

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes ditemukan pada setiap populasi di dunia dan di semua wilayah, termasuk pedesaan di daerah rendah dan negara berpenghasilan menengah. Jumlah penderita diabetes terus meningkat, menurut perkiraan WHO ada 422 juta orang dewasa dengan diabetes di seluruh dunia pada tahun 2014. Prevalensi disesuaikan usia pada orang dewasa meningkat dari 4,7% pada tahun 1980 menjadi 8,5% pada tahun 2014, dengan kenaikan terbesar di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah dibandingkan dengan negara berpenghasilan tinggi. Selain itu, perkiraan Federasi Diabetes Internasional (IDF) bahwa 1,1 juta anak dan remaja berusia 14-19 tahun menderita T1 DM. Tanpa intervensi untuk menghentikan peningkatan diabetes, setidaknya akan ada 629 juta orang yang hidup dengan diabetes pada tahun 2045 (WHO, 2019).

Gangren adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan pembusukan atau kematian suatu organ atau jaringan yang disebabkan oleh kekurangan suplai darah. Ini adalah komplikasi akibat proses infeksi atau inflamasi, cedera, atau perubahan degeneratif yang terkait dengan penyakit kronis, seperti diabetes melitus. Gangren dapat melibatkan bagian tubuh mana pun, tetapi bagian yang paling sering terkena adalah ekstremitas (kaki, lengan, tungkai, tangan) (Ali, 2012).

Gangren diabetik adalah kematian jaringan oleh obstruksi pembuluh darah yang memberikan nutrisi kepada jaringan yang biasa terjadi pada ekstermitas bawah atau disebut juga kaki diabetik. Mekanisme utama terjadinya gangren diabetik pada penderita diabetes melitus yakni, *angiopathy* dan *neuropathy*. Gambaran klinik kaki diabetik digolongkan

menjadi dua yaitu, kaki neuropati dan kaki iskemik. Berdasarkan jenis gangren nya di bagi menjadi gangren basah dan gangren kering. Penatalaksanaan gangren diabetik terdiri dari medikamentosa, nonmedikamentosa dan pembedahan (Erin, 2015).

Kegagalan *uptake* glukosa darah ke sel juga menyebabkan hiperglikemia. Ketika kadar glukosa darah tinggi dan melebihi ambang filtrasi glukosa ginjal, maka glukosa yang secara fisiologi tidak dapat lolos dari filtrasi glomerulus, akhirnya bergabung bersama urin.

Pada penderita diabetes melitus, aktifitas proliferasi fibroblas menurun, sehingga pada proses penyembuhan sel dominan yang berperan penting adalah fibroblas, fibroblas bertanggung jawab pada pembentukan dan pemelihara jaringan ikat (*connective tissues*) yang mempunyai tiga fase penting, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase *remodeling*. Fibroblas merupakan faktor kunci pada fase kedua dan merupakan sel dominan. Komponen fibrous dari jaringan ikat, akan mengalami peningkatan proliferasi dan migrasi dengan pemberian mineral (Hidayat, 2018).

Daun *yacon* (*Smallanthus sonchifolius*) lebih dikenal sebagai daun insulin di masyarakat. Di Indonesia sudah banyak didapatkan tanaman ini, khususnya di daerah pegunungan. Banyak orang Indonesia yang sudah mengembangbiakannya. Secara morfologi, tanaman *yacon* dapat mencapai tinggi 1,5-3 meter. Daun insulin mengandung protein, lipid, serat, dan sakarida, catechone, terpenes dan flavonoid. Daun insulin juga mengandung protein, lipid, serat dan sakarida, catechone, terpen, dan flavonoid. Daun tersebut memiliki efek seperti insulin, yaitu menurunkan produksi glukosa di hepatosit, dan dapat menurunkan kadar glukosa darah. Peran daun insulin sebagai antidiabetes yaitu : sebagai pemanis, meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin, menurunkan

produksi gula di hepatosit, memodulasi sindrom metabolik dan dislipidemia, antioksidan. (Pahlawan, 2016).

Mengonsumsi daun insulin berlebih dapat menyebabkan gangguan pada ginjal, ginjal merupakan salah satu organ ekskresi di dalam tubuh kita, yang berfungsi untuk mengeluarkan sisa-sisa metabolisme dari tubuh kita, apabila orang mengonsumsi daun insulin secara berlebihan, maka salah satu organ akan mendapatkan beban berat untuk mengeluarkan sisa metabolisme adalah ginjal dan itu berdampak tidak baik untuk kesehatan ginjal (Lonah, 2019).

Macam sediaan yang pernah di teliti adalah roots, aqueous extract, methanol extract, buthanol extract, chloroform extract, yacon flour, 10% yacon solution dan memakan buah yacon. Semuanya menunjukkan efek yang baik pada diabetes dengan dosis yang bermacam-macam. Pada tepung akar yacon kaya akan fructooligosaccharides (FOS) yang memberikan manfaat pada diabetes dengan hyperlipidemia dengan menurunkan kadar *fasting plasma triacylglycerol* dan *low-density lipoprotein* (LDL) (Rosyidi, 2014).

