

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit neurodegeneratif (NDD) adalah penyakit yang mempengaruhi komposisi dan fungsi dari sistem saraf pusat dan perifer. NDD adalah salah satu penyebab kematian dan disabilitas yang signifikan di seluruh dunia. Penyakit Alzheimer (AD), Parkinson, penyakit Huntington, sklerosis multipel, gangguan psikologis, gangguan motor neuron, demensia dengan badan Lewy, demensia vaskular, epilepsi, iskemik cerebral, gangguan perilaku, dan gangguan mental adalah beberapa NDD yang paling umum. NDD juga dikaitkan dengan apoptosis neuron, respon inflamasi, stres oksidatif, dan gangguan sinyal seluler.¹

Menurut studi ditunjukkan bahwa konsumsi dengan *high fat high sugar diet* (HFHS) dapat menyebabkan disbiosis usus, peningkatan inflamasi, dan *neuroinflammation*.² Terdapat penurunan volume *gray matter* pada orang yang *overweight* dan obesitas. Hasil dari suatu meta-analysis menunjukkan terdapat hubungan antara obesitas dan berbagai gangguan neuropsikiatri seperti demensia dan AD. Risiko AD meningkat dua kali lipat pada individu dengan obesitas dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal.³

Adiposit dan disbiosis usus dapat menyebabkan sekresi sitokin dan kemokin yang dapat menembus *blood brain barrier* (BBB) sehingga dapat menginduksi mikroglia yang kemudian mengeluarkan sitokin pro-inflamasi. Hal ini dapat menuju pada *low-grade neuroinflammation* yang merupakan kunci untuk signal apoptosis dan kematian neuron. Peningkatan sitokin pro-inflamasi dan *free fatty acids* (FFA) menyebabkan respons akut berupa inflamasi pada hipotalamus karena

peningkatan ekspresi *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan aktivasi mikroglia dan astrosit.⁴

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin anti-inflamasi yang berperan dalam imunitas *innate* dan adaptif. IL-10 diproduksi oleh hampir seluruh leukosit dan dapat menghambat produksi dari sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , *interleukin-1 beta* (IL-1 β), *interleukin-6* (IL-6) dan *interferon gamma* (IFN- γ).⁴ IL-10 berperan dalam proteksi terhadap *neurodegeneration* yang berkaitan dengan *neuroinflammation*.⁵ Pada studi yang dilakukan pada mencit dengan AD transgenik ditemukan bahwa IL-10 dapat secara signifikan menurunkan *neuroinflammation*, meningkatkan neurogenesis dan disfungsi kognitif spasial.⁴ Pada penyakit Parkinson ditemukan bahwa IL-10 memiliki efek proteksi pada neuron mesensefalik ventral dalam neuroinflamasi yang diinduksi *lipopolysaccharide* (LPS). Pada AD IL-10 meningkatkan neurogenesis dan fungsi kognitif dan subjek dengan kadar IL-10 yang rendah lebih rentan untuk terjadi penyakit.⁴

Diketahui inulin dan glukomanan dapat meningkatkan ekspresi IL-10 dengan meningkatkan produksi *short chain fatty acids* (SCFA) dan meningkatkan stimulasi pertumbuhan *bifidobacteria* dan *lactobacilli*.⁶ Inulin adalah serat yang berperan sebagai serat dan prebiotik, inulin dapat ditemukan pada lebih dari 30.000 spesies tumbuhan. Sumber primer inulin terdapat pada *Jerusalem artichoke* (*Helianthus tuberosus*) dan dahlia (*Dahlia pinnata*) juga pada akar *chicory* (*Cichorium intybus*) dan *yacon* (*Polymnia sonchifolia*). Inulin tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan, inulin akan melewati lambung dan usus halus hingga mencapai usus besar yang kemudian terjadi fermentasi oleh *beneficial bacteria*. Hasil fermentasi

di kolon menyebabkan perubahan inulin menjadi *short-chain fatty acids* yang dapat di metabolisme dan diserap oleh tubuh.⁷

Glukomanan adalah serat yang larut di air dan berasal dari tumbuhan konjak (*Amorphophallus konjac* atau *Amorphophallus rivieri*). Glukomanan tidak dapat dicerna oleh enzim tubuh sehingga glukomanan tidak berubah hingga mencapai kolon. Pada kolon terjadi fermentasi oleh bakteri di kolon.⁶ Kombinasi inulin dan glukomanan terbukti memiliki efek anti inflamasi lebih besar dengan meningkatkan IL-10 lebih banyak dibandingkan inulin ataupun glukomanan saja.⁶

Mencit galur C57BL/6 sering digunakan dalam penelitian dengan *Diet-induced obesity* (DIO). Mencit galur C57BL/6 lebih rentan terhadap akumulasi lemak, peningkatan berat badan, dan gangguan metabolisme glukosa saat diberi *high-fat diet* yang terlihat pada perubahan signifikan berat lemak abdominal, index Lee, dan volume adiposit. Penelitian ini telah dilakukan pada mencit galur C57BL/6 karena pemberian *high-fat diet* (HFD) dapat mengarah pada obesitas sentral dan resistensi insulin pada mencit yang juga merupakan alternatif penelitian untuk meniru obesitas karena pola makan pada manusia.⁸

Penelitian ini menggunakan metode imunohistokimia untuk menilai ekspresi IL-10 pada sel glia karena merupakan sel imun utama di otak yang berperan penting dalam regulasi respons anti-inflamasi. Tidak terdapat banyak penelitian mengenai efek inulin, glukomanan, dan kombinasi inulin-glukomanan terhadap ekspresi IL-10 pada sel glia dan belum ada penelitian terkait efek serat pangan tersebut secara spesifik pada ekspresi IL-10 di sel glia. Pada penelitian ini peneliti ingin

membuktikan pengaruh pemberian inulin, glukomanan, dan kombinasi inulin-glukomanan pada peningkatan IL-10 sel glia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai penggunaan serat pangan inulin-glukomanan sebagai prevensi terhadap penyakit neurodegeneratif.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet*?
2. Bagaimana ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet* dan diberi inulin?
3. Bagaimana ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet* dan diberi glukomanan?
4. Bagaimana ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet* dan diberi kombinasi inulin-glukomanan?
5. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet* dan diberi inulin, glukomanan, dan kombinasi inulin-glukomanan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian inulin, glukomanan, dan kombinasi inulin-glukomanan terhadap ekspresi IL-10 sel glia mencit.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet*

2. Menilai ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet* dan diberi inulin
3. Menilai ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet* dan diberi glukomanan
4. Menilai ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet* dan diberi kombinasi inulin-glukomanan
5. Menilai perbandingan ekspresi IL-10 di sel glia mencit yang diinduksi dengan HFHS *diet* dan diberi inulin, glukomanan, dan kombinasi inulin-glukomanan

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Teoretis

Menambah wawasan dan menjadi referensi ilmiah mengenai pengaruh pemberian inulin, glukomanan, dan kombinasi inulin-glukomanan terhadap ekspresi IL-10 pada sel glia mencit yang diinduksi HFHS sebagai bentuk prevensi terhadap NDD.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan edukasi kepada masyarakat mengenai pengaruh inulin-glukomanan sebagai serat pangan yang dapat digunakan sebagai prevensi terhadap penyakit neurodegeneratif.