

**PENGARUH EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica*) TEREMULSI  
SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM TERHADAP EKSPRESI  
GLUT4 PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :  
**DIVAYARI GARDIANI**  
**NIM: 125070100111018**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2016**

HALAMAN PENGESAHAN  
TUGAS AKHIR

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica*)  
TEREMULSI *SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* TERHADAP  
EKSPRESI GLUT4 PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2

Oleh:

Divayari Gardiani

NIM: 125070100111018

Telah Diuji Pada

Hari : Selasa

Tanggal : 19 Januari 2016

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

Dr. Husnul Khotimah, S.Si. M.Kes

NIP. 197511252005012001

Penguji II/Pembimbing I

Penguji III/Pembimbing II

Dr. dr. Dwi Yuni Nur Hidayati, M.Kes

NIP. 19660323 199703 2 001

dr. Iin Noor Chozin, Sp.P(K)

SIP. 19710920 201410 2 002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardiono, DTM&H, MSc., Sp.ParK

NIP. 19520410 198002 1 001

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul **“Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*) Teremulsi *Self-emulsifying Drug Delivery System* Terhadap Ekspresi GLUT4 Pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2”**.

Topik yang diangkat dalam tugas akhir ini didasari oleh tingginya jumlah penderita Diabetes Melitus, terutama Tipe 2 tidak hanya di seluruh dunia tetapi juga di Indonesia. Hal ini membuka peluang para peneliti untuk mengkaji penggunaan bahan alam dalam terapi Diabetes Melitus Tipe 2, salah satunya adalah kunyit (*Curcuma domestica*). Ekstrak kunyit memiliki kandungan curcumin yang dapat menurunkan kadar gula darah melalui peningkatan ekspresi GLUT4. Sayangnya, penyerapan ekstrak kunyit dalam tubuh sangat rendah. Sehingga dalam upaya meningkatkan efek farmakologis ekstrak kunyit dilakukan emulsifikasi dengan *Self Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS). Pada penelitian ini, penulis ingin mengkaji apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kunyit yang teremulsi oleh SEDDS dalam upaya terapi Diabetes Melitus dengan melakukan pengukuran ekspresi GLUT4.

Penulis menyadari bahwa dalam melakukan telaah studi pustaka, penelitian hingga pada penyelesaiannya, penulis banyak memperoleh bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.



2. Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H, MSc., Sp.ParK selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter yang telah memberikan kesempatan menuntut ilmu di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. Dr. dr. Dwi Yuni Nur Hidayati, M.Kes selaku dosen pembimbing I yang senantiasa membantu dalam terselesaikannya tugas akhir ini dan selalu menyempatkan waktunya untuk memberikan memberikan ilmu, bimbingan, masukan dan nasehat di tengah kesibukannya.
4. dr. lin Noor Chozin, Sp.P(K) selaku dosen pembimbing II yang senantiasa membantu dalam terselesaikannya tugas akhir ini dan selalu menyempatkan waktunya untuk memberikan memberikan ilmu, bimbingan, masukan dan nasehat di tengah kesibukannya.
5. Dr. Husnul Khotimah, S.Si, M.Kes selaku dosen penguji atas kesediaanya memberikan saran yang membangun untuk menyempurnakan tugas akhir penulis.
6. Wibi Riawan, S.Si, M.Biomed selaku pembimbing Program Kreativitas Mahasiswa, yang senantiasa tidak hanya menyempatkan waktu untuk memberikan ilmu, dan nasehat tetapi juga membantu dalam penyelesaian penelitian ini.
7. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB khususnya Dr. Sri Winarsih, Apt. M.si dan dr. Soemardini M.Pd. atas bantuan serta kemudahan yang telah diberikan.
8. Yang penulis hormati kedua orang tua penulis, drh. Sjaiful Achjar dan Dr. drh. Lili Zalizar, MS yang selalu memberikan motivasi dan doa dalam setiap sujudnya serta kakak Mutiara Nisa Gardiana, S.Sn dan adik-adikku, Intan Hairani Fitri dan Ilma Visi Rahmani atas segala dorongan motivasi, pengertian dan kasih sayangnya.

