

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight.)
Walp.) TERHADAP TRANSLOKASI PROTEIN GLUT4 PADA
TIKUS WISTAR RESISTEN INSULIN**

TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Magister**



**Oleh:
Supriyanto
SBF 021210018**

**PROGRAM STUDI S-2 ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight)
Walp) TERHADAP JUMLAH PROTEIN GLUT4 PADA MODEL TIKUS
PUTIH STRAIN WISTAR RESISTEN INSULIN**

TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Magister**



Oleh:

Supriyanto

SBF 021210018

**PROGRAM STUDI S-2 ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

PENGESAHAN
PROPOSAL PENELITIAN

Sesuai dengan hasil seminar Pra Proposal Penelitian, maka telah dilakukan perbaikan pada aspek substansial, metodologik dan tata cara penulisan proposal penelitian.

Dengan Judul:

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (wight)
Walp) TERHADAP JUMLAH PROTEIN GLUT4 PADA MODEL TIKUS
PUTIH STRAIN WISTAR RESISTEN INSULIN**

Yang disusun oleh peserta program:

Nama : Supriyanto

NIM : SBF 021210018

Disahkan sebagai proposal penelitian

Yang digunakan sebagai dasar pelaksanaan penelitian lapangan, sebagai bahan
penyusunan tesis.

Surakarta, 31 Agustus 2013

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., Apt.

Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt.

Pengesahan Tesis

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight.)
Walp.) TERHADAP TRANSLOKASI PROTEIN GLUT4 PADA
TIKUS WISTAR RESISTEN INSULIN**

oleh:

Nama : Supriyanto

NIM : SBF 021210018

Telah Dipertahankan dihadapan Dewan Penguji Tesis

Program Pasca Sarjana Ilmu Farmasi

Konsentrasj Penemuan Obat Baru

Pada Tanggal: 01 Maret 2014

Mengetahui,



Dekan Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing Utama

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing Pendamping

Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt.

Dewan Penguji:

1. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.
2. Dr. Arief Nurrochmad, M.Si., M.Sc., Apt.
3. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., Apt.
4. Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt.

Halaman Pernyataan

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, Maret 2014

Supriyanto

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan kehadira Allah SWT yang telah memberikan petunjuk, segala rahmat, karunia dan hidayah-Nya yang dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “**Efek Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) Terhadap Translokasi Protein Glut4 Pada Tikus Wistar Resisten Insulin**” .

Penulis menyadari dalam menyelesaikan tesis ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak dan pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Winarso Suryo Legowo, S.H., M.Pd., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Pasca Sarjana Ilmu Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., Apt., selaku Dosen Pembimbing Utama dan Penguji yang telah meluangkan waktu, pikiran untuk mengarahkan, memberi masukan, membimbing, memotivasi penulis hingga akhir penyusunan tesis.
5. Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing Pendamping dan Penguji yang senantiasa memperhatikan, memberikan nasehat, bimbingan, motivasi, meluangkan waktu untuk berdiskusi.

6. Dr. Arief Nurrochmad, M.Si., M.Sc., Apt.; dan Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt. selaku Dosen penguji yang telah memberikan masukan dan koreksi untuk perbaikan tesis ini.
7. Segenap dosen dan guru yang telah mengajarkan ilmunya dengan ikhlas kepada penulis selama menuntut ilmu.
8. Segenap karyawan laboratorium Histologi dan Biologi Sel FK UGM, Bu Wiwit, Pak Hardi, Bu Sumaryati terima kasih atas bantuan dan izin penggunaan alat-alat laboratorium yang diperlukan dalam penelitian ini
9. Kedua orang tuaku, dan Omku Pak Yoto, Bu Nur serta keluarga tercinta yang selalu memberikan dorongan dan kasih sayang serta do'anya.
10. Kepada istriku yang selalu memberikan motivasi serta anaku "Fathan" yang selalu memberikan inspirasi tersendiri.
11. Teman-teman S2 Ilmu Farmasi 2012 terima kasih untuk kebersamaanya.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung sehingga dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna dengan kerendahan hati penulis mengharapkan segala saran dan kritik yang membangun dari pembaca akan penulis terima dengan senang hati. Penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan masyarakat.

