

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar glukosa darah melebihi kadar normal (hiperglikemia). Keadaan ini meningkatkan resiko kerusakan mikrovaskuler. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan bentuk diabetes melitus paling umum dijumpai di dunia.<sup>1</sup>

Diabetik nefropatik (DN) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler yang serius akibat hiperglikemi yang bersifat kronis. Diabetik nefropatik adalah penyebab penyakit ginjal kronik, di Indonesia prevalensinya meningkat 2-3 kali lebih cepat, sedangkan di Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang pada tahun 2000 menduduki urutan kedua penyebab penyakit ginjal kronik setelah glomerulonefritis. Prevalensi DN menduduki angka teratas sebagai penyebab penyakit gagal ginjal terminal sebanyak 30%-40% merupakan penderita DMT2.<sup>2</sup>

Petanda klinis awal terjadinya gangguan fungsi ginjal diabetes nefropati adalah mikroalbuminuria (MAU).<sup>3</sup> Penelitian menunjukkan hubungan erat antara mikroalbuminuria dengan kerusakan yang terjadi pada ginjal. MAU merupakan petanda awal diabetes nefropati berkaitan dengan hipergfiltrasi glomerulus, penebalan membran basalis, dan ekspansi matriks ekstraseluler mesangial.<sup>4</sup> Tolak ukur MAU ini paling sederhana dapat menunjang diagnosis gangguan fungsi ginjal.

Dibanding dengan tolok ukur yang lain seperti kreatinin yang baru meningkat, bila gangguan fungsi ginjal lebih dari 70%, MAU lebih banyak digunakan dan terjangkau sebagai parameter gangguan fungsi ginjal. Definisi DN klinis adalah bila kadar albumin dalam urine > 100 µg/menit atau 150 mg/24 jam. Keadaan ini merupakan stadium yang irreversibel.<sup>5</sup>

VEGF (*vascular endothelial growth factor*), dalam patogenesis diabetes nefropati mengalami perubahan patobiologik melalui jalur protein kinase C, AGEs, ROS yang mempengaruhi peningkatan sitokin dan faktor pertumbuhan. VEGF yang merupakan produk podosit, sel mesangial dan endotel, peningkatannya sebagai sitokin proinflamasi, terlihat pada sekresi VEGF yang berlebihan di dalam serum, urine dan ginjal dari tikus diabetes.<sup>1,6</sup> Peningkatan ekspresi VEGF menurut patogenesisnya terkait mikroalbuminuria, dijelaskan dengan antagonis reseptor VEGF dan netralisasi antibodi VEGF.<sup>1,7</sup> Oleh sebab itu, represi molekul proinflamasi dan jalur sinyalnya menjadi strategi utama dalam prevensi dan ameliorasi dari diabetes nefropati.<sup>1</sup> Perubahan komplikasi DN melalui ekspresi gen dievaluasi terhadap perubahan produksinya dalam bentuk ekspresi VEGF ginjal tikus diabetes nefropati yang diinduksi Streptozotocin.<sup>8</sup>

Mengkudu (*Morinda citrifolia L*) adalah tanaman obat tradisional dengan senyawa kimia utama berupa alkaloid *xeronin*, *gucertin*, flavonoid, polisakarida, vitamin A, vitamin C, antraquinon (*moridon*, *nordam*, *nakantal*, *ribiandin*, glikosida antraquinon), asam amino esensial dan non esensial yang lengkap. Di Indonesia

tanaman ini belum memiliki acuan ilmiah yang dapat dimanfaatkan secara optimal sebagai salah satu bentuk pengobatan alternatif. Tanaman ini sering digunakan sebagai tanaman untuk pengobatan penyakit kanker ,hati, asam urat , diabetes dan lain-lain. Namun demikian, pemanfaatan dalam penatalaksanaan pencegahan dan peningkatan fungsi ginjal masih memerlukan pembuktian ilmiah dan informasi yang akurat. Kandungan yang lengkap ini sangat berguna untuk proses perbaikan fungsi ginjal melalui aktivitas biologis dari zat bioaktif yang terkandung di dalamnya sebagai antioksidan, immunomodulator yang diduga bertanggung jawab terhadap perbaikan fungsi ginjal dari hewan coba diabetes yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ).<sup>9,13</sup>