9. Untuk teman senasib seperjuangan Putu Mentari, Wira Nirwana, Dea Puspita Andari, Restiana Ramdani, Ajeng Lati Lestari, Fatima Kus Megawati, Nella Rosyalina Damayanti, Indira Widi Murbarani, dan Nabillah Hisyam terimakasih atas dukungan dan pengertian kalian.
10. Teman-teman, dan alumni LSIM yang selalu memberikan inspirasi semangat, canda dan tawa, dan senantiasa mengingatkan untuk selalu menebarkan kebaikan dan menyelesaikan tugas akhir ini.
11. Teman-teman Pendidikan dokter 2012 beserta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Besar harapan penulis agar hasil penelitian dalam Tugas Akhir ini dapat dirasakan manfaatnya bagi semua pihak. Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih belum sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan segala saran dan kritik yang membangun, agar penelitian selanjutnya dapat lebih baik dan bermanfaat di bidang kesehatan.

Malang, 15 Januari 2016

Penulis



## ABSTRAK

Gardiani, Divayari. 2016. **Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica*) Teremulsi *Self-emulsifying Drug Delivery System* Terhadap Ekspresi GLUT4 Pada Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2**. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Dwi Yuni Nur Hidayati, M.Kes (2) dr. lin Noor Chozin, Sp.P.

**Latar Belakang:** Diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2) merupakan penyakit gangguan metabolisme yang diderita oleh 6,9 persen penduduk Indonesia yang komplikasinya meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Curcumin yang terkandung dalam ekstrak kunyit (*Curcuma domestica*) memiliki kemampuan menurunkan gula darah dengan meningkatkan ekspresi GLUT4. Secara farmakologis curcumin memiliki absorpsi dan bioavailabilitas yang rendah.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak kunyit teremulsi *Self Emulsifying Drug Delivery System* terhadap ekspresi GLUT4 pada tikus model Diabetes Melitus Tipe 2.

**Metode:** Sampel yang digunakan adalah 28 ekor tikus *Rattus norvegicus* strain wistar yang terbagi dalam 7 kelompok, yakni kelompok kontrol negatif (diberikan diet normal), serta kelompok kontrol positif dan 5 kelompok perlakuan yang diinduksi DM Tipe 2 dengan pemberian Diet Tinggi Lemak selama 4 minggu diikuti injeksi Streptozotocin intraperitoneal 30 mg/kgBB sebanyak 2 kali. Kelima perlakuan yang diberikan berturut-turut adalah ekstrak kunyit 4 g/kgBB, SEDDS-kunyit 2 g/kgBB, SEDDS-kunyit 4 g/kgBB, SEDDS-kunyit 6 g/kgBB, dan metformin 200 mg/kgBB). Pengukuran ekspresi GLUT4 dilakukan setelah 2 minggu perlakuan dengan pemeriksaan imunohistokimia pada otot soleus tikus yang dianalisa secara deskriptif.

**Hasil:** Dari analisis rata-rata ekspresi GLUT4 menunjukkan dibandingkan dengan kelompok negatif, ekspresi GLUT4 pada kelompok positif lebih rendah. Sementara, dibandingkan dengan kelompok kontrol positif terdapat peningkatan ekspresi GLUT4 yang pada seluruh kelompok perlakuan di mana peningkatan tertinggi terdapat pada kelompok yang diberikan SEDDS kunyit dosis 6 g/kgBB.

**Kesimpulan:** Sehingga, disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak kunyit teremulsi SEDDS terhadap peningkatan ekspresi GLUT4.

