

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan suatu gejala yang timbul pada seseorang dan ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah secara kronik akibat kekurangan insulin baik kualitatif maupun kuantitatif. Kadar glukosa dalam darah dikendalikan oleh hormon insulin yang diproduksi oleh pankreas, yaitu organ yang terletak di belakang lambung. Sampai saat ini secara global terjadi peningkatan jumlah penderita diabetes dan menjadi tantangan dibidang kesehatan (Hu *et al.*, 2017). *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dalam *National Diabetes Statistics Report* (2017), melaporkan bahwa pada tahun 2015, sekitar 30,3 juta populasi dari semua usia di US menderita penyakit diabetes. Dengan bertambahnya usia, persentase penderita diabetes meningkat di mana 25,2% diantaranya berusia 65 tahun ke atas. Sekitar 5% dari populasi penderita diabetes tergolong ke dalam diabetes tipe 1 (CDC, 2020).

Saat penyakit diabetes tidak dikelola dengan baik, maka dapat menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi. Komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes adalah gangren yang biasa berakhir dengan kecacatan dan kematian. Sampai sekarang, di Indonesia gangren masih merupakan masalah yang rumit dan paling ditakuti. Terjadinya gangren diawali dengan adanya hiperglikemia pada pasien DM yang menyebabkan kelainan neuropati dan kelainan pada pembuluh darah. Neuropati sensorik, motorik dan autonomik akan mengakibatkan berbagai perubahan pada kulit dan otot, yang akan menyebabkan terjadinya perubahan distribusi tekanan pada telapak kaki dan selanjutnya akan mempermudah terjadinya ulkus. Adanya kerentanan terhadap infeksi dapat menyebabkan infeksi mudah merebak serta faktor

aliran darah yang kurang juga akan menambah rumit pengelolaan gangren. Pengelolaan gangren dapat dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu pencegahan terjadinya gangren dan terjadinya ulkus (pencegahan primer sebelum terjadinya perlukaan pada kulit) serta pencegahan agar tidak terjadi kecacatan yang lebih parah (pencegahan sekunder dan pengelolaan ulkus/gangren diabetik yang sudah terjadi). Beberapa klasifikasi yang juga sangat praktis dan erat dengan pengelolaan, yaitu berdasarkan pada perjalanan alamiah kaki diabetes (Edmonds 2004-2005) : *Stage 1 : Normal Foot; Stage 2 : High Risk Foot; Stage 3 : Ulcerated Foot; Stage 4 : Infected Foot; Stage 5 : Necrotic Foot; Stage 6 : Unsalvable Foot* (Waspadji, 2014).

Luka terjadi karena terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh yang bervariasi mulai dari lapisan epitel dari kulit sampai jaringan subkutis, lemak dan otot bahkan tulang serta tendon, pembuluh darah dan syaraf, sebagai akibat dari trauma dari luar (Velnar, Bailey and Smrkolj, 2009). Proses dalam penyembuhan luka merupakan suatu proses yang melibatkan respon seluler dan biokimia secara lokal maupun sistemik melibatkan proses dinamis yang kompleks seperti pendarahan, koagulasi, inisiasi respon inflamasi, regenerasi, migrasi dan proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim, serta sintesis protein matriks ekstraselular, *remodeling* parenkim dan jaringan ikat serta deposisi kolagen (Velnar, Bailey and Smrkolj, 2009). Sel makrofag sangat penting dalam proses penyembuhan luka yang berfungsi mensekresi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi serta *growth factors*, fibroblas dan kemampuannya mensintesis kolagen yang mempengaruhi kekuatan *tensile strength* luka dan mengisi jaringan luka agar kembali ke bentuk semula kemudian diikuti oleh sel-sel keratinosit kulit untuk membelah diri dan bermigrasi membentuk re-epitelialisasi dan menutupi area luka (Khorshid *et al.*, 2010). Banyaknya komplikasi pada luka

dapat mengakibatkan terjadinya proses inflamasi yang dapat memperpanjang waktu dari penyembuhan luka. Luka dikatakan sembuh sempurna apabila luka telah kembali ke struktur anatomi jaringan, fungsi jaringan, dan penampakan secara normal dalam periode waktu yang sesuai (Velnar, Bailey *and* Smrkoj, 2009).

Secara umum, penyembuhan luka ada tiga fase, yaitu pertama adalah fase inflamasi awal (fase hemostasis), pada fase ini merupakan fase pertama tubuh berusaha menghentikan faktor koagulasi intrinsik dan ekstrinsik yang dapat menimbulkan reaksi haemostasis sehingga dapat mengisi cekungan luka dan membentuk matriks provisional sebagai *scaffold* untuk migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi (Landén, Li *and* Ståhle, 2016). Kedua adalah fase inflamasi akhir (*lag phase*), pada fase ini bertujuan untuk menyingkirkan jaringan mati dan mencegah kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Gurtner, 2007). Dengan terjadinya hemostasis, sel radang akut serta neutrofil akan menginvasi daerah radang dan menghancurkan semua debris dan bakteri. Ketiga adalah fase profilerasi, pada fase ini bertujuan untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Fase proliferasi memiliki tiga proses utama, yaitu Neoangiogenesis : pertumbuhan pembuluh darah baru dalam tubuh secara alami dalam keadaan sehat maupun sakit (Frisca dkk., 2009); Fibroblas : memproduksi matriks ekstraselular yang mengisi kavitas luka dan menyediakan landasan untuk migrasi keratinosit (Gurtner, 2007); Re-epitelisasi : sel keratinosit akan menjadi sel epitel setelah berdiferensiasi dan menuju ke tengah luka, migrasi sel akan berhenti dan pembentukan membran basalis dimulai (Velnar, Bailey *and* Smrkoj, 2009).

Daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) atau yang biasa disebut daun yakon merupakan tumbuhan yang berasal dari pegunungan Andes,

Peru. Di Indonesia sendiri tanaman ini banyak dibudidayakan di daerah Wonosobo. Secara empiris tanaman ini digunakan sebagai obat antidiabetes dengan cara direbus atau dimasak bersama dengan teh dan diminum dua sampai tiga kali sehari untuk menurunkan dan mengontrol kadar gula darah. Kandungan senyawa aktif yang terdapat pada daun insulin adalah *fructooligosakarida*, *fenol*, *chlorogenic*, dan *flavonoid* yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, peran daun insulin juga dapat sebagai pemanis, meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin, menurunkan produksi gula di hepatosit, memodulasi sindrom metabolik dan dislipidemia, antioksidan (Pahlawan dan Oktaria, 2016).

Flavonoid sebagai efek antioksidan dan antidiabetes melalui beberapa jalur seperti mengurangi apoptosis sel β -pankreas, mendorong terjadinya sekresi insulin, regulasi glukosa pada hepatosit, mengurangi resistensi insulin, mengurangi inflamasi dan stress oksidatif pada sel otot skeletal dan jaringan adiposa serta meningkatkan *uptake* glukosa pada sel skeletal (Triastuti dkk., 2020). Flavonoid yang terkandung juga berkhasiat sebagai antibakteri. Pada penelitian Ramonah, Rahardhian dan Putri (2020) flavonoid merupakan golongan senyawa yang paling dominan dalam menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*.

Mekanisme kerja flavonoid dengan merusak permeabilitas dinding sel bakteri dan menghambat motilitas bakteri (Darsana, Besung dan Mahatmi, 2012). Selain flavonoid, seskuiterpen laktone juga merupakan suatu senyawa yang telah terbukti memiliki aktivitas antihiperqlikemia dan antimikroba. Ada 6 tipe melampolida seskuiterpen laktone teridentifikasi dari daun yakon dan telah teruji aktivitas antihiperqlikemia dan antimikroba, salah satunya, yaitu Enhidrin. Enhidrin sebagai antihiperqlikemia bekerja dengan

cara menghambat proses glikogenolisis yang merupakan proses pemecahan glikogen menjadi glukosa didalam hati dan glukoneogenesis yang merupakan suatu proses sintesis glukosa dan dapat juga dianggap sebagai senyawa antibakteri yang mampu menghambat perkembangan 2 strain *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (Elawati, 2021), di mana seskuiterpen lakton yang terkandung dalam daun insulin ini memiliki peran dalam penyembuhan gangren diabetik (Herowati dkk., 2018).

Alasan mengapa daun insulin dijadikan bentuk sediaan *transdermal* karena adanya studi yang melaporkan terjadinya lesi ginjal pada tikus setelah 30 hari pada pengobatan oral dengan daun insulin, di mana terpenoid menjadi senyawa toksik utama dalam daun insulin (Yan *et al.*, 2019). Dalam penelitian lain oleh De Oliveira *et al.* (2011) mengamati bahwa pemberian oral berkepanjangan (90 hari) dari infus yakon 2% (dosis 100 mg/KgBB) mengakibatkan toksisitas ginjal, hal ini dikaitkan dengan ekstrak daun yakon yang mengandung seskuiterpen lakton (*enhydrin*). Sebuah penelitian lain juga melaporkan bahwa subjek dapat mengalami efek samping, seperti diare, perut kembung, mual, dan perut distensi saat mengonsumsi daun insulin 0,29 g FOS/kg berat badan/hari. Gejala ini menghilang ketika dosis dikurangi menjadi 0,14 g FOS/kg berat badan/hari. Efek samping yang lain juga dosis dikurangi menjadi 0,14 g FOS/kg berat badan/hari. Kasus lainnya, yaitu seorang wanita berusia 55 tahun yang menderita anafilaksis setelah mengonsumsi daun insulin sehingga penggunaan daun insulin secara oral tidak direkomendasikan (Cao *et al.*, 2018).

