

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL TAPAK LIMAN
(*Elephantopus Scaber L*) TERHADAP KETEBALAN DINDING AORTA
PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS YANG DIINDUKSI
STREPTOZOTOCIN**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Endar Wahyu Setiawan

NIM: 105070100111063

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2014**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL TAPAK LIMAN (*Elephantopus Scaber L*) TERHADAP KETEBALAN DINDING AORTA PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Oleh:

Endar Wahyu Setiawan
NIM. 105070100111063

Telah diuji pada:

Hari : Jumat

Tanggal : 6 Juni 2014

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

dr. Soebarkah Basoeki, SpPA
NIP. 19450328 197412 1 001

Penguji II / Pembimbing I

Penguji III / Pembimbing II

dr. Hartoyo, SpPK(K)
NIP. 19500903 198002 1 002

Dr.drg. Nur Permatasari M.Sc
NIP. 19601005 199103 2 001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Pendidikan Dokter

Prof. Dr. dr.Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H, M.Sc, Sp.Par.K
NIP. 19520410 198002 1 001

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum wr.wb

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas rahmat, karunia serta hidayahNya yang senantiasa tercurah sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul "Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Tapak Liman (*Elephantopus Scaber* L) Terhadap Ketebalan Dinding Aorta Pada Tikus Model Diabetes Melitus Yang Diinduksi Streptozotocin".

Tugas akhir ini tidak mungkin diselesaikan tanpa bantuan, dukungan, dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
2. dr. Hartoyo, SpPK(K), selaku pembimbing pertama yang senantiasa memberikan ilmu, bimbingan, dan saran sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.
3. Dr. drg. Nur Permatasari, M.Sc, selaku pembimbing kedua dan dosen pembimbing PKM atas ilmu, bimbingan, dan saran yang telah diberikan sehingga penyelesaian penelitian dan tugas ini dapat terselesaikan.
4. dr. Soebarkah Basoeki, SpPA, selaku dosen penguji atas waktu, ilmu, dan semua saran yang diberikan sehingga penelitian bisa lebih baik lagi.
5. Segenap Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, dr. Soemardini, M.Pd, Dr.Dra. Sri Winarsih, Apt.,M.Si. dan staff atas semua bantuannya.
6. Staff Lab Farmakologi FKUB, Bu Ferrida, Mas Memet, Mbak Aminah, Mbak Indah, Staf Lab Patologi Anatomi FKUB Mas Lasmidjan atas segala bantuan serta dukungan yang telah diberikan.

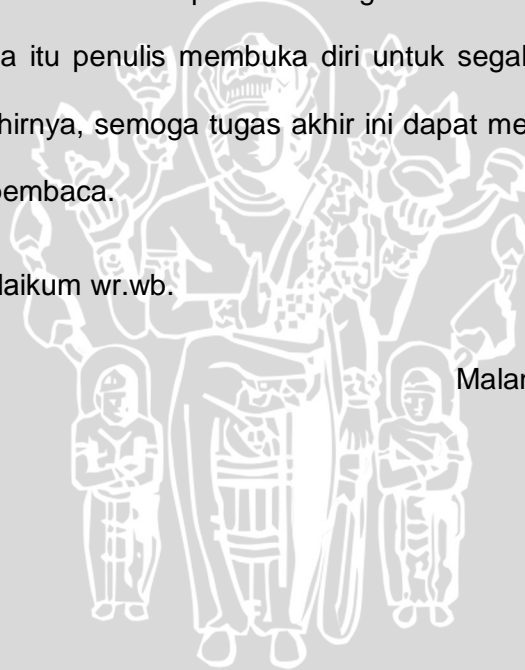
7. Segenap dosen FKUB atas segala ilmu yang telah diberikan, bagian kemahasiswaan dan akademik yang senantiasa membantu penulis.
8. Ibu dan Bapak, Kakak, Adik serta seluruh keluarga besar di Malang dan Banyuwangi yang senantiasa memberikan perhatian dan do'anya.
9. Wahyu, Keesa, Arya, Richo sebagai team DICOVEN yang membantu dalam penelitian dan penyelesaian tugas akhir ini.
10. Semua teman-teman, kakak dan adik yang pernah kukenal selama di FKUB.
11. Semua pihak yang telah membantu penyelesaian tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan tugas akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Akhirnya, semoga tugas akhir ini dapat memberikan manfaat bagi penulis maupun pembaca.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Malang, Maret 2014

