

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 pemeriksaannya 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?