

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

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

Secara global prevalensi diabetes mellitus di dunia meningkat sangat pesat dalam 2 dekade terakhir. World Health Organization (WHO) menyatakan pada tahun 2005 penderita diabetes melitus mencapai 217 juta jiwa dan diperkirakan pada tahun 2030 mencapai 366 juta jiwa. Para ahli juga memperkirakan bahwa kejadian diabetes akan meningkat sebesar 64% pada tahun 2025, adanya globalisasi dan perubahan gaya hidup (diet tinggi lemak dan aktivitas fisik rendah) menyebabkan peningkatan kejadian overweight dan obesitas.<sup>1</sup>

Diabetes Melitus merupakan kelompok sindrom metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia<sup>2</sup> penyakit kronis ini terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan insulin yang cukup, atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan.<sup>1</sup> Hiperglikemia, atau gula darah yang meningkat, merupakan efek umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan dari waktu ke waktu sehingga menyebabkan kerusakan jangka panjang dan disfungsi serius pada banyak sistem tubuh, khususnya saraf dan pembuluh darah.

TGF- $\beta$  memiliki efek terhadap proliferasi, hipertrofi, dan apoptosis pada sel ginjal.<sup>3</sup> Glomerulus merupakan situs pertama cedera ginjal awal, TGF- $\beta$  pada mRNAs ginjal spesifik juga menyebabkan perubahan ekspresi ECM. Peningkatan aktivitas TGF- $\beta$  oleh podosit menyebabkan tidak hanya

penebalan GBM tetapi juga apoptosis podosit. Podosit lebih sensitif terhadap peningkatan kadar TGF- $\beta$ , yang diproduksi dan dirangsang oleh sel mesangial hingga mencapai podosit melalui ultrafiltrasi glomerular.<sup>4</sup>

Perubahan patologik diabetes melitus melalui jalur protein kinase C (PKC). *Advanced glycation and products* (AGEs), *polyol pathway*, dan heksosamin yang menyebabkan produksi sitokin dan kenaikan *growth factor* seperti TGF- $\beta$  sebagai produk utama dari sel mesangial ginjal.<sup>5</sup> sel tubular proksimal, sel-sel mesangial dan podosit yang pada sel ginjal utama berpotensi terhadap pengembangan fibrosis dalam ginjal diabetes.<sup>6</sup>

Hilangnya permeabilitas selektif glomerulus yang terjadi dalam diabetes jangka panjang seiring dengan beberapa perubahan lain seperti peningkatan laju filtrasi glomerulus, glikasi protein, perluasan sel mesangial dan komponen membran basal glomerulus.<sup>2</sup> Kadar glukosa yang tinggi menyebabkan peningkatan pembentukan matriks protein. Glukosa tinggi dan paparan eksogen TGF- $\beta$ 1 menghambat proliferasi dan meningkatkan produksi matriks protein sel kultur. efek glukosa dihambat oleh penetrasi antibodi TGF- $\beta$ 1, jadi kadar glukosa tinggi menstimulasi peningkatan produksi kolagen oleh sel mesangial, dimediasi oleh aktivasi TGF- $\beta$ 1 sebagai autokrin. Matriks mesangial normal terutama terdiri dari kolagen IV dan VI, laminin, fibronektin, thrombospondin dan proteoglikan kondroitin sulfat.<sup>5,7,16,52</sup> Peningkatan aktivitas TGF- $\beta$  dapat menyebabkan apoptosis podosit.<sup>3</sup>

Dewasa ini, untuk mengatasi diabetes telah banyak dikembangkan produk-produk berbahan alami (*neutraceutical product*) yang sebagian telah dievaluasi secara alami dan terbukti efektif dalam kontrol diabetes. Salah satu tanaman yang diketahui memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah adalah ekstrak etanol *Syzygium polyanthum* W.

Tanaman *Syzygium polyantha* telah banyak dikenal oleh masyarakat Indonesia. Har melaporkan bahwa flavonoid pada daun salam sebagai salah satu kelompok senyawa fenolik yang memiliki sifat antioksidatif serta berperan dalam mencegah kerusakan sel dan komponen selularnya oleh radikal bebas reaktif.<sup>8</sup>

Menurut Wahyono pemberian ekstrak etanolik daun salam 30% dan 70% menunjukkan penurunan kadar gula darah berturut-turut menjadi 29,81 mg/dL sampai dengan 43,63 mg/dl dan 32,21 mg/dL sampai 43,64 mg/dL.<sup>9</sup> penelitian Widharna *et al*, Lelono, dan Perumal juga menunjukkan aktivitas antihiperlikemik pada daun salam yaitu dapat menurunkan glukosa darah.<sup>10,11,12</sup>

Penelitian ini menggunakan hewan coba yaitu tikus Spraque-Dawley diinduksi streptozotocin sehingga dapat mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$  langerhans pankreas. Streptozotocin bekerja dengan cara membentuk radikal bebas sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein dan *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel  $\beta$  langerhans pankreas. Hal ini di dahului oleh pembatasan pembentukan adenosin trifosfat pada mitokondria akibat

pembentukan radikal bebas, peningkatan enzim xanthine oxidase dan penghambatan siklus krebs.<sup>13</sup>

Penelitian ini bermaksud untuk menggali informasi tentang Ekstrak Etanol Daun Salam pada hiperglikemia maupun efeknya dalam menurunkan stress oksidatif dan meningkatkan imunomodulator dalam perbaikan fungsi ginjal melalui pengukuran *growth factor* TGF- $\beta$ .