**Kata kunci:** diabetes melitus tipe 2, GLUT4, ekstrak kunyit, *Self Emulsifying Drug Delivery System*

## ABSTRACT

Gardiani, Divayari. 2016. **Effect of Administration of Turmeric Extract (*Curcuma domestica*) Emulsified By Self-emulsifying Drug Delivery System To GLUT4 Expression in Type 2 Diabetes Mellitus Rat Model.** Final Assignment, Medical Program, Medical Faculty of Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. dr. Dwi Yuni Nur Hidayati, M.Kes (2) dr. Iin Noor Chozin, Sp.P.

**Background:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder that affects 6,9 percents people in Indonesia which complications increase morbidity and mortality. Curcumin contained in the extract of turmeric (*Curcuma domestica*) has the ability to lower blood sugar by increasing expression of GLUT4. Pharmacologically curcumin has low absorption and bioavailability.

**Aim:** This study aimed to verify the effect of administration turmeric extract emulsified by *Self Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) on the expression of GLUT4 in rat models of diabetes mellitus type 2.

**Method:** The samples used were 28 *Rattus norvegicus* strain Wistar divided into 7 groups, negative control group (given normal diet), positive control group and 5 treatments groups which are induced T2DM by administration of High Fat Diet for 4 weeks and followed by Streptozotocin intraperitoneal injection 30 mg/kgBW twice. The five kinds of treatments are turmeric extract 4 g/kgBW, SEDDS-turmeric 2 g/kg, SEDDS-turmeric 4 g/kgBW, SEDDS-turmeric 6 g/kgBW, and metformin 200 mg/kgBW). GLUT4 expression's measurement was performed by immunohistochemistry from the soleus muscle analyzed in descriptive method.

**Result:** From the average GLUT4 expression analysis showed that compared with the negative group, expression of GLUT4 in the positive control group is lower. While, compared with the positive control group, all five treatments group showed that there is an increasing GLUT4 expression where the highest expression is showed by the group given turmeric SEDDS dosage 6 g/kgBW.

**Conclusion:** In conclusion, administration of turmeric extract emulsified by *Self emulsifying Drug Delivery System* could increase the expression of GLUT4.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus tipe 2, GLUT4, turmeric extract, *Self Emulsifying Drug Delivery System*



DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Kata pengantar .....	iii
Abstrak .....	vi
Abstract .....	vii
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1 Manfaat Akademik .....	6
1.4.2 Manfaat Praktis .....	6
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Diabetes Melitus .....	7
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi .....	7
2.1.2 Patofisiologi.....	8
2.1.3 Diagnosis .....	9





