

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Prevalensi diabetes melitus (DM) di dunia mencapai 537 juta orang dewasa dengan rentang umur 20-79 tahun. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat mencapai 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. *Mortality rate* pada DM mencapai 6,7 juta atau satu orang setiap 5 detik pada tahun 2021 (IDF, 2021). Secara umum diabetes memiliki prevalensi 3 dari 4 orang dewasa berasal dari negara dengan penghasilan rendah hingga menengah. Indonesia berada pada urutan ke-7 dengan jumlah penderita 10,7 juta dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia dan merupakan prevalensi kasus tertinggi di Asia Tenggara (IDF, 2019).

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang terjadi akibat kekurangan insulin, resistensi insulin atau keduanya dan ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) (IDF, 2022). Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika tubuh tidak dapat menghasilkan cukup insulin atau tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Kadar glukosa normal dalam serum adalah hingga 126 mg/dl, ketika kadar glukosa darah puasa dalam serum  $>126$  mg/dl maka kondisi ini dinamakan hiperglikemia (WHO,2021).

Diabetes melitus berdasarkan etiologinya terbagi menjadi 3 tipe yaitu, DM tipe 1 disebabkan karena rusaknya sel beta pankreas sehingga tidak memiliki kemampuan untuk memproduksi insulin, DM tipe 2 ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat resistensi insulin dan, diabetes tipe gestasional



disebabkan kenaikan gula darah pada masa kehamilan. Diabetes melitus tipe 1 seringkali disebut juga dengan diabetes autoimun yang terutama terjadi secara tiba-tiba pada anak-anak dan berkembang sebelum usia 40 tahun (Syaiikh *et al.*, 2021). Diabetes melitus tipe 1 disebabkan akibat kerusakan sel beta pankreas sehingga hormon insulin tidak dapat disekresikan. Kekurangan insulin menimbulkan keadaan katabolik berat karena, tanpa hormon insulin glukosa tidak dapat diambil oleh jaringan sehingga meningkatkan kadar glukosa dalam darah yang dikenal dengan hiperglikemia (Cooke *et al.*, 2012).

Hiperglikemia menginduksi kondisi stres oksidatif yang berlebihan. Stres oksidatif ditandai dengan adanya kenaikan radikal bebas berupa *reactive oxygen species* (ROS) (Luc *et al.*, 2019). Peningkatan ROS dapat merangsang aktivasi penyimpangan sistem imun usus, merusak *barrier* mukosa usus, menurunkan sekresi mukus dan sekresi peptida antimikroba serta merusak *tight junction*. Permeabilitas usus dimodulasi oleh *barrier* usus yang terdiri dari mikrobiota usus, lendir, enterosit, protein *tight junction* dan sel-sel imun yang membentuk jaringan limfoid di usus. Pecahnya *tight junction* dan terganggunya integritas *barrier* usus dapat menyebabkan permeabilitas usus dan antigen serta produk mikroba dapat melewati *barrier* tersebut (Bibhai *et al.*, 2017).

Hiperglikemia juga menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas dinding usus melalui pemrograman ulang transkripsional sel epitel usus melalui *glucose transporter 2* (GLUT2) sehingga, memungkinkan untuk produk mikroba berupa endotoksin masuk secara sistemik dan meningkatkan penyebaran infeksi enterik (Thaiss *et al.*, 2018). Infeksi pada saluran pencernaan dapat menyebabkan perubahan besar dalam komposisi mikrobiota individu. Hal ini menyebabkan



terganggunya mikrobiota normal usus dan terjadinya kondisi ketidakseimbangan mikroorganisme pada saluran cerna yang disebut dengan disbiosis (Chierico *et al.*, 2022).

Disbiosis dapat memengaruhi imunitas mukosa saluran cerna melalui hilangnya *self tolerance* dan penyebaran sel efektor serta sinyal proinflamasi dalam organisme. Beberapa mikroba seperti *Bifidobacterium*, *Bakterioid* dan *Ruminococcus* dapat menyebabkan degradasi mucus dan merusak integritas *barrier* mukosa, peradangan usus dan penurunan *short chain fatty acid* (SCFA) yang berperan penting dalam patogenesis DM tipe 1 (Bielka *et al.*, 2022). SCFA merupakan produk akhir hasil fermentasi dari komponen makanan seperti serat dan karbohidrat yang tidak tercerna. Terdapat tiga jenis SCFA utama di kolon yaitu asetat (C2), propionat (C3) dan butirat (C4) dengan perbandingan sekitar 60:20:20 (Mahar & Zhu, 2023). Salah satu peran SCFA pada penyakit diabetes yaitu asetat yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan toleransi glukosa (Craciun *et al.*, 2021).

