

jfi *Jurnal Farmasi Indonesia*

GLUT - 4



VOLUME 6 ♦ NOMOR 2 ♦ JULI 2012

ISSN 1412 - 1107



Vol 6, No 2 (2012)

Articles

- **Pengaruh Vanadil Sulfat Terhadap Ekspresi Protein GLUT-4 pada Mencit yang Menderita Diabetes Mellitus**

Diana Holidah, Junaldi Khotib



- **Antiproliferative Activities of Dianella nemorosa Lam. Leaves Methanol Extract Against HCT-116, C2C12 and 293A Cell lines**

Aditya Krishar Karim, Widya Asmara, . Sisindari, . Istiyati, Tsutomu Nohno



- **Uji Efek Sitotoksik Ekstrak Etanol Daun Asam Kandis pada Mencit Putih Betina dengan Metode Penetapan Mironukleus**

Fatma Sri Wahyuni, Uci Afrina, Almahdy A



- **Bioaktivitas Ekstrak n-Heksana dan Alkaloida Kasar Kulit Batang Actinodaphne macrophylla (Blume) Nees var angustifolia Koord & Valeton**

Tiah Rachmatiah, . Subaryanti



- **Aktivitas Senyawa Isolasi Daun Surian terhadap Disfungsi Sel Endotel Hiperkholesterolemia**

. Suhatri, . Yanwirasti, . Dachriyanus, . Ellyza



- **Identifikasi Senyawa Antikanker dari Fraksi Kloroform Kulit Batang Brugiera gymnorrhiza dan Aktivitas Sitotoksiknya**

. Warsinah, . Sisindari, Ratna Asmah Susidarti



- **Aktivitas Antibakteri dan Antimitotik dari Fungi yang Bersimbiosis dengan Spons**

Wilmar Maarisit, Marstella Minelko, Tan Tjie Jan



- **Kajian Biodegradasi Film Plastik Campuran Polimer Sintetik dengan Biopolimer dalam Larutan Air**

Melzi Octaviani, Erizal Zaini, Akmal Djamaan



- **Aktivitas Antibakteri Fraksi Daun Aka Lambuang**

Yohannes Alen, . Rustini, Resta Honesty



User

Username

Password

☐ Remember me

[Log In](#)

Search

All

[Search](#)

Browse

- By Issue
- By Author
- By Title

Notifications

- View
- Subscribe / Unsubscribe

Current Issue

Volume	6
Issue	2
Year	2012

Font Size

JURNAL FARMASI
INDONESIA

Tentang Kami

Dewan Editor

Berita

Hubungi Kami

PANDUAN

Cara Menjadi Anggota

Pengiriman Artikel

Syarat & ketentuan

Panduan Penulisan Jurnal

Download Template Jurnal



Pengaruh Vanadil Sulfat Terhadap Ekspresi Protein GLUT-4 pada Mencit yang Menderita *Diabetes Mellitus*

Diana Holidah¹ dan Junaidi Khotib²

ABSTRACT: The present study was designed to investigate the influence of vanadyl sulphate towards GLUT-4 protein activities in skeletal muscle tissue in streptozotocin-induced diabetic mice. Twenty five mice divided into five groups i.e. placebo group, diabetic group, and three treatment groups based on vanadyl's doses (5, 30 or 100 mg/kg BW, respectively). Diabetic mice model was induced by twice intraperitoneal administration of streptozotocin. The first dose of streptozotocin is 100 mg/kg that were inject in the first day and then dose 50 mg/kg, in the day 14th. Diabetes occurred on 21st day after streptozotocin injection and it was shown by increasing blood glucose level from 151.4 ± 25.1 mg/dL to 237.1 ± 33.0 mg/dL. Administration of vanadyl sulphate at the dose of 5, 30 or 100 mg/kg BW was significantly reduces blood glucose concentration ($p < 0,001$). The muscular tissue were harvested on the day 28th and stained using routine histology staining, hematoxylin-eosin for morphological qualitative analysis and immunohistochemical examination to observe the activities of GLUT-4 protein in skeletal muscle. The results showed that vanadyl sulphate restore atrophic condition of muscular cells and inhibit cell necrosis in muscular tissue. On immunohistochemical examination, vanadyl sulphate might increased the GLUT-4 protein activities in skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic mice.

