

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas merupakan kondisi ketidakseimbangan antara asupan kalori dan pengeluaran energi, yang menyebabkan terjadinya perkembangan jaringan adiposa yang memiliki fungsi sebagai penyangga kelebihan nutrisi. Efek dari kelebihan nutrisi akibat kondisi obesitas menjadi awal resiko dari suatu penyakit seperti diabetes tipe 2 (T2D), hipertensi, dan penyakit kardiovaskular (CVD) (Gadde *et al.*, 2018; Marcelin *et al.*, 2019). Kondisi obesitas dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu faktor lingkungan, faktor hormon, dan faktor genetik, atau mungkin dari beberapa faktor tersebut bekerja secara berkombinasi (Upadhyay *et al.*, 2018).

Kelebihan nutrisi dapat menginduksi stres oksidatif, terjadinya glukotoksisitas, lipotoksisitas dan glukolipotoksisitas. Stres oksidatif ini akan merangsang beberapa kinase sehingga menghambat pensinyalan insulin dengan menonaktifkan substrat reseptor insulin 1/2 (*Insulin Receptor substrate*; IRS 1/2) yang berakibat pada terjadinya resistensi insulin. Terjadi glukotoksisitas, lipotoksisitas dan glukolipotoksisitas dapat berakibat pada aktifnya reseptor FFA (*Free Fatty Acids*) dan respon stres sel termasuk pembentukan ceramide, pembentukan LD (*Lipid Droplet*), stres ER (*Endoplasmic Reticulum*), disfungsi mitokondria, dan autophagy, dan respons ini mengakibatkan kerusakan sel beta dan gangguan sekresi insulin. Resistensi insulin dapat menjadi penyebab diabetes tipe 2. Insulin memiliki peran penting dalam produksi dan akumulasi lemak di dalam tubuh.

Resistensi insulin menyebabkan tubuh tidak dapat menyimpan lemak meskipun kelebihan nutrisi, seperti pada penyakit diabetes tipe 1

(Keaney *et al.*, 2003; Oh *et al.*, 2018 dan Malone *et al.*, 2019). Penyakit diabetes tipe 2 merupakan faktor resiko dari obesitas. Aktivasi sel imun yang abnormal dan lingkungan inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan diabetes tipe 2. Peradangan kronis terjadi terutama karena aktivasi sel myeloid, misalnya seperti makrofag dan neutrofil. Pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki jumlah sel darah putih yang meningkat. Dengan demikian, paparan leukosit terhadap metilglioksal mengubah morfologi leukosit dengan membuatnya lebih besar dan lebih granular. Akibatnya, leukosit dapat meningkatkan kapasitasnya untuk menghasilkan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*) dan menurunkan ekspresi gen antioksidannya. Aktivasi sel imun menjadi tidak normal dan terjadi peradangan kronis terutama diakibatkan oleh aktivasi sel myeloid misalnya, makrofag dan neutrofil (Daryabor *et al.*, 2020). Terjadinya kondisi aktivasi sel imun yang abnormal, mengakibatkan sistem imun tubuh menurun dan rentan terhadap infeksi patogen.

Pemberian inulin dapat melindungi tubuh dari kolonisasi dan infeksi oleh patogen atau non-komensal. Inulin tidak dapat dicerna dan diserap langsung oleh tubuh, maka inulin harus melewati proses fermentasi oleh mikrobiota di usus (Soliman, 2019; Guo *et al.*, 2021). Produk hasil fermentasi inulin meliputi karbon dioksida, hidrogen, laktat, dan SCFA (*Short-Chain Fatty Acids*), termasuk asetat, propionat, dan butirrat. Produk hasil fermentasi inulin ini memiliki manfaat bagi tubuh khususnya pada usus besar, yaitu melindungi tubuh dari kolonisasi dan infeksi oleh patogen atau non-komensal dengan pengasaman kandungan kolon. Hasil fermentasi ini selain memiliki keunggulan dapat diserap cepat. Mereka juga dapat memberi efek pertahanan tubuh melalui mekanisme pengikatan reseptor berpasangan protein G (GPR) yaitu GPR41 dan GPR43 yang aktif. Kedua reseptor sama-sama diekspresikan di sumsum tulang dan limpa. Dikatakan

