

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM), umumnya dikenal sebagai kencing manis, adalah penyakit kronis yang terjadi ketika kadar glukosa dalam darah tinggi, disebabkan oleh tubuh yang tidak memproduksi cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan DM pada kehamilan. Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis yang disebabkan karena kelainan metabolik paling umum terdapat di seluruh dunia. Menurut data terbaru yang dilansir oleh *International Diabetes Federation* (IDF) diperkirakan sebanyak 537 juta jiwa atau sebesar 10,5% populasi orang dewasa dengan rentang umur 20-79 tahun menderita DM. Proyeksi *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2030 penderita meningkat menjadi 643 juta jiwa dan pada tahun 2045 sekitar 783 juta jiwa akan mengalami DM dengan peningkatan kejadian DM sebesar 46%. Prevalensi diabetes pada tahun 2021 sebesar 10,2% pada perempuan dan 10,8% pada laki-laki.¹ Dari total 537 juta penderita DM, 90% di antaranya menderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2).² Prevalensi Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) di Indonesia pada tahun 2021 didapatkan sebanyak 19,5 juta penderita, dengan jumlah tersebut Indonesia menduduki peringkat kelima negara dengan jumlah tertinggi penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2).³ Berdasarkan data yang dipaparkan, peningkatan kejadian DMT2 salah satunya di negara Indonesia menjadi sebab mengapa DMT2 adalah penyakit yang harus segera ditangani.

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit yang berkembang dari kondisi hiperglikemia kronis atau peningkatan kadar glukosa darah dalam waktu yang cukup lama.¹ Hiperglikemia yang terjadi disebabkan oleh resistensi insulin dan sekresi insulin yang abnormal.⁴ Adanya ketidakseimbangan antara kerja insulin dan sekresi insulin menyebabkan kadar glukosa darah tinggi secara tidak normal. Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh sel β . Dalam kasus disfungsi sel β , sekresi insulin berkurang, sehingga membatasi kapasitas tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Resistensi insulin berkontribusi terhadap

peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan penyerapan glukosa baik di otot, hati, dan jaringan adiposa. Pasien dengan DMT2 sebagian besar ditandai dengan obesitas atau memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi, yang sebagian besar terdistribusi di daerah perut. Dalam kondisi ini, jaringan adiposa meningkatkan kejadian resistensi insulin melalui berbagai mekanisme inflamasi, termasuk peningkatan pelepasan asam lemak bebas atau *Free Fatty Acid* (FFA) dan deregulasi adipokine. Kejadian epidemi DMT2 didorong oleh faktor seperti obesitas, gaya hidup sedenter, pola makan berkalori tinggi, dan penuaan populasi.⁵

Reactive Oxygen Species (ROS) sangat berperan pada kejadian inflamasi DMT2. *Reactive Oxygen Species* (ROS) mengandung oksigen yang aktif secara molekuler kimia yang dihasilkan dalam sistem kehidupan disebut dengan oksidan. ROS adalah produk sampingan alami metabolisme oksigen di semua organisme aerobik. *Nitric Oxide* (NO) merupakan salah satu jenis ROS. *Nitric oxide* (NO), radikal tidak stabil yang produk oksidasinya adalah nitrat dan nitrit juga mengambil bagian aktif dalam kehancuran dan kematian mekanisme sel β . Kerusakan oksidatif pada sel β yang disebabkan oleh ROS dikarenakan hiperglikemia mempengaruhi kuantitas dan kualitas insulin yang disekresikan. Ada data bahwa disfungsi sel β (kerusakan kemampuan sekretori dan peningkatan resistensi insulin) yang disebabkan oleh stres oksidatif memainkan peran penting dalam patogenesis DMT2. Terdapat bukti kuat mengenai dampak langsung keterlibatan hiperglikemia dalam inisiasi komplikasi vaskular DMT2, sedangkan stres oksidatif berhubungan dengan peningkatan ROS. Mekanisme molekuler utama terkait dengan stres oksidatif di DMT2 telah ditentukan dan mereka terkait dengan metabolisme glukosa dan lipid. Terdapat beberapa jalur metabolisme yang merangsang perkembangan stres oksidatif ada dalam kondisi hiperglikemia. Ditemukan bahwa bahkan paparan hiperglikemia jangka pendek menyebabkan peningkatan selektif dalam ekspresi gen iNOS, diikuti dengan peningkatan NO.⁶ Hiperglikemia yang kronis akan menyebabkan kerusakan organ sekitar dan pembuluh darah. Kondisi tersebut dikenal dengan kondisi stres oksidatif.⁷

Stres oksidatif yang menyebabkan inflamasi terjadi pada DMT2 memicu sistem imun untuk merespons dengan memicu sitokin inflamasi, termasuk sitokin

pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α) dan sitokin anti-inflamasi (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13). Interleukin-10 (IL-10) merupakan salah satu sitokin anti-inflamasi, berperan dalam menjaga keseimbangan sistem kekebalan tubuh. IL-10 dilepaskan oleh sel T helper-2, monosit yang teraktivasi, dan beberapa sel B. Interleukin-10 (IL-10) juga terbukti menekan ekspresi *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) yang berperan pada peradangan dalam DMT2. Interleukin-10 (IL-10) akan mmengurangi produksi *Nitric Oxide* (NO).⁸ Interleukin-10 (IL-10) juga berfungsi sebagai penguat sistem imun (imunostimulator) dengan menekan inflamasi atau menekan respons sistem kekebalan yang berlebihan (imunopresan) yang dipicu oleh sitokin pro-inflamasi.⁹

