

**PENGARUH HIPERGLIKEMIA TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGIS PULAU LANGERHANS
MENCIT (*Mus musculus* Linn.) GALUR SWISS ALBINO**

Skripsi

*Diajukan ke Fakultas Kedokteran – Universitas Andalas
sebagai pemenuhan salah satu syarat untuk mendapatkan
gelar Sarjana Kedokteran*

Oleh:

**MUHAMMAD FARID
NIM. 1010312041**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2014**

PENGARUH HIPERGLIKEMIA TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS PULAU LANGERHANS MENCIT (*Mus musculus* Linn.)
GALUR SWISS ALBINO

Skripsi

Oleh:

MUHAMMAD FARID

NIM. 1010312041

*Telah disetujui oleh Pembimbing Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*

Pembimbing Skripsi

Nama	Jabatan	Tanda tangan
Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA (K)	Pembimbing I	
Prof. Dr. dr. Delmi Sulastri, M.S, Sp.GK	Pembimbing II	

PENGARUH HIPERGLIKEMIA TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS PULAU LANGERHANS MENCIT (*Mus musculus* Linn.)
GALUR SWISS ALBINO

Skripsi

Oleh:

MUHAMMAD FARID
NIM. 1010312041

*Telah dipertahankan di depan Tim Penguji Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada tanggal 17 Januari 2014*

Tim Penguji Skripsi

Nama	Jabatan	Tanda tangan
dr. Husnil Kadri, M.Kes	Ketua	
dr. Malinda Meinapuri, M.Si.Med	Anggota I	
Drs. Julizar Nazar, M.Kes, Apt.	Anggota II	

ABSTRACT

THE EFFECT OF HYPERGLYCEMIA ON HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF ISLET OF LANGERHANS OF SWISS ALBINO MICE

By:

Muhammad Farid

Diabetes mellitus become a serious health threat which prevalence have been increasing steadily all over the world. With a lot of debatable theories and complex interactions of risk factors on the disease, therapeutic approach of diabetes still centered on preventive measures and diagnosis was made entirely from the presence of hyperglycemia. The purpose of this study was to determine the effect of hyperglycemia on histopathological features of islet of Langerhans of Swiss Albino mice.

Twenty four (24) male Swiss Albino mice divided into four groups: one control group (K) and three treated groups (G1, G2, G3). The treated groups received different doses of glucose (G1=2g/kg, G2=4g/kg, G3=6g/kg) for 14 days to induce hyperglycemia. After 14 days of induction, mice pancreas were excised and fixed in Bouin's solution. The tissues were processed by paraffin embedding to obtain histopathological sections and stained with haematoxylin-eosine.

Morphometric analysis of islet of Langerhans showed that the islet area and diameter were increased in group G1 ($48607.13 \mu\text{m}^2$ and 240713.25 nm , respectively; $p<0.01$) but decreased in group G2 ($5471.42 \mu\text{m}^2$ and 81170.83 nm , $p<0.01$) and G3 ($4628.07 \mu\text{m}^2$ and 74730.86 nm , $p<0.05$). The islet cells count was increased in group G2 ($210.33 \pm 18.66 \text{ cells/islet}$, $p<0.05$) and G3 ($264.17 \pm 75.52 \text{ cells/islet}$, $p<0.01$). However, there was no significant difference on islet cells count between group K and group G1 ($p>0.05$). Islet density was slightly increased in all treated group ($p<0.05$) through mechanism of neogenesis.

The result suggest that hyperglycemia induced by administration of different doses of glucose for 14 days caused significant changes in histopathological features of mice pancreatic islet.

Keywords: hyperglycemia, islet of Langerhans, pancreatic islet, histopathologic features

ABSTRAK

PENGARUH HIPERGLIKEMIA TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS PULAU LANGERHANS MENCIT (*Mus musculus* Linn.) GALUR SWISS ALBINO

Oleh:

Muhammad Farid

Diabetes mellitus menjadi ancaman global yang bersifat serius dengan prevalensi yang terus meningkat. Banyaknya teori patogenesis dan perjalanan penyakit yang melibatkan interaksi kompleks banyak faktor menyebabkan pendekatan terapi diabetes masih berpusat pada tindakan preventif dan diagnosis diabetes ditegakkan sepenuhnya dari ada atau tidaknya hiperglikemia yang dibuktikan dari pemeriksaan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh hiperglikemia terhadap gambaran histopatologis mencit galur Swiss Albino.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *posttest only with control group*. Subjek penelitian adalah 24 mencit Swiss Albino yang dibagi dalam empat kelompok: satu kelompok kontrol (K) dan tiga kelompok perlakuan (G1, G2, G3). Kelompok perlakuan diinduksi untuk mengalami hiperglikemia melalui pemberian glukosa intraperitoneal dengan dosis berbeda (G1=2g/kgBB, G2=4g/kgBB, G3=6g/kgBB) selama 14 hari.

