

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kondisi hiperglikemi kronis yang disebabkan ketidakmampuan pankreas menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup untuk menurunkan kadar glukosa darah karena penurunan sekresi insulin akibat kerusakan sel  $\beta$  atau penurunan sensitifitas insulin atau keduanya yang menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskuler dan neuropati. (Kleine B dan Rossmannith WG, 2016, p. 364) Data terbaru dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 menunjukkan bahwa Indonesia memiliki jumlah penderita DM sebanyak 1.017.290 orang. (Laporan Nasional Riskesdas 2018, 2019, p. 127) Penderitadiabetes yang mengalami *injury* ringan dapat berisiko mengalami ulkus kronis yang disebabkan oleh *delayed healing*. Penyembuhan ulkus pada penderita diabetik dikaitkan dengan respons inflamasi dan angiogenik yang inadeguat. (Larjava H, 2012, p. 186) Hubungan antara *pathway* proinflamasi dan resistensi insulin juga menjadi modifikator penting dari respons inflamasi. Faktor ini menghasilkan proses penyembuhan disfungsi. (Larjava H, 2012, p. 50) Terapi yang bertujuan untuk memodifikasi respons inflamasi

disarankan sebagai metode untuk meningkatkan penyembuhan pada ulkus diabetik. (Larjava H, 2012, p. 184)

Pada penderita DM, kadar glukosa tinggi memicu proses glikasi lipid dan protein yang mengakibatkan peningkatan AGE (*Advanced Glycation End products*). Interaksi antara AGE dengan RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End products*) dalam sirkulasi akan meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) intraseluler dan meningkatkan transkripsi *Nuclear Factor kappa B* (NF $\kappa$ B). ROS juga meningkatkan ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2). Semuanya merupakan faktor yang memicu terjadinya komplikasi mikrovaskuler pada diabetes mellitus. (Leslie RD et al., 2012, p. 79 - 80)

Penyembuhan ulkus kronis adalah komplikasi utama pada penderita DM. Mekanisme yang mendasari hasil penyembuhan yang terlambat terlihat pada penderita DM. Komplikasi DM yang umum, seperti neuropati dan perfusi jaringan yang buruk, memberikan pengaruh negatif pada proses penyembuhan. Ulkus diabetik mengandung banyak neutrofil, respons inflamasi yang berlebihan namun tidak efektif, menciptakan kerusakan jaringan, dan resolusi penyembuhannya terlambat. Kondisi ini seiring dengan peningkatan sel inflamasi, sitokin dan kemokin pada ulkus diabetik. Mediator inflamasi ini, serta *advanced glycation end-products* (AGEs), menciptakan peningkatan apoptosis seluler. Banyak faktor tersebut bergabung menghasilkan proses penyembuhan disfungsi. Mengingat peran sentral inflamasi dalam penyembuhan ulkus diabetik, terapi yang ditujukan untuk memodifikasi respons inflamasi sebagai

metode yang disarankan untuk meningkatkan penyembuhan pada penderita DM. (Larjava H, 2012, p. 49-50)

Pencegahan terjadinya ulkus dan perawatannya bagi penderita DM merupakan prioritas utama dalam bidang kesehatan. (Malone M dan Tsai G, 2016, p. 31) Terapi topikal untuk ulkus traumatik rongga mulut yaitu obat anestetikum topikal, antiseptik topikal, antiinflamasi topikal, antibiotik topikal, dan kortikosteroid topikal. Obat-obat tersebut dapat menimbulkan efek samping (Sampietro DA et al., 2016, p. 9) sehingga banyak dikembangkan penggunaan obat herbal sebagai terapi alternatif. (Martinotti S dan Ranzato E, 2015, p. 5) Penelitian tentang penggunaan propolis yang berasal dari lebah peternakan Lawang kabupaten Malang yang dilakukan oleh Ichrom (2013) menyebutkan bahwa ekstrak propolis memiliki komposisi terbanyak berupa *Caffeic Acid Phenetyl Ester* (CAPE) (7,06%) dan Flavanoid (2,01%). Flavanoid sebagai antioksidan menghambat reaksi oksidatif yang berlebihan akibat dari proses inflamasi maupun metabolisme pada ulkus. Propolis banyak diaplikasikan dalam mengobati berbagai penyakit karena memiliki sifat immunomodulator. (Sampietro DA et al., 2016, p. 10) Efek antioksidannya mampu mengatur aktifitas NF $\kappa$ B yang berperan dalam meregulasi gen yang mengkode sitokin seperti TNF $\alpha$  dan Interleukin-1 (IL-1), molekul adesi, kemokin, *growth factor* dan enzim-enzim seperti *cyclooxygenase-2* (COX-2), dan *nitric oxide syntase* (iNOS). (Santos VR, 2012) CAPE sebagai antiinflamasi dapat menghambat Cyclooxygenase (COX) yang terlibat dalam jalur metabolisme dan pelepasan sitokin inflamasi dan

meningkatkan sitokin antiinflammasi seperti IL-10 dan IL-4. (Araujo MAR etal., 2012, p. 211)

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti ingin membuktikan potensi gel propolis yang berasal dari lebah peternakan Lawang kabupaten Malang terhadap ekspresi NF $\kappa$ B dan ekspresi COX-2 pada proses penyembuhan ulkus traumatik mukosa mulut tikus yang telah dibuat kondisi diabetik.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terjadi penurunan ekspresi NF $\kappa$ B dan COX-2 setelah aplikasi gel propolis pada ulkus traumatik tikus wistar diabetik?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan peran gel propolis sebagai antiinflamasi dalam penyembuhan ulkus traumatik tikus wistar diabetik.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Menganalisis penurunan ekspresi NF $\kappa$ B dengan aplikasi gel propolis pada ulkus traumatik tikus wistar diabetik.

Menganalisis penurunan ekspresi COX-2 dengan aplikasi gel propolis pada ulkus traumatik tikus wistar diabetik.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Memberikan informasi dalam bidang kesehatan khususnya Ilmu Penyakit Mulut tentang aplikasi gel propolis sebagai salah satu alternatif pengobatan pada ulkus traumatik.

Sebagai alternatif obat untuk ulkus traumatik yang aman, praktis dilakukan, dan meningkatkan budidaya lebah yang memberi manfaat di sektor ekonomi bagi masyarakat.