

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit tidak menular yang memiliki angka kematian sedikit lebih besar dibandingkan dengan penyakit menular. Diabetes juga menjadi penyebab utama kebutaan, amputasi, penyakit ginjal, atau kardiovaskular hingga kematian. Di Indonesia, prevalensi diabetes pada usia ≥ 15 tahun menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan dari tahun 2013 hingga 2018 (Kemenkes, 2020). DM adalah penyakit kompleks karena gangguan sekresi atau aksi insulin dengan ditandai adanya gangguan berat pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Russo *et al.*, 2015). Semakin lama seseorang menderita DM dapat menyebabkan beberapa komplikasi yang terjadi seperti kelainan profil lipid yang dapat memicu penyakit kardiovaskular, retinopati, neuropati, serta ulkus diabetikum atau gangren (Fitria dkk., 2017).

Gangren merupakan kondisi luka yang disebabkan oleh cedera, infeksi, atau kondisi kesehatan lain, terutama diabetes. Hal ini terjadi karena suplai darah yang kurang pada jaringan dan menyebabkan nekrosis (Wahbi, 2018). Dan risiko terjadinya gangren meningkat 5,8 kali pada penderita DM (Nur dan Marissa, 2016). Gangren terdiri dari tiga jenis, yaitu gangren kering, gangren basah, dan gangren gas. Gangren kering, adalah kondisi kematian jaringan yang menjadi kering dan gelap karena oklusi arteri. Pada manusia yang menderita arterosklerosis, kolesterol tinggi, diabetes, atau merokok, dapat mengalami gangren kering dan hal ini sering terjadi. Bila tidak segera diberikan pengobatan, gangren kering akan memperparah kondisi dan terjadi infeksi, hingga dapat menyebabkan amputasi dan menurunkan kualitas hidup (Wahbi, 2018). Infeksi ini disebabkan adanya

gabungan antara bakteri aerob dan anaerob. Dimana jenis bakteri yang banyak ditemukan adalah *Staphylococcus sp.* Dan beberapa bakteri lain seperti *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Shigella sp.*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas sp.* Penelitian yang telah dilakukan juga menunjukkan adanya sensitifitas dan resistensi terhadap beberapa antibiotik. Sebagian besar bakteri tersebut masih sensitif terhadap antibiotik sulbactam, meropenem, imipenem, norfloxacin, amikasin, netimicin sulfat, cefotaxime, seftriaxon, amoxicillin, dan ciprofloxacin. Namun *Klebsiella sp.* memiliki resistensi tertinggi terhadap antibiotik amoxicillin (Nur dan Marissa, 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Fitria dkk. (2017), gangren memiliki karakteristik seperti jumlah hanya pada satu lokasi yaitu kaki, eksudat sedikit, kulit disekitar luka memiliki inflamasi seperti berwarna merah muda, namun tidak ada rasa nyeri dan tidak mengalami maserasi.

Smallantus sonchifolius (Poepp. & Hendl.) H. Robinson, disebut juga yacon atau di Indonesia sering disebut insulin, termasuk dalam famili *Asteraceae* memiliki daun berwarna hijau tua. Tanaman insulin mengandung *protocatechuic*, *chlorogenic*, *caffeic*, dan *ferulic acid* pada daun yang memiliki efek antidiabetes dan antioksidan (Yan *et al.*, 2019). Pada penelitian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa ekstrak daun insulin dapat menurunkan kadar gula darah pada plasma tikus diabetes. Selain itu, daun insulin juga mengandung sumber antioksidan yang menunjukkan pengaruh biologi seperti menghambat migrasi polimorfonuklear leukosit, imunomodulasi, antioksidan, efek sitoproteksi, aktivitas antimikroba (Russo *et al.*, 2015). Selain itu, flavonoid juga terdapat pada ekstrak etanol daun insulin yang memiliki mekanisme kerja merusak permeabilitas dinding sel bakteri dan menghambat mobilitas bakteri (Ramonah, Rahardian dan Putri, 2020).

Ramonah, Rahardian dan Putri, (2020) melakukan penelitian terkait aktivitas antibakteri dari ekstrak etanol daun insulin. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak daun insulin pada konsentrasi 15% memberikan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* terbaik diantara konsentrasi lain dan kontrol positif. Sedangkan menurut penelitian penyembuhan luka menggunakan ekstrak daun insulin yang dilakukan oleh Herowati, Saputri dan Widodo, (2018), hasil menunjukkan bahwa, kombinasi penggunaan ekstrak secara oral dengan dosis 150 mg/kgBB dan topikal memiliki aktivitas antihiperqlikemia dan aktivitas penyembuhan luka gangren pada tikus sebanding dengan kontrol. Sebelumnya daun insulin dimaserasi dengan etanol selama lima hari pada suhu ruang dan selanjutnya di evaporasi menggunakan vakum evaporator. Untuk luka, tikus dibiopsi dengan diameter 4 mm dan kedalaman 2 mm. Kemudian tikus diberi perlakuan ekstrak daun insulin selama 14 hari dengan pembagian kelompok yang dilakukan pemberian oral, topikal, atau keduanya.