Luas dan diameter pulau Langerhans meningkat pada kelompok G1 ($p<0.01$) namun menurun pada kelompok G2 ($p<0.01$) dan G3 ($p<0.05$). Jumlah sel endokrin pulau Langerhans meningkat pada kelompok G2 ($p<0.05$) dan G3 ($p<0.01$). Akan tetapi, tidak ada perbedaan yang bermakna pada jumlah sel endokrin pulau Langerhans pada kelompok K dan G1 ($p>0.05$). Densitas pulau Langerhans sedikit meningkat pada seluruh kelompok perlakuan ($p<0.05$) melalui mekanisme neogenesis.

Kesimpulan hasil penelitian ini adalah induksi hiperglikemia yang dilakukan lewat pemberian glukosa secara intraperitoneal dengan dosis berbeda selama 14 hari menyebabkan perubahan yang signifikan pada gambaran histopatologis pulau Langerhans mencit.

Kata kunci: hiperglikemia, pulau Langerhans, gambaran histopatologis

KATA PENGANTAR

Puji syukur peneliti ucapkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Pengaruh Hiperglikemia Terhadap Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit (*Mus musculus* Linn.) Galur Swiss Albino”** sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Semoga shalawat dan salam senantiasa dilimpahkan atas junjungan kita Nabi Muhammad SAW.

Peneliti menyadari skripsi ini masih jauh dari sempurna dan berbagai pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung, turut terlibat dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini peneliti mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya pada Ibu Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA (K) selaku pembimbing I dan Ibu Prof. Dr. dr. Delmi Sulasti, M.S., Sp.GK selaku pembimbing II yang telah berkenan memberikan bimbingan serta banyak memberikan kontribusi pemikiran, petunjuk, bantuan, dan motivasi kepada peneliti dalam penyusunan skripsi ini.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya peneliti ucapkan kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Bapak Dr. dr. Masrul, M.Sc., Sp.GK.
2. Wakil Dekan I Ibu dr. Rina Gustia, Sp.KK, Wakil Dekan II Bapak dr. Fachzi Fitri, Sp.THT-KL, M.A.R.S, dan Wakil Dekan III Bapak dr. M. Hidayat, Sp.M.
3. Bapak dr. Husnil Kadri, M.Kes, Ibu dr. Malinda Meinapuri, M.Si.Med, dan Bapak Drs. Julizar Nazar, M.Kes, Apt. selaku penguji.

4. Ibu dr. Henny Mulyani, M.Biomed, Sp.PA atas bantuan dan bimbingannya dalam pelaksanaan penelitian di laboratorium Patologi Anatomi FK UNAND.
5. Ibu Epi, Bang Edi, Kak Rani, serta seluruh staf Sentra Diagnostik – Laboratorium Patologi Anatomi FK UNAND atas bantuannya dalam pelaksanaan penelitian.
6. Seluruh jajaran staf pengajar FK UNAND; pembuka cakrawala baru ilmu pengetahuan yang inspiratif bagi peneliti.
7. Keluarga Besar By Pass 8 tercinta: Papa, Mama, Uda Adel, dan Hafiz, yang selalu dengan ikhlas mendo'akan dan memberikan dukungan kepada peneliti.
8. Zaki Farhan, Anisha Fazlisia, Elsi Wineri, Muhamad Fakhri, Regina Ivanovna, Kurnia Maidarmi Handayani, dan sahabat-sahabat terdekat lainnya atas kontribusi pemikiran dan bantuannya dalam pelaksanaan penelitian.
9. Rekan-rekan seperjuangan – Angkatan 2010 Pendidikan Dokter FK UNAND.
10. Semua pihak yang telah dengan ikhlas membantu dan tidak dapat peneliti sebutkan satu-persatu.

