

**AKTIVITAS ANTIDIABETES FRAKSI-FRAKSI EKSTRAK DAUN  
YACON (*Smallanthus sonchifolius*) DAN EKSPRESI PROTEIN GLUT 4  
JARINGAN OTOT *soleus* PADA TIKUS RESISTEN INSULIN**



**Oleh:**

**Novita Natalia Gabriela Tumiwa**  
**SBF121710160**

**PROGRAM PASCASARJANA ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2019**

**PENGESAHAN TESIS**

berjudul

**AKTIVITAS ANTIDIABETES FRAKSI-FRAKSI EKSTRAK DAUN  
YACON (*Smallanthus sonchifolius*) DAN EKSPRESI PROTEIN GLUT 4  
JARINGAN OTOT *soleus* PADA TIKUS RESISTEN INSULIN**

Oleh:

**NOVITA NATALIA GABRIELA TUMIWA  
SBF121710160**

Dipertahankan di hadapan Dewan Penguji Tesis  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 21 Maret 2019

Mengetahui,  
Program Pascasarjana  
Universitas Setia Budi  
Dekan,



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

Pembimbing utama,

Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.

Pembimbing pendamping,

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

Dewan penguji :

1. Dr. Jason Merari P, M.Si., MM., Apt
2. Dr Ika Purwidyaningrum, M.Sc., Apt
3. Dr. Gunawan Pamudji W., M.Si., Apt
4. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.

1. .....

2. .....

3. .....

4. .....

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Then the LORD said: "I am making a covenant with you. Before all your people I will do wonders never before done in any nation in all the world. The people you live among will see how awesome is the work that I, the LORD, will do for you.

Exodus 34:10 (NIV)

And the LORD shall make thee the head, and not the tail; and thou shalt be above only, and thou shalt not be beneath; if that thou hearken unto the commandments of the LORD thy God, which I command thee this day, to observe and to do.

Deuteronomy 28:13

And he shall be like a tree planted by the rivers of water, that bringeth forth his fruit in his season; his leaf also shall not wither; and whatsoever he doeth shall prosper.

Psalms 1 : 3

For from him and through him and to him are all things. To him be the glory for ever!

Amen

Romans 11:36

Tesis ini saya persembahkan kepada :

Tuhan Yesus

Kedua orang tua, adik tercinta, dan teman-teman

Semua orang yang saya kasihi dan cintai

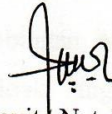
Almamater, Bangsa dan Negara

## PERNYATAAN

Saya menyatakan tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian, karya ilmiah atau tesis orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 2019



Novita Natalia Gabriela Tumiwa

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “AKTIVITAS ANTIDIABETES FRAKSI-FRAKSI EKSTRAK DAUN YACON (*Smallanthus sonchifolius*) DAN EKSPRESI PROTEIN GLUT 4 JARINGAN OTOT *soleus* PADA TIKUS RESISTEN INSULIN” guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Master Sains pada Program S2 Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta.

Penyusunan tesis ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan dan dukungan banyak pihak baik secara langsung maupun tidak langsung, maka penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA. selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan petunjuk dan bimbingannya kepada penulis.
4. Dr. Gunawan Pamudji W., M.Si., Apt, selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah memberikan berbagai arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan Tesis ini.
5. Dr. Jason Merari P, M.Si., MM., Apt selaku penguji pertama yang telah meluangkan waktu sehingga ujian Tesis dapat terlaksana.
6. Dr Ika Purwidyaningrum, M.Sc., Apt selaku penguji kedua yang telah meluangkan waktu sehingga ujian Tesis dapat terlaksana.
7. Segenap dosen pengajar Pasasarjana Fakultas Farmasi, karyawan dan Staff Laboratorium Universitas Setia Budi yang telah mengajarkan ilmunya dengan ikhlas kepada penulis selama menuntut ilmu
8. Staf Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi serta Staf Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan izin penelitian dan banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian.
9. Papa, mama, dan adik serta keluarga tercinta yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang serta doanya

10. Atalia Tamo Ina Bulu, M.Farm., Apt selaku rekan sejawat di Laboratorium, serta teman-teman S2 Ilmu Farmasi terima kasih untuk dukungan dan kebersamaanya.
11. Seluruh anggota Wonderful Usher Paragon 11 yang selalu mendukung dalam doa dan memberi semangat, *de la portia* and panda family yang selalu memberikan semangat dan motivasi untuk menyelesaikan penelitian ini
12. Sahabat-sahabatku tersayang yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan tesis ini banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan segala saran dan kritik yang bersifat membangun. Penulis percaya bahwa Tesis ini dapat bermanfaat bagi pembaca untuk pengembangan ilmu farmasi dan pengobatan.

