

**POTENSI NIKOTIN DALAM MENEGAH *DIABETIC VASCULAR*  
*DISEASE* PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Satria Nur Firmansyah

NIM: 135070101111005

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2017**

**POTENSI NIKOTIN DALAM MENEGAH *DIABETIC VASCULAR*  
*DISEASE* PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Satria Nur Firmansyah

NIM: 135070101111005

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2017**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

POTENSI NIKOTIN DALAM MENCEGAH DIABETIC VASCULAR DISEASE  
PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2

Oleh:

Satria Nur Firmansyah  
NIM 135070101111005

Telah diuji pada  
Hari : Kamis  
Tanggal : 13 April 2017  
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

Dr. Rachmad Sarwo Bekti, M.MedEd  
NIP. 198106192008121001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Pembimbing-II/Penguji-III

Prof.Dr.dr. Sumarno, DMM., Sp.MK(K)  
NIP. 194807061980021001

dr. Ariani, M.Kes., Sp.A(K)  
NIP. 197607232008122001

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter,

dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp. P  
NIP.197702262003122001

**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Satria Nur Firmansyah

NIM : 135070101111005

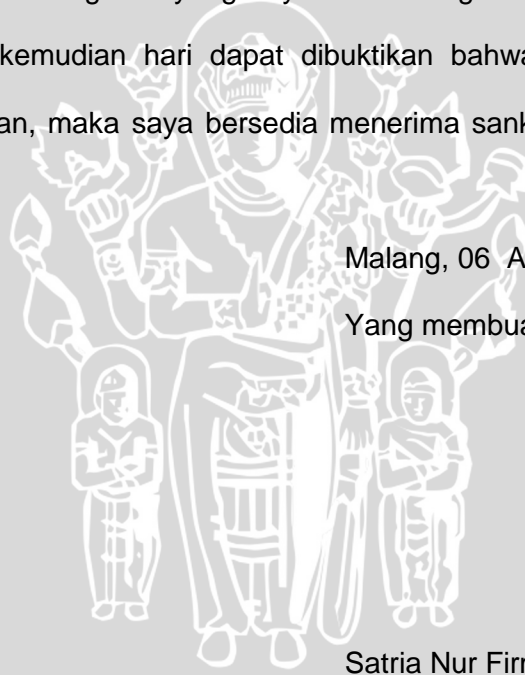
Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 06 April 2017

Yang membuat pernyataan,



Satria Nur Firmansyah

NIM. 13507010111005

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur untuk Allah SWT atas petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir “Potensi Nikotin Dalam Mencegah *Diabetic Vascular Disease* Pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2”. Tentu bantuan dari berbagai pihak juga telah mempermudah Tugas Akhir ini hingga dapat diselesaikan.

Penulis mengucapkan terimakasih atas bantuannya kepada:

1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. dr. Tri Wahyu Astuti, M.Kes, Sp.P(K) selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
3. Prof. Dr. dr. Sumarno, DMM., Sp. MK (K) dan dr. Ariani, M.kes., Sp. A (K) selaku pembimbing penulis, yang sangat sabar dalam membimbing meki prof baru saja mendapat musibah karena sakit jantung namun tetap dengan senang hati membimbing penulis untuk menyelesaikan naskah ini. Juga untuk dr. Ariani yang tetap meluangkan waktu untuk membimbing penulis meskipun sedang sibuk dengan kuliah S3 serta tetap harus bekerja di RSSA.
4. Dr. Rachmad Sarwo Bekti, yang dengan baik hati membimbing dalam mengintepretasikan hasil histopatologi penelitian penulis, yang kemudian juga turut berperan juga sebagai dosen penguji.

5. dr. Elly Mayangsari selaku koordinator tugas Akhir PS. Kedokteran yang telah membantu penulis menyelesaikan Tugas akhir ini.
6. Segenap Pengelola Tugas Akhir FKUB
7. Yang tercinta Ibunda Nurhidayati dan Ayahanda Almarhum Djunaedi yang jasanya tak dapat dilukiskan dalam tulisan ini.
8. Yang selalu menemani dan memberi dukungan untuk melakukan banyak hal, Pinandita Annisa Pratiwi.