Surakarta, Maret 2014

Penulis

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Segala puji bagi Allah, Tuhan Yang Maha Pandai”

“Katakanlah: Sekiranya lautan menjadi tinta untuk (menulis) kalimat-kalimat Tuhanku, sungguh habislah lautan itu sebelum habis (ditulis) kalimat-kalimat Tuhanku, meskipun Kami datangkan tambahan sebanyak itu (pula)”.

(QS. Al-Kahfi: 109)

Kebaikan apa saja yang kamu perbuat untuk dirimu niscaya kamu memperoleh balasannya di sisi Allah sebagai balasan yang paling baik dan yang paling besar pahalanya.

(Al-Muzzammil : 20)

“Ya Robb, tambahkan kebaikan kepada hambamu ini melalui ilmu bermanfaat yang Engkau ridloi”.

Dengan segala kerendahan hati dan kebanggaan hati tesis ini kupersembahkan untuk:

- ✚ Ibu dan Bapak tercinta sebagai wujud bakti dan sayangku
- ✚ Istri dan anaku tercinta “Fathan”
- ✚ Keluarga besar dan semua teman-temanku
- ✚ Semua dosen dan guruku
- ✚ Untuk almamaterku

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat keterangan hewan uji	80
Lampiran 2. Surat keterangan identifikasi simplisia	81
Lampiran 3. Surat keterangan praktikum di bagian histologi dan biologi sel FK-UGM	82
Lampiran 4. Foto Daun Salam	83
Lampiran 5. Hasil prosentase rendemen bobot kering terhadap bobot basah daun salam	84
Lampiran 6. Hasil penetapan kadar air serbuk daun salam	85
Lampiran 7. Hasil pembuatan ekstrak maserasi daun salam	86
Lampiran 8. Foto Alat Glukometer	88
Lampiran 9. Foto perlakuan hewan uji	89
Lampiran 10. Hasil penimbangan berat badan tikus	90
Lampiran 11. Perhitungan dosis metformin	91
Lampiran 12. Perhitungan dosis ekstrak etanol daun salam	93
Lampiran 13. Kadar Glukosa darah praperlakuan	94
Lampiran 14. Kadar glukosa darah setelah perlakuan	95
Lampiran 15. Hasil uji statistik	95

DAFTAR PUSTAKA

- [Departemen Kesehatan RI]. 1980. *Materia Medika Indonesia*. Jilid IV. Jakarta.
- [Departemen Kesehatan RI]. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jilid III. Jakarta. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1-15.
- [Departemen Kesehatan RI]. 1989. *Materia Medika Indonesia*. Jilid V. Jakarta.
- [Departemen Kesehatan RI]. 1993. *Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmaka. Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik. Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam*. Jakarta. 19-20.
- [Departemen Kesehatan RI]. 2000. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I) Jilid 1*, Jakarta.
- Almatsier S. 2004. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. PT. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi Keempat. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Fachri C., Sutarno, Listyawati S. 2005. Kadar Glukosa dan Kolesterol Total Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Hiperglikemik setelah Pemberian Ekstrak Metanol Akar Meniran (*Phyllanthus niruri* L.). *Jurusan Biologi FMIPA*, Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Dalimartha S. 1999. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Trubus Agrijaya. Jakarta.
- Dalimartha S. 2003. *Ramuhan Tradisional untuk Diabetes Mellitus*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Dorfman, LM. and Adams, G.E., 1973, *National Standart Reference Data System*, NBS, vol. 4, hal. 1-59.
- Ganiswarna, S.G. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi IV. FKUI. Jakarta.
- Ganong W. 2002. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi IX. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Garvey W.T, Maianu L, Zhu J.H, Fook G.13, Wallace P, Baron A.D, 1998. *Evidence for Defects in the Trafficking and Translocation of GLUT4*

Glucose Transporters in Skeletal Muscle as a Cause of Human Insulin Resistance, Journal of pharmacology vol 10, P: 2377-2386.

Goodman, Gilman A, editor. 2007. *Dasar Farmakologi Terapi*. Ed. Ke-10. Volume 2. Jakarta.