Keywords: vanadyl sulphate, streptozotocin, diabetes mellitus, GLUT-4

ABSTRAK: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh vanadil sulfat terhadap aktivitas protein GLUT-4 pada otot skelet mencit yang menderita *diabetes mellitus* akibat induksi streptozotocin. Sebanyak 25 ekor mencit dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol, diabetes dan perlakuan yang diberi vanadil sulfat dengan dosis 5, 30 dan 100mg/kgBB. Keadaan diabetes diinduksi dengan pemberian streptozotocin dosis 100mg/kgBB pada hari pertama dan 50mg/kgBB pada hari ke-14. Pada hari ke-21 terjadi peningkatan kadar glukosa dari $151,4 \pm 25,1$ mg/dL menjadi $237,1 \pm 33,0$ mg/dL. Pemberian vanadil sulfat selama 7 hari akan menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan ($p < 0,001$). Otot skelet diambil pada hari ke-28 dan dipreparasi dengan hematoksin-eosin untuk diamati histologinya dan secara imunohistokimia untuk pengamatan aktivitas protein GLUT-4. Hasil pengamatan menunjukkan pemberian vanadil sulfat akan memperbaiki keadaan atropi dan menghambat nekrosis pada sel otot skelet. Pengamatan secara imunohistokimia menunjukkan bahwa vanadil sulfat dapat meningkatkan aktivitas GLUT-4.

Kata kunci: vanadil sulfat, streptozotocin, diabetes mellitus, GLUT-4

- ¹ Jurusan Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember.
² Jurusan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.

Korespondensi:

Diana Holidah
Email: dien_holy@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu kelainan yang terjadi akibat gangguan metabolik ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (1). Jumlah penderita diabetes diproyeksikan meningkat dari 171 juta jiwa pada tahun 2000 menjadi 366 juta jiwa pada tahun 2030. Menurut perkiraan WHO, Indonesia akan menempati peringkat nomor 4 di dunia di bawah India, China dan Amerika Serikat, dengan jumlah pengidap DM sebanyak 21,3 juta jiwa pada tahun 2030 (2).

Berdasarkan etiologinya, DM dibagi menjadi tipe 1 dan tipe 2. Pada pasien DM tipe 1, penyebabnya adalah terjadi kekurangan sekresi insulin secara absolut. Pada penderita DM tipe 2, penyebab utama merupakan kombinasi dari resistensi terhadap insulin dan sekresi insulin yang tidak mencukupi (1,3). Terapi yang diberikan untuk pasien DM tipe 2 adalah *oral antidiabetes drug* (OAD). Walaupun telah diterapi dengan OAD, banyak pasien penderita DM tipe 2 masih sulit mengatur kadar glukosa darahnya dan berkembang menjadi komplikasi yang serius. Efikasi dari OAD dapat diterima dengan baik, tetapi hanya bekerja pada salah satu bagian dari proses patogenesis. Mereka tidak dapat mengembalikan sensitivitas insulin dan fungsi sel β pankreas hingga menjadi normal kembali, akibatnya OAD tersebut tidak dapat mencegah berkurangnya jumlah sel β dan fungsinya hanya bergantung pada jumlah sel β yang ada. Selain itu, OAD digunakan dalam jangka waktu yang panjang sehingga dapat menimbulkan efek samping dan toleransi (4, 5).

Insulin disekresikan dari sel β pankreas sebagai respon terhadap peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah. Hormon tersebut akan berikatan dengan reseptornya, sebuah kompleks tetramerik yang terdiri atas dua sub unit α dan dua sub unit β . Ikatan insulin pada sub unit α ekstraseluler memicu perubahan konformasi yang akan mengaktifkan tirosin kinase intrinsik dari sub unit β intraseluler melalui mekanisme autofosfo-

rilasi dari residu tirosin spesifik (6). Tirosin terfosforilasi akan merangsang aktivitas beberapa protein intraseluler dalam jalur *insulin signaling* yang diduga sebagai mediator dari efek metabolik insulin pada transport glukosa, translokasi GLUT-4, sintesis glikogen dan protein. *Insulin signaling* akan berhenti ketika *protein tyrosine phosphatase* (PTPase) mengkatalisis defosforilasi dari reseptor dan substratnya. Pada keadaan resistensi insulin, terjadi peningkatan aktivitas PTPase sehingga *insulin signaling* berlangsung lebih singkat dan tidak dapat memberikan efek metabolik, khususnya terhadap aktivitas *glucose transporter* untuk memasukkan glukosa ke dalam jaringan otot atau lemak (7).

