

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) adalah kumpulan beberapa kelainan vaskular dan metabolik dari berbagai penyebab, yang ditandai oleh hiperglikemia kronis dengan gangguan karbohidrat, lemak, dan metabolisme protein. Perubahan ini disebabkan oleh kerusakan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya, yang menyebabkan perubahan pada pembuluh darah kecil (*microangiopati*) dan pembuluh darah besar (*macroangiopathy*).<sup>1</sup> Komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler penyebab utama peningkatan morbiditas dan mortalitas pada DM tipe I dan tipe 2.<sup>2</sup> Estimasi International Federation Diabetes (IFD) tahun 2012, bahwa Indonesia termasuk urutan ketujuh (7,6 juta pada usia 20-90 tahun) dari sepuluh negara terbesar di dunia dengan warga yang menderita DM.<sup>3</sup> Pada pasien diabetes 20%-40% akan berkembang menjadi nefropati diabetik.<sup>4</sup> Perubahan pertamakali yang terjadi pada ginjal diabetes, yaitu pembesaran ginjal, hiperfiltrasi glomerulus dan peningkatan matriks ekstraselular.<sup>2</sup>

Hormon pertumbuhan, seperti insulin, Transforming *Growth Factor-β* (TGF-β) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) berperan dalam patogenesis diabetik nefropati dan retinopati. VEGF berperan dalam disfungsi endothelial dan vasculopathy. Overekspresi VEGF pada podosit kelinci transgenik menunjukkan perubahan struktural dan fungsi ginjal seperti proteinuria, hipertropi glomerulus, proliferasi mesangial dan sel endotel, serta

glomerulosklerosis. Peningkatan ekspresi VEGF pada podosit merupakan fase awal diabetik nefropati yang dipengaruhi oleh beberapa mediator.<sup>4, 5, 2, 6</sup>

Sekresi VEGF terutama disebabkan oleh hipoksia. Pada tikus diabetes mellitus tipe I, yang diinduksi *streptozotosin* (STZ) mengalami hipoksia ginjal. Penurunan pO<sub>2</sub> di medula ginjal menimbulkan hipoksia yang diinduksi oleh *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF). Faktor ini mengatur transkripsi VEGF mRNA. Kadar glukosa tinggi (HG) merangsang produksi VEGF di podosit, melalui aktivasi protein kinase C (PKC) dan *Extracellular signal-regulated kinase* (ERK).<sup>4</sup>

Hiperglikemia juga mengatur Angiotensin II (Ang II) dalam sel tubulus proksimal tikus, yang menginduksi ekspresi VEGF melalui *spesies oksigen reaktif* (ROS) dan jalur ERK. *Advanced glycation end products* (AGEs) mengatur tingkat VEGF mRNA melalui faktor transkripsi seperti nuclear factor-kB (NF-kB) dan aktivator protein-1 (AP-1). Selain itu, transforming growth factor- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1), yang diekspresikan dalam sel endotel glomerulus diabetes, meningkatkan konsentrasi protein VEGF pada sel epitel tubular tikus.<sup>4</sup> Stres oksidatif pada diabetes mellitus hasil dari oksigen dan nitrogen spesies reaktif berlebih (ROS / RNS) yang berasal dari angiotensin II<sup>7</sup>, oksidasi glukosa, dan AGEs, yang tidak dibersihkan oleh antioksidan (SOD, katalase, glutathione peroxidase). ROS / RNS meningkatkan VEGF dengan menstabilkan HIF-1 $\alpha$ .<sup>8</sup>

