

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Insiden besarnya kasus infeksi jamur candida pada penderita hiperglikemia meningkat sejak tahun 1980 an (Sardi *et al.*, 2013; Puspitasari *et al.*, 2019). Di negara-negara Eropa, sebuah analisis menunjukkan bahwa lebih dari setengah kasus kandidiasis disebabkan oleh *Candida albicans*, dan tingkat kejadian untuk infeksi kandidiasis non-albicans masing-masing adalah 14% untuk *C. glabrata* dan *C. parapsilosis*, 7% untuk *C. tropicalis* dan 2% untuk *C. krusei* (Sardi *et al.*, 2013). Insiden terjadinya kandidiasis di Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2013 sebanyak 99 pasien (6,23%), tahun 2014 sebesar 77 pasien (6,08%), tahun 2015 sebesar 55 pasien (5,85%), dan pada tahun 2016 yaitu sebesar 67 pasien (8,97%) hal ini menunjukkan bahwa kasus kandidiasis mengalami peningkatan setiap tahunnya (Puspitasari *et al.*, 2019). *Oral candidiasis* ditemukan pada populasi umum dengan tanpa gejala sebanyak 20-75%. Dari hasil penelitian pada rumah sakit dr. Hasan Bandung dihasilkan bahwa prevalensi terbanyak adalah pria sebesar 34 orang (69,3%) dan wanita 15 orang (30,7%), faktor predisposisi terbanyak adalah keterlibatan penyakit sistemik sebesar 40,2% (Nur'aeny *et al.*, 2017). Hal ini dapat disimpulkan bahwa keterlibatan faktor sistemik sangatlah berpengaruh dalam peningkatan *oral candidiasis*. Menurut WHO 2021, jumlah angka penderita diabetes pada tahun 1980 sebanyak 108 juta dan meningkat menjadi 422 juta pada tahun 2014. Pada tahun 2014 sejumlah 8,5% usia 18 tahun keatas menderita

diabetes. Hasil dari riskesdes 2018, menunjukkan prevalensi hiperglikemia menurut hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (KEMENKES, 2020). Prevalensi ini menurut WHO 2021, lebih meningkat pada negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (KEMENKES, 2020).

Kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan akan memengaruhi proses metabolisme pada tubuh (Wahyudi *et al.*, 2015). Pada kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi seperti gangguan elektrolit dan meningkatnya risiko infeksi (Mutiarra dan Wiji Utami, 2015). Terjadinya peningkatan glukosa dalam darah yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa pada saliva, hal ini dapat mengakibatkan ketidakseimbangan pada flora normal rongga mulut dikarenakan glukosa merupakan media pertumbuhan yang sangat baik bagi *Candida albicans* (Sumintarti dan Rahman, 2015). Kondisi hiperglikemi merupakan kondisi gula darah lebih dari 126 mg/dl. Kondisi gula darah normal puasa <100 mg/dl, kondisi pre-diabetes 100-125 mg/dl (KEMENKES, 2020). Pada pasien *immunocompromised* seperti diabetes mellitus, imunitas mukosa pada *host* tidak mampu menghilangkan adhesi *candida albicans* sehingga menyebabkan peningkatan prevalensi *oral candidiasis*. Kondisi ini dapat menyebabkan gangguan efek fagositosis sel polimorfonuklear serta makrofag, menurunkan kualitas dan kuantitas produksi sitokin (Rahayu *et al.*, 2018). Meningkatnya gula darah merupakan faktor predisposisi atau faktor kecenderungan terjadinya *oral candidiasis* karena sekresi saliva yang mengandung gula berlebih akan mendukung pertumbuhan jamur *Candida albicans* (Izati *et al.*, 2020).

Saat terjadi proses inflamasi *oral candidiasis* yang di sebabkan oleh *Candida albicans*, diawali pada proses fagositosis di mana sel fagosit menerima

signal adanya *Candida albicans* melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) yang berinteraksi dengan molekul spesifik PAMPs yang terdapat pada permukaan candida dan DAMPs yang bersifat endogen (Hermawan *et al.*, 2015; Patel, 2018). Setelah terjadi pengenalan antara PRRs dengan PAMPs dan DAMPs, TLR-4 yang merupakan protein dari TLRs mengaktivasi MyD88 (Wu *et al.*, 2018). Myd88 akan memicu terjadinya fosforilasi jalur IRAK sehingga IRAK teraktivasi. IRAK menginduksi IKK di mana IKK berperan dalam mendegradasi IKB (Chen, 2012; Ramadass *et al.*, 2020). Degradasi dari IKB akan mengaktifkan jalur NF- $\kappa$ B sehingga terjadinya sekresi sitokin proinflamasi IL-6 (Chen, 2012; Tsai *et al.*, 2016; Zusso *et al.*, 2019; Scarneo *et al.*, 2020). Sitokin yang disekresi dari sel epitel memiliki peran besar sebagai modulator fungsi sel efektor antifungi (Oky dan Tania, 2020). Aktivitas dari makrofag memproduksi IL-6 yang berfungsi sebagai sitokin pro-inflamasi untuk merangsang respons kekebalan tubuh saat terjadi infeksi (Masfufatun *et al.*, 2018; Oky dan Tania, 2020). Pada fase awal pathogen menginfeksi menjadi *candidiasis oral* akan terlihat peningkatan dari sitokin pro-inflamasi IL-6 (Masfufatun *et al.*, 2018). Jalur NF- $\kappa$ B dapat meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, dan TNF- $\alpha$ . IL-1, dan TNF- $\alpha$  yang akan mengaktivasi Th0. Th0 selanjutnya akan berdiferensiasi menjadi Th1 dan Th2. Th2 akan menghasilkan IL-4 yang akan menginduksi makrofag M1 untuk berpolarisasi menjadi makrofag M2 untuk menghasilkan IL-6 anti-inflamasi (Rahayu *et al.*, 2018).

