

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik akibat defisiensi insulin atau defisiensi kerja insulin, yang ditandai dengan perubahan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak.^{1,2} Hiperglikemia merupakan *hallmark* atau gejala utama dari penyakit DM, yang mempunyai prevalensi tinggi di Indonesia maupun di dunia. Hiperglikemia merupakan penyebab utama terjadinya komplikasi DM mikrovaskuler yang mengakibatkan kerusakan seluler sehingga dapat menurunkan angka harapan hidup dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas.²

Pada kondisi DM, hiperglikemia menyebabkan terjadinya penebalan membran basalis glomerulus dan ekspansi mesangial akibat akumulasi protein matriks ekstraseluler (ECM) seperti fibronectin, laminin dan kolagen tipe IV.³ Penelitian *in vitro* membuktikan bahwa sel mesangial glomerulus yang dikultur pada media tinggi glukosa (30mM/l) menunjukkan akumulasi peningkatan jumlah protein ECM fibronectin, laminin dan kolagen tipe IV. Hal ini dikarenakan terjadi peningkatan sintesis protein ECM dan kadar mRNA.⁴

Hipertrofi glomerulus dan penebalan membrane basalis glomerulus serta ekspansi mesangial glomerulus terjadi pada semua jenis DM segera setelah kondisi hiperglikemia. Hal ini terutama disebabkan oleh penimbunan komponen matriks ekstraseluler (ECM) seperti kolagen, tenascin dan fibronectin yang

merupakan penyebab ekspansi mesangium serta ekspansi interstisial dan terjadi ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi komponen ECM.^{1,5,6}

Kadar glukosa yang tinggi menstimulasi peningkatan ekspresi TGF- β . TGF- β dan reseptornya terdapat pada semua sel tubulus proksimal dan sel glomerulus. Peningkatan produksi ECM disebabkan oleh aktivasi autokrin TGF- β suatu sitokin prosklerotik. Sel epitel dan mesangium glomerulus yang terpapar dengan TGF- β akan meningkatkan sintesis kolagen dan protein ECM lainnya sehingga terjadi penumpukan matriks ECM yang selanjutnya akan menyebabkan ekspansi mesangial dan gangguan filtrasi glomerulus. Sintesa kolagen yang distimulasi oleh glukosa tinggi dan dapat dikurangi oleh antibodi anti-TGF- β .⁷

Peningkatan ekspresi TGF- β disebabkan oleh *reactive oxygen species* (ROS) yang ditimbulkan oleh kelebihan metabolisme glukosa di mana terjadi peristiwa oksidasi. Selanjutnya ROS dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan dan komplikasi DM.⁸

Komplikasi diabetik ini terjadi akibat peningkatan aktivitas faktor pertumbuhan (*growth factor*) seperti TGF- β , *insulin like growth factor* (IGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF); aktivasi protein kinase C (PKC), aktivasi sitokin, peningkatan pembentukan *advanced glycation end product* (AGEs); peningkatan aktivitas jalur *aldose reductase*; pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan perubahan metabolisme proteoglikan glomerulus.^{1,6,9}

Peningkatan sintesa kolagen ECM mesangial yang dipicu oleh terbentuknya ROS akibat proses biokimia pada DM, dapat dilemahkan dengan senyawa-senyawa antioksidan seperti taurin atau vitamin E.⁸ Melhelm melaporkan

bahwa pemberian *α-lipoic acid* yang merupakan antioksidan pada tikus diabetik akibat induksi *streptozotocin* dosis 60 mg/kgBB *intra peritoneal* dapat menurunkan kadar TGF dan mengurangi ekspansi mesangial glomerulus.¹⁰

Daun salam diperoleh dari tanaman *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp atau *Eugenia polyantha* yang banyak tumbuh dan mudah diperoleh di Indonesia. Kandungan kimia yang terdapat pada daun salam adalah minyak atsiri (0,05%) yang mengandung sitral dan eugenol, tanin dan flavonoid. Flavonoid adalah salah satu kelompok senyawa fenolik yang banyak terdapat pada bagian tanaman yang mempunyai aktivitas sebagai antioksidan.¹¹

