

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik dan masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia dikarenakan tingginya angka kesakitan. Setiap tahun terjadi peningkatan jumlah penderita DM, badan kesehatan dunia (*World Health Organization / WHO*) memprediksi adanya peningkatan jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 prevalensi penderita DM sebesar 2% meningkat dibanding tahun 2013 dengan prevalensi 1,5%. Indonesia menempati urutan keempat jumlah terbanyak penderita DM di dunia (KEMENKES RI, 2019). Pada DM terjadi kondisi hiperglikemi yang menimbulkan gangguan pada sistem imunitas selular, gangguan ini menyebabkan peningkatan resiko infeksi.

Kondisi hiperglikemi yang terjadi setelah induksi dengan *STZ* disebabkan karena kerusakan pada sel beta pankreas. *STZ* masuk ke dalam sel beta pankreas melalui *glucose transporter 2 (GLUT 2)* di mana gugus nitrosourea pada *STZ* menyebabkan fragmentasi *DNA* dan mengakibatkan kematian sel beta pankreas. Kematian sel beta pankreas menyebabkan produksi hormon insulin terganggu. Hormon insulin terganggu menyebabkan kadar glukosa dalam darah meningkat, menyebabkan terjadinya pintasan melalui jalur poliol, peningkatan diasilgliserol yang mengaktifkan protein kinase C, peningkatan pelepasan elektron yang bereaksi dengan molekul oksigen untuk membentuk superoksida, dan glikosilasi protein

non-enzimatik yang menghasilkan *advanced glycation end products* (AGEPs) secara berlebihan. Penumpukan superoksida dan AGEPs di dalam mitokondria menurunkan produksi ATP intraselular. Penurunan ATP intraselular dapat menyebabkan penyimpangan sinyal sel yang mempengaruhi sel-sel dalam sistem imunitas misalnya sistem imun non spesifik. Penumpukan superoksida dan AGEPs juga terjadi pada mitokondria sel makrofag yang mengakibatkan penurunan ATP. Penurunan ATP ini mengganggu fungsi fagositosis monosit atau makrofag berupa penurunan ekspresi *Fc R* pada permukaan makrofag dan penurunan kemampuan monosit atau makrofag menghasilkan *IFN-* yang berfungsi memicu proliferasi makrofag. Hiperglikemi juga mengakibatkan gangguan pada vaskularisasi organ terutama sumsum tulang sehingga proses hematopoiesis juga terganggu, akibatnya pembentukan monosit atau makrofag terganggu. Kondisi ini menurunkan kemampuan monosit atau makrofag untuk mengeliminasi patogen (McCance & Huether, 2014).

Berbagai metode kedokteran telah diterapkan untuk mencegah komplikasi hiperglikemi berupa penurunan daya tahan tubuh dan meningkatkan kualitas hidup penderita hiperglikemi jangka panjang, salah satunya dengan menggunakan elektroakupunktur (EA). EA sudah digunakan di Indonesia sejak tahun 1963 dan tahun 2008 sudah menjadi standar kompetensi dokter spesialis akupunktur medis (PDAI, 2008). Titik akupunktur yang sering digunakan adalah titik ST36, karena sudah sejak lama dipercaya sebagai area yang mampu memberi sinyal ke sistem imun (Buck, 2015). Sudah banyak penelitian di beberapa negara yang membuktikan bahwa elektroakupunktur pada titik ST36 mampu meningkatkan sistem imun baik tingkat selular maupun tingkat molekular. Penelitian Longyun Chen dan kawan-

kawan menunjukkan EA pada titik ST36 mampu memicu sitokin *IL-2*, *IL-17* dan proliferasi sel T *CD4+* yang berperan dalam stimulasi sistem imun (Chen, *et al.*, 2017). Penelitian Yong-Hui Gao dan kawan-kawan menunjukkan EA pada gabungan titik ST36 dan GB34 meningkatkan sel *natural killer (NK)*, *IL-2*, *interferon gamma (IFN-)* (Gao, *et al.*, 2014). Titik akupunktur ST36 juga mampu menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus, ini dibuktikan oleh peneliti Indonesia Fitrullah dan Rousdy (Fitrullah & Rousdy, 2016).