Pemberian ekstrak *Morinda citrifolia* L dengan dosis 100 mg, 200mg, dan 400 mg / kg BB perhari, merupakan dosis yang sering dipakai, agar dapat memperbaiki fungsi ginjal (MAU) melalui perbaikan ekspresi VEGF ginjal. Penelitian toksisitas selama 14 hari dengan dosis 4 gr/kg BB tidak terjadi adanya toksisitas dan mortalitas . Dosis *Morinda citrifolia* L dengan dosis *lethal* / LD 50 pada ekstrak metanol ditemukan lebih besar dari 1000 mg/kg intraperitoneal pada mencit jantan usia 4 minggu.<sup>10</sup>

Efek kemampuan meregenerasi fungsi ginjal dapat dilakukan melalui pengukuran berbagai ekstraseluler matriks protein dan faktor pertumbuhan .

*Streptozotocin* efektif dalam menginduksi diabetes binatang percobaan, induksi ini bersifat *reversible* serta spesifik untuk sel beta pankreas, ginjal, dan

*medulla adrenal*, serta tidak membutuhkan dosis yang besar.<sup>11</sup> Tikus diabetes yang diinduksi *Streptozotocin*, merupakan parameter biokimia pada penatalaksanaan dan manajemen, memiliki kesamaan status dengan diabetes manusia maupun binatang.<sup>12,13,14</sup>

Kurangnya pengetahuan tentang mengkudu untuk pengobatan alternatif dalam pengelolaan diabetes nefropati, maka perlu digali pengetahuan tentang khasiat mengkudu pada diabetes nefropati. Penelitian ini diharapkan dapat menggali pengetahuan tentang khasiat mengkudu pada diabetes nefropati (DN).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Apakah pengaruh ekstrak etanol mengkudu (*Morinda citrifolia L*) dapat berfungsi terhadap diabetes nefropati pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ).

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Secara umum penelitian bertujuan membuktikan pemberian ekstrak etanol mengkudu (*Morindacitrifolia L*) dapat berpengaruh terhadap perbaikan fungsi ginjal diabetes nefropati pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ).

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan perbedaan kadar albumin dalam urin pada tikus yang tidak diberi dan diberi ekstrak etanol mengkudu
2. Membuktikan perbedaan skor ekspresi VEGF pada tikus yang tidak diberi dan diberi ekstrak etanol mengkudu.
3. Membuktikan pengaruh ekspresi VEGF terhadap albumin dalam urin yang diberi dan yang tidak diberi ekstrak etanol mengkudu

### 1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat member informasi terhadap:

1 Dunia kedokteran:

Tentang manfaat *Morinda citrifolia L* sebagai obat alternatif untuk diabetes nefropati.

2. Masyarakat:

Berdasarkan hasil penelitian ilmiah terhadap penggunaan *Morinda citrifolia L* (mengkudu) dapat dimanfaatkan dengan aman..

3. Peneliti lain:

Sebagai bahan acuan bagi penelitian lebih lanjut terhadap terapi DN dan manfaat dari mengkudu.

### 1.5. Orisinalitas Penelitian

Menurut penelusuran kepustakaan yang telah dilakukan jurnal dalam dan luar negeri, menemukan bahwa penelitian terdahulu terhadap *Morinda citrifolia L* masih sebatas antidiabetik, sedangkan yang terkait sebagai peranannya dengan perbaikan fungsi ginjal dari mengkudu diukur berdasarkan indikator VEGF dan MAU belum pernah dilakukan.

