

**AKTIVITAS INHIBISI DPP-IV
DARI EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*)
PADA LUKA TIKUS DIABETES MELLITUS YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**



**MARIA YOSEFINA WILMINSI SONIA SIRAJUDIN
2443016011**

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

**AKTIVITAS INHIBISI DPP-IV DARI EKSTRAK DAUN SALAM
(*Syzygium polyathum*) PADA LUKA TIKUS DIABETES MELLITUS
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

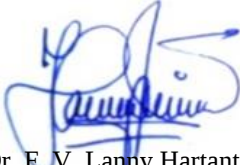
Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana
Farmasi Program Studi Strata 1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik
Widya Mandala Surabaya

OLEH :

**MARIA YOSEFINA WILMINSI SONIA SIRAJUDIN
2443016011**

Telah disetujui pada tanggal 4 Juli 2020 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



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

Pembimbing II,



dr. Hendy Wijaya, M. Biomed
NIK. 241.17.0972

Mengetahui,
Ketua Penguji



(Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt)
NIK.241.18.0996

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Aktivitas Inhibisi DPP IV Dari Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyathum*) Pada Luka Tikus Diabetes Mellitus 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 saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 4 Juli 2020



Maria Yosefina Wilminsi Sonia Sirajudin
NRP. 2443016011

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

Surabaya, 4 Juli 2020



Maria Yosefina Wilminsi Sonia Sirajudin
NRP. 2443016011

KATA PENGANTAR

Puji syukur dan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa dan Bunda Maria yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul “**Aktivitas Inhibisi DPP-IV dari Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyathum*) pada Luka Tikus Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Aloksan**” dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Menyadari tanpa bantuan dari berbagai pihak, skripsi ini tidak akan dapat terselesaikan dengan baik, maka rasa terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada :

1. Dr. F.V. Lanny Hartanti, S. Si., M. Si dan dr. Hendy Wijaya, M. Biomed selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu dan tenaga serta dukungan, petunjuk, pemikiran, serta petunjuk, wejangan dan saran yang sangat berharga selama penelitian hingga penyusunan naskah skripsi ini.
2. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt dan Sumi Wijaya S. Si., Ph. D., Apt selaku tim penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang sangat berguna bagi penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Agnes Dwi Arianti dan Ibu Diana yang telah membantu memberi arahan dan masukan selama penelitian hingga penyusunan naskah skripsi ini.
4. Drs. Y. Teguh Widodo, M. Sc., Apt selaku wali studi yang telah memberikan dorongan sehingga skripsi ini dapat selesai dengan baik.
5. Kepala laboratorium hewan, fitokimia, penelitian, bioanalisa yang telah mengizinkan untuk menggunakan fasilitas laboratorium.

6. Petugas Laboratorium khususnya Pak Anang, Pak Tri, Mas Dwi, Mba tyas, Mba Evy yang sudah membantu dalam peminjaman alat, media, dan sarana laboratoium.
7. Spesial buat Bapa dan Mama, Evania sibling, K polus, dan semua ponakan tercinta yang telah memberikan dukungan doa, dan semangat sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
8. Keluarga besar Maumere-Manggarai yang sudah membantu memotivasi dan mendoakan.
9. DPP-IV crew dan Keluarga kedua Rakat crew, Gopek girl yang selalu mencurahkan perasaan bersama dan saling mendukung sesama anak rantau.
10. Teman-teman seangkatan dan seperjuangan yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu serta memberikan dukungan semangat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 4 Juli 2020

Penulis

ABSTRAK

AKTIVITAS INHIBISI DPP-IV DARI EKSTRAK DAUN SALAM (*Syzygium polyathum*) PADA LUKA TIKUS DIABETES MELLITUS YANG DIINDUKSI ALOKSAN

MARIA YOSEFINA WILMINSI SONIA SIRAJUDIN
2443016011

Diabetes mellitus adalah kelompok penyakit metabolik kompleks yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dari sel-sel pankreas yang menghasilkan insulin dalam jumlah rendah. Komplikasi serius dari DM salah satunya adalah luka diabetes. Meskipun terdapat protokol standar dan adopsi terapi biologis baru untuk pengobatan ulkus kaki diabetik, efektivitasnya terbatas, dan tingkat amputasi tetap tinggi. Inhibitor *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) merupakan salah satu pengobatan inovasi baru yang dapat menghambat enzim DPP-IV sehingga aktivitas kerja dari GLP-1 dapat diperpanjang serta sekresi insulin dapat ditingkatkan. Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan salah satu tanaman yang secara tradisional digunakan sebagai obat diabetes mellitus. Pada penelitian ini akan dilihat apakah adanya pengecilan luka setelah diberikan ekstrak daun salam, % inhibisi enzim DPP IV dan korelasi antara pengecilan luka dan % inhibisi. Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun salam berpengaruh pada pengecilan luka tikus yang dapat dilihat dari hasil hari ke-3, 7, dan 14, dimana masing-masing $p\text{ value} < p\text{ kritis}$ (0,05). Inhibisi DPP- IV ekstrak daun salam yang didapatkan adalah 29,74 %, 31,82 %, 14,98, dan 15,33 %. Hasil korelasi % pengecilan luka dan % inhibisi DPP-IV pada jaringan luka yang diberi ekstrak daun salam menunjukkan korelasi yang tidak bermakna. Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa, ekstrak daun salam dapat memperkecil luka tikus diabetes, ekstrak daun salam mempunyai aktivitas inhibisi terhadap enzim DPP-IV dengan % inhibisi sebesar 29,74 %, 31,82 %, 14,98%, dan 15,33 %, dan terdapat korelasi yang tidak bermakna terhadap aktivitas inhibisi enzim DPP-IV ekstrak daun salam dengan pengecilan luka tikus diabetes.

