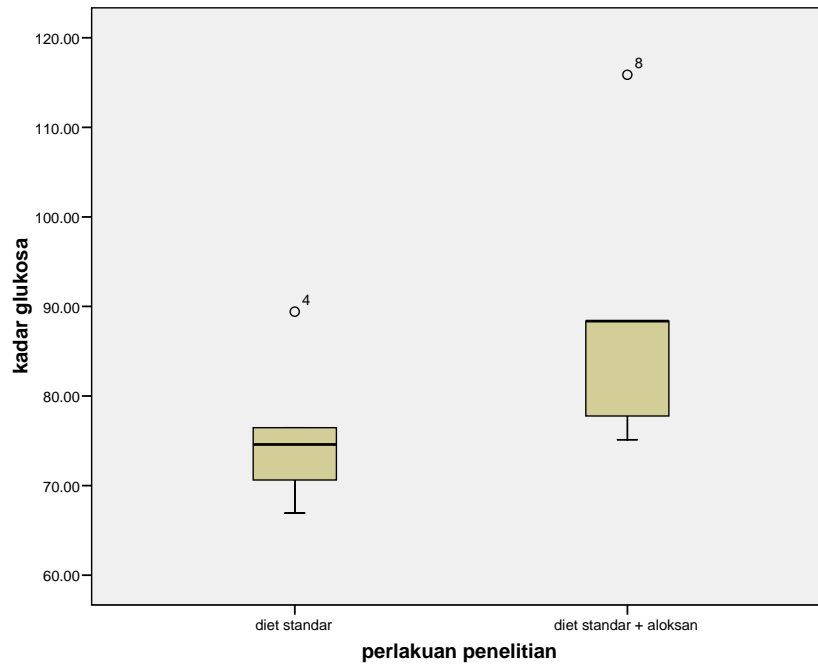
### HASIL

Setelah sampel diperoleh dengan menggunakan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi, dimana pada awal penelitian menggunakan 16 ekor tikus wistar jantan dan pada akhirnya menggunakan 10 ekor tikus wistar jantan. Hal ini dikarenakan adanya 4 ekor tikus yang mati saat penelitian sehingga untuk penyeragaman jumlah tikus dalam tiap kelompok maka diambil 5 ekor tikus untuk tiap kelompok. Penelitian dilakukan selama 38 hari dan diperoleh data primer (lampiran 1).

Data primer yang diperoleh kemudian dilakukan uji normalitas sebaran data dengan menggunakan uji *Shaphiro-Wilk* dan didapatkan hasil bahwa data terdistribusi normal ( $p>0,05$ ) (lampiran 2). Karena data terdistribusi normal maka digunakan mean sebagai ukuran pemusatan dan standar deviasi sebagai ukuran penyebaran. Adapun hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel dibawah.

**Tabel 1.** Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada tiap kelompok (mg/dl)

Kelompok	N	Kadar glukosa darah	
		Mean	Standar Deviasi
Kontrol (diet standar)	5	75,608	8,553
Perlakuan (diet standar + aloksan)	5	89,100	16,133



**Gambar 2.** Box Plot Kadar GLukosa Darah Tikus Wistar (mg/dL)

Dari tabel 1, diperoleh data rerata kadar glukosa darah kelompok kontrol atau yang hanya diberi diet standar ( $75,608 \pm 8,553$ ) lebih rendah dari kelompok perlakuan atau yang diberi diet standard dan aloksan ( $89,100 \pm 16,133$ ).

Karena distribusi data normal, maka uji hipotesis dilanjutkan dengan uji statistik parametric Uji *t test* tidak berpasangan. Hasil dari uji statistik Uji *t test* tidak berpasangan didapat nilai tidak signifikan ( $p > 0,05$ ) yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal kadar glukosa darah antar kelompok.

## **BAB 5**

### **PEMBAHASAN**

Hasil penelitian ini didapat bahwa rerata kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan lebih tinggi daripada kelompok kontrol dan hasil ini tidak bermakna secara statistik. Hal ini memperlihatkan bahwa teori yang digunakan sudah sesuai namun secara statistik hasilnya tidak bermakna.

