

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes adalah penyakit metabolik jangka panjang yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah. Jika tidak dikendalikan dengan baik, kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh, seperti jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan sistem saraf. Tipe yang paling sering ditemukan adalah diabetes tipe 2, yang umumnya menyerang individu dewasa. Penyakit ini terjadi ketika tubuh tidak lagi merespons insulin secara efektif atau tidak memproduksi insulin dalam jumlah yang memadai (WHO, 2024). Pada tahun 2021, diabetes menyebabkan kematian langsung sebanyak 1,6 juta orang, dengan 47% dari total kematian akibat diabetes terjadi pada individu yang berusia di bawah 70 tahun. Sementara itu, pada tahun 2022, sekitar 14% dari populasi dewasa berusia 18 tahun ke atas menderita diabetes, angka yang menunjukkan peningkatan signifikan dibandingkan dengan 7% pada tahun 1990 (WHO, 2024). Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF), terdapat 537 juta orang dewasa berusia antara 20 hingga 79 tahun yang hidup dengan diabetes, yang setara dengan 10,5% dari total populasi. Ini berarti, sekitar 1 dari 10 orang dewasa menderita diabetes. Angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan mencapai 783 juta (12,2%) pada tahun 2045 (IDF, 2021).

Prevalensi diabetes melitus di Indonesia menurut laporan nasional Riskesdas 2018 pada penduduk untuk kategori semua usia sebanyak 1,5% dan pada kategori usia >15 tahun sebanyak 2,0%. Kemudian, berdasarkan pemeriksaan gula darah prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebanyak 8,5% (Riskesdas, 2018). Hasil Riskesdas 2013 yang dirilis oleh Pusat Data dan Informasi Kesehatan, Persentase penderita diabetes melitus pada populasi berusia 15 tahun ke atas tercatat sebesar 6,9%, dengan peningkatan sebesar 2% pada tahun 2018 (Indrahadi *et al.*, 2021).

Penderita diabetes melitus umumnya menggunakan obat-obatan untuk membantu mengendalikan kadar gula darah. Obat antidiabetes ini meliputi suntikan insulin dan obat-obatan yang dikonsumsi secara oral. Beberapa contoh obat yang digunakan untuk mengobati diabetes melitus antara lain metformin, sulfonilurea, dan inhibitor kotransporter glukosa natrium tipe 2 (SGLT-2). Beberapa efek samping yang dapat muncul akibat pengobatan diabetes, baik dengan obat oral maupun insulin, meliputi risiko hipoglikemia (penurunan kadar gula darah yang berlebihan) dan hiperglikemia (peningkatan kadar gula darah yang berlebihan), yang dapat membahayakan pasien, rasa nyeri, reaksi pada area suntikan, serta infeksi pada tempat suntikan (Li *et al.*, 2022). Menurut penelitian (Sihotang *et al.*, 2018) Penggunaan sulfonilurea jangka pendek, seperti gliklazid dan glipizid, diketahui memiliki risiko hipoglikemia yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat antidiabetes oral lainnya, seperti penghambat DPP-IV. Hipoglikemia pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang juga menderita penyakit ginjal kronis (PGK) dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi kardiovaskular. Sebaliknya, penggunaan pioglitazon dan sitagliptin dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat jika dibandingkan dengan sulfonilurea jangka pendek dan penghambat SGLT-2. Penurunan fungsi ginjal yang terus-menerus pada pasien DMT2 dengan PGK dapat menyebabkan gagal ginjal stadium akhir, yang memerlukan tindakan hemodialisis. Oleh karena itu, sistem penghantaran obat konvensional masih menghadapi berbagai kendala, seperti dosis yang tidak tepat dan/atau kurang efektif, serta spesifisitas yang terbatas terhadap target, yang dapat menimbulkan efek samping merugikan pada organ atau jaringan lain (Souto *et al.*, 2019).

Di Indonesia, pengobatan tradisional telah diterapkan sejak zaman dahulu, karena keberagaman tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai obat alami di negara ini (Puspita *et al.*, 2024). Salah satu tanaman yang hingga saat ini masih jarang dimanfaatkan, meskipun memiliki berbagai manfaat yang sangat beragam, adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*) (Warta *et al.*,

