

**Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam  
Untuk Menurunkan Ekspresi Fibronektin Mesangial  
Tikus *Sprague Dawley* DM**

*Extracts eathanol of Syzygium Polyanthum to decreases mesangial  
fibronectin exspression Sprague Dawley with DM*



**Tesis**

**Disusun untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat S-2**

Nunung Hasanah  
22010112410039

**Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro  
2014**

## TESIS

### **Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam Untuk Menurunkan Ekspresi Fibronektin Mesangial Tikus *Sprague dawley* Diabetes Melitus**

Disusun oleh :  
Nunung Hasanah  
22010112410039

Menyetujui

Pembimbing I



Prof. Dr.dr. Winarto, DMM,Sp.MK,Sp.M(K)  
NIP. 194906171978021001

Pembimbing II



Prof. Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM. M.Kes  
NIP. 195905271986032001

Mengetahui

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



Prof. Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM. M.Kes  
NIP. 195905271986032001



## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya orang lain di dalamnya yang pernah diajukan untuk mendapat gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari penerbit maupun yang belum/tidak diterbitkan dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Agustus 2014

Penulis

## **RIWAYAT HIDUP**

### **A. Identitas**

Nama : Nunung Hasanah  
Tempat/Tanggal Lahir : Batang, 8 Agustus 1981  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Perempuan

### **B. Riwayat Pendidikan**

1. SD Negeri Proyonanggan 6 Batang lulus tahun 1993
2. SMP Negeri 2 Batang lulus tahun 1997
3. SPK Depkes RI Pekalongan lulus tahun 2000
4. Jurusan Keperawatan Politekkes Negeri Semarang lulus tahun 2003
5. Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro lulus tahun 2009
6. Program Magister Ilmu Biomedik Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro lulus tahun 2014

### **C. Riwayat Pekerjaan**

Staf Nurse Al Ansar Hospital Saudi Arabia (2005-2008)  
Staf Pengajar P Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Pekalongan(2009- sekarang)

#### **D. Riwayat keluarga**

1. Nama Orang Tua : Moch. Kurdi / Sri'ati
2. Nama Suami : Heru Wibowo
3. Nama Anak : Aisyah Azzalia Zuhair  
M. Abdurauf Syaddad  
M. Abdurahman Zahid

## **KATA PENGANTAR**

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah Subhanahu Wata'ala atas nikmat dan kenikmatan dan kemudahan yang diberi sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul "**Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam Untuk Menurunkan Ekspresi Fibronektin Mesangial Tikus *Sprague Dawley* DM.** Karya ini diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan mencapai gelar Magister pada Program Pascasarjana Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Karya ini terselesaikan berkat bimbingan dan bantuan **Prof. Dr. dr. Winarto, DMM, Sp. MK.M(K)** selaku pembimbing pertama dan **Prof. Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes** selaku pembimbing kedua. Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tinggi dan tidak akan pernah cukup untuk membalas budi yang telah beliau berdua berikan. Dengan karya ini semoga kebijaksanaan, keuletan dan kesabaran menjadi warisan dari beliau untuk penulis.

Perkenankan dalam kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Sudharto P. Hadi, MES, Ph.d. Rektor Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan pendidikan di Universitas Diponegoro Semarang.
2. dr. Endang Ambarwati Sp. KFR(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan pendidikan Pasca Sarjana Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro Semarang.

3. Prof. Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan pendidikan Pasca Sarjana Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro Semarang.
4. Seluruh tim penguji Prof. Dr.dr. Winarto, DMM, Sp. MK.M(K); Prof. Dr.dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes;. Dr. Indranila Kustarini, Sp. PK (K); Dr. dr. RA. Kisdjamiatun, RMD yang telah memberi masukan kepada kami sehingga tesis ini lebih baik.
5. Seluruh staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro yang telah dengan sabar dan bijaksana mendidik kami sehingga kami dapat menyelesaikan program pendidikan ini.
6. LLPT IV dan PA FK. UGM yang telah memfasilitasi kelompok kami selama penelitian .
7. dr. didik Setya Heriyanto dan dr. Nur Hidayah yang meluangkan waktu untuk membacakan preperat kami.
8. Mba Nata, bang Dul dan Mba Fika, terima kasih semua bantuannya selama kami menuntut ilmu.
9. Ketua dan segenap civitas akademika Universitas Pekalongan yang telah memberikan kesempatan, bantuan dan semangat kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan program pendidikan ini.
10. Suami, anak-anakku tercinta atas kesabaran dan keikhlasan untuk umi serta keluarga besarku. .