Saat ini pengobatan DMT2 menggunakan obat antidiabetes yang bekerja melalui peningkatan sensitivitas insulin, meningkatkan sekresi insulin, dan merangsang penyerapan glukosa.¹⁰ Obat antidiabetik seperti metformin dan sulfonilurea diasosiasikan dengan beberapa efek samping seperti diare dan asidosis laktat yang merupakan efek samping metformin. Gagal hati, penambahan berat badan, takikardia, dan hipotiroidisme merupakan beberapa efek samping dari sulfonilurea. Hipoglikemia merupakan efek samping yang sering terjadi ketika mengonsumsi obat jenis sulfonilurea dalam jangka panjang.¹¹ Saat ini sedang dikembangkan obat antidiabetes berbasis tumbuhan. Berdasarkan studi terbaru, obat antidiabetes berbasis tumbuhan memiliki sumber zat antidiabetes yang sangat banyak dan relatif lebih aman dan murah daripada obat sintetik.¹⁰

Pengembangan obat antidiabetes berbasis tumbuhan semakin dikembangkan. Salah satu tumbuhan potensi obat antidiabetes, yakni pohon andalas (*Morus macroura* Miq.) yang merupakan tumbuhan endemik khas Sumatra Barat.¹² *Morus macroura* Miq. atau dikenal dengan pohon andalas, merupakan tumbuhan yang tergabung dengan satu family murbei, yaitu family Moraceae, dengan nama *Morus alba* L. atau dikenal dengan buah murbei. Spesies *Morus* merupakan sumber yang kaya akan senyawa fenolik, termasuk flavonoid dan antosianin. *Morus* memiliki manfaat biologis, farmakologis, dan struktural yang besar karena sifat antioksidannya. Secara tradisional, spesies ini digunakan untuk pencegahan penyakit hati, ginjal, kerusakan sendi, dan anti-penuaan, karena sifat

antioksidannya. Spesies Morus telah terbukti dalam pengobatan DMT2, karena efek hipoglikemiknya.¹³ Pada beberapa penelitian terbaru mengenai pemanfaatan Morus alba sebagai antidiabetes, ditemukan senyawa 2-arilbenzofuran yang terfarnesilasi dari ekstrak Morus alba yang memberikan efek anti-obesitas dan merupakan penghambat kuat intraseluler protein tirosin fosfatase 1B (PTP1B), yang memainkan peran penting dalam reseptor jalur pensinyalan insulin.¹⁴

Pada eksperimen yang dilakukan menggunakan induksi aloksan yang dosisnya dibedakan setiap kelompok sampel penelitian. Penggunaan aloksan akan mengakibatkan kerusakan sel pancreas sehingga terjadi penurunan pelepasan insulin yang kemudian akan menyebabkan hiperglikemia. Aloksan merupakan senyawa kimia yang umum digunakan untuk menginduksi diabetes pada model DM hewan. Mekanisme yang mendasari efek pemicu diabetes melibatkan penyerapan selektif analog glukosa sitotoksik melalui transporter glukosa GLUT2 pada sel beta. Hal ini menyebabkan nekrosis sel beta, dengan aloksan yang menginduksi spesies oksigen reaktif yang menyebabkan alkilasi DNA. Defisiensi insulin yang dihasilkan berkontribusi pada perkembangan diabetes pada model diabetes pada hewan. Defisiensi insulin yang terjadi akan menyebabkan kondisi hiperglikemia yang kemudian menjadi ciri klinis penyakit diabetes melitus.¹⁵

Saat inflamasi terjadi, tingkat ekspresi IL-10 memiliki korelasi dan peranan yang sangat penting. Pada saat tubuh mengalami inflamasi, ekspresi interleukin 10 (IL-10) mengalami penurunan, hal ini terjadi karena adanya aktivitas sitokin proinflamasi yang meningkat saat terjadi inflamasi akibat stres oksidatif di dalam tubuh.⁷ Sejauh studi literatur yang telah dilakukan, belum ada artikel penelitian yang meneliti terkait peningkatan sitokin anti-inflamasi IL-10 pada tikus model hiperglikemia setelah pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.). Berdasarkan masalah dan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melihat apakah ada pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap peningkatan sitokin anti-inflamasi IL-10 pada tikus model hiperglikemia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macroura Miq.*) terhadap peningkatan ekspresi IL-10 pada tikus model hiperglikemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macroura Miq.*) terhadap peningkatan ekspresi IL-10 pada tikus model hiperglikemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini, yaitu :

1. Mengetahui peningkatan ekspresi IL-10 pada kelompok tikus kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok yang diberikan ekstrak Pohon Andalas (*Morus macroura Miq.*)
2. Membandingkan peningkatan ekspresi gen IL-10 pada tikus model hiperglikemia pada saat sebelum diberikan ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macroura Miq.*) dengan sesudah diberikan ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macroura Miq.*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Bagi peneliti, penelitian ini sebagai wujud penerapan disiplin ilmu yang telah dipelajari selama perkuliahan sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti. Penelitian ini juga dapat menjadi sarana bagi peneliti untuk menambah pengetahuan tentang pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macroura Miq.*) terhadap peningkatan ekspresi IL-10 pada tikus model hiperglikemia.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Bagi kebermanfaat ilmu pengetahuan, diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap peningkatan ekspresi IL-10 pada tikus model hiperglikemia.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Bagi Institusi Pendidikan hasil penelitian ini dapat menambah pembendaharaan referensi atau sumber pembelajaran untuk pendidikan.

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Bagi peneliti lain, diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan penambah gagasan untuk penelitian sejenis yang berkaitan dengan pengaruh pemberian ekstrak kulit Pohon Andalas (*Morus macroura* Miq.) terhadap peningkatan ekspresi IL-10 pada tikus model hiperglikemia.

