

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (DiPiro *et al.*, 2015). Menurut WHO, diabetes melitus (DM) didefinisikan penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah karena produksi insulin yang terganggu sehingga terjadi ketidakseimbangan antara kebutuhan dan produksi insulin dalam tubuh (Tarwoto, 2012). Jumlah penderita diabetes melitus di dunia dari tahun ke tahun mengalami peningkatan. Menurut *World Health Organization*, memperkirakan sebanyak 422 juta orang dewasa hidup dengan DM (WHO, 2016).

Diabetes melitus disebut dengan “*the silent killer*” karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam komplikasi. Pada penyandang DM dapat terjadi komplikasi pada semua tingkat sel dan semua tingkatan anatomik. Manifestasi komplikasi kronik dapat terjadi pada tingkat pembuluh darah kecil (mikrovaskular) berupa kelainan pada retina, glomerulus ginjal, saraf, dan pada otot jantung (kardiomiopati). Pada pembuluh darah besar, manifestasi komplikasi kronik DM dapat terjadi pada pembuluh darah serebral, jantung (penyakit jantung koroner) dan pembuluh darah perifer (tungkai bawah). Komplikasi lain DM dapat berupa kerentanan berlebih terhadap infeksi dengan akibat mudahnya terjadi infeksi saluran kemih, tuberkulosis paru dan infeksi kaki, yang kemudian dapat berkembang menjadi ulkus atau gangren diabetes (Waspadji, 2007).

Luka merupakan kejadian yang sering dijumpai dalam kehidupan sehari-hari. Setiap orang pasti pernah mengalami beberapa jenis luka dalam hidupnya. Luka dapat terjadi pada setiap orang tidak bergantung pada tempat dan waktu. Luka dapat disebabkan oleh multifaktor, seperti trauma benda tajam, benda tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, ataupun gangguan hewan (Sjamsuhidajat, 2010). Luka dapat menimbulkan berbagai hal yang cukup serius seperti pada keadaan infeksi, maka tindakan untuk menanganinya sangatlah diperlukan. Penanganan pada setiap luka tergantung dari jenis, penyebab, tingkat kontaminasi, luas, dalamnya luka, dan banyaknya struktur di bawah kulit yang terkena.

Luka gangren merupakan salah satu komplikasi kronik diabetes melitus (DM) yang paling ditakuti oleh setiap penderita DM yang disebabkan karena adanya neuropati dan gangguan vaskular pada kaki (Tjokroprawiro, 2007). Luka gangren adalah luka pada kaki yang merah kehitaman dan berbau busuk akibat sumbatan yang terjadi di pembuluh darah sedang atau besar di tungkai. Luka gangren terjadi karena kurangnya kontrol DM tipe dua selama bertahun-tahun yang dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan syaraf atau masalah sirkulasi yang serius yang dapat menimbulkan efek pembentukan luka gangren (Melisa, 2012). Luka gangren banyak disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* sehingga terapi yang tepat diberikan yakni antibiotik. Berdasarkan analisis data hasil penelitian didapatkan pola distribusi bakteri aerob pada gangren diabetik di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dari Januari 2011 sampai dengan Desember 2013 adalah *Klebsiella sp* (34%), *Staphylococcus aureus* (30%), *Proteus mirabilis* (12%), *Pseudomonas aeruginosa* (10%), *Proteus vulgaris* (7%), *Enterobacter sp* (2%), *Streptococcus sp* (1%), *Escherichia coli* (1%), dan *Staphylococcus epidermidis* (1%) (Eclesia dkk., 2017).

Kelemahan pengobatan luka gangren saat ini yakni banyaknya pasien diabetes dengan luka gangren ialah amputasi. Beberapa penelitian di Indonesia melaporkan bahwa angka kematian ulkus gangren pada penyandang diabetes melitus berkisar antara 17-32%, sedangkan laju amputasi berkisar antara 15-30%. Para ahli diabetes memperkirakan  $\frac{1}{2}$  sampai  $\frac{3}{4}$  kejadian amputasi dapat dihindarkan dengan perawatan kaki yang baik buat pasien diabetes melitus yang terkena gangren (Tambunan, 2006). Tindakan preventif yang dapat dilakukan apabila sudah terjadi gangren, penderita harus masuk rumah sakit karena harus mendapat antibiotika dosis tinggi dan proses penyembuhan luka secara intensif (Tjokroprawiro, 2011). Kondisi ini membutuhkan manajemen perawatan luka yang tepat untuk mencegah infeksi, mengurangi jaringan nekrosis, dan meningkatkan proses penyembuhan luka.

