

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NAGA MERAH TERHADAP  
KADAR HORMON ESTRADIOL DAN PERKEMBANGAN FOLLIKEL  
TIKUS PUTIH DIABETES MELLITUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**TESIS**

Oleh  
Hamidah Sari Batubara  
1021212002



**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS ANDALAS  
TAHUN 2014**

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK

Tesis, Oktober 2013

Hamidah Sari Batubara

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH NAGA MERAH (HYLOCEREUS POLIRHIZUS) TERHADAP KADAR HORMON ESTRADIOL DAN PERKEMBANGAN FOLLIKEL PADA TIKUS PUTIH (RATTUS NOVERGICUS) DIABETES MELLITUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN.

**ABSTRAK**

Hiperglikemia pada diabetes mellitus menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas terutama ROS dari berbagai jaringan yang berasal dari proses autooksidasi dan glikosilasi protein. Hal ini memberi pengaruh juga pada organ reproduksi Ovarium merupakan organ reproduksi primer yang mempunyai fungsi sebagai kelenjar eksokrin yaitu penghasil ovum dan sebagai endokrin yaitu penghasil hormon. Untuk mengantisipasi terjadinya komplikasi pada penyakit DM akibat dari radikal bebas, maka diperlukan antioksidan eksogen, salah satu antioksidan yang terdapat pada ekstrak buah naga merah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak buah naga merah (*hylocereus polirhizus*) terhadap kadar hormon estradiol dan perkembangan follikel

Desain penelitian ini adalah *post test only control group design*, terhadap tikus putih betina dengan berat 200-300 gram. Sampel terdiri dari 25 ekor tikus yang dibagi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (KN) dengan diet standar, kontrol positif (KP) diberikan induksi aloksan 150 mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 diberikan ekstrak buah naga merah 500 mg, kelompok perlakuan 2 diberikan ekstrak buah naga 600 mg, kelompok perlakuan 3 diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg selama 20 hari. Kemudian diambil darah dan ovariumnya, dilanjutkan dengan pengukuran kadar hormon estradiol dan penghitungan jumlah follikel. Kemudian hasilnya dianalisis dengan menggunakan *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Multiple Comparissons* jenis LSD.

Hasil penelitian terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah dengan dosis 600 mg/BB terhadap peningkatan kadar estradiol. Dan juga terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah dengan dosis 600 mg/BB terhadap perkembangan jumlah follikel primer, sekunder dan tertier pada tikus putih (*rattus novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

Kesimpulan penelitian terdapat pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap peningkatan kadar estradiol dan perkembangan follikel pada tikus putih betina yang diinduksi aloksan. Disarankan pada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lanjutan tentang efek pemberian ekstrak buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) terhadap korpus luteum dan hormon progesteron.

Kata Kunci: Ekstrak buah naga, hormon estradiol, jumlah follikel

## **BIOMEDICAL SCIENCE PROGRAM**

**A Thesis, October 2013**

**Hamidah Sari Batubara**

### **THE EFFECT OF RED DRAGON FRUIT EXTRACT (HYLOCEREUS POLIRHIZUS) ON ESTRADIOL HORMONE LEVEL AND FOLLICLE DEVELOPMENT IN ALLOXAN-INDUCED WHITE RATS (RATTUS NOVERGICUS) WITH DIABETES MELLITUS.**

#### **ABSTRACT**

Hyperglycemia in diabetes mellitus causes increased production of free radicals particularly ROS derived from various tissues emerging from protein glycosylation and auto-oxidation. It also influences the reproductive organ of ovaries which is the primary reproductive organ functioning as an exocrine gland that produces the ovum and the hormone-producing endocrine. To anticipate the occurrence of complications in the diabetes caused by free radicals, exogenous antioxidants just like the antioxidants contained in red dragon fruit extract is necessary. This study aims to determine the effect of red dragon fruit extract (*hylocereus polirhizus*) on the level of estradiol hormone and follicle development.

This study design of post -test only control group design on the female white rats weighing 200-300 grams. The sample consists of 25 rats divided into 5 groups: negative control group (KN) with standard diet, positive control group (KP) induced with alloxan 150 mg/kgBB, the treatment group 1 given the red dragon fruit extract 500 mg, the treatment group 2 given the extract of dragon fruit 600 mg, and the treatment group 3 given the red dragon fruit extract 700 mg. Then the rats are sacrificed and their blood and ovaries are extracted. This is followed by measuring the estradiol hormone level and counting the number of follicles. Subsequently the findings are analyzed using *One Way Anova* and Multiple Comparisons Test of LSD type.

The results of the study are the effect of the red dragon fruit extract at a dose of 600 mg / BB against increased levels of estradiol. And also there is the effect of the red dragon fruit extract at a dose of 600 mg / BB against the development follicel number of primary, secondary and tertiary in the rat (*rattus novergicus*) females alloxan-induced diabetes mellitus. Conclusion The study found the effect of red dragon fruit extract to the increased levels of estradiol and follicel development in female white rats induced alloxan. It is recommended to further researchers to conduct further research on the effects of extract of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) the corpus luteum and progesterone hormones.

**Keywords :** dragon fruit extract, the estradiol hormone, the number of follicles

## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis yang ditulis dengan judul :

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Naga Merah Terhadap Kadar Estradiol Dan  
Perkembangan Follikel Pada Tikus Putih Betina Diabetes Mellitus Yang Diinduksi  
Aloksan**

adalah hasil kerja atau karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja atau karya orang lain, kecuali kutipan pustaka yang sumbernya dicantumkan. jika dikemudian hari pernyataan ini tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Januari 2014

Yang membuat pernyataan

**Hamidah Sari Batubara**  
**BP. 1021212002**

## **DAFTAR RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan pada tanggal 17 Desember 1980 di Kisaran, sebagai anak kedua dari dua bersaudara, dari pasangan Bapak Alm. Mursaluddin Batubara dan Ibu Almh. Hj. Zulhana Nasution. Menamatkan Sekolah Dasar (SD) Negeri 12 Kisaran Barat tahun 1993, Sekolah Menengah Pertama (SMP) Negeri I Kisaran tahun 1996, Sekolah Perawat Kesehatan (SPK) Dep Kes Padang Sidempuan tahun 1999, DIII Kebidanan AKBID Poltekkes Pematang Siantar tahun 2002 dan DIV Bidan Pendidik Universitas Sumatera Utara Tahun 2003. Penulis menjalani masa bakti sebagai Dosen Tetap di Akbid Internasional Pekanbaru dari tahun 2004 sampai sekarang. Pada tahun 2010 Penulis berkesempatan melanjutkan pendidikan Program Pascasarjana Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

## KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur peneliti sampaikan kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahNya sehingga peneliti dapat menyelesaikan proposal ini dengan judul ” *Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Naga Merah (Hylocereus Polyrhizus) Terhadap Kadar Hormon Estrogen dan Perkembangan Follikel Tikus (Rattus Novergicus) DM yang Di Induksi Aloksan* ” Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedik (M.Biomed).

Dalam penyusunan Proposal Ilmiah ini, peneliti banyak mendapatkan bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, untuk itu pada kesempatan ini peneliti mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak DR. dr. Masrul, MSc, SpGK Selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. Ibu Prof. DR. dr. Delmi Sulastri, MS, SpGK Selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
3. Bapak dr. Zulkarnain Edward, MS, PhD, selaku pembimbing I, yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan dalam penyelesaian proposal ini.
4. Ibu Dra. Eliza Anas, MS, selaku pembimbing II, yang juga telah banyak memberikan bimbingan dan arahan dalam penyelesaian proposal ini.

Peneliti menyadari dalam penyusunan proposal ini masih banyak kekurangannya, untuk itu peneliti berharap adanya kritikan dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak demi kesempurnaan proposal ini.

Akhirnya atas semua bimbingan, arahan dan bantuan yang telah diberikan, peneliti hanya bisa berdo'a semoga budi baiknya akan dibalas oleh Allah SWT, Amin.

Padang, Oktober 2012

**Peneliti**

# DAFTAR ISI

Halaman

**Lembar persetujuan**

**Abstrak**

**Abstract**

**Kata Pengantar.....i**

**Daftar Isi.....ii**

**Daftar Tabel.....iii**

**Daftar Gambar.....iv**

## **BAB I      Pendahuluan**

- 1.1 Latar Belakang..... 1
- 1.2 Rumusan Masalah.....7
- 1.3 Tujuan Penelitian.....8
- 1.4 Manfaat Penelitian.....9

## **BAB II     Tinjauan Pustaka**

- 2.1 Sejarah Diabetes Mellitus..... 11
  - 2.1.1. Definisi..... 13
  - 2.1.2. Distribusi dan Frekuensi..... 13
  - 2.1.3. Patofisiologi..... 15
  - 2.1.4. Klasifikasi Diabetes Mellitus..... 17
  - 2.1.5 Gejala Diabetes Mellitus..... 18
  - 2.1.6 Kriteria Diagnostik Diabetes Mellitus..... 19
- 2.2 Radikal Bebas.....20
  - 2.2.1. Sifat – Sifat Radikal Bebas..... 21
  - 2.2.2. Reaksi Pembentukan Radikal Bebas..... 21
  - 2.2.3. Senyawa Oksigen Reaktif..... 22
  - 2.2.4. Dampak Negatif..... 24
- 2.3 Antioksidan..... 26
- 2.4 Buah Naga..... 28
- 2.5 Reproduksi Tikus Putih Betina..... 35
- 2.6 Oogenesis..... 40
- 2.7 Ovulasi..... 42
- 2.8 Peran Hormon Reproduksi Betina..... 47
- 2.9 Aloksan..... 56

## **BAB III    Kerangka Konseptual dan Hipotesis Penelitian**

- 3.1 Kerangka Konseptual..... 58
- 3.2 Hipotesis Penelitian..... 59



<b>BAB IV</b>	<b>Metode Penelitian</b>	
4.1	Jenis dan Desain Penelitian.....	60
4.2	Populasi dan Sampel.....	60
4.3	Variabel Penelitian.....	62
4.4	Definisi Operasional.....	62
4.5	Alur Penelitian.....	65
4.6	Bahan dan Alat.....	69
4.7	Prosedur Kerja dan Teknik Pengambilan Data.....	69
4.8	Etika Penelitian.....	77
4.9	Analisis Data.....	77
<b>BAB V</b>	<b>Hasil Penelitian.....</b>	<b>78</b>
<b>BAB VI</b>	<b>Pembahasan</b>	
6.1	Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap kadar estradiol pada tikus betina yang diinduksi aloksan.....	91
6.2	Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel primer pada tikus betina yang diinduksi aloksan.....	93
6.3	Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel sekunder pada tikus betina yang diinduksi aloksan.....	94
6.4	Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel tersier pada tikus betina yang diinduksi aloksan.....	95
<b>BAB VII</b>	<b>Kesimpulan dan Saran.....</b>	<b>99</b>

## Daftar Pustaka

## Lampiran

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>		<b>Halaman</b>
Tabel 2.4.	Kandungan zat gizi buah naga.....	32
Tabel 5.1.	Nilai rata-rata kadar glukosa darah tikus putih ( <i>Rattus novergicus</i> ) betina sebelum dan sesudah diinduksi aloksan.....	79
Tabel 5.2.	Uji normalitas data.....	80
Tabel 5.3.	Nilai rata-rata kadar estradiol tikus putih ( <i>Rattus Novergicus</i> ) betina pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan setelah pemberian ekstrak buah naga merah.....	81
Tabel 5.4.	Tingkat kemaknaan dari hasil uji LSD kadar estradiol tikus ( <i>Rattus Novergicus</i> ) betina pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	82
Tabel 5.5.	Uji beda nilai rata-rata jumlah folikel primer tikus ( <i>Rattus Novergicus</i> ) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	83
Tabel 5.6.	Uji beda nilai rata-rata jumlah folikel sekunder tikus ( <i>Rattus Novergicus</i> ) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	84
Tabel 5.7.	Uji beda nilai rata-rata jumlah folikel tersier tikus ( <i>Rattus Novergicus</i> ) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	85

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 2.4. Buah naga putih dan buah naga merah.....	31
Gambar 2.5. Alat reproduksi tikus betina.....	34
Gambar 2.5. Gambaran histologi ovarium mamalia.....	37
Gambar 2.7 Apusan vagina pada masa pro-estrus, estrus dan met-estrus.....	45
Gambar 2.8 Tiga bentuk derivat estrogen.....	49
Gambar 2.9. Struktur Estradiol.....	52
Gambar 2.10. Dua cara pembentukan estrogen.....	55
Gambar 5.1. Irisan melintang ovarium yang memperlihatkan perkembangan follikel primer.....	89
Gambar 5.2. Irisan melintang ovarium yang memperlihatkan perkembangan follikel sekunder.....	89
Gambar 5.3. Irisan melintang ovarium yang memperlihatkan perkembangan follikel tertier.....	90

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus adalah suatu keadaan dimana terdapat kadar gula yang berlebihan dalam peredaran darah dan ini terjadi karena kekurangan suatu hormon yang disebut insulin. Diabetes mellitus ini disebabkan oleh penurunan insulin oleh sel-sel beta pulau Langerhans. Biasanya dibagi dalam dua jenis berbeda yakni *diabetes juvenilis*, yang biasanya tetapi tak selalu, dimulai mendadak pada awal kehidupan dan *diabetes dengan awitan maturitas*, yang dimulai di usia lanjut dan terutama pada orang kegemukan.

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang dan disfungsi beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah, yang menimbulkan berbagai macam komplikasi, antara lain aterosklerosis, neuropati, gagal ginjal, dan retinopati. Selain itu beberapa faktor risiko turut berperan dalam kejadian diabetes mellitus, gangguan metabolisme lemak, riwayat keturunan diabetes mellitus, riwayat keguguran berulang, melahirkan anak dengan berat badan lebih dari 4 kg. Sedikitnya setengah dari populasi penderita diabetes lanjut usia tidak mengetahui kalau mereka menderita diabetes karena hal itu dianggap merupakan perubahan fisiologis yang

berhubungan dengan penambahan usia. Diabetes melitus pada lanjut usia umumnya adalah diabetes tipe yang tidak tergantung insulin (NIDDM). Prevalensi diabetes melitus makin meningkat pada lanjut usia (*American Diabetes Association, 2008*)

Saat ini di Indonesia, penderita Diabetes mellitus masuk ke empat besar negara yang terbanyak. Negara urutan pertama penderita Diabetes mellitus adalah India, kedua China, ketiga Amerika Serikat (AS) dan keempat Indonesia. Jumlah penderita Diabetes mellitus di Indonesiasejak tahun 2000 meningkat dan pada tahun 2030 diperkirakan mencapai 21,3 juta orang. "Pada tahun 2000 jumlah penderita Diabetes mellitus di Indonesia mencapai 8,4 juta orang. Jumlah itu terus meningkat dan pada 2030 diperkirakan mencapai 21,3 juta orang," kata pakar ilmu kesehatan dari Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yunani Setyandrian, saat ini diperkirakan 250 juta orang di dunia menderita diabetes, angka ini akan terus bertambah dengan jumlah terbanyak, sekitar tiga perempatnya berada di negaraberkembang.

Berdasarkan hasil survei tahun 2003, prevalensi diabetes melitus di perkotaan mencapai 14,7 persen dan di pedesaan hanya 7,2 persen. Diabetes mellitus kini menjadi ancaman yang serius bagi manusia dan telah menjadi penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia. Meningkatnya prevalensi diabetes melitus di beberapa negara berkembang akibat peningkatan kemakmuran di negara yang bersangkutan dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain peningkatan pendapatan perkapita dan perubahan gaya hidup terutama di kota besar menyebabkan peningkatan prevalensi

penyakit degeneratif. Jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia terus meningkat dimana saat ini diperkirakan sekitar 5 juta lebih penduduk Indonesia atau berarti 1 dari 40 penduduk Indonesia menderita diabetes. Pilar utama pengelolaan Diabetes Melitus adalah perencanaan makan, latihan jasmani, obat berkhasiat hipoglikemik dan penyuluhan. Oleh karena itu berhasil tidaknya pengelolaan Diabetes Mellitus sangat tergantung dari pasien itu sendiri, dalam mengubah perilakunya, sehingga pasien dapat mengendalikan kondisi penyakitnya dengan menjaga agar kadar glukosa darahnya dapat tetap terkendali (WHO, 2006).

Radikal bebas dan Diabetes mellitus merupakan hubungan sebab akibat. Diabetes mellitus yang tidak teregulasi baik merupakan suatu keadaan stress oksidatif, dimana radikal bebas yang berlebihan dalam jangka yang akan mempercepat proses terjadinya aterosklerosis. Sebaliknya terdapat pula hipotesis tentang patogenesis diabetes mellitus akibat radikal bebas yang merusak sel-sel beta pankreas (Syafiril, 2011).

Faktor *intake* makanan dengan tanpa disadari ikut menyertakan radikal bebas masuk ke dalam tubuh. Jumlah radikal bebas yang turut masuk ke dalam tubuh lambat laun terakumulasi dan dapat merusak sel-sel, khususnya sel beta pankreas. Kerusakan sel-sel beta pankreas selanjutnya akan mengakibatkan penurunan hormon insulin sehingga kadar glukosa di dalam tubuh akan meningkat karena seluruh glukosa yang dikonsumsi tubuh tidak dapat diproses secara sempurna. Oleh karena itu, penting dipahami dan

diaplikasikan upaya-upaya untuk mencegah atau menekan tingginya radikal bebas pada penderita diabetes mellitus (Ganong, 1995)

Pada diabetes mellitus meningkatkan radikal bebas sehingga akan merusak jaringan termasuk pada organ reproduksi. Ovarium merupakan organ reproduksi primer yang mempunyai fungsi sebagai kelenjar eksokrin yaitu penghasil ovum dan sebagai endokrin yaitu penghasil hormon. Bila radikal bebas meningkat akan mempengaruhi hipofise pada follicle stimulating hormone (FSH) yang dihasilkan oleh kelenjar hipofise anterior. Sementara hipofise mengeluarkan sekresinya setelah distimulasi oleh gonadotropin releasing hormone (GnRH) yang dihasilkan oleh hipotalamus. Perubahan ovarium selama siklus seksual bergantung seluruhnya pada hormon gonadotropin yaitu FSH dan LH (luteinizing hormone). FSH diperlukan untuk pertumbuhan dan pematangan follikel (Guyton, 1995)

Pada penanggulangan diabetes, obat merupakan pelengkap dari diet. Obat diberikan bila pengaturan diet secara maksimal tidak berkhasiat mengendalikan kadar gula darah. Obat antidiabetes oral akan berguna untuk penderita yang alergi terhadap insulin atau yang tidak menggunakan suntikan insulin. Penggunaannya harus dipahami, agar ada kesesuaian dosis dengan indikasinya, supaya menimbulkan hipoglikemia. Karena obat antidiabetes oral kebanyakan memberikan efek samping yang tidak diinginkan, seperti timbulnya hipoglikemia, mual, rasa tidak enak di perut dan anoreksia, maka para ahli mengembangkan sistem pengobatan tradisional untuk diabetes mellitus yang relatif aman (Agoes, 1991).

Pada penderita Diabetes mellitus ini sangat diperlukan suatu antioksidan. Dalam hal ini buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) memiliki komponen aktif yang dapat mengikat radikal bebas dan dikatakan sebagai sumber antioksidan (Rebecca, 2005). Antioksidan adalah substansi yang menetralkan radikal bebas karena senyawa-senyawa tersebut mengorbankan dirinya agar teroksidasi sehingga sel-sel yang lainnya dapat terhindar dari radikal bebas ataupun melindungi sel dari efek berbahaya radikal bebas oksigen reaktif, jika hal itu berkenaan dengan penyakit dimana radikal bebas itu sendiri dapat berasal dari hasil metabolisme tubuh ataupun faktor eksternal lainnya (Rahmawati, 2009).

Ada dua cara dalam mendapatkan antioksidan yaitu antioksidan eksogen dan antioksidan endogen. Antioksidan eksogen yang berasal dari luar tubuh didapatkan melalui makanan dan minuman yang mengandung vitamin C, E atau betakaroten. Antioksidan endogen yang berasal dari dalam tubuh didapatkan melalui *enzim superoksida dismutase (SOD)*, *glutation peroksidase (GSH Px)*, peroksidasi dan katalase yang diproduksi oleh tubuh sebagai antioksidan. Buah naga memiliki kandungan total padatan terlarut yang kaya asam organik, protein dan beberapa mineral (Rebecca, 2010). Selain itu, buah naga juga mengandung senyawa fitokimia seperti flavonoid, fenolik dan betasianin (Jaafar, 2009).