Berdasarkan latar belakang tersebut, masih perlu dilakukan penelitian tentang ekstrak daun salam dengan model eksperimental pada tikus DM.

## **1.2. Perumusan Masalah**

Apakah pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam (EEDS) dengan dosis bertingkat dapat memperbaiki fungsi podosit glomerulus pada tikus *Sprague Dawley* DM ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh pemberian EEDS terhadap ekspresi TGF- $\beta$  podosit glomerulus pada tikus *Sprague-dawley* DM.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menganalisis perbedaan ekspresi TGF- $\beta$  pada tikus DM.
2. Membuktikan ekspresi TGF- $\beta$  sesudah pemberian EEDS pada tikus *Sprague-dawley* DM.

3. Membuktikan perbedaan dosis EEDS bertingkat terhadap ekspresi TGF- $\beta$  pada tikus *Sprague dawley* DM.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi ilmu pengetahuan: memberikan informasi untuk pengembangan IPTEK bidang kedokteran dan farmasi tentang manfaat daun salam sebagai obat alternatif fungsi ginjal dengan indikator ekspresi TGF- $\beta$  podosit glomerulus.
2. Bagi masyarakat: sebagai informasi tentang efek daun salam berdasarkan hasil penelitian terhadap ekspresi TGF- $\beta$ .
3. Bagi peneliti lain: memberikan tambahan kajian ilmiah sebagai dasar penelitian lebih lanjut terhadap diabetes.

#### 1.5. Orisinalitas Penelitian

Berikut ini adalah penelitian sebelumnya tentang daun salam.

**Tabel 1. Penelitian terkait efek Ekstrak Etanol Daun Salam untuk pengobatan DM.**

No	Peneliti dan Judul	Metode	Variabel		Hasil
			Bebas	Tergantung	
1	Har LW dan Ismail IS' Antioxidant activity, total phenolic and total Flavonoid of <i>Syzigium polyanthum</i> (wight) walp	Eksperimental HPLC-MS	Ekstrak metanol daun salam	Aktivitas antioksidan, total fenolik dan total flavonoid	Ekstrak etanol daun salam menunjukkan aktivitas antioksidan

	leaves; Int J.Med. Arom. Plants 2012, Vol 2				
2	Wahyono J dan Susanti: Aktivitas Hipoglemik Ekstrak Etanolik daun salam ( <i>Syzigium polyanthum wight Walp</i> ) dan pengaruhnya terhadap stimulasi Parasimpatik pada kelinci jantan yang di bebani glukosa	Eksperimental kelinci dibebani dengan glukosa	Ekstrak etanol Daun salam 30%, 70% dan 90%	Kadar glukosa darah	Ekstrak etanol 30% dan 70% memberikan efek penurunan gula darah. Sedangkan ekstrak etanol 90% tidak memberikan pengaruh
3	Widharna <i>et all</i> : Antidiabetic propoerties of <i>Andrographis Peniculata Nees and Eugenia Polyantha Wight Leaves</i> in Wistar Rats by oral glucose tolerance Test The Journal of Indonesian Medical Plants Vol 3, No 2, Des 2010	Eksperimental, tikus di bebani oral glukosa kemudian diberi EEDS dan EEAP	Ekstrak Etanol Daun Salam dan Ekstrak Etanol <i>Andrograph is peniculata</i>	Kadar glukosa darah	Ekstrak Etanol Daun Salam memberikan efek penurunan glukosa darah
	Perumal S, et al, Potential Antiradical Activity and citotoxycity Assesment of <i>Zizipus mauritiana</i> and <i>Syzygium</i>	Eksperimental	Ekstrak <i>Zizipus mauritiana</i> dan ekstrak daun <i>Syzygium polyanthum</i>	Total fenolik, flavonoid dan aktivitas antioksid an	Ekstrak daun <i>Syzygium polyanthum</i> mengandung total fenolik 333,75±1,92 GAEG-1 dan flavonoid 65,2±1,83mgCE

	<i>polyanthum</i> , Int J Pharmacol, 8(6): 535-541, 2012				g-1. Ekstrak daun <i>Syzygium polyanthum</i> mempunyai aktivitas antioksidan
5	Lelono, Raden Arthur Ario; Tachibana, Sanro : Preliminary Studies of Indonesian <i>Eugenia polyantha</i> Leaf Extracts as Inhibitors of Key Enzymes for Type 2 Diabetes. Journal of Medical Sciences 13.2 (2013): 103-110	Eksperimental, 30 ekor tikus, dibagi menjadi 6 kelompok A: kadar glukosa darah pada hewan uji EMDS di saring secara in vitro	Ekstrak Metanol Daun Salam	Kadar glukosa darah	EMDS menunjukkan potensi aktivitas antidiabetes melalui penghambatan $\alpha$ -glucosidase (95%) dan menurunkan kadar glukosa darah selama 21 hari.

Orisinalitas dari penelitian ini adalah belum ada penelitian sebelumnya, dengan variabel bebas EEDS dan variabel tergantung ekspresi TGF- $\beta$  podosit glomerulus pada tikus diabetes mellitus.

Penelitian terdahulu lebih banyak mengacu pada ekstrak etanol daun salam dalam menurunkan gula darah, sedangkan penelitian ini lebih pada aspek penurunan ekspresi TGF- $\beta$  glomerulus pada tikus *Sprague Dawley* DM.