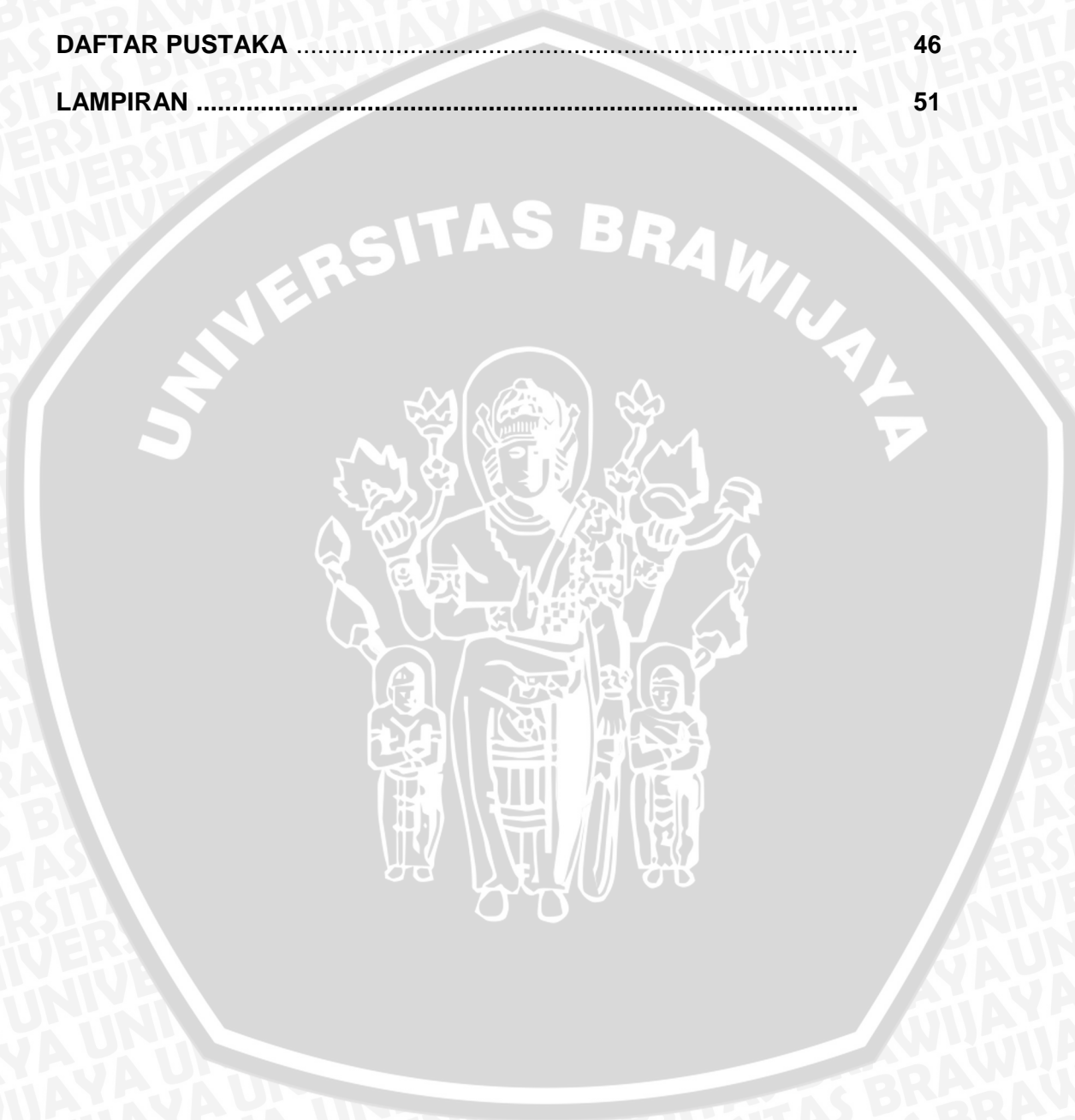
2.1.4 Tatalaksana .....	10
2.2 GLUT4.....	11
2.2.1 Definisi.....	11
2.2.2 Peran GLUT4 dalam Diabetes Melitus .....	12
2.3 Kunyit ( <i>Curcuma domestica</i> ).....	13
2.3.1 Definisi dan Klasifikasi .....	13
2.3.2 Kandungan Curcumin pada Kunyit.....	13
2.3.3 Pemanfaatan Kunyit dalam Bidang Kesehatan .....	15
2.4 SEDDS ( <i>Self Emulsifying Drug Delivery System</i> ).....	15
2.5 Hewan Coba Diabetes Melitus Tipe 2 .....	16
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konsep .....	19
3.2 Hipotesis Penelitian .....	20
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Rancangan Penelitian.....	21
4.2 Populasi dan Sampel.....	21
4.2.1 Populasi .....	21
4.2.2 Sampel.....	21
4.3 Variabel Penelitian.....	23
4.3.1 Variabel Bebas ( <i>Independent</i> ).....	23
4.3.2 Variabel Tergantung ( <i>Dependent</i> ).....	24
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	24
4.4.1 Lokasi Penelitian.....	24
4.4.2 Waktu Penelitian .....	24
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	24
4.5.1 Perawatan Hewan Coba .....	24
4.5.2 Pembuatan Ransum Makanan Diet Normal dan Diet Tinggi	



