

**POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN TEMBAKAU (*Nicotiana tabacum*)
TERHADAP PRODUKSI INSULIN SEL β PANKREAS DENGAN
PEMERIKSAAN HOMA β
PADA TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE II**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Dwi Evan Prima Putra Noviardi

NIM. 145070101111027

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2017**

**POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN TEMBAKAU (*Nicotiana tabacum*)
TERHADAP PRODUKSI INSULIN SEL β PANKREAS DENGAN
PEMERIKSAAN HOMA β
PADA TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE II**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**Dwi Evan Prima Putra Noviardi
NIM. 145070101111027**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2017**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**POTENSI EKSTRAK ETHANOL DAUN TEMBAKAU (*Nicotiana tabacum*)
TERHADAP PRODUKSI INSULIN SEL β PANKREAS DENGAN
PEMERIKSAAN HOMA β
PADA TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE II**

Oleh:

Dwi Evan Prima Putra Noviardi
NIM 145070101111027

Telah diuji pada

Hari :

Tanggal :

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

dr. Rahmad, Sp. KFR

NIP. 1983 1012 2009 10 1002

Pembimbing-I/Penguji-II,

Pembimbing-II/Penguji-III

dr. Elly Mayangsari, M.Biomed

NIP.1984 0516 2009 12 2005

dr. Ratih Paramita S., M.Biomed

NIK. 2013 0989 0804 2001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter,

dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp. P

NIP.1977 0226 2003 12 2001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dwi Evan Prima Putra Noviardi

NIM : 145070101111027

Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 16 November 2017

Yang membuat pernyataan,

Dwi Evan Prima Putra Noviardi

NIM. 145070101111027

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan lancar dan tepat waktu.

Tugas Akhir disusun sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran dengan judul “Potensi Ekstrak Etanol Daun Tembakau (*Nicotiana tabacum*) Terhadap Produksi Insulin Sel β Pankreas Dengan Pemeriksaan HOMA β Pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe II”

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada:

- 1 dr. Elly Mayangsari, M.Biomed sebagai pembimbing pertama yang dengan sabar dan penuh perhatian membimbing untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
- 2 dr. Ratih Paramita Suprpto, M.Biomed sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar dan penuh perhatian, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
- 3 dr. Rahmad, Sp.KFR selaku penguji yang telah memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir.
- 4 dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K) sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Dokter yang telah membimbing penulis menuntut ilmu di Program Studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

- 5 Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes., dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
- 6 Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
- 7 Yang tercinta ibunda Mira Apriyanti yang selalu mendukung dan memberi semangat kepada penulis di setiap saat. Terimakasih kepada ayahanda Noviarda yang senantiasa memberikan motivasi. Serta kepada adik-adik tercinta.
- 8 Kak Shelby Amrus Ernanda, Kak Andrew Jonathan, Kak Satria Nur Firmansyah, Kak Dio, Mutia Larasati, Frida Baskarani, Nadya Rasty, Nilna, selaku tim penelitian yang sudah menyelesaikan penelitian bersama-sama dengan sangat baik.
- 9 Teman-teman yang selalu ada bersama ditengah kesibukan dan aktivitas, disaat senang maupun susah, selalu menemani dan menjadi tempat keluh kesah penulis : Dhanang, Rizka, Hamidah, Ruli, Ima
- 10 Sahabat, sekaligus orang yang tidak pernah menolak ketika dimintai bantuan, orang yang selalu ada didalam kondisi apapun, Wandira Lalitya
- 11 Teman-teman yang senantiasa menemani, mengingatkan, dan membantu disaat saya membutuhkan : Paw, Audi, Iffa, Kaninta, Elvira, Danisa, Karima
- 12 Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna oleh karena itu, penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 25 April 2017

Penulis

ABSTRAK

Noviardi, Dwi Evan Prima Putra. 2017. **Potensi Ekstrak Etanol Daun Tembakau (*Nicotiana tabacum*) Terhadap Produksi Insulin Sel β Pankreas Dengan Pemeriksaan HOMA β Pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe II.** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Elly Mayangsari, M. Biomed, (2) dr. Ratih Paramitha S., M.Biomed.

