

**AKTIVITAS INHIBISI DPP-IV
DARI KOMBINASI EKSTRAK *Syzygium polyanthum*
DAN EKSTRAK *Andrographis paniculata*
PADA LUKA TIKUS DIABETES
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**



VERONIKA NURAK

2443016079

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2020**

**AKTIVITAS INHIBISI DPP-IV DARI KOMBINASI EKSTRAK
Syzygium polyanthum DAN EKSTRAK *Andrographis paniculata* PADA
LUKA TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

VERONIKA NURAK

2443016079

Telah disetujui pada tanggal 4 Juli 2020 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Dr. F.V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si.
NIK. 241.00.0437

Pembimbing II,



dr. Hendy Wijaya, M. Biomed.
NIK. 241.17.0973

Mengetahui,
Ketua Penguji



(Prof., Dr. Tutuk Budiati, M.S., Apt)
NIK.241.18.0996

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Aktivitas Inhibisi DPP-IV Dari Kombinasi Ekstrak *Syzygium Polyanthum* dan Ekstrak *Andrographis Paniculata* Pada Luka Tikus Diabetes Yang Diinduksi Aloksan** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 4 Juli 2020



Veronika Nurak
2443016079

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar- benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sangsi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 4 juli 2020



Veronika Nurak
2443016079

ABSTRAK

AKTIVITAS INHIBISI DPP-IV DARI KOMBINASI EKSTRAK *Syzygium polyanthum* DAN EKSTRAK *Andrographis paniculata* PADA LUKA TIKUS DIABETES YANG DIINDUKSI ALOKSAN

VERONIKA NURAK
2443016079

Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah dikarenakan gangguan sekresi pada insulin. Hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan berbagai sistem tubuh salah satunya ulkus diabetikum. DPP-IV inhibitor merupakan salah satu golongan antidiabetes yang menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga aktivitas dari GLP-1 dapat diperpanjang serta sekresi insulin dapat ditingkatkan. DPP IV inhibitor juga berperan dalam regenerasi kulit dan ditemukan dapat mempengaruhi proses inflamasi dan mempercepat epitelisasi luka. Salam dan sambiloto merupakan tanaman yang sebelumnya telah terbukti aktivitas penghambatannya terhadap DPP-IV. Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian aktivitas inhibisi DPP-IV oleh kombinasi salam dan sambiloto terhadap luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Pengujian ini akan diawali dengan pengukuran diameter luka dan pengujian inhibisi terhadap jaringan luka dapat diamati serapannya dengan *Microplate reader* dengan panjang gelombang 405 nm. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengecilan diameter luka terhadap tikus yang diberikan kombinasi ekstrak dan adanya perbedaan bermakna dengan NaCl sebagai kontrol negatif, yang dilihat dari hasil % penutupan luka pada uji aktivitas inhibisi, jaringan luka yang diberikan ekstrak menunjukkan hasil positif yaitu nilai persen inhibisi sebesar 68,79 % dan tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan vildagliptin (kontrol positif). Pada hasil uji statistik korelasi menunjukkan tidak adanya korelasi bermakna antara pengecilan diameter luka dengan % inhibisi DPP-IV.

Kata kunci: Inhibisi DPP-IV, *Syzygium polyanthum*, *Andrographis paniculata*, diabetes melitus tipe 2, diameter luka

ABSTRACT

DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITION ACTIVITY OF A COMBINATION OF THE ETHANOL EXTRACT OF *Syzygium polyanthum* AND *Andrographis paniculata* IN WOUNDS OF ALOXAN-INDUCED DIABETIC RATS