Khasiat buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) antara lain sebagai penurun kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus, dengan cara mengkonsumsi satu buah naga merah (250 gram) setiap pagi dan sore selama



delapan hari berturut-turut akan menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes. Selama mengonsumsi buah naga hendaknya penderita berhenti mengonsumsi nasi, karena nasi merupakan sumber gula pada penderita diabetes. Buah ini baik untuk kesehatan dan dapat memenuhi kebutuhan tubuh akan zat gizi sehari-hari. Penelitian yang telah dilakukan terhadap buah ini antara lain adalah pengaruh pemberian buah naga merah (*H. polyrhizus*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan. Dilaporkan bahwa pemberian buah naga daging merah mempunyai efek hipoglikemik (Feranose, 2010).

Buah naga merah mempunyai peran penting sebagai agen kesuburan karena mengandung antioksidan. Beberapa kandungan buah naga merah seperti vitamin C 8 – 9 mg, lycopene 3,2 – 3,4 mg, vitamin E 0,15 – 0,62 mg, betakaroten 0,005 – 0,012 mg merupakan sumber antioksidan yang berguna sebagai penangkal radikal bebas (Hardjadinata, 2002).

Kandungan vitamin C yang cukup tinggi dalam buah naga merah merupakan antioksidan terbaik karena vitamin C memiliki kemampuan untuk menangkap radikal bebas dan menetralkannya sebelum merusak dalam tubuh. Vitamin C juga larut dalam air sehingga ia dapat menjangkau ke seluruh sel yang ada di dalamnya (Frei, 1994). Lycopene merupakan senyawa karotenoid yang terdapat pada sayur-sayuran maupun buah-buahan yang berwarna kekuningan. Beberapa studi *in vitro* menemukan bahwa lycopene memiliki aktivitas antioksidasi yang paten (Levy et al, 1995)

Penelitian yang telah dilakukan terhadap buah ini antara lain adalah pengaruh pemberian buah naga merah (*H. polyrhizus*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan. Dilaporkan bahwa pemberian buah naga daging merah mempunyai efek hipoglikemik (Feranose, 2010).

Berdasarkan hal tersebut maka peneliti tertarik untuk meneliti mengenai Pengaruh Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Terhadap Kadar Hormon Estradiol dan Perkembangan Follikel pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) betina Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Aloksan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan di atas maka dapat diambil rumusan masalah sebagai berikut :

- 1.2.1. Apakah ada pengaruh ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) terhadap kadar hormon estradiol pada tikus putih (*Rattus Novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan?
- 1.2.2. Apakah ada pengaruh ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polirhizus*) terhadap perkembangan follikel primer pada tikus putih (*Rattus Novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan?
- 1.2.3. Apakah ada pengaruh ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polirhizus*) terhadap perkembangan follikel sekunder pada tikus

putih (*Rattus Novergicus*)betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan?

1.2.4. Apakah ada pengaruh ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polirhizus*) terhadap perkembangan follikel tertier pada tikus putih (*Rattus Novergicus*)betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan?

### **1.3 Tujuan penelitian**

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) terhadap kadar hormon estradiol dan perkembangan follikel pada tikus putih(*Rattus Novergicus*)betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui pengaruh ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) terhadap kadar hormon estradiol pada tikus putih(*Rattus Novergicus*)betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

1.3.2.2. Mengetahui pengaruh ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polirhizus*) terhadap perkembangan follikel primer pada tikus putih(*Rattus Novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

1.3.2.3. Mengetahui pengaruh ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polirhizus*) terhadap perkembangan follikel sekunder pada tikus putih (*Rattus Novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

1.3.2.4. Mengetahui pengaruh ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polirhizus*) terhadap perkembangan follikel tertier pada tikus putih (*Rattus Novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### 1.4.1. Untuk Pengembangan Ilmu

Penelitian ini dapat menyumbang informasi dan pengetahuan mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah naga yang mengandung antioksidan yang terbaik dalam perbaikan kadar hormon estradiol dan perkembangan follikel pada tikus putih diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

##### 1.4.2. Untuk Kepentingan Masyarakat

Diharapkan dapat memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak buah naga merah dalam menurunkan kadar glukosa darah pada diabetes mellitus.

#### 1.4.3. Untuk Akademik

Sebagai ilmu terapan dan literatur untuk digunakan secara ilmiah tentang kandungan buah naga merah (*hylocereus Pylorhizus*) serta pengaruh yang dapat dilihat secara biomedik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sejarah Penyakit Diabetes Mellitus**

Pada tahun 1552 sebelum masehi, di Mesir dikenal penyakit yang ditandai dengan sering kencing dan dalam jumlah yang banyak ( yang disebut : Poliuria ), dan penurunan berat badan yang cepat tanpa disertai rasa nyeri. Kemudian pada tahun 400 sebelum masehi, penulis India sushratha menamakan penyakit tersebut : penyakit kencing madu (*honey urine disease*). Akhirnya, Aretaeus pada tahun 200 sebelum masehi adalah orang yang pertama kali memberi nama : Diabetes, berarti “mengalir terus” dan Mellitus berarti “manis”. Disebut Diabetes, karena selalu minum dan dalam jumlah banyak (Polidipsia), yang kemudian “mengalir” terus berupa air seni (urine) disebut Mellitus karena air seni penderita ini mengandung gula (manis) (Tjokroprawiro, 1988).

Persia pada abad pertengahan, Ibnu Sina (980-1037) memberikan *account* rinci tentang diabetes mellitus di "*The Canon of Medicine*", "menggambarkan nafsu makan abnormal dan runtuhnya fungsi seksual dan ia mendokumentasikan rasa manis dari urin diabetes." Seperti Aretaeus sebelum dia, Ibnu Sina mengakui diabetes primer dan sekunder. Dia juga menjelaskan gangren diabetes dan diabetes yang diobati dengan menggunakan campuran lupin, Trigonella (fenugreek), dan biji zedoary yang menghasilkan cukup mengurangi ekskresi gula, pengobatan yang

masih diresepkan di zaman modern. Ibnu Sina juga "menjelaskan diabetes insipidus sangat tepat untuk pertama kalinya", meskipun kemudian Johann Peter Frank (1745-1821) yang pertama kali membedakan antara diabetes melitus dan diabetes insipidus(Tjokroprawiro, 1988)

Meskipun diabetes telah dikenal sejak jaman dahulu dan perawatan dari berbagai keberhasilan telah dikenal di berbagai daerah sejak Abad Pertengahan dan dalam legenda lebih lama, patogenesis diabetes hanya dipahami eksperimental sejak sekitar tahun 1900. Penemuan peran pankreas pada diabetes umumnya dianggap berasal dari Joseph von Mering dan Oskar Minkowski, yang pada 1889 menemukan bahwa anjing yang pankreas telah dihapus dikembangkan semua tanda dan gejala diabetes akan meninggal tak lama sesudahnya. Pada tahun 1910, Sir Edward Albert Sharpey-Schafer menyarankan bahwa orang dengan diabetes kekurangan dalam kimia tunggal yang biasanya diproduksi oleh pankreas. Ia mengusulkan pemanggilan ini substansi "insulin", dari bahasa Latin *insula*", yang berarti pulau , mengacu pada memproduksi insulin pulau Langerhans di pankreas. Peran endokrin dari pankreas dalam metabolisme dan memang adanya insulin, tidak lebih diperjelas sampai 1921, ketika Sir Frederick Banting dan Charles Hibah Herbert Terbaik mengulangi pekerjaan Von Mering dan Minkowski dan lebih lanjut menunjukkan bahwa mereka bisa membalikkan diinduksi diabetes pada anjing dengan memberikan sebuah ekstrak dari pulau Langerhans pankreas anjing sehat (Tjokroprawiro, 1988).

### **2.1.1. Definisi**

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu sindrom metabolik yang terjadi ketika pankreas tidak dapat menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan dengan efektif. Menurut *American Diabetes Assosiation* (2008), Diabetes Mellitus adalah suatu sindrom metabolik dimana tubuh tidak dapat menghasilkan atau menggunakan insulin secara normal.

Menurut kriteria WHO (1999), kadar glukosa normal darah vena pada waktu puasa tidak melebihi 126 mg/dl dan 2 jam sesudah beban glukosa oral 75 gr tidak melebihi 200 mg/dl. Apabila hormon insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas tidak memadai untuk mengubah glukosa menjadi sumber energi bagi sel, maka glukosa tersebut akan tetap berada dalam darah dan kadar glukosa dalam darah akan meningkat sehingga timbullah DM.

### **2.1.2. Distribusi dan Frekuensi**

Penyakit gula atau Diabetes Mellitus dapat diderita oleh semua orang. Penyakit ini tidak dapat disembuhkan, namun dapat dicegah. Diabetes mellitus disebabkan oleh gangguan metabolisme yang berhubungan dengan hormon insulin. Pada tahun 2003 WHO menyatakan 194 juta jiwa atau 5,1% dari 3,8 miliar penduduk dunia usia 20-79 tahun menderita DM dan tahun 2007 mengalami peningkatan menjadi 7,3%. 4,17 Pada negara berkembang DM cenderung diderita oleh penduduk usia 45 -



64 tahun, sedangkan pada negara maju penderita DM cenderung diderita oleh penduduk usia di atas 64 tahun. Pada tahun 2000 lima negara dengan jumlah penderita DM terbanyak pada kelompok umur 20 - 79 tahun adalah India (31,7 juta), Cina (20,8 juta), Amerika (17,7 juta), Indonesia (8,4 juta) dan Jepang (6,8 juta). Namun pada tahun 2007, pada kelompok umur yang sama terjadi perubahan urutan lima negara dengan jumlah penderita DM terbanyak yaitu India (40,9 juta), diikuti oleh Cina (39,8 juta), Amerika (19,2 juta), Rusia (9,6 juta) dan Jerman (7,4 juta).

Pada tahun 2000 terdapat 2,9 juta kematian akibat DM di dunia, dimana 1,4 juta kematian terjadi pada pria dan selebihnya 1,5 juta pada wanita. Dari jumlah kematian ini, 1 juta kematian terjadi di negara maju dan 1,9 juta kematian terjadi di negara berkembang.

Berdasarkan SKRT tahun 1995 Indonesia menempati urutan ketujuh sebagai negara dengan jumlah penderita DM terbanyak, yaitu sekitar 4,5 juta orang. Pada tahun 2000 Indonesia menempati urutan ke-4 dengan 8,4 juta penderita diabetes. Tahun 2005 terdapat 12,4 juta penderita DM di Indonesia.

Hasil penelitian Ditjen Yanmed Depkes RI pada tahun 2002 diperoleh data bahwa DM berada di urutan keenam dengan PMR sebesar 3,0% dari 10 penyakit utama yang ada di rumah sakit yang menjadi penyebab utama kematian. Dan penelitian Ditjen Yanmed Depkes pada tahun 2005 menyatakan bahwa DM menjadi penyebab kematian tertinggi

pada pasien rawat inap akibat penyakit metabolik yaitu sebanyak 42.000 kasus dengan 3.316 kematian (CFR 7.9%).

Berdasarkan survei lokal, prevalensi DM di Kota Depok pada tahun 2001 mencapai 12,8%, sementara di Pulau Bali pada tahun 2004 mencapai angka 7,2%. Pada tahun 2005 di DKI Jakarta telah dilakukan survei dan diperoleh prevalensi DM sebesar 12,4%.

### **2.1.3 Patofisiologi**

Pankreas yang disebut kelenjar ludah perut adalah kelenjar penghasil insulin yang terletak di belakang lambung. Di dalamnya terdapat kumpulan sel yang berbentuk seperti pulau pada peta, karena itu disebut pulau-pulau Langerhans yang berisi sel beta yang mengeluarkan hormone insulin yang sangat berperan dalam mengatur kadar glukosa darah (Baradero,2009)

Insulin yang dikeluarkan oleh sel beta tadi dapat diibaratkan sebagai anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa ke dalam sel, untuk kemudian di dalam sel glukosa tersebut dimetabolisasikan menjadi tenaga. Bila insulin tidak ada, maka glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel dengan akibat kadar glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel dengan akibat kadar glukosa dalam darah meningkat. Keadaan inilah yang terjadi pada diabetes mellitus tipe 1 (Subekti,2009)

Pada keadaan diabetes mellitus tipe 2, jumlah insulin bisa normal, bahkan lebih banyak, tetapi jumlah reseptor (penangkap) insulin di permukaan sel kurang. Reseptor insulin ini dapat diibaratkan sebagai lubang kunci pintu masuk ke dalam sel. Pada keadaan DM tipe 2, jumlah lubang kuncinya kurang, sehingga meskipun anak kuncinya (insulin) banyak, tetapi karena lubang kuncinya (reseptor) kurang, maka glukosa yang masuk ke dalam sel sedikit, sehingga sel kekurangan bahan bakar (glukosa) dan kadar glukosa dalam darah meningkat. Dengan demikian keadaan ini sama dengan keadaan DM tipe 1, bedanya adalah pada DM tipe 2 disamping kadar glukosa tinggi, kadar insulin juga tinggi atau normal. Pada DM tipe 2 juga bisa ditemukan jumlah insulin cukup atau lebih tetapi kualitasnya kurang baik, sehingga gagal membawa glukosa masuk ke dalam sel. Di samping penyebab di atas, DM juga bisa terjadi akibat gangguan transport glukosa di dalam sel sehingga gagal digunakan sebagai bahan bakar untuk metabolisme energi (Subekti,2009)

Sebagian besar patologi diabetes mellitus dapat dikaitkan dengan satu dari tiga efek utama kekurangan insulin sebagai berikut:

1. Pengurangan penggunaan glukosa oleh sel-sel tubuh, dengan akibat peningkatan konsentrasi glukosa darah setinggi 300 sampai 1200 mg, per 100 ml.
2. Peningkatan nyata mobilisasi lemak dari daerah–daerah penyimpanan lemak, menyebabkan kelainan metabolisme lemak maupun pengendapan lipid pada dinding vaskular yang mengakibatkan aterosklerosis.

### 3. Pengurangan protein dalam jaringan tubuh (Guyton, 1995)

#### 2.1.4 Klasifikasi diabetes mellitus

##### 1. Diabetes Tipe 1

DM tipe 1 atau yang dulu dikenal dengan nama Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), terjadi karena kerusakan sel b pankreas (reaksi autoimun). Bila kerusakan sel beta telah mencapai 80 -- 90% maka gejala DM mulai muncul. Perusakan sel beta ini lebih cepat terjadi pada anak-anak daripada dewasa. Sebagian besar penderita DM tipe 1 mempunyai antibodi yang menunjukkan adanya proses autoimun dan sebagian kecil tidak terjadi proses autoimun. Kondisi ini digolongkan sebagai tipe 1 idiopatik. Sebagian besar (75%) kasus terjadi sebelum usia 30 tahun, tetapi usia tidak termasuk kriteria untuk klasifikasi.

##### 2. Diabetes Tipe 2

DM tipe 2 merupakan 90% dari kasus DM yang dulu dikenal sebagai non insulin dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). Pada diabetes ini terjadi penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (insulin resistance) dan disfungsi sel beta. Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi insulin resisten. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Gejala minimal dan kegemukan sering berhubungan dengan kondisi ini, yang umumnya terjadi pada usia > 40 tahun. Kadar insulin bisa normal, rendah, maupun tinggi, sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian insulin.

### 3. Diabetes Dalam Kehamilan

DM dan kehamilan (Gestational Diabetes Mellitus - GDM) adalah kehamilan normal yang disertai dengan peningkatan insulin resistan (ibu hamil gagal mempertahankan euglycemia). Faktor risiko GDM: riwayat keluarga DM, kegemukan dan glikosuria. GDM ini meningkatkan morbiditas neonatus, misalnya hipoglikemia, ikterus, polisitemia dan makrosomia. Hal ini terjadi karena bayi dari ibu GDM mensekresi insulin lebih besar sehingga merangsang pertumbuhan bayi dan makrosomia. Frekuensi GDM kira-kira 3 -5% dan para ibu tersebut meningkat risikonya untuk menjadi DM di masa mendatang.

### 4. Diabetes Tipe Lain

Subkelas DM dimana individu mengalami hiperglikemia akibat kelainan spesifik (kelainan genetik fungsi sel beta), endokrinopati (penyakit Cushing's, akromegali), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (dilantin), penggunaan obat yang mengganggu kerja insulin (b-adrenergik), dan infeksi / sindroma genetik (*Down's, Klinefelter's*).

#### 2.1.5 Gejala Diabetes Mellitus

Penyakit diabetes mellitus ditandai *poliuria* (banyak berkemih), *polidipsia* (banyak minum), dan *polifagia* (banyak makan), walaupun banyak makan tetapi berat tubuh menurun, hiperglikemia, glikosuria, ketosis dan asidosis (Ganong,1998).

Komplikasi-komplikasi pada diabetes mellitus dapat dibagi menjadi : 1) komplikasi metabolit akut, seperti ketoasidosis diabetik dan hiperglikemia, hiperosmolaritas (Silnernagl dan Lang, 2006); 2) komplikasi vascular jangka panjang, melibatkan pembuluh-pembuluh kecil (mikroangiopati), dan pembuluh-pembuluh sedang dan besar (makroangiopati). Mikroangiopati merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dan arterola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati diabetik), otot-otot dan kulit. Makroangiopati diabetik mempunyai gambaran histopatologi berupa aterosklerosis (Price and Wilson, 1995).

Gejala lainnya adalah berupa impotensi, infeksi stafilokok pada kulit dan keluhan *claudicatio* ditungkai yang berciri kejang-kejang sangat nyeri di betis setelah berjalan beberapa meter. Infark jantung dapat juga terjadi akibat dinding arteri timbul benjolan-benjolan yang mengganggu sirkulasi darah (Tjay dan Rahardja, 2002).

#### 2.1.6 Kriteria diagnostik diabetes melitus

Adapun kriteria diagnostik diabetes mellitus dan gangguan toleransi glukosa meliputi:

- Kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena) 200 mg/dl atau
- Kadar glukosa darah puasa (plasma vena) 126 mg/dl atau
- Kadar glukosa plasma 200 mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram pada tes toleransi glukosa oral (TTGO).

Diabetes melitus yang tidak terkontrol ditandai dengan kondisi kadar glukosa darah puasa 126 mg/dl, glukosa darah 2 jam 180 mg/dl, *kolesterol total* 240 mg/dl, *trigliserida* 200 mg/dl, *kolesterol LDL* 130 mg/dl, *A1C* > 8 %, *IMT* > 25 dan tekanan darah > 140/90 mmHg<sup>10</sup> (PERKENI, 2002)

## 2.2 Radikal bebas

Radikal bebas adalah merupakan atom atau gugus atom apa saja yang memiliki satu atau lebih elektron tak berpasangan. Karena jumlah elektron ganjil, maka tidak semua elektron dapat berpasangan sehingga bersifat sangat reaktif. Jika jumlahnya sedikit, radikal bebas dapat dinetralkan oleh sistem enzimatik tubuh, namun jika berlebih akan memicu efek patologis. Radikal bebas merupakan agen pengoksidasi kuat yang dapat merusak sistem pertahanan tubuh dengan akibat kerusakan sel dan penuaan dini karena elektron yang tidak berpasangan selalu mencari pasangan elektron dalam makromolekul biologi, Protein lipida dan DNA dari sel manusia yang sehat merupakan sumber pasangan elektron yang baik (Winarsih, 2007)

Kondisi oksidasi dapat menyebabkan kerusakan protein dan DNA, kanker, penuaan, dan penyakit lainnya. Komponen kimia yang berperan sebagai antioksidan adalah senyawa golongan fenolik dan polifenolik. Senyawa-senyawa golongan tersebut banyak terdapat di alam, terutama pada tumbuh-tumbuhan, dan memiliki kemampuan untuk menangkap radikal bebas (Adminfiled, 2013).

### 2.2.1. Sifat-sifat radikal bebas

Perusakan sel oleh radikal bebas reaktif didahului oleh kerusakan membran sel dengan rangkaian proses sebagai berikut :

1. Terjadi ikatan kovalen antara radikal bebas dengan komponen membran (enzim-enzim membran, komponen karbohidrat membran plasma), sehingga terjadi perubahan struktur dan fungsi reseptor.
2. Oksidasi gugus tiol pada komponen membran oleh radikal bebas yang menyebabkan proses transport lintas membran terganggu.
3. Reaksi peroksidasi lipid dan kolesterol membran yang mengandung asam lemak tak jenuh majemuk (PUFA = Poly Unsaturated Fatty Acid). Hasil peroksidasi lipid membran oleh radikal bebas berefek langsung terhadap kerusakan membran sel, antara lain dengan mengubah fluiditas, cross-linking, struktur dan fungsi membran serta menyebabkan kematian sel.