Daun salam (*Syzygium Polianthum*) merupakan salah satu tanaman obat populer yang digunakan di Indonesia selain daun kari (*Murraya Koenigii* dan

rim pang jahe (*Zingiber purpurea*). Analisis fitokimia daun salam memiliki beberapa sifat kimia terdiri dari karbohidrat, tannin, alkaloid, stereroid, triterpenoid dan flavonoid. Kandungan flavonoid tertinggi dari ketiga tanaman diatas terdapat pada daun salam dan merupakan ekstrak tanaman yang tidak menunjukkan sifat toksisitas terhadap sel vero.<sup>9</sup> Secara empiris, daun salam salah satunya dapat digunakan sebagai antidiabetikum melalui penghambatan *alpha glucosidase* (95%) dan antioksidan (87%).<sup>10</sup> Penelitian Hera Studiawan dan Mulya Budi santosa pada tahun 2005 membuktikan bahwa ekstrak etanolik daun salam dosis 2,62 mg/20 gr BB dan 5,24 mg/20 gr BB dapat menurunkan secara bermakna kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi aloksan. Glikosida flavonoid yang terkandung dalam daun tersebut bertindak sebagai penangkap radikal hidroksil sehingga dapat mencegah aksi diabetogenik dari aloksan.<sup>11</sup>

Beberapa terapi yang telah dikembangkan sebagai antidiabetik yang dapat menurunkan ekspresi VEGF, seperti *Morinda citrifolia L*, dan pada *Phaleria macrocarpa* dapat menurunkan hingga 25% ekspresi VEGF pada glomerulus melalui antioksidan yang terkandung didalamnya.<sup>12,13</sup> Inhibitor VEGF yang dikembangkan berfungsi menghambat sekresi VEGF yaitu: Iressa, Tarceva. Terapi yang berfungsi menarik VEGF: bivacizumab, ranibizumab dan pengabtaniab. Memblokir ikatan VEGF dan VEGFR: DC101, menghambat reseptor tyrosine kinase seperti pada obat sunitinib dan sorafenib.<sup>14</sup>

Diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovasuler yang berdampak signifikan terhadap morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup. Hal ini salah satunya disebabkan oleh overekspresi VEGF melalui beberapa mediator, dengan meningkatkan ROS. Efek ROS ini mendorong perlu dilakukan penelitian eksperimental antioksidan yang terkandung dalam daun salam untuk menurunkan ekspresi VEGF podosit glomerulus.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas maka dirumuskan permasalahan apakah ekspresi VEGF podosit glomerulus tikus *Sprague dawley* pada kelompok perlakuan lebih rendah di bandingkan pada kelompok kontrol.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan membuktikan pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan, ekspresi VEGF podosit glomerulus Tikus *Sprague dawley* diabetes melitus.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui rata-rata ekspresi VEGF podosit glomerulus pada tikus *Sprague dawley* diabetes melitus, yang diberi daun salam dengan dosis 150 mg/200grBB; 300 mg/200 grBB dan 450 mg/200 grBB.

2. Mengetahui perbedaan rata-rata ekspresi VEGF podosit glomerulus pada tikus *Sprague dawley* diabetes melitus, yang tidak diberi dan diberi daun salam dengan dosis 150 mg/200grBB; 300 mg/200 grBB dan 450 mg/200 grBB .

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi terhadap:

1. Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat bermanfaat sebagai pengobatan alternatif antioksidan yang berefek menghambat overekspresi VEGF podosit glomerulus pada diabetes melitus.

2. Masyarakat

Masyarakat dapat memanfaatkan daun salam (*Syzygium polyanthum*) selain sebagai penambah citarasa makanan, juga dapat dipergunakan sebagai alternatif pengobatan diabetes melitus mencegah terjadinya komplikasi mikrovaskuler.

3. Peneliti lain

Penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar acuan peneliti lain, terhadap manfaat daun salam (*Syzygium polyanthum*) pada diabetes melitus.

### 1.5. Orisinalitas Penelitian

Penelitian tentang manfaat daun salam ini orisinal, ditunjukkan dengan perbedaan yang dilakukan peneliti sebelumnya :

Tabel 1. Penelitian terkait pemanfaatan daun salam (*Syzygium polianthum*).