Pemilihan antibiotik sangat menentukan keberhasilan terapi pada pasien luka gangren. Antibiotik yang dipilih harus tepat indikasi, dosis, aturan pakai, rute pemberian, durasi pemberian serta efektif terhadap mikroorganisme penyebab infeksi. Pemilihan antibiotik yang tidak tepat akan berpengaruh pada kegagalan terapi meliputi timbulnya resistensi, komplikasi serta biaya yang mahal (Hadi *et al.*, 2012). Menurut penelitian dari Leese (2009) pilihan antibiotik yang digunakan tergantung pada patogen penyebab dan epidemiologi, tetapi sebelum ada hasil kultur perlu digunakan antibiotika sebagai terapi awal yang disesuaikan dengan data empiris, selain penggunaan antibiotik yang sensitif terhadap bakteri aerob diberikan juga antibiotik yang sensitif terhadap bakteri anaerob yaitu metronidazol yang merupakan pilihan awal yang sering diberikan sebagai terapi tambahan pada luka gangren.

Proses penyembuhan luka (*wound healing*) dari awal trauma hingga tercapainya penyembuhan melalui tahapan yang kompleks. Proses penyembuhan luka dibagi menjadi beberapa fase, yaitu fase inflamasi, fase

proliferasi dan fase maturasi. Fase inflamasi terjadi beberapa jam setelah cedera dan efeknya bertahan hingga 2-3 hari. Pada fase inflamasi diawali dengan vasokonstriksi untuk mencapai hemostasis sehingga trombus terbentuk dan rangkaian pembentukan darah diaktifkan, sehingga terjadi deposisi fibrin. Keping darah melepaskan *platelet derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF-  $\beta$ ) yang menarik sel-sel inflamasi, terutama makrofag. Setelah hemostasis tercapai, terjadi vasodilatasi dan permeabilitas pembuluh darah meningkat. Jumlah neutrofil memuncak pada 24 jam dan membantu debridemen. Monosit memasuki luka, menjadi makrofag dan jumlahnya memuncak dalam 2-3 hari. Makrofag menghasilkan PDGF dan TGF- $\beta$ , akan menarik fibroblas dan merangsang pembentukan kolagen (Gurtner, 2007).

Fibroblas berperan penting pada fase proliferasi. Fibroblas akan menghasilkan bahan dasar kolagen yang akan mempertautkan pada tepi luka dan juga akan membentuk jaringan ikat baru dan memberikan kekuatan serta integritas pada luka sehingga menghasilkan proses penyembuhan yang baik. Meningkatnya jumlah sel fibroblas akan meningkatkan jumlah serat kolagen yang akan mempercepat proses penyembuhan luka (Kumar *et al.*, 2007). Penyembuhan luka juga ditandai dengan meningkatnya kepadatan deposit kolagen. Kolagen tipe III dibentuk pada hari pertama sampai ketiga setelah trauma yang akan mencapai puncaknya pada minggu pertama. Kolagen tipe III ini akan digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih kuat saat proses penyembuhan luka memasuki fase maturasi yaitu sekitar minggu ketiga setelah cedera (Gurtner, 2007).

Angka kejadian luka gangren masih tinggi, tidak hanya di negara maju tetapi juga di negara berkembang. *The Global Lower Extremity Amputation Study Group* memperkirakan bahwa 25% -90% dari semua amputasi dikaitkan dengan diabetes. Amputasi kaki diabetik cenderung akan

seiring dengan kenaikan tingkat kematian dari waktu ke waktu. Prevalensi penderita luka gangren di Indonesia sekitar 15%, angka amputasi 30%, angka mortalitas 30%, dan luka gangren merupakan sebab perawatan rumah sakit yang terbanyak sebesar 80% untuk DM. Diperkirakan setiap tahun jumlah satu juta pasien yang menderita luka gangren menjalani amputasi ekstremitas bawah (85%) dan angka kematian yaitu 15-40% setiap tahunnya serta 39-89% setiap 5 tahunnya (Bilous and Donnelly, 2014).

Dari banyaknya kasus yang terjadi yaitu luka gangren, dimana luka gangren sering terjadi pada penderita diabetes militus tipe 2 maka muncul ide untuk membuat sediaan penyembuhan luka gangren menggunakan sediaan topikal. Bentuk sediaan emulgel topikal dipilih karena mempunyai beberapa keuntungan yaitu, nyaman dipakai dan mudah meresap pada kulit, memberi rasa dingin, tidak lengket, dan mudah di cuci dengan air (Rismana dkk., 2013). Pada penelitian ini diformulasi sediaan emulgel yang mengandung kombinasi ekstrak teripang emas dan air perasan bawang putih dalam mempercepat penyembuhan luka gangren.

Kandungan pada teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) mengandung asam miristat, palmitat, almitoleat, stearat, oleat, linoleat, arakhsidat, eicosapentaenat, behenat, erusat, dan docosahexaenat. Asam lemak dapat berperan terhadap pemulihan luka operasi. Kandungan asam eicosapentaenat (EPA) dan asam docosahexaenat (DHA) relatif tinggi, masing-masing 25,69% dan 3,69%. Tingginya kadar EPA menandakan kecepatan teripang memperbaiki jaringan rusak. Kandungan kolagen dalam ekstrak teripang mempercepat proses penyembuhan luka (Karnila, 2011). Protein, kolagen, dan omega 3 dapat membantu menyembuhkan luka menjadi cepat kering dan menutup. Teripang emas juga mengandung *cell growth factor* (CGF), salah satu komponennya adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Dilihat dari banyaknya senyawa yang terdapat pada teripang