Dalam keadaan normal tubuh kita mempunyai mekanisme pertahanan terhadap radikal bebas. Kerusakan sel akibat radikal bebas baru dapat terjadi apabila kemampuan mekanisme pertahanan tubuh menurun (Adminfiled, 2013).

### 2.2.2 Reaksi pembentukan radikal bebas

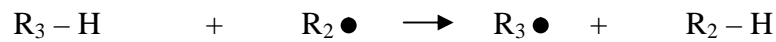
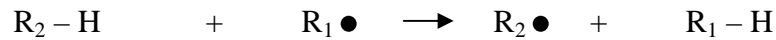
Seluruh reaksi radikal bebas dapat dijabarkan menjadi 3 tahap, yaitu :

1. Inisiasi

Pada tahap ini dengan adanya oksigen bebas akan terjadi pengambilan atom H dari *poly unsaturated fatty acid* ( PUFA ) yang terdapat pada membran sel sehingga menyebabkan kerusakan pada sel.

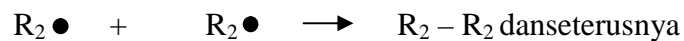
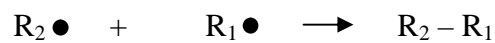
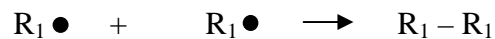


## 2. Propagasi



Hasil dari reaksi ini akan menjadi inisiator baru untuk bereaksi dengan PUFA yang lain sehingga menghasilkan produk radikal baru.

## 3. Terminasi



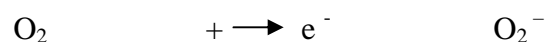
(Suryohandono, 2000)

Tahap ini mengkombinasikan dua radikal menjadi suatu produk non radikal. Derajat peroksidasi lipid dapat ditunjukkan dengan kadar MDA yang merupakan produk akhir dari peroksidasi PUFA (Murray et al, 2000).

## 2.2.3 Senyawa oksigen reaktif

Oksigen yang terlibat dalam berbagai proses patologis sebagian besar justru berasal dari proses biologis alami dan melibatkan senyawa yang disebut dengan senyawa oksigen reaktif (*reactive oxygen compound*), yang dalam bentuk seperti radikal hidroksil ( $\cdot OH$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), dan ion hipoklorit ( $ClO^-$ ) (Suryohandono, 2000).

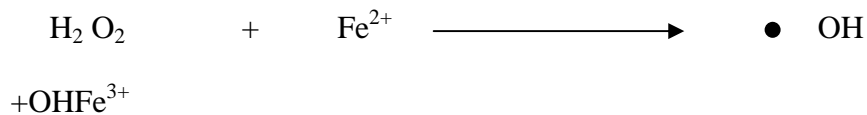
Oksigen kalau mendapat tambahan elektron (mengalami reduksi) akan menghasilkan radikal ion superoksida.



Senyawa radikal ini merupakan radikal bebas yang lemah. Dalam keadaan normal, sekitar 1 – 3 % dari oksigen yang kita pakai digunakan untuk membentuk superoksida. Ion superoksida dengan bantuan superoksida dismutase akan diubah menjadi hidrogen peroksida.

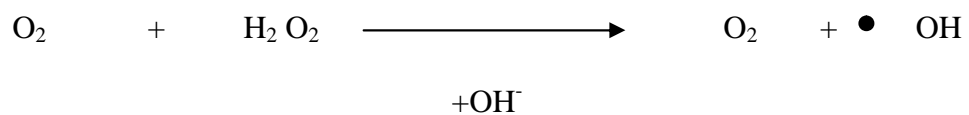


Hidrogen peroksida merupakan senyawa yang penting karena senyawa ini dapat terurai dengan mudah, khususnya kalau terdapat ion metal transisi sehingga terbentuk radikal hidroksil, radikal jenis ini paling reaktif dan paling merusak.



( Reaksi Fenton )

Reaksi antara Fe dengan  $\text{H}_2\text{O}_2$  yang menghasilkan radikal hidroksil, disebut dengan reaksi fenton. Keberadaan senyawa oksigen reaktif bersamaan dengan  $\text{H}_2\text{O}_2$  juga menghasilkan radikal hidroksil melalui reaksi Haber Weiss, yang memerlukan  $\text{Fe}^{3+}$  dan  $\text{Cu}^{2+}$  ( $\text{Cu}^{2+}$ )



(Reaksi Haber – Weiss)(Suryohandono, 2000)

#### 2.2.4 Dampak negatif senyawa oksigen reaktif

Senyawa – senyawa oksigen reaktif semuanya merupakan oksidan yang kuat, walaupun derajat kekuatannya berbeda – beda. Di antara senyawa oksigen reaktif, radikal hidroksil merupakan senyawa yang paling berbahaya karena rekatifitasnya sangat tinggi. Radikal hiroksil dapat merusak tiga jenis senyawa yang penting untuk mempertahankan integritas sel, yaitu :

1. Asam lemak, khususnya asam lemak tak jenuh yang merupakan komponen penting fosfolipid penyusun membran sel.

Komponen terpenting membran sel adalah fosfolipid, glikolipid, dan kolesterol. Dua komponen pertama mengandung asam lemak tak jenuh. Asam lemak tak jenuh ini ( asam – asam linoleat, linoleat, dan arakidonat ) sangat rawan serangan– serangan radikal, terutama radikal hidroksil. Radikal hidroksil dapat menimbulkan reaksi rantai yang dikenal dengan nama peroksidasi lipid.

Akibat akhir dari rantai reaksi ini adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel, antara lain berbagai macam aldehida, seperti *malondialdehida* ( MDA ), 9 – hidroksi – noneal serta bermacam – macam hidrokarbon, seperti etana (  $C_2 H_6$  ) dan pentane (  $C_5 H_{12}$  ). Dapat pula terjadi ikatan silang ( *cross – linking* ) antara dua rantai asam lemak atau antara asam lemak dan rantai

peptida yang timbul karena reaksi dua radikal. Semuanya itu menyebabkan kerusakan parah membran sel sehingga membahayakan kehidupan sel.

2. DNA, yang merupakan perangkat genetik sel.

Radikal bebas dapat menimbulkan berbagai perubahan pada DNA, antara lain berupa : hidrosilasi timin dan sitosin, pembukaan inti purin dan pirimidin, serta terputusnya rantai fosfodiester DNA. Bila kerusakan tidak terlalu parah, maka masih bisa diperbaiki oleh system perbaikan DNA ( DNA repair system ). Namun apabila kerusakan terlalu parah, misalnya rantai DNA terputus – putus di berbagai tempat, maka kerusakan itu tidak dapat diperbaiki dan replikasi sel akan terganggu. Susahnya, perbaikan DNA ini justru sering menimbulkan mutasi, karena dalam perbaikan DNA, system perbaikan DNA cenderung membuat kesalahan ( *error prone* ), dan apabila mutasi ini mengenai gen – gen tertentu, maka mutasi tersebut dapat menimbulkan kanker.

3. Protein yang memegang peranan penting seperti enzim, reseptor, antibodi, dan pembentuk matrik serta sitoskeleton.

Radikal bebas dapat merusak protein karena dapat mengadakan reaksi dengan asam – asam amino yang menyusun protein. Di antara asam – asam amino penyusun protein yang paling rawan adalah sistein. Sistein mengandung gugusan sulfhidril ( SH ) dan justru gugusan inilah yang paling peka terhadap serangan radikal bebas seperti radikal hidroksil.

Pembentukan ikatan disulfida ( -S-S- ) menimbulkan ikatan intra atau antara molekul sehingga protein kehilangan fungsi biologisnya, misalnya enzim kehilangan aktifitasnya. ( Suryahandono, 2000 ).

### **2.3 Antioksidan**

Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektrolit yg dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas yg dapat menimbulkan stres oksidatif (Rahmawati, 2009).

Keseimbangan oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan berfungsinya sistem imunitas tubuh. Komponen terbesar yang menyusun membran sel adalah senyawa asam lemak tak jenuh, yang diketahui sangat sensitif terhadap perubahan keseimbangan oksidan – antioksidan. Kerusakan oksidatif terjadi sebagai akibat rendahnya antioksidan dalam tubuh sehingga tidak dapat mengimbangi reaktivitas senyawa oksidan (Winarsi, 2007).

Berdasarkan mekanisme kerja, antioksidan digolongkan menjadi 3 kelompok yaitu :

#### **2.3.1. Antioksidan Primer (Antioksidan endogen)**

Antioksidan primer disebut juga antioksidan enzimatis. Suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan primer, apabila dapat memberikan atom hidrogen secara cepat kepada senyawa radikal, kemudian radikal antioksidan yang terbentuk segera berubah menjadi senyawa yang lebih

stabil. Yang termasuk antioksidan primer adalah enzim superoksida (SOD), katalase dan glutathion peroksidase (GSH-Px). Enzim – enzim tersebut menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai (polimerisasi) kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil.

### 2.3.2. Antioksidan Sekunder (Antioksidan eksogen)

Antioksidan eksogen atau antioksidan non enzimatis ini juga disebut sistem pertahanan preventif. Antioksidan ini dapat berupa komponen nutrisi dan non nutrisi dari sayuran dan buah – buahan.

Cara kerja antioksidan non enzimatis dengan memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya. Akibatnya radikal bebas tidak akan bereaksi dengan komponen seluler (Lampe, 1999 dalam Winarsi, 2007). Menurut Soewoto (2001) dan Lampe (1999), antioksidan sekunder meliputi vitamin E, vitamin C,  $\beta$ -karoten, flavonoid, asam urat, bilirubin dan albumin (Winarsi, 2007)

### 2.3.3. Antioksidan Tersier

Kelompok antioksidan tersier meliputi sistem enzim *DNA-repair* dan metionin sulfoksida reduktase. Enzim – enzim ini berfungsi dalam perbaikan biomolekuleryang rusak akibat reaktivitas radikal bebas.

Akumulasi timbal yang meningkat dapat mempengaruhi fungsi enzim antioksidan *Superoxidase dismutase* (SOD), *Katalase* dan *Gluthathione peroxidase* (GPX) karena enzim – enzim tersebut merupakan kelompok sulfhidril, yang sangat rentan terhadap keberadaan timbal.

Selenium sangat dibutuhkan dalam aktivitas Gluthation peroxidase (GPX), tetapi timbal membentuk ikatan kompleks dengan selenium sehingga menurunkan aktivitas enzim GPX. Superoksida dismutase (SOD) membutuhkan Zn dan Tembaga (Cu) sebagai kofaktor enzim dalam aktivitasnya. Ion Cu berperan dalam reaksi oksidasi sedangkan ion Zn berfungsi menstabilkan enzim. Kedua ion logam ini kemudian digantikan oleh timbal sehingga menurunkan aktivitas enzim SOD. Sifat inhibitor dari timbal pada berbagai enzim mengganggu aktivitas antioksidan dari sel dan mengubah sel lebih mudah diserang oksidan (Myloic,*et al*, 2000).

#### **2.4. Buah naga**

Buah naga termasuk pendatang baru yang cukup populer. Hal ini dapat disebabkan oleh penampilannya yang eksotik, rasanya yang manis menyegarkan dan manfaat kesehatan yang dikandungnya.

Buah naga dalam bahasa inggris disebut pitaya. Buah ini berasal dari Meksiko, Amerika Tengah dan Amerika Selatan, namun sekarang dibudidayakan di negara – negara Asia, seperti Taiwan, Vietnam, Filipina dan Malaysia. Buah ini juga dapat ditemui di Okinawa, Israel, Australia Utara dan Tiongkok Selatan (Anonim, 2008).

Nama buah naga atau *dragon fruit* muncul karena buah ini memiliki warna merah menyala dan memiliki kulit dengan sirip hijau yang serupa dengan sosok naga dalam imajinasi cina. Dahulu masyarakat cina kuno sering menyajikan buah ini dengan meletakkannya diantara dua ekor

patung naga di atas meja altar dan dipercaya akan mendatangkan berkah (Kristianto, 2008).

Pada awalnya tanaman ini dibudidayakan sebagai tanaman hias, karena bentuk batangnya segitiga, berduri pendek dan memiliki bunga yang indah mirip bunga Wijayakusuma berbentuk corong yang mulai mekar saat senja dan akan mekar sempurna pada malam hari. Oleh sebab itu, tanaman ini juga dijuluki night blooming cereus (Anonim 2009).

Secara morfologis, tanaman ini termasuk tanaman tidak lengkap karena tidak memiliki daun. Akar buah naga tidak terlalu panjang dan berupa akar serabut yang sangat tahan pada kondisi tanah yang kering dan tidak tahan genangan yang cukup lama. Batang dan cabang mengandung air dalam bentuk lendir dan berlapis lilin bila sudah dewasa. Bunga buah ini mekar penuh pada malam hari dan menyebarkan bau yang harum. Buah berbentuk bulat agak lonjong dengan letak yang pada umumnya berada di ujung cabang atau batang dengan ketebalan kulit buah sekitar 2 – 3 cm. Biji berbentuk bulat berukuran kecil dengan warna hitam dan setiap buah terdapat sekitar 1200 – 2300 biji (Kristianto, 2008).

Buah naga atau *dragon fruit* mulai diperkenalkan ke Indonesia pada dekade 90-an. Tanaman *rhino fruit* (nama lain dari buah naga) merupakan pendatang baru bagi dunia pertanian di Indonesia. Lantaran bentuknya yang eksotik, aroma yang harum dan rasanya yang manis membuat buah *kaktus madu* tersebut semakin mendapat tempat tersendiri di hati pencinta buah – buahan di Indonesia. Buah naga mulai dikenal luas



di Indonesia pada awal tahun 2000-an karena impor buah naga yang berasal dari Thailand. Buah naga ini mulai dibeberapa sentra Jawa timur, seperti Mojokerto, Pasuruan, Jember dan sekitarnya. Namun sampai saat ini areal penanaman buah naga masih dapat dikatakan sempit dan hanya ada di daerah tertentu karena memang masih tergolong langka dan belum dikenal masyarakat luas. Buah naga merupakan buah non klimaterik (buah yang bila dipanen mentah tidak akan menjadi matang sehingga pemanenan harus dilakukan pada tingkat kematangan yang optimum) dan peka mengalami *chilling injury*. Buah ini sudah dapat dipanen 30 hari setelah berbunga.

#### **2.4.1 Jenis Buah Naga**

Hingga kini terdapat empat jenis tanaman buah naga yang diusahakan dan memiliki prospek yang baik. Keempat jenis tersebut yaitu (Kristianto 2008):

##### *1. Hylocereus undatus*

*Hylocereus undatus* yang lebih populer dengan sebutan *white pitaya* adalah buah naga yang kulitnya berwarna merah dan daging berwarna putih. Berat buah rata-rata 400-650 gram dan dibanding jenis yang lain, kadar kemanisannya tergolong rendah, yaitu sekitar 10-13% brix. Tanaman ini lebih banyak dikembangkan di negara-negara produsen utama buah naga dibanding jenis lainnya.

## 2. *Hylocereus polyrhizus*

*Hylocereus polyrhizus* yang lebih banyak dikembangkan di Cina dan Australia ini memiliki buah dengan kulit berwarna merah dan daging berwarna merah keunguan. Rasa buah lebih manis dibanding *Hylocereus undatus*, dengan kadar kemanisan mencapai 13-15% brik. Tanaman ini tergolong jenis yang sering berbunga, bahkan cenderung berbunga sepanjang tahun. Sayangnya tingkat keberhasilan bunga menjadi buah sangat kecil, hanya mencapai 50% sehingga produktivitas buahnya tergolong rendah dan rata-rata berat buahnya hanya sekitar 400 gram.

## 3. *Hylocereus costaricensis*

*Hylocereus costaricensis* seintas mirip dengan *Hylocereus polyrhizus* namun warnanya lebih merah sehingga tanaman ini disebut buah naga berdaging super merah. Berat buahnya sekitar 400-500 gram dengan rasanya yang manis mencapai 13-15% Brik.

## 4. *Selenicereus megalanthus*

*Selenicereus megalanthus* berpenampilan berbeda dibanding jenis anggota genus *Hylocereus*. Kulit buahnya berwarna kuning tanpa sisik sehingga cenderung lebih halus. Rasanya jauh lebih manis dibanding buah naga lainnya karena memiliki kadar kemanisan mencapai 15-18% brik. Sayangnya buah yang dijuluki

*yellow pitaya* ini kurang populer, kemungkinan besar diakibatkan oleh bobot buahnya yang tergolong kecil, hanya sekitar 80-100gram.



Gambar 2.4. Buah naga putih (*Hylocereus undatus*) dan buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*)

Buah naga diklasifikasikan sebagai berikut (Anonim 2009):

- Divisi : *Spermatophyta* (tumbuhan berbiji)  
 Subdivisi : *Angiospermae* (berbiji tertutup)  
 Kelas : *Dicotyledonae* (berkeping dua)  
 Ordo : *Cactales*  
 Famili : *Cactaceae*  
 Subfamili : *Hylocereanea*  
 Genus : *Hylocereus* dan *Selenicereus*  
 Species : *Hylocereus undatus* (daging putih), *Hylocereus polyrhizus* (daging merah), *Hylocereus costaricensis* (daging super merah), *Selenicereus megalanthus* (kulitkuning, tanpa sisik).

Khasiat buah naga yang membuat buah ini banyak dicari masyarakat antara lain menurunkan kolesterol, menurunkan kadar lemak, menyeimbangkan kadar gula darah, pencegah kanker, pelindung kesehatan mulut, pencegah pendarahan, mengurangi keluhan keputihan, mencegah kanker usus, menguatkan fungsi ginjal dan tulang, menguatkan daya kerja otak, meningkatkan ketajaman mata, bahan kosmetik, meringankan sambelit, mengobati hipertensi, memperhalus kulit wajah, dan meningkatkan daya tahan tubuh (Anonim, 2007).

#### 2.4.2 Kandungan Zat Gizi Buah Naga

Secara keseluruhan, buah ini baik untuk kesehatan dan dapat memenuhi kebutuhan tubuh akan zat gizi sehari-hari. Hasil analisis laboratorium Taiwan *Food Industry Develop and Research Authority*.

**Tabel 2.4.2**  
**Kandungan nilai gizi per 100 gr buah naga merah**  
**(*Hylocereus Polyrhizus*)**

<b>ZAT KANDUNGAN GIZI</b>	
Air (g)	82,5 – 83
Protein (g)	0,159 – 0,229
Lemak (g)	0,21 – 0,61
Serat Kasar (g)	0,7 – 0,9
Karoten (mg)	0,005 – 0,012
Kalsium (mg)	6,3 – 8,8
Fosfor (mg)	30,2 – 36,1
Iron (mg)	0,55 – 0,65

<b>ZATKANDUNGAN GIZI</b>	
Vitamin B1 (mg)	0,28 – 0,043
Vitamin B2 (mg)	0,043 – 0,045
Vitamin B3 (mg)	0,297 – 0,43
Vitamin C (mg)	8 – 9
Thiamine (mg)	0,28 – 0,030
Riboflavin (mg)	0,043 – 0,044
Niacin (mg)	1,297 – 1,300
Lycopene (mg)	3,2 – 3,4
Abu (mg)	0,28
Lain – lain	0,54 – 0,68

Sumber : Taiwan Food Industry Develop & Research Authoritis (2005)

Zat-zat di atas mempunyai fungsi sebagai berikut : (1) Protein dari buah nagamerah mampu melancarkan metabolisme tubuh dan menjaga kesehatan jantung. (2) Serat berfungsi mencegah kanker usus, penyakit kencing manis dan baik untuk diet. (3) Karoten berfungsi menjaga kesehatan mata, menguatkan otak dan mencegah penyakit; (4) Kalsium untuk menguatkan tulang. (5) Fosfor untuk pertumbuhan jaringan tubuh. (6) Zat besi untuk menambah darah. (7) Vitamin B1 untuk kestabilan suhu tubuh. Vitamin B2 untuk meningkatkan nafsu makan. Vitamin B3 untuk menurunkan kadar kolesterol. Vitamin C untuk menjaga kesehatan dan kehalusan kulit.