Malang, 6 April 2017

Penulis



## ABSTRAK

Firmansyah, Satria Nur. 2017. *Potensi Nikotin Dalam Mencegah Diabetic Vascular Disease Pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2*. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya.  
Pembimbing: (1) Prof. Dr. dr. Sumarno, DMM, Sp. MK (K) (2) dr. Ariani, M.Kes., Sp. A (K)

*Diabetic Vascular Disease (DVD)* merupakan komplikasi tersering Diabetes Melitus tipe 2, berupa penyempitan pembuluh darah (Aterosklerosis) yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas penderita Diabetes Melitus tipe 2 tinggi. Telah dilaporkan Nikotin terbukti memiliki efek meningkatkan kadar insulin plasma tikus dan juga memiliki efek antiinflamasi, dimana inflamasi merupakan proses awal terjadinya aterosklerosis. Sehingga Nikotin memiliki potensi yang besar sebagai terapi *aterosklerosis* pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan menghambat inflamasi yang berlebihan, serta menurunkan kadar gula dalam darah. Penelitian ini bertujuan membuktikan potensi ekstrak *Tobacco nicotinia* untuk mencegah *Diabetic Vascular Disease (DVD)* dengan melihat penurunan tingkat ketebalan Aorta abdominalis. Penelitian *In vivo true experimental and randomized posttest only controlled group* dilakukan pada *Rattus norvegicus* berusia 18-20 minggu. Diabetes Melitus tipe 2 diinduksi dengan pemberian diet aterogenik selama 2 minggu, di injeksi Streptozotocin dosis rendah intraperitoneal. Penelitian ini terdiri dari 5 kelompok tikus dengan 5 tikus per kelompoknya. Kelompok I adalah kontrol Negatif, kelompok II adalah kontrol Positif. Kelompok III, IV, V merupakan kelompok perlakuan dengan masing-masing diberi ekstrak *Tobacco nicotinia* per oral dengan dosis 90mg/kg, 180mg/kg, 270mg/kg. Hari ke-46 tikus dibedah dan diambil organ aorta abdominalis untuk pemeriksaan histopatologis. Ketebalan aorta abdominalis diperiksa dengan 400x perbesaran pada 8 lapangan pandang. Pemberian ekstrak *Tobacco nicotinia* tidak dapat menurunkan ketebalan Aorta Abdominalis tikus Wistar Jantan model Diabetes Melitus tipe 2 (Anova  $p > 0,05$ ). Hubungan dosis ekstrak *Tobacco nicotinia* dengan tingkat ketebalan aorta abdominalis signifikan namun lemah korelasinya (uji regresi linier,  $p=0,002$ , korelasi:-0,432). Pemberian ekstrak *Tobacco nicotinia* per oral tidak dapat menurunkan ketebalan aorta abdominalis pada hewan model Diabetes Melitus tipe 2. Pemberian ekstrak *Tobacco nicotinia* per oral tidak berpotensi sebagai terapi pencegahan *Diabetic Vascular Disease*.

Kata kunci: Diabetic Vascular Disease, Ketebalan aorta, Nikotin

**ABSTRACT**

Firmansyah, Satria Nur. 2017. *The Potential of Nicotine to Prevent Diabetic Vascular Disease on Diabetic Melitus type 2 Rat Models*. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya.  
Advisor: (1) Prof. Dr. dr. Sumarno, DMM, Sp. MK (K) (2) dr. Ariani, M.Kes., Sp. A (K)

Diabetic Vascular Disease (DVD) is the most frequent complications of Diabetes mellitus type 2. Diabetic Vascular Disease is thickening of the arteries that causes morbidity and mortality of Diabetes mellitus type 2 is high. It has been reported that the nicotine is proven to have the effect of increasing the levels of plasma insulin of rats and have the effect of anti-inflammatory which is a process of early onset of atherosclerosis. This study aimed to demonstrate the potential of Tobacco nicotinia extract as an effective treatment to prevent Diabetic Vascular Disease (DVD) by looking at the decline in the level of thickness of the Abdominal Aorta. This study is In vivo true experimental and randomized posttest only controlled group research was conducted in 18-20 weeks old *Rattus norvegicus*. Type 2 diabetes mellitus induced by high-fat diet were given for 2 weeks, then intraperitoneal injection of low dose streptozotocin. Five groups of rats with five rats per groups were used for the study. The negative control is a group I, group II is positive control. Group III, IV, V, each given extract dose per oral nicotinia Tobacco 90mg/kg 180mg/kg 270mg/kg. Day 46 rats dissected organs of abdominal aorta and taken for examination histopatologic. The thickness of the aorta examined with 400x magnification and field of view 8. Group given the Tobacco extract nicotinia 180mg/KgBB and 270mg/KgBB showed decreased significantly on the level of thickness of abdominal aorta compared to positive control group (LSD,  $p < 0.05$ ). Relationship of extract dose of Tobacco with high thickness nicotinia abdominal aorta was significant but week correlation (linear regression test,  $p = 0.002$ , correlation:-0,432). The giving Tobacco extract nicotinia per oral cannot decrease the thickness of the abdominal aorta in an animal model of Diabetes mellitus type 2. The giving of oral Tobacco extract nicotinia per oral not potential as preventive therapy of Diabetic Vascular Disease.