**VERONIKA NURAK
2443016079**

Diabetes melitus is a disease characterized by blood sugar levels caused by insulin secretion. Hyperglycemia can cause damage to various body systems, one of which is diabetic ulcer. DPP-IV inhibitors are one of the antidiabetic groups that inhibit metabolism of the DPP-IV enzyme so that the activity of GLP-1 can be extended and insulin secretion can be increased. DPP IV inhibitors also help skin regeneration and are found to affect the inflammatory process and accelerate wound epithelialization. Salam and Sambiloto are plants that had been proven to inhibit activity of DPP-IV. In this research the DPP-IV inhibitory activities of the combination of ethanolic extracts of *Andrographis paniculata*: *Syzygium polyanthum* in wound of diabetic rat was measured. The study was started by measuring the diameter of the wound and then the DPP-IV inhibitory activities of wound tissue were observed by its absorbance using microplate reader with wavelength of 405 nm. The results showed that reduction in wound diameter of rats was given by combination of extracts and gave a significant difference with NaCl as negative control. In the inhibitory activity, the wound tissue treated by the extract showed a positive result with percent inhibition value of 68.79 % and did not show any significant difference with vildagliptin (positive control). The results of the statistical correlation test not showed a significant correlation between reduction in wound diameter and % inhibition of DPP-IV.

Keywords: Inhibition of DPP-IV, *Syzygium polyanthum*, *Andrographis paniculata*, type 2 diabetes mellitus, diameter of the wound

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan penyertaan-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Aktivitas Inhibisi DPP-IV dari kombinasi ekstrak *Syzygium polyanthum* dan ekstrak *Andrographis paniculata* pada luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan”** dapat diselesaikan. Skripsi ini disusun untuk dapat memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Menyadari bahwa tanpa bantuan dan dukungan berbagai pihak skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik. Penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yesus Kristus atas rahmat, hikmat, dan penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Dr. F.V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing I sekaligus selaku penasihat akademik yang telah memberikan dukungan, saran, motivasi, dan arahan dari awal masa studi penulis hingga akhir atas nasehat, kesabaran, hingga saran dan waktu yang telah diluangkan kepada penulis dalam mendampingi menyelesaikan proses pengerjaan dan penyusunan naskah skripsi ini.
3. dr. Hendy Wijaya, M.Biomed selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan saran dan waktu yang telah diluangkan kepada penulis dalam mendampingi menyelesaikan proses pengerjaan dan penyusunan naskah skripsi ini.
4. Prof. Dr. Tutuk Budiati, M.S., Apt. dan Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt. selaku dosen penguji atas kritik, saran, dan waktu yang telah diluangkan guna penyempurnaan skripsi ini.

5. Bapak Yosef Nurak, Alm. Mama Maria Margareta Mery, Titi Jeremias Delang, Titi Lodia, titi Alexander Grasa, Elisabeth Nurak dan Skolastika Veronika yang telah mengasihi, mendampingi, mendukung dan mendoakan penulis.
6. Sahabat terkasih Windarlia Andini, Nindhy Ema Baitanu, Ludmila Novirgianti, Maria Frederika Pati, Ema Yulianti, Elisabeth Hutaminingsih yang telah menjadi teman belajar, dan teman *hang out* serta selalu memberikan dukungan bagi penulis.
7. Teman-teman seperjuangan DPP-IV Dian, Sonia, dan Mira atas bantuannya dari awal hingga akhir penelitian.
8. Teman-teman rakat angkatan 2016 atas dukungannya.
9. Teman-teman Petugas liturgi 2017 Magdalena Janggu, Lusida, Nia Karolina, Ricky, Rere yang telah memberikan dukungan terhadap penulis.
10. Teman-teman angkatan 2016 (Viagra) yang telah mendukung penulis.
11. Semua pihak terkait yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan naskah skripsi terdapat keterbatasan pengetahuan dan pustaka yang jauh dari kesempurnaan. Akhir kata, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk naskah skripsi ini agar dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang Farmasi.