Salah satu senyawa yang diteliti sebagai obat antidiabetes adalah vanadil sulfat. Sebelumnya vanadium sulfat banyak digunakan sebagai suplemen untuk meningkatkan massa otot. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa vanadil sulfat memiliki efektivitas yang tinggi dalam menurunkan kadar gula darah pada mencit yang menderita DM tipe 2 (8). Penelitian ini akan menitikberatkan pada pengaruh vanadil sulfat terhadap aktivitas jalur *insulin signaling*. Parameter yang akan diamati dalam penelitian ini adalah pengaruh vanadil sulfat terhadap aktivitas jalur *insulin signaling* yang dapat dilihat melalui ekspresi GLUT-4 di sel otot skelet. Hasil penelitian ini diharapkan dapat melengkapi hasil penelitian sebelumnya mengenai garam vanadium, sehingga dapat segera dimanfaatkan sebagai salah satu obat pilihan dalam terapi DM.

METODE PENELITIAN

Bahan

Mencit jantan galur Balb-C, usia 8 minggu dengan berat badan 20-30 gram (Laboratorium Hewan Universitas Airlangga), vanadil sulfat (Fluka), streptozotocin (Sigma), dapar sitrat, CMC-Na, eter, paraformaldehid, sukrosa, isopentan, *phosphate-buffered saline* (PBS), *normal donkey serum* (NDS), antibodi GLUT-4 (Santa Cruz biotechnology)

Tabel 1. Kadar Glukosa Darah Setelah Pemberian Streptozotocin

Kelompok	Kadar glukosa darah rata-rata (mg/dL) \pm SD pada hari ke:			
	0	7	14	21
Normal	151,4 \pm 25,1	137,4 \pm 20,7	121,8 \pm 26,7	109,2 \pm 24,1
Diabetes	151,4 \pm 25,1	171,4 \pm 38,8	176,2 \pm 25,9	237,1 \pm 33,0 ^a

^aberbeda signifikan dengan kadar glukosa darah hari ke-0 ($p < 0,001$)

Alat

Mikroskop cahaya (Olympus AX-70), kamera digital, mikrotom, alat pemeliharaan hewan, alat bedah, dan alat gelas.

Metode

a. Perlakuan Pada Hewan Coba

Pada hari pertama mencit diberikan injeksi streptozotocin 100 mg/kg dalam pembawa dapar sitrat secara intraperitoneal untuk menginduksi terjadinya *diabetes mellitus*. Pada hari ke-14, diberikan injeksi kedua streptozotocin dengan dosis 50 mg/kg. Pada hari ke-21, suspensi vanadil sulfat diberikan secara peroral kepada kelompok perlakuan dengan dosis 5, 30, dan 100 mg/kg sekali sehari selama 7 (tujuh) hari. Glukosa darah dievaluasi pada hari ke-0, 7, 14, 21 dan 28 untuk mengetahui efek induksi streptozotocin dan pemberian vanadil sulfat terhadap glukosa darah mencit. Sampel darah diambil melalui ekor dengan cara melukai ekor. Kadar glukosa darah diukur dengan menggunakan *On Call Plus Blood Glucose Monitoring System*. Pada hari ke-28, setelah pengukuran glukosa darah, mencit dikorbankan dan dilakukan pembedahan untuk mengambil jaringan otot (8).

b. Preparasi Hematoxylin-Eosin

Jaringan otot tungkai belakang difiksasi dalam *neutral buffered formalin* 10%. Setelah itu jaringan dicuci dengan *xylene*, direndam dalam parafin dan dipotong dengan mikrotom setebal 4-5 μ m dan diletakkan pada gelas obyek. Tahap awal pewarnaan jaringan otot dengan *periodic acid*

Schiff adalah proses deparafinasi dengan cara mengalirkan aquadest pada potongan jaringan. Setelah itu potongan jaringan direndam dalam asam periodat selama 5 menit dan dibilas dengan aquadest. Ditambahkan reagen Schiff pada suhu kamar, dibiarkan selama 30 menit, kemudian dipanaskan dengan *microwave* tenaga tinggi selama 45-60 detik hingga berwarna magenta tua. Dibilas dengan air mengalir selama 5 menit kemudian diberi *hematoxylin* sebagai *counterstain* selama 3 menit, dicuci dengan air, *hematoxylin* biru dan aquadest. Tahap terakhir adalah dehidrasi potongan jaringan dengan alkohol, dibersihkan dan ditutup dengan gelas penutup. Potongan jaringan otot mencit siap dianalisis.

c. Preparasi Imunohistokimia

Preparasi pewarnaan imunohistokimia dilakukan dalam 6 tahap. Tahap pertama adalah deparafinasi preparat dalam larutan xilol. Tahap kedua adalah *blocking peroxidase endogenous* dengan cara dimasukkan dalam H_2O_2 0,3% dalam methanol r.p. atau *dokocytomation (peroxidase blocking reagent S200/30-2)* pada suhu kamar selama 5 menit dan kemudian dibilas dengan aquadest selama 5 menit. Tahap ketiga merupakan tahap *antigen retrieval* yang dilakukan dengan cara menghangatkan *target retrieval solution (TRS)/buffer sitrat* dalam kontainer pada *microwave* dengan posisi "high" selama 2 menit, kemudian preparat dimasukkan dalam container buffer sitrat yang hangat dan dimasukkan kembali ke dalam *microwave*. Kemudian, larutan TRS/buffer sitrat didinginkan pada suhu kamar, dicuci