Peningkatan ROS akibat hiperglikemia juga akan mengaktifkan jalur sinyal inflamasi seperti jalur sinyal NF- $\kappa$ B, JAK/STAT dan MAPK, sehingga mendorong pelepasan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin 6* (IL-6), dan *interleukin 1 beta* (IL-1 $\beta$ ) sehingga akan menyebabkan peningkatan stres oksidatif di usus (Hong *et al.*, 2022). TNF- $\alpha$  merupakan komponen penting dalam respon imun yang dapat mengaktifkan sistem kekebalan tubuh, namun ketika produksi TNF- $\alpha$  yang berlebihan dapat menyebabkan bahaya bagi tubuh dan menyebabkan penyakit-penyakit autoimun (Jang *et al.*, 2021). TNF- $\alpha$  dapat merangsang produksi IL-1 $\beta$  dan IL-6 dan

meningkatkan ekspresi molekul adhesi, serta memicu respon apoptosis dan sitotoksik, yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan (Santos Haber *et al.*, 2023).

Kondisi inflamasi akibat stres oksidatif yang tidak terkontrol dan persisten disertai dengan peningkatan ROS terus menerus dan tidak dapat distabilkan oleh antioksidan tubuh dapat menyebabkan apoptosis dan cedera jaringan (Neurath, 2014). Kerusakan oksidatif dapat juga terjadi pada sistem pencernaan dan menyebabkan gangguan, salah satunya pada kolon. Pembentukan dan peningkatan radikal bebas berupa ROS dapat menyebabkan kerusakan struktural yang parah pada jaringan usus besar tikus yang hiperglikemia, sehingga terjadi perubahan histopatologi pada usus besar (Jaworska *et al.*, 2022).

*Pachyrhizus erosus* atau yang dikenal juga dengan bengkuang merupakan salah satu produk pertanian yang berasal dari daerah subtropis di Amerika Tengah dan Meksiko dan budidayanya disebarluaskan ke berbagai daerah seperti Filipina, Malaysia, Vietnam, dan termasuk Indonesia, khususnya Sumatera Barat. Bengkuang memiliki kandungan nutrisi yang tinggi dan sering dijadikan sayuran ataupun tanaman obat. Bengkuang memiliki banyak manfaat salah satunya adalah sebagai antidiabetik, karena memiliki zat inulin yang terdapat pada umbinya (Jaiswal *et al.*, 2022).

Inulin juga mampu mengubah komposisi dan populasi mikrobiota usus dengan merangsang pertumbuhan dan aktivitas mikroorganisme yang bermanfaat bagi kesehatan sekaligus dapat secara langsung menghasilkan peptida yang bersifat toksik untuk mikroba yang bersifat patogen. Mikroorganisme yang menguntungkan akan memfermentasi inulin dan menghasilkan asam salah satunya





adalah SCFA yang dapat menurunkan pH di usus besar dan menghambat patogen (Teferra, 2021). Berdasarkan penelitian terdahulu mengenai bengkuang, pemberian serat bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) dapat mempertahankan homeostasis glukosa darah dan mencegah terjadinya peningkatan kadar glukosa darah (Santoso *et al.*, 2020), selain itu juga dapat menurunkan ekspresi IL-6, memodulasi mikrobiota usus dengan meningkatkan mikrobiota yang berperan untuk kesehatan usus dan menghambat mikrobiota yang bersifat patogen serta adanya perbaikan yang terjadi pada histopatologi kolon pada mendi yang diberi pakan tinggi lemak (Santoso *et al.*, 2022)

Sari umbi bengkuang yang diminum secara langsung secukupnya dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa darah karena adanya kandungan inulin, namun modifikasi dengan dijadikan sebagai pati resisten (*resistant starch*) (RS) dapat meningkatkan serat yang dapat berperan dalam penurunan kadar glukosa darah. Pemberian pati resisten dapat menurunkan kadar glukosa darah karena proses pencernaan yang lambat sehingga membantu dalam mengontrol pelepasan glukosa. Pati resisten merupakan bagian dari pati yang tahan terhadap hidrolisis enzim pencernaan amilase sehingga sulit dicerna di dalam usus halus. Fraksi pati nantinya akan di fermentasi ketika berada di kolon oleh mikrobiota usus sehingga menghasilkan SCFA (Bojarczuk *et al.*, 2022).