Pemberian ekstrak daun salam pada penderita DM mampu menurunkan kadar gula darah serum secara signifikan sebesar 21-26%.¹² Daun salam mempunyai kandungan flavonoid $65,2 \pm 1,83$ mgCE/gram dan mempunyai aktivitas antiradikal.¹³ Komponen utama dari ekstrak etanol daun salam adalah flavonoid. Infus daun salam dengan dosis 175 mg/kg BB pada kelinci dapat menurunkan kadar glukosa darah. Dibandingkan dengan infus maka kandungan kimia yang ada dalam ekstrak etanol lebih banyak. Ekstrak etanolik daun salam dosis 2,62 mg/20 g BB dan 5,24 mg/20 g BB dapat menurunkan secara bermakna kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi aloksan. Diduga glikosida flavonoid yang terkandung dalam daun tersebut bertindak sebagai penangkap radikal hidroksil sehingga dapat mencegah aksi diabetogenik dari aloksan.¹⁴ Pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda Citrifolia*, L) yang mengandung flavonoid pada tikus *Sprague dawley* yang dibuat diabetes, mampu menurunkan kadar TGF serum dan ekspresi kolagen mesangial.¹⁵

Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) yang juga mengandung flavonoid diharapkan dengan aktivitas antioksidannya mampu menghambat pembentukan ROS dengan menangkap radikal hidroksil pada DM sehingga mengurangi ekspansi mesangial glomerulus khususnya dengan menurunkan ekspresi kolagen yang merupakan salah satu komponen ECM.

1.2. Perumusan masalah

Apakah pemberian ekstrak etanol daun salam (EEDS) dapat menurunkan ekspresi kolagen mesangial tikus *Sprague dawley* DM ?

1.3. Orisinalitas Penelitian

Berikut adalah penelitian tentang daun salam yang pernah dilakukan.

Tabel 1. Penelitian terkait dengan pemanfaatan daun salam dalam pengobatan.

No	Peneliti dan Judul	Metode	Variabel		Hasil
			Bebas	Tergantung	
1.	Studiawan S dan Santosa MH; Uji Aktifitas penurun Kadar Gula Darah Ekstrak Daun <i>Eugenia polyantha</i> pada Mencit yang Diinduksi Alokasi; Media kedokteran Hewan, 2005, Vol.21 No.2	Eksperimental; Mencit dinduksi dengan alokasi, diberi perlakuan EEDS dengan dosis 2,62 mg dan 5,24 mg/20g BB.	EEDS	Kadar Glukosa Darah	EEDS menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi alokasi.

2.	Wahyono J dan Susanti; Aktivitas Hipoglikemik Eksrak Etanolik daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i> (wight) Walp) dan pengaruhnya terhadap Stimulasi Parasimpatik pada Kelinci jantan yang Dibebani Glukosa	Eksperimental Kelinci jantan dibebani glukosa, diberi EEDS 30%, 70% dan 90% Identifikasi kandungan EEDS dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	EEDS	Kadar glukosa darah; Identifikasi kandungan EEDS dengan KLT	EEDS 30% dan 70% berefek hipoglikemik, Kandungan utama EEDS adalah flavonoid.
3	Har LW dan Ismail IS' Antioxidant activity, total phenolic and total Flavonoid of <i>Syzygium polyanthum</i> (wight) Walp Leaves; Int. J.Med. Arom. Plants, 2012, Vol 2	Eksperimental HPLC dan LC-MS	Ekstrak metanol daun salam	Aktivitas antioksidan, total fenolik dan total flavonoid	Ekstrak metanol daun salam menunjukkan aktivitas antioksidan. Mayor phenolic acid dalam ekstrak tersebut adalah Gallic acid dan Caffeic Acid. Mayor flavonoid adalah Quercetin .
4	Melhelm MF et al, α -Lipoic Acid Attenuates Hyperglycemia and Prevents Glomerular Mesangial Matrix Expansion in Diabetes, J Am Soc Nephrol 13: 108-116, 2002	Eksperimental. Tikus SD betina diinduksi STZ, dibagi menjadi kelompok kontrol dan perlakuan dengan α -lipoic acid, dosis 30 mg/kgBB	α -Lipoic acid	Kadar glukosa darah. Fraksi matriks mesangial TGF- β	α -lipoic acid menurunkan kadar glukosa darah, fraksi matriks mesangial dan TGF- β