Diabetes mellitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik kadar gula darah meningkat yang terjadi karena penurunan progresif sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan terjadinya resistensi insulin. Pada progresifitas penyakit DM tipe 2 terjadi peningkatan kemokin proinflamasi pada pankreas maupun sel perifer yang akan menyebabkan inflamasi. Inflamasi ini akan mengurangi kemampuan sel beta pankreas untuk beregenerasi dan menyebabkan penurunan produksi insulin serta terjadinya resistensi insulin. Nikotin diduga memiliki efek anti-inflamasi dan mudah untuk diperoleh di Indonesia (diambil dari daun tembakau (*Nicotiana tabacum*)). Penelitian bertujuan untuk mengetahui tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol daun *Nicotiana tabacum* terhadap peningkatan produksi insulin berdasarkan penghitungan HOMA Beta pada model tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar yang diinduksi diabetes mellitus tipe 2 dengan *High Fat Diet* selama 4 minggu dan STZ injeksi. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok, "normal", "DM tipe II", "DM tipe II dengan ekstrak etanol daun tembakau 90mg/kgBB", "DM tipe II dengan ekstrak 180mg/kgBB", dan "DM tipe II dengan ekstrak 270mg/kgBB". Pemberian ekstrak dilakukan selama 4 minggu secara oral. Setelah itu diambil darahnya untuk dilakukan pengukuran HOMA Beta. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan perhitungan HOMA Beta secara signifikan dengan dosis 180mg/kgBB dapat meningkatkan produksi insulin hampir setara dengan tikus normal.

Kata kunci: tembakau, *Nicotiana tabacum*, peningkatan produksi insulin, HOMA Beta, diabetes mellitus tipe II

ABSTRACT

Noviardi, Dwi Evan Prima Putra. 2017. **Effect of Etanol Extract of Tobacco Leaves (*Nicotiana Tabacum*) Leaves on β Pancreas Cell Insulin Production With HOMA β Assessment In Type II Diabetes Mellitus Model Rats.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Elly Mayangsari, M. Biomed, (2) dr. Ratih Paramitha S., M.Biomed.

Diabetes mellitus (DM) type 2 is a metabolic disease characterized by elevated blood sugar levels due to a progressive decrease in insulin secretion by pancreatic beta cells and increase of insulin resistance. In the progression of type 2 diabetes mellitus there is an increase in proinflammatory chemokine in the pancreas and peripheral cells that cause inflammation. This inflammation will reduce the ability of pancreatic beta cells to regenerate and cause decreased insulin production as well as the occurrence of insulin resistance. Nicotine is thought to have an anti-inflammatory effect and is easy to obtain in Indonesia (taken from the leaves of tobacco (*Nicotiana tabacum*)). This research aims to know about the effect of etanol extract of *Nicotiana tabacum* leaves on the increase of insulin production based on HOMA Beta calculation on rats model *Rattus norvegicus* Wistar strain induced type 2 diabetes mellitus with high fat diet for 4 weeks and injection of STZ. Samples were divided into 5 groups, "normal", "Type II DM", " Type II DM with etanol extract of *Nicotiana tabacum* leaves 90mg/kgBB ", " Type II DM with 180mg/kgBB extract ", and " Type II DM with 270mg/kgBB extract " groups. Extract given for four weekks orally. After that, rats blood was taken to measure HOMA Beta. The results showed a significant increase in HOMA Beta calculation with a dose of 180mg / kgBB could increase the production of insulin almost equivalent to normal rats.

Keywords: tobacco, *Nicotiana tabacum*, increase of insulin production, HOMA Beta, type II diabetes mellitus

DAFTAR ISI

Halaman Sampul Dalam	i
Halaman Pengesahan	iii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iv
Kata Pengantar	v
Abstrak	viii
Abstract	ix
Daftar Isi	x
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel	xiv
Daftar Lampiran	xv
Daftar Singkatan	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Keilmuan	3
1.4.2 Manfaat Aplikatif	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Diabetes Mellitus Tipe II	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Epidemiologi	4
2.1.3 Patofisiologi	5