Gunawan SG. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Ed. Ke-5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

Handoko dan Suharto. Insulin, glukagon dan antidiabetik oral. Dalam: *Farmakologi dan Terapi ed. 4, UI, 2004*.

Harvey, J. and Ashford, M.L., 1998, Insulin Occludes Leptin Activation of ATP-Sensitive K⁺ Channels in Rat CRI-G1 Insulin Secretion Cells, *Journal of Physiology*, 511(Pt 3) : 695-705.

Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson E. 2009. *Farmakognosi dan Fitoterapi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Hardiman D. 2002. Gejala dan Keluhan, Patofisiologi dan Komplikasinya, Seminar *Terapi Diabetes Mellitus Secara Medis dan Alternatif*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Kamal, 2008. Taksonomi Tikus Wistar.

<https://www.google.com/search?q=taksonomi+tikus+putih+wistar&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:en-official&client=firefox-a&channel=sb> (Diakses pada tanggal 28 feb 2014).

Khanna A.K., F. Rizfi and R. Chander 2001. Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hiperlipidemic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 82 (1): 19-22.

Kirtishanti A., Budiono R., Ratih, dan Isfandiari F. 2008. Efek Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Jumlah Protein GLUT4 Pada Tikus Putih Hiperqlikemik. *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol. 4 No. 2 Juli 2008: 55 – 62. Universitas Surabaya.

Kristijono A. 2008. *Obat Tradisional dan Fitofarmaka*. Institute Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata. Kediri.

Lanywati E. 2001. *Diabetes Mellitus Penyakit Kencing Manis*. Kanisius. Yogyakarta.

- Lenzen S. 2008. *The mechanism of alloxan-and streptozotocin-induced Diabetes*, Diabetologia 51:216-226.
- Malole, M.B.B dan C.S.U. Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Pusat antar Universitas Bioteknologi. Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Merck. 1987. *Buku Pedoman Kerja Kimia Klinik*. Jakarta: Merck. Hlm 62-78.
- Midian S. 1993. *Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Muhtadi, Suhendi, Andi, Nurcahyanti, Sutrisna, EM. 2012. Potensi Daun Salam (*Syzygium polyanthum Walp.*) dan Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa Linn*) sebagai Kandidat Obat Herbal Terstandar Asam Urat. *Jurnal Pharmacon Vol.13*, Fakultas Farmasi: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Mursiti S. 2004. *Identifikasi Senyawa Alkaloid dalam biji Mahoni Bebas Minyak (Swietenia macrophylla King) dan efek biji Mahoni terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (Rattus novergicus)*. [Tesis]. UGM.
- Mycek, Mery J. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Ed. Ke-2. Penerbit Widya Medika. Jakarta.
- Nugroho AE. 2012. *Obat-Obat Penting Dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi Dan Dunia Kesehatan*. Pustaka Pelajar Yogyakarta.
- Nugroho BA, Purwaningsih E. 2006. Perbedaan diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma sp*) dan Insulin Dalam Menurunkan Kadar Glukosa darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperglikemik. *Media Medika Indonesia* Vol. 41 No. 1, 2006: 23-30.
- Prabawati RK. 2012. *Mekanisme Seluler dan Molekuler Resistensi Insulin*. Fakultas Kedokteran: Universitas Brawijaya Malang.
- Peodjiadi A. 2006. *Dasar-Dasar Biokimia*. UI Press. Jakarta.
- Santoso KP. 2001. *Pengaruh Exercise Terhadap Translokasi GLUT4*, Seminar Nasional XI.
- Sembiring BS, Winarti C dan Baringbing B;. 2006. Identifikasi komponen kimia minyak daun salam (*Syzygium polyantha (Wight) Walp*) dari Sukabumi dan Bogor. *Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*.