Akhir kata, peneliti berharap Allah SWT berkenan membalas kebaikan seluruh pihak yang turut membantu. Semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangsih dan manfaat kepada ilmu pengetahuan, masyarakat, dan peneliti lainnya.

Padang, 10 Januari 2014

Peneliti

DAFTAR ISI

Halaman

Abstract	iii
Abstrak	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Singkatan	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Diabetes Mellitus	8
2.1.1 Definisi	8
2.1.2 Klasifikasi	8
2.1.3 Epidemiologi	11
2.1.4 Etiologi dan Faktor Risiko	11
2.1.5 Patogenesis	14
2.1.5.1 Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 1	14
2.1.5.2 Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2	17

2.1.6 Diagnosis	19
2.2 Pulau Langerhans	22
2.2.1 Struktur Normal	22
2.2.2 Mekanisme Sekresi dan Regulasi Sekresi Insulin	26
2.2.3 Glukotoksisitas dan Mekanisme Stress Oksidatif	28
2.2.4 Struktur Pulau Langerhans pada Diabetes Mellitus	30
2.2.4.1 Struktur Pulau Langerhans pada Diabetes Mellitus Tipe 1	30
2.2.4.2 Struktur Pulau Langerhans pada Diabetes Mellitus Tipe 2	31
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	32
3.1 Kerangka Konseptual	32
3.2 Hipotesis Penelitian	33
BAB IV METODE PENELITIAN	34
4.1 Jenis Penelitian	34
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	35
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	36
4.4 Variabel Penelitian	38
4.5 Bahan Penelitian	40
4.6 Instrumen Penelitian	41
4.7 Prosedur Penelitian	43
4.8 Pengolahan dan Analisis Data	48

BAB V	HASIL PENELITIAN	49
5.1	Jumlah Sel Endokrin Pulau Langerhans	49
5.2	Luas Pulau Langerhans	51
5.3	Diameter Pulau Langerhans	53
5.4	Densitas Pulau Langerhans	55
5.5	Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans	57
BAB VI	PEMBAHASAN	59
6.1	Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit yang Tidak Diinduksi Hiperglikemia	59
6.2	Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit yang Diinduksi Hiperglikemia	60
6.3	Perbedaan Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit yang Tidak Diinduksi Hiperglikemia dengan Mencit yang Diinduksi Hiperglikemia	61
6.4	Perbedaan Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit yang Diinduksi Hiperglikemia dengan Berbagai Dosis	62
6.5	Keterbatasan Penelitian	65
BAB VII	PENUTUP	68
7.1	Kesimpulan	68
7.2	Saran	68
DAFTAR PUSTAKA		70
LAMPIRAN		75

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 5.1	Rerata jumlah sel endokrin pulau Langerhans pada masing-masing kelompok	50
Tabel 5.2	Perbedaan jumlah sel endokrin pulau Langerhans pada masing-masing kelompok	51
Tabel 5.3	Rerata luas pulau Langerhans pada masing-masing kelompok	52
Tabel 5.4	Perbedaan luas pulau Langerhans pada masing-masing kelompok	52
Tabel 5.5	Rerata diameter pulau Langerhans pada masing-masing kelompok	54
Tabel 5.6	Perbedaan diameter pulau Langerhans pada masing-masing kelompok	54
Tabel 5.7	Rerata densitas pulau Langerhans pada masing-masing kelompok	56
Tabel 5.8	Perbedaan densitas pulau Langerhans pada masing-masing kelompok	56

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1	Mekanisme destruksi sel β pulau Langerhans pada diabetes mellitus tipe 1	16
Gambar 2.2	Tahapan diagnosis diabetes mellitus dan kelainan status toleransi glukosa	21
Gambar 2.3	Mikrostruktur dan mekanisme kontrol fungsi pankreas endokrin	23
Gambar 2.4	Interaksi kanal ion, reseptor, dan mekanisme persinyalan dalam regulasi sekresi insulin	28
Gambar 2.5	Mekanisme induksi stress oksidatif akibat glukotoksisitas	30
Gambar 4.1	Rencana kerja dan perlakuan	34
Gambar 5.1	Rerata jumlah sel endokrin pulau Langerhans	49
Gambar 5.2	Rerata luas pulau Langerhans	51
Gambar 5.3	Rerata diameter pulau Langerhans	53
Gambar 5.4	Rerata densitas pulau Langerhans	55
Gambar 5.5	Gambaran histopatologis pulau Langerhans	57