Surabaya, Juni 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SUNGKATAN	xii
BAB I: PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Hipotesis Penelitian	7
1.5 Manfaat Penelitian	7
BAB II: TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan tentang Diabetes Melitus Tipe	8
2.2 Tinjauan tentang Luka Diabetes	9
2.3 Tinjauan tentang Hubungan Aktivitas Inhibisi DPP-IV terhadap Proses Penyembuhan Luka pada Diabetes Melitus	10
2.4 Tinjauan Tanaman Sambiloto	13
2.4.1 Klasifikasi Tanaman Herba Sambiloto	13
2.4.2 Nama Daerah Sambiloto.....	13
2.4.3 Kegunaan Tanaman	14
2.5 Tinjauan Tanaman Salam	14
2.5.1 Klasifikasi Tanaman Daun Salam	14

Halaman

2.5.2 Nama Daerah Daun Salam.....	15
2.5.3 Kegunaan Daun Salam	15
2.6 Tinjauan Proses Ekstraksi	15
2.6.1 Ekstraksi Cara Panas	16
2.6.2 Ekstraksi Cara Dingin.....	16
2.7 Tinjauan tentang Ekstrak	17
2.7.1 Definisi Ekstrak	17
2.7.2 Pembagian Ekstrak	17
2.7.3 Standarisasi Ekstrak.....	18
2.8 Tinjauan tentang Tikus Putih.....	18
2.9 Tinjauan tentang Alokasi	19
2.10 Tinjauan tentang Vildagliptin	20
2.11 Tinjauan tentang Enzim	22
2.12 Tinjauan tentang Substrat	25
2.13 Pengujian Inhibisi Dipeptidyl Peptidase IV.....	26
BAB III: METODE PENELITIAN	28
3.1 Jenis Penelitian	28
3.2 Rancangan Penelitian.....	28
3.3 Variabel Penelitian.....	29
3.4 Bahan Penelitian	29
3.4.1 Bahan Tanaman	29
3.4.2 Bahan Kimia	29
3.5 Alat- alat penelitian.....	30
3.5.1 Alat untuk Pembuatan dan Standarisasi Ekstrak	30
3.5.2 Alat untuk Hewan Coba.....	30
3.5.3 Alat untuk Penelitian Uji Inhibisi Enzim.....	30

Halaman

3.6 Hewan Percobaan	30
3.6.1 Kriteria Inklusi.....	31
3.6.2 Kriteria Eksklusi	31
3.7 Tahapan Penelitian.....	31
3.7.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Herba Sambiloto	31
3.7.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Salam	32
3.7.3 Standarisasi Ekstrak.....	32
3.7.4 Skrining Fitokimia.....	32
3.7.5 Penyiapan Hewan Coba	33
3.7.6 Penyiapan Alokasan	34
3.7.7 Proses Pelukaan	34
3.7.8 Pengukuran Luka Tikus	35
3.7.9 Pengaplikasian Ekstrak dan Vildagliptin.....	35
3.7.10 Pengambilan Jaringan Luka	36
3.7.11 Preparasi Ekstrak Jaringan Tikus.....	36
3.7.12 Pengujian Aktivitas Inhibisi Enzim DPP-IV	36
3.8 Analisis data	38
3.9 Skema Penelitian	39
3.9.1 Skema Kerja Perlakuan Hewan coba.....	39
3.9.2 Skema Pembuatan Luka Diabetes.....	40
3.9.3 Skema Preparasi Ekstrak Jaringan Tikus	41
BAB IV : HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1 Hasil Penelitian.....	42
4.1.1 Pembuatan Estrak	42
4.1.2 Standarisasi Ekstrak.....	42
4.1.3 Hasil Skrining Fitokimia.....	43