Lemak.....	24
4.5.3 Injeksi Streptozotocin.....	25
4.5.4 Pembuatan Ekstrak Kunyit.....	25
4.5.5 Pembuatan Ekstrak Kunyit Teremulsi SEDDS.....	25
4.5.6 Pemberian Ekstrak Kunyit, Ekstrak Kunyit Teremulsi SEDDS dan Metformin.....	25
4.5.7 Pembedahan Hewan Coba.....	26
4.5.8 Pengukuran Kadar Gula Darah.....	26
4.5.9 Pengukuran Ekspresi GLUT4.....	26
4.6 Definisi Operasional.....	26
4.7 Metode Pengumpulan Data/Prosedur Penelitian.....	27
4.7.1 Perawatan Hewan Coba.....	27
4.7.2 Induksi Diabetes Melitus Tipe 2.....	27
4.7.3 Pembuatan Ekstrak Kunyit.....	28
4.7.4 Pembuatan Ekstrak Kunyit Teremulsi SEDDS.....	29
4.7.5 Pemberian Ekstrak Kunyit, Ekstrak Kunyit Teremulsi SEDDS, dan Metformin.....	29
4.7.6 Pengukuran Kadar Gula Darah.....	30
4.7.7 Pembedahan Hewan Coba.....	30
4.7.8 Pengukuran Ekspresi GLUT4.....	31
4.8 Analisis Data.....	32
4.9 Etika Penelitian.....	33
4.10 Diagram Alur Penelitian.....	33
