

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu penyakit kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) dan disebabkan oleh penurunan kemampuan reseptor tubuh untuk merespon terhadap insulin (resistensi insulin) atau defisiensi insulin serta dapat berdampak pada komplikasi yang sangat merugikan (Cheng, 2013; Baughman, 2000). Indonesia memiliki 8,5 juta kasus diabetes dengan prevalensi 5,55% pada orang dewasa. Diabetes menyebabkan kematian sebesar 2,01% (*International Diabetes Federation*, 2013). Diperkirakan pada tahun 2030 terdapat diabetisi sebanyak 21,3 juta orang (Wild *et al*, 2004).

Keadaan hiperglikemi pada penderita diabetes dapat meningkatkan pembentukan *Advanced Glycation End-products* (AGEs) yang menstimulasi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) secara berlebihan dan mengaktifkan *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) yang mengakibatkan peningkatan degradasi *extracellular matrix* (ECM) dan sekresi sitokin sehingga berkomplikasi pada lambatnya proses penyembuhan luka (Graves *et al*, 2007; Farmer *et al*, 2012). Penyembuhan luka yang melambat pada penderita diabetes juga diperantarai oleh sintesis diasilgliserol dimana molekul ini merupakan kofaktor untuk aktivasi *Protein Kinase-C* (PKC) ketika pada kondisi hiperglikemia. Aktivasi ini menyebabkan vasodilator *Nitric Oxidase* (NO) berkurang sehingga menyebabkan kapiler di bagian ekstremitas mengalami oklusi atau penyumbatan dan dapat berakhir pada kondisi iskemik jaringan perifer (Brownlee, 2005). Sebagai

tambahan, berdasarkan studi dari Jorreskog *et al.* (1995) didapatkan hasil bahwa pada kapiler kulit dari kaki penderita diabetes ditemukan iskemia yang dapat menurunkan suplai nutrisi ke tempat terjadinya luka. Selain itu, aktivasi dari PKC dapat berdampak pada gangguan endothelial, otot polos vaskular dan fungsi sel mesangial, termasuk juga mengganggu regulasi dari permeabilitas, kontraktilitas, aliran darah dan sintesis membran basalis yang dapat berkembang menjadi mikroangiopati (Stehouwer *et al.*, 1997). Gangguan pada kapiler ini, menyebabkan suplai komponen nutrisi dan oksigen menuju ke saraf perifer terhambat dan berakhir pada kejadian neuropati (Malik, 2005). Beberapa gangguan vaskular dan neuronal ini merupakan faktor utama menyebabkan penyembuhan luka kulit yang terlambat pada penderita diabetes (Cho *et al.*, 2006).

Selain itu, menurut penelitian Chen *et al* (2013), terdapat penurunan *choline* pada penderita diabetes. Penurunan *choline* tersebut dapat menyebabkan penurunan asetilkolin yang berujung pada peningkatan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) sistemik. Peningkatan TNF- α sistemik dalam jangka panjang dapat menyebabkan inflamasi vaskuler sistemik (Feng, *et al.*, 2005; Rivera, *et al.*, 2005; Lv, 2014; Buchman, *et al.*, 2000). Pada Inflamasi vaskuler sistemik dalam jangka panjang terjadi peningkatan *matrix metalloproteinases* (MMPs), penurunan kadar *Transforming Growth Faktor- β 1* (TGF- β 1), peningkatan jumlah neutrofil dan makrofag, serta munculnya eritema sebagai salah satu tanda terjadinya inflamasi (McLennan, 2006; Roohi *et al.*, 2014). Hal-hal tersebut dapat menyebabkan proses penyembuhan luka menjadi lambat (Tellechea, *et al.*, 2010).

