

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sel neutrofil atau yang dikenal sebagai leukosit polimorfonuklear (PMN) merupakan sel efektor penting dalam sistem kekebalan tubuh bawaan atau *innate immune system* dan merupakan sistem imun lini pertama sel host untuk menyerang patogen yang masuk kedalam tubuh (Mayadas dkk., 2014; Nathan dkk., 2006). Tiga fungsi immunitas utama sel neutrofil yaitu berkaitan dengan aktivitas fagositosis mikroba, degranulasi dan pelepasan materi inti melalui mekanisme *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) (Caros, 2018). Sel neutrofil merupakan tipe sel yang paling banyak dalam darah manusia. Sel neutrofil diproduksi oleh sumsum tulang dalam jumlah yang besar sekitar  $10^{11}$  sel per hari (Mayadas dkk., 2014). Neutrofil memiliki peranan penting dalam respon inflamasi sel host terhadap infeksi (Mowat dkk., 2016).

Neutrofil dapat dengan cepat merespons isyarat inflamasi dan bermigrasi ke jaringan yang mengalami peradangan dan kerusakan (Hyun dkk., 2012). Neutrofil menggunakan kombinasi NADPH *Oxidase-Derived Reactive Oxygen Species* (ROS), komponen granula sitotoksik, peptida antimikrobia, dan *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) untuk menghasilkan lingkungan yang dapat meningkatkan efisiensi dalam degradasi dan fagositosis mikroba (Laliefeld dkk., 2015).

Fagositosis sel neutrofil tergantung kepada kemampuan opsonisasi mikroba yang direkognisi oleh reseptor permukaan spesifik sel neutrofil dan peningkatan aktivitas kemotaktiknya. Faktor predomnan yang dapat meningkatkan efisiensi opsonisasi adalah komponen komplemen dan immunoglobulin (Dunkelberger dkk., 2010). Defisiensi jumlah sel neutrofil yang beredar dalam darah dan disfungsi sel neutrofil menyebabkan terjadinya peningkatan kerentanan terhadap berbagai infeksi bakteri dan jamur seperti pada pasien *Diabetes mellitus* (Tak dkk., 2017)

*Diabetes Mellitus* (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia atau peningkatan glukosa dalam darah secara persisten yang disebabkan adanya gangguan sekresi dan aktivitas biologis absolut dan relatif insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik dapat menyebabkan kerusakan jangka

panjang pada beberapa organ tubuh seperti disfungsi organ mata, jantung, ginjal, dan pembuluh darah (*The American Diabetes Association's*, 2014). *Diabetes mellitus* menyebabkan terjadinya gangguan pada respons sel T, fungsi neutrofil, dan imunitas humoral sehingga penderita *Diabetes mellitus* memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap berbagai infeksi (Peleg dkk., 2007).

Aktivitas kemotaktik neutrofil pada pasien *Diabetes mellitus* secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan sel sehat yang relatif terkontrol (Mowat dkk., 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Loureiro dkk tahun 2016 pada mencit dan tikus *Diabetes* menunjukkan penurunan migrasi neutrofil, kapasitas fagositosis dan produksi hidrogen peroksida. Penurunan kadar glukosa dalam darah dengan pengobatan insulin pada mencit dan tikus *Diabetes* berkorelasi dengan peningkatan kapasitas fagositosis neutrofil secara signifikan (Loureiro dkk., 2016).

Studi tentang aktivitas fagositik dan mikrobisidal pada pasien *Diabetes mellitus* menunjukkan terjadinya penurunan aktivitas bakterisida, gangguan fagositosis dan adhesi sel neutrofil, serta penurunan pelepasan enzim lisosom. Keadaan tersebut menunjukkan korelasi yang signifikan dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (Tak dkk., 2017). Peningkatan kadar glukosa darah memiliki hubungan dengan kandidiasis oral (Sumintarti dkk., 2015). Pasien *Diabetes mellitus* lebih rentan mengalami peningkatan kolonisasi *Candida albicans* dibandingkan orang dengan tanpa *Diabetes mellitus* (Pallavan dkk., 2014). Prevalensi kolonisasi *Candida albicans* dalam rongga mulut pada keadaan normal berkisar antara 20%-40% sedangkan pada penderita *Diabetes mellitus* prevalensi kolonisasi *Candida albicans* meningkat hingga 80% (Harlina, 2002). Hasil penelitian Magare dkk pada tahun 2014 menjelaskan terdapat jamur *Candida albicans* dengan persentase 86%, *Candida krusei* 2%, *Candida tropicalis* 4% dan *Candida parapsilosis* 2% pada 50 sampel pasien *immunocompromised*. Penderita *Diabetes mellitus* lebih rentan mengalami kandidiasis disebabkan kondisi sel epitel dan mukosa pada penderita *Diabetes mellitus* mengalami peningkatan adhesi terhadap beberapa mikroorganisme patogen seperti *Candida albicans* (Leonhardt dkk., 2013).