Tabel 2. Kadar Glukosa Darah pada Hari ke-28, Setelah Pemberian berbagai Dosis Vanadil Sulfat

Kelompok	Kadar glukosa darah rata-rata (mg/dL) \pm SD
Normal	109,2 \pm 24,1
Diabetes	237,1 \pm 33,0 ^c
VS 5mg/kgBB	172,0 \pm 19,8 ^{ac}
VS 30mg/kgBB	142,6 \pm 4,2 ^{ac}
VS 100mg/kgBB	106,8 \pm 8,2 ^{ab}

^aberbeda signifikan dengan kelompok diabetes^btidak berbeda signifikan dengan kelompok normal^cberbeda signifikan dengan kelompok normal

menggunakan larutan buffer TRIS/tween 20 selama 5 menit, setelah itu dilakukan *marking pen-immunologic* di sekeliling sayatan jaringan sesuai kebutuhan. Tahap keempat adalah *blocking background* dengan cara meneteskan protein *block serum free* di sekitar *area marking pen immunologic* pada suhu kamar. Tahap kelima adalah pewarnaan utama. Caranya adalah dengan meneteskan antibodi primer dalam *marking area* dan diinkubasi dalam *magnetic immunostaining* dengan keadaan tertutup, cuci dengan buffer TRIS/tween 20, kemudian ditetaskan antibodi sekunder (Biotinlabelled Link) pada *marking area* pada suhu kamar. Tahap terakhir yaitu *counterstain*, dilakukan dengan cara memasukkan preparat dalam MEYER'S *haematoxylin*, kemudian dicuci dengan air mengalir dan dilakukan dehidrasi dengan cara dicelupkan dalam alkohol dengan konsentrasi meningkat.

d. Analisis Data

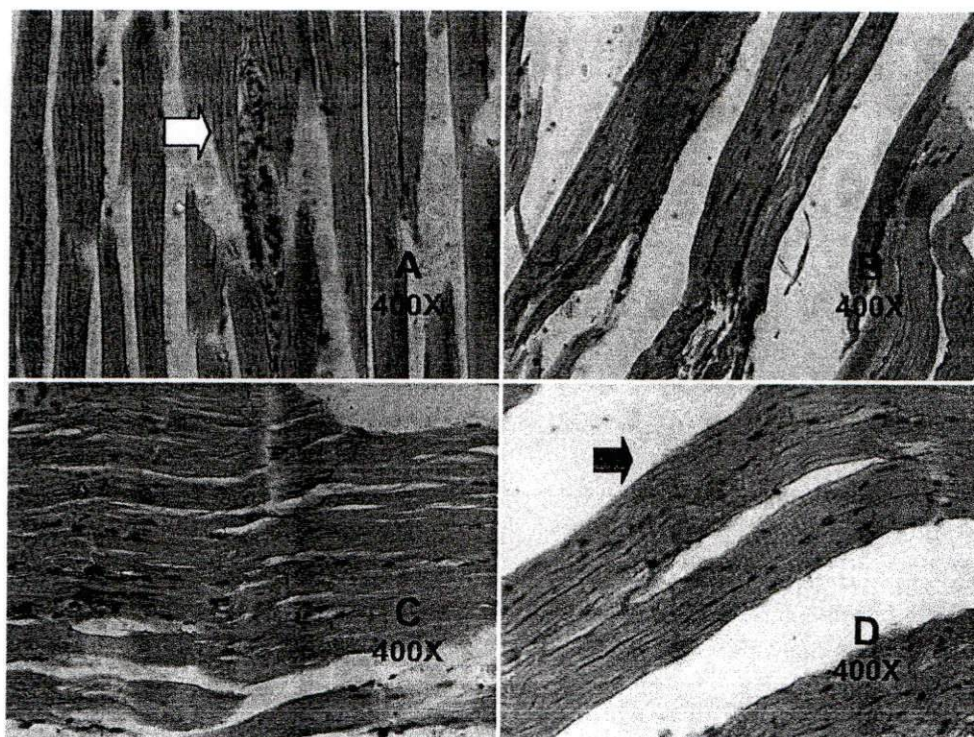
Data kadar glukosa darah yang diperoleh akan dianalisis menggunakan metode analisis statistik ANOVA satu arah. Preparat jaringan otot yang diwarnai dengan HE, akan diamati keadaan histologinya. Diameter serat otot diukur dan hasil yang diperoleh dianalisis menggunakan ANOVA. Sementara preparat yang dipreparasi secara imunohistokimia akan diamati intensitas warna yang dihasilkan, yang menggambarkan aktivitas GLUT-4, dan dihitung jumlah sel yang mengekspresikan GLUT-4.

