

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jumlah penderita DM (Diabetes Melitus) di dunia dari tahun ke tahun mengalami peningkatan, hal ini berkaitan dengan jumlah populasi yang meningkat, *life expectancy* bertambah, urbanisasi yang merubah pola hidup tradisional ke pola hidup modern, prevalensi obesitas meningkat dan kegiatan fisik kurang. Sehingga DM perlu diberikan perhatian khusus, karena sifat penyakit yang kronik dan progresif serta jumlah penderita yang semakin meningkat dan mempunyai dampak negatif yang ditimbulkan (Wijonarko, Anies dan Mardiono, 2016).

DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal (PERKENI, 2015).

Semakin lama seseorang menderita DM maka semakin besar peluang untuk menderita hiperglikemia kronik yang pada akhirnya akan menyebabkan komplikasi DM berupa retinopati, nefropati, penyakit jantung koroner, dan ulkus diabetikum/gangren. Gangren kaki merupakan penyebab utama dilakukan amputasi kaki non-traumatik. Penderita DM sangat rentan mengalami amputasi disebabkan kondisi penyakit yang kronik dan risiko komplikasi yang lebih besar (Fitria *et al.*, 2017).

Gangren diabetik merupakan suatu komplikasi yang ditimbulkan akibat infeksi atau suatu proses peradangan luka pada tahap lanjut yang disebabkan karena perubahan degeneratif atau perawatan yang kurang intensif yang dikaitkan dengan penyakit diabetes melitus. Infeksi tersebut

bisa terjadi pada kulit, otot dan tulang yang umumnya dapat disebabkan oleh kerusakan dari pembuluh darah, syaraf dan menurunnya aliran darah daerah luka (Smeltzer and Bare, 2010). Jika pembuluh darah kaki mengalami trombosis kemudian menjadi nekrotik, hal ini menjadi dasar terjadinya gangren diabetik. Infeksi sering menjadi penyulit dari ulkus pada kaki neuropati dan iskemik. Berbagai kuman yang sering menjadi penyebab infeksi dari gangren diabetik adalah gabungan bakteri aerob (Gram positif dan Gram negatif) dan bakteri anaerob. Bakteri aerob dan anaerob dalam kultur pus penderita diabetes, yaitu *Enterobacter sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella sp.* dan *Pseudomonas sp.* (Aulia, 2008; Nur dan Marissa, 2016).

Terapi awal yang diberikan pada keadaan ulkus dan gangren bertujuan menghindari tindakan amputasi, antara lain dengan melakukan *debriment*, *dressing*, *off-loading*, pengendalian glukosa darah dengan insulin dan Obat Hipoglikemik Oral (OHO), penanganan infeksi dengan antibiotik, serta memperbaiki kelainan vaskular dan sirkulasi dengan revaskularisasi (Lipsky *et al.*, 2012). Perawatan luka yang sedang berkembang adalah prinsip *moisturasing dressing*, dimana prinsip yang digunakan adalah untuk mempertahankan permukaan luka agar tetap lembab. Bahan *moisturasing dressing* yang sering kita temui dengan perawatan luka menggunakan terapi antiseptik normal saline atau NaCl 0,9% (Wijonarko, Anies, dan Mardiono, 2016). Perawatan luka selain menggunakan NaCl pada luka, biasanya juga menggunakan kasa steril serta peralatan luka kloramfenikol, tetrasiklin HCl, silver sulfadiazine 1%, basitracin, bioplacenton, mafenide acetate dan gentamisin sulfat yaitu antibiotik yang sering digunakan untuk antibiotik topikal tetapi dapat menyebabkan efek yang merugikan seperti peningkatan jumlah koloni pada luka, menimbulkan nyeri, sensitifitas terhadap sulfa juga (Nabhani dan

Widiyastuti, 2017). Pemberian antibiotik topikal pada luka gangren hanya dapat digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri tetapi tidak dapat merangsang pertumbuhan sel pada luka tersebut.