					Diukur kadar glukosa darah, fraksi matriks mesangial dan TGF- β
5	Khan A et al, Bay Leaves Improve Glucose and Lipid Profile of People with Type 2 Diabetes, J. Clin Biochem Nutr:44; 52-56, January 2009	Eksperimental (Uji Klinik). 40 Pasien Diabetes tipe 2 diintervensi dengan pemberian ekstrak kering daun salam dosis 1,2 dan 3 gram/hari selama 30 hari	Ekstrak daun salam	Kadar glukosa serum dan total kolesterol	Ekstrak daun salam menurunkan kadar glukosa serum dan total kolesterol
6	Perumal S, et al, Potential Antiradical Activity and cytotoxicity Assesment of <i>Zizipus mauritiana</i> and <i>Syzygium polyanthum</i> , Int J Pharmacol ,8(6): 535-541,2012	Eksperimental	Ekstrak <i>Zizipus mauritian a</i> dan ekstrak daun <i>Syzygium polyanthum</i>	Total fenolik, flavonoid dan aktivitas antioksidan	Ekstrak daun <i>Syzygium polyanthum</i> mempunyai aktivitas antioksidan ,mengandung total fenolik 333,75 \pm 1,92 GAeg $^{-1}$ dan flavonoid 65,2 \pm 1,83mg CEg $^{-1}$.
7	Iswara Arya, The effect of <i>Morinda Citrifolia</i> L on Nephropathy Diabetic Kidney Streptozotocin – Induced <i>Sprague Dawley</i> rats Focusing on Albumin Urine Level, TGF- β serum Level and Collagen	Eksperimental. Tikus SD diinduksi STZ kemudian dbagi menjadi kelompok Kontrol dan kelompok Perlakuan dengan intervensi ekstrak <i>Morinda</i>	Ekstrak <i>Morinda Citrifolia</i> L	Albumin Urine TGF- β serum Ekspresi Kolagen	Ekstrak <i>Morinda citrifolia</i> L pada tikus diabetes nefropati dapat menurunkan kadar albumin urine, TGF- β dan ekspresi kolagen

Expression, Tesis Magister Ilmu Biomedik FK Undip, 2011	<i>Citrifolia L</i> dosis 10,20,40 dan 80 mg/dl/hr
--	---

Orisinalitas dari penelitian ini adalah belum ada penelitian tentang variabel bebas EEDS dan variabel tergantung ekspresi kolagen mesangial glomerulus pada tikus *Sprague Dawley* DM.

Berdasarkan data penelitian di atas perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan pemberian ekstrak etanol daun salam dapat menurunkan ekspresi kolagen mesangial pada DM dengan menggunakan model tikus *Sprague Dawley* (SD) sebagai hewan percobaan yang dibuat DM.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi ilmu pengetahuan :

Memberikan informasi untuk pengembangan IPTEK bidang kedokteran dan farmasi tentang manfaat daun salam sebagai alternatif untuk menurunkan ekspresi kolagen mesangial glomerulus pada DM.

2. Bagi masyarakat :

Memberikan informasi tentang manfaat daun salam sebagai alternatif untuk menurunkan ekspresi kolagen mesangial glomerulus sehingga dapat menghambat terjadinya komplikasi DM berdasarkan hasil penelitian.

3. Bagi peneliti lain :

Memberikan tambahan kajian ilmiah tentang daun salam pada penurunan ekspresi kolagen mesangial glomerulus pada DM sebagai dasar penelitian lebih lanjut.

1.5. Tujuan Penelitian

1.5.1. Tujuan Umum :

Penelitian ini bertujuan membuktikan pemberian EEDS dapat menurunkan ekspresi kolagen mesangial glomerulus tikus *Sprague Dawley* DM.

1.5.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mendeskripsikan ekspresi kolagen mesangial pada tikus SD DM yang diberi EEDS dan kelompok kontrol negatif .
2. Menganalisis perbedaan ekspresi kolagen mesangial pada tikus SD DM yang diberi EEDS dengan kelompok kontrol negatif.
3. Menentukan dosis EEDS yang tepat untuk menurunkan ekspresi kolagen mesangial tikus SD DM .