11. Rekan- rekan seperjuangan Magister Ilmu Biomedik 2012
12. Semua pihak yang tidak dapat peneliti sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan dalam penyusunan tesis ini.

Penulis menyadari tesis ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharap kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini. Impian terbesar adalah semoga penelitian ini memberi manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya Ilmu Biomedik. atas segala kekurangan dan kesalahan selama belajar, dengan tulus hati kami mohon maaf yang sebesar-besarnya. Semoga karya kecil ini memberikan sumbangsih ilmu dalam bidang media dan Allah selalu memberkahi dan merahmati kita semua.

Semarang, Agustus 2014

Penulis

## **DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL	.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	.....	ii
LEMBAR KEASLIAAN	.....	iii
PENELITIAN		
LEMBAR RIWAYAT HIDUP	.....	iv
KATA PENGANTAR	.....	v
DAFTAR ISI	.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	.....	vii
DAFTAR GAMBAR	.....	viii
DAFTAR TABEL	.....	ix
ABSTRAK	.....	x
BAB I	PENDAHULUAN	
	1.1. Latar Belakang.....	1
	1.2. Perumusan Masalah.....	4
	1.3. Orisinalitas Penelitian.....	4
	1.4. Tujuan Penelitian.....	5
	1.5. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	
	2.1. Fibronektin pada DM.....	7
	2.1. Faktor yang berkontribusi terhadap Ekspansi Fibronektin ...	8
	2.1.1. Peningkatan Faktor Pertumbuhan .....	9
	2.1.2. Aktivasi Protein Kinase C .....	10
	2.1.3. Aktivitas Sitokin (Renin,Angiotensin) .....	11

	2.1.4. Peningkatan pembentukan AGEs .....	11
	2.1.5. Peningkatan Aldose Reduktae ,.....	12
	2.1.4. Pembentukan ROS.....	12
	2.1.7. Perubahan metabolisme Proteoglikan Gromerulus.	12
	2.2. Tanaman obat lain .....	12
	2.3. Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum (Wight.) Walp.</i> )	13
	2.3.1. Morfologi.....	13
	2.3.2. Taxonomy.....	13
	2.3.3. Manfaat.....	14
	2.3.4. Kandungan Kimiawi.....	14
	2.4. Induksi Streptozotocin.....	16
<b>BAB III</b>	<b>KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>	
	1.1. Kerangka Teori.....	22
	1.2. Kerangka Konsep.....	23
	1.3. Hipotesis.....	23
<b>BAB IV</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN</b>	
	4.1. Disain Penelitian.....	24
	4.2. Populasi dan Sampel .....	24
	4.2.1. Populasi.....	24
	4.2.2. Sampel dan Besar Sampel.....	26
	4.2.3. Kriteria Sampel.....	26