Meningkatnya kadar glukosa darah pada pemberian aloksan dapat disebabkan oleh dua proses yaitu terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan sel beta pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin.

Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks.<sup>4</sup> Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta pankreas.<sup>5</sup> Meningkatnya konsentrasi kalsium sitosol juga disebabkan karena aloksan menginduksi pengeluaran kalsium dari mitokondria yang kemudian menyebabkan terganggunya proses oksidasi sel beta pankreas.<sup>15</sup> Karena rusaknya sel beta pankreas maka insulin tidak terbentuk sehingga kadar glukosa darah

meningkat. Hal ini seperti proses yang terjadi pada diabetes melitus tipe 1 pada manusia.

Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas.<sup>4</sup> Dean dan Matthew (1972) mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan.<sup>6</sup> Kerusakan membran akan mempermudah terjadinya kerusakan sel beta pankreas sehingga produksi insulin menurun.

Selain itu dalam penelitian lain disebutkan bahwa aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas.<sup>1,2</sup> Berkurangnya granula-granula pembawa insulin menyebabkan metabolisme glukosa terganggu sehingga kadar glukosa darah akan meningkat.

Hasil penelitian ini tidak signifikan mungkin dikarenakan adanya regenerasi sel beta pankreas.<sup>28-30</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian Chaugale, Panaskar, Gurao, dan Arvindeka (2007) yang mengatakan bahwa regenerasi dan neogenesis pankreas dapat terjadi pada waktu 12 hari pada penggunaan aloksan dosis 120 mg/kgBB. Dalam penelitian tersebut juga dikatakan bahwa pemberian aloksan dosis 140 mg/kgBB akan terjadi peningkatan glukosa darah yang dapat kembali normal pada waktu beberapa bulan.<sup>28</sup>

Selain itu, tidak signifikannya hasil penelitian ini mungkin dapat diperbaiki bila peyuntikan aloksan dilakukan secara intravena dimana 100%

zat yang disuntikan dapat diabsorpsi seluruhnya. Adapun dosis suntikan secara intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kali dari dosis intravena.<sup>6</sup>

Hasil yang tidak signifikan ini juga dapat dikarenakan yang melakukan pemberian aloksan bukanlah analis laboratorium. Hal tersebut memungkinkan terjadinya kesalahan walaupun masih dalam pengawasan.

## **BAB 6**

### **PENUTUP**

#### **6.1. Kesimpulan**

Tidak terjadi peningkatan yang bermakna terhadap kadar glukosa darah tikus wistar pada pemberian aloksan dosis 125 mg/kgBB.

#### **6.2. Saran**

Saran peneliti untuk penelitian selanjutnya adalah:

- a. perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis yang lebih bervariasi agar diketahui dosis optimal untuk membuat tikus hiperglikemi
- b. perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak untuk mengurangi kesalahan dalam penelitian
- c. perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan dosis dan lama perlakuan
- d. perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan *handling specimen* yang lebih baik

## DAFTAR PUSTAKA

1. Nugroho BA, Puwaningsih E. Pengaruh diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma* sp.) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. *Media Medika Indonesia* Vol.39 No. 3, 2004 : 154 – 60.
2. Nugroho BA, Puwaningsih E. Perbedaan diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma* sp) dan insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. *Media Medika Indonesia* Vol. 41 No. 1, 2006 : 23-30.
3. Alloxan.Wikipedia.[Internet]. 2008 [cited 2009 February 18]. Available from:  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Alloxan>
4. Watkins D, Cooperstein SJ, Lazarow A. Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro. [Internet]. 2008 [cited 2009 February 18]. Available from:  
<http://ajplegacy.physiology.org/cgi/content/abstract/207/2/436>
5. Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Ferrandina C, Nicoletti I, Santeusanio F. Selective impairment of pancreatic A cell suppression by glucose during acute alloxan – induced insulinopenia: in vitro study on isolated perfused rat pancreas. [Internet]. 2008 [cited 2009 February 18]. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3522213>
6. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas [Internet]. 2008 [cited 2009 January 23]. Available from:  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829314](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829314)
7. Kram DJ, Keller KA, editors. Use of laboratory animals in toxicology studies. In: *Toxicology testing handbook*. New York, USA : Marcel Dekker, 2001: 1 – 17.
8. Gustaviani R. Diagnosis dan klasifikasi diabetes mellitus. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku ajar ilmu penyakit dalam* . Edisi IV. Jilid III. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2007 :1857 – 9.
9. Abbas AK, Maitra A. The endocrine system. In: Kumar V, Abbas AK, Nelson F. *Robbins and Cotran. Pathologies basis of disease*.7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA : Elsevier Saunders, 2005 : 1155 – 224.