- Shephred P.R, Kahn B.B, 1999. Glucosa Transporter and Insulin Action, *The New England Journal of Medicine*, Jul 22;341(4):248-57.
- Smith JB, dan Mangkoewidjojo S. 1988. *Pemeliharaan Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Universitas Indonesia. Hal. 37-57.
- Studiawan H dan Santoso MH. 2005. Uji Aktivitas Penurun Kadar glukosa Darah Ekstrak Daun *Eugenia polyantha* pada mencit yang Diinduksi Aloksan. *Fakultas Farmasi: Universitas Airlangga Surabaya*.
- Sudoyo, Aru W, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III, Edisi IV*. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Sugiarto. 2013. *Diabetes Mellitus, Si Manis Berujung Kronis*. Universitas Setia Budi. Surakarta.
- Suharmiati. 2003. *Pengujian bioaktivitas anti diabetes mellitus tumbuhan obat*. Cermin Dunia Kedokteran; 140. Available from: <http://www.kalbe.co.id/files/cdk/06.PengujianBioaktifitasAntidiabetespdf/>.
- Shulman GI. 2000. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*; Volume 106, Number 2.
- Sudarmadji S, Haryono B, Suhardi. 2003. *Analisa Bahan Makanan dan Pertanian*. Yogyakarta: Liberty Yogyakarta. 64-65.
- Suyono S. 2005. *Kecenderungan peningkatan jumlah penyandang diabetes, dalam penatalaksanaan diabetes terpadu*. Jakarta: Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
- Tan TH, dan Rahardja K. 2008. *Obat-Obat Penting*. Ed. Ke-6. Jakarta.
- Thevenods F. 2008. Pathophysiology of diabetic mellitus type 2: *Roles of obesity, insulin resistance and beta cell dysfunction*. Basel Karger: 1-19.
- Tjokroprawiro A. 2003. *Diabetes Mellitus, Klasifikasi, Diagnosis dan Dasar-Dasar Terapi*, Edisi II. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Utami. 2003. *Tanaman Obat Untuk mengatasi Diabetes Mellitus*. Jakarta: Agromedia Pustaka.

- Viana GS, Medeiros AC, Lacerda AM, Leal LK, Vale TG, Matos FJ. 2004. Hypoglycemic and anti-lipemic effect of the aqueous extract from *Cissus sicyiodes*. *BMC Pharmacol*, 8:4-9
- Voigt R. 1995. *Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Penerbit Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Wahyono D, Susanti. 2008. Aktivitas hipoglikemik ekstrak etanolik daun salam (*Syzygium (Wight) Walp*) dan pengaruhnya terhadap stimulasi parasimpatik pada kelinci jantan yang dibebani glukosa. *Fakultas Farmasi UMP Purwokerto*.
- Watkins D, Cooperstein SJ, Lazarow A. 2008. *Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro*. Available from: <http://ajplegacy.physiology.org/cgi/content/abstrak/207/2/436> [cites 2013 Nopember 5].
- Ward. 1984. Dinamika sekresi insulin setelah beban glukosa intravena pada keadaan normal dan keadaan disfungsi sel beta. (<http://desikheiyonk.blogspot.com/2012/11/insulin-mekanisme-skresi-dan-aspek.html>) diakses pada tanggal 06 Maret 2014.
- Widowati W. 2008. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. Bandung: *Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha*.
- Wilcox, Gisela. 2005. *Insulin and Insulin Resistance*. Clin Biochem. May; 26(2): 19–39.
- Williamson EM, Okpoko DT, Evans FJ. 1996. *Pharmacological methods in phytotherapy reseacrh*. John Wiley and sons, Inc. Third Avenue, New York, USA. ISBN 047194216 2. Pp.155-167.
- Wirahadikusumah. 1985. Bikomia: *Metabolisme Energi, Karbohidrat dan Lipid*. Penerbit ITB Bandung.
- Yanarday R, Colac H. 1998. Effect chard (*Beta vulgaris L. Varcicla*) on blood glucose level in normal and alloxaninduced diabetic rabbit *J. Ethnopharmacology* 4:309-311.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Daun Salam	7
1. Sistematika Tanaman	7
2. Nama Daerah	7

