



MANFAAT ANTIOKSIDAN DAUN SALAM TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN PENURUNAN APOPTOSIS NEURON DI HIPPOCAMPUS OTAK TIKUS YANG MENGALAMI DIABETES

Ayu Anggraini¹

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Ayu Anggraini, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

E-Mail: ayuanggraini3070@gmail.com

Received September 06, 2020; **Accepted** September 14, 2020; **Online Published** October 04, 2020

Abstrak

Encephalopathy diabetes adalah komplikasi diabetes melitus akibat adanya perubahan morfologi dan keabnormalan fungsi fisiologis neuron otak, karena kondisi hiperglikemi yang kronis. Perubahan morfologi yang terjadi dapat berupa atrofi hippocampus otak, peradangan saraf, perubahan neurotransmitter, cedera sawar darah otak, gangguan metabolisme energi, dan apoptosis neuron. Peningkatan apoptosis neuron ini terjadi pada lapisan CA1 dan CA3 zona pyramidal. Apoptosis neuron hippocampus terjadi melalui peningkatan stress oksidatif, defisit fungsi mitokondria, gangguan ekspresi gen dan penghambatan caspases. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menangkap dan menurunkan stress oksidatif. Daun salam adalah tanaman antidiabetes yang memiliki sifat antioksidan yang tinggi yaitu flavonoid dan tannin. Flavonoid adalah senyawa antidiabetik yang menurunkan kadar gula darah dengan berperan sebagai inhibitor enzim α glukosidase, maltase dan α amylase. Flavonoid juga mampu menstimulasi pengambilan glukosa di otot melalui regulasi GLUT-4. Selain flavonoid, tannin juga merupakan antioksidan yang terdapat pada daun salam dan berfungsi sebagai protektor sel beta pankreas dari apoptosis akibat stress oksidatif. Selain itu, tannin daun salam juga dapat menaikkan kadar faktor neurotropic, dan neuroastrosit, menyembuhkan otak yang terluka, serta memodulasi potensial fungsi otak sehingga dapat mencegah apoptosis neuron yang merupakan pathogenesis utama terjadinya encephalopathy diabetes.

Keywords : *Antioksidan ; Daun salam ; Apoptosis neuron ; Glukosa darah ; Diabetes melitus*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah suatu penyakit kelainan endokrin kompleks yang ditandai dengan adanya kondisi hiperglikemia yang kronis.¹ Gejala klinis diabetes melitus ditandai dengan keluhan yang khas, berupa polifagi, polidipsi dan poliuri. Salah satu klasifikasi dari diabetes melitus adalah diabetes melitus tipe 2 yang terjadi karena interaksi antara faktor lingkungan dan genetik. Interaksi ini menyebabkan perubahan fungsi insulin pada sel beta pancreas dan jaringan perifer.² Prevalensi diabetes melitus terus mengalami peningkatan.

Pada tahun 2017, terdapat 451 juta orang yang memiliki penyakit diabetes melitus diseluruh dunia dan diperkirakan pada tahun 2045 akan terjadi peningkatan kasus diabetes melitus menjadi 693 juta kasus.³ Sementara itu, pada tahun 2018 prevalensi diabetes melitus di Indonesia telah mencapai angka 2%. Angka ini naik jika dibandingkan dengan tahun 2013, dimana prevalensi diabetes melitus di Indonesia hanya sebanyak 1,5%.⁴ Encephalopathy diabetik merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus dengan ciri adanya gangguan fungsi kognitif.⁵

