

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (Kemenkes RI, 2014). *World Health Organization* atau WHO (2016) memperkirakan pada tahun 2017 terdapat sebanyak 425 juta orang menderita diabetes, jumlah ini meningkat apabila dibandingkan dengan di tahun 1980 yang hanya sekitar 108 juta penderita. Berdasarkan estimasi terakhir IDF (*International Diabetes Federation*), pada tahun 2045 diperkirakan sebanyak 629 juta orang menderita diabetes (IDF, 2017). Menurut Ogurtsova *et al.* (2017), jumlah penderita diabetes antara umur 20-79 tahun diprediksikan akan meningkat menjadi 642 juta (interval antara 521-829 juta) pada tahun 2040.

Keberhasilan dalam mengobati penderita diabetes saat ini dinilai telah meningkatkan angka harapan hidup bagi para penderitanya. Namun, adanya peningkatan penderita diabetes ditambah peningkatan angka harapan hidup telah menyebabkan suatu peningkatan jumlah komplikasi terkait diabetes, seperti penyakit arteri perifer atau *peripheral arterial disease* (PAD). Penyakit akibat kerusakan ekstremitas bawah (didefinisikan sebagai PAD ekstremitas bawah, kerusakan jaringan ekstremitas perifer neuropati atau dengan riwayat ulkus kaki) diperkirakan dua kali lebih sering terjadi pada penderita diabetes dibandingkan bukan penderita diabetes (Gregg *et al.*, 2004). Menurut Hinchliffe, *et al.* (2015), gejala atau tanda-tanda penyakit arteri perifer (PAD) dapat diamati pada hingga 50% pasien dengan ulkus kaki diabetik dan beresiko buruk pada proses penyembuhan serta amputasi. Berdasarkan kedua fakta tersebut, PAD merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit ulkus kaki diabetik atau yang disebut dengan ulkus diabetikum.

Sebuah ulkus terbentuk sebagai akibat dari kerusakan pada epidermis kulit dan hilangnya jaringan di bawahnya seperti pembuluh darah, saraf, hingga tulang. Prevalensi ulkus kaki diabetes pada populasi pasien diabetes adalah 4-10%

dan lebih sering ditemukan pada pasien lanjut usia (Alexiadou *and* Doupis, 2012). Apabila ulkus diabetik tidak segera ditangani oleh medis biasanya akan berkembang dari ulkus ke infeksi ulkus lalu berkembang menjadi infeksi ulkus dalam. Infeksi ini dapat menyebabkan osteomyelitis (infeksi tulang) dan pada tahap yang paling parah akan terbentuk gangren yang menyebar dari area lokal infeksi. Gangrene terjadi apabila berkurangnya pasokan darah sehingga menyebabkan kematian sel dan dapat menyebar pada bagian yang lebih luas. Apabila sudah terjadi gangrene maka salah satu cara yang harus ditempuh untuk mencegah penyebarannya dari area lokal adalah dengan jalan amputasi. Salah satu cara untuk mencegah infeksi luka yang lebih parah yang berakibat amputasi yaitu dengan penanganan luka pada penderita.

Ulkus dan gangrene pada saat penderita diabetes diawali dengan luka terbuka yang selanjutnya mengalami luka kronis karena kegagalan dalam proses *wound healing*. Pada saat terjadi luka, jaringan yang terluka akan melakukan mekanisme *wound healing* tepat setelah terjadinya luka. Namun, karena adanya pengaruh dari hiperglikemia dan resistensi insulin, mekanisme *wound healing* pada penderita diabetes menjadi terganggu. Hiperglikemia memicu beberapa jalur pensinyalan metabolik yang mengarah ke peradangan, sekresi sitokin, kematian sel, dan mengakibatkan komplikasi diabetes (Volpe *et al.*, 2018). Resistensi insulin menstimulasi terjadinya proliferasi *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMCs) dan pelepasan *Free Fatty Acid* (FFA) berlebih (Inoguchi *et al.*, 2000). Pelepasan FFA yang berlebih ini kemudian akan menyebabkan kerusakan endotelial, *oxidative stress*, meningkatnya ROS, disfungsi mitokondria, dan memicu pelepasan sitokin inflamasi. Saat terjadi luka pada keadaan normal, selama hipoksia terinduksi luka, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dilepaskan oleh makrofag, fibroblas, dan sel epitel menginduksi fosforilasi dan aktivasi eNOS pada sumsum tulang sehingga level NO meningkat (Brem *and* Tomic-Canic, 2007). Hal ini kemudian menjadi pemicu mobilisasi EPCs (*Endotelial Progenitor Cells*). SDF-1 α menyebabkan EPCs menuju situs luka sehingga terjadi neovaskulogenesis. Pada penderita diabetes, fosforilasi eNOS pada sumsum tulang melemah, sehingga menyebabkan mobilisasi EPCs menjadi

terbatas dan SDF-1 α menurunkan sel epitel dan myofibroblas pada luka diabetik. Selain itu, pelepasan sitokin inflamasi yang berlebihan akibat hiperglikemia dan adanya resistensi insulin juga membuat *wound healing* atau luka terbuka diabetik menjadi lebih lama.

