

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit degeneratif yang banyak terjadi di Indonesia. Kenaikan jumlah penyandang diabetes melitus di Asia Tenggara naik 84 % yakni 82 juta pada tahun 2017 dan diperkirakan sekitar 151 juta pada tahun 2045. Laporan ini memperkirakan peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2 kali lipat pada tahun 2035. Pada tahun 2015 terdapat 425 juta penderita diabetes melitus di dunia dan Indonesia menempati peringkat ke-6 dengan jumlah penderita diabetes melitus sebanyak 10 juta orang (International Diabetes Federation, 2017). Diabetes melitus didefinisikan sebagai peningkatan glukosa darah yang berkaitan dengan tidak ada atau kurang memadainya sekresi insulin, dengan atau tanpa gangguan efek insulin. Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 4 kategori: tipe 1 (diabetes *dependent* - insulin); tipe 2 (diabetes *non-dependent* insulin); tipe 3 (yang lain); tipe 4 (diabetes melitus gestasional). Diabetes tipe 1 adalah kerusakan selektif sel beta dan defisiensi insulin yang parah atau absolut, untuk itu dibutuhkan terapi insulin dalam pengobatannya. Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan oleh resistensi jaringan terhadap efek insulin dikombinasikan dengan defisiensi relatif sekresi insulin. Tipe 3 merujuk pada berbagai kausa spesifik lain peningkatan glukosa darah seperti pankreatektomi, pankreatitis, penyakit non-pankreas, pemberian obat dan sebagainya. Tipe 4 didefinisikan sebagai setiap kelainan dalam kadar glukosa yang diketahui pertama kali sewaktu kehamilan (Katzung, 2013).

Komplikasi yang dapat terjadi pada penderita diabetes yang tidak dirawat dengan baik di antaranya yaitu penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, penyakit pembuluh darah perifer, retinopati, nefropati, dan neuropati. Yang sering terjadi adalah neuropati yang dapat menyebabkan luka atau gangren pada kaki. Neuropati perifer baik sensorik, motorik, maupun otonom merupakan faktor utama terjadinya kerusakan kulit. Luka terbuka ini selanjutnya menjadi daerah kolonisasi bakteri (umumnya flora normal) dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, diikuti oleh respon inang yang disertai dengan peradangan, yaitu infeksi klinis. Infeksi ini kemudian dapat menyebar, termasuk ke jaringan yang lebih dalam, bahkan bisa mencapai tulang (Lipsky, 2012). Kadar glukosa darah yang tinggi di dalam darah menyebabkan penderita diabetes melitus mengalami penyembuhan luka yang lebih lama dibanding dengan pasien umum. Hal ini karena luka pada kondisi diabetes termasuk dalam luka kronis (Nagori and Solanki, 2011). Prevalensi neuropati perifer diabetes yang dilaporkan berkisar antara 16 hingga 66%. Luka pada penderita diabetes biasanya 10 hingga 20 kali lebih umum terjadi dibandingkan dengan orang yang tidak menderita diabetes. Setiap 30 detik tungkai bawah atau bagian tungkai bawah hilang akibat amputasi disuatu tempat di dunia sebagai akibat dari diabetes. Insiden kaki diabetik meningkat karena meningkatnya prevalensi diabetes dan harapan hidup pasien diabetes yang berkepanjangan (International Diabetes Federation, 2017).

Penyembuhan luka diabetes melibatkan urutan kompleks dari proses seluler dan molekuler termasuk peradangan, proliferasi sel, angiogenesis, deposisi kolagen, dan epitelisasi ulang. Peristiwa awal dari respons penyembuhan luka adalah infiltrasi sel-sel inflamasi di lokasi luka. Respon inflamasi ini termasuk akumulasi makrofag yang merupakan kontributor

penting untuk penyembuhan, karena penipisan monosit/ makrofag mengakibatkan tertundanya repitalisasi, berkurangnya deposisi kolagen, gangguan angiogenesis, dan penurunan proliferasi sel. Respon inflamasi yang berkepanjangan pada luka juga akan mempengaruhi proses penyembuhan luka (Salazar, 2016). Salah satu senyawa yang dapat membantu proses penyembuhan luka diabetes adalah golongan inhibitor Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4) yang berperan untuk memperpanjang waktu paruh dan meningkatkan aksi GLP-1 sehingga berpotensi mengurangi kadar glukosa darah dan menurunkan HbA1c hingga 1%. (Duez, Cariou *and* Staels, 2012). Inhibitor DPP-4 dalam penyembuhan luka diabetes melitus tipe 2 dilihat dari perannya yang dapat mengaktifkan *nuclear factor-E2-related factor 2* (NRF₂), jalur pertahanan seluler vital dalam menanggapi stres oksidatif. Di mana NRF₂ relevan dengan penyembuhan luka diabetes yang menunjukkan bahwa DPP-4 juga dapat mempengaruhi penyembuhan luka diabetes. Bahkan DPP-4 (juga disebut CD26) telah dilaporkan terlibat dalam banyak proses perbaikan jaringan. Enzim ini banyak diekspresikan oleh banyak jenis sel, seperti sel epitel normal, sel tumor, dan sel imun, dan menampilkan beragam fungsi biologis. Enzim ini juga berpengaruh dalam regulasi regenerasi jaringan dengan mempengaruhi angiogenesis, kelangsungan hidup sel dan proliferasi melalui substratnya, seperti *glukagon-like peptide-1* (GLP-1) (Long *et al.*, 2017). Namun penggunaan obat golongan DPP-4 dapat menyebabkan efek samping yaitu menimbulkan urtikaria dan umumnya efikasi HbA1c rendah (Inzucchi *et al.*, 2012). Efek samping yang dialami saat menggunakan obat sintesis, maka pengobatan dari bahan alam kembali diminati karena efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan obat sintetik. Selain itu karena mahalnya obat sintetik, masyarakat banyak mencari alternatif lain yang dapat menyembuhkan penyakit tersebut dengan harga yang lebih

terjangkau. Obat tersebut adalah obat tradisional atau herbal. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan agar membantu para penderita diabetes dalam mendapat pengobatan yang aman, nyaman dan mudah.