Penggunaan bahan tradisional sebagai obat banyak digunakan dinegara berkembang. Sebagian besar obat-obatan herbal ditoleransi dengan baik oleh pasien, dengan konsekuensi yang tidak diinginkan lebih sedikit daripada obat

sintetis. Obat tradisional biasanya memiliki efek samping lebih sedikit daripada obat sintetis, dan mungkin lebih aman untuk digunakan seiring waktu ( Sudjarwo dkk., 2017). Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) merupakan salah satu obat tradisional Indonesia yang paling sering digunakan ( Yuniarti, 2018). Tanaman ini digunakan secara tradisional sebagai bahan dalam suplemen kesehatan yang dikenal sebagai "jamu" untuk menyembuhkan masalah kesehatan tertentu termasuk hepatitis, keluhan hati, rematik, antikanker, hipertensi, dan gangguan jantung dan *Diabetes mellitus* (Abas dkk., 2007). Ekstrak superkritikal yang terstandarisasi dari temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) juga mampu menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans* penyebab kandidiasis (Rook dkk., 2018).

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) memiliki senyawa fitokimia aktif yaitu *Curcumin* dan *Xanthorrhizol* ( Anjush dkk., 2014). *Curcumin* adalah pigmen kuning yang berasal dari akar temulawak yang biasa digunakan sebagai rempah-rempah, pengawet makanan, penyedap, dan zat pewarna di Asia dan India (Bhawana, 2011). *Curcumin* telah terbukti memiliki banyak manfaat farmakologis termasuk sebagai anti-inflamasi, antivirus, antitumor ( Pasetto, 2014). *Curcumin* juga bersifat sebagai antioksidan, antikanker, antihiperlipidemia (Oon, dkk., 2015), serta antijamur dan antibakteri (Moghadamtousi dkk., 2014).

*Curcumin* memiliki aktivitas antijamur melawan berbagai strain *Candida*, termasuk *Candida albicans* (ATCC 10261), dengan konsentrasi penghambatan minimum (MIC) mulai dari 250 hingga 2000  $\mu\text{g} / \text{ml}$  (0,68  $\mu\text{M}$  hingga 5,4 $\mu\text{M}$ ) (Neelofar dkk., 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Francis dkk pada tahun 2014 menunjukkan *Curcumin* meningkatkan berbagai fungsi penting neutrofil dalam pertahanan tubuh, termasuk kedalamnya degranulasi dan fagositosis serta proses anti-inflamasi dari aktivitas pro-apoptosisnya. *Curcumin* meningkatkan pelepasan dan aktivitas enzim *Gelatinase B* dilingkungan ekstraseluler, peningkatan ekspresi sel permukaan CD35 (*Secretory vesicle*), CD63 (*Azhuophilic granule*), dan CD66 (*Gelatinase granules*), serta mengaktivasi *p38 MAP kinase* pada sel neutrofil sehingga dapat meningkatkan kemampuan fagositosisnya.

Proses fagositosis mikroba oleh sel neutrofil dapat dibagi menjadi empat langkah utama, yaitu migrasi ke jaringan yang diinvasi secara kemotaksis, rekognisi partikel target (mikroba) melalui mekanisme opsonisasi, adhesi sel

neutrofil terhadap sel endothelial mikroba dan penelanan patogen yang menginvasi secara berurutan (*Ingestion*) (Mayadas, dkk., 2014; Carlos dkk., 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penulis tertarik membuat kajian literatur mengenai potensi temulawak (*Curcuma xanthorriza*) dalam meningkatkan fungsi sel neutrofil terhadap kandidiasis pada pasien *Diabetes mellitus* tipe 2.

### 1.2 Rumusan Masalah

Apakah temulawak (*Curcuma xanthorriza*) berpotensi dalam meningkatkan fungsi sel neutrofil terhadap kandidiasis pada pasien *Diabetes mellitus* Tipe 2?

### 1.3 Tujuan Kajian Literatur

Mengetahui potensi temulawak (*Curcuma xanthorriza*) dalam meningkatkan fungsi sel neutrofil terhadap kandidiasis pada pasien *Diabetes mellitus* Tipe 2.