Encephalopathy diabetik ini, terjadi akibat adanya apoptosis neuron pada hippocampus otak pasien dengan diabetes melitus.⁶ Sedangkan apoptosis neuron terjadi karena adanya peningkatan stress oksidatif (Radikal bebas), defisit fungsi mitokondria, penghambatan caspases dan gangguan ekspresi gen akibat kondisi hiperglikemia kronis.⁷ Daun salam adalah tanaman yang dapat dijumpai dengan mudah di Asia Tenggara dan dipercaya dapat menyembuhkan berbagai penyakit degeneratif serta lazim digunakan sebagai bahan tambahan penguat rasa masakan. Daun salam juga memiliki sifat antioksidan yang tinggi.^{8,9,10} Antioksidan adalah senyawa yang mampu menangkap dan menurunkan stress oksidatif.¹¹ Selain itu, daun salam juga merupakan tanaman antidiabetes.⁸ Daun salam terbukti dapat menurunkan tingkat penyerapan glukosa dalam system pencernaan dan menaikkan uptake glukosa pada jaringan perifer.¹²

Berdasarkan penjelasan diatas, maka penulis tertarik untuk menyajikan artikel yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh antioksidan daun salam terhadap kadar glukosa darah dan kemampuannya untuk menurunkan aktivitas apoptosis neuron di hippocampus otak tikus yang mengalami diabetes melitus.

ISI

Diabetes melitus adalah penyakit gangguan metabolisme epidemik yang terjadi karena resistensi insulin atau gangguan pelepasan insulin, sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia yang kronis.¹ Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 4 yaitu, diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, gestasional diabetes dan diabetes karena penyebab lain yang spesifik.¹³ Diabetes melitus tipe 2 adalah salah satu jenis diabetes yang disebabkan karena interaksi antara genetik dan faktor lingkungan berupa obesitas, usia, stress psikologis, glukotoxicity dan

lipotoxicity, stress oksidatif, disfungsi reticulum endoplasma, serta diet dan nutrisi.²

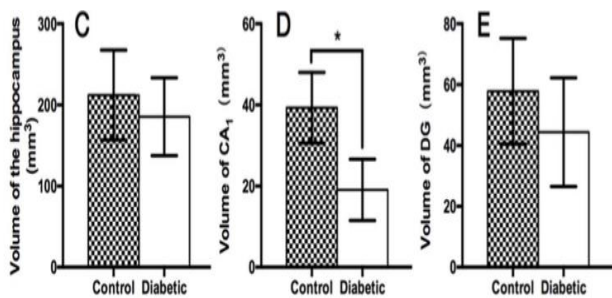
Hubungan Antara Diabetes dan Apoptosis Neuron Hippocampus

Pasien diabetes melitus rentan mengalami komplikasi diabetes, hal ini dikarenakan ketidaksadaran pasien, bahwa dirinya memiliki penyakit diabetes.¹⁴ Ditambah lagi dengan pengobatan diabetes yang memakan waktu yang lama dan biaya yang mahal.¹⁵ Salah satu komplikasi diabetes adalah encephalopathy diabetik. Gejala klinis encephalopathy diabetik ditandai dengan adanya disfungsi kognitif akibat perubahan fungsi dan morfologis neuron yang abnormal. Perubahan yang terjadi adalah gangguan metabolisme energi, cedera sawar darah otak, perubahan neurotransmitter, peradangan saraf dan apoptosis neuron.⁵ Selain itu, terdapat perubahan morfologi lain berupa atrofi hippocampus otak¹⁶ dan kematian sel otak yang merupakan penyebab terjadinya iskemia serebral.¹⁷ Iskemia serebral inilah yang akan menyebabkan penurunan fungsi kognitif sebesar 19% pada pasien diabetes melitus yang usianya diatas 40 tahun.¹⁸

Apoptosis neuron hippocampus pasien diabetes melitus adalah penyebab paling mendasar terjadinya encephalopathy diabetik. Penelitian menyebutkan bahwa apoptosis itu terjadi pada lapisan CA1 zona pyramidal.⁶ Kepadatan neuron juga mengalami penurunan akibat apoptosis ini, penurunan itu rentan terjadi pada lapisan CA3 zona pyramidal.¹⁹ Selain itu, dibuktikan pula bahwa di zona CA1, CA2, dan CA3 hippocampus tikus yang mengalami DM gestasional tidak terkontrol juga mengalami peningkatan aktivitas apoptosis.²⁰