Surakarta, 21 Maret 2019

Novita Natalia Gabriela Tumiwa

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	vii
HALAMAN PERNYATAAN .....	ixi
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
INTISARI .....	xiv
ABSTRAK .....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	13
A. Latar Belakang Masalah .....	13
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Keaslian Penelitan .....	5
E. Kegunaan Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Tanaman Yacon ( <i>Smallanthus sonchifolius</i> ).....	7
1. Sistematika Tanaman .....	7
2. Nama lain .....	7
3. Morfologi.....	7
4. Khasiat.....	8
5. Kandungan Kimia.....	9
B. Diabetes Melitus .....	10
1. Definisi DM.....	10
2. Klasifikasi Diabetes Melitus .....	10
2.1 Diabetes Melitus tipe I.....	10
2.2 Diabetes Melitus tipe II.....	11
2.3 Diabetes Melitus tipe lain .....	11
2.4 Diabetes Gestational .....	11
3. Patofisiologi Diabetes Melitus .....	11
4. Komplikasi Diabetes Melitus .....	13

4.1	Komplikasi akut .....	13
4.2	Komplikasi Kronik.....	14
5.	Terapi Diabetes Melitus .....	15
5.1	Terapi Insulin .....	15
5.2	Terapi Obat Hipoglikemik Oral .....	16
C.	Insulin .....	17
1.	Struktur dan Bahan Kimia Insulin.....	17
2.	Sintesis dan Pelepasan Insulin.....	18
3.	Reseptor Insulin.....	19
4.	Mekanisme Molekular Uptake Glukosa.....	20
5.	Resistensi Insulin.....	22
D.	Pengaruh obesitas terhadap resistensi insulin .....	25
1.	Inflamasi .....	25
2.	Obesitas .....	26
2.1	Mekanisme endokrin .....	26
2.2	Mekanisme intrinsik .....	28
E.	Glukosa Transporter .....	29
1.	Definisi Glukosa transporter .....	29
2.	Macam-macam glukosa transporter .....	29
F.	Metode Uji Antihiperglikemi .....	32
1.	Uji antidiabetes.....	32
1.1	Induksi agen diabetogenik .....	32
1.2	Induksi resistensi insulin.....	33
1.3	Uji toleransi glukosa .....	33
2.	Metode analisa kadar glukosa darah .....	34
2.1	Metode glukometer.....	34
2.2	Metode glucose dehidogenase (GLUC-DH) .....	34
2.3	Metode GOD-PAP.....	34
2.4	Metode O-Tolouide.....	35
G.	Simplisia .....	35
1.	Pengertian Simplisia.....	35
2.	Pengeringan .....	35
H.	Metode Pemisahan dan Identifikasi senyawa .....	36
1.	Pengertian penyarian .....	36
2.	Ekstraksi .....	36
3.	Maserasi .....	36
4.	Fraksinasi .....	36
5.	Kromatografi .....	37
6.	Cairan pelarut .....	38
I.	Hewan Uji.....	39
1.	Sistematika tikus putih .....	39
2.	Karakteristik hewan uji .....	39
J.	Imunohistokimia .....	40
1.	Metode langsung .....	40
2.	Metode tidak langsung .....	40
K.	Landasan Teori .....	41
L.	Hipotesis .....	43