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, pemilihan titik akupunktur tunggal ST36 yang diberikan EA dilakukan penelitian lanjutan untuk melihat penurunan glukosa darah melalui peningkatan jumlah sel beta pankreas yang menghasilkan insulin serta pengaruhnya dalam meningkatkan ekspresi *Fc RI* pada makrofag. Pemilihan alat EA dan penentuan dosis yang tepat mempengaruhi kondisi pankreas dan sistem imunitas non spesifik. Alat EA yang dipakai adalah AES-05 yang sudah distandarisasi oleh Departemen Ilmu Fisika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga. Alat ini mempunyai dua jenis frekuensi yaitu frekuensi rendah (*phu* atau bersifat tonifikasi) dan frekuensi tinggi (*xie* atau bersifat sedasi). Pada alat EA AES-05 frekuensi rendah dibuat standar oleh Departemen Fisika Universitas Airlangga pada frekuensi 10 *Hz* dan frekuensi tinggi dibuat pada 100 *Hz*. Lama pemberian terapi EA diberikan selama 15 menit diberikan 2 seri selama 1 bulan, disesuaikan dengan penelitian terdahulu (Da, *et al.*, 2015). Penelitian ini menerapkan standar terapi pada manusia dengan membandingkan efek EA pada frekuensi rendah (dipilih 10 *Hz*) dengan frekuensi tinggi (dipilih 100 *Hz*), dengan lama perlakuan selama 14 hari dan 30 hari (Hayhoe, *et al.*, 2016).

Penusukan pada titik ST36 dilanjutkan pemberian EA pada hiperglikemi akan memberi rangsangan listrik pada ujung saraf tepi di area penusukan yang menyebar sampai pada otot (Zhang, *et al.*, 2018). Rangsangan ini diduga akan menyebabkan pelepasan neuropeptida, salah satunya neuropeptida yang paling berperan dalam pengaktifan sistem imunitas adalah *substance P* (Mashaghi, *et al.*, 2016). *Substance P* memberikan sinyal *damage association molecule pattern (DAMP)*, yang mengaktifkan faktor transkripsi *NF B* menuju inti sel untuk menghasilkan sitokin pro inflamasi *TNF-* (Ni, *et al.*, 2016). Sitokin pro inflamasi mempengaruhi hepar untuk memproduksi *C-reactive protein (CRP)*. *CRP* memediasi fagositosis bisa secara langsung melalui reseptor *Fc RI* pada makrofag atau monosit, bisa secara tidak langsung melalui aktivasi komplemen dan reseptornya (Chen *et al.*, 2017). Sitokin pro inflamasi *TNF-* merubah polarisasi makrofag menjadi M1 dan menghasilkan *interferon gamma (IFN-)* (Wu, *et al.*, 2015), *IFN-* bersifat autokrin yang menginduksi ekspresi reseptor *Fc RI* makrofag, *Substance P* pada pankreas diduga dapat memicu proliferasi sel beta pankreas dikarenakan pada sel beta pankreas terdapat reseptor *substance P*, sehingga meningkatkan aktivitas insulin. Peningkatan proliferasi sel beta pankreas dan aktivitas insulin menurunkan kadar glukosa darah (Mashaghi, *et al.*, 2016).

Berdasarkan latar belakang di atas maka penelitian ini ingin mencari besaran frekuensi yang optimal dari EA pada titik ST36 dalam meningkatkan ekspresi *Fc RI* makrofag, melalui analisis pengaruhnya terhadap kadar *substance P* dalam darah, ekspresi *NF B*, kadar *TNF-* dalam darah, kadar *IFN-* dalam darah, kadar *CRP* di darah, jumlah sel beta pankreas yang menghasilkan insulin, dan kadar glukosa darah pada tikus putih yang dibuat hiperglikemi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi peningkatan kadar *substance P* pada tikus putih kondisi hiperglikemi yang mendapat elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh?
2. Apakah terjadi peningkatan ekspresi *NF B* pada tikus putih kondisi hiperglikemi yang mendapat elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh?
3. Apakah terjadi peningkatan kadar *TNF-* pada tikus putih kondisi hiperglikemi yang mendapat elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh?
4. Apakah terjadi peningkatan, kadar *CRP* pada tikus putih kondisi hiperglikemi yang mendapat elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh?
5. Apakah terjadi peningkatan kadar *IFN-* pada tikus putih kondisi hiperglikemi yang mendapat elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh?
6. Apakah terjadi peningkatan ekspresi *Fc RI* sel makrofag pada tikus putih kondisi hiperglikemi dan diberikan elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh?
7. Apakah terjadi peningkatan jumlah sel beta pankreas yang menghasilkan insulin pada tikus putih kondisi hiperglikemi yang mendapat elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh?