4.3. Variabel Penelitian.....	27
4.4. Definisi Operasional Variabel.....	27
4.5. Teknik Pengumpulan Data	
4.5.1. Aklimatisasi.....	29
4.5.2. Randomisasi.....	29
4.6. Pengolahan dan Analisa Data .....	29
4.7. Alat dan Bahan.....	29
4.7.1 Alat .....	30
4.2.7. Bahan .....	30
4.8. Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
4.9. Alur Penelitian.....	31
4.10. Ethical Clearance.....	32
<b>BAB V</b>	
<b>HASIL PENELITIAN</b>	
5.1. Hasil Uji Pendahuluan .....	33
5.1.1. Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam .....	34
5.1.2. Karakteristik GDS,Pre EEDS dan Post EEDS awal.....	35
5.2. Hasil Penelitian .....	37
5.2.1. Karakteristik BB, GDS dan HbA1c Pre-EEDS.....	38
5.2.2. Karakteristik BB, GDS dan HbA1c Post-EEDS.....	38
5.3. Perbandingan GDS Pre-EEDS dan Post-EEDS pada penelitian akhir.....	40
5.4. Uji statistik reliabilitas terhadap Allred score ekspresi Fibronektin Mesangial glomerulus pembaca satu dan	40

	dua.....	
	5.5. Distribusi Allred score ekspresi Fibronektin Mesangial glomerulus hewan uji berdasarkan dosis pemberian EEDS.....	41
<b>BAB VI</b>	<b>PEMBAHASAN</b>	
	6.1. Pengaruh Pemberian EEDS terhadap GDS.....	42
	6.2. Pengaruh pemberian EEDS terhadap ekspresi fibronektin mesangial glomerulus ginjal.....	44
	6.3. Keterbatasan penelitian.....	46
<b>BAB VII</b>	<b>SIMPULAN DAN SARAN</b>	47
	7.1 Simpulan.....	47
	7.2 Saran.....	47
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	

## DAFTAR SINGKATAN

DM	: <i>diabetes melitus</i>
WHO	: <i>World Health Organisation</i>
PKC	: <i>protein kinase c</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
AGEs	: <i>advanced glycosylation end products</i>
EEDS	: <i>ekstrak etanol daun salam</i>
PAS	: <i>Periodic Acid Schiff</i>
TGF- $\beta$	: <i>transforming growth factor-<math>\beta</math></i>
IGF	: <i>Insulin growth factor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial growth factor</i>
MMP	: <i>Metalloproteinase</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor MMPs</i>
EGF	: <i>Epidermal growth factor</i>
DAG	: <i>Dialgliserol</i>
GH	: <i>growth factor</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>nuclear factor -<math>\kappa</math>b</i>
NADPH	: <i>nicotinamide adenin dinucleotide phospatase</i>
STZ	: <i>streptozotocin</i>
GDS	: <i>gula darah sewaktu</i>
DPPH	: <i>difenilpikril hidrasil</i>
CMC	: <i>carboxyl methyl cellulose natrium</i>
SD	: <i>standar deviasi</i>

HbA1c : *haemoglobin a1c*

## **DAFTAR GAMBAR**

Nomor Gambar	Judul Gambar	i
1	Akibat hiperglikemi pada jaringan tubuh	9
2	Peningkatan aldose reduktase	12
3	Struktur kimia streptozotocin	17
4	Mekanisme induksi kerusakan sel $\beta$ pankreas	19
5	Bagan Kerangka Teori	21
6	Bagan Kerangka Konsep Penelitian	22
7	Disain penelitian post test only control group	24
8	Bagan Alur Penelitian	31
9	Imunohistokimia fibronektin	45



## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Orisinalitas Penelitian	4
Tabel 2	Definisi Operasional Variabel	26
Tabel 3	Karakteristik GDS Uji Pendahuluan	33
Tabel 4	Hasil Uji Fitokimia	34
Tabel 5	Karakteristik GDS Pre EEDS dan Post EEDS	36
Tabel 8	Perbandingan GDS Pre EEDS & Post EEDS Uji Pendahuluan	37
Tabel 9	Karakteristik BB,GDS Pre EEDS	38
Tabel 10	Karakteristik BB,GDS, HBAIc Post EEDS	39
Tabel 11	Perbandingan GDS Pre EEDS & Post EEDS Hasil Penelitian	40
Tabel 12	Skor Fibronektin hewan uji	41

Nunung Hasanah  
22010112410039

Aethanol Extract of *Syzygium Polyanthum* To Decreases Mesangial Fibronectin Expression Sprague Dawley Rat with DM

ABSTRACT

**Background:** Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease characterized with blood glucose levels higher than normal. Hyperglycemia increases the synthesis process or decrease the degradation of extra cellular matrix such as fibronectin. The accumulation of fibronectin causes an effect on glomerular mesangial expansion and fibrosis as a sign of diabetic complications. *Syzygium Polianthum* extract is an antioxidant that might be used to prevent an increase in fibronectin in the kidneys. The purpose of this research was to decrease the expression of fibronectin in the kidneys.