Penulis



ABSTRAK

Setiawan, E.W. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Tapak Liman (*Elephantopus Scaber L*) Terhadap Ketebalan Dinding Aorta Pada Tikus Model Diabetes Melitus Yang Diinduksi Streptozotocin. Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr.Hartoyo, SpPK(K), (2) Dr. drg. Nur Permatasari, MS

Diabetes Melitus (DM) yang tidak terkontrol dapat menimbulkan berbagai komplikasi vaskular. Kondisi hiperglikemi pada penderita DM merupakan awal penyebab dari pembentukan lesi aterosklerosis melalui mekanisme disfungsi endotel, meningkatnya radikal bebas, dan reaksi inflamasi yang berujung pada pembentukan sel busa. Sel busa menyebabkan terjadinya penebalan pembuluh darah kecil, sedang, dan besar. Ekstrak tapak liman (*Elephantopus Scaber L*) mengandung lupeol yang telah diteliti bersifat antiinflamasi dan antioksidan. Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol tapak liman (*Elephantopus Scaber L*) terhadap ketebalan dinding aorta tikus galur wistar (*Rattus Norvegicus*) jantan model diabetik induksi streptozotocin. Model tikus diabetik diperoleh dengan menyuntikan STZ dosis rendah bertahap secara intraperitoneal. Metode penelitian *Randomized Posttest Only Controlled Group Design*, variabel penelitian adalah dosis sonde ekstrak tapak liman (125mg/kgBB, 250mg/kgBB dan 500mg/kgBB) yang diberikan setiap hari selama 60 hari dan ketebalan dinding aorta. Hewan coba dibagi menjadi 5 kelompok dengan pengulangan sebanyak 4 ($n=4$) yaitu kontrol negatif, kontrol positif, P1 (125mg/kgBB), P2 (250mg/kgBB) dan P3 (500mg/kgBB). Hasilnya didapatkan perbedaan ketebalan aorta yang bermakna antara kelompok tikus (ANOVA, $p<0,05$). Pemberian ekstrak tapak liman dengan dosis 500mg/kgBB/hari selama 60 hari paling efektif dalam menghambat penebalan dinding aorta. Hasil korelasi bernilai negatif antara ketebalan aorta dengan dosis ekstrak tapak liman ($r= -0,281$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak etanol tapak liman mampu menghambat penebalan dinding pembuluh darah aorta tikus galur wistar (*Rattus Norvegicus*) jantan model diabetik induksi streptozotocin.

Kata kunci : Diabetes melitus (DM); aterosklerosis ; ketebalan aorta ; lupeol; Tapak Liman (*Elephantopus Scaber L*).

ABSTRACT

Setiawan, E.W. 2014. *The Influences of Ethanolic Tapak Liman Extract (Elephantopus Scaber L) administration to the thickening of aorta in Diabetic Models Rat Induced by Streptozotocin. Final Assignment. Faculty of Medicine Brawijaya University.* Supervisors: (1) dr.Hartoyo, SpPK(K), (2) Dr. drg. Nur Permatasari, MS

Uncontrolled Diabetes Melitus (DM) can cause various vascular complications. Hiperglycemic conditions in patients is the starting point of atherosclerotic lesion formation to form foam cells. through endothel disfunction mechanism, increasment of free radicals, and inflammation reaction. Foam cells thickened all the vasculars, small to large. Tapak liman extracts (*Elephantopus Scaber L*) contains lupeol, that has been proven as antiinflammation dan antioxidan. This study, aims to know the effect of giving tapak liman ethanol extracts (*Elephantopus Scaber L*) to thickness of aorta in male wistar rats (*Rattus Norvegicus*) diabetic models, induced by streptozotocin. The methode of this study is *Randomized Posttest Only Controlled Group Design*, the independent variables are tapak liman extracts doses that given daily, until 60 days and the dependent variable is the aorta thickness. The samples divided into 5 groups, negative control, positive control, P1 (125mg/kgBW), P2 (250mg/kgBW) dan P3 (500mg/kgW), each had 4 samples (n=4). From the statistical analysis, this study showed a significant result on ANOVA test ($p < 0,05$). The most effective dose to prevent thickening of aorta is 500mg/kgBW/hari. The result of Pearson Correlations tests shows $R = -0.281$ for the correlations between tapak liman extracts and thickness of aorta. The conclusion, of this research is tapak liman ethanol extract has proven to prevent the thickening of aorta in male wistar rats, diabetic models, induced by streptozotocin.