Kata Kunci: Inhibisi DPP-IV, luka diabetes, salam, *Syzygium polyanthum*, diabetes mellitus

ABSTRACT

THE INHIBITORY ACTIVITY OF DPP-IV OF BAY (*Syzygium polyanthum*) LEAF EXTRACT IN THE WOUNDS OF ALOXAN-INDUCED DIABETES MELLITUS RAT

**MARIA YOSEFINA WILMINSI SONIA SIRAJUDIN
2443016011**

Diabetes mellitus is a group of complex metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia of pancreatic cells that produce low amounts of insulin. One of the serious complications of DM is diabetes wound. Although there are standard protocols and the adoption of new biological therapies for the treatment of diabetic foot ulcer, their effectiveness is limited, and amputation rates remain high. *Dipeptidyl peptidase-IV* inhibitors are one of the new innovative treatments that can inhibit the DPP-IV enzyme so that the work of GLP-1 can be extended and insulin secretion can be increased. Bay leaf (*Syzygium polyanthum*) is one of the plants traditionally used as a drug for diabetes mellitus. In this research, it will be seen whether the wound is reduced after bay leaf extract is given, % inhibition of DPP IV enzyme and correlation between wound reduction and % inhibition. Kruskal Wallis test results showed that the application of bay leaf extract affected the reduction in rat wounds which can be seen from the results of days 3th, 7th, and 14th, where each p value < p critical (0.05). DPP-IV inhibition of bay leaf extract were 29.74%, 31.82%, 14.98 %, and 15.33%. The results of the correlation of % reduction in wounds and % inhibition of DPP-IV in wound tissue given bay leaf extract showed no significant correlation. From this research, it can be concluded that, bay leaf extract can reduce the wound of diabetic rats, bay leaf extract has inhibitory activity against DPP-IV enzymes with % inhibition of 29.74%, 31.82 %, 14.98%, and 15,33%, and there was no significant correlation with the inhibitory activity of DPP-IV enzymes of bay leaf extracts with rat wound reduction.

Keywords: DPP-IV inhibition, diabetes wound, bay leaf, *Syzygium polyanthum*, diabetes mellitus.

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	I
ABSTRACT	ii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I: PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Hipotesa Penelitian	8
1.5 Manfaat Penelitian	8
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Tinjauan Tanaman Salam	9
2.1.1 Klasifikasi Tanaman	9
2.1.2 Sinonim Tanaman Salam	9
2.1.3 Nama Daerah Tanaman Salam	9
2.1.4 Morfologi Tanaman Salam	10
2.1.5 Etiologi dan Penyebaran	10
2.1.6 Mikroskopis Tanaman Salam	11
2.1.7 Kandungan Kimia Tanaman Salam	12
2.2 Tinjauan tentang Ekstrak	13

	Halaman
2.3 Parameter Standarisasi Ekstrak	14
2.3.1 Parameter Non Spesifik	14
2.3.2 Parameter Spesifik	16
2.4 Tinjauan tentang Ekstraksi	16
2.4.1 Ekstraksi Menggunakan Pelarut	17
2.4.2 Destilasi Uap	19
2.4.3 Cara Ekstraksi Lainnya	19
2.5 Tinjauan tentang Hewan Coba	20
2.6 Tinjauan tentang Alokasan	21
2.7 Tinjauan tentang Diabetes Mellitus	23
2.8 Reaksi Penyembuhan Luka	25
2.8.1 Homeostasis	26
2.8.2 Inflamasi	27
2.8.3 Proliferasi dan Migrasi	28
2.8.4 Remodeling	29
2.9 Proses Penyembuhan Luka Diabetes	29
2.10 Tinjauan tentang Enzim DPP-IV (EC 3.4.14.5)	32
2.11 Substrat Gly pro <i>p</i> -nitroanilide (GPPN)	33
2.12 Tinjauan tentang DPP IV Inhibitor	34
2.13 Vildagliptin	35
2.14 IC ₅₀ Ekstrak Daun Salam	36
BAB III : METODE PENELITIAN	37
3.1 Jenis Penelitian	37
3.2 Alat-alat Penelitian	37
3.3 Bahan Penelitian	38
3.4 Metode Penelitian	38