2.1.4 Faktor Risiko	7
2.1.5 Diagnosis	8
2.1.6 Penatalaksanaan	9
2.1.7 Komplikasi	13
2.2 Homa Beta dan C-Peptide.....	14
2.3 Tanaman Tembakau	15
2.3.1 Definisi	15
2.3.2 Batang dan Daun Tembakau	16
2.3.3 Nikotin Pada Tembakau	17
2.3.4 Mekanisme Nikotin dalam Menurunkan Kadar Gula Darah	17
2.3.5 Kandungan Zat Aktif pada Daun Tembakau.....	18
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	20
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	20
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian	21
3.3 Hipotesis Penelitian	21
BAB 4. METODE PENELITIAN	22
4.1 Rancangan Penelitian.....	22
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian.....	22
4.3 Variabel Penelitian	23
4.4 Lokasi dan waktu Penelitian	23
4.5 Alat dan Bahan Instrumen Penelitian	23
4.6 Definisi Operasional.....	24
4.7 Prosedur Penelitian	25
4.7.1 Pemberian Pakan Tikus	25
4.7.2 Pembuatan Larutan STZ	25

4.7.3	Prosedur Pembuatan Tikus Diabetes Mellitus Tipe II	25
4.7.4	Ekstraksi Nikotin dari Tanaman Tembakau	26
4.7.5	Dosis Ekstrak Daun Tembakau.....	26
4.7.6	Pemberian Ekstrak Nikotin	27
4.7.7	Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus	27
4.7.8	Pembedahan Tikus	28
4.7.9	Pengukuran HOMA Beta	28
4.8	Alur Penelitian	29
BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....		30
5.1	Hasil Penelitian	30
5.2	Analisis Data	33
5.2.1	Uji Normalitas Data	33
5.2.2	Uji Homogenitas Data	34
5.2.3	Uji One Way ANOVA	34
5.2.4	Uji <i>Post Hoc Least Significance Difference</i>	35
BAB 6. PEMBAHASAN		37
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN		42
7.1	Kesimpulan	42
7.2	Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....		44
LAMPIRAN		47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi DM tipe II	5
Gambar 2.2 Faktor risiko DM tipe II	7
Gambar 5.1 Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Setiap Kelompok Tikus	30
Gambar 5.2 Rata-Rata Kadar C-Peptide Serum Setiap Kelompok Tikus	30
Gambar 5.3 Rata-Rata Nilai HOMA Beta Setiap Kelompok Tikus	31

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Hasil Analisis LSD	33
------------------------------------	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik	44
Lampiran 2 Hasil Analisa Statistik	45
Lampiran 3 Dokumentasi Penelitian	48

DAFTAR SINGKATAN

α 7nAChR	α -7 Nicotinic Acetylcholine Reseptor
ADA	American Diabetes Association
BB	Berat Badan
BMI	<i>Body Mass Index</i>
<i>CRIFE</i>	<i>Continous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance</i>
DM	Diabetes Mellitus
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GDPT	Glukosa Darah Puasa Terganggu
FFA	<i>Free Fatty Acids</i>
HbA1c	Hemoglobin A1c
HFD	<i>High Fatty Diet</i>
IDF	<i>International Diabetic Federation</i>
IL-1	<i>Interleukin 1</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
IL-18	<i>Interleukin 18</i>
IM	Intra Muscular
IMT	Indeks Masa Tubuh
KHMK	Koma Hiperosmoler Non Ketotik
LSD	<i>Least Significance Difference</i>
nAChR	<i>Nicotinic Acetylcholine Receptors</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor-Kappa B</i>
OAD	<i>Obat Anti Diabetes</i>

PAD	<i>Peripheral Arterial Diseases</i>
PCOS	Polycystic ovarysindrome
PERKENI	Perkumpulan Endokrin Indonesia
pH	<i>Potenstial of Hydrogen</i>
PJK	Penyakit Jantung Koroner
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
STZ	Streptozotocin
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
TGT	Toleransi Glukosa Terganggu
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor – Alpha</i>
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PENGARUH NIKOTIN DARI EKSTRAK ETHANOL DAUN TEMBAKAU
(*Nicotiana tabacum*) TERHADAP PRODUKSI INSULIN SEL β PANKREAS
DENGAN PEMERIKSAAN HOMA β
PADA TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE II