Secara umum, banyak cara yang dapat dilakukan untuk menangani luka terbuka pada penderita diabetik dari mulai penanganan infeksi hingga memperbaiki struktur kaki sehingga dapat menurunkan tekanan pada kaki dapat dilakukan. Salah satu cara yang murah dan mudah dalam penanganan luka terbuka diabetes adalah dengan cara pemberian obat topikal. Agrawal *et al.* (2014) menyatakan bahwa luka yang telah terinfeksi dapat disembuhkan dengan menggunakan antibiotik, baik digunakan secara langsung pada luka (topikal) atau digunakan secara oral (sistemik). Penyembuhan luka diabetik dapat tertunda akibat adanya buruknya kontrol tingkat gula darah dan terapi, serta jumlah bakteri pada permukaan luka dapat menjadi infeksi (Bergin *et al.*, 2006). Oleh karena itu, obat topikal dengan aktivitas antibakteri dan antimikrobal yang baik sangat dibutuhkan dalam menangani infeksi pada luka terbuka diabetik.

Pada kenyataannya, adanya masalah yang terjadi selama proses pembuhan luka terbuka diabetes juga dapat membuat luka terbuka menjadi semakin parah, misalnya meningkatnya kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan *oxidative stress*. Kedua masalah ini dapat mengganggu proses penyembuhan luka, sehingga *wound healing* pada penderita diabetes menjadi semakin lama. Dalam penyembuhan luka normal, ROS seperti hidrogen peroksida (H₂O₂) dan superoksida (O₂) bertindak sebagai pembawa pesan seluler untuk merangsang penyembuhan luka, termasuk motilitas sel, aksi sitokin (termasuk transduksi sinyal *platelet-derived growth factor* atau PDGF), dan angiogenesis (Guo and DiPietro, 2010). Rodriguez *et al.* (2008) menyatakan bahwa peningkatan level ROS dapat memberikan efek yang menguntungkan, namun juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Pada komplikasi diabetes, peningkatan ROS dan *oxidative stress* dapat menyebabkan kematian sel dengan beberapa mekanisme sehingga menimbulkan kerusakan jaringan (Volpe *et al.*, 2018). Stres oksidatif terjadi ketika keseimbangan antara antioksidan dan ROS terganggu

karena penipisan antioksidan atau akumulasi ROS (Birben *et al.*, 2012). Keadaan ini, dapat diatasi dengan pemberian antioksidan. Ong *et al.* (1995) menyatakan bahwa antioksidan yang berinteraksi langsung dengan oksidan, radikal bebas (ROS), atau oksigen tunggal; mencegah pembentukan jenis oksigen reaktif; mengubah jenis oksigen reaktif menjadi kurang toksik; mencegah kemampuan oksigen reaktif, dan memperbaiki kerusakan yang timbul. Oleh karena itu, pemberian obat yang mengandung antioksidan pada luka diabetik sangat diperlukan untuk mempercepat proses penyembuhan.

Alginat merupakan polisakarida yang mengandung blok asam β -D-mannuronat (M) dan asam α -L-guluronat (G) (Pawar *and* Edgar, 2013; Hay *et al.*, 2013). Uniknya, setiap blok terdiri dari tiga bentuk segmen polimer yang berbeda: residu G berurutan, residu M berturut-turut dan residu MG bergantian. Sumber utama alginat yaitu berasal dari berbagai genus rumput laut coklat (Hay *et al.*, 2013). Alginat secara alami memiliki sifat anionik dan hidrofilik (Sun *and* Tan, 2013). Alginat juga menunjukkan sifat biokompatibilitas terhadap kulit. Selain itu, biodegradabilitas yang sangat baik terhadap lingkungan, sehingga banyak dimanfaatkan dalam berbagai aplikasi bidang biomedis. Pemanfaatan alginat dilakukan dengan cara mengekstraksi rumput laut sehingga diperoleh natrium alginat yang kemudian dimanfaatkan sebagai bahan dalam pembuatan obat topikal pada luka.

Alginat sebagai bahan obat topikal dipilih karena kemampuannya dalam menjaga kelembaban di sekitar luka, dapat meminimalisasi infeksi bakteri pada luka, dan dapat memfasilitasi proses penyembuhan luka (Lee *and* Mooney, 2012). Kataria *et al.* (2014) menyatakan bahwa alginat merupakan absorben dengan baik dan agen pembentukan gel yang memiliki sifat homeostasis. Alginat telah digunakan pada beberapa jenis luka, antara lain luka tekanan, diabetik, dan *venous ulcer* seperti adanya *cavity* dan beberapa luka berdarah (Boateng *et al.*, 2015). Kombinasi alginat dengan ekstrak tanaman yang memiliki aktivitas dalam proses penyembuhan luka dan infeksi, serta dapat meningkatkan fungsi alginat sebagai *wound healing* pada luka terbuka diabetik.