Kulit adalah organ terbesar dari tubuh kita. Ada dua fungsi utama yang dimiliki oleh kulit, yaitu sebagai barier fisik dan penerima stimulus eksternal seperti nyeri. Kulit memiliki tiga bagian utama yang terdiri dari epidermis, dermis dan hipodermis atau jaringan subkutan. Epidermis adalah

struktur kulit terluar pada tubuh manusia dan selalu mengalami regenerasi karena peluruhan sel-sel kulit mati setiap hari serta salah satu fungsinya juga dapat membentuk sel-sel kulit baru. Dermis adalah lapisan kulit yang berada di bawah epidermis dan merupakan lapisan kulit yang paling tebal karena terdapat pembuluh darah dan saraf, kelenjar keringat dan kelenjar minyak, folikel rambut, hingga saluran limfe. Hipodermis atau jaringan subkutan adalah lapisan kulit paling bawah atau paling dalam serta terdapat jaringan lemak, jaringan penghubung, dan elastin (sejenis protein yang membantu jaringan kulit kembali ke bentuk semula setelah mengalami peregangan) (Hultstrom, Roxhe *and* Nordquist, 2014).

Penghantaran obat secara *transdermal* tentunya melibatkan kulit dan harus diperhatikan sifat fisikokimia agar obat dapat dihantarkan secara optimal melalui rute *transdermal*, yaitu obat yang bersifat hidrofobik dengan mudah berdifusi melewati kulit. Rute *transdermal* ini memberikan beberapa keuntungan seperti peningkatan kepatuhan pasien, *sustained release*, menghindari iritasi asam lambung dan pre-sistemik *first pass effect* (Ita, 2015; Bariya *et al.*, 2012). Sistem penghantaran secara *transdermal* mulai digunakan untuk efek terapi lokal pada penyakit kulit serta untuk penggunaan obat secara disukai dalam penggunaan melalui kulit dengan efek terapi lokal pada penyakit kulit serta penggunaan obat secara sistemik. Kulit sebagai tempat pemberian obat memiliki sejumlah keunggulan yang signifikan dibanding dengan penggunaan rute lainnya. Terapi dapat diberhentikan dengan cepat melepas sediaan, mengurangi fluktuasi konsentrasi plasma serta menghindari rasa sakit terkait dengan penggunaan injeksi (Nurahmanto, 2017).

Bahan tambahan yang dapat digunakan agar dapat meningkatkan permeabilitas sediaan *patch* adalah bisa dengan menambahkan bahan

tambahan berupa *enhancer*. *Enhancer* juga merupakan bahan tambahan yang dapat meningkatkan fluks. *Enhancer* dapat membantu permeasi melalui kulit dengan menurunkan impermeabilitas kulit. Syarat agar *enhancer* dapat meningkatkan permeasi adalah harus *inert*, tidak menimbulkan iritasi, tidak beracun, tidak alergi, kompatibel dengan obat dan eksipien, tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, murah, dan juga memiliki sifat pelarut yang baik (Das and Ahmed, 2017). Efektivitas sebuah *patch* ditentukan dari kemampuan pelepasan obat dari matriks *patch* dan berpenetrasi ke dalam *stratum korneum*. Pertama partikel obat harus terlarut, sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati matriks, kemudian obat berpenetrasi melewati kulit (Aiache, 1993). Etanol banyak digunakan sebagai pilihan pelarut dalam *patch* dan diformulasikan ke dalam sediaan *transdermal*. Etanol dapat menembus dengan cepat melalui kulit manusia dengan fluks *steady state* kira-kira 1 mg.cm²/jam (Mathur, Satrawala and Rajput, 2010).

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol daun insulin dalam sediaan *patch* dengan menggunakan *enhancer tween-60* dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang mengalami gangren?
2. Apakah ekstrak etanol daun insulin dalam sediaan *patch* dengan menggunakan *enhancer tween-60* dapat dapat berpengaruh terhadap pengamatan makroskopis secara visual pada tikus putih yang mengalami gangren?
3. Apakah ekstrak etanol daun insulin dalam sediaan *patch* dengan menggunakan *enhancer tween-60* dapat meningkatkan neoangiogenesis pada tikus putih yang mengalami gangren?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer tween-60* dalam sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih yang mengalami gangren.
2. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer tween-60* dalam sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) terhadap pengamatan makroskopis pada tikus putih yang mengalami gangren.
3. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer tween-60* dalam sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dapat meningkatkan neoangiogenesis pada tikus putih yang mengalami gangren.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk berinovasi dalam membuat sediaan *transdermal patch* dari ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dengan menggunakan *enhancer tween-60* sebagai alternatif pengganti penggunaan sediaan oral maupun injeksi serta untuk menghindari terjadinya *first pass-effect*. Selain itu, sediaan *patch* mudah dalam penggunaannya sehingga diharapkan kepatuhan pasien akan meningkat dan mudah untuk menghentikan pemakaian apabila terjadi efek yang tidak diharapkan.

1.5. Hipotesis Penelitian

Hipotesis awal dari penelitian ini adalah *enhancer tween-60* dalam sediaan *transdermal patch* yang mengandung ekstrak etanol daun insulin

(*Smallanthus sonchifolius*) dapat mengurangi kadar glukosa darah, berpengaruh terhadap pengamatan makroskopis, dan efektif dalam proses neoangiogenesis pada tikus putih yang mengalami gangren.