Bordbar, Anwar dan Saari (2011) menyatakan *sea cucumbers*/teripang memiliki aktivitas biologi dan farmakologi yang unik dari teripang termasuk diantaranya: antikanker, antikoagulan, antihipertensi, antiinflamasi, antimikroba, antioxidant, antithrombotic, antitumor dan *wound healing*. Teripang diketahui memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri patogen. Teripang emas mempunyai aktivitas antioksidan seperti EPA dan DHA yang cukup tinggi, ditandai adanya aktivitas *superoksida dismutase* (SOD) yang berperan untuk mencegah terjadinya stress oksidatif pada kondisi hiperglikemi sehingga teripang emas sangat baik untuk dijadikan obat pilihan untuk anti diabetes. Teripang emas juga mengandung *cell growth factor* (CGF), salah satu komponennya adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan dalam menginduksi neovaskularisasi (angionogenesis) dan diferensiasi osteoblas untuk pembentukan tulang secara *in vivo* (Majdina, Mulawarmanti dan Rizka, 2016).

Menurut penelitian Haryanto *et al.*, (2017) menggunakan teripang dan madu sebagai terapi topikal untuk ulkus kaki diabetik di Indonesia, menunjukkan bahwa teripang memiliki efek antiinflamasi. Teripang mengurangi biofilm pada luka ulkus diabetikum. Tidak ada perbedaan signifikan yang terlihat pada penyembuhan luka ulkus diabetikum antara teripang dan madu. Teripang lebih aman daripada *dressing* madu untuk luka ulkus diabetikum dalam keadaan klinis. Hasil ini menunjukkan bahwa teripang dapat digunakan sebagai ganti luka alternatif dalam keadaan klinis. Selain itu, teripang menunjukkan bahwa secara signifikan dapat mengurangi amputasi dan iritasi.

Menurut penelitian Hanifah *et al.*, (2017) membuat Nano spray TRISWHEAT (Teripang *Super Would Healing Agent*) dengan penggunaan ekstrak teripang dengan konsentrasi bertingkat mulai dari 1% hingga 80% dengan kelipatan 10, pada konsentrasi 40% sudah menghambat pertumbuhan bakteri MRSA, limfosit terlihat jarang, tidak menunjukkan peradangan dan penutupan diameter luka pada hari ke-14. Hasil tersebut membuktikan bahwa teripang konsentrasi 40% dapat mengobati luka diabetes melitus yang terinfeksi bakteri *Methicilin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA) lebih efektif dibandingkan nano spray penicillin dengan perlakuan 14 hari. Berdasarkan penelitian Damaiyanti (2015) penggunaan konsentrasi 20%, 40% dan 80% aplikasi topikal gel ekstrak teripang emas, pada pengamatan hari ke-4 menunjukkan ekspresi HMGB1 pada kelompok konsentrasi 40% memiliki perbedaan bermakna dibandingkan dengan kelompok konsentrasi 20%, 80 dan kelompok kontrol. Hasil tersebut dapat dibuktikan bahwa teripang emas sebagai biomaterial dapat meningkatkan ekspresi HMGB1 pada proses penyembuhan luka ulkus traumatikus pada mukosa rongga mulut terutama pada kelompok konsentrasi 40%.

Menurut penelitian Bestari, Saraswati dan Adespin (2016) menggunakan ekstrak bawang putih dengan konsentrasi 1,5-6% yang dioleskan pada luka bakar derajat II dangkal pada tikus wistar memiliki pengaruh mempercepat penyembuhan luka. Fase inflamasi dimulai dengan mekanisme hemostasis yang berlangsung pada proses penyembuhan luka dapat dibantu dengan adanya kandungan alliin sebagai anti-agregasi sel platelet, pemacu fibrinolisis dan sebagai antibakteri untuk menghindari terjadinya infeksi sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka bakar. Proses penyembuhan luka tersebut dinilai dengan berkurangnya luas luka dan jumlah eksudat, serta jaringan luka yang semakin membaik. Bawang putih (*Allium sativum*) juga merupakan agen antibakteri terhadap

bakteri gram positif dan gram negatif (Lekshmi *et al.*, 2015). Alisin yang terkandung dalam bawang putih adalah senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri. Berdasarkan penelitian Pajan, Waworuntu dan Leman (2016), pengaruh air perasan bawang putih terhadap *Staphylococcus aureus* mendapatkan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) dengan metode spektrofotometer UV-VIS yaitu pada konsentrasi 3,125% dan konsentrasi bunuh minimum (KBM) air perasan bawang putih terhadap *Staphylococcus aureus* yang menggunakan pengamatan visual dan *colony counter* yaitu pada konsentrasi 6.25%.