Sejak dahulu telah ditemukan banyak tanaman yang dapat menurunkan kadar gula darah dan penyembuhan luka diabetes, karena tanaman-tanaman tersebut memiliki senyawa kimia tertentu. Tanaman tersebut seperti herba sambiloto (Yulinah, Sutanto, dan Fitri, 2001), daun salam (Studiawan dan Santosa, 2005) dan untuk penyembuhan luka diabetes *Piper cf. fragile* (Sudewo, 2005), *Rehmannia glutinosa* (Lau et al., 2009), dan *Calotropis procera* (Roy et al., 2005). Herba sambiloto telah banyak digunakan sebagai obat diabetes. Rasa pahit herba sambiloto dipercaya dapat menurunkan kadar gula darah. Telah dibuktikan ekstrak etanol herba sambiloto secara bermakna dapat menurunkan kadar gula darah mencit yang diinduksi dengan aloksan (Yulinah, Sutanto, dan Fitri, 2001). Salah satu kandungan daun salam adalah senyawa golongan flavonoid. Diduga glikosida flavonoid yang terkandung dalam daun salam tersebut bertindak sebagai penangkap radikal hidroksil seperti halnya amygdalin, sehingga dapat mencegah aksi diabetogenik dari aloksan. Dari hasil penelitian dan analisis data yang telah dilakukan, diketahui bahwa ekstrak etanol daun salam dapat menurunkan secara bermakna kadar glukosa darah mencit jantan yang diinduksi dengan aloksan (Studiawan dan Santosa, 2005). Sebelumnya telah dilakukan penelitian terhadap daya hambatan dari sambiloto dan salam terhadap enzim DPP-IV yang dilihat dari nilai IC₅₀ yaitu sambiloto sebesar 24.494,93 ppm (Sukarti, Hartanti, dan Setiawan, 2013) dan daun salam sebesar 669,93 ppm (Ulumbu, 2013). Penelitian lebih lanjut dilakukan oleh Rahayu (2014) terhadap kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) yang berpotensi sebagai inhibitor

DPP-IV. Dari hasil penelitian, perbandingan 6:1 dari kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) memiliki efek sinergis terhadap potensinya sebagai inhibitor DPP-IV.

Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian terhadap aktivitas inhibisi enzim dipeptidyl peptidase (DPP-IV) pada jaringan luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan dan diberikan kombinasi ekstrak daun salam dan herba sambiloto. Di mana tikus yang telah diinduksi aloksan dan kadar gula darah puasanya >126 mg/dL, akan dilukai dan diberi ekstrak untuk dilihat proses penyembuhan luka. Dari penelitian ini maka akan diketahui apakah kombinasi ekstrak herba sambiloto dan daun salam tersebut memiliki efek terhadap penyembuhan luka tikus diabetes yang ditinjau dari pengecilan ukuran diameter luka. Di samping itu juga akan dipelajari apakah ekstrak ini berpotensi sebagai DPP-IV inhibitor pada jaringan luka. Dengan demikian dapat diperoleh informasi ilmiah mengenai mekanisme aktivitas penghambatan DPP-IV kombinasi ekstrak herba sambiloto dan daun salam terhadap penyembuhan luka diabetes yang dapat meningkatkan nilai jual produk tersebut di pasaran.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah diuraikan di atas, maka permasalahan yang timbul pada penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Apakah kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) mempunyai kemampuan dalam proses penyembuhan luka ditinjau dari pengecilan ukuran diameter luka tikus diabetes melitus terinduksi aloksan?

2. Apakah kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) dapat menghambat aktivitas DPP-IV pada jaringan luka tikus diabetes melitus terinduksi aloksan?
3. Apakah ada korelasi antara efek kombinasi ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) dalam proses penyembuhan luka dan penghambatan DPP-IV dalam jaringan luka tikus diabetes melitus terinduksi aloksan?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka dapat dirumuskan tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Menguji apakah kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) dapat membantu proses penyembuhan luka tikus terinduksi aloksan.
2. Menguji apakah kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) dapat menghambat aktivitas DPP-IV pada jaringan luka tikus terinduksi aloksan.
3. Menguji apakah ada korelasi antara efek kombinasi ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) dalam proses penyembuhan luka dan penghambatan DPP-IV dalam jaringan luka tikus diabetes melitus terinduksi aloksan

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian adalah sebagai berikut:

1. Kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.) dapat membantu proses penyembuhan luka ditandai dengan mengecilnya diameter luka tikus yang beri ekstrak.
2. Adanya penghambatan aktivitas DPP-IV pada jaringan luka oleh kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness.).
3. Adanya korelasi positif antara durasi penyembuhan luka dan mekanisme inhibisi DPP-IV pada jaringan luka tikus yang diinduksi aloksan.

1.5 Manfaat Penelitian

Dengan penelitian ini diharapkan diperoleh informasi ilmiah terkait penggunaan kombinasi ekstrak tanaman salam dan sambiloto dalam proses penyembuhan luka diabetes yang diinduksi aloksan dengan mekanisme penghambatan aktivitas enzim DPP-IV dalam jaringan luka. Apabila hasil dari penelitian ini dapat menyembuhkan luka diabetes tipe 2, maka bisa dikembangkan menjadi suatu formulasi obat untuk dapat diproduksi.