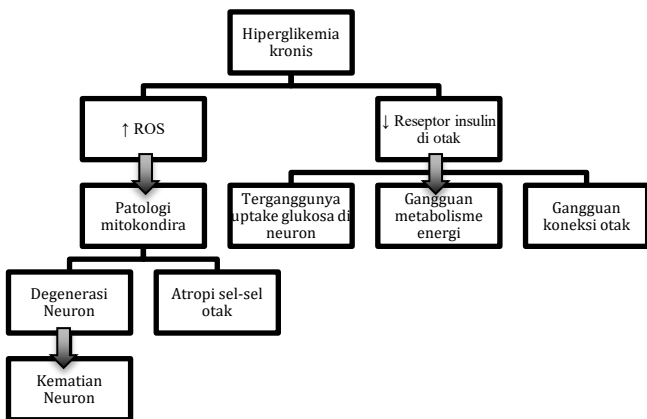
Diabetes melitus sendiri juga dapat menyebabkan defisit memori, degenerasi sinaptik sebesar 30,2% di CA1sr dan penurunan volume hippocampus di zona CA1 pyramidal sebesar 51,5%.²¹

Berikut adalah gambar komparasi yang menunjukkan adanya penurunan volume hippocampus pada tikus yang diabetes :

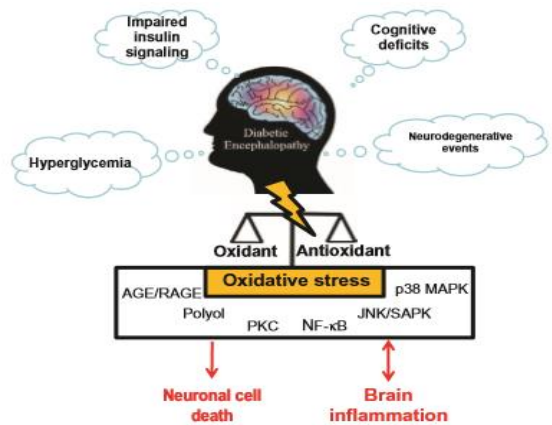


Gambar 1. Komparasi perbandingan volume hippocampus tikus kontrol dan tikus diabetes.²¹

Pathogenesis utama terjadinya apoptosis neuron hippocampus adalah peningkatan stress oksidatif, penghambatan caspases, defisit fungsi mitokondria dan gangguan ekspresi gen yang semuanya bermula dari kondisi hiperglikemia kronis.⁷ Mekanisme dan hubungan antara hiperglikemia kronis, stress oksidatif, dan apoptosis neuron dapat dipahami dari bagan dan gambar yang ada dibawah ini :



Gambar 2. Hubungan stress oksidatif dan apoptosis neuron.



Gambar 3. Hubungan stress oksidatif dan apoptosis neuron.²²

Berdasarkan penjelasan diatas maka dapat disimpulkan bahwa hiperglikemia kronis menyebabkan peningkatan stress oksidatif. Dan stress oksidatif akan menyebabkan apoptosis neuron hippocampus yang merupakan pathogenesis utama enshepalopathy diabetik

Daun Salam dan Kandungan Senyawa Phytomedicine

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan tanaman yang dapat ditemukan dengan mudah di Indonesia dan lazim digunakan sebagai bahan penguat rasa dalam masakan. Tanaman ini merupakan tanaman kelas *magnoliopsida*, berordo *myrtales* dengan famili *myrtaceae*.