Penyembuhan luka sangat diperlukan untuk mendapatkan kembali jaringan tubuh yang utuh. Penyembuhan luka memiliki beberapa fase yaitu, fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase *remodeling* (Nofikasari *et al.*, 2016). Untuk mengetahui efek penyembuhan luka gangren dari ekstrak teripang dan bawang putih digunakan parameter yaitu PMN, monosit dan makrofag. Sel polymorphonuclear (PMN) merupakan sel inflamasi pertama yang bermigrasi keluar menuju area luka, kemudian digantikan oleh sel mononukler atau makrofag yang infiltrasinya dipicu oleh limfosit. Sel radang PMN yang muncul karena adanya respons inflamasi pada jaringan yang mengalami luka (Mikusanti, 2010; Balqis, Rasmaidar, dan Marwiyah, 2014). Makrofag dikenal sebagai “*large eating cells*” yang berasal dari bahasa Yunani “*macro dan phage*”, sebelum menjadi makrofag dewasa yang ada di peredaran darah makrofag dikenal sebagai monosit. Monosit yang sudah dewasa akan migrasi ke dalam jaringan dan menjadi makrofag. Makrofag merupakan sel yang berperan utama pada proses inflamasi, makrofag diaktifkan oleh berbagai rangsangan, fungsi makrofag yang terpenting adalah fagositosis, yang berarti pencernaan selular terhadap agen yang mengganggu (Guyton and Hall, 2011).

Ketika gel dan emulsi digunakan dalam bentuk gabungan dalam sediaan maka akan menjadi emulgel. Emulgel memiliki kelebihan untuk penggunaan dermatologi yaitu stabil secara termodinamik, transparan, isotropik, kemudahan dalam preparasi dan tingkat absorpsi serta difusi yang tinggi. Emulgel memiliki keunggulan dan mudah dibersihkan kapan pun diinginkan. Emulgel juga memiliki kemampuan tinggi untuk menembus kulit (Nurdianti *et al.*, 2018).

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan sebuah penelitian untuk mengetahui efektivitas sediaan emulgel dari kombinasi ekstrak teripang emas dan bawang putih pada tikus putih yang dikondisikan mengalami luka gangren dengan mengamati penu jumlah sel PMN, monosit dan makrofag.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat menurunkan jumlah PMN terhadap penyembuhan luka gangren pada tikus putih?
- 1.2.2 Apakah pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat menurunkan jumlah monosit terhadap penyembuhan luka gangren pada tikus putih?
- 1.2.3 Apakah pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat menurunkan jumlah makrofag terhadap penyembuhan luka gangren pada tikus putih?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Mengkaji efektivitas pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat menurunkan jumlah PMN terhadap penyembuhan luka gangren pada tikus putih?
- 1.3.2 Mengkaji efektivitas pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat menurunkan jumlah monosit terhadap penyembuhan luka gangren pada tikus putih?
- 1.3.3 Mengkaji efektivitas pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat menurunkan jumlah makrofag dalam penyembuhan luka gangren pada tikus putih?

1.4 Hipotesis Penelitian

- 1.4.1 Pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat menurunkan jumlah PMN terhadap penyembuhan luka gangren pada tikus putih?
- 1.4.2 Pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat menurunkan jumlah monosit terhadap penyembuhan luka gangren pada tikus putih?
- 1.4.3 Pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) dapat menurunkan jumlah makrofag dalam penyembuhan luka gangren pada tikus putih?

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi dan menambah wawasan bagi masyarakat tentang manfaat emulgel ekstrak teripang emas dan bawang putih dapat menurunkan jumlah sel PMN, monosit dan makrofag terhadap penyembuhan luka gangren. Selanjutnya, hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar teori penelitian lebih lanjut untuk pengembangan ilmu teknologi.