

TESIS

**POTENSI EKSTRAK Daun Salam
(*Syzygiumpolyanthum*) TERHADAP PENURUNAN
EKSPRESI *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) DAN
Interleukin-1 β (IL-1 β) PADA TIKUS WISTAR MODEL
OSTEOARTRITIS**



Oleh :

Dwi Candra Buana

091714353002

**PROGRAM STUDI MAGISTER
IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

TESIS

**POTENSI EKSTRAK Daun Salam
(*Syzygiumpolyanthum*) TERHADAP PENURUNAN
EKSPRESI *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) DAN
Interleukin-1 β (IL-1 β) PADA TIKUS WISTAR MODEL
OSTEOARTRITIS**

Oleh :

Dwi Candra Buana

091714353002

**PROGRAM STUDI MAGISTER
IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

**POTENSI EKSTRAK Daun Salam
(*Syzygiumpolyanthum*) TERHADAP PENURUNAN
EKSPRESI *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α)
dan *Interleukin-1 β* (IL-1 β) PADA TIKUS WISTAR
MODEL OSTEOARTRITIS**

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar Magister Imunologi (M.Imun)
dalam Program Studi Magister Imunologi
Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :
Dwi Candra Buana
091714353002

**PROGRAM STUDI MAGISTER
IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

Lembar Pengesahan

**TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 26 AGUSTUS 2019**

Oleh

Pembimbing Ketua



Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si
NIP. 195507051980031005

Pembimbing Kedua



Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., M.S., Sp. PK (K)
NIP. 195602141983021001

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Magister Imunologi



Dr. Theresia Indah Budhy S., drg., M.Kes
NIP. 196106071987032005

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai

Oleh panitia penguji pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Pada Tanggal 26 Agustus 2019

PANITIA PENGUJI PENELITIAN TESIS

Ketua : Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs.,M.Si

Anggota :

1. Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., M.S., Sp.PK (K)
2. Dr. Hartono Kahar, dr., Sp.PK., MQIH
3. Dr. Marijam Purwanta, Dra., M.Sc.,Apt
4. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes

SURAT PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis saya yang berjudul “**Potensi Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Penurunan Ekspresi Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) dan Interleukin-1 β (IL-1 β) pada Tikus Wistar Model Osteoarthritis**” bagian atau keseluruhan tesis ini tidak pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademis pada bidang studi dan atau Universitas lain dan tidak pernah dipublikasikan/ditulis oleh individu selain penyusun, kecuali bila dituliskan dalam format kutipan.

Apabila ditemukan bukti bahwa pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 26 Agustus 2019



Dwi Candra Buana
091714353002

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kehadiran Tuhan Yesus Kristus karena dengan rahmat dan kasih sayang-Nya telah memberikan kemudahan dan kekuatan sehingga tesis dengan judul “Potensi Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Penurunan Ekspresi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan *Interleukin-1 β* (IL-1 β) pada Tikus Wistar Model Osteoarthritis” ini dapat diselesaikan.

Terimakasih yang sebesar-besarnya kepada bapak Prof. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si selaku pembimbing I yang telah membimbing, memberikan saran, mengajar dan memberikan pemahaman dalam penyusunan tesis ini. Terimakasih yang sebesar-besarnya juga kami ucapkan kepada bapak Prof. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K) selaku pembimbing II yang telah membimbing, memotivasi dan memberikan saran dalam menyelesaikan tesis.

Banyak pihak yang juga berperan dalam penelitian ini tesis ini, oleh karena itu kami menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Rektor Universitas Airlangga, Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan di Universitas Airlangga.
2. Direktur Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga, Ibu Prof. Dr. Sri Iswati, SE., M.Si., Ak beserta jajarannya, atas kesempatan dan kemudahan yang diberikan dalam pelayanan akademik selama pendidikan.

3. Ketua Program Studi Magister Imunologi, Ibu Dr. Theresia Indah Budhy S., drg., M.Kes yang telah banyak membantu, memotivasi dan memberikan masukan baik selama perkuliahan maupun dalam penelitian tesis ini.
4. Bapak Dr. Hartono Kahar, dr., Sp.PK., MQIH, selaku penguji yang telah memberi masukan dan saran dalam tesis ini.
5. Dr. Marijam Purwanta, Dra., M.Sc.,Apt, selaku penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam tesis ini.
6. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes, selaku penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam tesis ini.
7. Orang tua, saudara dan keluarga besar kami yang tidak pernah berhenti mendokan dan memberikan dorongan sehingga penelitian tesis ini bisa selesai tepat waktu.
8. Sahabat-sahabat di Program Studi Magister Imunologi Angkatan 2017 Semester Ganjil yang telah memberikan banyak bantuan dan kerjasama selama menjalani perkuliahan dan penyusunan tesis ini.

Kami menyadari bahwa masih banyak kekurangan yang ada dalam penelitian tesis ini. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan masukan dari semua pihak agar dapat diperbaiki di masa mendatang. Akhir kata, semoga penelitian tesis ini dapat bermanfaat dan memberikan kebaikan bagi kita semua.