10. Foster DW. Diabetes mellitus. In : Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison Prinsip – prinsip imu penyakit dalam. Edisi 13. Volume 5. Alih bahasa : Asdie AH. Jakarta : EGC, 2000 : 2196 – 217.
11. Waspandji S. Komplikasi kronik diabetes : mekanisme terjadinya, diagnosis, dan strategi pengelolaan. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiadi S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi IV. Jilid III. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006 : 1906 – 10.
12. Mansjoer A, Triyanti K, Savitri R, Wardhani WI, Setiowulan W, editor. Kapita selekta kedokteran. Edisi 3. Jilid 1. Jakarta: Media Aesculapius Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007 : 580-8.
13. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep klinis proses – proses penyakit. Edisi 6. Volume 2. Alih bahasa : Pendit BU, Hartanto H, Wulansari P, Mahanani DA. Jakarta : EGC, 2005 : 1260 – 70.
14. Suyono S. Diabetes mellitus di Indonesia. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam . Edisi IV. Jilid III. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2007 :1852 – 6.
15. Suharmiati. Pengujian bioaktifitas anti diabetes melitus tumbuhan obat. Cermin Dunia Kedokteran. [Internet]. 2003 [cited 2009 January 20]; 140. Available from:  
[http://www.kalbe.co.id/files/cdk/06\\_PengujianBioaktivitasAntiDiabetes.pdf/06\\_PengujianBioaktivitasAntiDiabetes.html](http://www.kalbe.co.id/files/cdk/06_PengujianBioaktivitasAntiDiabetes.pdf/06_PengujianBioaktivitasAntiDiabetes.html)
16. Lenzen S. The mechanism of alloxan and streptozotocin induced diabetes [Internet]. 2008 [cited 2009 January 23]. Available from:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087688?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DiscoveryPanel.Pubmed\\_Discovery\\_RA&linkpos=4&log\\$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087688?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=4&log$=relatedreviews&logdbfrom=pubmed)
17. Almatsier S. Karbohidrat. Dalam: Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta : Gramedia Pustaka Utama, 2004 : 28 – 47.
18. Budiyanto M, Agus K. Karbohidrat. Dalam: Dasar – dasar ilmu gizi. Malang : Penerbitan Universitas Muhammadiyah Malang, 2004 : 19 – 25.
19. Stryer L ; alihbahasa Sadikin Mohamad dkk. Glikolisis. Dalam: Biokimia. Jakarta : EGC, 2000 : 505 – 79