**Tabel 1. Penelitian terkait dengan pemanfaatan *Morinda citrifolia L***

Peneliti	Judul	Dosis	Hasil
Kamiya et al.2008.;Bio Pharm Bull.2008, 31(5).	Chemical Constituents of <i>Morinda citrifolia</i> Roots Exhibit hypoglycemic Effects in streptozotocin-Induced Diabetic Mice <sup>15</sup>	Akar MC inj peritoneal 200mg/kg/stz Dalam 0,1N 6itrate buffer Sampai ph 4,3	Menurunkan kadar gula darah
Soon YY, TanBK,2002. Sing.Med,J 2002 (43); 077-085	Evaluation of the Hypoglycemic and Anti-Oxidant Activities of <i>Morinda Officinalis</i> In Streptozotocin-induced Diabetic Rats <sup>17</sup>	Etanol ekstrak akar kering MC 150mg/kgB dua kali sehari selama 10 hari	Hipoglikemik, antioksidan
Nayak BS, Sandiford S and Maxwell A eCAM 2009;6(3) :351-56	Evaluation of the wound healing activity of Ethanolic extract of <i>Morinda citrifolia</i> L.Leaf <sup>18</sup>	Jus MC 100ml/kgB selama 10 hari	Luka mengecil 73%(p<0,001); Granulasi meningkat (p<0,001); Histology menunjukkan kolagen terbentuk lebih cepat; Gula darah puasa menurun 29%(p<0,001); Terdapat korelasi antara kontraksi luka dan kadar gula darah
Olajide OA. J. of Pharmacy and Pharmacology , 1999;51 (11): 1321-4.	Morebise o. evaluation of the Anti-diabetic Property of morinda lucida leaves in Streptozotocin-diabetic rats. <sup>19</sup>	Ekstrak daun MC: 50,100,200,400mg/kgB	Hipoglikemi signifikan setelah pemberian 4 jam (p<0,05) Glukosa puasa setelah pemberian 400mgkg <sup>-1</sup> setelah 4 jam 42,5± 0,4 mg/100ml. Pemberian 50,100,200,400mgkg <sup>-1</sup> setelah 12 jam gula darah 51,9±1,2; 47.1± 0,8; 43,1± 0,4; 40,0 ±0,5mg/100ml

Palu AK, J.Ethnopharmacology 115(2008)	The effect of <i>Morinda citrifolia</i> L. (noni) on the immune system: Its molecular mechanisms of action <sup>20</sup>	Fruit juice concentrates (1,5mg/ml)	Invitro activate cannabinoid 2 (CB2); inhibit cannabinoid 1(CB1) reseptor; invivo menurunkan CB2 reseptor dan menekan IL-4; meningkatkan produksi IFN- $\gamma$ .
Chow FY dkk, kidney int (2006)	Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice <sup>21</sup>	Streptozotocin inj; 125mg/kg/hari for 2 consecutive days	Setelah 2 minggu glukosa darah >16mmol/l; pada 12-18 mgu glukosa darah > 30mmol/l
Sato S et al, J of nutritional biochemistry 16(2005)	Protective effect of polyphenol-containing azuki bean ( <i>Vigna angularis</i> ) seed coats on the renal cortex in streptozotocin-induced diabetic rats <sup>22</sup>	Streptozotocin inj intraperitoneal 65/kgBB Azuki bean seed coats (ABSC) polyvenol	Menekan peningkatan infiltrasi macrofag; MCP-1 mRNA; Menurunkan glomerular ekspansi
Grover JK, J of ethnopharmacology 76(2001) 233-238	Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice <sup>23</sup>	Single intraperitoneal injection 150mg.kgBB Ekstrak buah MC (Momordica charantia)	Menurunkan kadar gula darah 24,4 %; Albumin menurun 46,66 $\pm$ 45,79(p<0.0001); Kreatinin serum tak ada perbedaan yg berarti Tidak mempengaruhi berat badan (BB); volume urin menurun 1,93 $\pm$ 2,24 (p<0,001); Mencegah renal hipertrofi dengan 0,5011 $\pm$ 0,0286 versus 0,596 $\pm$ 0,058;P<0.005)
Yamabe N. J.of pharmacology and experimental therapeutic 2006. Vol 319 (1). 228-236.	Therapeutic Potential(-) -Epigallocatechin 3 -O-Gallate on Renal Damage in Diabetic Nephropathy Model Rats <sup>24</sup>	Injeksi peritoneal ATZ. (-)-epigallocatechin 3-O-gallate (EGCg); polyphenolic compound.	Setelah pemberian EGCg setelah 50 hari terjadi penurunan hiperglikemia, proteinuria, lipid peroksidasi. Efek rendah pada level serum kreatinin dan glucosylated protein. Menurunkan EGCg AGEs. EGCg memperbaiki glukosa toksisitas dan renal injury, dan mengurangi kerusakan ginjal yang disebabkan abnormal glukosa metabolisme- terkait oksidatif stress karena lesi ginjal pada DN.