BAB III	METODE PENELITIAN .....	44
A.	Populasi dan Sampel.....	44
B.	Variabel Penelitian .....	44
1.	Identifikasi variabel utama .....	44
2.	Klasifikasi variabel utama .....	44
3.	Definisi operasional variabel utama .....	45
C.	Alat, Bahan dan Hewan Uji.....	46
1.	Alat .....	46
2.	Bahan.....	46
3.	Hewan uji .....	46
D.	Jalannya Penelitian .....	47
1.	Pengambilan bahan.....	47
2.	Determinasi tanaman Yacon .....	47
3.	Pengeringan daun Yacon.....	47
4.	Pembuatan serbuk daun Yacon .....	47
5.	Penetapan kadar air serbuk daun Yacon.....	47
6.	Prosedur ekstraksi dan fraksinasi .....	47
7.	Identifikasi senyawa kimia .....	49
7.1	Identifikasi Flavonoid. ....	49
7.2	Identifikasi steroid. ....	49
7.3	Identifikasi alkaloid. ....	49
7.4	Identifikasi Saponin. ....	49
8	Pembuatan Tikus DM tipe II mengalami resistensi insulin .....	49
8.1	Pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah. ....	49
8.2	Induksi HFD dan fruktosa.....	50
8.3	Mengukur parameter resistensi insulin. ....	51
9.	Pembuatan Larutan suspensi CMC Na 1% .....	51
10.	Penetapan dosis .....	51
10.1	Dosis ekstrak etanol daun yacon.....	51
10.2	Dosis fraksi-fraksi ekstrak etanol daun yacon. ....	51
10.3	Dosis Metformin. ....	52
10.4	Dosis HFD. ....	52
10.5	Uji toleransi glukosa .....	52
11.	Pengelompokan Hewan uji.....	52
12.	Perlakuan hewan uji .....	53
E.	Analisis Hasil .....	57
1.	Data kuantitatif .....	57
2.	Data semikuantitatif.....	57
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	58
1.	Determinasi Tanaman Yacon .....	58
2.	Pengambilan Bahan dan Pembuatan Serbuk daun yacon.....	58
3.	Hasil Penetapan Kadar Air Serbuk Daun Yacon.....	58
4.	Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol daun Yacon .....	59
5.	Hasil Pembuatan Fraksi-fraksi dari Ekstrak Daun Yacon .....	60
6.	Hasil Identifikasi Kandungan Kimia Ekstrak Daun Yacon.....	61
7.	Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus.....	63

8.	Pengujian Toleransi Glukosa.....	65
9	Pengujian Tikus DM Tipe II Resistensi Insulin .....	67
9.1	Hasil pengukuran kadar glukosa darah setelah pemberian HFD.....	67
9.2	Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus setelah diberi larutan. ....	68
9.3	Hasil pengamatan struktur anatomi sel otot.....	72
9.4	Pengamatan ekspresi protein GLUT-4 pada jaringan otot soleus tikus.....	72
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	78
A.	Kesimpulan.....	78
B.	Saran.....	78
BAB VI	RINGKASAN.....	79
DAFTAR PUSTAKA	.....	82
LAMPIRAN	.....	89

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman yacon .....	8
Gambar 2. Struktur kimia beberapa senyawa aktif dalam daun yacon.....	10
Gambar 3. Skema Pengaturan Glukosa . .....	12
Gambar 4. Struktur Insulin .....	18
Gambar 5. Skema jalur sinyal insulin.....	20
Gambar 6. Mekanisme Translokasi GLUT-4 di sel otot dan adipose .....	22
Gambar 7. Jalur sinyal insulin dalam metabolisme glukosa di sel otot .....	22
Gambar 8. Sekresi insulin oleh rangsangan glukosa .....	30
Gambar 9. Insulin yang bekerja pada membran sel GLUT-4 .....	32
Gambar 10. Skema prosedur pembuatan ekstrak etanol daun yacon .....	48
Gambar 11. Skema prosedur pembuatan fraksin-heksan, etil asetat dan air .....	48
Gambar 12. Skema pengujian kelompok perlakuan .....	54
Gambar 13. Skema kerja preparasi slide jaringan otot paha .....	55
Gambar 14. Skema kerja imunohistokimia, pengamatan foto mikroskopi dan kuantifikasi translokasi protein GLUT-4.....	56
Gambar 15. Kromatogram identifikasi flavonoid .....	62
Gambar 16. Rata-rata penimbangan BB tikus .....	63
Gambar 17. Uji Toleransi Glukosa .....	65
Gambar 18. Hasil pengukuran glukosa darah setelah diberi sediaan uji.....	68
Gambar 19. Hasil pewarnaan HE .....	72
Gambar 20. Hasil Pewarnaan dengan metode IHC GLUT-4.....	73