3.	Morfologi Tanaman	8
4.	Kegunaan	8
5.	Kandungan Kimia	9
B.	Metode Penyarian	9
1.	Ekstraksi	9
2.	Maserasi	10
3.	Larutan Penyari	10
C.	Diabetes Mellitus	11
1.	Definisi Diabetes Mellitus	11
2.	Patofisiologi Diabetes mellitus	11
3.	Proses sekresi insulin	12
4.	Mekanisme kerja insulin	14
5.	Penyebab Diabetes Mellitus	16
6.	Gejala Diabetes Mellitus	17
7.	Klasifikasi Diabetes Mellitus	17
8.	Diagnosis Diabetes Mellitus	18
9.	Komplikasi	19
10.	Terapi Diabetes Mellitus	21
11.	Obat Hipoglikemik Oral	22
D.	Metode Pengujian	25
1.	Uji Efek Antidiabetes	25
2.	Metode Analisa Kadar Glukosa darah	26
E.	Metode Imunohistokimia	27
F.	Karbohidrat	28
G.	Hewan Percobaan	31
1.	Sistematika Hewan Percobaan	31
2.	Karakteristik	31
3.	Tehnik memegang dan cara Penanganan	32
4.	Pengambilan darah Hewan Coba	32
5.	Pengambilan Otot Skeletal	33

H.	Landasan Teori	33
I.	Hipotesis	39
BAB III	METODE PENELITIAN	40
A.	Rancangan Penelitian	40
B.	Subyek dan Lokasi Penelitian	40
C.	Populasi dan Sampel	41
D.	Variabel Penelitian	41
1.	Identifikasi Variabel Utama	41
2.	Klasifikasi Variabel Utama	41
3.	Definisi Operasional Variabel Utama	42
E.	Paradigma Penelitian	43
1.	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Salam	43
2.	Pengujian Respon Glukosa Darah dan Jumlah GLUT4	44
3.	Preparasi Slide Sampel Organ Otot Paha	45
4.	Kuantifikasi Protein GLUT4	46
5.	Cara Kerja	47
F.	Bahan, Alat dan Hewan Percobaan	48
1.	Bahan	48
2.	Alat	48
3.	Hewan Percobaan	48
G.	Jalannya Penelitian	49
1.	Pengumpulan bahan	49
2.	Pengeringan dan penyerbukan	49
3.	Penetapan kadar air	49
4.	Pembuatan ekstrak daun salam.....	49
5.	Identifikasi kualitatif ekstrak etanol daun salam	50
6.	Pembuatan pakan kaya lemak	50
7.	Penetapan dosis	51
8.	Perlakuan hewan uji	52

H. Penggunaan Glucometer	53
I. Pengumpulan Data dan Analisis Hasil	54
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	55
A. Hasil Penelitian dan Pembahasan	55
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	66
A. Kesimpulan	74
B. Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN-LAMPIRAN	80

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Dinamika sekresi Insulin setelah beban glukosa intravena pada keadaan normal dan keadaan disfungsi sel beta	14
Gambar 2. Mekanisme normal dari aksi insulin dalam transport glukosa di jaringan perifer	16
Gambar 3. Metabolisme karbohidrat pada diabetes	30
Gambar 4. Skema pembuatan ekstrak etanol daun salam	43
Gambar 5. Bagan pengujian kadar glukosa darah tikus	44
Gambar 6. Skema kerja preparasi slide sampel organ otot paha (<i>soleus muscle</i>) tikus	45
Gambar 7. Skema kerja imunohistokimia, pengamatan fotomikroskopi dan kuantifikasi translokasi protein GLUT4	46
Gambar 8. Kenaikan kadar glukosa darah 0-60	60
Gambar 9. Mekanisme molekuler hubungan antara jaringan lemak dan resistensi insulin pada obesitas dan diabetes mellitus	61
Gambar 10. Siklus Randle di Otot dan Hati	63
Gambar 11. Grafik rata-rata kadar glukosa darah pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kelompok uji dosis I, uji dosis II dan kelompok uji dosis III	64
Gambar 12. Pengamatan GLUT4 Hasil Pewarnaan Secara Imunohistokimia	68
Gambar 13. Diagram rata-rata jumlah GLUT4 protein pada kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, kelompok uji dosis I, II dan III	72