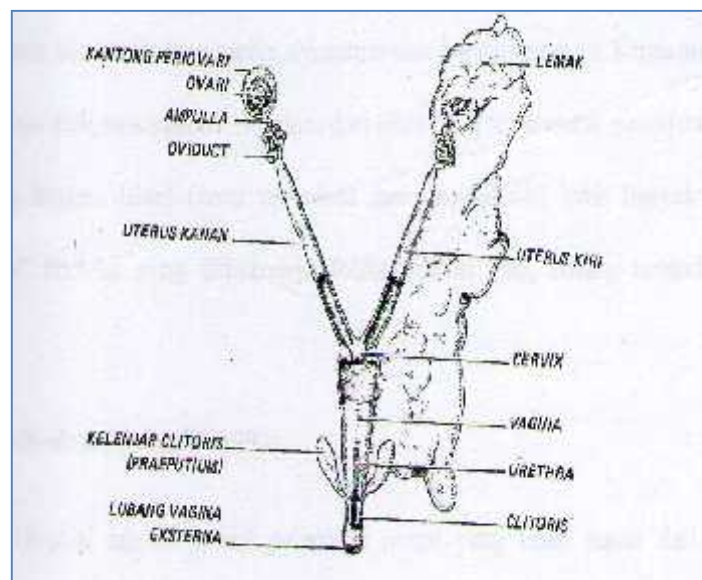
Bagian-bagian lain (selain buah yang matang) dari tanaman buah naga juga dimanfaatkan untuk konsumsi manusia dan hewan. Buah naga yang belum masak dapat dibuat sup. Bunga buah naga dapat juga dikonsumsi sebagai sayur urap, digoreng atau dapat dikeringkan untuk

dijadikan minuman semacam teh. Dahan atau cabang buah naga juga dapat dimakan dijadikan salad, urap, digoreng dan dijadikan sup. Masakan dari dahan tumbuhan buah naga dipercaya dapat membuang racun dalam tubuh dan membersihkan pencernaan. Di Amerika Selatan, dahan buah naga dihancurkan untuk dijadikan makanan ternak kambing atau sapi. Pakan ternak dari dahan tersebut terbukti dapat meningkatkan kadar susu dan kualitas daging ternak (Winarsih, 2007).

## 2.5. Reproduksi Tikus (*Rattus Novergicus*) Betina

### 2.5.1. Sistem Reproduksi Tikus (*Rattus Novergicus*) Betina

Sistem reproduksi dalam tikus betina terdiri dari ovarium, oviduct, uterus, serviks dan vagina (Yatim, W, 1990)



Gambar 2.5.1. Alat reproduksi tikus betina

### 2.5.2. Fisiologi Ovarium Tikus Betina

Fisiologi ovarium sangat erat kaitannya dengan pembentukan dan perkembangan follikel (folikulogenesis). Menurut Suheimi (2007), folikulogenesis merupakan proses dimana sel-selgerminal di ovarium berkembang diantara sel-selsomatik serta menjadi matur dan mampu untuk difertilisasi. Folikulogenesis diatur oleh sinyal – sinyal di dalam ovarium dan hormon – hormon dari hipofisa.

Menurut Partodihardjo (1992), perkembangan follikel ovarium melalui beberapa tahapan yang meliputi : tahap pertama (pembentukan follikel primer), tahap kedua (pembentukan follikel sekunder), tahap ketiga (pembentukan follikel tertier) dan tahap keempat (pembentukan follikel de graff).

Tahap pertama merupakan tahap pembentukan follikel primer yang berasal dari satu sel epitel benih yang membelah diri. Sel yang nantinya akan menjadi ovum berada di tengah – tengah dikelilingi oleh sel-selkecil hasil pembelahan tadi yang nantinya akan berkembang menjadi sel granulosa (Partodihardjo, 1992). Stadium pertama pertumbuhan follikel adalah pembesaran ovum yang diikuti oleh perkembangan lapisan – lapisan sel granulosa sekitar ovum dan perkembangan beberapa lapisan sel-selteka sekitar sel-selgranulosa. Sel teka berasal dari stroma ovarium dan segera bersifat epitheloid dan berfungsi menyekresikan bagian terbesar estrogen, sedangkan sel-selgranulosa akan menyekresikan progesteron (Guyton, 1995). Selama masa pertumbuhan oosit tampak

membran refraktil, warnanya sangat eosinofilik disebut zona pelusida. Membran ini memisahkan oosit dari sel granulosa di dekatnya (Geneser, 1994).

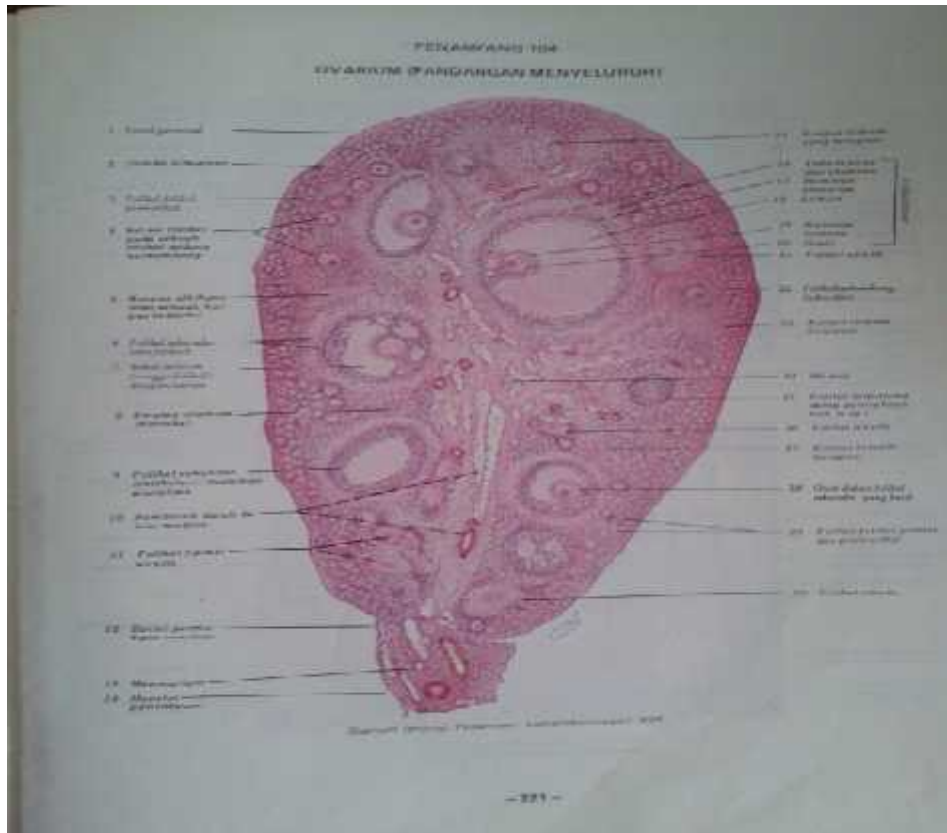
Tahap kedua merupakan tahap pertumbuhan dari follikel primer ke follikel sekunder. Terjadi pada waktu hewan betina telah lahir dan menjalani proses pendewasaan tubuh. Follikel sekunder ini bentuknya lebih besar karena jumlah sel-selgranulosanya lebih banyak, ovumnya telah memiliki pembungkus tipis yang disebut dengan membran vitelin, apabila di luar membran vitelin sudah terdapat satu lagi membran yang lebih tebal yang disebut dengan zona pelusida (Partodihardjo, 1992).

Tahap ketiga merupakan tahap pertumbuhan follikel dari follikel sekunder menjadi follikel tertier. Pertumbuhan menjadi follikel tertier ini terjadi pada waktu hewan menjadi dewasa dan dilanjutkan pada siklus birahi. Follikel tertier ini ditandai dengan ukuran yang lebih besar dari pada follikel sekunder dan letaknya lebih jauh dari korteks. Selain itu pada follikel tertier juga ditandai dengan terbentuknya antrum (Partodihardjo, 1992).

Tahap keempat merupakan tahap perkembangan dari follikel tertier menuju follikel de graff. Tahap ini terjadi beberapa hari menjelang estrus. Dalam follikel de graff, ovum terbungkus oleh masa sel yang disebut dengan cumulus oosporus. Telur bersama dengan masa sel yang membungkus menonjol ke dalam ruang antrum yang penuh dengan cairan



follikel dan semakin menepi menjelang ovulasi (Partodihardjo, 1992).



Gambar 2.5.2. Gambaran histologi ovarium mamalia (Fiore, 1992)

Pada permulaan siklus seksual wanita setiap bulan, pada sekitar permulaan menstruasi, konsentrasi FSH dan LH meningkat. Peningkatan ini menyebabkan percepatan pertumbuhan sel teka dan sel granulosa sekitar 20 follikel ovarium setiap bulan. Sel teka dan sel granulosa juga menyekresikan cairan folikular yang mengandung estrogen konsentrasi tinggi. Penimbunan cairan ini dalam follikel menyebabkan terbentuknya antrum dalam sel-selteka dan sel granulosa. Setelah antrum ini terbentuk, sel teka dan granulosa terus mengadakan proliferasi, kecepatan sekresi bertambah cepat dan setiap follikel yang sedang tumbuh menjadi follikel

vesikular. Bila follikel vesikuler terus membesar, sel teka dan granulosa terus berkembang pada salah satu kutub follikel. Dalam masa ini terletak di ovum (Guyton, 1995).

Follikel yang sedang tumbuh segera diselubungi oleh lapisan jaringan yang berasal dari stroma. Inilah teka yang segera menjadi terbagi-bagi ke dalam teka interna yang banyak pembuluh darah dan teka eksterna yang terdiri atas jaringan pengikat. Teka interna dilapisi dari lapisan sel-sel granulosa oleh suatu membran propia yang tipis. Pembuluh darah dan limfe menembus teka eksterna dan membentuk anyaman pembuluh-pembuluh halus yang agak ekstensif di dalam teka interna. Pembuluh-pembuluh darah ini tidak menembus membran propia, dengan demikian sel-sel yang menyusun granulosa tidak memiliki suplai darah langsung sampai setelah ovulasi. Muncul rongga-rongga dalam granulosa berlapis banyak dan ini melebur menjadi antrum yang terisi cairan (Guyton, 1995).

Dalam pertumbuhan dan perkembangannya, follikel-follikel ovarium akan mengalami proses kematian sel (apoptosis) yang mengakibatkan follikel menjadi atresia. Menurut Usman (2008), apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram yang diatur secara genetik. Apoptosis merupakan proses penting dalam pengaturan homeostatis normal untuk menghasilkan keseimbangan jumlah sel yang ditandai oleh kondensasi kromatin, fragmentasi sel dan fagositosis sel. Kondensasi kromatin atau yang lebih dikenal dengan piknotik merupakan gambaran apoptosis yang paling khas. Kromatin mengalami agregasi diperifer di

bawah selaput dinding inti menjadi massa padat yang terbatas dalam berbagai bentuk dan ukuran. Intinya sendiri dapat pecah membentuk 2 fragmen atau lebih. Sel apoptosis yang mengalami fragmentasi selanjutnya akan menjadi beberapa badan apoptosis yang berikatan dengan membran yang disusun oleh sitoplasma dan organela padat tanpa fragmen inti. Badan apoptosis yang terbentuk kemudian akan difagositosis oleh sel-sel disekitarnya, baik sel-sel parenkim maupun sel-sel makrofag, untuk kemudian didegradasi dalam lisosom. Sebagai akibat dari proses apoptosis tersebut, maka akan terbentuk follikel atresia.

Atresia merupakan proses degenerasi dimana oosit mati tanpa keluar melalui ovulasi. Pada peristiwa atresia ini follikel berdegenerasi bersama-sama dengan oosit tanpa memandang stadium perkembangannya (Geneser, 1994). Atresia terjadi pada semua stadium perkembangan follikel, bisa spontan atau sebagai respon faktor lingkungan atau obat-obatan. Atresia spontan utamanya karena ketidakadaan faktor trofi esensial pada saat kritis pembentukan atau maturasi sel. Pada mekanisme atresia ini, telah terjadi eliminasi pada oosit dan sel-sel granulosa (Winda, 2006).

## **2.6 Oogenesis**

Oogenesis adalah proses pembentukan ovum. Prosesnya terdiri dari tiga tahap yaitu proliferasi, meiosis dan transformasi atau pematangan (Yatim, 1994). Berdasarkan beberapa perkiraan pada setiap kali estrus, 1000 atau lebih ovum tersedia selama proses oogenesis, akan tetapi hanya

kira-kira 1% yang dapat mencapai matur, untuk 99% lagi kehilangan kemampuan untuk dapat matur. Dengan estrus setiap 4,5-5 hari, hal ini bahwa rata-rata kehidupan reproduktif dari 2 hingga 12 bulan usia kehidupan, paling tidak terdapat 60.000 ovum yang tersedia, hanya kira-kira 500 ovum yang matur dan hanya kira-kira 100 yang berkemungkinan dapat menghasilkan keturunan (Yatim, 1994).

Tahapan terjadinya oogenesis menurut Yatim (1994) adalah sebagai berikut:

- Tahap 1 :** Oogenesis sangat mudah untuk dapat dibedakan dari sel-sel kortikal lainnya pada ovarium dan tanpa dengan sel-sel follikel jumlah DNA saat ini konstan, akan tetapi berkurang jumlahnya dengan adanya perluasan nukleus.
- Tahap 2 :** Oosit primer, disertai dengan selapis tunggal epithelial squamosa (follikel) dan memiliki nukleus yang agak lebih lebar daripada sel-sel yang berdekatan.
- Tahap 3 :** Follikel primer dengan sel-sel kuboidal selapis tunggal yang mengelilingi oosit, nukleus masih mengalami pembesaran.
- Tahap 4 :** Sel-sel follikel berlapis ganda mengelilingi oosit yang terus membesar.
- Tahap 5 :** Sel-sel follikel dengan banyak lapisan mengelilingi oosit yang terus membesar. Berdekatan dengan viskula gennimal adalah nukleus yolk (badan balbiani) dan dekat dengan balbiani adalah aparatus golgi.

- Tahap 6 :** Ruang antral tersebar diantara Sel-sel follikel. Bentuk mitokondria berada di pusat konsentrasi yolk, diameter follikel diperkirakan sebesar 200 mikron.
- Tahap 7 :** Ruang antral yang khusus (berbeda), badan polar pertama akan terbentuk pada proses maturasi pertama (pembelahan meiosis), meninggalkan oosit sekunder. Badan polar pada rodensia memiliki ciri khusus dengan ukuran yang besar.
- Tahap 8 :** Antrum yang berfungsi tunggal dan oosit yang mengambang pada cumulus oophorus dan badan polar pertama pada ruang peri vellin.
- Tahap 9 :** Antrum akan membengkak dengan adanya cairan folikular dan ovum siap untuk dilepaskan dari ovarium dengan nukleusnya pada tahap metaphase pada pembelahan meiosis yang kedua, diameter dari follikelsebesar 500 mikron

## 2.7 Ovulasi

Ovulasi adalah proses keluarnya ovum dari ovarium yang didahului dengan pecahnya follikel de graaf. Ovulasi terjadi pada akhir fase estrus yaitu antara 30 – 45menit selama proses estrus. Setiap fase estrus ada 4 – 14 ovum yang mengalami ovulasi (Durrant, *et al*, 1980). Ovum yang telah terovulasi ditangkap oleh fimbriae masuk ke dalam tuba dan sisa dari follikel de graaf akan berkembang menjadi korpus luteum.

Korpus luteum atau badan kuning berasal dari follikel de graaf yang ovumnya telah berovulasi. Badan ini berwarna kuning karena sel-sel granulosanya yang mengandung pigmen lipokrom yang berwarna kuning. Badan ini selain mengandung sel granulosa juga sel jaringan ikat yang berasal dari teka interna yang berubah struktur dan fungsi (Shearer, 2008).

Lama siklus estrus pada tikus berlangsung 4 – 5 hari. Berdasarkan histologi vagina, siklus estrus dibagi menjadi 4 stadium, yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus.

### 2.7.1 Fase Estrus

Pada fase estrus yang dalam bahasa latin disebut oestrus yang berarti “Kegilaan” atau “gairah”, hipotalamus terstimulasi untuk melepaskan *gonadotropin-releasing hormone* (GRH). Estrogen menyebabkan pola perilaku kawin pada tikus putih, gonadotropin menstimulasi pertumbuhan follikel yang dipengaruhi *follicle stimulating hormone* (FSH) sehingga terjadi ovulasi. Kandungan FSH ini lebih rendah jika dibandingkan dengan kandungan *luteinizing hormone* (LH) maka jika terjadi coitus dapat dipastikan tikus putih akan mengalami kehamilan. Pada saat estrus, biasanya tikus putih terlihat tidak tenang dan lebih aktif, dengan kata lain tikus putih berada dalam keadaan mencari perhatian kepada tikus putih jantan (Hafez, 1993).

Fase estrus merupakan periode ketika betina terseptif terhadap jantan dan akan melakukan perkawinan, tikus putih jantan akan mendekati tikus putih betina dan akan terjadi kopulasi. Tikus putih jantan melakukan

semacam panggilan ultrasonik dengan jarak gelombang suara 30 kHz – 110 kHz yang dilakukan sesering mungkin selama masa pendekatan dengan tikus putih betina, sementara itu tikus putih betina menghasilkan semacam pheromon yang dihasilkan oleh kelenjar preputial yang diekskresikan melalui urin. Pheromon ini berfungsi untuk menarik perhatian tikus putih jantan. Tikus putih dapat mendeteksi pheromon ini karena terdapat organ vomeronasal yang terdapat pada bagian dasar hidungnya (Hafez, 1993).

Pada tahap ini vagina pada tikus putih betinapun membengkak dan berwarna merah. Tahap estrus pada tikus putih terjadi dua tahap yaitu tahap estrus awal dimana follikel sudah matang, sel-sel epitel sudah tidak berinti dan ukuran uterus pada tahap ini adalah ukuran uterus maksimal, tahap ini terjadi selama 12 jam. Lalu tahap estrus akhir dimana terjadi ovulasi yang hanya berlangsung selama 18 jam. Jika pada tahap estrus tidak terjadi kopulasi maka tahap tersebut akan berpindah pada tahap metestrus (Tamyis, 2008).

Fase estrus merupakan periode waktu ketika betina reseptif terhadap jantan dan akan melakukan perkawinan. Ovulasi berhubungan dengan fase estrus, yaitu setelah selesai fase estrus (Nongoe, 2008).

### **2.7.2 Fase Metestrus**

Pada tahap metestrus birahi pada tikus mulai berhenti, aktivitasnya mulai tenang dan tikus betina sudah tidak reseptif pada jantan. Ukuran uterus pada tahap ini adalah ukuran yang paling kecil karena uterus

menciut. Pada ovarium korpus luteum dibentuk secara aktif, terdapat sel-selleukosit yang berfungsi untuk menghancurkan dan memakan sel telur tersebut. Fase ini terjadi selama 6 jam. Pada tahap ini hormon yang terkandung paling banyak adalah hormon progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum (Tamyis, 2008).

Fase metestrus diawali dengan penghentian fase estrus, umumnya pada fase ini merupakan fase terbentuknya korpus luteum sehingga ovulasi terjadi selama fase ini. Selain itu pada fase ini juga terjadi peristiwa dikenal sebagai metestrus bleeding (Nongae, 2008).

### **2.7.3 Fase Diestrus**

Tahap selanjutnya adalah tahap diestrus, tahap ini terjadi selama 2 – 2,5 hari. Pada tahap ini terbentuk follikel – follikel primer yang belum tumbuh dan beberapa mengalami pertumbuhan awal. Hormon yang terkandung dalam ovarium adalah estrogen meski kandungannya sangat sedikit. Fase ini disebut pula fase istirahat karena tikus betina sama sekali tidak tertarik pada tikus jantan. Pada apusan vagina akan terlihat banyak sel epitel berinti dan sel leukosit. Pada uterus terdapat banyak mukus, kelenjar menciut dan tidak aktif, ukuran uterus kecil dan terdapat banyak lendir (Tamyis, 2008).

