

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai adanya hiperglikemia kronis yang diakibatkan adanya gangguan dalam sekresi insulin, mekanisme insulin, atau gabungan dari keduanya. Peran insulin sebagai hormon anabolik juga dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Insulin yang rendah tidak dapat mencapai respons yang memadai dan atau resistensi insulin di jaringan target, terutama otot rangka, jaringan adiposa, dan pada tingkat lebih rendah dapat mempengaruhi hati, sistem transduksi sinyal, dan kelainan Enzim atau gen efektor yang bertanggung jawab untuk metabolisme (Kharroubi, Darmish, dan Hisham, 2015).

Internasional Federasi Diabetes (IDF) memperkirakan 1 dari 11 orang dewasa berusia 20-79 tahun (415 juta orang dewasa) menderita diabetes mellitus secara global pada tahun 2015. Jumlah tersebut diprediksi akan meningkat menjadi 642 juta pada tahun 2040 dan peningkatan terbesar akan datang dari daerah yang mengalami transisi ekonomi dari tingkat pendapatan rendah ke pendapatan menengah. Alasan meningkatnya jumlah penderita diabetes melitus di karenakan penuaan populasi, perkembangan ekonomi, urbanisasi, kebiasaan makan yang tidak sehat dan gaya hidup (Zheng *et al.*, 2017).

Diabetes melitus dapat menyebabkan beberapa komplikasi kronis pada pasien salah satunya berpengaruh pada proses penyembuhan luka. Sebagian besar pasien melakukan amputasi anggota tubuh yang terdapat luka diabetes dan beberapa kasus amputasi diawali dengan ulkus atau luka yang tidak

dapat sembuh. Penyebab dari timbulnya luka pada pasien diabetes melitus di antaranya riwayat luka sebelumnya, penyakit pada pembuluh darah perifer, trauma minor dan status ekonomi. Kekurangan oksigen menjadi salah satu masalah yang terkait dengan penyembuhan luka pada diabetes. Kondisi hipoksia juga mempengaruhi kemampuan dari neutrofil dan makrofag yang mengakibatkan infeksi menyebar dengan cepat pada jaringan luka diabetes (Sharp *and* Clark, 2011).

Dalam beberapa kasus, hipoksia dapat menjadi penyebab luka, misalnya gangguan arteri akut. Hipoksia berperan dalam merangsang angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru) dan proliferasi fibroblast di tahap awal proses penyembuhan luka. Namun, jika pasokan oksigen kurang memadai ke pembuluh darah baru mengakibatkan fibroblas tidak dapat menghasilkan kolagen, sehingga terjadi gangguan dalam proses penyembuhan luka.

Selain kondisi hipoksia, hiperglikemia juga berperan dalam proses penyembuhan. Pada keadaan hiperglikemia, kadar glukosa yang tinggi dapat menghambat aksi neutrofil sehingga menyebabkan proliferasi bakteri dan infeksi (Sharp *and* Clark, 2011). Penyembuhan luka melibatkan urutan kompleks dari proses seluler dan molekuler termasuk peradangan, proliferasi sel, angiogenesis, deposisi kolagen, dan pemulihan jaringan epitel. Pada diabetes proses mekanisme kompleks yang normal pada penyembuhan luka terganggu pada banyak tahap. Hal ini menghasilkan penyembuhan luka tertunda yang mengarah ke kronisitas dan komplikasi selanjutnya dari penyakit vaskular perifer dan amputasi tungkai bawah. Metalloproteinase (MMP) dan inhibitor jaringan metalloproteinase (TIMP) adalah 2 enzim penting yang terlibat dalam proses penyembuhan luka. MMP menurunkan berbagai matriks ekstrasvaskular terkait protein (ECM) seperti proteoglikan, kolagen di lokasi luka. Kedua enzim tersebut juga

berkontribusi terhadap kerusakan protein ECM baru dan mengarah ke penghambatan angiogenesis. Salah satu yang agen yang dapat menghambat mekanisme dari MMP adalah DPP-4 inhibitor. DPP-4 (juga disebut CD26) diketahui terlibat dalam banyak proses perbaikan jaringan. Enzim tersebut berperan dalam regenerasi jaringan dengan mempengaruhi angiogenesis (Salazar, Enis *and* Koh 2016).