DAFTAR SINGKATAN

ADA	= <i>American Diabetes Association</i>
ADP	= <i>Adenosine Diphosphate</i>
AIR	= <i>Acute Insulin Response</i>
APC	= <i>Antigen Presenting Cells</i>
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate</i>
BB	= Berat Badan
DM	= Diabetes Mellitus
DMT1	= Diabetes Mellitus Tipe 1
DMT2	= Diabetes Mellitus Tipe 2
DMTL	= Diabetes Mellitus Tipe Lain
EPAC	= <i>guanine Exchange Protein Activated by cAMP</i>
ER	= <i>Endoplasmic Reticulum</i>
GAD	= <i>Glutamic Acid Decarboxylase</i>
GDPT	= Gula Darah Puasa Terganggu
GIP	= <i>Glucose-dependent Insulinotropic Peptide</i>
GLP	= <i>Glucagon-Like Peptide</i>
GLUT	= <i>Glucose Transporter</i>
GSIS	= <i>Glucose-Stimulated Insulin Secretion</i>
HLA	= <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IA	= <i>Islet Antigen</i>
IAPP	= <i>Islet Amyloid Pancreatic Polypeptide</i>
IDF	= <i>International Diabetes Federation</i>

IFN	= Interferon
IIA	= <i>Intra Islet Amyloid</i>
IL	= Interleukin
Kemenkes RI	= Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
LSD	= <i>Least Significant Difference</i>
MHC	= <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NaCl	= <i>Natrium Chloride</i> (natrium klorida)
NK	= <i>Natural Killer</i>
NO	= <i>Nitric Oxyde</i>
PACAP	= <i>Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide</i>
PERKENI	= Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PP	= <i>Pancreatic Polypeptide</i>
PPAR	= <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
RAK	= Rancangan Acak Kelompok
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
RyaR	= <i>Ryanodine Receptors</i>
SD	= <i>Standard Deviation</i> , Standar Deviasi
SERCA	= <i>Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPases</i>
SKRT	= Survei Kesehatan Rumah Tangga
TGT	= Toleransi Glukosa Terganggu
TNF	= <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TTGO	= Tes Toleransi Glukosa Oral
WHO	= <i>World Health Organization</i>
ZnT	= <i>Zinc Transporter</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kondisi yang terutama ditandai oleh keadaan hiperglikemia kronis yang dapat meningkatkan risiko kerusakan mikrovaskuler. Kondisi hiperglikemik pada penderita diabetes mellitus terjadi akibat kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau kombinasi keduanya (Kahn, 2003). Diabetes diasosiasikan dengan penurunan angka harapan hidup, peningkatan morbiditas akibat komplikasi mikrovaskuler (retinopati, nefropati, dan neuropati), peningkatan risiko komplikasi makrovaskular (penyakit jantung iskemik, stroke, dan penyakit vaskuler perifer), serta kualitas hidup yang rendah (*World Health Organization* [WHO] dan *International Diabetes Federation* [IDF], 2006). Berdasarkan etiologinya, WHO (1998) mengklasifikasikan diabetes mellitus dalam 4 kelompok, yaitu diabetes mellitus tipe 1 (DMT1), diabetes mellitus tipe 2 (DMT2), diabetes mellitus tipe lain, dan diabetes gestasional.

Diabetes mellitus merupakan ancaman global yang bersifat serius. Selain peningkatan risiko komplikasi, diabetes juga akan meningkatkan beban individual dan masyarakat, mengurangi produktivitas, dan menurunkan modalitas sosial. Pada akhir abad ke-20, pandemi diabetes di dunia diperkirakan mencapai 151 juta jiwa, dan terdistribusi luas pada negara-negara maju dan berkembang (Engelgau *et al.*, 2003). Selain itu, IDF (2011) menyatakan bahwa 366 juta orang di dunia menderita diabetes mellitus pada tahun 2011 dan diproyeksikan akan meningkat menjadi 552 juta jiwa pada tahun 2030.