Gambar 3. Daun salam

Daun salam mengandung beberapa senyawa fitokimia yaitu tannin, glikosida, flavonoid (quercetin, quercitrin, myricetin) alkaloid, dan triterpenoid (saponin), seskuiterpen, fenol, steroid, sitral, lakton, minyak atsiri (salamol dan eugenol), serta karbohidrat.²³ Senyawa-senyawa tersebut dapat berpotensi sebagai phytomedicine karena berfungsi sebagai senyawa antioksidan, antidiabetik, antimikrobia, antihipertensi, antitumor, antidiare, acetylcholinesterase inhibitor, dan lipase inhibitor.²⁴

Antidiabetik Daun Salam

Daun salam memiliki kandungan flavonoid sebesar 392,6/mgDW dan fenol sebesar 445,9/mgDW. Sedangkan aktivitas antioksidan daun salam adalah sebesar 89,66% dan aktivitas antidiabetiknya sebesar 97,37%.²³ Efek antidiabetik daun salam telah terbukti efektif menurunkan gula darah sebesar 65,91% pada dosis 5 mg/kgbw. Efek hipoglikemik daun salam ini 0,18mg/hari/200 g BB lebih tinggi dibanding glibenklamid.²⁵ Daun salam terbukti memiliki efek antihiperqlikemi melalui penghambatan penyerapan glukosa di usus dan peningkatan pengambilan glukosa di otot.²⁶ Flavonoid merupakan senyawa metabolit antidiabetes yang terkandung di daun salam.²⁷ Flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah dengan berperan sebagai inhibitor enzim α glukosidase.²⁸ Tidak hanya enzim α glukosidase, senyawa antidiabetik daun salam juga dapat menghambat enzim maltase dan α amylase. Sedangkan di otot, daun salam mampu menstimulasi pengambilan glukosa melalui regulasi GLUT4.²⁹ Senyawa antidiabetik lain yang merupakan turunan flavonoid dan terdapat pada daun salam adalah quercetin.²³ Quercetin memiliki mekanisme aksi pada diabetes melitus dengan menurunkan peroksidasi lipid, menstimulasi translokasi GLUT 4 dan ekspresinya di otot rangka, memperbaiki penanda stress oksidatif dan peradangan di jaringan adiposa seperti Nrf2, heme oxygenase-1,

dan NFkB, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (seperti SOD, GPX, dan CAT), menghambat GLUT 2 sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan fruktosa usus.³⁰ Mekanisme kerja dari kandungan flavonoid dan turunannya inilah yang menjadikan daun salam menjadi senyawa antiabetik yang terbukti lebih efektif dibandingkan dengan glibenklamid.

Antiapoptosis Daun Salam

Antioksidan merupakan senyawa yang telah terbukti mampu menangkap dan menurunkan stress oksidatif.¹¹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sifat antioksidan daun salam mampu melindungi sel dari apoptosis akibat radikal bebas.³¹ Antioksidan daun salam juga mampu meningkatkan kadar neurotropic dan neuroasterosit, memodulasi fungsi otak, dan mengembalikan fungsi otak yang terluka.³² Selain berfungsi sebagai senyawa antidiabetik, flavonoid juga merupakan senyawa antioksidan yang mampu berperan sebagai neuroprotektor dari neurotoksin, menekan peradangan saraf, penghambatan apoptosis serta menginduksi angiogenesis, neurogenesis dan perubahan morfologi neuron yang menguntungkan.³³ Selain flavonoid, daun salam juga mengandung senyawa tannin. Tannin adalah salah satu jenis dari kelompok metabolit fenolik yang memiliki aktivitas pembersih radikal bebas serta mampu menghambat peroksidase lipid dan lipoksigenase.³⁴ Tannin juga dapat memberikan efek perlindungan dengan bertindak sebagai penangkap radikal bebas dan mengaktifkan enzim antioksidan. Tannin juga mampu meningkatkan pengambilan glukosa melalui mediator jalur pensinyalan insulin, seperti aktivasi PI3K, P38 MAPK dan translokasi GLUT-4.³⁵ Kemampuan tannin menangkap ROS inilah yang kemudian diharapkan dapat menjadikan tannin mampu mencegah terjadinya apoptosis neuron dan atropi sel-sel otak.

