

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan gula darah atau sering disebut dengan kondisi hiperglikemia yang terjadi akibat pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup atau insulin tidak dapat digunakan secara efektif oleh tubuh (resistensi insulin).¹ Hiperglikemia adalah suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi salah indikator umum penyakit diabetes melitus di samping berbagai kondisi lainnya.² Keadaan hiperglikemia kronis pada diabetes melitus dapat mengganggu produksi atau fungsi insulin, sekaligus mengakibatkan kerusakan dan gangguan fungsi pada berbagai organ dan jaringan tubuh dalam jangka panjang.¹

Diabetes melitus saat ini menjadi salah satu masalah kesehatan utama dan menjadi ancaman serius bagi kesehatan global. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021, jumlah kasus DM di dunia mencapai 537 juta penderita berusia 20-79 tahun (10,5% dari seluruh orang dewasa dalam rentang usia ini). Diperkirakan 643 juta orang dan 783 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun masing-masing akan menderita diabetes pada tahun 2030 dan 2045. Angka prevalensi penderita diabetes dalam populasi dunia diperkirakan tumbuh 20% selama periode ini, jumlah penderita diabetes diperkirakan meningkat lebih besar, yaitu sebesar 46%.¹ Wilayah asia Tenggara menempati peringkat ke-3 penyandang DM terbanyak di dunia, yaitu sebesar 51,2%. Indonesia menduduki peringkat ke-5 dari 10 negara dengan penyandang DM terbanyak di dunia setelah Tiongkok, India, Pakistan, dan Amerika serikat dengan jumlah kasus sebanyak 19,5 juta kasus.³ Berdasarkan data tersebut, jelas bahwa DM merupakan salah satu permasalahan dunia yang harus segera ditangani.

Berdasarkan penyebab utamanya, DM umumnya diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah jenis DM yang paling banyak ditemui diantara keempat kelompok tersebut, terhitung sekitar 90-95% dari seluruh kasus

DM yang terdiagnosis di seluruh dunia.⁴ Tingginya prevalensi DM2 berkaitan erat dengan patogenesis yang kompleks. DM2 merupakan kelainan metabolik yang perkembangannya terutama disebabkan oleh kombinasi dua faktor utama, yakni: gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan ketidakmampuan jaringan sensitif insulin untuk merespons insulin.¹ Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam pergerakan glukosa darah ke dalam sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai sumber energi. Mekanisme molekuler yang terlibat dalam sintesis insulin, pelepasan insulin, dan respon insulin dalam jaringan telah diatur secara tepat pada kondisi fisiologis tubuh. Kelainan pada salah satu mekanisme tersebut dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme yang mengarah pada patogenesis DM2.⁵

Saat ini, berbagai obat antidiabetes tersedia untuk mengontrol kadar gula darah pada penderita diabetes melitus. Obat-obatan ini bekerja melalui dua mekanisme utama, yaitu meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin dan menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menstimulasi sekresi insulin.⁶ Penggunaan obat-obatan konvensional seperti metformin, sulfonilurea, dan terapi insulin memiliki keterbatasan dalam mengendalikan diabetes secara menyeluruh. Penggunaan jangka panjang obat-obatan ini menimbulkan berbagai efek samping yang merugikan pasien. Metformin dapat menyebabkan diare dan asidosis laktat. Sulfonilurea berpotensi mengakibatkan gangguan fungsi hati, peningkatan berat badan, takikardia, dan hipotiroidisme. Sementara itu, efek samping utama dari terapi insulin adalah risiko terjadinya hipoglikemia.² Berdasarkan studi terbaru, tumbuhan dan produk tumbuhan menawarkan potensi efektivitas antidiabetes. Pengembangan sumber bahan antidiabetes dari tumbuhan semakin pesat karena dianggap relatif lebih murah dan aman dibandingkan obat sintetik. Berbagai tanaman obat telah terbukti potensial dalam pengobatan antidiabetes, terutama karena kandungan senyawa bioaktifnya yang tinggi dengan aktivitas antidiabetes.⁶ Salah satu contoh tanaman yang menjanjikan adalah Pohon Andalus (*Morus macraura* Miq.).

Pohon Andalus (*Morus macraura* Miq.) merupakan tumbuhan endemik khas dari Provinsi Sumatera Barat yang telah menarik perhatian para peneliti karena nilai khasiat.⁷ Penelitian sebelumnya telah mengungkapkan potensi antidiabetes

