

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Secara nasional menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 prevalensi Diabetes Melitus telah mencapai 8,5 % atau sekitar 20,4 juta jiwa masyarakat Indonesia telah terdiagnosa mengalami Diabetes Melitus¹. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan kejadian hiperglikemia akibat stres dan kelainan sekresi ataupun kerja insulin sebagai salah satu karakteristiknya². Stres oksidatif menjadi faktor utama yang mendasari terjadinya diabetes yang dibuktikan dengan adanya kondisi peradangan karena peradangan merupakan salah satu manifestasi stres oksidatif, kemudian glukosa yang berlebih akan menginduksi efek peradangan melalui stres oksidatif sehingga mengurangi antioksidan³.

Telah diketahui bahwa penyakit diabetes melitus mempengaruhi kerja sistem imun tubuh karena hiperglikemia yang terjadi menyebabkan disfungsi respon imun yang gagal dalam mengendalikan patogen yang kemudian menyebar dan menyerang seseorang dengan diabetes^{4,5}. Seseorang dengan diabetes akan lebih rentan terkena infeksi, oleh karena itu penting untuk mengetahui mekanisme hiperglikemia yang merusak pertahanan tubuh terhadap patogen dengan baik, untuk membuat strategi baru dalam mengobati infeksi pasien dengan diabetes melitus. Diabetes melitus juga didefinisikan sebagai penyakit metabolik akibat proses imunologi yang kompleks, yaitu terjadinya resistensi insulin dikarenakan penghambatan pensinyalan insulin yang menghasilkan serangkaian respon imun sehingga memperburuk keadaan inflamasi⁴.

Mengurangi peradangan merupakan suatu hal yang penting untuk pengobatan diabetes melitus karena menyebabkan keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Ketidakseimbangan sitokin *T Helper-1* (Th1) dengan *T Helper-2* (Th2) telah dilaporkan dalam perkembangan penyakit kronis dan sindrom metabolik. Sitokin proinflamasi Th1 seperti *Interferon-gamma*

(IFN- γ) dan Interleukin 2 (IL-2) mengaktifkan makrofag dan terlibat dalam respon imun inflamasi kemudian IFN- γ telah diidentifikasi memiliki peran dalam peradangan adiposa yang diinduksi diet, obesitas, dan intoleransi glukosa. Sel Th2 yang teraktivasi mengeluarkan sitokin seperti Interleukin 4 (IL-4), Interleukin 5 (IL-5), Interleukin 10 (IL-10) dan Interleukin 13 (IL-13), yang memiliki sifat antiinflamasi dan terlibat dalam produksi antibodi, aktivasi eosinofil, dan penekanan fungsi makrofag⁶. TNF- α adalah salah satu sitokin proinflamasi yang terlibat dalam peradangan kronis dan resistensi insulin pada kejadian DM bersama sitokin-sitokin proinflamasi yang meningkat lainnya ketika terjadi DM (MCP-1, IL-6, IL-1 β , TGF β 1, NK, dan ICAM-1). TNF- α dihasilkan oleh makrofag sebagai produsen atau penyintesis utamanya, TNF- α juga merupakan adipositokin yang memiliki pengaruh inhibisi pada proses fosforilasi *Insulin Receptor Substrate* (IRS) yang membuat gangguan pada transduksi sinyal sehingga terjadi resistensi insulin⁷.

Bahan alam yang melimpah dengan berbagai kandungan bioaktif yang memiliki ragam fungsi kesehatan sudah seharusnya dimanfaatkan dalam pengobatan alternatif seperti antidiabetes. Beberapa bahan alam seperti tanaman seledri sudah dieksplorasi dengan berbagai penelitian yang menyebutkan bahwa komponen bioaktif yang terdapat pada tanaman seledri sebagai obat alternatif dalam berbagai penyakit yang salah satunya adalah sebagai antidiabetes⁸. Komponen bioaktif dalam tanaman seledri diyakini dan terbukti dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi pada DM seperti Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), TNF- α dan *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan berperan sebagai antiinflamasi pada DM^{9,10}.