Keywords: Diabetic Vascular Disease, thickness of aorta, Nicotine



DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Sampul Dalam/Judul .....	ii
Halaman Pengesahan .....	iii
Pernyataan Keaslian Tulisan.....	iv
Kata Pengantar .....	v
Abstrak .....	vii
Abstract .....	viii
Daftar Isi .....	ix
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar .....	xiii
Daftar Lampiran .....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.2.1 Rumusan Maslah Umum.....	3
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1 Manfaat Akademik.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2 .....	6
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus Tipe 2 .....	6
2.1.2 Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2.....	7
2.1.3 Epidemiologi Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia .....	7
2.1.4 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2.....	8
2.1.5 Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2.....	9
2.1.6 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2.....	10
2.1.7 Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2.....	11
2.2 <i>Diabetic Vascular Disease</i> (DVD) .....	13
2.2.1 Definisi <i>Diabetic Vascular Disease</i> .....	13
2.2.2 Peran ROS dalam patofisiologi DVD.....	13
2.2.3 Peran komponen pro-Inflamasi dala DVD.....	13
2.3 Nikotin.....	14
2.3.1 Nikotin dan Mekanismenya dalam menghambat inflamasi .....	14
2.3.2 Mekanisme Nikotin dalam menurunkan kadar gula darah .....	15
2.3.3 Mekanisme nikotin dalam menghambat ROS .....	15
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>17</b>
3.1 Kerangka Konsep .....	17
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	18



3.3 Hipotesis Penelitian .....	18
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>19</b>
4.1 Rancangan Penelitian .....	19
4.2 Populasi dan Sampel.....	20
4.2.1 Populasi Target.....	20
4.2.2 Sampel Penelitian .....	20
4.2.2.1 Kriteria Inklusi .....	20
4.2.2.2 Kriteria Eksklusi .....	20
4.2.3 Besar Sampel Penelitian.....	21
4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel .....	21
4.3 Variabel Penelitian .....	22
4.3.1 Variabel Bebas .....	22
4.3.2 Variabel Terikat.....	22
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	22
4.4.1 Lokasi Penelitian.....	22
4.4.2 Waktu Penelitian.....	23
4.5 Bahan dan Alat/ Instrumen Penelitian .....	23
4.6 Definisi Operasional.....	23
4.7 Prosedur Penelitian/Pengumpulan Data.....	24
4.7.1 Pembuatan diet standart dan diet hiperkolesterol .....	24
4.7.2 Pembuatan larutan STZ.....	24
4.7.3 Prosedur Pembuatan Tikus Diabetes Melitus Tipe 2.....	25
4.7.4 Ekstraksi Nikotin dari Tanaman Tembakau.....	25
4.7.5 Prosedur Pemberian Nikotin.....	26
4.7.6 Prosedur Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus.....	26
4.7.7 Pengukuran tingkat Asupan Makanan dan Berat Badan Tikus.....	27
4.7.8 Prosedur Pembedahan Tikus.....	27
4.7.9 Prosedur Penanganan Hewan Coba Setelah Penelitian .....	27
4.7.10 Prosedur Pembuatan preparat.....	27
4.7.11 Pengecatan Preparat dengan Hematoksilin dan Eosin .....	29
4.7.12 Pengukuran Aorta Abdominalis menggunakan Mikroskop .....	29
4.8 Metode Analisis Data .....	30
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA .....</b>	<b>31</b>
5.1 Hasil Penelitian.....	31
5.2 Analisis Data.....	39
5.2.1 Uji Normalitas Data.....	39
5.2.2 Uji Homogenitas Data.....	39
5.2.3 Uji One-Way Anova.....	39
5.2.4 Uji Post Hoc Least Significance Difference.....	40
5.2.5 Uji Regresi Linier.....	43
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>45</b>
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>50</b>
7.1 Kesimpulan.....	50
7.1.1 Kesimpulan Umum.....	50
7.1.2 Kesimpulan Khusus .....	50

7.2 Saran.....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>52</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>56</b>