dari Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.) dan spesies *Morus* lainnya. Dalam sebuah studi, Ha et al. (2020) mengisolasi senyawa 2-arilbenzofuran terfarnesilasi dari ekstrak morus yang menunjukkan efek anti-obesitas. Senyawa ini terbukti menjadi penghambat kuat protein intraseluler tirosin fosfatase 1B (PTP1B), enzim yang berperan penting dalam regulasi jalur pensinyalan reseptor insulin.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Lv et al. (2022) mengungkapkan potensi antidiabetes yang menjanjikan dari flavonoid morus. Melalui analisis farmakologi jaringan, studi ini mengidentifikasi tiga senyawa aktif utama yaitu morusin, kuwanon C, dan morusynansin L. Senyawa-senyawa ini terbukti efektif dalam memperbaiki resistensi insulin dan glikemia dengan memodulasi tiga jalur pensinyalan. Jalur PI3K-Akt (Phosphatidylinositol 3-kinase-Protein kinase B), yang berperan penting dalam metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Selanjutnya, jalur metabolisme lipid dan aterosklerosis, yang berpotensi mengurangi komplikasi kardiovaskular terkait diabetes. Adapun jalur AGE-RAGE (Advanced Glycation End products-Receptor for AGE), yang terlibat dalam perkembangan komplikasi diabetes jangka panjang.⁹

Sitokin proinflamasi menjadi topik yang sedang banyak diteliti pada hiperglikemia. Patogenesis hiperglikemia menunjukkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IFN- γ , IL-1 β , IL-6, dan TNF- α yang memicu komplikasi mikro dan makrovaskular. Kondisi hiperglikemia awalnya terjadi karena peningkatan produksi glukosa oleh hati dan kekurangan glukosa yang digunakan oleh jaringan perifer, bersamaan dengan produksi insulin yang tidak mencukupi. Hormon-hormon seperti glukagon, kortisol, katekolamin, dan hormon pertumbuhan berkontribusi pada peningkatan lipolisis dan penguraian protein, serta mengganggu penggunaan glukosa oleh jaringan perifer. Akumulasi glukosa darah memicu stres metabolik yang mengaktifasi mediator inflamasi seluler dan kelenjar *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA).⁴²

Peningkatan kadar glukosa darah menyebabkan kerusakan mitokondria dan disfungsi endotel akibat spesies oksigen reaktif (ROS) serta penghambatan produksi nitrit oksida. Hiperglikemia mempengaruhi fungsi monosit, termasuk adesi, migrasi, dan transmigrasi. Kadar glukosa tinggi mengaktifasi jalur inflamasi melalui *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells* (NF- κ B),

yang meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti MCP-1, TNF- α , IL-1 β , COX2, IP-10, dan IL-6 pada monosit. Aktivasi NF- κ B memperburuk keadaan inflamasi dalam tubuh melalui peningkatan ekspresi gen-gen proinflamasi. TNF- α dan IL-6 berkontribusi pada resistensi insulin dengan mengganggu penggunaan glukosa oleh jaringan perifer serta meningkatkan lipolisis.

Interferon-gamma (IFN- γ) merupakan sitokin utama yang diproduksi sebagai respons terhadap stres metabolik dan inflamasi tersebut. IFN- γ berperan mengkoordinasikan aktivitas makrofag dan sel-sel imun untuk melawan infeksi. Produksi IFN- γ berlebih pada kondisi hiperglikemik memperburuk resistensi insulin melalui beberapa mekanisme: aktivasi jalur JAK-STAT yang meningkatkan ekspresi gen proinflamasi MMP-1, peningkatan sekresi TNF- α dan IL-6 yang menghambat sinyal insulin di jaringan perifer, serta kerusakan fungsi endotel yang mengganggu distribusi glukosa. Sel yang terpapar IFN- γ dalam medium glukosa tinggi menunjukkan peningkatan signifikan sekresi MMP-1 dibandingkan medium normal. Glukosa tinggi juga meningkatkan fosforilasi STAT1 yang diinduksi IFN- γ .⁴³

Penghambatan jalur PI3K/Akt terjadi ketika IFN- γ meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi, menyebabkan gangguan pensinyalan insulin penting untuk homeostasis glukosa. Aktivasi NF- κ B dan IFN- γ membentuk siklus umpan balik positif yang memperburuk inflamasi dan resistensi insulin, memperpanjang kondisi hiperglikemia kronis.⁴⁴

Sejauh studi literatur yang telah dilakukan, belum ada artikel penelitian yang meneliti terkait ekspresi IFN- γ pada tikus hiperglikemia setelah pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah pada penelitian adalah: Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap ekspresi IFN- γ pada tikus model hiperglikemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap ekspresi IFN- γ pada tikus model hiperglikemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak Kulit Pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap ekspresi gen IFN- γ pada tikus model hiperglikemia dalam kelompok perlakuan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan dan wawasan peneliti dalam menerapkan ilmu yang diperoleh selama menjalani perkuliahan, dan menambah pengetahuan tentang pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap ekspresi IFN- γ pada tikus model hiperglikemia.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macraura* Miq.) terhadap ekspresi IFN- γ pada tikus model hiperglikemia.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Menambah pembendaharaan referensi atau sumber pembelajaran untuk pendidikan.

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Menambah sumber data baru dan menjadi pembanding untuk penelitian selanjutnya.