Oleh:
Dwi Evan Prima Putra Noviard
NIM 145070101111027

Telah diuji pada
Hari : Kamis
Tanggal : 30 November 2017
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



dr. Rahmad, Sp. KFR
NIP. 1983 1012 2009 10 1002

Pembimbing-I/Penguji-II,



dr. Elly Mayangsari, M.Biomed
NIP. 1984 0516 2009 12 2005

Pembimbing-II/Penguji-III



dr. Ratih Paramita S., M.Biomed
NIK. 2013 0989 0804 2001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran,



dr. Triwahyu Astuti, M.Kes., Sp.P
NIP. 196310221996012001

ABSTRAK

Noviardi, Dwi Evan Prima Putra. 2017. **Potensi Ekstrak Etanol Daun Tembakau (*Nicotiana tabacum*) Terhadap Produksi Insulin Sel β Pankreas Dengan Pemeriksaan HOMA β Pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe II.** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Elly Mayangsari, M. Biomed, (2) dr. Ratih Paramitha S., M.Biomed.

Diabetes mellitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik kadar gula darah meningkat yang terjadi karena penurunan progresif sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan terjadinya resistensi insulin. Pada progresifitas penyakit DM tipe 2 terjadi peningkatan kemokin proinflamasi pada pankreas maupun sel perifer yang akan menyebabkan inflamasi. Inflamasi ini akan mengurangi kemampuan sel beta pankreas untuk beregenerasi dan menyebabkan penurunan produksi insulin serta terjadinya resistensi insulin. Nikotin diduga memiliki efek anti-inflamasi dan mudah untuk diperoleh di Indonesia (diambil dari daun tembakau (*Nicotiana tabacum*)). Penelitian bertujuan untuk mengetahui tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol daun *Nicotiana tabacum* terhadap peningkatan produksi insulin berdasarkan penghitungan HOMA Beta pada model tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar yang diinduksi diabetes mellitus tipe 2 dengan *High Fat Diet* selama 4 minggu dan STZ injeksi. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok, "normal", "DM tipe II", "DM tipe II dengan ekstrak etanol daun tembakau 90mg/kgBB", "DM tipe II dengan ekstrak 180mg/kgBB", dan "DM tipe II dengan ekstrak 270mg/kgBB". Pemberian ekstrak dilakukan selama 4 minggu secara oral. Setelah itu diambil darahnya untuk dilakukan pengukuran HOMA Beta. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan perhitungan HOMA Beta secara signifikan dengan dosis 180mg/kgBB dapat meningkatkan produksi insulin hampir setara dengan tikus normal.

Kata kunci: tembakau, *Nicotiana tabacum*, peningkatan produksi insulin, HOMA Beta, diabetes mellitus tipe II

ABSTRACT

Noviardi, Dwi Evan Prima Putra. 2017. **Effect of Etanol Extract of Tobacco Leaves (*Nicotiana Tabacum*) Leaves on β Pancreas Cell Insulin Production With HOMA β Assessment In Type II Diabetes Mellitus Model Rats.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Elly Mayangsari, M. Biomed, (2) dr. Ratih Paramitha S., M.Biomed.

Diabetes mellitus (DM) type 2 is a metabolic disease characterized by elevated blood sugar levels due to a progressive decrease in insulin secretion by pancreatic beta cells and increase of insulin resistance. In the progression of type 2 diabetes mellitus there is an increase in proinflammatory chemokine in the pancreas and peripheral cells that cause inflammation. This inflammation will reduce the ability of pancreatic beta cells to regenerate and cause decreased insulin production as well as the occurrence of insulin resistance. Nicotine is thought to have an anti-inflammatory effect and is easy to obtain in Indonesia (taken from the leaves of tobacco (*Nicotiana tabacum*)). This research aims to know about the effect of etanol extract of *Nicotiana tabacum* leaves on the increase of insulin production based on HOMA Beta calculation on rats model *Rattus norvegicus* Wistar strain induced type 2 diabetes mellitus with high fat diet for 4 weeks and injection of STZ. Samples were divided into 5 groups, "normal", "Type II DM", " Type II DM with etanol extract of *Nicotiana tabacum* leaves 90mg/kgBB ", " Type II DM with 180mg/kgBB extract ", and " Type II DM with 270mg/kgBB extract " groups. Extract given for four weekks orally. After that, rats blood was taken to measure HOMA Beta. The results showed a significant increase in HOMA Beta calculation with a dose of 180mg / kgBB could increase the production of insulin almost equivalent to normal rats.

Keywords: tobacco, *Nicotiana tabacum*, increase of insulin production, HOMA Beta, type II diabetes mellitus