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel I. Hasil pengeringan serbuk daun salam	56
Tabel II. Hasil penetapan kadar air serbuk daun salam	56
Tabel III. Hasil pembuatan ekstrak maserasi daun salam	57
Tabel IV. Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia daun salam Secara kualitatif	57
Tabel V. Hasil penimbangan berat badan tikus	58
Tabel VI. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Pra Perlakuan	60
Tabel VII. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Setelah Perlakuan	64
Tabel XIII. Hasil Perhitungan AUC	67
Tabel IX. Hasil penghitungan GLUT4	71
Tabel VIII. Hasil Perhitungan AUC	60
Tabel IX. Jumlah GLUT4 protein pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kelompok uji dosis I, dosis II dan kelompok dosis III	63

INTISARI

SUPRIYANTO, 2014. EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) TERHADAP TRANSLOKASI PROTEIN GLUT4 PADA TIKUS WISTAR RESISTEN INSULIN

Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) merupakan tanaman yang salah satu manfaatnya dapat mengobati diabetes mellitus. Diabetes mellitus tipe 2 bisa disebabkan karena resistensi insulin dan defisiensi fungsi insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah dan jumlah GLUT4 daun salam pada tikus Wistar yang dibuat resistensi insulin.

Ekstraksi daun salam menggunakan pelarut etanol dengan metode maserasi. Hewan uji yang digunakan adalah tikus Wistar sebanyak 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok I: kontrol negatif CMC 1%, kelompok II: kontrol positif metformin 45 mg/kg BB, kelompok III: dosis 70 mg/kg BB ekstrak daun salam, kelompok IV: dosis 140 mg/kg BB, kelompok V: dosis 210 mg/kg BB. Kadar glukosa darah diamati pada hari ke-0, hari ke-30, pra perlakuan dan hari ke-60 (T1) pra perlakuan, hari ke-65 (T2) setelah perlakuan dan hari ke-71 (T3) setelah perlakuan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun salam dosis 70 mg/kg BB; 140 mg/kg BB dan 210 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah dan menaikkan translokasi GLUT4. Pemberian dosis 210 mg/kg BB menurunkan secara bermakna kadar glukosa darah pada hari ke-60 sebesar 148,2 mg/dL, sedangkan pada hari ke-71 menjadi 109,4 mg/dL dan menaikkan translokasi GLUT4 paling besar 18,4 jika dibandingkan dengan kedua kelompok dosis uji, dan ada beda signifikan hasil uji statistik.

Kata kunci: (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.), metformin, glukosa darah, GLUT4.

ABSTRACT

SUPRIYANTO, 2014. SALAM LEAF (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) EXTRACT ETANOL EFFECT TO PROTEIN TRANSLOCATION GLUT4 AT MOUSE OF WISTAR INSULIN RESISTANCE.

Salam leaf is a crop which is one of its benefits can cure mellitus diabetic. Mellitus diabetic type 2 is caused insulin resistance and insulin function deficiencies. This reseach aim is know the pharmacology effect from salam leaf at mouse of wistar which is made insulin resistance of decreasing blood glucose rate and GLUT4 amount.

Salam leaf extraction use ethanol dissolve with maserasi method. Used by test animal is mouse of wistar counted 25 tail devided into 5 treatment group. Group I: negatif control CMC 1%; Group II: positif control metformin 45 mg/kg BW, Group III: dose 70 mg/kg BW salam leaf extract; Group IV: dose 140 mg/kg BW; Group V: dose 210 mg/kg BW. Glucose blood rate perceived on the 0 day, the 30th day, pre treatment and the 60th day (T1) pre treatment, the 65th day (T2) after treatment and the 71th day (T3) after treatment.

The result of research indicate that giving of salam leaf ethanol extract dose 70 mg/kg BW; 140 mg/kg BW and 210 mg/kg BW can decreasing of blood glucose and increasing translocasi GLUT4. Dose 210 mg/kg BW can reduce of blood glucose rate and increasing the amount of biggest GLUT4. Giving dose 210 mg/kg BW the can increasing significant of blood glucose at the 60th is 148 mg/dL at 71th is 109,4 mg/dL and increasing the amount biggest translokasi GLUT4 is 18,4 if compared with the two gorup of doses test and has unsignificant result of statistic result.

