

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Smeltzer & Bare, 2008). Secara epidemiologi, WHO pada tahun 2011 menyatakan penderita DM di Indonesia menduduki peringkat ke-4 terbanyak di dunia, setelah Tiongkok, India, dan Amerika Serikat. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Senada dengan WHO, International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2009, memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 7,0 juta pada tahun 2009 menjadi 12,0 juta pada tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030 (PERKENI, 2011).

Diabetes mellitus dapat menimbulkan komplikasi pada makrovaskuler (peripheral arterial disease) dan mikrovaskuler (retinopati, nefropati dan neuropati) yang menyebabkan gangguan pada ekstremitas bawah seperti luka diabetes atau ulkus diabetik (Frykberg, 2006). Luka diabetes merupakan luka kondisi kerusakan jaringan kulit yang dimulai dari epidermis, dermis, jaringan subkutan dan dapat menyebar ke jaringan yang lebih dalam, seperti tulang dan otot (PERKENI 2009).

Pada Proses penyembuhan luka akut dibagi dalam 4 fase yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling/maturasi (Sen &

Roy, 2013). Akan tetapi pada penderita diabetes mellitus, proses penyembuhan luka mengalami gangguan yang dikarenakan disfungsi sel fibroblas dan epidermal, gangguan angiogenesis, menghambat migrasi keratinosit, dan kurangnya faktor pertumbuhan, keadaan ini menyebabkan proses penyembuhan luka sangat lama (Lodhi, 2013). Berdasarkan penelitian Jorneskog *et al.* (1995) menyatakan bahwa pada penderita diabetes kapiler kulit kaki mengalami iskemia sehingga dapat menurunkan suplai nutrisi ke daerah luka. Adanya iskemia menyebabkan penurunan suplai darah yang menyebabkan antibiotik tidak efektif sampai pada luka. Selain itu pada kondisi diabetes respon imunologi mengalami kerusakan, hal ini menyebabkan leukosit gagal melawan patogen yang masuk. Akibatnya, Infeksi dapat mengembangkan dan menyebar dengan cepat dan menghasilkan kerusakan jaringan yang signifikan dan tidak dapat diubah (Frykberg, 2006).

Pada penelitian Chen *et al.* (2013), menyatakan bahwa pada penderita diabetes mengalami penurunan *choline*. Penurunan *choline* ini bisa menyebabkan penurunan asetilkolin yang akhirnya bisa meningkatkan kadar TNF- α di sistemik dalam waktu panjang. Hal ini dapat menyebabkan inflamasi vaskuler sistemik (Feng, *et al.*, 2005; Rivera, *et al.*, 2005; Baughman, *et al.*, 2000; Lv, *et al.*, 2014). Kondisi inflamasi vaskuler secara berkepanjangan dapat terjadi peningkatan *matrixmetalloproteinases* (MMPs), penurunan kadar *Transforming Growth Factor- β 1* (TGF- β 1), peningkatan jumlah neutrofil dan makrofag. Hal ini yang menyebabkan penyembuhan luka menetap pada fase inflamasi sehingga proses penyembuhan luka mengalami gangguan (Sen & Roy, 2013; McLennan, 2006; Roohi *et al.*, 2014)

Terjadinya gangguan pada proses penyembuhan luka dan gangren diabetes dapat berujung amputasi. Sekitar 30-50 % pasien pasca amputasi akan dilakukan tindakan amputasi pada sisi kaki lainnya dalam kurun waktu 1-3 tahun. Angka kematian karena luka dan ganggrein mencapai 17-23 % dan 15-30 % karena tindakan amputasi. Angka kematian 1 tahun pasca amputasi berkisar 14,8 % dan akan meningkat pada 3 tahun pasca amputasi sebesar 37 % dengan rerata umur pasien hanya 23,8 bulan post amputasi (PERKENI 2009). Hal ini menuntut untuk dilakukan penelitian-penelitian baru mengenai perawatan luka diabetes yang lebih efektif dan efisien, salah satunya dengan menggunakan tanaman obat.

Saat ini, banyak penelitian yang dilakukan terhadap tanaman obat terkait manfaat yang dapat diberikan terhadap penyembuhan berbagai penyakit, termasuk penyembuhan luka. Tingginya ketertarikan penelitian terhadap tanaman obat disebabkan asumsi bahwa tanaman obat lebih sehat dibanding produk sintetis dan juga banyak tersedia di alam (Paarakh, 2010). Jamur tiram (*Pleurotus ostreatus*) merupakan salah satu jenis jamur kayu yang banyak ditemukan di Indonesia dan memiliki kandungan beta glukukan yang tinggi (Bobek dan Galvaby, 2001).