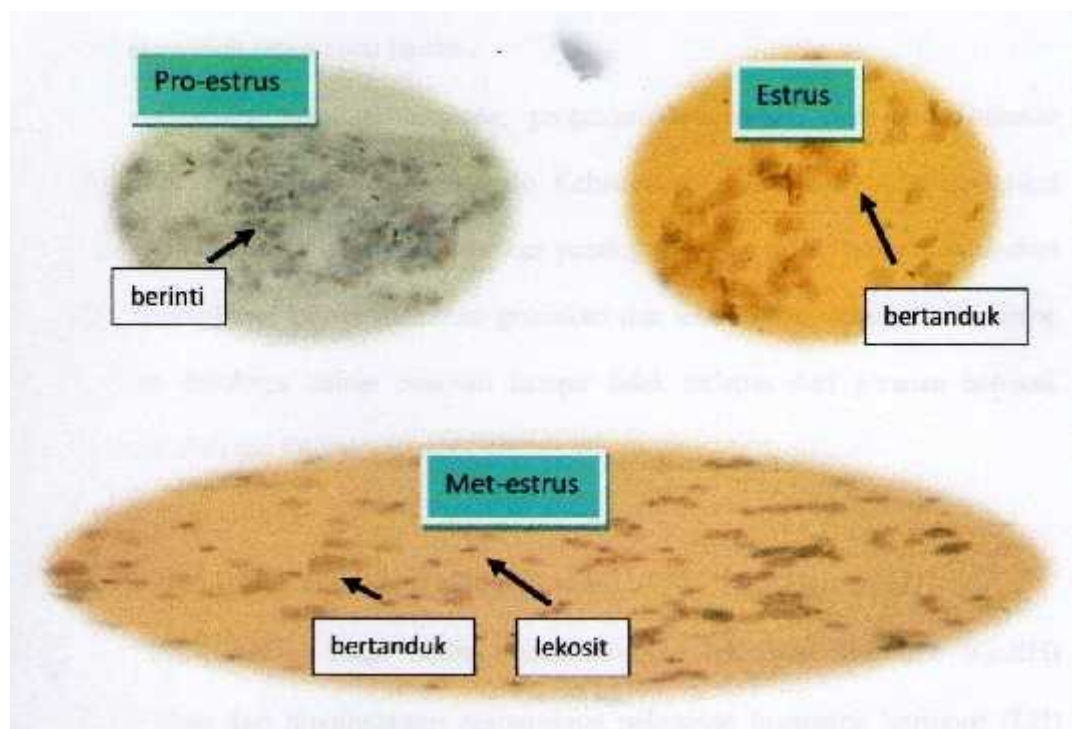
### **2.7.4 Fase Proestrus**

Pada fase proestrus ovarium terjadi pertumbuhan follikel dengan cepat menjadi follikel pertumbuhan dua atau disebut juga dengan follikel de graaf. Pada tahap ini hormon estrogen sudah mulai banyak dan hormon FSH dan LH siap terbentuk. Pada asupan vaginanya akan terlihat sel-sel



epitel yang sudah tidak berinti (sel *cornified*) dan tidak ada lagi leukosit. Sel *cornified* ini terbentuk akibat adanya pembelahan sel epitel berinti secara mitosis dengan sangat cepat sehingga inti pada sel yang baru belum terbentuk sempurna bahkan belum terbentuk inti dan sel-sel baru ini berada di atas sel epitel yang membelah, sel-sel baru ini disebut juga sel *cornified* (sel yang menanduk).

Sel-sel *cornified* ini berperan penting pada saat kopulasi karena sel-sel ini membuat vagina pada tikus betina tahan terhadap gesekan penis pada saat kopulasi. Perilaku tikus betina pada tahap ini sudah mulai gelisah namun keinginan untuk kopulasi belum terlalu besar. Fase ini terjadi selama 12 jam. Setelah fase ini berakhir fase selanjutnya adalah fase estrus dan begitu selanjutnya fase akan berulang (Tamyis, 2008).



Gambar 2.7 Apusan vagina pada masa pro-estrus, estrus dan met-estrus

## 2.8 Peran Hormon Reproduksi Betina

Tikus adalah salah satu hewan berkaki empat yang berjalan dengan cara merayap. Tikus merupakan hewan coba yang sering digunakan sebagai bahan penelitian karena memiliki beberapa kelebihan, salah satunya yaitu memiliki pembauan yang sangat peka. Tikus termasuk bagian dari mamalia sehingga sering digunakan sebagai hewan coba, yang mana akhir dari hasil penelitian tersebut akan ditunjukkan kepada manusia. Pada penelitian tikus yang digunakan adalah tikus betina, anatomi reproduksi dari tikus betina ini sama halnya dengan anatomi reproduksi pada manusia (Yatim, 1990)

Ovarium memproduksi estrogen, progesteron, androgen dan suatu hormon nonsteroid yang disebut dengan relaksin. Kebanyakan peneliti sepakat bahwa follikel ovarium yang masak merupakan sumber penting estrogen. Akan tetapi kebanyakan bukti berimplikasi bahwa membran granulosa dan teka interna sebagai sumbernya. Kegiatan fisiologis dalam ovarium hampir tidak terlepas dari peranan hormon, termasuk aktivitas folikulogenesis (Guyton, 1995).

### 2.8.1. GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*)

Pada hewan tikus betina, *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) disekresikan oleh hipotalamus merangsang pelepasan *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follikel Stimulating Hormone* (FSH) dari pituitari anterior. FSH dan LH disekresikan dengan taraf yang berbeda pada siklus

estrus. Pada awal siklus (fase follicular), FSH merangsang perkembangan follikel – follikel, salah satu diantaranya berkembang menjadi follikel de Graff (GF). Follikel de Graff mensekresikan hormon estradiol, progesteron dan inhibin. Pada pertengahan siklus estrus LH menyebabkan follikel de Graff pecah pada proses ovulasi dan akan menjadi korpus luteum. Korpus luteum mensekresikan progesteron (Guyton, 1997)

### **2.8.2. Lutein Hormon**

Lutein Hormon berperan merangsang sel-sel teka pada follikel yang masak untuk memproduksi estrogen, selanjutnya oleh karena kadar estrogen yang meninggi ini produksi LH menjadi semakin tinggi dan ketinggian kadar LH ini menyebabkan terjadinya ovulasi. Di bawah pengaruh LH, follikel yang telah berkembang akan menyekresikan estrogen dan progesteron. LH menyebabkan terjadinya ovulasi dan juga mempengaruhi korpus luteum untuk menyekresikan estrogen dan progesteron. Proses terakhir ini disebut dengan laktogenik, yang pada beberapa spesies berada di bawah pengaruh prolaktin. Pada fase folikular siklus ovarium, LH menstimulasi steroidogenesis sel teka, yang memberikan androgen untuk aromatisasi sel granulosa. (Guyton, 1997)

### **2.8.3. Follikel Stimulating Hormon (FSH)**

FSH mempunyai fungsi utama untuk merangsang pertumbuhan follikel pada ovarium, tetapi tidak menyebabkan ovulasi. FSH dibentuk

oleh sel-selbasophil dari lobus anterior hipofisa, dimana pembentukan FSH ini akan berkurang pada pembentukan estrogen dalam jumlah cukup, suatu keadaan yang dapat dikatakan sebagai umpan balik negatif.

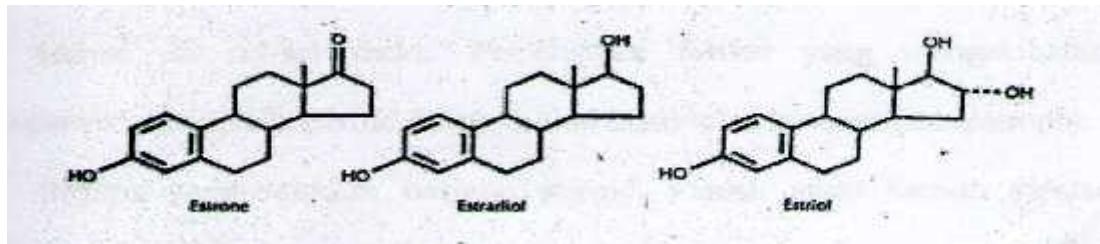
FSH diperlukan untuk transisi sekunder preantral untuk masuk stadium antral. Salah satu kerja FSH adalah menginduksi aromatase di sel granulosa dan juga menginduksi sitokrom P450 reduktase. FSH menginduksi reseptor LH di sel granulosa follikel provulatori dan pada tahap akhir pematangan, LH dapat mengikuti fungsi FSH (Guyton, 1997).

#### **2.8.4. Estradiol**

Hormon estrogen merupakan salah satu hormon steroid kelamin, karena mempunyai struktur kimia berintikan steroid yang secara fisiologik sebagian besar diproduksi oleh kelenjar endokrin sistem produksi wanita. Pria juga memproduksi estrogen tetapi dalam jumlah jauh lebih sedikit, fungsi utamanya berhubungan erat dengan fungsi alat kelamin primer dan sekunder wanita. Hal yang spesifik bagi hormon ini pada wanita usia subur adalah sekresinya dari ovarium berlangsung secara siklik dan peranannya yang sangat penting dalam mempersiapkan kehamilan. Hormon ini juga berperan dalam proses perubahan habitus seorang anak perempuan menjadi wanita dewasa, kemudian menjelang akhir masa reproduksi produksinya mulai menurun dan sekresinya tidak lagi bersifat siklik.(Sheerwood, 2001)

Hormon steroid termasuk ikatan hormon hidrogen, yang mempunyai bermacam-macam pengaruh yang khas, tergantung dari perbedaan dalam susunan gugus metal, ikatan rangkap, hidroksi atau kelompok keton. Hormon ini termasuk zat lipofil yang sedikit larut dalam air (Ganong, 2003)

Estrogen alamiah yang terpenting adalah estradiol (E2), estron (E1) dan estriol (E3). Secara biologis, estradiol adalah yang paling aktif. Perbandingan khasiat biologis dari ketiga hormon tersebut  $E_2 : E_1 : E_3 = 10 : 5 : 1$



Gambar 2.8. Tiga bentuk derivat estroge

Estradiol adalah bentuk predominant estrogen yaitu hormon seks wanita yang menyebabkan feminisasi. Estradiol adalah salah satu hormon estrogen. Baseline estradiol diperoleh dengan cara melakukan tes estradiol pada saat menstruasi. Produksi estradiol meningkat seiring dengan pematangan follikeldan menurun pada saat ovulasi. Pada saat luteal produksi estradiol meningkat lagi dan pada akhir fase luteal (menjelang menstruasi) estradiol drop sampai level baseline (Sheerwood, 2001)

## 1. Sintesis Estrogen

Sintesis hormon estrogen terjadi di dalam sel-sel teka dan sel-sel granulosa ovarium, dimana kolesterol merupakan zat pembakar dari hormon ini, yang pembentukannya melalui beberapa serangkaian enzimatik.

LH diketahui berperan dalam sel teka untuk meningkatkan aktivitas enzim pembelah rantai sisi kolesterol melalui pengaktifan ATP menjadi cAMP, dan dengan melalui beberapa proses reaksi enzimatik terbentuklah androstenedion, kemudian androstenedion yang dibentuk dalam sel teka berfungsi ke dalam sel granulosa, selanjutnya melakukan aromatisasi membentuk estron dan estradiol 17 .

Kolesterol sebagai pembakar (prekursor) steroid disimpan dalam jumlah yang banyak di sel-sel teka. Pematangan follikel yang mengakibatkan meningkatnya biosintesa steroid dalam follikel diatur oleh hormon gonadotropin.

Selama pembentukan hormon steroid, jumlah atom karbon di dalam kolesterol atau di dalam molekul steroid lainnya dapat diproduksi tapi tidak pernah ditingkatkan proses pembentukan hormon steroid dapat terjadi reaksi – reaksi sebagai berikut :

1. Reaksi desmolase : pemecahan / pembelahan rantai samping.
2. Konversi kelompok hidroksi menjadi keton atau kelompok keton menjadi kelompok hidroksil : reaksi dehidrogenase.
3. Reaksi hidroksilasi : perubahan kelompok OH

4. Pemindahan hidrogen : terbentuknya ikatan ganda
5. Saturasi : penambahan hidrogen untuk mengurangi ikatan ganda.

Kolesterol mengandung 27 atom karbon, setelah hidroksilasi dari kolesterol pada atom C<sub>20</sub> dan atom C<sub>22</sub> terjadi pemecahan rantai samping menjadi bentuk pregnenolon dan asam isocaproat, pemecahan ini di samping adanya enzim 20 hidroksilasi dan 22 hidroksilasi juga adanya peran LH dalam meningkatkan aktivitas enzim.

Dari pregnenolon proses pembentukan estrogen ada 2 cara yaitu:

1. Melalui <sup>5</sup> – 3 hidroksi steroid Pathway/*Pregnenolon pathway*
2. Melalui <sup>4</sup> – 3 ketone pathway/*progesteron pathway*

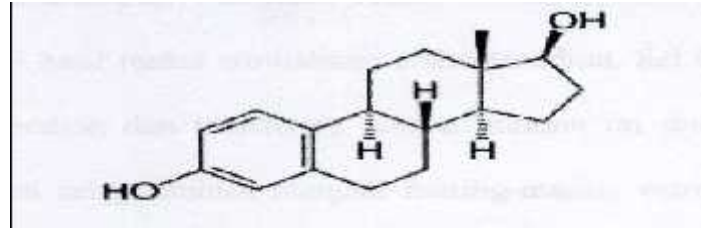
Cara yang pertama melalui pembentukan dehidroepiandrosteron, sedangkan cara yang kedua melalui pembentukan progesteron. Progesteron dibentuk dari pregnenolon melalui penghilangan atom hydrogen dari C<sub>3</sub> dan pergeseran ikatan ganda dari cincin B pada posisi 5 – 6 ke cincin A pada posisi <sup>4-5</sup>, perubahan ini oleh adanya bentuk enzim 3 hidroksi dehidrogenase dan 4-5 isomerase, selanjutnya dengan bantuan enzim 17 hidroksilase, progesteron akan diubah menjadi 17 hidroksi progesteron yang kemudian mengalami demolase menjadi bentuk testosteron, yang selanjutnya testosteron mengalami aromatisasi (pembentukan gugus hidroksi fenolik pada atom C<sub>3</sub>) menjadi estradiol (E<sub>2</sub>), sedangkan androstenedion juga dapat mengalami aromatisasi membentuk eston (E<sub>1</sub>), Proses aromatisasi androstenedion dipengaruhi juga oleh FSH.

Pembentukan estrogen melalui pembentukan dehidroepiandrosteron yaitu dengan cara perubahan pregnenolon menjadi 17 hidroksi pregnenolon dengan bantuan enzim 17 hidroksilase, yang kemudian 17 hidroksi pregnenolon mengalami desmolase membentuk dehidroepiandrosteron. Dengan bantuan enzim 3 OH dehidrogenase serta 4-5 isomerase, dehidroepiandrosteron diubah menjadi androstenedion dengan cara penghilangan hydrogen dan atom C<sub>3</sub> serta pergeseran ikatan ganda dari cincin B (posisi 5-6) ke cincin A (posisi 4-5), proses selanjutnya sintesis hormon estrogen sama halnya seperti yang diperlihatkan melalui pembentukan progesteron.

Pada wanita masa reproduksi, estradiol diproduksi sebanyak 0,09 – 0,25 mg/hari, estron 0,11 – 0,26 mg/hari. Kadar estradiol dalam darah berkisar antara 20 – 500 pg/ml dan estron 50 – 400 pg/ml, sedangkan pada wanita masa menopause kadar estradiol di bawah 10 pg/ml dan kadar estron di bawah 30 pg/ml, sebagai perbandingan diketahui kadar estradiol pada laki – laki berkisar antara 15 – 25 pg/ml dan kadar estron 40 – 75 pg/ml.

Kadar estradiol mencapai puncaknya pada saat 2 hari sebelum ovulasi dengan kadar mencapai 150 – 400 pg/ml. Setelah ovulasi kadar estradiol menurun, untuk kemudian meningkat lagi sampai kira – kira hari ke 21, selanjutnya hormon ini menurun lagi sampai akhir siklus.





Gambar 2.9.Struktur Estradiol

Estradiol, seperti lainnya steroid, berasal dari kolesterol. Setelah sisi rantai belahan dan memanfaatkan jalur delta -5 atau delta -4 jalur, androstenedione adalah kunci perantara. Sebagian kecil dari androstenedion diubah menjadi testosteron, yang pada gilirannya mengalami konversi untuk estradiol yang disebut enzim aromatase. Dalam jalur alternatif, androstenedione adalah aromatisasi untuk estron yang kemudian dikonversi menjadi estradiol (Ganong, 2003)

## 2. Sumber – sumber estrogen endogen (estradiol)

Sumber utama estradiol pada wanita adalah sel-sel teka dan granulosa ovarium dan turunan luteinisasi dari sel-sel ini. Berdasarkan teori sintesis estrogen kedua sel ini, sel-sel teka mensekresikan androgen yang menyebar ke sel-sel granulosa teraromatisasi menjadi estrogen. Kedua bentuk sel ini mungkin mampu untuk membentuk androgen dan estrogen. Estron dan estriol utamanya dibentuk di hati dari estradiol.

Aktivitas aromatase juga telah terdeteksi pada otot, lemak, jaringan saraf dan sel-sel Leydig dari testis. Selama kehamilan, estriol disintesis disinsinotrofoblas oleh aromatisasi dari 16 -hidroksiepiandrosteron sulfat diubah menjadi dehidroepiandrosterone sulfat yang dihasilkan di kelenjar

adrenal janin. Estradiol terbentuk bila substrat bagi kompleks enzim ini adalah testosteron, sedangkan estron terjadi dari hasil reaksi aromatisasi androstenedion. Sel teka merupakan sumber androstenedion dan testosteron. Kedua hormon ini diubah oleh enzim aromatase di dalam sel granulosa menjadi masing – masing estron dan estradiol. Progesteron diproduksi dan disekresikan oleh korpus luteum yang juga membuat sebagian hormon estradiol.

Pada perempuan, hormon androgen adrenal merupakan substrat yang penting, karena 50% dari  $E_2$  yang diproduksi selama kehamilan berasal dari reaksi aromatisasi androgen (Guyton, 1997)

### **3. Transport Dan Metabolisme Estrogen**

Dalam plasma, estradiol sebagian besar untuk hormon mengikat globulin seks, juga untuk albumin. Estradiol adalah conjugasi di hati dengan sulfat dan pembentukan glukuronat dan dengan demikian, diekresikan melalui ginjal. Beberapa larut dalam air conjugat diekresikan melalui saluran empedu dan sebagian diserap kembali setelah hidrolisis dari saluran usus. Sirkulasi entero hepatic ini memberikan kontribusi untuk mempertahankan estradiol (Guyton, 1997)

#### **2.8.5. Hormon Progesteron**

Hormon progesteron dihasilkan oleh korpus luteum di bawah pengaruh hormon LH dan mempunyai pengaruh terhadap endometrium yang telah berproliferasi dan menyebabkan kelenjarnya

berkeluk – keluk dan bersekresi. Progesteron juga mempunyai umpan balik hipofisis anterior. Korpus luteum merupakan organ tempat sintesis progesteron dan pembentukan progesteron mencapai puncaknya pada hari ke 22 sampai dengan hari ke 23 siklus haid. Reseptornya ovarium dan uterus (Guyton,1997)

Progesteron memiliki aksi yang bervariasi terhadap organ reproduksi betina dan di bawah kondisi fisiologik sering bekerja secara sinergik dengan estrogen. Progesteron terdapat dalam ovarium, testis, korteks adrenal dan plasenta (Guyton, 1995). Progesteron merupakan substansi intermedia dari sintesa androgen, estrogen dan cortisol. Dalam cairan follikel telah diketahui mengandung banyak estrogen dan sedikit progesteron merupakan keterangan bahwa pembentukan progesteron telah dimulai sebelum follikel pecah dan sebelum korpus luteum terbentuk (Partodihardjo, 1992).