Surabaya, Agustus 2019

Penulis

RINGKASAN

Potensi Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Penurunan Ekspresi Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) dan Interleukin-1 β (IL-1 β) pada Tikus Wistar Model Osteoartritis

Osteoartritis (OA) adalah penyakit progresif dari jaringan penghubung yang dikarakteristikan dengan degradasi kartilago, inflamasi ringan pada synovial, sklerosis pada tulang subchondral, adanya bentukan osteofit dan kalsifikasi Kristal kalsium pada kartilago. OA merupakan salah satu dari 10 penyakit penyebab kelumpuhan yang terjadi di negara berkembang. Etiologi terjadinya OA antara lain karena faktor usia, jenis kelamin, obesitas dan trauma pada sendi.

Kejadian OA erat kaitannya dengan terjadinya inflamasi pada daerah sinovial dimana fragmen kartilago akibat terjadinya degradasi kartilagi yang kontak dengan sinovium akan mendorong pembentukan *damage associatedmolecular pattern* (DAMPs). DAMPs kemudian akan diikat oleh reseptor permukaan yang disebut *toll like receptor* (TLR). TLR ligand ini nantinya akan mengaktifkan *nuclear factor kappa β* (NF κ B) yang berperan dalam faktor transkripsi pembentukan sitokin proinflamasi yaitu *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin-1 β* (IL-1 β) dimana peran TNF- α sebagai penghambat produksi proteoglikan di kartilago dan peran IL-1 β adalah sebagai penghambat proteoglikan dan menekan sintesis kolagen tipe 2.

Penanganan pada kasus OA selama ini adalah dengan pemberian analgesik seperti acetaminophen pada kasus OA ringan hingga pemberian NSAID seperti ibuprofen, naproxen dan diklofenak hingga pemberian kortikosteroid pada kasus OA yang mengarah dari *moderate* ke *severe* OA. Namun pemberian acetaminophen jangka panjang akan menimbulkan efek samping *livertoxicity* sedangkan NSAID dalam waktu lama akan menimbulkan efek samping perdarahan pada gastrointestinal, disfungsi ginjal dan peningkatan tekanan darah. Salah satu efek samping pemberian kortikosteroid adalah menurunnya aktivitas sistem imun (imunosupresi) dan osteoporosis.

Terapi bahan alami saat ini mulai dikembangkan untuk menghindari efek samping dari obat-obatan dimana salah satu bahan aktif yang memiliki efek sebagai antiinflamasi adalah flavonoid dimana bahan tersebut dapat ditemukan pada daun salam (*Syzygium polyanthum*). Cara kerja flavonoid sebagai antiinflamasi adalah dengan menghambat faktor transkripsi NFkB sehingga sintesis sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β dapat menurun.

Berdasar data rata-rata dan standar deviasi didapatkan bahwa pemberian ekstrak daun salam pada dosis 400mg/kgBB mampu menurunkan ekspresi TNF- α dan IL-1 β secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dosis 100mg/kgBB pada hewan model OA yang diinduksi *complete freund's adjuvant* (CFA).

SUMMARY

The Potency of Bay Leaves Extract (*Syzygium polyanthum*) against the decreasing of *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) and *Interleukin-1 β* (IL-1 β) expression in Osteoarthritis Model of Wistar Rat

Osteoarthritis (OA) is progressive disease of the joint tissue that characterized with cartilage degradation, light synovial inflammation, subchondral sclerotic, osteofit formed and calcium crystal calcification in cartilage. OA is one of 10 disease that cause paralysis that happened in the developing country.

The prevalence of OA has relation with the inflammation in synovial where the cartilage fragment from cartilage degradation contact with synovium and make the *damage associated molecular pattern* (DAMPs) formed. DAMPs will be bond to surface receptor named *toll like receptor* (TLR). The binding of DAMPs and TLR will activate *nuclear factor kappa B* (NF κ B) that has role in transcription factor of cytokine proinflammation synthesis like tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 1 β (IL-1 β). TNF- α has role as inhibitor of proteoglycan synthesis in cartilage while IL-1 β has role beside as inhibitor of proteoglycan synthesis but suppressing the collagen type 2 synthesis.

Treatment to OA for nowadays is by giving with analgesic like acetaminophen to light OA case. For moderate to severe OA case by giving with NSAID like ibuprofen, naproxen and diclofenac until taking the steroid to decrease the inflammation. But consuming acetaminophen for long time will have the side effect like liver toxicity and the side effect of consuming NSAID for long time are gastrointestinal bleeding, kidney disfunction dan blood pressure elevation while kortikosteroid has side effect like immunosupresan and osteoporosis.

Nowadays treatment from natural extract starts to be developed to avoid the side effect of consuming drugs for long time. One of active compound that has antiinflammation effect is flavonoid where it can be found in bay leaves (*Syzygium polyanthum*). The mechanism of flavoinoid as antiinflammation is as

inhibitor of transcription factor of NF κ B so the synthesis of proinflammation cytokines like TNF- α and IL-1 β will decrease.

Based on mean data and standart deviation showed that by giving treatment with bay leaves extract with dose 400mg/kgBW has ability to decrease the expression of TNF- α and IL-1 β compared with control group and group of dose 100mg/kgBW of OA animal model induced with *complete freund's adjuvant* (CFA).