Indonesia merupakan negara kesepuluh dengan jumlah penderita diabetes mellitus terbanyak di dunia pada tahun 2011. Prevalensi penderita diabetes mellitus dari tahun ke tahun terus meningkat. Pada tahun 1995, prevalensi diabetes mellitus di Indonesia berada dalam kisaran 1,2 persen dan meningkat menjadi 14,7% pada tahun 2003 (Rahmawati *et al.*, 2009). Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan peningkatan prevalensi diabetes dari 7,5% pada tahun 2001 menjadi 10,4 persen pada tahun 2004. Adapun survei yang dilakukan oleh Badan Pusat Statistik (BPS) pada tahun 2003 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes telah mencapai 14,7% di perkotaan dan 7,2% di pedesaan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Kemenkes RI], 2008).

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit yang hingga saat ini belum memiliki pendekatan terapi yang sempurna akibat luasnya variabilitas penyebab diabetes dan banyaknya komplikasi yang terjadi pada penderita diabetes mellitus (Zhang *et al.*, 2009). Diabetes mellitus melibatkan banyak interaksi kompleks faktor genetik dan faktor lingkungan dalam perjalanan penyakitnya. Selain itu, banyaknya teori patogenesis dan belum adanya pemahaman yang tepat terhadap proses perjalanan penyakit diabetes mellitus menyebabkan diabetes mellitus masih dianggap sebagai suatu penyakit metabolik yang bersifat irreversibel dan terapi diabetes mellitus masih berpusat pada tindakan preventif berupa pengontrolan kadar glukosa darah.

Diagnosis diabetes ditegakkan sepenuhnya atas ada atau tidaknya hiperglikemia kronis yang dibuktikan melalui pemeriksaan laboratorium kadar glukosa darah dan gambaran klinis pasien. Hiperglikemia didefinisikan sebagai suatu peningkatan kadar glukosa darah puasa melebihi 126 mg/dL (7 mmol/L) atau

kadar glukosa darah sewaktu melebihi 200 mg/dL (11,1 mmol/L; Umpierrez *et al.*, 2002). Pada keadaan puasa, hiperglikemia berhubungan langsung dengan peningkatan produksi glukosa oleh hepar. Pada keadaan postprandial atau patologis seperti diabetes mellitus, peningkatan glukosa darah terjadi akibat kombinasi penekanan *output* glukosa yang tidak mencukupi dan kelainan stimulasi insulin terhadap pembuangan glukosa (*glucose disposal*) oleh jaringan target, terutama otot rangka. Ketika telah terjadi peningkatan ambang maksimum transpor glukosa di ginjal, glikosuria akan membatasi, walaupun tidak mencegah, terjadinya hiperglikemia lebih lanjut (Inzucchi *et al.*, 2012).

Kadar glukosa darah merupakan determinan utama regulasi fungsi dan massa sel β pulau Langerhans. Peningkatan kadar glukosa darah dalam batas fisiologis akan meningkatkan sekresi insulin dan mekanisme persinyalan lain yang menguntungkan bagi tubuh. Insulin, suatu hormon peptida anabolik, disekresikan oleh sel β pulau Langerhans pankreas. Insulin mempertahankan homeostasis glukosa, mengatur metabolisme nutrien, dan memiliki efek meningkatkan pertumbuhan (*growth-promoting*) melalui kerjanya pada reseptor insulin yang tersebar luas di seluruh tubuh, terutama pada sel-sel hepar, otot, dan jaringan adiposa. Hiperglikemia yang berlangsung kronis mengakibatkan timbulnya glukotoksisitas pada sel-sel β pulau Langerhans. Glukotoksisitas akan menyebabkan disfungsi dan perubahan massa sel β (Chang-Chen *et al.*, 2008), sehingga terjadi penurunan sekresi insulin oleh sel β . Abnormalitas pada mekanisme sekresi insulin yang terjadi akan menyebabkan penurunan *intake* glukosa ke dalam sel dan peningkatan kadar glukosa darah sehingga muncul keadaan hiperglikemia lebih lanjut.