Peran penting dari DPP-4 / CD26 dalam proses penyembuhan luka adalah partisipasi dalam degradasi matriks ekstraseluler, kemudian adhesi sel, migrasi dan angiogenesis. Studi yang dilakukan pada tikus diabetes telah menunjukkan bahwa penghambatan DPP-4 meningkatkan pemulihan jaringan epitel, mengurangi peradangan, dan meningkatkan pembentukan myofibroblast, dan semua jaringan yang lebih sehat. Senyawa-senyawa yang termasuk agen inhibitor DPP- 4 antara lain sitagliptin dan vildagliptin (Long, 2017). Pada kondisi diabetes ada beberapa ketidakseimbangan yang terjadi salah satunya konsentrasi DPP-4 pada area luka. Penelitian pada tikus diabetes mengungkapkan peningkatan kadar DPP-4 / CD26 bersamaan dengan peningkatan kondisi peradangan luka. Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa DPP-4 / CD26 berdampak penyembuhan luka, karena tikus yang memiliki konsentrasi DPP-4 yang rendah menunjukkan penutupan luka yang lebih baik dibandingkan dengan tikus diabetes. Penghambatan aktivitas DPP-4 / CD26 selama regenerasi kulit dapat menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi aktivitas DPP-4 / CD26 yang tinggi pada jaringan luka kronis tikus diabetes. (Schürmann *et al.*, 2012).

Pada penelitian Yulinah (2011) dinyatakan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah dengan perlakuan hewan coba tikus jantan untuk mengetahui efek lama pemberian ekstrak daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) terhadap kadar gula darah yang diinduksi aloksan

monohidrat dengan dosis 70 mg/kg BB. Kandungan andrographolide dalam tanaman ini banyak terdapat pada batang dan daun serta memberikan rasa pahit. Efek farmakologis yang ditimbulkan bahan ini adalah sebagai antiradang (antiinflamasi), antiinfeksi, merangsang daya tahan sel, antibakteri, penghilang rasa nyeri, antihistamin, serta menurunkan kadar glukosa darah.

Penelitian yang dilakukan oleh Trivedi dan Rawal (2001) melaporkan bahwa *Andrographis paniculata* memiliki aktivitas antioksidan. Antioksidan diketahui memainkan peran penting dalam meningkatkan proses penyembuhan luka dan melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif. Skrining fitokimia dari ekstrak *Andrographis paniculata* menunjukkan adanya molekul bioaktif seperti flavonoid dan andrografolida yang dikenal dapat mempercepat proses penyembuhan luka karena sifat antimikroba, yang tampaknya bertanggung jawab atas kontraksi luka dan peningkatan pemulihan jaringan epitel (Koteswara, *et al*., 2004). Penelitian yang dilakukan oleh Sukarti dkk (2013) melaporkan bahwa ekstrak herba *Andrographis paniculata* mempunyai mekanisme inhibisi terhadap enzim DPP-IV dengan hubungannya sebagai salah satu mekanisme pengobatan antidiabetes yang diketahui dari nilai IC_{50} yaitu 24.494,93 ppm.

Pada penelitian ini dilakukan pengujian terhadap aktivitas DPP-4 menggunakan ekstrak herba sambiloto (*Andrographis panniculata*) terhadap jaringan luka tikus diabetes yang diinduksi aloksan untuk mengetahui apakah ekstrak herba sambiloto (*Andrographis panniculata*) mampu menyembuhkan luka pada tikus diabetes yang ditinjau dari pengecilan diameter luka dan memiliki aktivitas inhibisi DPP-4. Dengan demikian dapat diperoleh informasi ilmiah mengenai mekanisme aktivitas inhibisi DPP-4 dari ekstrak herba sambiloto (*Andrographis panniculata*) terhadap

penyembuhan luka diabetes yang dapat meningkatkan nilai jual produk tersebut di pasaran.

1.2 Rumusan masalah

Permasalahan yang dirumuskan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) berperan dalam proses penyembuhan luka yang ditinjau dari pengecilan ukuran diameter luka pada tikus percobaan yang diinduksi aloksan?
2. Apakah ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dapat menghambat aktivitas DPP-4 pada jaringan luka tikus yang diinduksi aloksan?
3. Apakah ada korelasi antara efek ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dalam proses penyembuhan luka dan mekanisme inhibisi DPP-4 pada jaringan luka tikus yang diinduksi aloksan ?

1.3 Tujuan penelitian

1. Untuk mengetahui peran dari ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dalam proses penyembuhan luka yang ditinjau dari pengecilan ukuran diameter luka pada tikus percobaan yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui kemampuan ekstrak ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dalam menghambat aktivitas DPP-4 pada jaringan luka tikus percobaan yang diinduksi aloksan.
3. Untuk mengetahui adanya korelasi antara efek ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dalam proses penyembuhan

luka dan mekanisme inhibisi DPP-4 pada jaringan luka tikus yang diinduksi aloksan.

1.4 Hipotesis penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

- 1) Pemberian ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) berperan dalam proses penyembuhan luka tikus diabetes.
- 2) Pemberian ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas DPP-4 pada jaringan luka tikus percobaan yang diinduksi aloksan.
- 3) Adanya korelasi positif antara durasi penyembuhan luka dan mekanisme inhibisi DPP-4 pada jaringan luka tikus yang diinduksi aloksan.

1.5 Manfaat penelitian

Melalui penelitian ini diharapkan bahwa dapat dibuktikan bahwa ekstrak herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) dapat digunakan sebagai salah satu alternatif dalam pengobatan luka diabetes dengan mekanisme sebagai penghambat enzim DPP-4.