	Halaman
3.4.1 Perhitungan Jumlah Tikus	40
3.4.2 Rancangan Penelitian	41
3.4.3 Penentuan Dosis	42
3.4.4 Preparasi	42
3.5 Tahapan penelitian	43
3.5.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Salam	43
3.5.2 Standarisasi Ekstrak	43
3.5.3 Skrining Fitokimia Eksrak	43
3.5.4 Penyiapan Hewan Coba	45
3.5.5 Penyiapan Alokasan	46
3.5.6 Melukai Punggung tikus	46
3.5.7 Pengamatan Diameter Luka	47
3.5.8 Pengambilan Jaringan Luka	47
3.5.9 Luka Diabetes	48
3.5.10 Ekstraksi Sel dan Jaringan Luka	48
3.5.11 Pengujian Aktivitas Enzim DPP IV	48
3.6 Analisis Data	50
BAB IV : HASIL DAN PEMBAHASAN	51
4.1 Hasil	51
4.1.1 Pembuatan Ekstrak Daun Salam	51
4.1.2 Standarisasi Mutu Ekstrak	51
4.1.3 Persentase Pengecilan Luka	53
4.1.4 Pengujian Aktivitas Enzim DPP-IV.....	57
4.1.5 Korelasi Persentase Pengecilan Luka dan Aktivitas Inhibisi pada Jaringan LukaTikus	58
4.2 Pembahasan	60

	Halaman
BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN	65
5.1 Kesimpulan	65
5.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	71

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Fase Penyembuhan Luka	29
Tabel 3.1 Skrining Fitokimia Secara Teoritis	45
Tabel 3.2 Tabel pengisian 96-well plates	49
Tabel 4.1 Hasil Standarisasi Ekstrak Daun Salam	52
Tabel 4.2 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Salam	52
Tabel 4.3 Hasil Uji Kruskal-Wallis Pada Persentasi Pengecilan Luka Tikus Diabetes Mellitus Pada Hari ke-3	55
Tabel 4.4 Hasil Uji Kruskal-Wallis Pada Persentasi Pengecilan Luka Tikus Diabetes Mellitus Pada Hari ke-7	55
Tabel 4.5 Hasil Uji Kruskal-Wallis Pada Persentasi Pengecilan Luka Tikus Diabetes Mellitus Pada Hari ke-14	55
Tabel 4.6 Hasil Uji Mann-Whitney Pada Persentasi Pengecilan Luka Tikus Diabetes Mellitus Pada Hari ke-3, 7, 14	56
Tabel 4.7 % Inhibisi Enzim DPP-IV	57
Tabel 4.8 Hasil Uji Mann-Whitney % Inhibisi DPP-IV Pada Jaringan Luka yang Diberi Vildagliptin dan Salam	58
Tabel 4.9 Hasil Uji Korelasi Persentasi Pengecilan Luka dan Aktivitas Inhibisi	59

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Morfologi daun Salam	10
Gambar 2.2 Penampang Melintang Daun Salam	12
Gambar 2.3 Serbuk Daun Salam	12
Gambar 2.4 Tahapan Penyembuhan Luka	26
Gambar 2.5 Mekanisme Luka Sehat dan Luka Diabetes	31
Gambar 2.6 Struktur Domain Enzim DPP-IV	33
Gambar 2.7 Struktur Kimia GPPN	34
Gambar 2.8 Reaksi Antara GPPN dan DPP-IV	34
Gambar 2.9 Struktur Kimia Inhibitor DPP-IV dan Vildagliptin	35
Gambar 3.1 Standarisasi Ekstrak	41
Gambar 3.2 Skema Rancangan penelitian	41
Gambar 3.3 Desain Luka pada Punggung Tikus Wistar	46
Gambar 3.4 Pengukuran Diameter Luka Diabetes	47
Gambar 3.5 Skema Ekstraksi Sel dari jaringan Luka	49
Gambar 3.6 Desain 96- <i>well plate</i>	50
Gambar 4.1 Pengecilan Luka pada Tikus Diabetes	54
Gambar 4.2 Grafik Persentase Pengecilan Luka Diabetes	54

DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran A	Rendemen Ekstrak Daun Salam	71
Lampiran B	% Pengecilan Luka.....	72
Lampiran C	% Inhibisi DPP-IV pada jaringan Luka	78
Lampiran D	Korelasi % Pengecilan luka dan % Inhibisi	80

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: <i>Adenosine Di Phosphate</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPP-IV	: <i>Dipeptidyl Peptidase-IV</i>
ECD	: <i>Endothelial Cell Density</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EPC	: <i>Epitel Progenitor Cells</i>
GIP	: <i>Gastric Inhibitory Polypeptide</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporter</i>
GLP-1	: <i>Glucagon like peptide 1</i>
GPPN	: <i>Gly-pro-p-nitroanilide</i>
HIF-1 α	: <i>Hipoksia</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinases</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NRF-2	: <i>Nuclear Related Factor-2</i>
PMSF	: <i>Phenyl Methyl Sulfonyl Fluoride</i>
p-NA	: <i>para-Nitroanilin</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
RIPA	: <i>Radioimmunoprecipitation Assay</i>
RNA	: <i>Ribose Nucleic Acid</i>
SDF-1 α	: <i>Stromal cell Derived Factor 1α</i>
TGF- α	: <i>Transforming Growth Factor- α</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
WHO : *World Health Organization*