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat keterangan determinasi tanaman yacon .....	90
Lampiran 2. Surat Ethics Committee Approval (Ethical Clearance) .....	91
Lampiran 3. Surat keterangan pemakaian Laboratorium .....	92
Lampiran 4. Foto tanaman yacon dan serbuk yacon .....	93
Lampiran 5. Foto ekstrak dan fraksi-fraksi daun yacon .....	94
Lampiran 6. Gambar sebagian preparasi alat fitokimia tanaman .....	96
Lampiran 7. Tikus putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....	97
Lampiran 8. Gambar prosedur preparasi dan pewarnaan jaringan otot soleus ...	98
Lampiran 9. Hasil perhitungan HFD-fruktosa .....	99
Lampiran 10. Perhitungan randemen ekstrak dan fraksi-fraksi daun yacon .....	100
Lampiran 11. Tabel konversi dosis hewan dengan manusia .....	101
Lampiran 12. Tabel maksimum larutan sediaan uji untuk hewan .....	102
Lampiran 13. Pembuatan suspensi metformin, ekstrak dan fraksi daun yacon ..	103
Lampiran 14. Data hasil pengukuran berat badan tikus .....	105
Lampiran 15. Hitungan perubahan berat badan tikus .....	107
Lampiran 16. Data hasil pengukuran tes toleransi glukosa .....	108
Lampiran 17. Hasil pengukuran dan prosentase penurunan glukosa .....	109
Lampiran 18. Analisa statistik peningkatan BB tikus dengan ANOVA one way .....	111
Lampiran 19. Analisa statistik <i>Independent sample T-Test</i> peningkatan kadar glukosa darah .....	113
Lampiran 20. Analisa nilai statistik efek hipoglikemik tikus HFD pada hari ke 7 (T2) setelah pemberian larutan uji .....	118
Lampiran 21 Hasil SPSS perbedaan GLUT-4 tikus dengan sediaan uji setelah perlakuan .....	119

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi akibat gangguan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas atau gangguan pengambilan glukosa darah oleh sel otot dan sel hati, atau produksi glukosa berlebihan dari hati (Rastogi *et al.*, 2010). Secara umum ada tiga hal yang menyebabkan terjadinya diabetes, yang pertama yaitu jumlah sekresi hormon insulin berkurang sehingga tidak mampu mengambil glukosa dari sirkulasi darah dan tidak mampu mengontrol kadar glukosa. Penyebab kedua adalah resistensi insulin, dimana insulin di dalam pankreas cukup tetapi reseptor insulin tersebut tidak sensitif lagi sehingga tidak mampu bekerja optimal dan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel yang mengakibatkan penggunaan glukosa sebagai energi terhambat dan menyebabkan kekurangan energi pada sel (McClung *et al.*, 2004).

World Health Organization (WHO) mengategorikan DM sebagai penyakit global. Berdasarkan data WHO (2006), diperkirakan terdapat 171 juta orang di dunia menderita DM pada tahun 2000 dan diprediksi pada tahun 2030 akan meningkat menjadi 366 juta orang. Sekitar 4,8 juta orang di dunia telah meninggal akibat DM dan setengah dari penderita DM ini tidak terdiagnosis. Indonesia sendiri menduduki posisi keempat setelah India, Cina, dan Amerika tahun 2000 yaitu sebesar 8,4 juta jiwa dan diprediksikan akan meningkat pada tahun 2030 menjadi 21,3 juta jiwa. Data ini menunjukkan bahwa angka kejadian DM tidak hanya tinggi di negara maju melainkan di negara berkembang juga.

Data Riset Kesehatan Dasar menunjukkan bahwa prevalensi penyakit DM mengalami peningkatan dimana pada tahun 2007 dengan 1,1% menjadi 2,1% pada tahun 2013. Prevalensi DM tertinggi terdapat di Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%). Prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter dan gejala meningkat sesuai dengan bertambahnya umur, namun umur 65 tahun keatas cenderung menurun. Prevalensi DM pada perempuan cenderung lebih tinggi dari pada laki-laki (Riskesdas, 2013).

Klasifikasi DM berdasarkan etiologi dibedakan menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestational, pra diabetes dan diabetes tipe lain. DM tipe 2 ditandai oleh resistensi jaringan terhadap kerja insulin diikuti efisiensi relatif pada sekresi insulin yaitu ketidakmampuan pankreas dalam memproduksi insulin yang cukup untuk mempertahankan glukosa darah secara normal (Katzung, 2010).