Keyword: (Syzygium polyanthum (Wight.) Walp.), metformin, blood glucose GLUT4.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Asupan zat gizi yang tidak seimbang akan mengakibatkan berbagai gangguan keseimbangan metabolisme tubuh, bisa terjadi peningkatan berat badan atau penurunan berat badan (Almatsier, 2004). Obesitas atau peningkatan berat badan dan resistensi insulin merupakan faktor resiko perkembangan DM tipe 2. Setiap peningkatan satu kilogram berat badan meningkatkan resiko DM sekitar 5%. Sebaliknya penurunan berat badan >3% akan menurunkan faktor resiko DM pada laki-laki dibanding wanita. Peningkatan asupan kalori dan menurunnya aktifitas fisik akan meningkatkan kejadian obesitas, akhirnya menyebabkan resistensi insulin. Beberapa faktor yang berhubungan dengan peningkatan pasien DM tipe 2 adalah faktor genetik dan pola hidup. Kombinasi antara kelebihan kalori dan kurangnya aktifitas fisik menyebabkan resistensi insulin (Sugiarto, 2013).

Diabetes mellitus atau yang lebih dikenal oleh masyarakat sebagai penyakit kencing manis sekarang merupakan masalah nasional. Penyakit ini tercatat dalam urutan nomor 4 prioritas penelitian nasional untuk penyakit degeneratif. Prioritas utama adalah kardiovaskuler, kemudian disusul oleh penyakit serebrovaskuler, geriatri, diabetes mellitus, rematik dan katarak (Tjokroprawiro, 2003).

Pada penderita DM tipe 2 didapatkan bahwa ekspresi mRNA SREBP-1c (*Sterol Regulatory-Element Binding Protein-1c*) menurun. SREBP-1c merupakan faktor transkripsi untuk beberapa gen yang berbeda antara lain adalah gen GLUT-4. GLUT-4 (*transporter glukosa 4*) adalah protein transpor untuk glukosa yang bertujuan membawa glukosa masuk ke dalam sel. GLUT-4 yang berada dalam sel akan pindah ke permukaan sel target (sel otot dan sel adiposa) untuk berikatan serta membawa glukosa masuk ke dalam sel (Kirtishanti dkk., 2008).

Proses translokasi GLUT-4 ke permukaan sel target diawali dengan ikatan insulin dan reseptor insulin. Apabila transkripsi GLUT-4 menurun akibat SREBP-1c yang menurun maka ekspresi GLUT-4 protein juga menurun, sehingga jumlah GLUT-4 protein dalam sel menurun. Penurunan jumlah GLUT-4 akan menurunkan glukosa yang masuk ke dalam sel, sehingga dapat terjadi hiperglikemia. Apabila hal ini berlangsung dalam waktu yang lama maka menjadi DM tipe 2 yang menetap (Kirtishanti dkk., 2008).

Sejauh ini tindakan preventif yang paling penting adalah konsumsi diet dengan komposisi seimbang berupa karbohidrat (60-70%), protein (10-15%), dan lemak (20-25%). Kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, usia, stress, dan kegiatan jasmani untuk mencapai berat badan ideal. Jika dengan pengaturan diet (minimal selama 3 bulan) dan kegiatan jasmani teratur kadar glukosa darah masih belum baik maka dapat dipertimbangkan pemakaian obat antidiabetika oral (Tjay dan Rahardja, 2007).

Pengobatan yang biasa diberikan pada penderita DM bertujuan untuk mengendalikan kadar glukosa darah agar selalu berada dalam kondisi normal.