Keywords : Diabetes melitus (DM); atherosclerosis ; aorta thickness ; lupeol; Tapak Liman (*Elephantopus Scaber L*).

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak.....	v
Abstract.....	vi
Daftar Isi.....	vii
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	01
1.2 Rumusan Masalah.....	03
1.3 Tujuan Penelitian.....	03
1.3.1 Tujuan Umum.....	03
1.3.2 Tujuan Khusus.....	03
1.4 Manfaat Penelitian.....	03
1.4.1 Manfaat Keilmuan.....	03
1.4.2 Manfaat Penelitian.....	04
1.4.3 Manfaat Klinis.....	04
1.4.4 Manfaat Masyarakat.....	04
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Melitus.....	05
2.1.1 Definisi.....	05
2.1.2 Epidemiologi Diabetes Melitus.....	05

2.1.3 Klasifikasi	05
2.1.3.1 DM Tipe 1.....	07
2.1.3.2 DM Tipe 2.....	07
2.1.4 Diagnosis.....	10
2.1.5 Gambaran Klinis.....	11
2.1.6 Komplikasi Diabetes Melitus.....	11
2.2 Aterosklerosis sebagai Komplikasi Vaskuler Diabetes Melitus.....	11
2.2.1 Patogenesis Aterosklerosis.....	13
2.2.2 Disfungsi Endotel.....	13
2.2.3 Oksidasi LDL.....	14
2.2.4 Respon Imun terhadap Aterosklerosis.....	15
2.2.5 Proliferasi Sel Otot Polos.....	16
2.2.6 Patologi Aterosklerosis.....	16
2.2.6.1 Adaptive Intimal Thickening dan Intimal Xanthomas	16
2.2.6.2 Penebalan Intima Patologis.....	17
2.2.6.3 Fibroateroma.....	17
2.2.6.4 Thin cap Fibroateroma dan Rupture Plak.....	17
2.2.6.5 Ekspansi Inti Nekrosis.....	18
2.2.6.6 Pendarahan Intraplak.....	18
2.2.6.7 Healed Plaque Rupture.....	18
2.2.6.8 Erosi.....	18
2.3 Struktur dan Fungsi Pembuluh Darah.....	19
2.4 Terapi Diabetes Melitus.....	20
2.5 Tapak Liman (<i>Elephantopus scaber</i> L.).....	20
2.5.1 Sistematika Tanaman Tapak Liman.....	20
2.5.2 Karakteristik Umum.....	21
2.5.3 Deskripsi Morfologi.....	22
2.5.3.1 Daun.....	22

2.5.3.2 Batang.....	22
2.5.3.3 Akar.....	22
2.5.3.4 Bunga.....	22
2.5.3.5 Buah.....	22
2.5.3.6 Biji.....	22
2.5.4 Kegunaan dan Kandungan Tapak Liman.....	22
2.5.4.1 Luteolin.....	23
2.5.4.2 Lupeol.....	23
2.4 Streptozotocin.....	24
2.4.1 Definisi.....	24
2.4.2 Mekanisme Kerja Streptozotocin Dalam Pembentukan Kondisi Diabetik.....	24
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep.....	26
3.2 Hipotesis Penelitian.....	29
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian.....	30
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian.....	30
4.2.1 Pemilihan Sampel.....	30
4.2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	31
4.2.3 Estimasi Besar Sampel.....	31
4.3 Variabel Penelitian.....	32
4.3.1 Variabel Tergantung.....	32
4.3.2 Variabel Bebas.....	32
4.3.3 Variabel Luar.....	32
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	32
4.4.1 Lokasi Penelitian.....	32
4.4.2 Waktu Penelitian.....	32