## **2.9. Aloksan**

Aloksan (2,4,5,6- tetraoksipirimidin : 5,6 - dioksiurasil) merupakan senyawa hidrolis dan tidak stabil. Waktu paro pada suhu 37 C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bias lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik aloksan dapat digunakan secara intravena intraperitoneal dan subcutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan

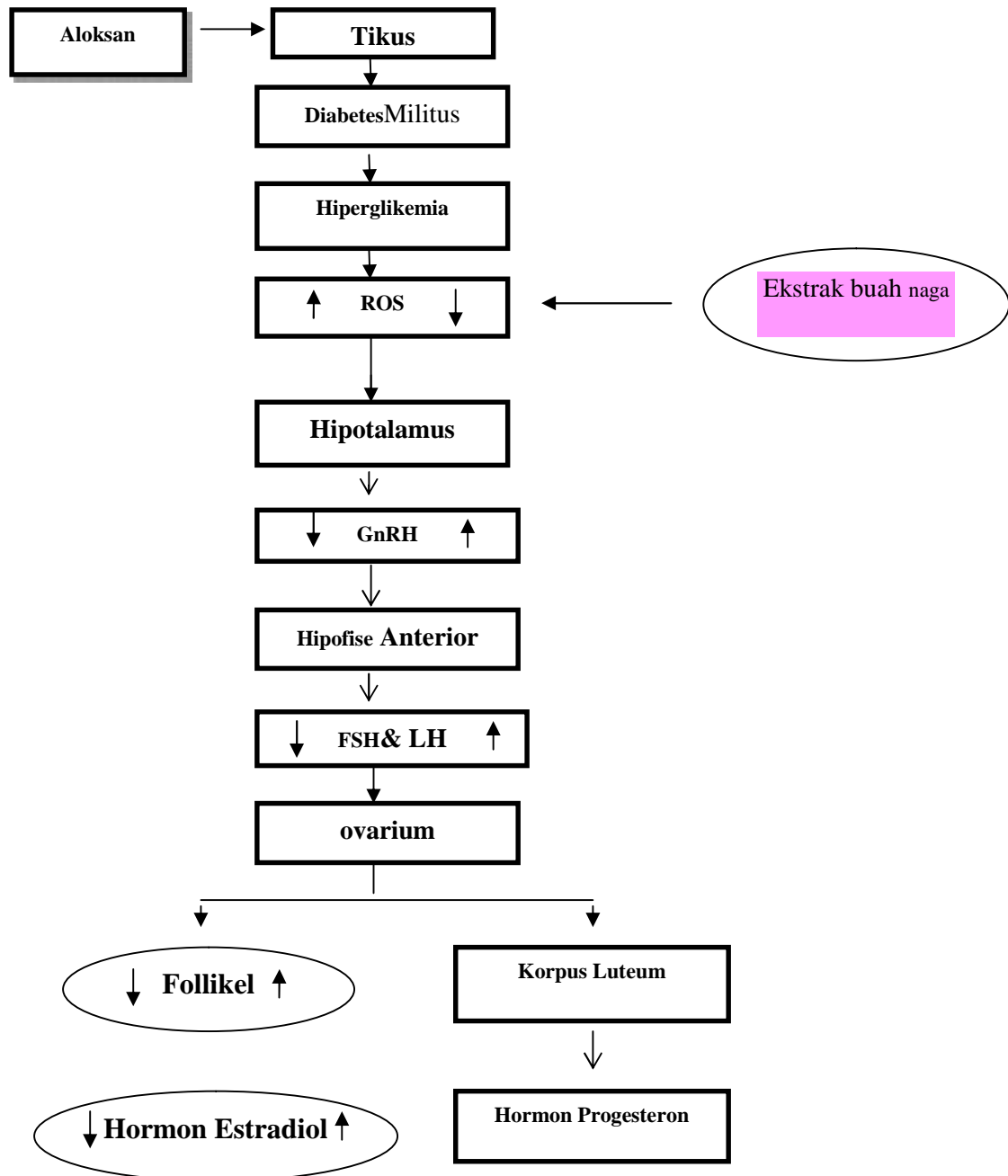
subkutan adalah 2-3 kalinya. (szkudelski, 2011 : Rees dan alcolado, 2005).

Aloksan lazim digunakan karena cepat menimbulkan hiperglikemia dalam waktu 2 sampai 3 hari, secara selektif merusak sel pulau langerhans dalam pancreas yang mensekresi hormone insulin (Suharmiati, 2003).

## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1 Kerangka konseptual



Keterangan : Variabel yang diteliti

### 3.2 Hipotesis Penelitian

- 3.2.1. Ada pengaruh ekstrak buah naga merah terhadap hormon estradiol pada tikus putih (*Rattus Novergicus*) betina DM yang diinduksi aloksan.
- 3.2.2. Ada pengaruh ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel primer pada tikus putih (*Rattus novergicuss*) DM yang diinduksi aloksan.
- 3.2.3. Ada pengaruh ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel sekunder pada tikus putih (*Rattus novergicuss*) DM yang diinduksi aloksan.
- 3.2.4. Ada pengaruh ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel tertier pada tikus putih (*Rattus novergicuss*) betina DM yang diinduksi aloksan.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis dan Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian experimental, dengan rancangan penelitian *post test only control group design* yaitu rancangan yang digunakan untuk mengukur pengaruh perlakuan pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol (Zainudin, 2000).

#### **4.2 Lokasi dan waktu penelitian**

Penelitian telah dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Unand, Laboratorium Biokimia dan Biologi Fakultas Kedokteran Unand.

#### **4.3 Populasi dan Sampel**

##### **4.3.1 Populasi**

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putihbetina (*Rattus Novergicus*) betina yang terdapat pada Unit Pemeliharaan hewan percobaan Universitas Andalas Padang.

##### **4.3.2 Sampel**

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi tikus putih(*Rattus Novergicus*) betinayang memenuhi syarat sebagai berikut :

1. Tikus yang berjenis kelamin betina
2. Umur 3 bulan

3. Berat badan 200-300 gram
4. Sehat (aktif dan tidak cacat)

### 4.3.3 Besar Sampel

Besar sampel didapatkan dengan rumus Hanafiah ( 1997 ) yaitu :

$$(t-1) (r-1) = 15$$

$$(5-1) (r-1) = 15$$

$$4r - 4 = 15$$

$$4r = 15 + 4$$

$$r = 19 : 4$$

$$r = 4,75$$

$$r = 5$$

Keterangan:

t : Jumlah kelompok perlakuan

r : Jumlah hewan coba tiap kelompok

Jadi jumlah sampel dalam penelitian ini 5 perlakuan x 5 ekor = 25 ekor.

Dengan pertimbangan *droup out* sebesar 10 – 20 %, maka jumlah sampel sebanyak 30 ekor .



#### 4.4 Variabel Penelitian

Variabel bebas : Ekstrak buah naga

Variabel terikat : Hormon estradiol dan perkembangan follikel

#### 4.5 Definisi Operasional

1. Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*)
  - a. Pengertian : Hasil ekstraksi dan penyarian buah naga merah yang diolah melalui tahapan tertentu dengan metode maserasi dengan cairan etanol 96%.
  - b. Alat Ukur : Timbangan elektrik dengan ketelitian 0,01 gram  
Merk *Ohaus* made in Amerika
  - c. Cara Ukur : Menimbang
  - d. Hasil Ukur : cc
  - e. Skala Ukur : Rasio
2. Hormon Estradiol
  - a. Pengertian : Hormon seks wanita yang dikeluarkan oleh ovarium dan mengalami peningkatan pada masa perkembangan follikel dan mengalami penurunan pada saat ovulasi.
  - b. Alat Ukur : RIA
  - c. Cara Ukur : Mengukur kadar hormon estradiol
  - d. Hasil Ukur : pg/ml
  - e. Skala Ukur : Ratio

### 3. Follikel Primer

- a. Pengertian : Hasil perhitungan follikel primer di bawah mikroskop cahaya, dengan ciri-ciri : oosit membesar, sel follikel jadi kubus atau batang, sel-sel granulosa yang terdiri dari beberapa lapis.
- b. Alat Ukur : Mikroskop cahaya merk Olympus
- c. Cara Ukur : Menghitung jumlah
- d. Hasil Ukur : Buah
- e. Skala Ukur : Rasio

### 4. Follikel Sekunder

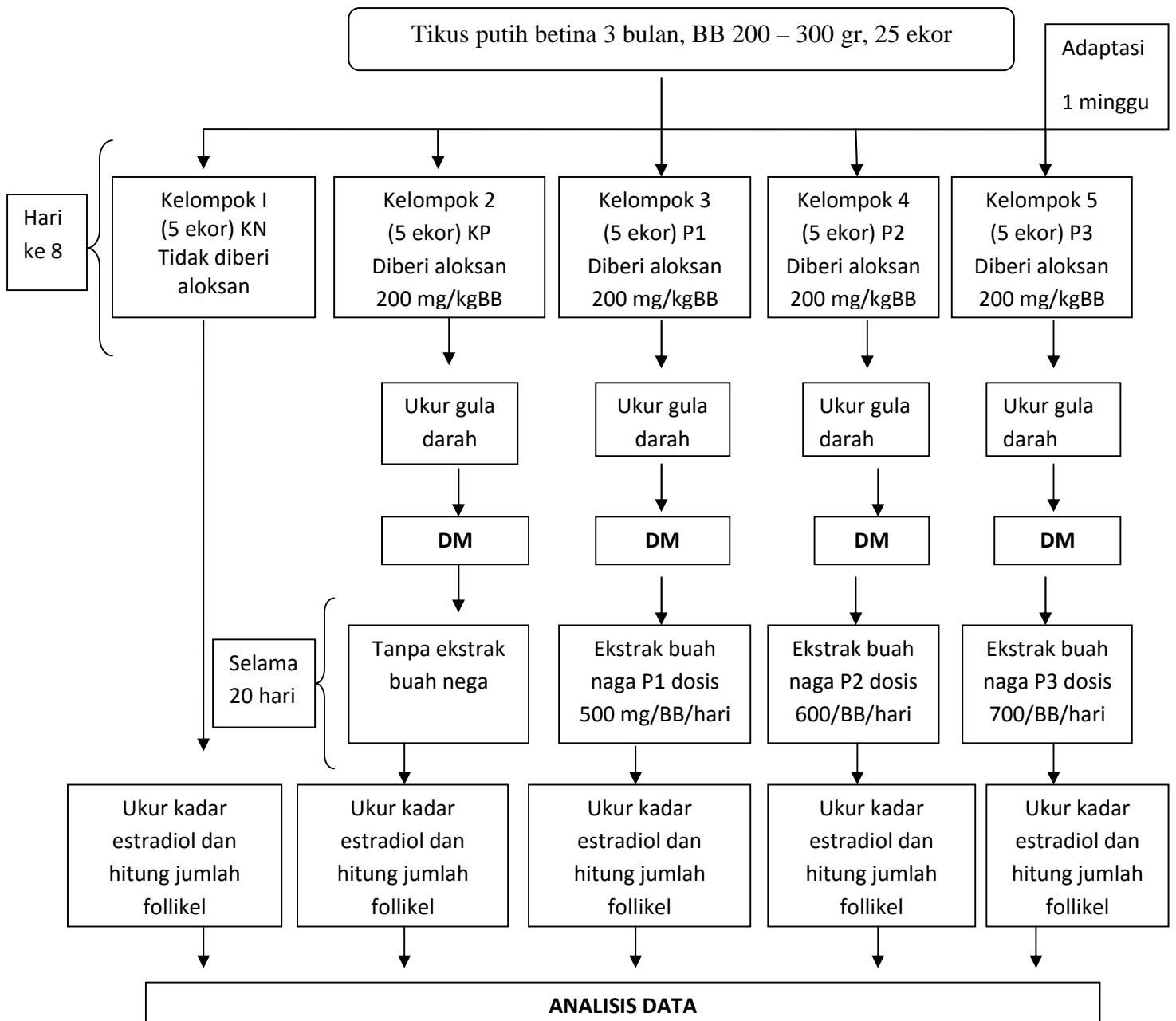
- a. Pengertian : Hasil perhitungan follikel sekunder di bawah mikroskop cahaya, dengan ciri-ciri bentuk lebih besar karena sel granulosa lebih banyak, ovum telah mempunyai pembungkus tipis (membran vitelin).
- b. Alat Ukur : Mikroskop cahaya merk Olympus
- c. Cara Ukur : Menghitung jumlah
- d. Hasil Ukur : Buah
- e. Skala Ukur : Rasio

### 5. Follikel Tertier

- a. Pengertian : Hasil perhitungan follikel sekunder di bawah mikroskop cahaya, dengan ciri-ciri ukuran lebih besar dari follikel sekunder, letak lebih jauh dari korteks, berbentuk rongga dalam follikel.

- b. Alat Ukur : Mikroskop cahaya merk Olympus
- c. Cara Ukur : Menghitung jumlah
- d. Hasil Ukur : Buah
- e. Skala Ukur : Rasio

#### 4.6 Kerangka Kerja Penelitian



#### 4.7 **Prosedur Kerja dan Teknik Pengambilan Data**

Tikus putih dibagi menjadi 5 kelompok, yang dikandangkan secara terpisah. Tiap kelompok diberi perlakuan sesuai dengan kategorinya. Pemberian buah naga diberikan berdasarkan dosis aman yang dikonsumsi oleh manusia. Dalam penelitian ini, Ekstrak buah naga (*Hylocereus Polyrhizus*) dihitung berdasarkan pemakaian buah naga merah oleh manusia. Manusia dewasa di Indonesia (berat badan 50 kg) mengkonsumsi buah naga merah untuk pengobatan tradisional sebanyak 250 gram (Artikel Kesehatan, 2010),

Dosis yang diberikan melanjutkan penelitian Farid Abdul Aziz dimana berdasarkan hasil penelitian tersebut, dosis yang paling berpengaruh adalah 500 mg, maka penelitian mengambil dosis awal 500 mg, 600 mg dan 700 mg.

Masing – masing kelompok 6 ekor tikus

K - : Tidak diberi apa – apa

K + : Diinduksi dengan aloksan dengan dosis 150 mg/kg

P1 : Diinduksi dengan aloksan + Ekstrak dengan dosis 500 mg/kg

P2 : Diinduksi dengan aloksan + Ekstrak dengan dosis 600 mg/kg

P3 : Diinduksi dengan aloksan + Ekstrak dengan dosis 700 mg/kg

- Dosis aloksan 200 mg/kg

$$200 \text{ gr}/1000 \times 200 \text{ mg} = 40 \text{ mg}/200 \text{ gr bb (berat badan)}$$

$$40 \text{ mg}/1000 \text{ mg} \times 10 \text{ ml} = 0,4 \text{ ml}/200 \text{ gr bb}$$

- Dosis Ekstrak

P1 : 500 mg/kg

$$200 \text{ gr}/1000 \times 500 \text{ mg} = 100 \text{ mg}/200 \text{ gr bb}$$

$$100 \text{ mg}/1000 \text{ mg} \times 10 \text{ ml} = 1 \text{ ml}/200 \text{ gr bb}$$

P2 : 600 mg/kg

$$200 \text{ gr}/1000 \times 600 \text{ mg} = 120 \text{ mg}/200 \text{ gr bb}$$

$$120 \text{ mg}/1000 \times 10 \text{ ml} = 1.2 \text{ ml}/200 \text{ gr bb}$$

P3 : 700 mg/kg

$$200 \text{ gr}/1000 \times 700 \text{ mg} = 140 \text{ mg}/200 \text{ gr bb}$$

$$140/1000 \times 10 \text{ ml} = 1.4 \text{ ml}/200 \text{ gr bb}$$

## **Pembuatan ekstrak buah naga**

Cara Kerja :

- Siapkan sampel yang akan digunakan baik sampel kering maupun basah
- Haluskan atau potong sampel sekecil mungkin
- Timbang sampel yang telah dihaluskan tadi sesuai kebutuhan
- Sampel yang telah ditimbang dimasukkan ke botol yang berwarna gelap
- Tambahkan kedalam botol tersebut pelarut, pelarut yang digunakan adalah etanol 96% sampai semua bagian sampel terendam (maserasi)
- Biarkan selama 3 hari dengan catatan dikocok atau diaduk minimal 2 kali sehari
- Setelah 3 hari saring hasil rendaman tadi dan diambil larutannya. Sisa sampel yang didalam botol ditambahkan lagi pelarut yang baru (dibiarkan selama 3 hari dengan catatan dikocok atau diaduk minimal 2 kali sehari) untuk mendapatkan hasil yang maksimal
- Larutan hasil saringan tadi kemudian dihilangkan pelarutnya dengan alat rotary evaporator (alat yang berfungsi untuk memisahkan pelarut dengan ekstrak)
- Proses ini dilakukan hingga didapatkan ekstrak kental

Kemudian ekstrak ditimbang untuk mendapatkan jumlah ekstrak dalam perkilo sampel (Nasir SM, 1998).

## **4.8 Bahan dan Alat Penelitian**

### **4.8.1 Pemeriksaan Kadar Hormon Estradiol**

- a. Hewan coba, yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih betina (*Rattus Norvegicus*) yang diperoleh oleh Laboratorium Farmasi Unand. Digunakan 30 ekor tikus putih betina yang mempunyai berat 200 – 300 gram dan berumur 3 bulan.
- b. Makanan dasar tikus putih berupa pellet yang terbuat dari jagung, dedak kulit padi, tepung tulang (kulit kerang) dan ikan. Minuman Aquades.
- c. Sampel (Serum)
- d. Pemeriksaan Estradiol Serum RIA Test Kit :
  - a. Tracer ( $1 - 125^*$ )
  - b. 6 bh standard dengan konsentrasi 0 ; 0.43 ; 1.73 ; 4.3 ; 17.3 ; 35 nmol/l
  - c. Serum control
  - d. Anti serum

## **4.9 Prosedur Kerja**

Penelitian ini dibagi menjadi empat proses yaitu : proses perizinan, persiapan dan intervensi, validasi dan reabilitas alat dan bahan serta pelaksanaan.



#### **4.9.1. Tahap Persiapan Meliputi :**

1. Tikus putih betina dewasa yang memenuhi kriteria (baik, umur, maupun berat badan) disiapkan sebanyak 25 ekor.
2. Melakukan adaptasi lingkungan selama 1 minggu untuk penyesuaian terhadap lingkungan dengan diberi makan yaitu makan dan minum tikus putih biasa.
3. Membuat ekstrak buah naga merah, dimana dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 600 mg, 700 mg, 800 mg. Dengan cara : Buah naga merah seberat 250 gram dihaluskan dengan blender. Kemudian dimaserasi dengan etanol 96% sampai semua terendam. Diaduk sekali – kali dan dibiarkan selama 5 hari kemudian disaring. Perlakuan ini dilakukan berulang – ulang yang masing – masingnya selama 5 hari. Semua filtrat disatukan kemudian didesilasi vakum dan hasil destilat dikentalkan dengan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental. Kemudian untuk membuat konsentrasi sediaan ekstrak buah naga merah yang diberikan per hari selama 10 hari melalui sonde pada masa perlakuan ( 0.018 mg).

#### **4.9.2. Tahap Pelaksanaan**

1. Memberikan perlakuan dengan cara memberikan ekstrak pada masing – masing kelompok perlakuan secara berulang dengan dosis 600 mg, 700 mg, 800 mg dengan konsentrasi volume

2. Setelah hari ke 10 kelompok perlakuan dan kontrol akan diambil darahnya sebanyak 2 ml dengan cara intracardial (bias tikus langsung mati jadi tidak perlu dilakukan terminasi), Kemudian darah tikus dimasukkan ke dalam tabung reaksi atau test cup. Darah hewan yang diambil kemudian didiamkan selama 15 menit lalu dimasukkan ke dalam alat sentry pus dengan kecepatan 3000 sampai dengan 4000 PPM selama 15 menit atau 20 menit. Kecepatan 4000 PPM waktunya selama 15 menit sedangkan kecepatan 3000 PPM waktunya selama 20 menit. Pisahkan plasma dengan serum atau filtrate (jernih) dengan endapan. Ambil bagian filtrate (jernih) kemudian disimpan dalam suhu  $< 20$  derajat celcius. Kemudian akan dilakukan pemeriksaan hormon estradiol.

#### **4.9.3. Pengukuran Hasil Penelitian**

Pengukuran Hasil Kadar Hormon Estradiol dilakukan dengan menggunakan RIA ().

1. Siapkan serum/plasma dan reagen/Kit-RIA yang akan digunakan.
2. Biarkan, sampai suhunya sama dengan suhu kamar.
3. Campur seluruh reagen sampai homogen sebelum digunakan.
4. Siapkan tabung di raknya dan label sesuai dengan urutan dimulai dari standar terendah (A) s/d standar tertinggi (F), teruskan dengan serum control dan serum sampel.
5. Kemudian isi tabung sesuai dengan tabel berikut:

No. Tabung	Standard (nmol/l)							Sampel (nmol/l)				
	A	B	C	D	E	F	Cont	01	02	03	04	05
Standard (µl)	50	50	50	50	50	50	-	-	-	-	-	-
Serum (µl)	-	-	-	-	-	-	-	50	50	50	50	50
Control (µl)	-	-	-	-	-	-	50	-	-	-	-	-
Tracer (µl)	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500
Anti serum	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500

- Campur dengan menggunakan Vortex mixer
- Shaker selama 2 jam pada suhu kamar
- Separasi, maksudnya pisahkan filtrat dengan endapan
- Cuci dengan menggunakan aquabidest, separasi lagi
- Biarkan dalam posisi terbalik selama 5 menit
- Lap bagian atas tabung dengan menggunakan Tissue
- Cacah setiap tabung dengan menggunakan Gamma Counter selama 1 menit
- Carilah kadar estradiol dalam serum dengan menggunakan Grafik Logaritma.