Peneliti	Judul	Metode	Dosis	Variabel Bebas	Variabel Terikat	Hasil
Lelono, RA & Tachibana, S.; Medical Sciences 13.2 (2013) : 103-110	Preeliminary Studies of Indonesian Eugenia Poliantha Leaf Extracts as Inhibitor of Key Enzymes for Type 2 Diabetes.	Eksperimental Tikus Wistar yang diinduksi alloxan 120 mg/Kg BB; 300 mg/Kg BB	Dosis bertingkat ekstrak metanol 100 mg/Kg BB; 200 mg/Kg BB; 300 mg/Kg BB	Ekstrak metanol daun salam	aktivitas alfa glukosidase dan kadar gula darah	Menurunkan kadar glukosa darah dan penghambatan aktifitas alfa glukosidase dengan dosis optimum ekstrak daun salam 100mg/Kg BB dalam 21 hari.
Kusuma Widdik; J Acupuncture Meridian Stud; 2011; 4 (1): 75-79	Biological Activity and Phytochemical Analysis of Three Indonesian Medicinal Plants, <i>Murraya koenigii</i> , <i>Syzygium polyanthum</i> and <i>Zingiber purpureum</i>	Ekperimental, ekstrak daun kari; daun salam dan rimpang jahe menggunakan ekstrak etanol 95%	Daun kering <i>M. koenigii</i> (679 g) & twigs (148g); buah matang <i>S. polyanthum</i> (87g); buah tidak matang (237g), <i>purpureum</i> R(1259)	Aktifitas antioksidan dan antimikroba		Aktifitas antioksidan ekstrak daun <i>M. koenigii</i> , buah <i>S. Polyanthum</i> dan <i>Z. purpureum</i> rhizoma lebih aktif dari lainnya 86-90 at ppm.

Studiawan S dan Santosa MH;Media kedokteran Hewan 2005,Vol.2 1 No.2	Uji aktifitas penurunan kadar gula darah ekstrak daun Eugenia Poliantha pada mencit yang diinduksi alloxan	Ekperimetal:mencit diinduksi alloxan	Ekstrak etanol 96% daun salam 2,62 mg/20 g BB, 5,24 mg/20 g BB	Kadar gula darah puasa	Kadar glukosa darah puasa pada mencit yang diberi yg diberi ekstrak daun salam	Pemberian ekstrak etanol pada dosis tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit yang diinduksi alloxan
Enqi Liu;Masatoshi Morimoto; Shuji Kitajima,dkk. Journal American Nephrology 18: 2094-2104, 2007	Increased Ekpression of vascular Endothelial Growth Factor in Kidney Leads to Progressive Impairment of glomerular Function	Ekperimetal Rabbit Transgenik heterozigot		Ekspresi VEGF	Ekspresi VEGF dalam 20 minggu,55 minggu	peningkatan ekspresi VEGF pada glomerulus menyebabkan hipertrofi glomerulus yang berhubungan dengan proteinuria
Murnah; Tesis magister biomedik Undip 2011	Pengaruh ekstrak etanol mengkudu terhadap diabetik nefropati pada tikus sprague dawley yang diinduksi STZ: kajian VEGF dan mikroalbuinuria	Eksperimental tikus sprague dawley yang diinduksi STZ	Ekstrak etanol 96% daun salam 100,200, 400 mg/kg BB	Ekspresi VEGF dan mikroalbuminuria	Ekspresi VEGF dan mikroalbuminuria dalam dua minggu	Penurunan ekspresi VEGF

Penelitian yang dilakukan yaitu pemberian ekstrak etanol daun salam terhadap ekspresi VEGF podosit glomerulus tikus *Sprague dawley* diabetes melitus dengan metode ekperimental. Dosis ekstrak daun salam yang digunakan yaitu 150 mg/200grBB, 300 mg/200 grBB dan 450 mg/200 grBB.