Perubahan signifikan struktur histologis pulau Langerhans pankreas, terutama pada populasi sel β , merupakan salah satu gambaran patologis yang khas dan sering ditemukan pada pasien dan hewan model diabetes mellitus. Pulau Langerhans merupakan suatu massa jaringan endokrin berbentuk seperti telur yang terdapat diantara jaringan-jaringan eksokrin pankreas (Mescher, 2010). Pada keadaan normal, ada sekitar satu juta pulau Langerhans yang tersebar secara acak di pankreas manusia. Ukuran pulau Langerhans sangat bervariasi dan biasanya memiliki diameter 100–200 μm . Berdasarkan urutan massa sel dan jumlah selnya, jenis-jenis sel pada pulau Langerhans adalah sel β (menyekresikan insulin, 70–80%), sel α (menyekresikan glukagon, 15–20%), sel γ /sel PP (menyekresikan *pancreatic polypeptide*, 15–20%), sel δ (menyekresikan somatostatin, 5–10%), dan sel ϵ (menyekresikan ghrelin, 1%; Wierup *et al.*, 2002). Pada DM tipe 1, terjadi pseudoatrofi pulau Langerhans akibat destruksi selektif pada sel β sementara sel-sel pulau Langerhans lainnya tetap normal. Selain itu, lesi pulau Langerhans yang tampak ketika dilakukan pemeriksaan jaringan pankreas bersifat heterogen (Jameson dan De Groot, 2010). Dalam sediaan yang sama, pulau Langerhans yang normal dapat ditemukan bersamaan dengan pulau Langerhans pseudoatrofik tanpa infiltrasi atau dengan infiltrasi makrofag dan limfosit (Melmed *et al.*, 2011). Berbeda dengan pada DM tipe 1, informasi yang didapatkan mengenai perubahan histopatologis pulau Langerhans pankreas pada penderita DM tipe 2 sangat sedikit dan tidak terlalu diperhatikan sebagai kriteria diagnostik karena pemeriksannya bersifat invasif dan biasanya dilakukan postmortem. Perubahan ini diduga terjadi akibat glukotoksisitas akibat hiperglikemia kronis pada sel β pulau Langerhans. Nugent *et al.* (2008) melaporkan bahwa DM tipe 2 tahap akhir ditandai dengan

penurunan massa sel β , deposisi *intra-islet amyloid* (IIA), dan deposisi lemak dalam pulau Langerhans.

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh hiperglikemia terhadap gambaran histopatologis pulau Langerhans pada penderita diabetes mellitus dan perannya dalam patogenesis diabetes mellitus. Penelitian ini akan dilakukan pada mencit (*Mus musculus*), karena karakter fisiologis dan genetiknya yang diketahui mirip dengan manusia serta mudah dipelihara. Hiperglikemia akan diinduksi melalui pemberian glukosa secara intraperitoneal sesuai penelitian yang dilakukan oleh Akirav *et al.* (2011), dimana didapatkan perubahan signifikan vaskularisasi pulau Langerhans dan proliferasi sel β pulau Langerhans pankreas dengan pemberian glukosa intraperitoneal sebanyak 4 gram/kg berat badan (BB), dan ditambah dengan pemberian glukosa secara *ad libitum* pada air minum hewan coba. Dosis divariasikan dalam tiga dosis berbeda (2 gram/kg BB, 4 gram/kg BB, dan 6 gram/kg BB) untuk mengetahui perbedaan pengaruh hiperglikemia yang ditimbulkan oleh tiap dosis terhadap gambaran histopatologis pulau Langerhans hewan coba. Pemeriksaan histopatologis akan dilakukan dengan menilai jumlah sel endokrin, luas, diameter, dan densitas pulau Langerhans pada jaringan pankreas.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan rumusan masalah penelitian sebagai berikut:

1. apakah terdapat pengaruh hiperglikemia terhadap gambaran histopatologis pulau Langerhans pada mencit?

2. apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologis pulau Langerhans pada mencit yang diinduksi hiperglikemia dengan mencit normal?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh hiperglikemia terhadap gambaran histopatologis pulau Langerhans pada mencit.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran histopatologis (jumlah sel endokrin, luas, diameter, dan densitas) pulau Langerhans pada mencit yang tidak diinduksi hiperglikemia.
2. Mengetahui gambaran histopatologis (jumlah sel endokrin, luas, diameter, dan densitas) pulau Langerhans pada mencit yang diinduksi hiperglikemia.
3. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologis (jumlah sel endokrin, luas, diameter, dan densitas) pulau Langerhans pada mencit yang tidak diinduksi hiperglikemia dan mencit yang diinduksi hiperglikemia.
4. Mengetahui perbedaan gambaran histopatologis (jumlah sel endokrin, luas, diameter, dan densitas) pulau Langerhans pada mencit yang diinduksi hiperglikemia pada berbagai dosis.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai pengaruh hiperglikemia terhadap gambaran histopatologis pulau Langerhans pada mencit.

2. Dapat dijadikan sebagai dasar data bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai diabetes.