20. Stryer L ; alihbahasa Sadikin Mohamad dkk. Metabolisme glikogen. Dalam: Biokimia. Jakarta : EGC, 2000 : 590-8.
21. Djokomoeljanto R. Insulin : Berperan central dalam diabetes melitus. Dalam: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, editor. Insulin perannya pada pengelolaan diabetes melitus. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1999 : 1 – 15.
22. Karam JH, Forsham PH. Hormon – hormon pankreas dan diabetes melitus. Dalam: Greenspan FS, Baxter JD, editor. Endokrinologi dasar dan klinik. Jakarta : EGC, 1998 : 742 – 55.
23. Suyono S. Patofisiologi diabetes melitus. Dalam : Soegondo S, Soewondo P, Subekti I, editor. Penatalaksanaan diabetes melitus terpadu. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 2005 : 7 – 15.
24. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta : PB. PERKENI, 2006.
25. Viswanath K, McGavin DDM. Diabetic retinopathy: clinical findings and management. JCEH 2003; 16: 21-4. [cited 2006 September 28] Available from: URL: [http://www.who.int/acd/vision2020\\_actionplan/documents/](http://www.who.int/acd/vision2020_actionplan/documents/).
26. World Health Organization. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila : Region al Office for The Western Pacific, 1993 : 31 – 41.
27. Komala SR, Suhartono T, Rahmi FL, Yusuf I, Ngestiningsih D. Petunjuk praktikum biokimia II. Pemeriksaan karbohidrat, protein plasma, dan lipid. Semarang : Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran UNDIP.
28. Chougale AD, Panaskar SN, Gurao PM, Arvindeka AU. Optimization of alloxan dose is essential to induce stable diabetes for prolong period. 2007. [cited 2009 August 10]. Available from: <http://sciarlet.net/fulltext/?doi=ajb2007.402.408>
29. Nugroho AE. Hewan percobaan diabetes melitus: Patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. Biodiversitas. Vol.7 No.4, 2006: 378-382.
30. Dinsmoor RS. Beta cell regeneration. [Internet]. 2006 [cited 2009 August 21]. Available from: [http://www.ijp.online.com/tem/indianJPharmaco1122123\\_7886327\\_2154.Pdf](http://www.ijp.online.com/tem/indianJPharmaco1122123_7886327_2154.Pdf)

## LAMPIRAN

### Lampiran 1

#### Data Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar

No	Tikus	Glukosa Darah (mg/dL)
1	K1	66,93
2	K2	70,63
3	K3	74,60
4	K4	89,42
5	K5	76,46
6	P1	77,78
7	P2	75,13
8	P3	115,87
9	P4	88,36
10	P5	88,36

Lampiran 2

Data deskriptif dan uji Shapirowilk SPSS 15.00 for windows

perlakuan penelitian			Statistic	Std. Error
kadar glukosa	diet standar	Mean	75,6080	3,82493
		95% Confidence Interval for Mean	64,9883	
		Lower Bound	86,2277	
		Upper Bound		
		5% Trimmed Mean	75,3228	
		Median	74,6000	
		Variance	73,150	
		Std. Deviation	8,55280	
		Minimum	66,93	
		Maximum	89,42	
	Range	22,49		
	Interquartile Range	14,16		
	Skewness	1,237	,913	
	Kurtosis	1,970	2,000	
	diet standar + aloksan	Mean	89,1000	7,21468
		95% Confidence Interval for Mean	69,0688	
		Lower Bound	109,131	
		Upper Bound	2	
		5% Trimmed Mean	88,3889	
		Median	88,3600	
Variance		260,258		
Std. Deviation		16,1325		
Minimum		75,13		
Maximum		115,87		
Range	40,74			
Interquartile Range	25,66			
Skewness	1,489	,913		
Kurtosis	2,483	2,000		

Descriptives

Tests of Normality

perlakuan penelitian		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kadar glukosa	diet standar	,260	5	,200(*)	,914	5	,493
	diet standar + aloksan	,318	5	,109	,843	5	,175

\* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

### Lampiran 3

**Data uji t tidak berpasangan SPSS 15.00 for windows**  
**Group Statistics**

perlakuan penelitian		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadar glukosa	diet standar	5	75,6080	8,55280	3,82493
	diet standar + aloksan	5	89,1000	16,13251	7,21468

### T-Test

**Independent Samples Test**

		kadar glukosa darah (mg/dl)	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	,797	
	Sig.	,398	
t-test for Equality of Means	t	-1,652	-1,652
	df	8	6,084
	Sig. (2-tailed)	,137	,149
	Mean Difference	-13,49200	-13,49200
	Std. Error Difference	8,16588	8,16588
	95% Confidence Interval of the Difference		
	Lower	-32,32256	-33,40657
	Upper	5,33856	6,42257