Kulit buah manggis telah lama digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati trauma dan infeksi kulit (Kumar *et al.*, 2013). Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa xanthone merupakan komponen senyawa utama yang terdapat pada kulit buah manggis. Berbagai macam senyawa xanthone yang terdapat pada kulit manggis telah dilaporkan memiliki berbagai bioaktivitas. Beberapa aktivitas senyawa xanthone telah banyak dilaporkan antara lain sebagai antimicrobial, antikarsiogen, antioksidan, antimalaria, antifungal, antiulcer, dan masih banyak lagi. Salah satu jenis senyawa xanthone, α -mangostin, memiliki keunggulan dalam meningkatkan kesehatan termasuk memiliki aktivitas antibakteri, anti-inflamasi, antioksidan, antikanker dan memiliki efek kardioprotektif (Fang *et al.*, 2016). Menurut Auranwiwat *et al.* (2014), α -mangostin menunjukkan potensi aktivitas dalam melawan tiga *Gram positive strain* (*B. cereus*, *B. subtilis*, dan *M. luteus*) dan *garcicowanone* A, sedangkan β -mangostin menunjukkan aktivitas antibakteri melawan *B. cereus*. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Nakatani *et al.* (2004), γ -mangostin terbukti mampu menurunkan aktivitas faktor penyebab inflamasi.

Berdasarkan dari penjelasan di atas, dalam upaya untuk mengetahui potensi kombinasi alginat-ekstrak kulit buah manggis dalam proses perbaikan luka terbuka diabetik, peneliti mencoba untuk melakukan penelitian mengenai penentuan rasio M/G alginat yang diekstrak dari *S. duplicatum* dan *S. ilicifolium*. Rasio M/G alginat sangat berkaitan dengan sifat fisik dari alginat yang akan digunakan dalam penelitian ini. Alginat tersebut kemudian dilakukan uji aktivitas terhadap proses penyembuhan luka terbuka pada mencit diabetik. Selain itu, kedua jenis alginat juga dikombinasikan dengan ekstrak kulit buah manggis dan dilakukan uji aktivitasnya terhadap proses penyembuhan luka terbuka pada mencit diabetik. Dalam penelitian ini, peneliti juga mencoba untuk meneliti pengaruh kadar glukosa darah dan antioksidan terhadap luka terbuka pada mencit diabetik.

1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimanakah identifikasi gugus fungsi, berat molekul, dan rasio M/G alginat dari ekstrak rumput laut *S. duplicatum* dan *S. ilicifolium*?

- b. Bagaimanakah aktivitas antioksidan dari alginat dari *S. duplicatum* dan *S. ilicifolium*, ekstrak kulit buah manggis, dan kombinasi alginat-ekstrak kulit buah manggis?
- c. Bagaimanakah pengaruh obat topikal kombinasi alginat dan ekstrak kulit buah manggis terhadap kadar gula darah mencit diabetik?
- d. Bagaimanakah pengaruh obat topikal kombinasi alginat dan ekstrak kulit buah manggis terhadap lebar luka, jumlah sel neutrofil, makrofag, fibrosit, fibroblas dan densitas kolagen pada mencit diabetik?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengidentifikasi alginat dan menguji aktivitas alginat-ekstrak kulit buah manggis pada proses penyembuhan luka terbuka pada mencit diabetik

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Mengidentifikasi gugus fungsi, berat molekul, dan rasio M/G alginat dari ekstrak rumput laut *S. duplicatum* dan *S. ilicifolium*.
- b. Menentukan aktivitas antioksidan dari alginat dari *S. duplicatum* dan *S. ilicifolium*, ekstrak kulit buah manggis, dan kombinasi alginat-ekstrak kulit buah manggis.
- c. Menentukan pengaruh obat topikal kombinasi alginat dan ekstrak kulit buah manggis terhadap kadar gula darah mencit diabetik.
- d. Menentukan pengaruh obat topikal kombinasi alginat dan ekstrak kulit buah manggis terhadap lebar luka, jumlah sel neutrofil, makrofag, fibrosit, fibroblas dan densitas kolagen pada mencit diabetik.

1.4 Manfaat penelitian

a. Manfaat teoritis

Hasil penelitian yang dilakukan ini, diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam menambah ilmu pengetahuan kimia khususnya kimia organik terutama mengenai penentuan rasio M/G alginat dan aktivitas alginat-ekstrak kulit buah manggis pada proses penyembuhan luka penderita diabetes.

b. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi para peneliti, mahasiswa serta masyarakat pada umumnya dalam mengembangkan potensi alginat-ekstrak kulit buah manggis pada proses penyembuhan luka penderita diabetes.