BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multietiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin. Secara umum, terdapat dua kategori utama diabetes mellitus, yaitu diabetes melitus (DM) tipe 1 dan diabetes melitus (DM) tipe 2. DM tipe 1 disebut juga *insulin dependent* atau *juvenile/childhood-onset diabetes*, ditandai dengan kurangnya produksi insulin sedangkan DM tipe 2 disebut juga *non insulin dependent* atau *adult onset diabetes* disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh (Kemenkes, 2014).

Menurut World Health Organization (2016) diabetes adalah penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Secara global, lebih dari 400 juta orang dewasa hidup dengan diabetes, dan diabetes secara langsung menyebabkan 1,6 juta kematian pada tahun 2015. International Diabetes Federation (IDF) menyatakan pada tahun 2007 terdapat 246 juta penduduk dunia menderita DM dan diperkirakan akan meningkat mencapai 380 juta pada tahun 2025. Selain itu, angka kejadian pada tahun 2010 terdapat 285 juta atau 6,4% pada penduduk usia 20-79 tahun menderita DM. Angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 438 juta atau 7,7% pada penduduk usia 20-79 tahun pada tahun 2030. Berdasarkan laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) dikatakan

bahwa prevalensi penderita diabetes melitus di Indonesia dari tahun 2013 ke tahun 2018 meningkat menjadi 2% di atas umur 15 tahun (Kemenkes, 2019).

Penderita DM rentan mengalami komplikasi salah satunya ulkus diabetik adalah kerusakan sebagian (*partial thickness*) atau keseluruhan (*full thickness*) pada kulit yang dapat meluas ke jaringan di bawah kulit, tendon, otot, tulang dan persendian yang terjadi pada penderita diabetes melitus (DM). Kondisi ini timbul sebagai akibat dari peningkatan kadar gula darah yang tinggi. Peningkatan gula darah yang tidak terkontrol mengakibatkan komplikasi pembuluh darah, sehingga terjadi makroangiopati dan mikroangiopati vaskuler. Hal ini akan menyebabkan terjadinya vaskulopati dan neuropati yang mengakibatkan menurunnya sirkulasi perifer dan adanya robekan/luka yang tidak dapat dirasakan penderita. *Supply* darah yang menurun pada luka dapat menyebabkan nekrosis pada jaringan hingga ulkus diabetikum (Chadwick *et al.*, 2013).

Proses penyembuhan luka adalah proses perbaikan fisiologis tubuh akibat rusaknya struktur jaringan. Proses penyembuhan luka terdiri dari fase inflamasi, epitalisasi proliferasi, dan remodelisasi dengan pembentukan kolagen (Sussman dan Jensen, 2012). Pada luka diabetes enzim DPP IV merangsang proliferasi limfosit T serta sekresi kemokin yang penting untuk migrasi sel-sel inflamasi selama tahap inflamasi. Durasi fase inflamasi yang diperpanjang dalam proses penyembuhan luka dapat menyebabkan luka kronis dan kerusakan jaringan permanen (Pucar *et al.*, 2017). Penghambatan DPP IV dapat memicu percepatan penyembuhan luka dikarenakan inhibitor DPP IV dapat mencegah kelebihan akumulasi ECM seperti proteoglikan, kolagen di lokasi luka yang terkait dengan pembentukan parut pada fase remodeling. Inhibitor DPP IV mengkoordinasikan aktivitas seluler

keratinosit dan fibroblast untuk menginduksi EMT. EMT telah ditetapkan sebagai proses penting untuk mencapai re-epitelisasi dalam perbaikan luka (Salazar, Ennis and Koh, 2016; Long *et al.*, 2018). Salah satu obat yang merupakan inhibitor dari DPP IV adalah vildagliptin. Vildagliptin sebagai penghambat DPP IV/CD26 digunakan dalam praktik klinis dapat meningkatkan kadar GLP-1, nitrotirosine, aktivitas proteasome 20S, HIF-1 α , VEGF dan kepadatan kapiler, serta meningkatkan penyembuhan luka ulkus diabetes kronis (Marfella *et al.*, 2012).

Pada penelitian sebelumnya rimpang kunyit yang memiliki komponen aktifnya kurkumin dapat bertindak sebagai inhibitor dengan afinitas rendah pada DPP IV melalui studi interaksi molekuler (Istyasono, 2009). Pada mencit yang diabetes, ekstrak rimpang kunyit dengan konsentrasi 10% telah diketahui mengurangi proses peradangan dan mempercepat pembentukan pembuluh darah, reepitelisasi dan jaringan ikat (Winarsih dkk.,2012). Pada penelitian ini, ingin diteliti apakah rimpang kunyit yang telah dibuat menjadi ekstrak sebelumnya memiliki kemampuan menyembuhkan luka diabetes dengan mekanisme kerja menghambat enzim DPP IV.

Pada penelitian ini, hewan coba yang digunakan adalah tikus putih galur wistar (*Rattus novergicus*) yang dibuat menjadi diabetes terlebih dahulu dengan menggunakan aloksan, setelah diabetes tikus dilukai dan diberi ekstrak sebagai perlakuan dan vildagliptin sebagai kontrol positif, kemudian jaringan yang telah sembuh diambil dan dilakukan pengujian dengan mengambil enzim DPP IV pada jaringan luka dan kemudian diuji dengan menambahkan GPPN sebagai substrat DPP IV. Enzim DPP IV dari jaringan luka yang telah ditambahkan GPPN kemudian diukur dengan metode spektrometrik untuk mengetahui apakah ekstrak etanol rimpang

kunyit juga berperan dalam menghambat enzim DPP IV dalam penyembuhan luka pada tikus yang diinduksi aloksan.

1.2 Rumusan masalah

Permasalahan yang timbul pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) berperan dalam proses penyembuhan luka yang ditinjau dari pengecilan ukuran diameter luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan?
2. Apakah ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dapat menghambat aktivitas enzim DPP IV pada jaringan luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan?
3. Apakah ada korelasi antara efek ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dalam proses penyembuhan luka dan mekanisme inhibisi enzim DPP IV pada jaringan luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini meliputi:

1. Untuk mengetahui peranan ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dalam proses penyembuhan luka yang ditinjau dari pengecilan ukuran diameter luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dapat menghambat aktivitas enzim DPP IV pada jaringan luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

3. Untuk mengetahui korelasi antara efek ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dalam proses penyembuhan luka dan mekanisme inhibisi enzim DPP IV pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

1.4 Hipotesis penelitian

Hipotesis yang dapat dirumuskan dalam penelitian ini adalah:

1. Pemberian ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dapat berperan dalam proses penyembuhan luka yang ditinjau dari pengecilan ukuran diameter luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dapat menghambat aktivitas enzim DPP IV pada jaringan luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan.
3. Adanya korelasi antara efek ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dalam proses penyembuhan luka dan mekanisme inhibisi DPP IV pada tikus wistar yang diinduksi aloksan.

1.5 Manfaat penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat dibuktikan bahwa mekanisme kerja dari ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val) dapat menghambat enzim DPP IV dalam proses penyembuhan luka pada tikus diabetes sehingga menjadi pengobatan herbal yang teruji secara ilmiah dan terjangkau oleh masyarakat.