emas, maka ekstrak teripang emas yang digunakan adalah ekstrak etanol 70%, dimana etanol memiliki gugus polar dan non polar sehingga dapat menarik senyawa yang berbeda tingkat kepolarannya. Menurut Anisah (2014) etanol memiliki dua gugus yang berbeda kepolarannya yaitu gugus hidroksil yang bersifat polar dan gugus alkil yang bersifat non polar. Adanya dua gugus tersebut menyebabkan senyawa-senyawa dengan tingkat kepolaran berbeda dapat ditarik oleh etanol.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Yulianto dengan menggunakan produk ekstrak gamat menunjukkan adanya peningkatan proliferasi fibroblas, hal ini dimungkinkan karena ekstrak gamat dapat merangsang PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) dan TGF (*Transforming Growth Factor*) untuk berinteraksi dan merangsang FGF (*Fibroblas Growth Factor*) untuk merangsang proliferasi fibroblast sehingga penyembuhan luka terjadi lebih cepat. Menurut penelitian Nano Spray TRISWHEAT dari ekstrak teripang sebagai penyembuh luka diabetes melitus yang terinfeksi bakteri MRSA menggunakan konsentrasi mulai dari 1% hingga 80% dengan kelipatan 10. Hasil uji dapat diketahui bahwa pada konsentrasi 40% ekstrak teripang sudah menghambat pertumbuhan MRSA, limfosit terlihat jarang dan tidak terjadi peradangan. Hal tersebut dapat menunjukkan bahwa ekstrak teripang dengan konsentrasi 40% dapat mengobati luka diabetes melitus yang terinfeksi bakteri MRSA dengan perlakuan selama 14 hari (Hanifah dkk., 2018).

Kandungan antimikroba dalam bawang putih (*Allium sativum*) berupa senyawa organosulfur yaitu allisin (Heinrich *et al.*, 2010). Senyawa alliin dan allisin pada bawang putih bekerja dalam fase inflamasi. Pada fase ini, kandungan tersebut akan mempercepat proses inflamasi dengan aktivitas biologinya sebagai anti-agregasi sel platelet, pemacu proses fibrinolisis, dan sebagai antibakteri (Bestari dkk., 2016). Berdasarkan penelitian pengaruh bawang putih terhadap penyembuhan luka bakar tikus, menggunakan ekstrak

bawang putih dengan konsentrasi 1.5%, 3,0% dan 6,0% yang dioleskan pada luka bakar derajat II tikus wistar. Pembagian kelompok adalah kelompok 1 adalah sekelompok tikus tanpa perlakuan, kelompok 2 dengan diberikan krim ekstrak bawang putih 1.5% setelah pemberian luka bakar, kelompok 3 dengan krim ekstrak bawang putih 3.0%, dan kelompok 4 krim ekstrak bawang putih 6.0%. Dari seluruh penelitian ini disimpulkan bahwa luka bakar derajat II dangkal pada tikus wistar yang tidak mendapatkan pengobatan apapun membutuhkan waktu lebih lama untuk sembuh (Bestari dkk., 2016).

Pada penelitian Karina (2013) menyebutkan bawang putih merupakan agen antibakteri terhadap bakteri gram negatif dan gram positif. Kandungan alisin pada bawang putih memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Berdasarkan penelitian Potensi Antibakteri Air Perasan Bawang Putih Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi 100%, 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,125%, 1,56%, 0,78%, 0,39% mendapatkan hasil bahwa pada konsentrasi 6,25% adalah konsentrasi bunuh minimum (KBM) air perasan bawang putih terhadap *Staphylococcus aureus* terlihat dari tidak adanya pertumbuhan bakteri (Pajan dkk., 2016). Dengan pemaparan hal diatas, diharapkan sediaan topikal dari kombinasi ekstrak teripang emas dan bawang putih, dapat memberikan keuntungan dalam pengembangan obat sediaan topikal dalam penyembuhan luka gangren.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas (*Golden stichopus variegatus*) dan air perasan bawang putih (*Allium sativum*) terhadap luka gangren pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diamati melalui jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Mengetahui pengaruh pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas dan air perasan bawang putih dapat mempengaruhi jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen pada luka gangren tikus putih.

### **1.4 Hipotesa Penelitian**

Hipotesa penelitian ini adalah pemberian sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas dan air perasan bawang putih efektif dalam penyembuhan luka gangren pada tikus putih yang diamati melalui jumlah sel fibroblas dan ketebalan kolagen.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah memperoleh bukti dan menambahkan wawasan kepada masyarakat bahwa sediaan emulgel kombinasi ekstrak teripang emas dan air perasan bawang putih dapat menyembuhkan luka gangren yang diamati dari jumlah sel fibroblas dan ketebalan kolagen tikus putih. Selanjutnya, hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar teori penelitian tentang kombinasi ekstrak teripang emas dan bawang putih pada proses penyembuhan luka gangren.