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Kadar glukosa darah mencit

Perubahan kadar glukosa darah pada mencit yang diberi injeksi intraperitoneal streptozotocin tampak pada tabel 1.

Pada kelompok kontrol tidak terjadi peningkatan kadar glukosa darah acak dari hari ke-0 sampai hari ke-21. Pada kelompok mencit yang mendapatkan injeksi streptozotocin, pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-7 dan 14 tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan jika dibandingkan dengan kadar glukosa darah pada hari ke-0 ($p = 0,142$ dan $p = 0,052$) dan belum mencapai kadar glukosa darah diabetes yaitu lebih dari 200 mg/dL, sehingga harus diberikan streptozotocin yang kedua dengan dosis 50mg/kgBB pada hari ke-14. Pengukuran kadar glukosa darah setelah pemberian streptozotocin yang kedua menunjukkan peningkatan yang signifikan dari 151,4 \pm 25,1 mg/dL pada hari ke-0 menjadi 237,1 \pm 33,0 mg/dL pada hari ke-21 ($p < 0,001$). Efek toksik streptozotocin disebabkan oleh kemampuan alkilasi yang berhubungan dengan struktur kimianya yang merupakan analog metil nitrosourea, terutama pada posisi O⁶ dari guanin. Hipotesis lain menyebutkan efek diabetogenik streptozotocin berhubungan dengan kemampuannya berperan sebagai donor *nitric oxide* (NO) intraseluler. Streptozotocin bukan merupakan donor NO spontan tetapi harus dimetabolisme dahulu di dalam sel sehingga dapat



Gambar 1. Irisan Membujur Jaringan Otot Skelet Mencit dengan Pewarnaan HE. (A) Diabetes (B) Diabetes+Vanadil Sulfat 5mg/kgBB (C) Diabetes+Vanadil Sulfat 30mg/kgBB (D) Diabetes+Vanadil Sulfat 100mg/kgBB. Pembesaran 400x

Tabel 3. Diameter Rata-Rata Serat Otot Mencit

Kelompok	Diameter rata-rata serat otot (μm) \pm SD
normal	96,212 \pm 21,995
diabetes	34,571 \pm 11,511 ^a
VS 5mg/kgBB	61,358 \pm 19,140 ^b
VS 30mg/kgBB	66,596 \pm 21,142 ^b
VS 100mg/kgBB	90,349 \pm 35,005 ^{bc}

^a berbeda signifikan dengan normal ($p < 0,001$)

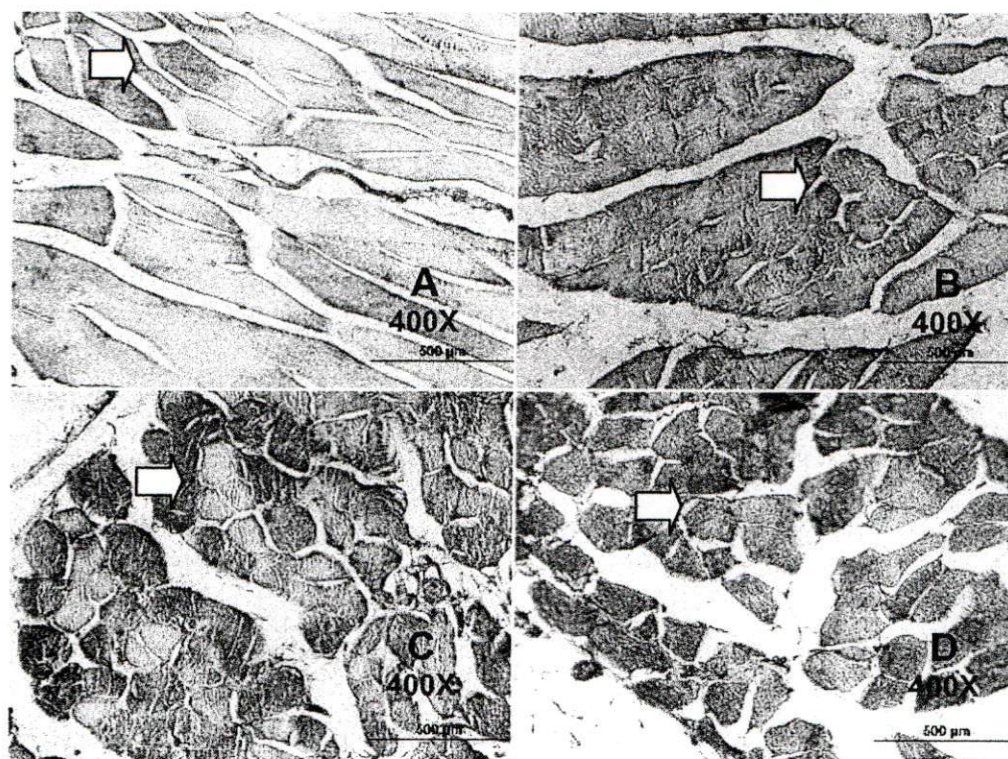
^b berbeda signifikan dengan diabetes ($p = 0,013$; $p = 0,003$; $p < 0,001$)