<b>BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN</b>	
5.1 Karakteristik Sampel.....	32
5.2 Hasil Penelitian.....	36
5.3 Analisa Data.....	38



<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>41</b>
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>45</b>
7.1 Kesimpulan.....	45
7.2 Saran.....	45
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>46</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>51</b>





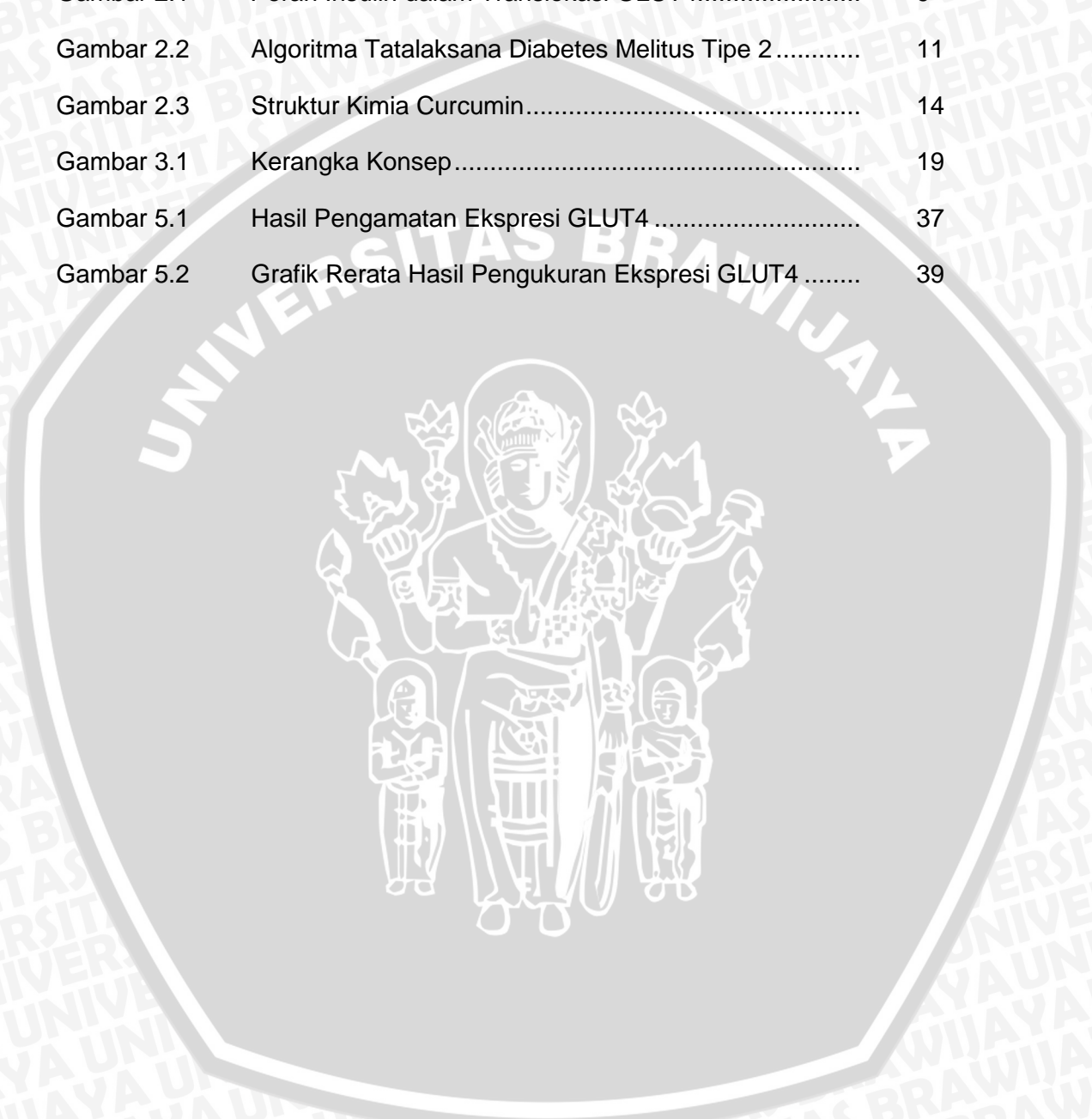
**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1	Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus .....	9
Tabel 5.1	Data Rerata Berat Badan Hewan Coba Tiap Minggu (gram) .....	35
Tabel 5.2	Data Rerata Kadar Gula Darah Sebelum Perlakuan (mg/dL).....	35
Tabel 5.3	Data Rerata Kadar Gula Darah Setelah Perlakuan (mg/dL).....	36
Tabel 5.4	Data Hasil Pengukuran Ekspresi GLUT4.....	34
Tabel 5.5	Analisa Data Hasil Pengukuran Ekspresi GLUT4 .....	36