4.5 Bahan dan Alat penelitian.....	32
4.5.1 Bahan.....	32
4.5.1.1 Hewan Coba.....	32
4.5.1.2 Bahan untuk Perlakuan.....	32
4.5.1.3 Bahan untuk Perlakuan Model Tikus Diabetik.....	33
4.5.1.4 Bahan untuk Pengukuran Gula Darah Tikus.....	33
4.5.1.5 Bahan untuk Pembedahan Tikus.....	33
4.5.1.6 Bahan untuk Pembuatan Slide Preparat Histo-PA Aorta Tikus.....	33
4.5.2 Alat.....	34
4.5.2.1 Alat Pemeliharaan Hewan Coba.....	34
4.5.2.2 Alat untuk Pengukuran Berat Badan Tikus.....	34
4.5.2.3 Alat Pembuatan Ekstrak Tapak liman.....	34
4.5.2.4 Alat untuk Pemberian Ekstrak Tapak liman.....	34
4.5.2.5 Alat Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus.....	34
4.5.2.6 Alat untuk Pembedahan Tikus.....	35
4.5.2.8 Alat untuk Pengukuran Ketebalan Aorta.....	35
4.6 Definisi Operasional.....	35
4.6.1 Tikus Model Diabetik Induksi Streptozotocin (STZ).....	35
4.6.2 Ekstrak Tapak liman (<i>Elephantopus scaber</i> L).....	36
4.6.3 Ketebalan Aorta.....	36
4.7 Prosedur Kerja Penelitian.....	36
4.7.1 Aklimatisasi.....	36
4.7.2 Pembagian Kelompok Hewan Coba.....	37
4.7.3 Prosedur Pemodelan Tikus Diabetik Induksi STZ.....	37
4.7.4 Pemeriksaan Glukosa Darah Tikus.....	37
4.7.5 Ekstraksi Tapak liman.....	38
4.7.5.1 Proses Pengeringan.....	38

