

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021), hiperglikemia adalah kondisi peningkatan kadar glukosa darah melebihi dari kadar normal. Hiperglikemia dapat diasosiasikan dengan beberapa jenis penyakit, termasuk Diabetes Melitus. Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang dapat disebabkan oleh rusaknya sel beta pankreas (DM tipe 1) atau jaringan yang mengalami resistensi insulin (DM tipe 2). Pada tahun 2019, dilaporkan 463 juta orang menderita DM di seluruh dunia disertai angka kematian dan komplikasi diperkirakan mencapai sekitar 4,2 juta jiwa (*International Diabetes Federation, 2019*). Menurut *World Health Organization* (2016), penyakit DM berada pada peringkat tujuh sebagai penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia dan salah satu dari empat *Non-Communicable Disease* prioritas yang ditargetkan oleh para pemimpin dunia agar segera ditindaklanjuti. Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) prevalensi DM mengalami peningkatan menjadi 2% pada tahun 2018 dibandingkan tahun 2013 (Kementerian Kesehatan, 2018).

Interferon Gamma (IFN- γ) adalah salah satu sitokin yang terlibat dalam komunikasi antar sel dalam sistem pertahanan tubuh. Sitokin IFN- γ memiliki beberapa fungsi yang berkaitan dengan sistem imun, terutama proses inflamasi dan respon imun yang dimediasi sel, seperti meningkatkan pemrosesan dan presentasi antigen, mengaktifkan monosit atau makrofag, meningkatkan migrasi

leukosit, meningkatkan fungsi antibakteri, memicu apoptosis dan lain sebagainya. IFN- γ dapat dihasilkan oleh sel makrofag, sel Th1, sel CD8+, sel B, sel NK dan sel penyaji antigen yaitu sel dendritik (Bhat *et al.*, 2018; Kak *et al.*, 2018). Sitokin IL-12 dan IL-18 dapat memicu produksi IFN- γ melalui pengaktifan sel limfosit T, sedangkan IL-4, IL-10, TGF- β dan glukokortikoid menekan produksi IFN- γ (Bhat *et al.*, 2018).

Punthankee *et al.* (2018) menyatakan bahwa kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi. Hal ini karena hiperglikemia memicu beberapa jalur sinyal metabolik yang menyebabkan proses inflamasi, peningkatan sekresi sitokin, kematian sel, dan akibatnya menyebabkan komplikasi pada organ seperti pembuluh darah dan saraf. Selain itu, hiperglikemia dapat mengakibatkan gangguan pada proses persinyalan di sistem imun melalui perubahan metabolisme glukosa dan pembentukan radikal bebas. Kadar glukosa darah yang melebihi normal menyebabkan peningkatan jalur poliol yang membentuk *advance glycation end products* (AGEs) yang akan memblokir jalur persinyalan insulin dan menginduksi proses patologis yang berkaitan dengan komplikasi hiperglikemia. Produksi AGEs yang berlebihan pada akhirnya akan mengaktifkan ekspresi sitokin pro-inflamasi (Daryabor *et al.*, 2020; Volpe *et al.*, 2018). AGEs akan berikatan dengan *receptor of advance glycation end products* (RAGE) yang selanjutnya mengaktifkan berbagai macam jalur persinyalan yang berhubungan dengan stres dan proses peradangan (Song *et al.*, 2021). Studi Li *et al.* (2020), menunjukkan bahwa AGEs dan RAGE mengaktifkan respon imun dalam tubuh dan mempromosikan sekresi

sitokin inflamasi IFN- γ dan TNF- α . Selain itu, reaksi AGEs juga dapat menimbulkan kondisi immunosupresi. Hal ini disebabkan oleh gangguan pada proses diferensiasi sel T CD4+ naif menjadi sel Th1 dan Th17 (Shen *et al.*, 2019). Ini menunjukkan bahwa AGEs dapat menginduksi efek pro-inflamasi dan immunodefisiensi.

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) sudah lama digunakan sebagai tanaman terapi oleh orang Polinesia. Mengkudu termasuk dalam famili Rubiaceae dan subfamili Rubioideae. Bagian dari tanaman mengkudu misalnya batang, kulit kayu, akar, daun dan buah dapat dimanfaatkan sebagai obat untuk pengobatan penyakit. Buah mengkudu banyak digunakan sebagai terapi karena dipercaya memiliki efek antibakteri, antitumor, antihelminik, analgesik, anti-inflamasi, immunostimulan, dan lain sebagainya (Ahmad *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2016). Anwar *et al.* (2015) melakukan penelitian tentang efek hipoglikemik ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan menemukan bahwa hasil ekstrak dengan dosis 25 mg/100grBB, 50 mg/100grBB dan 75 mg/100grBB dapat menurunkan tingkat glukosa darah pada tikus putih kondisi hiperglikemia. Penelitian ini menggunakan dosis yang sama.

Senyawa dengan aktivitas antioksidan terkandung dalam ekstrak buah mengkudu mempunyai efek hipoglikemia atau dapat menurunkan kadar glukosa di dalam darah (Abou Assi *et al.*, 2017). Penurunan kadar glukosa darah dapat menghambat pembentukan AGEs dan selanjutnya menghambat jalur persinyalan AGEs-RAGE yang berkaitan dengan respon imun (Song *et al.*, 2021).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti ingin mengetahui efek dan dosis efektif ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap kadar sitokin IFN- γ pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi hiperglikemia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi hiperglikemia?
2. Berapa dosis efektif ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) untuk memberikan perubahan terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi hiperglikemia ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek dan dosis efektif pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi hiperglikemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efek pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi hiperglikemia.

2. Mengetahui dosis efektif pemberian ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi hiperglikemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh dan dosis efektif ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi hiperglikemia.
2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan pengaruh ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*).

1.4.2 Manfaat Klinis

Diharapkan dengan diketahuinya efek dan dosis efektif ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap kadar Interferon Gamma (IFN- γ) dapat menjadi modalitas terapi komplementer pada pengobatan pasien Diabetes Melitus.