^c tidak berbeda signifikan dengan normal ($p = 0,572$)

melepaskan molekul NO yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan DNA sel β pankreas. Akibatnya produksi insulin terganggu dan jumlah insulin yang dihasilkan berkurang, dan kerusakan sel β pankreas yang dihasilkannya bertambah berdasarkan waktu serta penambahan dosis streptozotocin (9, 10).

Setelah diperoleh sekelompok mencit dengan

keadaan DM pada hari ke-21, maka mencit-mencit tersebut dibagi menjadi 4 kelompok. Satu kelompok merupakan mencit dengan keadaan DM yang mendapatkan pemberian larutan pembawa yaitu CMC Na. Sementara mencit lainnya dibagi menjadi 3 kelompok yang akan mendapatkan pemberian vanadil sulfat dalam pembawa CMC Na 0,6% dengan dosis masing-masing 5mg/kgBB,



Gambar 2. Ekspresi GLUT-4 pada Sel Otot Skelet Mencit (A) Diabetes (B) Diabetes+Vanadil Sulfat 5mg/kgBB (C) Diabetes+Vanadil Sulfat 30mg/kgBB (D) Diabetes+Vanadil Sulfat 100mg/kgBB. Menggunakan Antibodi GLUT-4. Pembesaran 400x

30mg/kgBB dan 100mg/kgBB. Perlakuan diberikan setiap hari selama 7 hari. Pada hari ke-28 kadar glukosa darah acak mencit diukur dan hewan dikorbankan untuk diambil otot skeletnya. Hasil pengukuran kadar glukosa darah acak mencit tercantum pada tabel 2.

Pemberian vanadil sulfat dosis 5, 30 dan 100 mg/kgBB selama 7 hari akan menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok diabetes, bahkan pemberian vanadil sulfat dosis 100mg/kgBB menyebabkan penurunan glukosa darah hingga tidak berbeda secara signifikan dengan kadar glukosa darah mencit normal.

b. Gambaran histologi jaringan otot skelet mencit


Keadaan DM akan mempengaruhi morfologi jaringan pada organ target insulin yang merupakan tempat penyimpanan glukosa, diantaranya adalah otot skelet. Pada irisan membujur

otot skelet mencit yang menderita DM tampak perubahan pada diameter rata-rata serat otot yang menurun secara signifikan ($p = 0,01$) dari $96,212 \pm 21,995 \mu\text{m}$ pada keadaan normal menjadi $34,571 \pm 11,511 \mu\text{m}$ pada keadaan DM. Hal tersebut menunjukkan telah terjadi atrofi pada sel otot. Perubahan lain yang tampak terutama adalah perubahan pada inti sel otot. Pada keadaan DM, inti sel tampak memiliki warna yang pucat, terjadi pembengkakan inti sel serta bergabungnya beberapa inti sel di dalam sitoplasma yang menandakan terjadinya proses nekrosis sel otot (\square).

Gambar 1 menunjukkan perubahan yang terjadi pada serabut otot skelet mencit dari kondisi DM dan setelah mendapat perlakuan vanadil sulfat dosis 5, 30 dan 100 mg/kg selama 7 hari. Hasil ini menunjukkan perbaikan atrofi sel otot skelet yang terjadi pada kondisi DM. Inti sel yang tampak di jaringan otot skelet kelompok perlakuan terlihat tajam dan jelas, tidak lagi menunjukkan

Tabel 4. Jumlah Sel yang Mengekspresikan GLUT-4 per Lapang Pandang

Kelompok	Jumlah sel (Rata-rata \pm SD)
Normal	36 \pm 9
Diabetes	16 \pm 3
VS 5mg/kgBB	25 \pm 9
VS 30mg/kgBB	28 \pm 11
VS 100mg/kgBB	35 \pm 10


tanda-tanda nekrosis sel otot seperti yang terlihat pada kelompok DM (seperti ditunjukkan tanda  pada gambar 1). Pada jaringan otot skelet mencit penderita DM yang mendapat pemberian vanadil sulfat terjadi penambahan volume sel, yang tampak dari makin besarnya diameter serat otot jika dibandingkan dengan kelompok mencit yang menderita DM (A).