pada jurnal “*Immunological Properties of Inulin-Type Fructans*” oleh Vogt *et al.*, 2015. Saat terjadi kekurangan ikatan antara SCFA dengan reseptor GRP43, dapat terjadi peradangan dan menghasilkan efek-efek anti-inflamasi. Sebagai akibat dari hal tersebut yaitu produksi mediator inflamasi dan rekrutmen sel imun meningkat (Song *et al.*, 2020; Vogt *et al.*, 2015).

Tidak hanya pemberian inulin, pemberian *Medium Chain Triglycerides* (MCT) dapat berpengaruh pada sistem imun karena dapat berperan sebagai anti-inflamasi. Trigliserida dengan asam lemak rantai menengah yang diesterifikasi ke molekul gliserol disebut MCT. MCT jenuh diketahui dapat meningkatkan aktivasi sistem imun, mengubah kemampuan leukosit untuk bermigrasi dan membunuh bakteri. (Olthof *et al.*, 2015; Roopashree *et al.*, 2021). Dilihat lebih jauh, pemberian inulin memiliki efek menurunkan proporsi sel T limfosit CD3 (Myhill *et al.*, 2018). Akibat terjadinya penurunan proporsi sel T limfosit CD3, maka konsentrasi splenosit juga akan menurun dikarenakan sel T terkandung di dalam bagian PALS (*Periarteriolar lymphoid sheaths*) pada limpa (Eertwegh *et al.*, 1991). Pemberian MCT tidak ada pengaruh terhadap rasio atau konsentrasi limpa. Konsentrasi splenosit yang tidak mengalami perubahan akan berpengaruh pada proporsi sel T limfosit CD3 yang juga tidak terjadi perubahan (Nosaka *et al.*, 2002). Penelitian ini diharapkan diperoleh hasil efek kombinasi pemberian inulin-MCT terhadap kadar sel T limfosit CD3 dan konsentrasi sel limpa pada hewan coba yang diberi perlakuan obesitas.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pemberian Inulin-MCT pada mencit *Swiss Webster* yang dilakukan selama 2 hingga 3 bulan dapat mempengaruhi konsentrasi sel limpa?

2. Bagaimana pemberian Inulin-MCT pada mencit *Swiss Webster* yang dilakukan selama 2 hingga 3 bulan dapat mempengaruhi populasi sel CD3 T-Limfosit?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengamati pengaruh pemberian Inulin-MCT pada mencit *Swiss Webster* yang dilakukan selama 2 hingga 3 bulan terhadap konsentrasi sel limpa.
2. Mengamati pengaruh pemberian Inulin-MCT pada mencit *Swiss Webster* yang dilakukan selama 2 hingga 3 bulan terhadap populasi sel CD3 T-Limfosit.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Dalam keadaan obesitas pada mencit jantan *Swiss Webster* yang diberikan perlakuan dilakukan selama 2 hingga 3 bulan dapat menurunkan rasio limfosit populasi sel CD3 T-Limfosit pada limpa mencit *Swiss Webster*.
2. Dalam keadaan obesitas pada mencit jantan *Swiss Webster* yang diberikan perlakuan dilakukan selama 2 hingga 3 bulan dapat memberi efek terhadap konsentrasi sel limpa mencit *Swiss Webster*.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Diharapkan dari penelitian ini dapat diketahui bahwa inulin-MCT jika diberikan dalam keadaan obesitas pada mencit *Swiss Webster* dapat menurunkan populasi sel CD3 T-Limfosit.

2. Diharapkan dari penelitian ini dapat diketahui bahwa inulin - MCT jika diberikan dalam keadaan obesitas pada mencit *Swiss Webster* dapat memberi efek pada konsentrasi sel limpa mencit *Swiss Webster*.