Obesitas adalah salah satu faktor yang menyebabkan resistensi insulin. Pada penderita obesitas jaringan lemak banyak mengeluarkan asam lemak non esterifikasi, gliserol dan sitokin proinflamator yang berhubungan dengan penurunan resistensi terhadap insulin. Sitokin (adipositokin) seperti TNF  $\alpha$  menyebabkan resistensi dengan menghambat aktivitas tirosin kinase pada reseptor insulin dan menurunkan ekspresi *glucose transporter-4* (GLUT-4) di sel lemak dan otot. Penurunan GLUT-4 akan menurunkan glukosa yang masuk ke dalam sel dan menyebabkan konsentrasi glukosa dalam darah meningkat (Kershaw *et al.*, 2004; Wilcox, 2005).

Terapi farmakologi dengan obat modern pada penderita DM terdiri atas obat hipoglikemik oral, injeksi insulin dan injeksi antidiabetes yang lain. Salah satu contoh obat antidiabetes yang sering digunakan oleh masyarakat yaitu metformin dari golongan biguanida. Metformin bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas reseptor insulin sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer (Ibrahim, 2010). Namun, adanya efek samping dari pemakaian obat-obat antihiperqlikemi oral seperti gangguan pada organ hati, ginjal, saluran cerna, atau saluran nafas, gangguan pada susunan saraf pusat, meningkatkan berat badan sehingga merugikan untuk pasien obesitas, dan menyebabkan hematologi seperti leukopenia, trombositopenia, agranulositosis dan anemia aplastik (Depkes, 2005).

Meninjau banyaknya efek samping yang ditimbulkan dan tidak diharapkan oleh sebagian besar penderita, maka banyak penderita DM yang lebih memilih melakukan usaha sendiri dengan beralih memanfaatkan bahan alam (tanaman) yang masih digunakan secara empiris. Bahan alam yang digunakan tidak hanya berasal dari tumbuh-tumbuhan saja tetapi juga dari hewan, mineral, sediaan galenik bahkan campuran dari bahan-bahan tersebut tanpa atau dengan sedikit efek samping (Dewoto, 2007).

Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) merupakan salah satu tanaman yang mempunyai aktivitas antidiabetes yang telah banyak diteliti oleh ilmuan di berbagai negara. Bukti

aktivitas antidiabetes dari ekstrak air daun yacon menggunakan induksi STZ dilakukan oleh Aybar *et al.*, (2001) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air yacon dan rebusan daun yacon dalam 30 hari secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus DM yang diinduksi STZ. Bahkan rebusan yacon juga secara signifikan menurunkan puncak hiperglikemik pada saat uji toleransi glukosa dibandingkan dengan glimepiride. Hal serupa dilaporkan oleh Baroni *et al.*, (2008) menggunakan ekstrak kasar daun yacon yang didapatkan dengan ekstrak air dan ekstraksi dengan hidroetanol. Ekstrak daun yacon juga menunjukkan aktivitas hipoglikemik pada mencit DM yang diinduksi aloksan (Miura *et al.*, 2004; Miura 2007; Raga *et al.*, 2010).

Skrining bioaktivitas ekstrak organik daun yacon menjadi petunjuk untuk mengidentifikasi komponen aktif hipoglikemia. Ekstrak metanol, butanol dan kloroform pada dosis 10, 20 dan 50 mg/kg BB ditemukan memiliki aktivitas hipoglikemik yang efektif melalui pemberian oral dosis tunggal masing-masing ekstrak menurunkan kadar glukosa pada tikus normal. Genta *et al.*, (2010), meneliti bahwa pemberian ekstrak daun yacon selama 8 minggu menghasilkan kontrol glikemik pada hewan DM yang diinduksi STZ dengan meningkatkan kadar insulin plasma. Hasil ini sesuai dengan penelitian *in vitro* sebelumnya dimana fraksi organik dan ekstrak air dari daun yacon mengurangi produksi glukosa melalui jalur glukoneogenesis dan glikogenolisis pada tikus hepatosit (Valentová *et al.*, 2004).