Senyawa antioksidan yang terdapat didalam seledri diyakini dapat menangkap radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif yang nantinya akan memicu pelepasan sitokin proinflamasi (IL-1, TNF- α , IL-6, MCP-1). Antioksidan alami yang terdapat pada tanaman seledri akan mengganggu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat hiperglikemia yang terjadi dan dapat menonaktifkannya sehingga sitokin proinflamasi yang salah satunya adalah TNF- α dapat turun⁹. Pemilihan pengolahan seledri dalam bentuk sari dengan proses *juicer* atau tanpa melalui proses pemanasan disebabkan kapasitas

senyawa antioksidan dapat turun dan rusak apabila dilakukan proses termal, sebab suhu yang terlalu tinggi dapat menyebabkan perubahan struktur dan penguapan senyawa-senyawa seperti antioksidan pada bahan yang sedang diproses,^{11,12} oleh karena itu untuk mempertahankan kapasitas aktivitas antioksidan suatu bahan akan lebih baik jika tidak menggunakan proses termal, sehingga bahan yang mentah akan mempertahankan jumlah zat gizinya dalam jumlah yang besar⁸. Tidak hanya seledri, efek kandungan bioaktif seperti antioksidan terhadap diabetes melitus dibuktikan juga dengan penelitian yang dilakukan pada mencit yang diinduksi aloksan kemudian diberikan ekstrak *carica papaya*, dimana daun *carica papaya* juga kaya akan antioksidan seperti daun seledri dan didapatkan hasil bahwa ekstrak *carica papaya* dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit¹³.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

“Bagaimanakah efek pemberian sari seledri dosis 150 mg/kgbb dan 300 mg/kgbb terhadap penurunan sitokin proinflamasi TNF- α pada hewan coba dengan diabetes melitus?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui dampak dari pemberian sari seledri pada hewan coba dengan diabetes melitus terhadap jumlah Sitokin proinflamasi TNF- α .

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui dosis sari seledri yang efektif terhadap penurunan jumlah Sitokin Proinflamasi TNF- α pada tikus diabetes.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini antara lain:

1. Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi mengenai dosis pemberian sari seledri yang dapat menurunkan jumlah Sitokin Proinflamasi TNF- α pada tikus diabetes melitus.

2. Aplikatif

Penderita Diabetes Melitus mendapatkan terapi pendukung untuk mengontrol glukosa darahnya.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No.	Penulis /Tahun	Judul	Persamaan	Perbedaan	Hasil
1	Illes, JD (2021)	<i>Changes in Blood Pressure After Consumption of Celery Juice in Hypertensive Elderly Men.</i>	Variabel bebas seledri	Variabel terikat, metode dan sampel penelitian	Terdapat respon positif terhadap penambahan jus seledri dan perawatan kiropraktik setelah 6 bulan.
2	Yan J, Yang X, He L, et al (2022)	<i>Comprehensive Quality and Bioactive</i>	Variabel seledri	Metode \rightarrow in vitro	Konstituen bioaktif di dalam jus seledri memiliki potensi besar

		<i>Constituent Analysis of Celery Juice Made from Different Cultivars</i>			untuk meningkatkan kesehatan manusia
3	Hedaya ti, Narges, et al (2019)	<i>Beneficial effects of celery (Apium graveolens) on metabolic syndrome: A review of the existing evidences</i>	Variabel bebas seledri,	Tidak spesifik pada sari seledri	Komponen aktif Seledri secara signifikan dapat mengurangi glukosa, kolesterol, LDL, VLDL, dan TG dan meningkatkan kadar HDL pada model hewan hipertensi yang diinduksi fruktosa, mengendalikan dan mengobati hipertensi, dislipidemia, obesitas, dan hiperglikemia.
4	Kooti W,	<i>A Review of the</i>	Variabel tanaman	Variabel sitokin	Seledri mengandung

	Daraei N (2017)	<i>Antioxidant Activity of Celery (Apium graveolens L). J Evidence-Based Complement Altern Med.</i>	seledri sebagai antioxidant, komponen bioaktif tanaman seledri sebagai antidiabetes	proinflamasi tidak dibahas	senyawa asam kafeat, asam p - kumarat, asam ferulat, apigenin, luteolin, tanin, saponin, dan kaempferol, memiliki karakteristik antioksidan yang kuat
5	Oyenihi AB, et al (2017)	<i>Centella asiatica enhances hepatic antioxidant status and regulates hepatic inflammatory cytokines in type 2 diabetic rats</i>	Variabel terikat → sitokin inflamasi, dan sampel penelitian	Variabel bebas → <i>Centella asiatica</i>	Konsentrasi IL-1 β , MCP-1 dan TNF- α di hati pada kelompok DCA berkurang hingga 68%, 75% dan 63% Pada pengobatan tikus diabetes dengan intervensi <i>centella asiatica</i>