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan di beberapa negara lain, daun *yakon* telah terbukti memiliki aktivitas antimikroba, antihiperlikemia, antioksidan dan antifungi serta mengandung metabolit sekunder berupa *kaurenoiditerpenoids*, *acetophenon-typephytoalexins* dan *melampoilde-typesesquiterpene lactones*. Informasi tersebut telah cukup untuk dijadikan acuan adanya berbagai aktivitas serta kandungan metabolit sekunder yang terdapat di dalam daun *yakon* (Aditya, 2015). *Isolate ScFR-2* memperlihatkan aktivitas yang cukup besar dalam menghambat pertumbuhan jamur uji bahkan hingga membentuk zona bunuh. Senyawa antimikroba utama dari tumbuhan termasuk terpen dan terpenoid, dan aktivitas antibakteri dan antijamur spesifiknya telah dilaporkan sebelumnya.

Lakton seskuiterpen juga terbukti telah menunjukkan antibakteri yang kuat (Padla, 2012).

Sistem penghantaran obat secara transdermal pada efek terapi lokal dan sistemik. Memiliki berbagai keunggulan dibandingkan pemberian obat rute lainnya, dikarenakan kemampuannya dalam menghindari masalah seperti iritasi lambung, pH dan efek pengosongan lambung, serta menghindari metabolisme hati lintas pertama sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi efek samping sistemik dengan mengurangi konsentrasi plasma jika dibandingkan dengan rute oral (Nurahmanto, 2016).

Mengembalikan fungsi dan bentuk pada jaringan kulit menjadi normal adalah tujuan dari pengobatan luka. Ketika luka, jaringan akan mengalami proses penyembuhan yang melibatkan beberapa proses. Selama proses penyembuhan, terdapat fibroblas yang berperan dalam sintesis, deposisi serta remodeling dari matriks ekstraseluler. Setelah bermigrasi ke luka, fibroblas akan mulai mensintesis matriks ekstraseluler. Kolagen adalah protein utama dari matriks ekstraseluler yang berperan dalam penyembuhan luka, sehingga pengamtan fibroblas dan kolagen pada penyembuhan luka sangatlah penting. Secara umum pada proses penyembuhan luka yang ditandai dengan peningkatan skor indikator penyembuhan seperti pembentukan kolagen, vaskularisasi, fibrosis dan epitelisasi (Masir, 2012).

Rute pemberian obat transdermal memiliki keterbatasan, yakni sulitnya penetrasi ke dalam kulit. Hal ini disebabkan oleh adanya stratum korneum yang menjadi barier utama masuknya obat ke dalam kulit. Penetrasi obat transdermal dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya. Semakin sedikit obat yang berhasil penetrasi ke dalam kulit, maka bioavailabilitasnya menjadi lebih rendah. Struktur stratum korneum berupa

“bata” dan “semen”. Bata diidentifikasi sebagai korneosit sedangkan semen diidentifikasi sebagai matriks inter selular lipid. Korneosit mengandung keratin yang saling *cross-linked* sedangkan inter selular lipid mengandung ceramid, asam lemak, kolesterol yang tersusun membentuk kristalin lamellar bilayer *enhancer* digunakan untuk meningkatkan daya penetrasi obat ke dalam kulit dengan kombinasi *enhancer* (Annisa, 2020).

Span 80 mempunyai nama lain *Sorbitan monooleat*. Pemerianaanya berupa warna kuning gading, cairan seperti minyak kental, bau khas tajam, terasa lunak. Kelarutannya tidak larut tetapi terdispersi dalam air, bercampur dengan alkohol, tidak larut dalam propilenglikol, larut dalam hampir semua minyak mineral dan nabati, sedikit dalam eter. Berat jenis pada 20° C adalah 1,01g/cm³ dengan viskositas 970-1080 mPas. Pada pembuatan insulin dengan daun *yakon* yang diformulasikan dalam bentuk sediaan patch dengan penambahan *enhancer Span 80* sebagai peningkatan penetrasi (Yusvita, 2010).

Pada penelitian kali ini, sediaan patch insulin mengandung *oligofruktan* dan *phenolic* pada daun insulin yang memiliki efek probiotik, hal ini merupakan terapi empiris sehingga dapat diharapkan terjadinya perbaikan pada kondisi luka gangren yang diderita pasien.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah sediaan patch daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) mempengaruhi jumlah *fibroblas* pada tikus dengan luka gangren?
2. Apakah sediaan patch daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) mempengaruhi ketebalan kolagen pada tikus dengan luka gangren?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk menganalisa apakah sediaan patch menggunakan daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dapat mempengaruhi jumlah *fibroblas* pada tikus dengan luka gangren.
2. Untuk menganalisa apakah sediaan patch menggunakan daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dapat mempengaruhi pertumbuhan kolagen pada tikus dengan luka gangren.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Sediaan patch transdermal daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) mampu menurunkan kadar glukosa dalam tubuh dan *fibroblas* serta kolagen dengan luka gangren.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Menjadikan bahan alam daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai sediaan patch dapat mempengaruhi jumlah *fibroblas* dan kolagen dengan luka gangren.