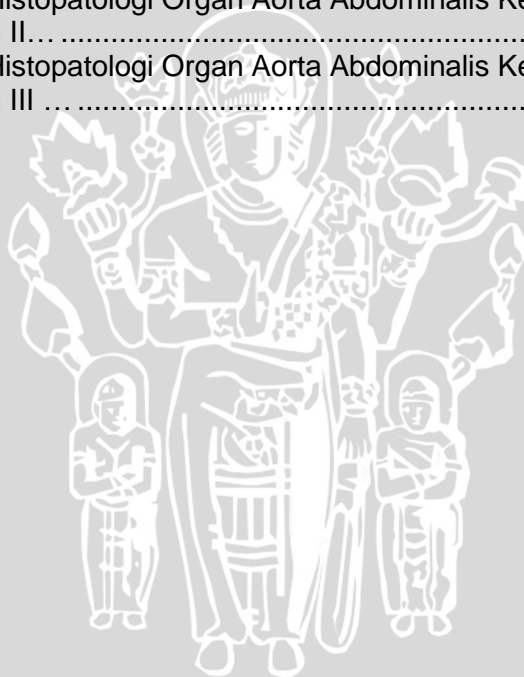
## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Tabel Kriteria Diagnosis Diabetes melitus tipe 2 .....	10
Tabel 2.2 Tabel Obat Hipoglikemik Oral yang Tersedia di Indonesia.....	11
Tabel 5.1 Tabel Rerata dan Standar Deviasi Ketebalan Aorta .....	33
Tabel 5.2 Tabel Ringkasan Uji Post Hoc Least Significance Difference.	41



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Hubungan Hiperbola antara Fungsi sel- $\beta$ pankreas dengan sensitivitas insulin.....	9
Gambar 3.1 Gambar Kerangka Konsep.....	17
Gambar 4.1 Gambar Alur Penelitian.....	19
Gambar 5.1 Rerata Ketebalan Aorta Abdominalis.....	33
Gambar 5.2 Gambar Histopatologi Organ Aorta Abdominalis Kelompok Kontrol Negatif.....	34
Gambar 5.3 Gambar Histopatologi Organ Aorta Abdominalis Kelompok Kontrol Positif.....	35
Gambar 5.4 Gambar Histopatologi Organ Aorta Abdominalis Kelompok Perlakuan I .....	36
Gambar 5.5 Gambar Histopatologi Organ Aorta Abdominalis Kelompok Perlakuan II.....	37
Gambar 5.6 Gambar Histopatologi Organ Aorta Abdominalis Kelompok Kontrol Perlakuan III .....	38



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik.....	50
Lampiran 1 Hasil Pengukuran Ketebalan Aorta Abdominalis Tikus.....	51
Lampiran 2 Analisa data Statistik Hasil Pengukuran Ketebalan Aorta...	53
Lampiran 3 Dokumentasi Penelitian .....	56
Lampiran 4 Hasil Pemeriksaan Gula Darah dan Analisa Data.....	58



## DAFTAR SINGKATAN

AC6	Adenilat Siklase 6
BB	Berat Badan
cAMP	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CREB	<i>cAMP Response Element Binding protein</i>
DM	Diabetes Melitus
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DVD	<i>Diabetic Vascular Disease</i>
Fe <sup>2+</sup>	<i>Ferrous</i>
GDPT	Glukosa Darah Puasa Terganggu
GSH	<i>Glutathione</i>
HE	Hematoksin Eosin/ <i>Hematoxylin Eosin</i>
HFD	<i>Hight Fatty Diet</i>
HMGB-1	<i>High Mobility Group Release Box Chromosomal Protein-1</i>
HO <sup>-</sup>	Radikall Hidroksil
HO <sup>-2</sup>	<i>Hydroperoxyl</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrogen Peroksida
IL-1β	<i>Interleukin 1β</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
IL-18	<i>Interleukin 18</i>
IRS-1	Insulin Substrat-1
JAK	Janus Kinase 2
LDL	<i>Low Density Lipid</i>
MAPKs	<i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
nAChRs	<i>Nicotinic Acetylcholine Receptors</i>
NaHCO <sub>3</sub>	<i>Sodium Bicarbonate</i>
NF-κB	<i>Nuclear Factor-Kappa B</i>
NRF2	<i>NF-E2 Factor 2</i>
PAD	<i>Peripheral Arterial Disease</i>
PCOS	<i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
pH	<i>Potenstial of Hydrogen</i>
PJK	Penyakit Jantung Koroner
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
STAT3	<i>Signal Transducer Activator of Transcription 3</i>
STZ	Streptozotocin
TGT	Toleransi Glukosa Terganggu
TNF- α	<i>Tumor Necorsis Factor - Alpha</i>