2016). Tanaman ini telah dikenal luas oleh masyarakat dan biasanya dimanfaatkan sebagai bumbu dapur atau rempah penyedap, karena memiliki aroma khas yang dapat memperkaya rasa masakan (Warta *et al.*, 2016). Daun salam mengandung berbagai senyawa aktif, di antaranya tannin, flavonoid, minyak atsiri, sitral, eugenol, triterpenoid, steroid, saponin, serta beberapa jenis vitamin, seperti vitamin C, vitamin A, thiamin, riboflavin, dan vitamin B12 (Alwie *et al.*, 2021a). Ekstrak etanol dari daun salam mengandung senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai agen antidiabetes, dengan cara menghambat proses reabsorpsi glukosa di ginjal dan meningkatkan kelarutan glukosa dalam darah, sehingga mempermudah pengeluarannya melalui urin (Emelda & Astriani, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh (Novitasari *et al.*, 2017), Penelitian menunjukkan bahwa daun salam memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada penderita Diabetes Mellitus. Rata-rata kadar glukosa darah berkurang dari 327,75 mg/dL menjadi 279,68 mg/dL. Diduga, kandungan flavonoid dalam daun salam merupakan faktor utama yang berperan dalam penurunan tersebut. Daun salam mengandung senyawa kimia seperti flavonoid jenis kuersetin dan tanin, yang berfungsi sebagai agen hipoglikemik (Widiastuti *et al.*, 2023). Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki bioavailabilitas yang rendah, sehingga mengurangi efektivitas senyawa aktifnya dalam menjalankan fungsi antidiabetes secara optimal (Afifah *et al.*, 2021).

Teknologi nanopartikel merupakan sistem penghantaran obat terbaru yang mengubah suatu senyawa menjadi partikel berukuran nanometer, dengan kisaran ukuran antara 10 hingga 1000 nm. Proses ini menghasilkan partikel yang lebih kecil, sehingga memiliki rasio luas permukaan terhadap volume yang lebih besar dibandingkan dengan partikel sejenis yang berukuran lebih besar (Jafar *et al.*, 2022). Nanopartikel dianggap sebagai sistem penghantaran obat yang lebih efisien karena kemampuannya untuk mengontrol ukuran partikel serta memodifikasi sifat-sifat dasar seperti kelarutan, difusivitas, dan penyerapan (Setiawan *et al.*, 2020). Pada penelitian (Jafar *et al.*, 2024)

dilakukan pengembangan sistem penghantaran *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) untuk tretinoin. Tretinoin memiliki sifat lipofilik yang sangat tinggi (log P 6,3), yang membuatnya sulit untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan konvensional dan dapat menghambat proses penetrasi ke dalam kulit. Penggunaan tretinoin pada kulit juga berpotensi menyebabkan iritasi. Nanoteknologi dalam bentuk sistem NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) terbukti efektif dalam mengatasi tantangan formulasi dan penetrasi tretinoin secara topical. Karakterisasi sistem NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) untuk tretinoin selama 30 hari menunjukkan hasil yang positif, dengan ukuran partikel yang kurang dari 600 nm, indeks polidispersitas kurang dari 0,5, dan potensial zeta sekitar -19 mV. Efisiensi penyerapan obat mencapai lebih dari 80%, dan morfologi partikel menunjukkan bentuk sferis (bulat). Sistem NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) ini dapat menjadi pilihan alternatif dalam penghantaran obat topikal tretinoin, dengan manfaat seperti hidrasi kulit yang maksimal, sifat oklusi, dan peningkatan bioavailabilitas.

Fitosom merupakan jenis sistem pengiriman *nanocarrier* vesikular yang memiliki struktur mirip dengan liposom, di mana phyto-constituent yang terenkapsulasi membentuk kompleks molekuler melalui ikatan hidrogen dengan fosfolipid (Permana *et al.*, 2020). Nanofitosom merupakan pengembangan dari produk herbal tradisional yang dilakukan dengan mengikat bahan aktif menggunakan fosfolipid, yang memiliki sifat mirip dengan membran sel. Pendekatan ini memungkinkan terciptanya produk dengan tingkat penyerapan yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak herbal konvensional (Saputra *et al.*, 2023). Selain itu, fitosom juga berfungsi untuk mengurangi dosis serta memperpanjang durasi kerja bahan aktif ekstrak herbal berkat pola pelepasan obat yang bersifat berkelanjutan (Shariare *et al.*, 2020). Fosfolipid yang biasanya digunakan dalam pembuatan fitosom adalah fosfatidilkolin. Nano-fitosom dibuat dengan mencampurkan fitokonstituen dan fosfatidilkolin dalam rasio molar tertentu (umumnya antara 1:1 hingga 1:3), sehingga terbentuk kompleks dengan ikatan yang lebih kuat, di mana setiap

