

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, aksi insulin yang rusak atau keduanya (Punthakee, Goldenberg dan Katz, 2018). Menurut *World Health Organisation* (2016), DM terjadi secara kronis akibat pankreas yang tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif.

Data *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan pada tahun 2019 terdapat 463 juta (8,8%) penderita DM di seluruh dunia dan diprediksikan angka tersebut akan terus bertambah menjadi 700 juta (10,9%) penderita DM tahun 2040. Sedangkan jumlah estimasi penyandang DM di Indonesia diperkirakan sebesar 10 juta yang menempatkan Indonesia dalam urutan ke-7 tertinggi di dunia bersama China, India, Amerika Serikat, Pakistas, Brazil, dan Meksiko (IDF, 2019). Menurut RISKESDAS (2018), prevalensi DM di Indonesia naik dari 6,9 % menjadi 8,5 % dari tahun 2013.

Penderita DM lebih rentan terhadap proses infeksi, terutama ketika disebabkan oleh bakteri anaerob karena pengurangan difusi oksigen melalui dinding kapiler dan gangguan aktivitas bakterisida. Pada penderita DM terjadi perubahan respon imun, seperti: disfungsi neutrofil, gangguan fungsi leukosit polimorfonuklear (berupa gangguan adhesi leukosit, kemotaksis, dan fagositosis), perubahan respons terhadap paparan antigen, dan perubahan fungsi limfosit T. (Rohani, 2019).

Terapi antidiabetik oral seperti *inhibitor α -glukosidase*, *sulfonilurea*, *meglitinida*, *biguanida*, dan *hiazolidinedion* telah dikembangkan untuk mempertahankan kontrol glikemik dan menormalkan kadar glukosa darah baik melalui peningkatan produksi dan pemanfaatan insulin, menekan produksi dan absorpsi glukosa, dengan menghalangi penyerapan kembali glukosa urin dan meningkatkan ekskresi glukosa dalam urin, atau kombinasi keduanya. Namun, obat-obat tersebut ini dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti *sulfonilurea* yang berisiko menyebabkan hipoglikemia akut, *biguanida* dapat berpotensi menyebabkan asidosis laktat, dan efek samping gastrointestinal dapat terjadi dengan penggunaan metformin seperti kembung dan diare. Sebagai alternatif, suplemen probiotik dapat efektif dalam pencegahan dan pengelolaan diabetes. Bukti klinis mendukung hipotesis bahwa modulasi mikrobiota usus oleh probiotik bakteri asam laktat (BAL) tidak memiliki efek samping, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai suplemen terapi DM. Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa probiotik bermanfaat dalam mencegah atau menurunkan perkembangan diabetes (Chen *et al.*, 2014; Kocsis *et al.*, 2020).

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang apabila diberikan dalam jumlah cukup bermanfaat memperbaiki kesehatan inang. Probiotik diklasifikasikan menjadi dua genus, yakni *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Probiotik aman berada di dalam tubuh manusia, tidak menyebabkan bahaya, dan berperan dalam proses fermentasi susu dan pengawetan makanan. *Lactobacilli* dapat ditemukan dalam susu mentah dan produk susu fermentasi seperti keju dan yoghurt (Pavithra dan Lakshmisree, 2015).

Bakteri probiotik berpengaruh pada kesehatan host baik secara langsung maupun tidak langsung. Adanya perlekatan bakteri probiotik terhadap sel akan menimbulkan bermacam aktifitas biologis terutama pelepasan sitokin dan kemokin, selanjutnya akan menstimulasi aktifitas mukosa dan imunitas sistemik dari host (Kusumaningsih, 2014). Probiotik memiliki kemampuan adhesi dan integrasi ke dalam struktur biofilm. Pengaruh probiotik terhadap rongga mulut antara lain probiotik dapat mengurangi inflamasi jaringan periodontal dengan cara memperkuat *epitel barrier* mukosa dan menstimulasi repon imun *adaptive* maupun *innate* (Pandey *et al.*, 2019).