Ulkus kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi diabetes mellitus yang mempunyai pengaruh terbesar dalam morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup diabetisi dengan prevalensi 8,1% pada tahun 2006, 8,1% pada tahun

2007, dan 8,0% pada tahun 2008 dan dapat berujung menjadi *Lower Extremity Amputations* (LEAs) dengan prevalensi 1,8 % pada tahun 2006, 2007, dan 2008. Prevalensi kematian yang disebabkan oleh ulkus kaki diabetik mencapai 12,7% pada tahun 2006, 12,4% pada tahun 2007, dan 12,3% pada tahun 2008 (Margolis *et al.*, 2011a; Margolis *et al.*, 2011b).

Perawatan luka diabetes memerlukan biaya yang tidak sedikit (Lobmann *et al.*, 2002). Data yang didapat dari *Medicare* ditemukan bahwa pengeluaran untuk pasien dengan luka diabetes 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan penyakit secara umumnya (Frykberg *et al.*, 2006). Begitu juga dengan suplemen *chitosan* yang merupakan zat alami untuk mengorientasikan serat kolagen dalam komponen matriks ekstraseluler dalam luka diabetes dan mempromosikan migrasi sel inflamasi (Inan *et al.*, 2013). Suplemen *chitosan* ini memiliki harga yang cukup mahal (Purwanti, 2012). Selain pengobatan tersebut, terdapat pengobatan dari bahan alami yang digunakan sebagai alternatif (Winarsih *et al.*, 2012). Dalam model keperawatan Myra Levine tentang konservasi integritas struktural dikatakan bahwa gangguan pada integritas struktur yang disebabkan oleh proses patologis dapat mempengaruhi fungsi tubuh, sehingga diperlukan intervensi keperawatan untuk memperbaiki dan menyembuhkan gangguan fungsi tubuh (Levine, 1992). Pengaplikasian model Levine dalam gangguan integritas struktur berupa keadaan luka dapat dilakukan dengan memberikan intervensi keperawatan untuk menyembuhkan luka baik menggunakan balutan luka atau terapi alternatif berupa terapi nutrisi (Leach, 2006).

Cumi-cumi (*Loligo* sp) dapat dijadikan salah satu alternatif dalam pengobatan luka diabetes. Salah satu kandungan dalam cumi-cumi yang berperan dalam penyembuhan luka yaitu *lecithin*. *Lecithin* adalah fosfolipid terbesar di otak, hati, plasma, dan merupakan sumber *choline* yang potensial. *Choline* dapat meningkatkan sintesis dan pengeluaran asetilkolin, selain itu dapat

meningkatkan regulasi insulin yang berguna pada penderita diabetes (Yun *et al*, 2013; Koppen *et al*, 1997; McFarland, 2003; Ilcol, 2003). Menurut penelitian Hirsch *et al*. (1978), konsumsi *lecithin* dapat meningkatkan serum *choline* lebih efektif daripada konsumsi *choline*. Pada penelitian Yun *et al*, (2013) dan Jaangaard & Ackman (1965), cumi-cumi (*Loligo sp*) memiliki kandungan *lecithin* sebesar 9.2–45.2 miligram/gram. Disamping itu, cumi-cumi (*Loligo sp.*) mengandung *ascorbic acid*, dimana sebagai antioksidan efektif untuk *scavenger* radikal bebas dengan tingkat aktifitas antioksidan sebesar 63% pada konsentrasi antioksidan 60 µg/mL, dan semakin meningkat pada konsentrasi yang meningkat (Ilamparithi *et al.*, 2011). Selain itu, asetilkolin sebagai turunan dari kolin dapat menginduksi vasodilatasi melalui beberapa mekanisme, yakni aktivasi NO sintetase dan produksi prostaglandin. Pada manusia asetilkolin eksogen meningkatkan aliran darah kulit dan jumlah NO sebagai bioavailabilitas dalam tubuh (Kellogg *et al.*, 2005).