Pati resisten memiliki beberapa tipe diantaranya yaitu pati resisten tipe 1 (RS1), pati resisten tipe 2 (RS2), pati resisten tipe 3 (RS3), pati resisten tipe 4 (RS4) dan pati resisten 5 (RS5). RS1 merupakan pati yang terperangkap di dalam matriks sel seperti pati pada polong-polongan dan serelia. RS2 merupakan pati alami berupa granula yang resisten terhadap enzim pencernaan seperti pati pisang

mentah. RS3 merupakan pati retrogradasi akibat adanya siklus pemanasan-pendinginan yang berulang atau digelatinisasi, pati ini tahan terhadap hidrolisis enzim pencernaan dan berpotensi menjadi prebiotik. RS4 merupakan pati yang termodifikasi secara kimia. RS5 merupakan interaksi pati dengan lipid sehingga amilosa akan membentuk kompleks heliks tunggal dengan asam lemak dan lemak alkohol (Jyothsna & Hymavathi, 2017). Sebagian besar pati yang mengandung amilosa dan amilopektin yang tinggi dapat diolah menjadi pati resisten tipe 3 termasuk salah satunya adalah pati bengkung.

Pemberian pati resisten enzimatis dari jagung yaitu EM-RSIII pada tikus dapat menurunkan kadar insulin, memperbaiki komposisi mikrobiota usus dan terjadi peningkatan kadar SCFA dibandingkan kontrol. Setelah pengonsumsi EM-RSIII jumlah bakteri penghasil butirir mengalami peningkatan dan *Escherichia coli* mengalami penurunan. Hal ini sejalan dengan kadar SCFA pada kotoran tikus yang meningkat. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan histopatologi pada jaringan usus besar tikus terlihat kerusakan parah pada kelompok kontrol yang tidak diberi pakan EM-RSIII dan terlihat juga pada tikus yang diberi pakan EM-RSIII pada dosis rendah dan sedang. Hal ini disebabkan karena konsentrasi bakteri aktif yang mungkin tidak cukup untuk mengatasi stres oksidatif di usus besar. Sedangkan pada sampel tikus yang diberi pakan EM-RSIII dosis tinggi, usus besar menunjukkan lapisan mukosa yang tebal tanpa adanya tanda peradangan (Khan *et al.*, 2024).

Pemberian pati resisten tipe 3 (RS3) yang dihasilkan dari beras IR-42 dan Inpari-16 dengan perlakuan enzimatis (menggunakan kombinasi antara amilase dan pullulanase), menyatakan bahwa pati resisten dapat difermentasi oleh



mikrobiota kolon manusia selama 12 hingga 24 jam setelah pemberian pati resisten. Hasil analisis SCFA dengan kromatografi gas menunjukkan bahwa adanya peningkatan produksi SCFA yang terlihat dari konsentrasi asetat, propionat dan butirir yang tinggi (Dsm *et al.*, 2018).

Bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) memiliki kandungan *rapidly digestibility starch* dan *slowly digestibility starch* yang relatif rendah sedangkan kandungan RS yang relatif tinggi (65-70%) (Sni *et al.*, 2021). Hal ini memperkuat bahwa pati bengkuang dapat di modifikasi menjadi pati resisten tipe  $\beta$ . Berdasarkan alasan ini, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian pati resisten bengkuang terhadap kadar SCFA, TNF- $\alpha$  dan histopatologi kolon pada tikus hiperglikemia.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian pati resisten bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) terhadap kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian pati resisten bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) terhadap kadar SCFA kolon pada tikus hiperglikemia?
3. Apakah terdapat pengaruh pemberian pati resisten bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) terhadap kadar TNF- $\alpha$  serum pada tikus hiperglikemia?
4. Apakah terdapat pengaruh pemberian pati resisten bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) terhadap gambaran histopatologi kolon pada tikus hiperglikemia?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian pati resisten bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) terhadap kadar glukosa

darah, kadar SCFA kolon, kadar TNF- $\alpha$  serum dan gambaran histopatologi kolon pada tikus hiperglikemia.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian pati resisten bengkung terhadap kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia.
2. Mengetahui pengaruh pemberian pati resisten bengkung terhadap kadar SCFA kolon pada tikus hiperglikemia.
3. Mengetahui pengaruh pemberian pati resisten bengkung terhadap kadar TNF- $\alpha$  serum pada tikus hiperglikemia.
4. Mengetahui pengaruh pemberian pati resisten bengkung terhadap gambaran histopatologi kolon tikus hiperglikemia.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian pati resisten terhadap kadar glukosa darah, SCFA kolon, kadar TNF- $\alpha$  serum dan gambaran histopatologi kolon pada tikus hiperglikemia.

#### 1.4.2 Bagi Peneliti Selanjutnya

Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian pati resisten bengkung (*Pachyrhizus erosus*) terhadap kadar glukosa darah, SCFA kolon, kadar TNF- $\alpha$  serum dan gambaran histopatologi kolon tikus hiperglikemia.





### 1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat pati resisten bengkang terhadap keseimbangan mikrobiota usus yang berperan dalam regulasi glukosa darah.