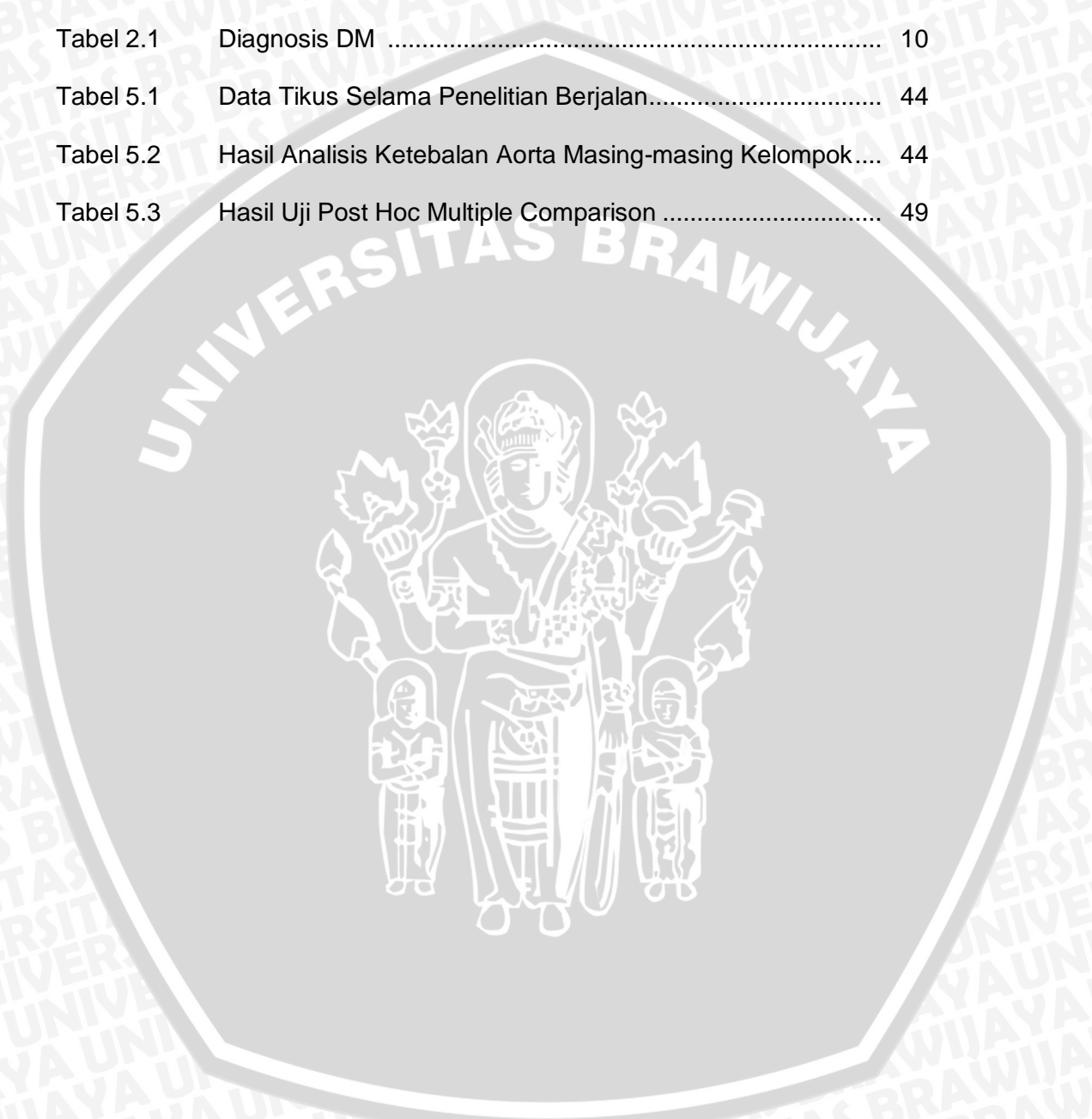
4.7.5.2 Proses Ekstraksi.....	38
4.7.5.3 Proses Evaporasi.....	38
4.7.6 Pembuatan Dosis Sonde (Per Oral).....	39
4.7.7 Pemberian Ekstrak Tapak liman.....	39
4.7.8 Pengambilan Sampel.....	39
4.7.9 Pembuatan Slide Histo Patologi Penampang Aorta.....	40
4.7.10 Pengukuran Ketebalan Aorta.....	41
4.8 Alur Penelitian.....	42
4.9 Analisis Data.....	43
BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1 Data Hasil Penelitian.....	44
5.2 Uji Asumsi.....	47
5.3 Uji One-way ANOVA.....	47
5.4 Uji Post Hoc Multiple Comparison.....	48
5.5 Uji Korelasi	51
BAB VI PEMBAHASAN	52
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan.....	54
7.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patogenesis Hiperglikemia pada Diabetes Melitus tipe 2	8
Gambar 2.2	Patofisiologi Diabetes Melitus	9
Gambar 2.3	Patogenesis Aterosklerosis	12
Gambar 2.4	Diagram Skematik Aterosklerosis	13
Gambar 2.5	Gambaran Patologi Aterosklerosis	19
Gambar 2.6	Gambar Tanaman Tapak Liman	21
Gambar 2.7	Struktur Luteolin	23
Gambar 2.8	Struktur Lupeol	23
Gambar 3.1	Kerangka Konsep	26
Gambar 4.1	Rancangan Penelitian	42
Gambar 5.1	Gambaran Histopatologi Aorta Kelompok A	45
Gambar 5.2	Gambaran Histopatologi Aorta Kelompok B	45
Gambar 5.3	Gambaran Histopatologi Aorta Kelompok C	46
Gambar 5.4	Gambaran Histopatologi Aorta Kelompok D	46
Gambar 5.5	Gambaran Histopatologi Aorta Kelompok E	46
Gambar 5.6	Hasil Uji Tukey HSD Ketebalan Aorta	49