Reaksi imun terlibat dalam patogenesis diabetes dan komplikasi diabetes, di samping itu, kondisi diabetes itu sendiri juga dapat mempengaruhi respon imun. Perubahan imunologis yang terjadi meliputi perubahan jumlah aktivasi berbagai populasi leukosit, sitokin dan kemokin tertentu, seperti IL-1 β , *tumor necrosis factor alfa* (TNF α) dan IL-6, IL-8, IL-10 (Guo *et al.*, 2016). IL-8 merupakan sitokin proinflamasi yang terlibat dalam inisiasi dan amplifikasi reaksi inflamasi akut. Sitokin dan neutrofil diketahui terlibat dalam patogenesis diabetes mellitus tipe 1. Selain itu, studi model tikus diabetes non-obesitas telah mengidentifikasi reseptor IL-8 sebagai "regulator utama" dari patogenesis diabetes (Linhartova *et al.*, 2018).

Penelitian Abou-Shousha *et al* tahun 2006, menunjukkan kadar serum IL-8 pada pasien DM secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol yang sehat ($P = 0,032$). Hasil penelitian Cimini *et al* tahun 2017, menunjukkan bahwa pasien dengan T2DM memiliki tingkat IL-8 yang secara signifikan lebih tinggi daripada subyek non-diabetes. Kadar serum IL-8 dapat digunakan sebagai prediktor penyakit mikrovaskular terkait DM, terutama pada individu berisiko tinggi. Studi

lain juga menunjukkan tingkat IL-8 serum yang lebih tinggi pada DM tipe II dibandingkan dengan orang sehat (Tavangar *et al.*, 2016).

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin anti-inflamasi prototipik yang diproduksi sebagai respons terhadap patogen yang memainkan peran sentral dalam membatasi respons imun inang terhadap patogen, sehingga mencegah kerusakan pada host dan mempertahankan homeostasis jaringan normal. IL-10 juga dapat menghambat sekresi sitokin inflamasi, termasuk interferon, TNF- α , IL-1, IL-2, dan *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor* (GM-CSF). Disregulasi dari IL-10 dikaitkan dengan peningkatan imunopatologi sebagai respons terhadap infeksi serta peningkatan risiko pengembangan berbagai jenis penyakit (Acharya *et al.*, 2015).

Yaghini *et al.*, tahun 2011 melaporkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara IL-10 kadar serum yang lebih rendah pada pasien diabetes tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat. Menurut penelitian Acharya *et al.*, tahun 2015 ditemukan kadar IL-10 yang tinggi dapat memberikan perlindungan terhadap T2DM, sedangkan kadar IL-10 yang rendah dapat menjadi faktor predposisi T2DM. Dalam penelitian ini, level IL-10 pada pasien dengan T2DM dengan periodontitis kronis lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang sehat (Acharya *et al.*, 2015). Pasien DM memiliki prevalensi gangguan mukosa yang lebih tinggi karena kondisi immunosupresi kronis sehingga menyebabkan penyembuhan luka yang lebih lama (Mauri-Obradors *et al.*, 2017).

Berdasarkan permasalahan tersebut, maka perlu dilakukan kajian ilmiah lebih mendalam untuk mempelajari pengaruh pemberian probiotik *Lactobacillus casei* terhadap kadar IL-8 dan IL-10 penderita diabetes mellitus tipe 2.

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Mempelajari pengaruh probiotik *Lactobacillus casei* terhadap kadar IL-8 dan IL-10 penderita diabetes mellitus tipe 2.

1.3 Manfaat Penelitian

1.3.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis penelitian adalah memberikan kontribusi keilmuan dalam mengungkap pengaruh probiotik *Lactobacillus casei* terhadap kadar IL-8 dan IL-10 penderita diabetes mellitus tipe 2.

1.3.2 Manfaat Praktis

1. Memberikan manfaat penggunaan probiotik terhadap kesehatan.
2. Memberikan manfaat pada penggunaan probiotik terhadap terapi penyakit diabetes mellitus