#### 4.9.4 Pemeriksaan Perkembangan Follikel

Alat dan Bahan :

1. Rak dan tabung reaksi
2. Gevage needle (sonde)

3. Mikroskop cahaya, biokuler
4. Gelas ukur 100 ml untuk mengukur volume reagensia yang dipakai.
5. Batang pengaduk
6. Gelas objek dengan tutupnya untuk sediaan histologi ovarium.
7. Mikrotom untuk memotong sediaan histologi ovarium
8. Staining-jar (bak pewarna)
9. Kertas tissue
10. Botol bertutup untuk fiksasi ovarium 25 buah
11. Tabung *microcentrifuge polypropylene*
12. *Vortex mixer*
13. Water bath
14. *Centrifuge*
15. Spektrofotometer

#### **4.9.5. Pembedahan**

Tikus betina yang telah mati ditelentangkan di atas papan fiksasi dan keempat ekstermitasnya di fiksasi. Kemudian melakukan laparatomi, identifikasi dan potong ovarium, selanjutnya dimasukkan ke dalam larutan Bouin.

#### **4.9.6. Cara Membuat Sediaan Histologi Ovarium**

Ovarium kiri dan kanan dimasukkan ke dalam cairan fiksatif Bouin, selanjutnya dibuat sediaan mikroskopis, prosedurnya yaitu :

1. Fiksasi : Ovarium kiri dan kanan direndam dalam cairan Bouin di dua tempat yang terpisah selama 24 jam.
2. Dehidrasi : Ovarium yang telah difiksasi dengan cairan Bouin selama 24 jam, kemudian didehidrasi dengan serial alkohol dari konsentrasi rendah sampai tinggi :
  - Alkohol 70% 2 tahap, masing – masing 30 menit
  - Alkohol 80% 2 tahap, masing – masing 30 menit
  - Alkohol 95% 2 tahap, masing – masing 30 menit
  - Alkohol 100% 2 tahap, masing – masing 30 menit
3. Penjernihan : Melakukan penjernihan dengan cara direndam dalam benzil benzoat I, selama 24 jam sampai tenggelam, benzil benzoat II selama 1 jam kemudian dimasukkan dalam benzil dua kali masing – masing 1 jam.
4. Infiltrasi parafin : Setelah penjernihan, dimasukkan ke dalam cetakan parafin cair dengan titik didih 56 derajat celcius – 58 derajat celcius. Proses infiltrasi parafin dilakukan di dalam incubator, ovarium direndam dalam parafin cair I selama 1 jam dan parafin cair II selama 2 jam.
5. Pengirisan : Cetakan parafin yang berisi ovarium dalam kotak – kotak kecil berukuran 1 cm x 1 cm x 2 cm dibiarkan mengeras. Kemudian direkatkan pada potongan kayu kecil. Pegangan kayu dengan cetakan parafin yang berisi ovarium dipasang pada mikrotom, kemudian diiris setebal 5 mikron dengan arah melintang. Masing – masing 6 potong dari ovarium kanan dan 6 potong ovarium kiri.

6. Perekatan dan deparafinasi : Preparat yang telah diiris setebal 5 mikron direkatkan pada objek glass dengan menggunakan protein putih telur dan gliserin, lalu parafinnya dihilangkan dengan menggunakan xylol sebanyak 2 kali penggantian masing – masing selama 5 menit.
7. Rehidrasi : Preparat dimasukkan ke dalam serial alkohol dari konsentrasi tinggi sampai rendah :
  - Alkohol 100% 2 tahap, masing – masing 5 menit
  - Alkohol 95% 2 tahap, masing – masing 5 menit
  - Alkohol 80% 2 tahap, masing – masing 5 menit
  - Alkohol 70% 2 tahap, masing – masing 5 menit
8. Pewarnaan Hematosiklin Eosin : Kristal hematosiklin 5 gram ditambah alkohol absolut 50 ml, kemudian dicampur dengan 100 gram ammonium dalam 1000 ml aquades. Kedua campuran tersebut dihangatkan, ditambahkan 2,5 ml merkuri oksida. Selanjutnya kepada 100 ml larutan tersebut ditambahkan asam asetat glacial sebanyak 2 – 4 ml kemudian disaring.

Tahapannya adalah :

- Harris hemotosiklin selama 15 menit
- Celup dalam alkohol 70% selama 10 detik
- Cuci dengan air kran
- Celup dengan ammonia
- Cuci dengan air kran selama 10 – 20 menit

- Eosin selama 15 detik – 2 menit
- Dehidrasi
- Alkohol absolut I selama 2 menit
- Alkohol absolut II selama 3 menit
- Xylol selama 2 menit
- Tutup dengan canada balsam dan dilihat di bawah mikroskop cahaya.

#### **4.9.7 Pengamatan Preparat Histologi Ovarium**

Pengamatan dilakukan dengan memeriksa 25 pasang ovarium tikus putih betina yang dibuat preparat histologi dengan menggunakan pewarnaan HE. Dilakukan pengamatan dengan lapangan pandang secara acak untuk menentukan follikel primer, follikel sekunder dan follikel tertier.

#### **4.9.8 Penghitungan Preparat Histologi Ovarium**

Penghitungan dilakukan dengan 5 lapangan pandang dan dihitung masing – masing jumlah follikel, kemudian diambil rata – rata. Penghitungan ini dilakukan di bawah supervise ahli biologi.

Pengambilan data dilakukan dengan menghitung 25 pasang histologi ovarium kiri dan kanan mencit betina dengan lapangan pandang secara acak dan selanjutnya ditentukan jumlah dari follikel primer, follikel sekunder dan follikel tertier. Kemudian hasilnya dirata – ratakan. Penghitungan jumlah histologi ovarium menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 10 x 40.

#### **4.10 Etika Penelitian**

Etika perlakuan pada hewan coba merupakan etika moral yang secara prinsip ditandai dengan adanya pengakuan terhadap nilai hakiki hewan coba tersebut. Oleh karena itu kewajiban kita untuk memperlakukan secara terhormat sesuai dengan nilai hakiki hewan (Smith dkk, 1998). Dalam penelitian ini yang perlu dilakukan adalah perawatan, terpenuhinya kebutuhan makan, minum, sirkulasi udara dalam kandang, perlakuan yang baik saat penelitian, pengambilan unit analisis penelitian dan pemusnahan.

#### **4.11 Analisis Data**

Hasil penelitian diolah secara statistik parametric. Uji normalitas data digunakan Kolmogorov-smirnov. Jika hasil didapatkan data terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji Anova dengan derajat kepercayaan 95%. Jika data tidak terdistribusi normal, maka digunakan uji alternatif, yaitu Kruskal Wallis. Jika didapatkan hasil perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil (*Least Significant Differences/LSD*) untuk Anova, dan *Mann Whitney U Test* untuk Kruskal Wallis (Dahlan, 2011).



## BAB V

### HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi, Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang pada bulan Juni-September 2013. Penelitian ini terdiri atas 1 kelompok kontrol negatif yang tidak diinduksi aloksan dan tidak diberikan ekstrak buah naga merah, 1 kelompok kontrol positif yang diinduksi aloksan sebanyak 200 mg/kg dan tidak diberikan ekstrak buah naga merah dan 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok P1 yang diinduksi aloksan dan diberikan ekstrak buah naga dengan dosis 500 mg/kg, kelompok P2 yang diinduksi aloksan dan diberikan ekstrak buah naga dengan dosis 600 mg/kg dan kelompok P3 yang diinduksi aloksan dan diberikan ekstrak buah naga dengan dosis 700 mg/kg.

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus Polirhizus*) terhadap kadar hormon estradiol dan perkembangan follikel tikus (*Rattus Novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan. Analisis data diperoleh dengan menggunakan uji beda rata-rataantar kelompok. Hasil penelitian dapat dijelaskan sebagai berikut:

### 5.1 Kadar gula darah tikus putih (*Ratus novergicus*) betina sebelum dan sesudah diinduksi aloksan

Berikut ini dijelaskan bagaimana gambaran kadar glukosa darah tikus putih (*Ratus novergicus*) Betina sebelum dan sesudah diinduksi aloksan. Hasil perbedaar tersebut dapat dilihat pada tabel berikut ini:

**Tabel 5.1.**  
**Nilai rata-rata kadar glukosa darah tikus putih (*ratus novergicus*) betina sebelum dan sesudah diinduksi aloksan**

No	Kadar Glukosa Darah Sebelum Dan Sesudah Diinduksi Aloksan (mg/dl)							
	Kontrol positif		Perlakuan I		Perlakuan 2		Perlakuan 3	
	Sebelum	Sesudah	Sebelum	sesudah	sebelum	sesudah	sebelum	Sesudah
1	101	231	86	201	91	191	79	163
2	83	221	79	193	81	186	83	173
3	76	206	76	200	73	190	94	174
4	99	213	91	204	89	169	104	183
5	82	214	89	197	90	201	100	161
Rata-rata	88,2	217	84,2	199	84,8	187,4	92	171

Berdasarkan Tabel 5.1 dapat disimpulkan bahwa telah terjadi hiperglikemia pada kelompok kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 pada hewan coba yang telah diinduksi aloksan.

## 5.2. Uji normalitas data

Setelah dilakukan proses entri data, selanjutnya adalah melakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji Kolmogorov-smirnov. Uji normalitas dilakukan terhadap kadar estradiol, jumlah follikel (primer, sekunder dan tersier). Hasil normalitas data dapat dilihat pada tabel berikut ini:

**Tabel 5.2**  
**Uji normalitas data variabel penelitian**

No	Variabel	n	Mean $\pm$ SD	Nilai	Nilai	p
				Minimum	Maksimum	
1	Kadar estradiol	25	8,23 $\pm$ 0,64	6,7	9,7	0,513
2	Follikel primer	25	16 $\pm$ 5,98	7	26	0,200
3	Follikel sekunder	25	9 $\pm$ 3,17	3	15	0,200
4	Follikel tersier	25	3 $\pm$ 1,02	1	5	0,017

Berdasarkan tabel 5.2 di atas diketahui bahwa data kadar estradiol, follikel primer dan follikel sekunder terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Sedangkan data follikel tersier tidak terdistribusi normal ( $p < 0,05$ ).

## 5.3. Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap kadar estradiol pada tikus putih betina yang diinduksi aloksan

Berikut ini akan digambarkan nilai rata-rata kadar estradiol tikus putih (*rattus novergicus*) betina pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan setelah pemberian ekstrak buah naga merah:

**Tabel 5.3.**  
**Nilai rata-rata kadar estradiol tikus putih (*rattus novergicus*) betina**  
**pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan setelah**  
**pemberian ekstrak buah naga merah**

Kelompok	Rata-rata $\pm$ SD	<i>P</i>
Kontrol Negati	8,72 $\pm$ 0,28	0,021
Kontrol Positif	7,68 $\pm$ 0,68	
Perlakuan 1	8,14 $\pm$ 0,47	
Perlakuan 2	8,68 $\pm$ 0,79	
Perlakuan 3	7,94 $\pm$ 0,16	

Berdasarkan tabel 5.3 di atas ditemukan rata-rata pada kelompok perlakuan P1, P2, P3 lebih tinggi dibanding kelompok kontrol positif (KP). Peningkatan rata-rata jumlah kadar hormon estradiol terjadi setelah pemberian ekstrak buah naga merah dengan dosis 500 mg, 600 mg, dan dosis 700 mg. Jumlah rata-rata kadar hormon estradiol terendah ditemukan pada kelompok kontrol positif (KP) yaitu 7,68 pg/ml dan yang tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan 2 (perlakuan dengan ekstrak buah naga merah dosis 600 mg/BB) yaitu 8,68 pg/ml. Secara statistik dengan uji *one way anova* perbedaan tersebut bermakna dengan ( $p < 0,05$ ) yang berarti ada pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap kadar hormon estradiol.

Untuk melihat perbedaan antar kelompok, dilakukan uji post hoc dengan menggunakan uji LSD dengan hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 5.4.**  
**Tingkat kemaknaan dari hasil uji LSD kadar estradiol tikus (*rattus novergicus*) betina pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan**

Kelompok	Kelompok	Perbedaan Nilairata-rata	<i>P</i>
K positif	Perlakuan 1	-0,46	0,189
	Perlakuan 2	-1,00*	0,008
	Perlakuan 3	-0,26	0,451
Perlakuan 1	Perlakuan 2	-0,54	0,126
	Perlakuan 3	0,20	0,561
Perlakuan 2	Perlakuan 3	0,74*	0,041

\*) terdapat perbedaan yang bermakna

Berdasarkan Tabel 5.4 di atas, melalui uji LSD diketahui bahwa kelompok perlakuan yang berhubungan secara signifikan dalam meningkatkan kadar hormon estradiol adalah kelompok kontrol positif (KP) dengan perlakuan 2, Perlakuan 2 berhubungan dengan perlakuan 3.

### 5.5. Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap jumlah follikel primer pada tikus betina yang diinduksi aloksan

**Tabel 5.5.**  
**Uji beda nilai rata-rata jumlah follikel primer tikus (*rattus novergicus*) betina pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan**

Kelompok	Rata-rata $\pm$ SD (buah)	<i>P</i>
Kontrol Negatif	23 $\pm$ 2,07	0,000
Kontrol Positif	9 $\pm$ 1,58	
Perlakuan 1	12 $\pm$ 1,58	
Perlakuan 2	16 $\pm$ 1,58	
Perlakuan 3	22 $\pm$ 3,16	

Berdasarkan tabel 5.5 di atas dapat disimpulkan bahwa setelah diberikan ekstrak buah naga merah terjadi peningkatan jumlah follikel primer pada kelompok P1, P2 dan P3 lebih tinggi dibanding KP. Secara statistik perbedaan tersebut bermakna dengan ( $p < 0,05$ ) yang berarti ada pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel primer pada tikus betina.

Untuk melihat perbedaan antar kelompok tersebut, maka dilakukan uji post hoc dengan menggunakan uji LSD dengan hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 5.6.**  
**Tingkat kemaknaan dari hasil uji LSD jumlah follikel primer tikus (*rattus*  
*novergicus*) betina pada kelompok kontrol dan  
kelompok perlakuan**

Kelompok	Kelompok	Perbedaan Nilai rata-rata	<i>p</i>
K positif	Perlakuan 1	-3.00*	0.034
	Perlakuan 2	-7.00*	0.000
	Perlakuan 3	-13.00*	0.000
Perlakuan 1	Perlakuan 2	-4.00*	0.007
	Perlakuan 3	-10.00*	0.000
Perlakuan 2	Perlakuan 3	-6.00*	0.000

Berdasarkan Tabel 5.6 di atas, melalui uji LSD diketahui bahwa kelompok perlakuan yang berhubungan secara signifikan dalam meningkatkan perkembangan jumlah follikel primer adalah kelompok kontrol positif (KP) dengan P2 dan P3, Perlakuan 1 berhubungan dengan P2 dan P3, Perlakuan 2 berhubungan dengan P3.

**5.7. Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap jumlah follikel sekunder pada tikus betina yang diinduksi aloksan**

**Tabel 5.7.**  
**Uji beda nilai rata-rata jumlah follikel sekunder tikus (*rattus novergicus*) betina pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan**

Kelompok Perlakuan	Rata-rata $\pm$ SD (buah)	<i>p</i>
Kontrol Negatif	12 $\pm$ 2,07	0,000
Kontrol Positif	4 $\pm$ 1,14	
Perlakuan 1	8 $\pm$ 0,83	
Perlakuan 2	8 $\pm$ 1,14	
Perlakuan 3	11 $\pm$ 1,51	

Berdasarkan tabel 5.7 di atas dapat disimpulkan bahwa setelah diberikan ekstrak buah naga merah terjadi peningkatan jumlah follikel sekunder pada kelompok P1, P2 dan P3 lebih tinggi dibanding KP. Secara statistik perbedaan tersebut bermakna dengan ( $p < 0,05$ ) yang berarti ada pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel sekunder pada tikus betina.

Untuk melihat perbedaan antara kelompok tersebut, maka dilakukan uji post hoc dengan menggunakan uji LSD dengan hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut :



**Tabel 5.8.**  
**Tingkat kemaknaan dari hasil uji LSD jumlah follikel sekunder tikus (*Rattus*  
*Novergicus*) betina pada kelompok kontrol dan  
kelompok perlakuan**

Kelompok	Kelompok	Perbedaan Nilai rata-rata	<i>p</i>
K Positif	Perlakuan 1	-3.80 *	0.000
	Perlakuan 2	-4.00 *	0.000
	Perlakuan 3	-7.20 *	0.000
Perlakuan 1	Perlakuan 2	-0.20	0.824
	Perlakuan 3	-3.40 *	0.001
Perlakuan 2	Perlakuan 3	-3.20 *	0.002

Berdasarkan Tabel 5.8 di atas, melalui uji LSD diketahui bahwa kelompok perlakuan yang berhubungan secara signifikan dalam meningkatkan perkembangan jumlah follikel sekunder adalah kelompok kontrol positif (KP) dengan P1, P2 dan P3, Perlakuan 1 berhubungan dengan P3, Perlakuan 2 berhubungan dengan P3.

### 5.9. Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap jumlah follikel tersier pada tikus betina yang diinduksi aloksan

Pengaruh pemberian ekstrak buah naga terhadap perkembangan follikel tersier pada tikus betina yang diinduksi aloksan dapat dilihat pada tabel berikut ini:

**Tabel 5.9.**  
**Uji beda nilai rata-rata jumlah follikel tersier tikus (*rattus novergicus*) betina pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan**

Kelompok Perlakuan	Rata-rata $\pm$ SD (buah)	<i>p</i>
Kontrol Negatif	4 $\pm$ 0,83	0,002
Kontrol Positif	2 $\pm$ 0,54	
Perlakuan 1	2 $\pm$ 0,45	
Perlakuan 2	3 $\pm$ 0,71	
Perlakuan 3	4 $\pm$ 0,55	

Berdasarkan tabel 5.9 di atas dapat disimpulkan bahwa setelah diberikan ekstrak buah naga merah terjadi peningkatan jumlah follikel tersier pada kelompok P1, P2 dan P3 lebih tinggi dibanding KP. Secara statistik perbedaan tersebut bermakna dengan ( $p < 0,05$ ) yang berarti ada pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel sekunder pada tikus betina.

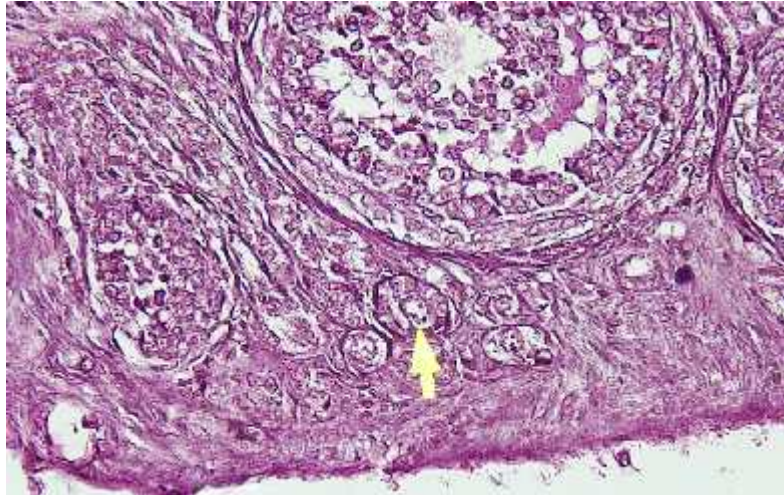
Untuk melihat perbedaan antara kelompok tersebut, maka dilakukan uji post hoc dengan menggunakan uji Mann Whitney U dengan hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut :

**Tabel 5.10.**  
**Tingkat kemaknaan dari hasil uji Mann Whitney U test jumlah follikel tersier tikus (*rattus novergicus*) betina pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan**

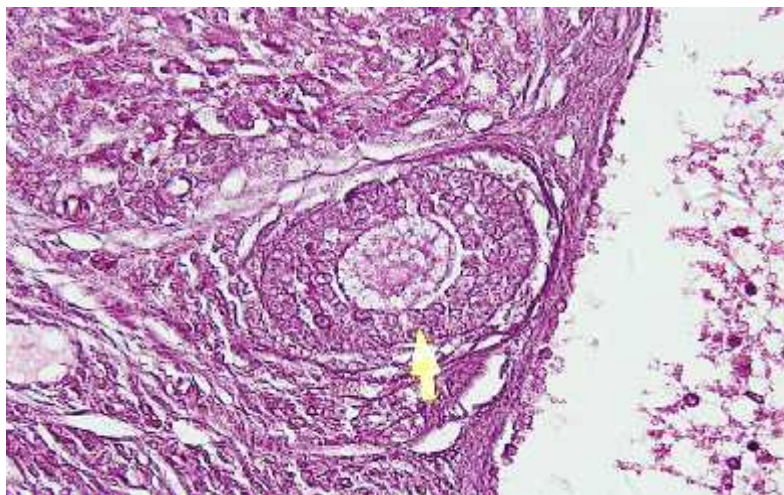
Kelompok	Kelompok	Perbedaan Nilairata-rata	<i>P</i>
K Positif	Perlakuan 1	-0.60 <sup>*</sup>	0.093
	Perlakuan 2	-1.40 <sup>*</sup>	0.016
	Perlakuan 3	-2.00 <sup>*</sup>	0.007
Perlakuan 1	Perlakuan 2	-0.80	0.065
	Perlakuan 3	-1.40 <sup>*</sup>	0.011
Perlakuan 2	Perlakuan 3	-0.60 <sup>*</sup>	0.166

Berdasarkan Tabel 5.10 di atas, melalui uji Mann Whitney U diketahui bahwa kelompok perlakuan yang berhubungan secara signifikan dalam meningkatkan perkembangan jumlah follikel tersier adalah kelompok kontrol positif (KP) dengan P1, P2 dan P3, Perlakuan 1 berhubungan dengan P3, Perlakuan 2 berhubungan dengan P3.