**Methods:** This study used "Randomized Post-test only control group design" on 20 Sprague-Dawley male rats. The study group was divided into four treatment groups, i.e. 3 intervention groups with EEDS dose of 150mg / grBB, 300mg / grBB, and 450mg / grBB treated on 15 days after the induction of streptozotocin, and one control group. Fibronectin expression in glomerular mesangial was assessed by Allred scores based on the immunohistochemical way. The statistical calculations were performed using Kruskal-Wallis test followed Mann-Whitney test.

**Results :** the statistical analyses showed the average Allred score of fibronectin expression in glomerular mesangial fibronectin in the control group scores were  $5.6 \pm 0.89$ , dose group-1:  $6 \pm 1$ , dose group-2:  $5.25 \pm 0.95$  and dose group-3 :  $5.75 \pm 0.95$ . The Kruskal-Wallis statistical test showed that there was no difference of Fibronectin scores between each study group ( $p = 0.79$ ,  $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** There is no difference in glomerular mesangial fibronectin expression in the treatment group with the control group.

Keywords: Expression of glomerular fibronectin, EEDS, diabetes mellitus.

Nunung Hasanah  
22010112410039

**Pemberian Ekstrak Etanol Daun Salam  
Untuk Menurunkan Ekspresi Fibronektin Mesangial Glomerulus  
Tikus *Sprague dawley* DM**

**ABSTRAK**

**Latar belakang :** *Diabetes Mellitus* (DM) merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah melebihi normal. hiperglikemia menyebabkan peningkatan sintesa maupun penurunan degradasi matrik ekstra seluler seperti fibronektin. Penumpukan fibronektin berakibat terhadap ekspansi pada glomerular mesangial dan fibrosis yang merupakan tanda komplikasi dari DM. Ekstrak daun salam merupakan antioksidan yang dapat digunakan untuk mencegah terjadinya peningkatan fibronektin pada ginjal. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan apakah EEDS dapat menurunkan ekspresi fibronektin pada ginjal .

**Metode :** Penelitian menggunakan desain “*Randomized Post test only control group design*”, pada 20 ekor tikus *Sprague dawley* jantan. Kelompok penelitian dibagi menjadi empat yaitu 3 kelompok perlakuan dengan dosis EEDS 150mg/grBB, 300mg/grBB, dan 450mg/grBB selama 15 hari pasca induksi *streptozotocin*. Ekspresi fibronektin mesangial glomerulus dinilai dengan allred score dari preparat secara imunohistokimia. Metode perhitungan statistik menggunakan uji *Kruskall-Wallis* dilanjutkan *Mann-Whitney*.

**Hasil :** Menunjukkan hasil rerata allred score ekspresi fibronektin mesangial glomerulus pada rata-rata skor Fibronektin kelompok kontrol adalah  $5,6 \pm 0,89$  , kelompok dosis 1 :  $6 \pm 1$ , kelompok dosis 2 :  $5,25 \pm 0,95$  dan kelompok dosis 3:  $5,75 \pm 0,95$  . Hasil uji statistik *Kruskall-Wallis* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna skor Fibronektin diantara masing-masing kelompok penelitian ( $p=0.79$ ).

**Kesimpulan :** Tidak terbukti bahwa EEDS dapat menurunkan secara bermakna pada ekspresi fibronektin mesangial glomerulus pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol

**Kata kunci:** Ekspresi fibronektin glomerulus, EEDS, diabetes melitus.