Komponen kimia daun yacon sebagian besar berperan dalam aktivitas hipoglikemik diduga memiliki kemampuan untuk meningkatkan jumlah sel  $\beta$ , merangsang sintesis insulin/pelepasan sel  $\beta$  dari pankreas dan menghambat degradasi insulin. Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan jumlah insulin yang memisahkan sel  $\beta$  dari pulau Langerhans lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menunjukkan bahwa yacon memiliki potensi untuk melindungi pankreas dari kerusakan yang disebabkan oleh STZ pada tikus diabetes (Honoré *et al.*, 2012)

Pernyelidikan secara *in vitro* juga dilakukan oleh Satoh *et al.*, (2013) terhadap diet yacon terhadap resistensi insulin hati melalui pengurangan ekspresi Trb3 pada tikus Zucker. Peneliti mengukur tingkat ekspresi phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 dan glukosa-6-phosphatase yang merupakan enzim kunci dalam jalur glukoneogenetik dengan melakukan analisis qRT-PCR pada RNA total dari sampel jaringan hati di ujung penjepit *euglycemic*-

*hyperinsulinemic* tikus jantan Zucker dengan pemberian ekstrak yacon menyebabkan peningkatan sensitivitas insulin.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan untuk melihat aktivitas antidiabetes daun yacon, kebanyakan masih terbatas pada produk hasil ekstraksi dan hanya pada aktivitas antihiperlikemik dengan induksi STZ dan aloksan. Sedangkan penelitian ini untuk melihat aktivitas antidiabetes dan sensitivitas insulin dari produk hasil fraksinasi ekstrak daun yacon yang mengandung senyawa-senyawa spesifik dan dominan menggunakan pelarut n-heksan, etil asetat dan air serta ekspresi protein *glucose transporter-4* dalam proses insulin signaling, terutama pada jaringan otot paha (*soleus muscle*) pada tikus resistensi insulin.

### **B. Perumusan Masalah**

1. Apakah ekstrak dan fraksi-fraksi daun yacon dapat memberikan aktivitas antidiabetes pada tikus model resisten insulin?
2. Apakah ekstrak dan fraksi-fraksi daun yacon dapat meningkatkan sensitivitas reseptor insulin melalui ekspresi GLUT-4 jaringan otot pada tikus model resisten insulin?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui aktivitas antidiabetes ekstrak, dan fraksi-fraksi daun yacon dapat memberikan aktivitas antidiabetes pada model tikus resisten insulin.
2. Untuk mengetahui adanya peningkatan sensitivitas reseptor insulin melalui ekspresi GLUT-4 di jaringan otot setelah diberikan ekstrak dan fraksi-fraksi daun yacon pada model tikus resisten insulin.



#### **D. Keaslian Penelitian**

Penelitian fraksi-fraksi ekstrak daun yacon dan ekspresi protein GLUT-4 jaringan otot *soleus* dengan model tikus resisten insulin belum pernah dilakukan, ekstrak daun yacon memiliki potensi antidiabetes yang dapat menurunkan kadar glukosa serta meningkatkan sensitivitas insulin.

Penelitian mengenai aktivitas daun insulin sebagai aktivitas antidiabetes dilakukan oleh Lee *et al.*, (2012) menunjukkan bahwa pemberian daun insulin memperbaiki kadar glukosa darah puasa dan toleransi glukosa. Sedangkan Baroni *et al.*, (2008) mengatakan penggunaan ekstrak etanol daun insulin dengan dosis 400 mg/kg BB pada tikus DM menunjukkan penurunan kadar glukosa yang lebih signifikan mencapai 59%.

Sato *et al.*, (2013) meneliti tentang ekspresi Trb3 pada tikus Zucker fa/fa menggunakan 6,5% diet yacon menunjukkan peningkatan resistensi insulin setelah pemberian ekstrak selama 5 minggu.

Dari hasil penelitian tersebut mendorong peneliti untuk meneliti lebih lanjut guna mengetahui fraksi daun yacon yang paling aktif dan berpotensi untuk meningkatkan resistensi insulin pada tikus dengan melihat ekspresi protein GLUT-4 pada jaringan otot paha (*soleus muscle*)

#### **E. Kegunaan Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi masyarakat dan menunjang pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dibidang obat tradisional. Penelitian ini diharapkan akan menambah data klinis mengenai khasiat daun yacon sebagai antidiabetes yang lebih rasional, sekaligus menjadi dasar penelitian selanjutnya, khususnya pengembangan penelitian antidiabetes dan obat herbal lainnya.