SIMPULAN

Diabetes melitus dapat menyebabkan peningkatan apoptosis neuron yang terjadi pada lapisan CA1 dan CA3 zona pyramidal. Apoptosis neuron hippocampus ini terjadi melalui peningkatan stress oksidatif, defisit fungsi mitokondria, gangguan ekspresi gen dan penghambatan caspases. Daun salam adalah tanaman antidiabetes yang memiliki sifat antioksidan yang tinggi yaitu flavonoid dan tannin. Flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah dengan berperan sebagai inhibitor enzim α glukosidase, maltase dan α amylase. Flavonoid juga mampu menstimulasi pengambilan glukosa di otot melalui regulasi GLUT-4. Sedangkan Tannin berfungsi sebagai protektor sel beta pankreas dari apoptosis akibat stress oksidatif, menaikkan kadar faktor neurotropic dan neuroastrosit, menyembuhkan otak yang terluka, serta memodulasi potensial fungsi otak sehingga dapat mencegah apoptosis neuron.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mustafa SB, Akram M, Asif HM, Qayyum I, Hashmi AM, Munir N, Khan FS et al. Antihyperglycemic Activity of Hydroalcoholic Extracts of Selective Medicinal Plants *Curcuma longa*, *Lavandula stoechas*, *Aegle marmelos*, and *Glycyrrhiza glabra* and Their Polyherbal Preparation in Alloxan-Induced Diabetic Mice. An international journal. Jun 2019 ; 17(2) : 1-6
2. Durruty D, Sanzana M, Sanhueza L. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Intechopen. 2019 ; 1-18
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Fernandes JDR, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas : Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2018 ; 138 : 271-81
4. Kementrian kesehatan RI. Situasi dan analisis diabetes. Infodatin pus data dan informasi. 2019
5. Shi S, Yin HJ, Li J, Wang L, Wang WP, Wang XL. Studies of pathology and pharmacology of diabetic encephalopathy with KK-Ay mouse model. CNS Neurosci Ther. 2020; 26 : 332– 42
6. Geverini GTD, Dain A, Pasqualini ME, Lopez CB, Eynard AR, Repossi G. Diabetic encephalopathy: beneficial effects of supplementation with fatty acids ω 3 and nordihydroguaiaretic acid in a spontaneous diabetes rat model. Lipids in Health and Disease, 2019;18 (43) : 1-15
7. Sadeghi A, Hami J, Razavi S, Esfandiary E, Hejazi Z. The effect of diabetes mellitus on apoptosis in hippocampus: Cellular and molecular aspects. International Journal of Preventive Medicine. 2016 Sep 28 ; 7 (57) : 1-9
8. Batool S, khera RA, Hanif MA, Ayub MA. Bay leaf. Medicinal of south Asia. 2020; 64-72
9. Sarma Bs. Survey of medicinal plants with potential antidiabetic activity used by villagers in lower Assam districts of North-East, India. International Journal of Herbal Medicine. 2020 ; 8(2) : 1-6
10. Hidayati MD, Ersam T, Shimizu K, Fatmawati S. Antioxidant Activity of *Syzygium polynthum* Extracts. Indones. J. Chem. 2017 ; 17 (1) : 49 – 53
11. Adawiah, Sukandar D, Muawanah A. Aktivitas antioksidan dan kandungan komponen bioaktif sari buah namnam. Jurnal Kimia VALENSI : Jurnal Penelitian dan Pengembangan Ilmu Kimia. 2015 ; 1 (2): 130-6