Halaman

4.1.4 Hasil Pengamatan Diameter Luka Tikus	44
4.1.5 Uji Aktivitas Inhibisi DPP-IV pada Jaringan Luka Tikus yang diberi Kombinasi Ekstrak Daun Salam dan Herba Sambiloto.....	47
4.1.6 Hubungan Korelasi antara Diameter luka dan Aktivitas Inhibisinya	49
4.2 Pembahasan	50
BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN	55
5.1 Kesimpulan	55
5.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Keterangan pengisian pada 96 <i>well plates</i> untuk penentuan inhibisi DPP-IV.....	37
Tabel 4.1 Hasil Organoleptis ekstrak daun salam.....	42
Tabel 4.2 Hasil Organoleptis ekstrak herba Sambiloto.....	42
Tabel 4.3 Hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak daun salam	43
Tabel 4.4 Hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak herba sambiloto.....	44
Tabel 4.5 Hasil % pengecilan luka pada tikus diabetes melitus.....	45
Tabel 4.6 Hasil uji <i>Kruskal-wallis</i> pada % pengecilan luka tikus diabetes melitus pada hari ke-3, 7 dan 14.....	46
Tabel 4.7 Hasil uji <i>Mann-Whitney</i> pada % pengecilan luka tikus diabetes melitus pada hari ke-14.....	46
Tabel 4.8 Persen inhibisi DPP-IV dari jaringan luka Kombinasi salam-sambiloto dan Vildagliptin	48
Tabel 4.9 Hasil uji T tidak berpasangan pada persen inhibisi vildagliptin dan Kombinasi.....	49
Tabel 4.10 Uji korelasi Pearson terhadap % pengecilan luka dan aktivitas inhibisinya	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Herba Sambiloto	14
Gambar 2.2 Daun Salam	15
Gambar 2.3 Tikus putih Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	19
Gambar 2.4 Struktur Vildagliptin	21
Gambar 2.5 Proses Katalisis Reaksi	22
Gambar 2.6 Mekanisme Kerja DPP IV dalam memotong rantai ujung	25
Gambar 2.7 Struktur Kimia Gly-Pro <i>p</i> -nitroanilide hidroklorida	25
Gambar 2.8 Reaksi antara GPPN dengan DPP IV	27
Gambar 3.1 Gambaran luka pada punggung tikus	34
Gambar 3.2 Pola Pengukuran Luka	35
Gambar 3.3 Desain <i>well plates</i> 96	37
Gambar 3.4 Skema Kerja Perlakuan Hewan Coba	39
Gambar 3.5 Skema Kerja Pembuatan luka diabetes	40
Gambar 3.6 Skema Kerja Preparasi Ekstrak Jaringan	41
Gambar 4.1 Hasil pemeriksaan skrining kualitatif fitokimia ekstrak daun salam	43
Gambar 4.2 Hasil pemeriksaan skrining kualitatif fitokimia ekstrak herba sambiloto	44
Gambar 4.3 Luka tikus yang diberikan 3 perlakuan yaitu NaCl, vildagliptin dan Kombinasi ekstrak Salam-Sambiloto	47
Gambar 4.4 Struktur umum Flavonoid	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A Hasil Pengamatan Diameter Luka	62
Lampiran B Persen Inhibisi	63
Lampiran C Analisis Data Normalitas	65
Lampiran D Uji Statistika	74

DAFTAR SINGKATAN

BSA	: <i>Bovine Serum Albumin</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DPP-IV	: <i>Dipeptidyl Peptidase IV</i>
EIS	: <i>Enzim Inhibitor Substrat</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
EPC	: <i>Endothelial Progenitor Cell</i>
ES	: <i>Enzim Substrat</i>
GIP	: <i>Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
GLP-1	: <i>Glukagon-like peptide-1</i>
GPPN	: <i>Gly-pro-p-nitroanilide</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-Inducible Factor 1 α</i>
HMGB1	: <i>High Mobility Group Protein 1</i>
IC-50	: <i>Inhibition Concentration</i>
IP-10	: <i>Interferon Gamma Inducible Protein</i>
KLT	: <i>Kromatografi Lapis Tipis</i>
NO	: <i>Nitrogen Oksida</i>
PMSF	: <i>Phenyl Methyl Sulfonyl Fluoride</i>
pNA	: <i>para-Nitroanilin</i>
RIPA	: <i>Radio-Immunoprecipitation Assay</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>