Pada tabel 3, diameter rata-rata serat otot pada mencit dengan pemberian vanadil sulfat dosis 5, 30 dan 100 mg/kgBB meningkat secara signifikan dari $34,571 \pm 11,511 \mu\text{m}$ pada keadaan DM menjadi masing-masing sebesar $61,358 \pm 19,140 \mu\text{m}$ ($p = 0,013$), $66,596 \pm 21,142 \mu\text{m}$ ($p = 0,003$) dan $90,349 \pm 35,005 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$). Peningkatan diameter rata-rata serat otot mencit terjadi karena pemberian VS akan memperbaiki proses *uptake* glukosa pada otot skelet dengan cara menstimulasi transport glukosa dan sintesis glikogen. Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian lain yang menyebutkan bahwa pemberian vanadium dan insulin pada tikus diabetes akan memperbaiki aktivitas *protein phosphatase-1* (PP1) pada jaringan otot. PP1 sendiri merupakan enzim regulator yang berperan dalam perkembangan diabetes dan sintesis glikogen (11).

c. Ekspresi protein GLUT-4 pada otot skelet mencit

Aktivitas *insulin signaling pathway* dalam penelitian ini diamati melalui ekspresi dari *glucose transporter 4* (GLUT-4) yang merupakan protein

yang berperan dalam proses *signaling*. Dalam penelitian ini digunakan metode imuno-histokimia, dimana irisan jaringan akan di *staining* dengan menggunakan antibodi yang sesuai, dalam hal ini antibodi GLUT-4. Antibodi yang digunakan adalah antibodi GLUT-4 produksi Santa Cruz Biotechnology, Inc yang diencerkan 1:300. Setelah direaksikan dengan enzim peroksidase akan diperoleh hasil positif berupa perubahan warna menjadi coklat. Warna tersebut yang akan diamati dibawah mikroskop cahaya.

Gambar 2 merupakan hasil pengamatan ekspresi protein GLUT-4 pada sel otot skelet. Ekspresi protein GLUT-4 digambarkan dengan warna coklat seperti ditunjukkan oleh tanda (). Pada sel otot skelet mencit normal, GLUT-4 diekspresikan cukup kuat pada hampir semua sel dan tampak ekspresi yang lebih kuat lagi pada daerah membran sel. Sementara pada sel otot skelet mencit yang menderita DM, GLUT-4 diekspresikan dengan lemah. Hal ini menunjukkan bahwa keadaan DM akan menurunkan densitas dan jumlah protein GLUT-4 pada sel otot skelet. Mencit yang menderita DM selanjutnya diberikan perlakuan dengan vanadil sulfat. Jika dibandingkan dengan mencit DM, ekspresi protein GLUT-4 tampak lebih kuat pada sel otot skelet pada mencit yang diberikan vanadil sulfat dan ekspresinya semakin kuat dengan bertambahnya dosis vanadil sulfat yang diberikan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa vanadil sulfat akan meningkatkan densitas dan jumlah protein GLUT-4 pada sel otot mencit yang menderita DM.

Analisis juga dilakukan dengan cara menghitung jumlah sel pada otot skelet yang mengekspresikan protein tersebut. Penghitungan dilakukan dalam 10 lapang pandang yang berbeda pada pembesaran 400x. Hasil penghitungan jumlah sel yang mengekspresikan protein GLUT-4 tampak dalam tabel 4.

GLUT-4 terekspresi dengan lebih kuat pada mencit yang mendapatkan VS dibandingkan dengan mencit yang menderita DM. Semakin tinggi dosis VS yang diberikan, semakin kuat protein GLUT-4 yang diekspresikan. Hasil penelitian tersebut dapat dijelaskan sebagai akibat kerja Vanadium pada jalur *insulin signaling* yang bekerja dengan cara menghambat aktivitas PTPase. Vanadium sebagai analog fosfat akan masuk ke dalam sel melalui difusi, endositosis, atau *phosphate channels* (P/VCh) dan berikatan dengan sisi aktif dari enzim PTPase dan menghambat aktivitas PTPase. Penghambatan aktivitas PTPase yang meru-

pakan regulator negatif dalam proses *signaling* akan menyebabkan tirosin terfosforilasi tetap aktif sehingga aktivitas beberapa protein intraseluler dalam jalur *signaling* insulin bertahan lebih lama. Jika *insulin signaling* masih aktif dan GLUT-4 masih terdapat di membran plasma sel target insulin, maka proses *uptake* glukosa dari sirkulasi sistemik menuju sel target akan terus berlangsung dan kadar glukosa dalam darah akan turun (12,13,14,15).