Beta glukukan dapat membuat maturasi *Dendritic Cell* (Kikuchi, 2002). Maturasi *dendritic cell* disebabkan molekul beta glukukan yang berikatan pada reseptor Dectin-1 dan TLR di *dendritic cell imature* (Chan *et al*, 2009). *Dendritic Cell* matur merangsang sel T untuk berdiferensiasi menjadi himpunan bagian yang berbeda, yaitu sel Th1 dan Th2. (Bologna *et al*, 2012; Kumar *et al*, 2009). Menurut Celal *et al* (2008) beta glukukan dapat membuat makrofag menjadi aktif dan migrasi. Proses pengaktifan makrofag itu sendiri berasal dari profil sitokin yg

dikeluarkan Th1 dan Th2. Setelah aktif makrofag M1 akan memproduksi IL-1, NO, dan *eradication of invading microorganism* (Bologna *et al*, 2012). Sedangkan makrofag M2 diaktifkan oleh IL-4 dan IL-13, makrofag ini memiliki fungsi angiogenesis, *remodelling* jaringan dan terutama meningkatkan produksi *growth factor* seperti TGF- β (*Transforming growth factor- β*), FGF (*Fibroblast growth factor*) dan PDGF (*Platelet-derived growth factor*) (Kumar *et al*, 2009; Bologna *et al*, 2012). TGF- β , FGF, dan PDGF memiliki fungsi yaitu memproliferasi fibroblas sehingga jumlah fibroblas bisa meningkat (Bologna *et al*, 2012). Fibroblas merupakan sel sel khusus yang berdiferensiasi dari sel mesenchym dalam jaringan ikat. Fibroblas berperan dalam proses penyembuhan luka pada fase proliferasi dan fungsi utama dari fibroblast adalah untuk mensintesis kolagen. Pada fase ini fibroblas memerlukan *growth factor* untuk berproliferasi, misalnya *growth factor* yang berperan yaitu TGF- β (Leong, 2013).

Selain peran TGF- β berperan untuk proliferasi fibroblas, TGF- β yang di produksi oleh makrofag akan berikatan dengan reseptor TGF- β RII dan TGF- β RI untuk terjadinya fosforilasi. Setelah adanya fosforilasi, R-SMAD dan Co-SMAD berikatan untuk bereaksi di luar dan dalam inti sel, selanjutnya TGF- β 1 dikeluarkan dari dalam inti sel. TGF- β 1 yang dikeluarkan akan menstimulasi proto-fibroblas menjadi myofibroblast untuk menghasilkan kontraksi pada luka, stimulasi angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi VEGF dan migrasi keratinosit (Ramirez *et al*, 2014; Nam *et al.*, 2010). Selain itu beta glukon dalam jamur tiram juga mengandung senyawa golongan saponin yang mampu bekerja sebagai anti bakteri dan menstimulasi produksi VEGF (Zahro, 2013; Kimura *et al.*, 2006). Sehingga dari beberapa hal tersebut akan mempercepat proses penyembuhan dari luka (Bologna *et al*, 2012).

Berdasarkan kemampuan beta glukon dapat berperan dalam proses penyembuhan luka dan memiliki kandungan tinggi di jamur tiram. Peneliti tertarik untuk meneliti mengenai apakah pemberian ekstrak jamur tiram (*Pleurotus ostreatus*) berpengaruh terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada tikus putih galur wistar model luka diabetes mellitus.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan fenomena di atas penelitian ini bermaksud untuk mengetahui “apakah pemberian ekstrak jamur tiram (*Pleurotus ostreatus*) meningkatkan jumlah fibroblas pada luka tikus putih galur wistar model diabetes mellitus?.”

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pemberian ekstrak jamur tiram (*Pleurotus ostreatus*) meningkatkan jumlah fibroblas pada luka tikus putih galur wistar model diabetes mellitus.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur pengaruh perawatan luka *normal saline* terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada luka normal.
2. Mengukur pengaruh perawatan luka *normal saline* terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada luka diabetes.
3. Mengukur pengaruh pemberian obat oral metformin 63 mg/kgBB dan perawatan luka *normal saline* terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada luka diabetes.

4. Mengukur pengaruh pemberian ekstrak jamur tiram oral dengan dosis 200 mg/kgBB terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada luka diabetes.
5. Mengukur pengaruh perawatan ekstrak jamur tiram topikal dengan konsentrasi 20% terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada luka diabetes.
6. Mengukur pengaruh pemberian ekstrak jamur tiram oral dengan dosis 200 mg/kgBB dan topikal dengan konsentrasi 20% terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada luka diabetes.
7. Menganalisis peningkatan jumlah fibroblas antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademis

Dapat memperkaya konsep teori yang menyokong perkembangan ilmu pengetahuan dalam bidang keperawatan, khususnya yang terkait dengan manfaat jamur tiram pada perawatan luka diabetes.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memberikan informasi tentang dasar teori untuk menerapkan pengetahuan mengenai manfaat jamur tiram dalam perawatan luka diabetes.