Pemberian obat antidiabetik oral (glibenklamide, tolbutamid, biguanid, dan lain-lain) dapat menurunkan kadar glukosa darah penderita DM tipe 2. Pengobatan dengan obat hipoglikemik dapat dilakukan dengan menggunakan obat kimiawi/sintetik maupun obat tradisional. Penggunaan obat tradisional merupakan budaya masyarakat di berbagai belahan dunia. Berdasarkan perkiraan WHO, lebih dari 80% penduduk negara-negara berkembang tergantung pada obat tradisional untuk mengatasi masalah kesehatan (Khanna *et al.*, 2001)

Pada dasarnya DM tipe 2 merupakan penyakit kronis dan progresif yang ditandai adanya penurunan progresif sel β pankreas dan penurunan sensitivitas insulin atau peningkatan resistensi insulin. Sebagian besar total glukosa darah untuk metabolisme tubuh tidak tergantung insulin terutama otak (50%) dan organ splanchnic (25%), hanya 25% untuk metabolisme jaringan tergantung insulin. Glukosa basal sekitar 2 mg/kg/menit dari pemecahan glikogen oleh hati (Sugiarto, 2013).

Obat-obat antihiperqlikemia antara lain golongan sulfonilurea mempunyai aksi pada sel Langerhans pankreas (*aksi pankreatik*) dengan menstimulasi sel β Langerhans pankreas untuk mensekresi insulin dan aksi di luar pankreas (*aksi ekstra pankreatik*). Golongan biguanid mempunyai aksi ekstra pankreatik. Mekanisme kerjanya melalui penurunan produksi glukosa di hati (*glukoneogenesis*), meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan adiposa dan otot, menurunkan absorpsi glukosa di usus dan meningkatkan sintesis glikogen salah satunya adalah metformin. Golongan lain adalah thiazolidinedion

mengaktivasi *peroksidase proliferasi aktivasi reseptor gamma* (PPAR γ), suatu reseptor intraselular yang terdapat pada jaringan adipose, otot dan hati.

Penggunaan obat tradisional dewasa ini semakin meningkat, terutama sejak adanya tren *back to nature*. Masyarakat Indonesia sudah tidak asing lagi dengan istilah obat tradisional, terlebih setelah krisis ekonomi melanda negeri ini, obat tradisional semakin diminati untuk pengobatan suatu penyakit atau bahkan untuk sekedar pencegahan. Pemanfaatan obat tradisional pun telah mendapatkan perhatian yang besar, baik dari masyarakat maupun pemerintah. Hal tersebut, dibuktikan dengan peningkatan jumlah industri obat tradisional dan fitofarmaka, serta dukungan dari pemerintah melalui Departemen Kesehatan RI dalam mengupayakan perluasan penggunaan obat tradisional di masyarakat (Fahri, dkk., 2005). Misalnya untuk pengobatan DM yaitu brotowali, salam, lidah buaya, mahkota dewa, meniran serta sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness).

Penelitian Studiawan dan Santoso (2005) melaporkan bahwa ekstrak etanol dan air daun salam mampu menurunkan kadar gula darah mencit Balb/C yang diinduksi aloksan. Selama ini daun salam sudah banyak dimanfaatkan untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan merebus 7 lembar daun salam dengan 3 gelas air sampai tersisa 1 gelas. Setelah dingin disaring, dibagi untuk 2 kali minum (Dalimartha, 2003).

Ekstrak etanol daun salam 30% dan 70% mempunyai aktivitas hipoglikemik pada kelinci jantan yang dibebani glukosa menunjukkan hasil yang

signifikan. Kandungan yang teridentifikasi dengan metode kromatografi lapis tipis dalam ekstrak daun salam adalah flavonoid (Wahyono dan Susanti, 2008).

B. Rumusan Masalah

Apakah ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) mempunyai potensi sebagai penurun kadar glukosa darah pada tikus Wistar obesitas yang dibuat hiperglikemik akibat resistensi insulin?

Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) terhadap mekanisme ambilan glukosa di jaringan otot paha tikus Wistar tersebut?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

Pertama, untuk mengetahui potensi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) sebagai penurun kadar glukosa darah pada tikus Wistar yang dibuat hiperglikemik akibat resistensi insulin.

Kedua, untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) terhadap peningkatan jumlah GLUT4 di jaringan otot skeletal pada tikus Wistar.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah bahwa ekstrak etanol daun salam sebagai penurun kadar glukosa darah dan didapatkannya penjelasan mekanisme kerja sebagai antidiabetes khususnya DM tipe 2 akibat resistensi insulin.