8. Apakah terjadi penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih kondisi hiperglikemi yang mendapat elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh?
9. Apakah *substance P* mempengaruhi ekspresi *Fc RI* pada makrofag melalui ekspresi *NF B*, kadar *TNF-*, kadar *IFN-*, kadar *CRP*, jumlah sel beta pankreas yang menghasilkan insulin dan kadar glukosa darah pada perlakuan elektroakupunktur baik frekuensi 10 Hz maupun frekuensi 100 Hz pada titik ST36 pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis besaran frekuensi optimal dan mekanisme jalur dari elektroakupunktur pada titik ST36 terhadap peningkatan ekspresi *Fc RI* makrofag melalui *substance P*, ekspresi *NF B*, *TNF-*, *CRP*, *IFN-*, jumlah sel beta pankreas yang menghasilkan insulin dan penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz terhadap kadar *substance P* pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.
2. Menganalisis pengaruh elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 Hz maupun 100 Hz terhadap ekspresi *NF B* pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.

3. Menganalisis pengaruh elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 *Hz* maupun 100 *Hz* terhadap kadar *TNF-* pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.
4. Menganalisis pengaruh elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 *Hz* maupun 100 *Hz* terhadap kadar *CRP* pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.
5. Menganalisis pengaruh elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 *Hz* maupun 100 *Hz* terhadap kadar *IFN-* pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.
6. Menganalisis pengaruh elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 *Hz* maupun 100 *Hz* terhadap ekspresi *Fc RI* sel makrofag pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.
7. Menganalisis pengaruh elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 *Hz* maupun 100 *Hz* terhadap jumlah sel beta pankreas yang menghasilkan insulin pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.
8. Menganalisis pengaruh elektroakupunktur pada titik ST36 baik frekuensi 10 *Hz* maupun 100 *Hz* terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.
9. Menganalisis pengaruh *substance P* terhadap ekspresi *Fc RI* pada makrofag melalui ekspresi *NF B*, kadar *TNF-*, kadar *IFN-*, kadar *CRP*, jumlah sel beta pankreas yang menghasilkan insulin dan kadar glukosa darah pada perlakuan elektroakupunktur baik frekuensi 10 *Hz* maupun frekuensi 100 *Hz* pada titik

ST36 pada tikus putih kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Hasil penelitian ini memberi informasi ilmiah mengenai besaran frekuensi optimal dan mekanisme elektroakupunktur pada titik ST36 terhadap kadar *substance P*, ekspresi *NF B*, kadar *TNF-* , kadar *IFN-* , kadar *CRP*, ekspresi *Fc RI*, sel beta pankreas yang menghasilkan insulin, kadar glukosa darah pada *Rattus norvegicus* kondisi hiperglikemi pada hari keempatbelas dan hari ketigapuluh.
2. Informasi ilmiah ini diharapkan menambah keilmuan dan menjadi dasar penelitian selanjutnya bagi para dokter ahli akupunktur medis.

1.4.2 Manfaat klinis

Diharapkan dengan diketahuinya besaran frekuensi yang optimal dari elektrostimulator pada titik ST36 untuk menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan ekspresi *Fc RI* makrofag dapat menjadi modalitas terapi komplementer untuk pasien DM yang disertai penurunan sistem pertahanan tubuh. Dengan menurunnya kadar glukosa darah dan peningkatan ekspresi *Fc RI* makrofag dapat meningkatkan kualitas hidup dan menurunkan angka mortalitas dikarenakan peningkatan daya tahan tubuh terhadap infeksi.