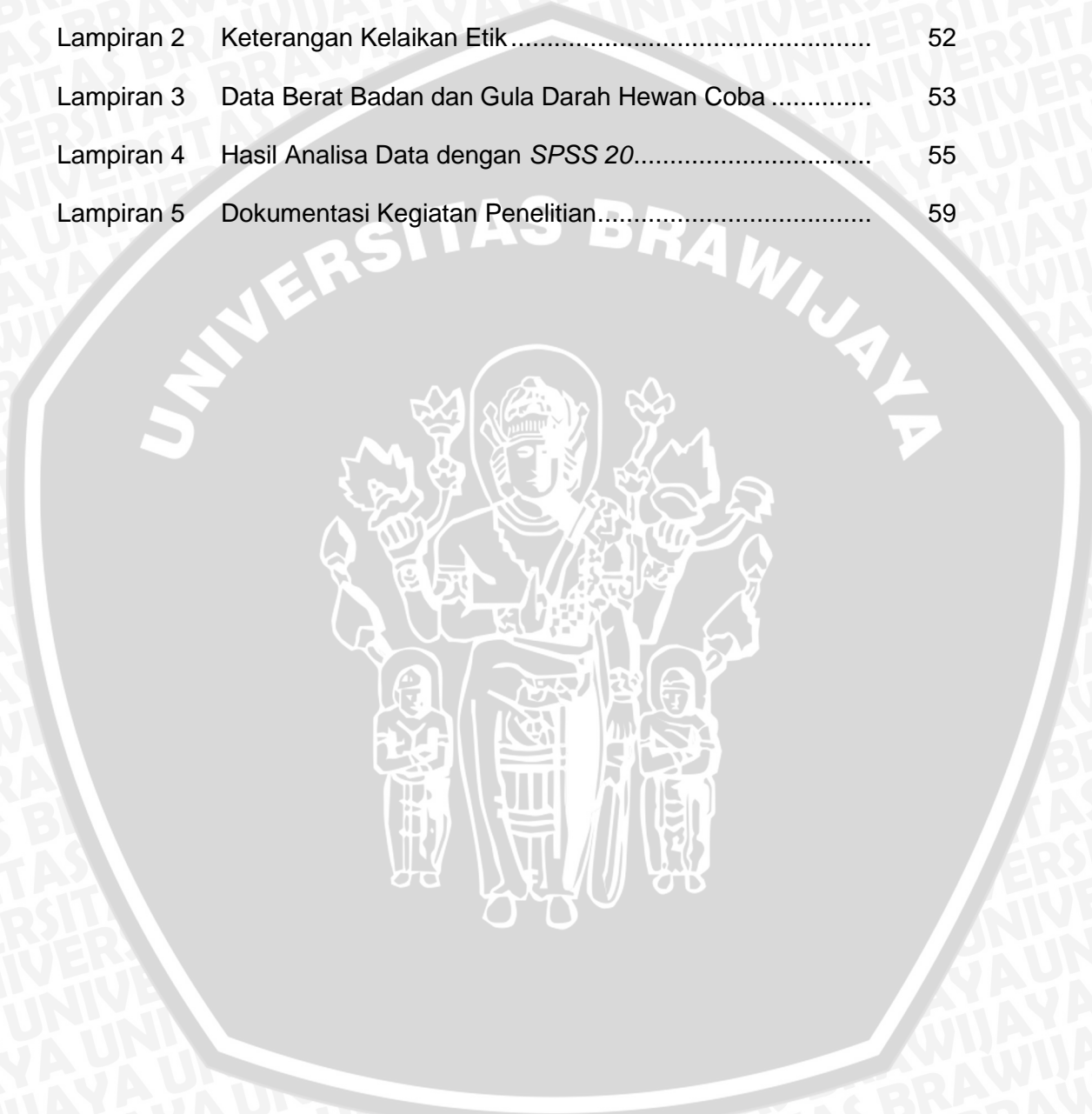
**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1	Peran Insulin dalam Translokasi GLUT4.....	9
Gambar 2.2	Algoritma Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe 2 .....	11
Gambar 2.3	Struktur Kimia Curcumin.....	14
Gambar 3.1	Kerangka Konsep.....	19
Gambar 5.1	Hasil Pengamatan Ekspresi GLUT4 .....	37
Gambar 5.2	Grafik Rerata Hasil Pengukuran Ekspresi GLUT4 .....	39



**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1	Pernyataan Keaslian Tulisan.....	51
Lampiran 2	Keterangan Kelaikan Etik.....	52
Lampiran 3	Data Berat Badan dan Gula Darah Hewan Coba .....	53
Lampiran 4	Hasil Analisa Data dengan SPSS 20.....	55
Lampiran 5	Dokumentasi Kegiatan Penelitian.....	59





## Daftar Singkatan

ANOVA	: Analysis Of Variance
DM	: Diabetes Melitus
GLUT4	: <i>glucose transporter type 4</i>
GMO	: <i>glycerylmonooleat</i>
HPMC	: <i>hydroxypropy lmethylcellulose</i>
IRS	: <i>insulin receptor substance</i>
M1-mAChR	: <i>muscarinic M-1 cholinoceptor</i>
PERKENI	: Persatuan Endokrinologi Indonesia
OHO	: Obat Hipoglikemik Oral
PI-3-kinase	: <i>phosphatidylinositol-3'-kinase</i>
PLC-PI3-kinase	: <i>phospholipase C-phosphatidylinositol-3'-kinase</i>
SEDDS	: <i>Self-emulsifying Drug Delivery System</i>
STZ	: Streptozotocin