

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes Melitus (DM) telah menyerang 10,5% atau 537 juta jiwa (20-79 tahun) diseluruh dunia berdasarkan laporan *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021. Diperkirakan pada tahun 2030 akan meningkat 11,3% atau 643 juta jiwa dan menjadi 12,2 % atau 783 juta jiwa pada tahun 2045. Prevalensi diabetes secara nasional berada diatas prevalensi secara global yaitu sebesar 10,6% yang menempatkan Indonesia di peringkat kelima dibawah Tiongkok (10,9%) yang berada di peringkat pertama sebagai pengidap diabetes melitus terbanyak di dunia pada tahun 2021. Penyebab diabetes melitus yaitu adanya gangguan metabolisme pada organ pankreas, yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemia. Kondisi ini disebabkan oleh penurunan produksi hormon insulin dari pankreas. Hormon insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh pankreas yang berfungsi untuk mengatur kadar gula darah (glukosa) dalam tubuh, sehingga jika terjadi ketidakseimbangan atau kekurangan insulin dapat menyebabkan masalah kesehatan seperti diabetes (Saputri *et al.*, 2016).

Pada saat ini penyakit diabetes melitus dapat diobati dengan terapi insulin dan terapi Obat Hipoglikemik Oral (OHO). Insulin dikelompokkan berdasarkan lama kerjanya seperti insulin kerja cepat/pendek (*short-acting*), insulin kerja menengah (*intermediate-acting*), insulin kerja campuran (*premixed*), dan insulin kerja panjang (*long-acting*). Sedangkan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) yang umum ada di Indonesia seperti golongan *sulfonilurea*, *glinid*, *biguanid*, *thiazolidione/glitazon*, penghambat  $\alpha$ -*glukosidase*, dan kombinasi. Kedua terapi konvesional tersebut dapat digunakan secara tunggal atau dikombinasikan, artinya penggunaan insulin dapat dikombinasikan dengan OHO jika kadar glukosa darah tetap tidak terkontrol ( $\text{HbA1c} >9\%$ ) (Soelistijo Adi S *et al.*, 2021). Meskipun

pengobatan terapi insulin dan terapi OHO memberikan hasil positif, terapi pengobatan ini dapat menimbulkan efek samping negatif seperti penambahan berat badan, kembung, pusing, mual, muntah, dan diare (Ojo *et al.*, 2023).

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati, salah satunya tanaman herbal sebanyak 56% yang sangat kaya dan melimpah. Sumber daya alamnya dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan berbagai jenis senyawa kimia dengan jumlah dan jenis yang beragam (Nurrachmawati, 2017). Pemanfaatan rempah sebagai pengobatan herbal semakin berkembang karena ketersediaannya yang mudah ditemukan dan harganya yang relatif terjangkau sebagai bahan baku pembuatan obat herbal. Salah satu jenis rempah yang melimpah di Indonesia adalah daun salam. Daun salam (*Syzygium Polyanthum*) secara tradisional umumnya digunakan sebagai bumbu pelengkap masakan Indonesia. Fenol sederhana, seskuitterpenoid, asam fenolik, saponin, lakton, karbohidrat, dan lipid membentuk konsentrasi minyak atsiri 0,2% dari daun salam (*Syzygium polyanthum*). Umumnya minyak atsiri memiliki sifat sebagai analgesik dan antimikroba. Tanaman daun salam (*Syzygium polyanthum*) juga mengandung tanin dan flavonoid yang mempunyai efek antimikroba dan antiinflamasi. Kandungan lainnya termasuk riboflavin, tiamin, niasin, asam folat, vitamin A, vitamin C, vitamin B6, vitamin B12, dan vitamin E. Mineral seperti magnesium, selenium, natrium, kalsium, zat besi, seng, kalium, dan fosfor juga ditemukan dalam daun salam (Harisamah & Chusniyatun, 2016).

Berdasarkan analisis fitokimia, daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki kandungan senyawa yang bermanfaat dalam mengobati diabetes melitus yaitu flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol yang terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah. Hal tersebut diperkuat dengan adanya penelitian secara *in vitro* yang dilakukan oleh Elya *et al* (2015) bahwa ekstrak etanol 70% daun salam pada konsentrasi 19,06  $\mu$ g/ml dengan menggunakan metode refluks terbukti dapat menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase.

Flavonoid mempunyai keterbatasan larut dalam air, tetapi dapat larut dalam pelarut organik seperti etanol, metanol, dan aseton. Flavonoid stabil pada lingkungan asam, namun sensitif terhadap cahaya, panas, dan oksigen serta memiliki bioavailabilitas di dalam darah rendah, artinya hanya sebagian kecil dari flavonoid yang diserap oleh tubuh setelah konsumsi (Pubchem). Senyawa ini memiliki bioavailabilitas rendah, permeabilitas yang tinggi namun kelarutannya rendah dalam air (Setiwardhani F, 2015). Dengan pemilihan rute pemberian obat oral, diperlukan sistem pemberian obat yang stabil untuk memaksimalkan efek biologisnya. Masalah ini dapat diatasi dengan membuat sistem pemberian obat baru, yang juga dikenal sebagai *Novel Drug Delivery System* (NDDS) dengan merancang formula yang tepat (Setiwardhani F, 2015).