KESIMPULAN

Pemberian vanadil sulfat akan meningkatkan ekspresi dan aktivitas protein GLUT-4 pada sel otot mencit yang menderita *diabetes mellitus* sehingga proses pemasukan glukosa ke dalam sel otot terus berlangsung dan kadar glukosa darah akan turun.

DAFTAR PUSTAKA

- Schwinghammer TL. (Ed.). Diabetes Mellitus. In: Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. (Eds.). *Pharmacotherapy Handbook*, ed. 6th, USA: Appleton and Lange; 2003.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*. 2004. 27(5): 1047-1053
- Nolte, MS, Karam JH. Hormon Pankreas dan Obat Anti Diabetes. In: B.G. Katzung (Ed.). *Farmakologi: Dasar dan Klinik*, edisi 8, Jakarta: Salemba Medika; 2001: 671 – 705
- Bailey CJ. Potential New Treatment for Type 2 Diabetes. *TiPS*. 2000. 21: 259-26
- Balasubramanyam M, Mohan V. Orally Active Insulin Mimics: Where do We Stand Now?. *Journal of Bioscience*. 2001. 26 (3): 383-390
- Asante-Appiah E., Kennedy BP. Protein Tyrosine Phosphatases: the Quest for Negative Regulators of Insulin Action. *American Journal Physiology Endocrinology Metabolism*. 2003. 284: 663 – 70
- Goldstein BJ. Protein phosphatases: Emerging Targets for Therapeutic Intervention in Type 2 Diabetes and Related States of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. 87 (6): 2474-2480
- Hasmono D, Arijanto AN, Khotib, J. Peran Tirosin Fosfatase pada Penurunan Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) yang Menderita Diabetes Mellitus tipe 2. *Majalah Farmasi Airlangga*. 2005. 5(2)
- Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol Res*. 2001. 50: 536-46
- Lenzen S. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. *Diabetologia*. 2008. 51: 216-226
- Semiz S, Orvig C, McNeill J. Effect of Diabetes, Vanadium and Insulin on Glycogen Synthase Activation in Wistar Rat. *Mol Cell Biochem*. 2002. 231: 23-35
- Verma S, Cam MC, McNeill JH. Nutritional Factors that Can Favorably Influence the Glucose/ Insulin System: Vanadium. *J Am Coll Nutr*. 1998.17(1): 11 – 18

13. Srivastava AK, Mehdi MZ. Insulinomimetic and Anti-diabetic Effects of Vanadium Compounds. *Diabet Med.* 2004; 22: 2-13
14. Tracey Alan S, Gail R. Willsky, Esther S, Takeuchi. Vanadium : chemistry, biochemistry, pharmacology, and practical applications USA: Taylor & Francis Group LLC; 2007
15. Rehder D. Bioinorganic Vanadium Chemistry ISBN: 978-0-470-06509-9 USA: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.



jfi Jurnal
Farmasi
Indonesia

Print ISSN 1412-1107 | e-ISSN 2355-696X

Editorial Team

Editor in Chief

Prof. Dr. Shirley Kumala, M.Biomed., Apt., Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Indonesia

Associate Editor

Prof. I Ketut Adyana, Apt., Indonesia
Dr. Christina Avanti, University of Surabaya (UBAYA), Indonesia
Dr. Arry Yanuar, Indonesia
Dr. Umi Athijah, M.Si, Apt., Indonesia
Dr. Prih Sarnianto, MSc, Apt., Indonesia
Dr. Dyah Aryani Perwitasari, M.Si., Ph.D, Indonesia
Dr. Muhammad Dai, M.Si, Apt., Indonesia

Managing Editor

Drs. Azril Kimin, Sp.FRS, Apt., Indonesia

Administrator

Dwi Fajar Saputra, Indonesia

User

Username

Password

☐ Remember me

[Log In](#)

Search

All

[Search](#)

Browse

- > By Issue
- > By Author
- > By Title

Notifications

- > View
- > Subscribe / Unsubscribe

Font Size

JURNAL FARMASI INDONESIA

Tentang Kami
Dewan Editor
Berita
Hubungi Kami

PANDUAN

Cara Menjadi Anggota
Pengiriman Artikel
Syarat & ketentuan
Panduan Penulisan Jurnal
Download Template Jurnal

OPEN  ACCESS