Hidup sehat dengan menggunakan produk alami menjadi sebuah gaya hidup yang banyak diikuti oleh kalangan masyarakat saat ini. Tidak sedikit masyarakat yang menanam tanaman diluar maupun didalam rumah. Tidak sedikit pula tanaman tersebut merupakan tanaman yang berhasiat dan dapat dikonsumsi (Chandra *et al.*,

2017). Adanya himbauan dari kemenkes untuk membudayakan Kesehatan tradisional dengan konsep *back to nature* yang mendasari penelitian ini yang diharapkan dapat menjadi alternatif menurunkan infeksi penyakit (KEMENKES, 2020). Pada penelitian ini menggunakan teh hijau sebagai solusi dikarenakan teh hijau tergolong dalam tanaman herbal yang mudah ditemui dan populer di kalangan masyarakat Indonesia. Selain itu teh hijau juga memiliki manfaat sebagai antioksidan, anti-kanker, anti-diabetes, dan anti-inflammatory (Kurnia *et al.*, 2015; Pervin *et al.*, 2019). Teh hijau juga merupakan minuman paling banyak dikonsumsi kedua setelah air yaitu sekitar 2/3 populasi di dunia (Ariani dan Sutriningsih, 2017). Beberapa peneliti telah mempelajari bukti manfaat dari obat alami ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) untuk membunuh agen infeksi serta memiliki kemampuan untuk mencegah infeksi (Reygaert, 2018).

Kandungan antioksidan utama dari teh hijau adalah katekin. Pada suatu penelitian terbaru mendapatkan hasil bahwa jumlah gugus hidroksil dan keberadaan gugus struktural yang khas dapat berdampak besar pada aktivitas antioksidan katekin (Pervin *et al.*, 2019). Dibandingkan dengan teh hitam, teh hijau memiliki kandungan katekin yang jauh lebih tinggi. Ini adalah hasil dari proses oksidasi katekin menjadi *theaflavin* selama proses fermentasi. Semakin tinggi kandungan katekin dalam teh maka semakin tinggi pula aktivitas antioksidannya (Musial *et al.*, 2020). Katekin yang terdapat pada teh hijau memiliki bioavailabilitas tinggi apabila dikonsumsi secara oral (Rahayu *et al.*, 2018). Terdapat 4 katekin utama dalam teh hijau yaitu *epicatechin* (EC), *epicatechin-3-gallate* (ECG), *epigallocatechin* (EGC), dan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) (Reygaert, 2018). Di antara ke 4 kandungan tersebut, katekin yang paling banyak dan paling aktif secara biologis

adalah EGCG sekitar 50-80% dari total katekin yang terkandung dalam teh (Wu *et al.*, 2012).

Adanya hasil dari beberapa penelitian bahwa teh hijau (*Camellia sinensis*) dapat mencegah terjadinya infeksi, memiliki efek toksisitas rendah, serta resistensi terhadap obat anti jamur saat ini cenderung meningkat (Rahayu *et al.*, 2018; Reygaert, 2018). Maka perlu dibuktikan secara empiris bahwa teh hijau dapat meningkatkan ekspresi dari IL-6 pada tikus wistar hiperglikemi dengan *oral candidiasis*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) dapat meningkatkan ekspresi IL-6 anti-inflamasi pada tikus wistar hiperglikemi dengan *oral candidiasis*?

## **1.3 Tujuan**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) dapat meningkatkan ekspresi IL-6 anti-inflamasi pada tikus wistar hiperglikemi dengan *oral candidiasis*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Untuk menganalisis ekspresi IL-6 setelah pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) pada tikus wistar hiperglikemi dengan *oral candidiasis*.

## **1.4 Manfaat**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi ilmiah peran ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap ekspresi IL-6 pada tikus wistar hiperglikemi dengan *oral candidiasis*.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber acuan untuk menambah wawasan mengenai manfaat ekstrak teh hijau dalam mempengaruhi ekspresi IL-6 pada tikus wistar hiperglikemi dengan *oral candidiasis*.