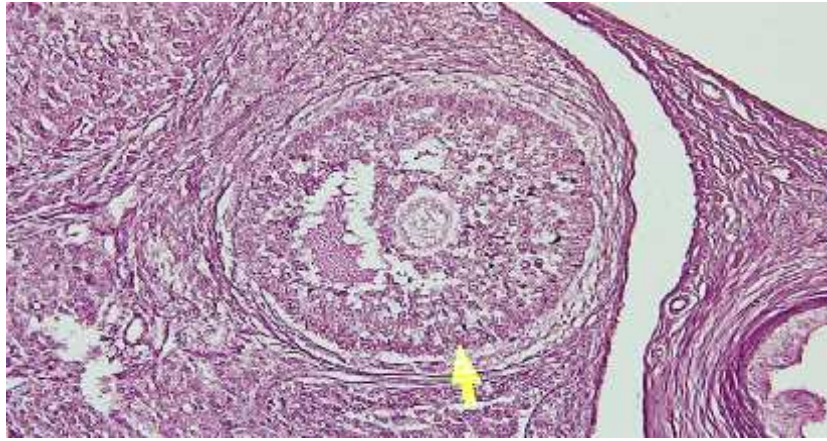
Berdasarkan hasil penelitian maka didapatkan gambar perkembangan follikel primer, follikel sekunder dan follikel tertier.



Gambar 5.1. Irisan melintang ovarium yang memperlihatkan perkembangan follikel primer dengan pembesaran 10 x 10.



Gambar 5.2 Irisan melintang ovarium yang memperlihatkan perkembangan follikel sekunder dengan pembesaran 10 x 10.



Gambar 5.3 Irisan melintang ovarium yang memperlihatkan perkembangan follikel tertier dengan pembesaran 10 x 10.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### **6.1 Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap kadar estradiol pada tikus betina yang diinduksi aloksan**

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa rata-rata kadar estradiol tertinggi ada pada kelompok P 2 yang diberi ekstrak buah naga merah 600 mg/BB yaitu 8,68 pg/ml, sedangkan rata-rata kadar estradiol terendah ada pada kelompok kontrol positif yang tidak diberi ekstrak buah naga yaitu hanya 7,68 pg/ml. Hasil ini menunjukkan efek buah naga yang dapat meningkatkan kadar estradiol pada tikus putih yang diinduksi aloksan. Hasil ini terlihat juga dari uji One way Anova diketahui bahwa ada perbedaan bermakna rata-rata kadar estradiol terutama pada kelompok kontrol positif (yang tidak diberikan ekstrak buah naga) dengan kelompok perlakuan (yang diberikan ekstrak buah naga).

Secara normal kadar hormon estradiol yang dihasilkan sangat bergantung pada follikel di ovarium yang diperlukan untuk terjadinya ovulasi, jika perkembangan follikel berlangsung normal maka akan dihasilkan kadar hormon yang normal juga. Sebaliknya jika selama proses perkembangan follikel terganggu, maka follikel menjadi atresia yang akan mempengaruhi kadar hormon estrogen yang terbentuk. Hal ini sangat

tergantung pada besarnya gangguan yang terjadi selama proses perkembangan follikel.

Pada penelitian ini, pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar hormon estradiol terjadi peningkatan akibat dari kandungan buah naga merah yaitu vitamin C (8–9 mg) dan lycopene (3,2–3,4 mg). Vitamin C termasuk dalam antioksidan eksogen atau antioksidan non enzimatis yang bekerja dengan memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya. Akibatnya radikal bebas tidak akan bereaksi dengan komponen seluler (Lampe, 1999 dalam Winarsi, 2007). LH diketahui berperan dalam sel teka untuk meningkatkan aktivitas enzim pembelah rantai sisi kolesterol melalui pengaktifan ATP menjadi cAMP, dan dengan melalui beberapa proses reaksi enzimatik terbentuklah androstenedion, kemudian androstenedion yang dibentuk dalam sel teka berfungsi ke dalam sel granulosa, selanjutnya melakukan aromatisasi membentuk estron dan estradiol 17β.

Progesteron dibentuk dari pregnenolon melalui penghilangan atom hydrogen dari C<sub>3</sub> dan pergeseran ikatan ganda dari cincin B pada posisi 5 – 6 ke cincin A pada posisi 4–5, perubahan ini oleh adanya bentuk enzim 3β hidroksi dehidrogenase dan 4-5 isomerase, selanjutnya dengan bantuan enzim 17β hidroksilase, progesteron akan diubah menjadi 17β hidroksi progesteron yang kemudian mengalami demolase menjadi bentuk testosteron, yang selanjutnya testosteron mengalami aromatisasi (pembentukan gugus hidroksi fenolik pada atom C<sub>3</sub>) menjadi estradiol (E<sub>2</sub>)

Kadar estradiol yang tinggi akibat dari hipofisis anterior dengan umpan balik positif, sehingga bisa menghasilkan hormon FSH dan LH dalam mempengaruhi ovarium dalam proses perkembangan sel follikel ovarium, sehingga kadar estradiol meningkat dan terjadilah ovulasi. Tingginya kandungan antioksidan ini bermanfaat untuk perbaikan kondisi follikel yang terganggu karena kondisi diabetes. Perbaikan kondisi follikel inilah yang berdampak pada peningkatan kadar hormon estradiol.

Kandungan vitamin C yang cukup tinggi dalam buah naga merah merupakan antioksidan terbaik karena vitamin C memiliki kemampuan untuk menangkap radikal bebas dan menetralsirnya sebelum merusak dalam tubuh. Vitamin C juga larut dalam air sehingga ia dapat menjangkau ke seluruh sel yang ada di dalamnya (Frei, 1994). Lycopene merupakan senyawa karotenoid yang terdapat pada sayur-sayuran maupun buah-buahan yang berwarna kekuningan. Beberapa studi *in vitro* menemukan bahwa lycopene memiliki aktivitas antioksidasi yang paten (Levy *et al*, 1995)

Selanjutnya, tidak terdapat perbedaan antara kelompok perlakuan 1,2 dan 3 (yang diberikan ekstrak buah naga dengan dosis 500 mg/kg BB dan 600 mg/kg BB). Berdasarkan hasil ini dapat disimpulkan, bahwa kadar estradiol antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan (1 dan 2) menunjukkan hasil yang mendekati sama. Ekstrak buah naga dengan dosis 600 mg/kg BB menunjukkan hasil yang paling mendekati sama



dengan kadar estradiol tikus normal. Sehingga dosis ini dianggap yang lebih baik untuk peningkatan estradiol.

## **6.2 Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel primer pada tikus betina yang diinduksi aloksan**

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa rata-rata jumlah follikel primer mengalami penurunan pada kelompok kontrol positif (yaitu tikus yang diinduksi aloksan dan tidak diberi ekstrak buah naga). Sedangkan untuk kelompok lainnya, terutama pada kelompok perlakuan 3 (tikus yang diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB), menunjukkan adanya peningkatan dengan rata-rata 22 buah, dan juga pada kelompok kontrol negatif (tikus yang tidak diinduksi aloksan/tikus sehat), yakni rata-rata 23 buah.

Selanjutnya, melalui uji beda rata-rata antar kelompok *One Way Anova* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna perkembangan follikel primer antar kelompok dengan nilai p sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan ada pengaruh pemberian ekstrak buah naga terhadap perkembangan jumlah follikel primer pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Perbedaan yang sangat bermakna ditunjukkan oleh kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif, perlakuan 2 dan 3 (tikus sehat dan tikus yang diberikan ekstrak buah naga merah 600 mg/kgBB dan 700 mg/kgBB).

Peningkatan jumlah follikel primer pada penelitian ini diduga akibat peningkatan *follicle stimulating hormone* (FSH) yang dihasilkan oleh

hipofisis anterior. Sementara hipofise mengeluarkan sekresinya setelah distimulasi oleh *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) yang dihasilkan oleh hipotalamus. Perubahan ovarium selama siklus bergantung seluruhnya pada hormon gonadotropin yaitu FSH dan LH (*luteinizing hormone*). FSH diperlukan untuk pertumbuhan dan pematangan follikel.

Hasil lain menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kelompok kontrol negatif (tikus sehat) dan kelompok perlakuan 3 (tikus yang diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB). Hal ini menunjukkan bahwa tikus DM yang diinduksi aloksan, jika diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB, akan meningkat jumlah follikel primernya dan hampir sama dengan jumlah follikel primer tikus normal.

### **6.3 Pengaruh pemberian ekstrak buah naga terhadap perkembangan follikel sekunder pada tikus betina yang diinduksi aloksan**

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa rata-rata jumlah follikel sekunder mengalami penurunan pada kelompok kontrol positif (yaitu tikus yang diinduksi aloksan dan tidak diberi ekstrak buah naga). Sedangkan untuk kelompok lainnya, terutama pada kelompok perlakuan 3 (tikus yang diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB), menunjukkan adanya peningkatan dengan rata-rata 11 buah, dan juga pada kelompok kontrol negatif (tikus yang tidak diinduksi aloksan/tikus sehat), yakni rata-rata 12 buah.

Selanjutnya, melalui uji beda rata-rata antar kelompok *One Way Anova* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna perkembangan

follikel sekunder antar kelompok dengan nilai p sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan ada pengaruh pemberian ekstrak buah naga terhadap perkembangan jumlah follikel sekunder pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Perbedaan yang sangat bermakna ditunjukkan oleh kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 (tikus sehat dan tikus yang diberikan ekstrak buah naga merah).

Hasil lain menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kelompok kontrol negatif (tikus sehat) dan kelompok perlakuan 3 (tikus yang diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB). Hal ini menunjukkan bahwa tikus DM yang diinduksi aloksan, jika diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB, akan meningkat jumlah follikel sekundernya dan hampir sama dengan jumlah follikel sekunder tikus normal. Namun demikian, antara kelompok 1 dan kelompok 2 tidak terdapat perbedaan jumlah folikel sekundernya. Hal ini dapat dikatakan bahwa, ekstrak buah naga merah 500 mg/kgBB dan ekstrak buah naga merah 600 mg/kgBB memberikan efek yang hampir sama terhadap jumlah follikel sekunder tikus DM yang diinduksi aloksan.

#### **6.4 Pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah terhadap perkembangan follikel tersier pada tikus betina yang diinduksi aloksan**

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa rata-rata jumlah follikel tersier mengalami penurunan pada kelompok kontrol positif (yaitu tikus yang diinduksi aloksan dan tidak diberi ekstrak buah naga) dan kelompok perlakuan 1. Sedangkan untuk kelompok lainnya, terutama pada kelompok perlakuan 3 (tikus yang diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB), menunjukkan adanya peningkatan dengan rata-rata 4 buah, dan juga pada kelompok kontrol negatif (tikus yang tidak diinduksi aloksan/tikus sehat), yakni rata-rata 4 buah.

Selanjutnya, melalui uji beda rata-rata antar kelompok *Kruskal Wallis* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna perkembangan follikel tersier antar kelompok dengan nilai  $p$  sebesar 0,002 ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan ada pengaruh pemberian ekstrak buah naga terhadap perkembangan jumlah follikel tersier pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Perbedaan yang sangat bermakna ditunjukkan oleh kelompok kontrol positif dengan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 3 (tikus yang diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB).

Hasil lain menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kelompok kontrol negatif (tikus sehat) dan kelompok perlakuan 3 (tikus yang diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB). Hal ini menunjukkan bahwa tikus DM yang diinduksi aloksan, jika diberikan ekstrak buah naga merah 700 mg/kgBB, akan meningkat jumlah follikel tersiernya dan hampir

sama dengan jumlah follikel tersier tikus normal. Namun demikian, antara kelompok 1 dan kelompok 2 tidak terdapat perbedaan jumlah folikel tersiernya. Hal ini dapat dikatakan bahwa, ekstrak buah naga merah 500 mg/kgBB dan ekstrak buah naga merah 600 mg/kgBB memberikan efek yang hampir sama terhadap jumlah follikel tersier tikus DM yang diinduksi aloksan.

Kandungan antioksidan yang terkandung dalam buah naga yakni terutama vitamin C (8 – 9 mg) dan lycopene (3,2 – 3,4 mg). Dengan pemberian ekstrak buah naga merah lebih efektif dalam menangkal radikal bebas sehingga memperbaiki kerja dari hipotalamus dan menghasilkan gonadotropin releasing hormon yang meningkat sehingga menstimulasi hypofise anterior untuk menghasilkan FSH dalam memperbaiki kerja dari ovarium untuk menghasilkan follikel yang matang dan menjadi berongga sehingga meningkatkan hasil hormon estradiol.

Kandungan antioksidan yang terkandung dalam buah naga merah semakin bermanfaat untuk perbaikan kondisi follikel yang terganggu karena kondisi diabetes. Perbaikan kondisi follikel inilah yang berdampak pada peningkatan kadar hormon estradiol. kandungan dalam buah naga merah ada juga fosfor nilai gizi yang paling tinggi dalam buah naga merah sebanyak 30,2 – 36,1 mg, fosfor berfungsi untuk pertumbuhan jaringan tubuh, jadi fosfor sangat baik dalam perbaikan kondisi follikel yang kurang matang.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Ani Laila (2012) yang melakukan penelitian dengan pemberian vitamin C dan vitamin E terhadap perkembangan

follikel mencit (*Mus musculus*) betina. Dari hasil penelitian menunjukkan pemberian kombinasi antioksidan vitamin C dan vitamin E lebih efektif dalam menangkal radikal bebas sehingga bisa menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki sel beta pankreas dalam menghasilkan insulin.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) dalam dosis 500 mg, 600 mg dan 700 mg pada perkembangan jumlah follikel primer, sekunder dan tertier, yang artinya perkembangan jumlah follikel pada tikus putih (*rattus novergicus*) betina yang diinduksi aloksan menunjukkan hasil yang berpengaruh dalam dosis ekstrak buah naga merah (*hylocereus polirhizus*) di atas 700 mg.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian mengenai pemberian ekstrak buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar hormon estradiol dan perkembangan follikel tikus putih (*rattus novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan dapat disimpulkan:

- 7.1.1. Pemberian ekstrak buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) berpengaruh terhadap kadar hormon estradiol pada tikus putih (*rattus novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.
- 7.1.2. Pemberian ekstrak buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) berpengaruh terhadap jumlah follikel primer pada tikus putih (*rattus novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.
- 7.1.3. Pemberian ekstrak buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) berpengaruh terhadap jumlah follikel sekunder pada tikus putih (*rattus novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.
- 7.1.4. Pemberian ekstrak buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) berpengaruh terhadap jumlah follikel tersier pada tikus putih (*rattus novergicus*) betina diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

## 7.2 **Saran**

- 7.2.1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang efek pemberian ekstrak buah naga merah (*hylocereus polyrhizus*) terhadap hormon progesteron.
- 7.2.2 Penelitian ini agar dilanjutkan dengan uji klinis sehingga dapat diaplikasikan pada manusia.



## DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association, 2008, Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus, Diabetes care 31 (Supl 1)
- Dahlan, M S, 2011, Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan, Jakarta, Penerbit Salemba Medika
- Ganong, WF. 1998. Fisiologi Kedokteran. Diterjemahkan oleh Andrianto J. Oswari (ed) Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Guyton, Arthur C, 1995, Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit, Penerjemah : Petrus Andrianto, Jakarta : EGC
- Hafez, 1993, *Reproduction in Farm Animal 6<sup>th</sup> Edition*, Philadelphia : LEA & FEBIGER
- Hanum M, 2010. Biologi Reproduksi, Nuha medika, Yogyakarta
- Hanafiah, K.A, 1997, Rancangan Percobaan, Teori dan Aplikasi, Palembang Fakultas Pertanian Universitas Sriwijaya.
- Hardjadinata S. 2002. Budi Daya Buah Naga Super Red Secara Organik. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Junqueira, LC dan J. Carneiro, 1995. Basic Histology (Histologi Dasar). Terjemahan Adji Dharma. Edisi Ketiga. Penerbit EGC, Jakarta
- Llewellyn D, 2001. Dasar-dasar Obstetri dan Ginekologi Ed VI, Jakarta, Hipokrates
- Murray K, 2003. Biokimia Harper, Alih Bahasa Andry Hartono, Ed, 25, Jakarta, EGC

- Nasution, A W, 1993. Biologi Kedokteran (Reproduksi) Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
- Notoatmodjo, Soekidjo, 2005, Metodologi Penelitian Kesehatan Edisi 3, Jakarta, PT. Rineka Cipta
- Partodihardjo, Soebadi, 1992, Ilmu reproduksi Hewan, Jakarta : Mutiara Sember Widya.
- Ross, M.H and E.J. Reith, 1985. Histology, A Text and Atlas, Prentice – Hall. Inc, New York
- Rudolf S, 1986. The Anatomy of Laboratory Rat, Baltimore : The Williams and Wilking Company
- Rugh, 1997. The Mouse is reproduction and development Mineopolis : Burgess
- Saryono, 2008. Biokimia Reproduksi, Untuk Kebidanan, Keperawatan, Kedokteran dan Kesehatan Masyarakat (Kespro). Mitra cendekia Press, Yogyakarta
- Schmidl MK, Labuza TP, 2000. Essentials of Function Foods, Aspen Publishher, Inc, GAitherburg, Maryland
- Setchell KDR, Borriello SP, Hulme P, et al, 1984. Non steroid Oestrogen of Dietary Origin : Possible Roles in Hormon Dependent Disease, AM J Clin Nutr
- Sherwood, 1995, Human Physiology from Cell to Systems, Second Edition, West Publishing Company, San Fransisco
- Sherwood, 2001. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem, Ed. 2, Jakarta, EGC
- Subekti I, 2009, Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu Ed.1, Jakarta, EGC
- Suryohandono P, 2000, Oksidan, Antioksidan dan Radikal Bebas, Buku Naskah Lengkap Simposium Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Penuaan Dalam Rangka Lustrum IX Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, September 1955-2000.
- Tamyis, AI, 2008, Siklus Estrus, Malang, FMIPA-UNBRAW

- Wikipedia, 2009, Diabetes Mellitus, [http://id.wikipedia.org/wiki/Diabetes Mellitus](http://id.wikipedia.org/wiki/Diabetes_Mellitus).
- Winarsi, 2005. Isoflavon, Berbagai Sumber, Sifat dan Manfaatnya pada Penyakit Degeneratif, Yogyakarta, UGM University Press
- Winarsi, Hery, 2007, Antioksidan Alami dan Radikal Bebas Potensi dan Aplikasinya Dalam Kesehatan, Yogyakarta, Penerbit Kanisius.
- Yanwirasti, 2008. Langkah-langkah Pokok Penelitian Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
- Yatim, W, 1994, Reproduksi dan Embriologi Untuk Mahasiswa Biologi dan Kedokteran, Tarsito, Bandung.
- Zaneveld, L.J.D and Chatterton, R.T, 1982, Biochemistry of Mammalian Reproduction, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley and Sons, New York.