molekul fitokonstituen akan terikat pada satu molekul fosfatidilkolin (Patihul Husni *et al.*, 2017). Fosfatidilkolin dapat larut baik dalam lingkungan air maupun lipid, dan mudah diserap ketika dikonsumsi secara oral. Molekul fosfatidilkolin memiliki dua bagian, yaitu polar dan nonpolar, di mana bagian polar berupa kepala kolin berinteraksi dengan fitokonstituen melalui pembentukan ikatan hidrogen antara gugus fosfat pada fosfatidilkolin dan gugus hidroksil pada fitokonstituen. Sementara itu, dua rantai asam lemak yang merupakan bagian nonpolar dari fosfatidilkolin membentuk mikrosfer dengan lapisan membran lipofilik di sekitar fitokonstituen (S. Ghanbarzadeh *et al.*, 2014). Dalam pembuatan nanofitosom diperlukan agen penstabil biasanya menggunakan kolesterol atau bisa menggunakan surfaktan. *Cremophor RH40 (Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil)* adalah surfaktan yang efektif dalam meningkatkan kelarutan suatu zat. Surfaktan ini mudah larut dalam minyak jarak, kloroform, etanol, asam lemak, alkohol lemak, minyak zaitun, dan air, namun tidak larut dalam minyak mineral. *Cremophor RH40 (Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil)* berwarna putih kekuningan, berbentuk pasta setengah padat pada suhu 20°C, yang akan mencair pada suhu 30°C, serta memiliki aroma khas yang sangat lembut dan hampir tidak tercium dalam larutan air (HOPE ed VIII, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh (Al-Samydai *et al.*, 2022) membuktikan keberhasilan nanofitosom dalam terapi penyembuhan luka. Hasil dari penelitian tersebut adalah formulasi nanofitosom yang terpegilasi dengan 6-gingerol memiliki aktivitas antikanker dan kemampuan mempercepat penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan dengan 6-gingerol dalam bentuk bebas. Ukuran partikel rata-rata nanofitosom tercatat sebesar $150,16 \pm 1,65$ nm, dengan potensial zeta $-13,36 \pm 1,266$ mV, dan indeks polidispersitas sebesar $0,060 \pm 0,050$. Hasil analisis menggunakan TEM (*Transmission Electron Microscope*) menunjukkan bahwa nanofitosom berisi 6-gingerol berbentuk sferis dengan ukuran yang seragam. Efisiensi enkapsulasi 6-gingerol ke dalam nanofitosom mencapai $34,54\% \pm 0,035\%$, dan tetap stabil setelah proses liofilisasi dengan efisiensi enkapsulasi sebesar 33,94% setelah penyimpanan selama satu bulan.

Berdasarkan latar belakang tersebut, untuk meningkatkan bioavailabilitas daun salam (*Syzygium polyanthum*) agar dapat dijadikan sebagai kandidat obat antidiabetes, diperlukan pengembangan sistem penghantaran obat baru yaitu dalam bentuk nanofitosom dengan *cremophor* RH40 sebagai agen penstabil. Tujuan dari hal ini adalah untuk memperoleh formulasi terbaik melalui karakterisasi yang mencakup ukuran partikel, potensial zeta, indeks polidispersitas, efisiensi penjerapan, serta uji morfologi (Saputra *et al.*, 2023).

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 *cremophor* RH40 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 *cremophor* RH40 Sebagai agen penstabil.
3. Untuk mengkarakterisasi nanofitosom daun salam (*Syzygium polyanthum*) meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan morfologi.

1.4 Kerangka berfikir

1. Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) telah diketahui mengandung senyawa kuersetin, koniferin, juncosul, dan retusin (Dewijanti *et al.*, 2020).

2. Formulasi nanofitosom serbuk teh hitam variasi konsentrasi fosfatidilkolin perbandingan 1:3:0,2 (katekin:fosfatidilkolin:kolesterol) (Patihul Husni *et al.*, 2017).
3. Pengembangan nanofitosom menggunakan ekstrak elderberry menghasilkan nanofitosom dengan ukuran partikel $108,74 \pm 24,74$ nm, zeta potensial $-46,93 \pm 6,63$ mV, dan efisiensi penyerapan mencapai 86% (Mendes *et al.*, 2021).

1.5 Hipotesis

1. Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung senyawa kuersetin.
2. Ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dapat diformulasikan dalam bentuk nanofitosom menggunakan fosfatidilkolin (phospholipon 90G) dan surfaktan *cremophor* RH40 sebagai agen penstabil.
3. Nanofitosom ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki karakterisasi yang baik meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan morfologi.