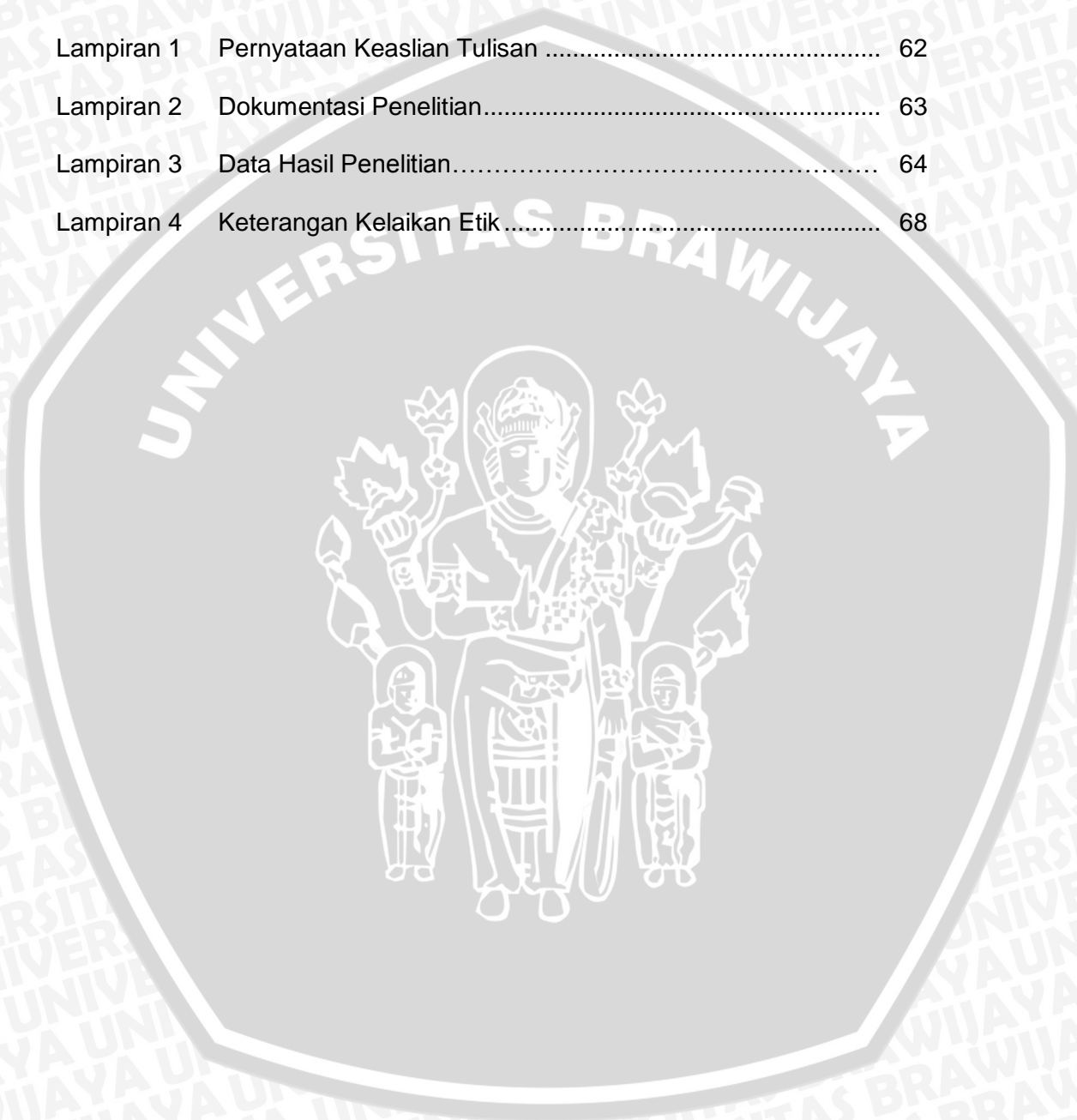
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Diagnosis DM	10
Tabel 5.1	Data Tikus Selama Penelitian Berjalan.....	44
Tabel 5.2	Hasil Analisis Ketebalan Aorta Masing-masing Kelompok....	44
Tabel 5.3	Hasil Uji Post Hoc Multiple Comparison	49



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Pernyataan Keaslian Tulisan	62
Lampiran 2	Dokumentasi Penelitian.....	63
Lampiran 3	Data Hasil Penelitian.....	64
Lampiran 4	Keterangan Kelaikan Etik.....	68



DAFTAR SINGKATAN



DM	: Diabetes Melitus
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappa-Beta</i>
OxLDL	: <i>Oxidized Low Density Lipoprotein</i>
IKK	: <i>IκB Kinase</i>
PPAR γ	: <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor</i>
vWF	: <i>Von Willebrand Factor</i>
ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
CSF	: <i>Colony Stimulating Factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
TGF-B	: <i>Transforming Growth Factor B</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
MODY	: <i>Maturity Diabetes of the Young</i>
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
DMG	: <i>Diabetes Melitus Gestasional</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
DKA	: <i>Diabetik Ketoasidosis</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>



MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein – 1</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule – 1</i>
ICAM – 1	: <i>Intracellular Adhesion Molecule – 1</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
MCSF	: <i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
LPL	: <i>Lipoprotein Lipase</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
NEMO	: <i><u>NF-κB</u> Essential Modifier</i>
TG	: <i>Triglyceride</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
GLUT 2	: <i>Glucose Transporter 2</i>
cGMP	: <i>cyclic Guanosine Monophosphate</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
IRS	: <i>Insulin Reseptor Substrate</i>
GDA	: <i>Gula Darah Acak</i>