Ketika terjadi luka atau ada organisme asing yang menyerang, tubuh akan dilindungi oleh granulosit dan monosit. Granulosit ini terdiri dari polimorfonuklear (PMN) neutrofil, eosinofil dan basofil. Jaringan yang luka dapat melepaskan zat yang dapat menyebabkan perubahan dari jaringan lain yang tidak terluka, perubahan ini disebut dengan peradangan. Luka dapat disebabkan oleh bakteri, trauma, bahan kimia, panas, atau kejadian lain. Salah satu tanda terjadinya peradangan adalah adanya migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan. Beberapa zat seperti histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandin dapat mengaktifkan sistem makrofag. Makrofag merupakan pertahanan pertama bila jaringan mengalami infeksi, dan dapat meningkat selama satu jam pertama atau lebih (Hall and Guyton, 2016). Sehingga hal ini dapat dijadikan sebagai parameter pengukuran penyembuhan luka pada gangren, yaitu PMN, monosit, dan makrofag.

Namun pada penelitian yang telah dilakukan oleh Yan *et al.*, (2019), ekstrak *aqueous* daun insulin menyebabkan lesi ginjal pada tikus setelah penggunaan 30 hari per oral, dan de Oliveira *et al.*, (2010) telah meneliti bahwa dosis 1000 mg/kg ekstrak *aqueous* daun insulin menyebabkan kerusakan ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum yang teramati pada hari ke 14. Sehingga banyak peneliti yang tidak merekomendasikan ekstrak daun insulin untuk dikonsumsi secara oral, karena efek samping jangka panjang yang cukup membahayakan. Untuk menghindari terjadinya efek samping tersebut, dapat digunakan cara pemberian dengan rute lain, misalnya transdermal *patch*.

Banyak keuntungan yang dimiliki sistem penghantaran obat secara *transdermal*, seperti pelepasan obat yang konstan, mudah digunakan, menghindari terjadinya *first-pass metabolism*, dan menghindari terjadinya efek samping penggunaan jangka panjang dari rute oral, serta memberikan efek sistemik, yaitu efek yang terjadi pada jaringan yang jauh dari kontak antara tubuh dengan *patch* (Alves, Wancket and Metz, 2019). Komponen utama dari sediaan *transdermal patch* adalah polimer, karena polimer sendiri dapat menentukan dan mengontrol kecepatan pelepasan obat. Polimer hidrofilik dapat digunakan dengan tujuan meningkatkan permeabilitas matrik dan difusi obat terjadi lebih cepat dibandingkan polimer hidrofobik. Dalam pelepasan obat yang cepat, HPMC dapat digunakan karena mampu mengembang dibanding polimer lain (Ermawati dan Prilantari, 2019).

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk melihat efektivitas sediaan *patch* dengan ekstrak daun insulin pada luka gangren dengan mengamati jumlah PMN, monosit dan makrofag.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah sediaan *patch* yang mengandung ekstrak daun insulin dengan penambahan *enhancer Span-80* dapat menurunkan jumlah PMN pada luka gangren?
2. Apakah sediaan *patch* yang mengandung ekstrak daun insulin dengan penambahan *enhancer Span-80* dapat menurunkan jumlah monosit pada luka gangren?
3. Apakah sediaan *patch* yang mengandung ekstrak daun insulin dengan penambahan *enhancer Span-80* dapat menurunkan jumlah makrofag pada luka gangren?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efektivitas pemberian *patch* ekstrak daun insulin dengan penambahan *enhancer Span-80* dapat menurunkan jumlah PMN pada luka gangren.
2. Mengetahui efektivitas pemberian *patch* ekstrak daun insulin dengan penambahan *enhancer Span-80* dapat menurunkan jumlah monosit pada luka gangren.
3. Mengetahui efektivitas pemberian *patch* ekstrak daun insulin dengan penambahan *enhancer Span-80* dapat menurunkan jumlah makrofag pada luka gangren.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Sediaan *patch* yang mengandung ekstrak daun insulin dengan penambahan *enhancer Span-80* dapat menurunkan jumlah PMN pada luka gangren.

2. Sediaan *patch* yang mengandung ekstrak daun insulin dengan penambahan *enhancer Span-80* dapat menurunkan jumlah monosit pada luka gangren.
3. Sediaan *patch* yang mengandung ekstrak daun insulin dengan penambahan *enhancer Span-80* dapat menurunkan jumlah makrofag pada luka gangren.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu dapat mengetahui obat antigangren dari ekstrak etanol daun insulin, serta mengembangkan formula sediaan *patch* ekstrak daun insulin dapat menyembuhkan luka gangren dan dapat menurunkan jumlah PMN, monosit, dan makrofag.