Pengembangan formula dengan sistem penghantaran obat baru melalui teknologi nanopartikel pada sediaan oral untuk pengobatan diabetes melitus telah menarik perhatian dalam bidang farmasi dan telah dibuktikan melalui beberapa penelitian. Diketahui bahwa sistem berukuran nano memiliki potensi besar dalam meningkatkan efektivitas pengobatan terapi diabetes melitus. Nanopartikel merupakan partikel yang memiliki ukuran dalam skala nanometer antara 10-1000 nm. Menurut Jafar *et al* (2024) nanopartikel digunakan dalam pengobatan sebagai sistem penghantaran obat karena memiliki kapasitas untuk mendistribusikan obat secara efektif, lebih tepat, dan dengan efek samping yang lebih sedikit pada jaringan sehat.

Dalam hal penghantaran obat, nanopartikel memiliki beberapa keunggulan yaitu dapat menjaga stabilitas obat, kemampuan untuk mengontrol pelepasan obat, mampu menembus ruang antar sel yang hanya bisa dicapai oleh partikel berukuran koloidal, serta daya tembus tinggi pada dinding sel, baik melalui mekanisme difusi maupun opsonifikasi. Selain itu, nanopartikel memiliki fleksibilitas untuk dikombinasikan dengan berbagai teknologi lain, sehingga memberikan peluang besar untuk pengembangan di berbagai keperluan dan target (Toma *et al.*, 2024).

Nanofitosom merupakan kompleks yang terbentuk dari interaksi antara fitokonstituen dan fosfolipid, yang memiliki struktur serupa dengan membran sel. Fosfolipid ini terdiri dari kepala yang bersifat polar dan ekor yang bersifat nonpolar. Fitokonstituen akan berikatan dengan bagian kepala fosfolipid. Salah satu jenis fosfolipid yang umum digunakan dalam pembuatan fitosom adalah fosfatidilkolin. Nanofitosom dirancang untuk meningkatkan sifat-sifat flavonoid, seperti kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas, sehingga dapat lebih efektif dalam pengobatan diabetes melitus. Dengan menggunakan teknologi nanopartikel, nanofitosom dapat meningkatkan penyerapan seluler dan memberikan pelepasan yang lebih terarah, yang berpotensi meningkatkan efektivitasnya dalam pengobatan diabetes melitus dibandingkan dengan flavonoid bebas (Husni & Puspitaningrum, 2017).

Berdasarkan bioavailabilitas dan sifat fisikokimia flavonoid yang rendah, maka dari itu diperlukan sistem penghantaran obat secara oral yang stabil untuk mengoptimalkan efek biologis dari flavonoid. Nanofitosom dalam sediaan oral yang mengandung ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki karakteristik yang sangat baik untuk penghantaran obat diabetes melitus, dengan menggunakan bahan-bahan seperti ekstrak daun salam, etanol 96% teknis, Plantacare®, dan *soyalechitin*. Penambahan Plantacare® dapat meningkatkan stabilitas nanofitosom karena dalam Plantacare® terdapat adanya interaksi antara Plantacare® dan fosfatidilkolin yang menyebabkan struktur nanofitosom menjadi lebih rigid, sementara penambahan *soyalechitin* (fosfatidilkolin) akan berpengaruh pada efisiensi penyerapan (Husni & Puspitaningrum, 2017).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung senyawa kuersetin?
2. Apakah ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat diformulasikan dalam bentuk nanofitosom menggunakan fosfatidilkolin

(Phospholipon®90G) dan surfaktan (Plantacare®1200) sebagai agen penstabil?

3. Apakah nanofitosom daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki karakterisasi yang baik meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan morfologi?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengidentifikasi senyawa kuersetin dalam ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*).
2. Untuk memformulasikan ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dalam bentuk nanofitosom menggunakan fosfatidilkolin (Phospholipon®90G) dan surfaktan (Plantacare®1200) sebagai agen penstabil.
3. Untuk mengkarakterisasi nanofitosom daun salam (*Syzygium polyanthum*) terdiri dari karakterisasi yang baik meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan morfologi.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung senyawa kuersetin.
2. Ekstrak daun salam dapat diformulasikan nanofitosom menggunakan fosfatidilkolin (Phospholipon®90G) dan surfaktan (Plantacare®1200) sebagai agen penstabil.
3. Nanofitosom ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki karakterisasi yang baik meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan morfologi.

### **1.5 Kerangka Berpikir**

1. Senyawa metabolit yang berkhasiat sebagai antidiabetes pada kandungan ekstrak daun salam adalah kuersetin (Brachmachri, 2011 & Silalahi *et al.*, 2017).
2. Formula nanofitosom ekstrak terpurifikasi kulit rambutan menunjukkan adanya interaksi antara ekstrak terpurifikasi, lecitin, dan Plantacare®1200 melalui ikatan hidrogen (Ocha TR, 2021).

3. Formulasi nanofitosom serbuk liofilisasi teh hitam memiliki ukuran partikel (52,1-101,9 nm), indeks polidispersitas (0,309-0,404), potensial zeta dan bentuk yang speris (Husni & Puspitaningrum, 2017).