Berdasarkan data empiris tersebut, muncul hipotesis bahwa ekstrak *Loligo sp* dapat mempercepat penyembuhan ulkus kaki diabetik dengan indikator penurunan kadar TNF- α serum dan peningkatan kadar TGF- β 1 serum. Selain itu, percepatan penyembuhan luka juga dilihat dengan indikator pendukung berupa penurunan makrofag, neutrofil, dan eritema. Maka dari itu, untuk membuktikannya diperlukan penelitian dalam mengungkap efek ekstrak *Loligo sp* terhadap penurunan kadar TNF- α serum, peningkatan kadar TGF- β 1 serum, penurunan makrofag, neutrofil, dan eritema pada ulkus diabetik secara *in vivo*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh ekstrak cumi-cumi (*Loligo sp*) terhadap kadar TNF- α serum dan kadar TGF- β 1 serum ulkus diabetes pada tikus putih dengan model diabetes mellitus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak cumi-cumi (*Loligo* sp) secara oral pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar terhadap kadar TNF- α serum, kadar TGF- β 1 serum, jumlah neutrofil dan makrofag, serta eritema.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah kadar TNF- α serum, TGF- β 1 serum, neutrofil dan makrofag jaringan luka, serta derajat eritema pada perawatan luka tikus kondisi normal dengan diet standar tikus
2. Mengetahui jumlah kadar TNF- α serum, TGF- β 1 serum, neutrofil dan makrofag jaringan luka, serta derajat eritema pada perawatan luka tikus kondisi diabetes dengan diet standar tikus
3. Mengetahui jumlah kadar TNF- α serum, TGF- β 1 serum, neutrofil dan makrofag jaringan luka, serta derajat eritema pada perawatan luka tikus kondisi diabetes dengan diet suplemen *chitosan*
4. Mengetahui jumlah kadar TNF- α serum, TGF- β 1 serum, neutrofil dan makrofag jaringan luka, serta derajat eritema pada perawatan luka tikus kondisi diabetes dengan ekstrak cumi-cumi peroral dengan pemberian satu hari satu kali
5. Mengetahui jumlah kadar TNF- α serum, TGF- β 1 serum, neutrofil dan makrofag jaringan luka, serta derajat eritema pada perawatan luka tikus kondisi diabetes dengan ekstrak cumi-cumi peroral dengan pemberian satu hari dua kali
6. Mengetahui jumlah kadar TNF- α serum, TGF- β 1 serum, neutrofil dan makrofag jaringan luka, serta derajat eritema pada perawatan luka tikus

kondisi diabetes dengan ekstrak cumi-cumi peroral dengan pemberian dua hari sekali

7. Menganalisis perbedaan jumlah kadar TNF- α serum, TGF- β 1 serum, neutrofil dan makrofag jaringan luka, serta derajat eritema pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan
8. Menganalisis perbedaan jumlah kadar TNF- α serum, TGF- β 1 serum, neutrofil dan makrofag jaringan luka, serta derajat eritema pada tiga kelompok perlakuan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

1. Dapat diketahuinya efek dari kandungan cumi-cumi dalam menurunkan kadar TNF- α serum, meningkatkan kadar TGF- β 1 serum, menurunkan jumlah makrofag dan neutrofil, serta menurunkan eritema pada ulkus diabetes.
2. Sebagai referensi dalam mengembangkan penelitian selanjutnya mengenai biota laut Indonesia di bidang farmakologi
3. Sosialisasi potensi cumi-cumi (*Loligo* sp) sebagai diet makanan alternatif dalam membantu kecepatan penyembuhan luka pada ulkus diabetes.
4. Meningkatkan nilai jual cumi-cumi sebagai inovasi dalam bidang kesehatan pangan Indonesia
5. Sebagai terapi komplementer perawatan penyakit kronis dengan biaya yang murah tapi efektif terhadap penyembuhan luka pada diabetes mellitus

1.4.2 Manfaat Akademis

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang terapi farmakologis pada ulkus diabetes melitus.