12. Parisa N, Tamzil NS, Harahap AH, Prasasty GD, Hidayat R, Maritska Z, Prananjaya BA. The effect of Leaf Salam Extracts (*Syzygium polyanthum*) in diabetes mellitus therapy on wistar albino rats. *Journal of Physic : Conf.* 2019; 1-5
13. ADA (American Diabetes Association). Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Jan ;43(1):14-31
14. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research.* 2018 ; 1-4
15. Yulianti R, Simanjuntak P, Purba AV. Pengembangan Sediaan Serbuk Antidiabetes dari Kombinasi Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia.* 2020 ; 7(1) : 22-26
16. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes.* 2016 ; 7(17) : 412-22
17. Shukla V, Shakya AK, Pinzon MAP, Dave KR. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *Journal of Neuroinflammation.* 2017 ; 14(21) : 1-22
18. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care.* 2017 ; 40 : 461-7
19. Foghi K, Ahmadpour S. Role of Neuronal Apoptosis in Volumetric Change of Hippocampus in Diabetes Mellitus Type 1: A Predictive Model. *Hindawi Publishing Corporation.* 2013 ; 1-6
20. Ghafari S, Asadi E, Shabani E, Golalipour MJ. Hippocampal neuronal apoptosis in rat offspring due to gestational diabetes. *International Journal of morphol.* 2016 ; 34(1) : 205-11
21. Zhao F, Li J, Mo L, Tan M, Zhang T, Tang Y, dan Zhao Y. Changes in Neurons and Synapses in Hippocampus of Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Rats: A Stereological Investigation. *The anatomical record.* 2016 ; 299 : 1174 – 83
22. Soares E, Nunes S, Reis F, Pereira FC. Diabetic encephalopathy : the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *International journal of interferon, sytokine and mediator research.* 2012;4 : 75-85
23. Dewijanti ID, Mangunwardoyo W, Artanti N, dan Hanafi M. Bioactivities of Salam leaf (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp). *AIP Conf. Proc.* 2019 ; 2168 : 1-5
24. Ismail A dan Ahmad WANW. *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp: A potential phytomedicine. *Pharmacognosy Journal.* 2019 ; 11(2) : 429-38
25. Wahjuni S, Wita WI. Hypoglycemic and antioxidant effects of *Syzygium polyanthum* leaves extract on alloxan induced hyperglycemic Wistar Rats. *Bali Medical Journal (Bali Med J).* 2017 ; 3(3) : 113-6
26. Widyawati T, Yusoff NA, Asmawi MZ, Ahmad M. Antihyperglycemic Effect of Methanol Extract of *Syzygium polyanthum* (Wight.) Leaf in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Nutrients.* 2015;7 : 7764-80
27. Brahmachari S. Bioflavonoids with promising anti-diabetic potentials : A critical survey. Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry. 2011 ; 187-212
28. Silalahi M. *Syzygium polyanthum*(Wight) Walp. (Botani, Metabolit Sekunder dan Pemanfaatan). *J D P.* 2017 ; 10(1) : 1 – 16

29. Zulcafli AS, Lim C, Anna P, Ling, Chye S, dan Koh R. Antidiabetic potential of *Syzygium* sp. : An overview. *Yale journal of biology and medicine*. 2020 ; 93 : 307-25
30. Vinayagam R, Xu B. 2015. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. *Nutrition & metabolism*. 2015; 12(60) : 1-20
31. Rajendiran D, Packirisamy S, Gunasekaran K. A review on role of antioxidants in diabetes. *Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*. 2018 ; 11(2) : 48-53
32. Matias I, Buosi AS, Gomes FCA. Functions of flavonoids in the central nervous system: Astrocytes as targets for natural compounds. *Neurochemistry international*. 2016 ; 95 : 85-91
33. Vauzour D, Vafeiadou K, Mateos AR, Rendeiro C, Spencer JPE. 2008. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes nurt*. 2008 ; 3 : 115-26
34. Kuyanga CN, Imungi JK, Okoth M, Momanyi C, Biesa HK, Vadivel V. Antioxidant and Antidiabetic Properties of Condensed Tannins in Acetonic Extract of Selected Raw and Processed Indigenous Food Ingredients from Kenya. *Journal of food science*. 2011 ; 76 : C560-7
35. Kumari S, Jain S. Tannins: An Antinutrient with Positive Effect to Manage Diabetes. *Research journal of recent sciences*. 2012 ; 1(12) : 1-8