

BAB 6

PEMBAHASAN

Dari hasil analisa data, ditemukan bahwa hasil rata-rata ekspresi GLUT4 pada kelompok negatif, yakni kelompok yang diberikan diet normal, lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, yakni kelompok yang diinduksi Diabetes Melitus Tipe 2 dengan pemberian diet tinggi lemak 4 minggu dan injeksi streptozotocin. Pada penelitian sebelumnya, yang dilakukan dengan membandingkan antara tikus yang diberikan diet kontrol dan diet tinggi lemak menunjukkan adanya penurunan ekspresi GLUT4 pada kelompok yang diberikan diet kontrol (Atkinson *et al.*, 2013). Hal ini sesuai dengan teori bahwa pada kondisi diabetes tipe 2 terdapat penurunan penggunaan glukosa sehingga terdapat gangguan dalam proses translokasi GLUT4 ke membran plasma sel otot (Longo *et al.*, 2012).

Dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, terdapat peningkatan ekspresi GLUT4 pada kelompok yang diberikan perlakuan ekstrak kunyit maupun ekstrak kunyit yang teremulsi SEDDS. Adanya peningkatan ekspresi GLUT4 dengan pemberian ekstrak kunyit maupun SEDDS kunyit disebabkan adanya kandungan curcumin pada kunyit. Berdasarkan hasil uji *Fourier Transform Infra Red* yang dilakukan di Laboratorium Kimia Analisis di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya (Lampiran 5) dapat disimpulkan bahwa pada ekstrak kunyit yang digunakan memiliki curcumin. Menurut Cheng *et al* (2008), curcumin dapat meningkatkan ekspresi GLUT-4 melalui aktivasi *muscarinic-M1-cholinoreceptor* (M1-mAChR) pada jalur *Phospholipase C* (PLC)

dan *Phosphatidylinositol 3-kinases* (PI3-kinase). PLC merupakan substansi yang dibutuhkan dalam yang mengaktivasi jalur PI-3 kinase. Aktivasi dari PI-3 kinase dapat meningkatkan translokasi dari vesikel GLUT4 yang semula intraseluler menuju ke permukaan sel (Kamohara *et al*, 1994). Sehingga, melalui aktivasi PI-3 kinase oleh reseptor M1-mAChR dapat meningkatkan translokasi GLUT4.

Dari hasil penelitian, ditemukan adanya peningkatan ekspresi GLUT-4 pada kelompok yang diberikan SEDDS kunyit baik dengan dosis 2, 4, dan 6 gram/kgBB dibandingkan dengan yang diberikan ekstrak kunyit 4 gram/kgBB. Adanya peningkatan ekspresi GLUT-4 pada kelompok yang diberikan SEDDS kunyit baik dengan dosis 2, 4, dan 6 gram/kgBB dibandingkan yang diberikan ekstrak kunyit 4 gram/kgBB, dapat diakibatkan selain akibat perbedaan dosis juga oleh kemampuan *Self Emulsifying Drug Delivery System* dalam meningkatkan efektivitas obat. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang menggunakan SEDDS sebagai media penghantaran obat Carvedilol, yang menggunakan labrasol dalam fase minyaknya dan labrafil M sebagai surfaktan, terjadi peningkatan *oral bioavailabilitas* Carvedilol hingga 413%. Penggunaan SEEDS dalam penghantaran Itraconazole juga dapat secara signifikan meningkatkan *oral bioavailability* dari Itraconazole. Selain itu, modalitas SEDDS berukuran mikro (SMEDDS) dapat meningkatkan bioavailabilitas simvastatin hingga 1,5 kali (Parul *et al.*, 2013).

Penggunaan SEDDS dalam penghantaran obat dapat meningkatkan *oral bioavailability* melalui peningkatan solubilitas dan absorpsi. Hal ini disebabkan formulasi SEDDS yang berbahan dasar lipid akan berinteraksi dengan *gastric lipase* sehingga dengan adanya agitasi lembut dan pengosongan lambung membantu dalam proses emulsifikasi sebelum memasuki duodenum. Memasuki

duodenum, *pancreatic lipase* bersama kofaktor kolipasenya menghancurkan gliserida yang dikonsumsi menjadi digliserida, monogliserida, dan asam lemak. Adanya lipid eksogen menstimulasi sekresi garam empedu, fosfolipid, dan kolesterol sehingga hasil pencernaan lipid akan menghasilkan vesikel-vesikel multilamellar maupun unilamellar maupun *micelles*. Sehingga hal ini akan meningkatkan penyerapan dari zat aktif yang diantarkan oleh SEDDS (Sarpal *et al.*, 2010).

Sementara itu, dari hasil penelitian juga diperoleh hasil rata-rata kelompok perlakuan 5, yakni yang diberikan metformin 200 mg/kgBB, lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Namun, peningkatan tersebut lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan 4, yang diberikan SEDDS kunyit dosis 6 gram/kgBB. Metformin dapat meningkatkan ekspresi GLUT-4 melalui aktivasi jalur AMPK (*AMP-activated protein kinase*), yang akan mengaktivasi Rab4. Aktivasi jalur Rab4 inilah yang mengaktivasi GLUT-4 (Ferreira *et al.*, 2014). Dari penelitian Ferreira *et al.* (2014) juga diketahui adanya peningkatan ekspresi GLUT4 pada kelompok yang diberikan metformin dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Dalam penelitian ini, terdapat beberapa keterbatasan dalam pelaksanaan penelitian. Di mana tidak dapat dilakukan diferensiasi antara ekspresi GLUT4 yang terekspresi di di lapisan membran plasma maupun GLUT4 intraselular. Hal ini dikarenakan dalam proses imunohistokimia antibodi-anti-GLUT4 akan bereaksi terhadap protein GLUT4 baik intraselular maupun di membran plasma.

Dalam penelitian lebih lanjut disarankan untuk dilakukan pengecekan sensitivitas insulin untuk mengetahui terjadinya resistensi insulin pada hewan coba serta melakukan evaluasi pemberian ekstrak kunyit yang teremulsi SEDDS

terhadap sensitivitas insulin. Selain itu, dilakukan pemeriksaan bioavailabilitas kadar curcumin untuk melakukan evaluasi mengenai efektivitas SEDDS dalam peningkatan bioavailabilitas zat aktif yang terdapat dalam ekstrak kunyit, yakni curcumin.

