

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus adalah penyakit metabolik yang disebabkan kelainan produksi atau kerja insulin sehingga menyebabkan suatu keadaan hiperglikemia yang berujung pada gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Heydari, *et all*, 2009). Secara klinis, Diabetes Mellitus ditandai gejala khas seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, serta ditemukan abnormalitas nilai pada pemeriksaan glukosa darah (Ari, *et all*, 2014). Insulin yang merupakan hormon utama dalam patogenesis diabetes mellitus dihasilkan oleh sekelompok sel endokrin yang disebut sel beta di jaringan pankreas. Sel-sel beta tersebut menjadi penanda penting dalam membedakan perjalanan penyakit Diabetes Mellitus.

Menurut Daniel W.Foster, secara umum Diabetes dapat diklasifikasikan menjadi Diabetes mellitus tipe primer dan sekunder. Tipe primer diabetes mellitus dicirikan dengan tidak adanya penyakit penyerta sedangkan pada tipe sekunder didapatkan faktor atau keadaan yang memungkinkan menjadi pemicu terjadinya sindrom diabetik. Diabetes tergantung Insulin (DM tipe 1) atau IDDM dan Diabetes Mellitus tidak tergantung insulin (DM tipe 2) atau NIDDM merupakan bagian dari tipe primer Diabetes mellitus. Namun, dari jumlah total keseluruhan penyandang diabetes mellitus, 90% populasi diabetes mellitus terdiagnosa sebagai Diabetes mellitus tipe 2. (FKUI,1995)

Diabetes Mellitus tipe 2 masih menjadi topik yang banyak diteliti dan dibicarakan dalam perkembangan ilmu kedokteran saat ini. Memang masih banyak hal yang belum terpecahkan terkait dengan mekanisme perjalanan penyakit. Namun, pada prinsipnya penyakit ini bermula dari terdapatnya predisposisi genetik dan gaya hidup berujung obesitas pada seseorang. Kedua faktor tersebut akan memicu jaringan perifer yang tidak mampu

berespon terhadap insulin (resistensi insulin) dan seiring berjalannya waktu akan menyebabkan adanya defisiensi produksi hormon insulin oleh sel-sel beta pankreas (Robbin, *et all*, 2004)

Pankreas merupakan salah satu organ yang multifungsi, baik sebagai organ eksokrin maupun endokrin dalam tubuh. Secara histologi, pankreas memiliki sel-sel acini serosa dan sel zimogenik sebagai sel eksokrin yang berperan dalam fungsi pencernaan makanan (Eroschenko, 2008-). Sedangkan, untuk fungsi sistem endokrin, pankreas memiliki empat jenis sel yang tersusun dalam kelompok pulau kecil atau sering disebut dengan istilah islet (pulau) langerhans. Pulau langerhans pankreas mengandung sekitar seribu sel yang dapat dibedakan menjadi sel beta, sel alfa, sel delta, serta sel Polipeptida Pankreas (PP). Namun dalam korelasinya dengan patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2, sel beta adalah sel sekretori yang memproduksi insulin dan berkontribusi dalam 70% luas pulau langerhans (Peckham, 2014). Menurut R.N.Arison *et all* dalam penelitiannya tentang tikus yang diinduksi streptozotosin, menyebutkan bahwa tikus yang mengalami hiperglikemia dan disimulasikan sebagai kondisi diabetik menunjukkan penurunan dalam ukuran dan jumlah dari pulau langerhans pankreas. Penelitian lain yang dilakukan oleh Neil Maclean *et all* menunjukkan dari tiga puluh pankreas tikus diabetes bertendensi untuk mengalami penurunan berat pankreas, jumlah islet dalam tiap pankreas, proporsi sel beta dalam langerhans pankreas dimana sel beta juga merupakan indikator untuk menentukan ukuran dari pankreas.

WHO memprediksikan kenaikan penderita Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (PERKENI, 2015).

Berdasarkan prediksi tersebut kita bisa menyimpulkan bahwa prevalensi Diabetes Mellitus tipe 2 akan terus melambung tinggi. Namun, seiring bertambahnya hari, upaya

untuk menekan angka-angka tersebut masih berkuat pada metode-metode terapi lama. Saat ini terapi Diabetes Mellitus tipe 2 saat ini berfokus pada modifikasi gaya hidup, medikasi obat-obat anti hiperglikemik, dan Insulin sebagai *Hormon Replacement Therapy*. Modifikasi gaya hidup meliputi terapi nutrisi medis dan pengelolaan kesehatan jasmani menjadi langkah awal dan utama dalam memulai terapi Diabetes Mellitus tipe 2. Sedangkan medikasi obat anti hiperglikemik dan injeksi insulin menjadi langkah terapi lanjutan sesuai situasi dan kondisi klinis penyandang Diabetes Mellitus tipe 2 (PERKENI, 2015). Hingga sekarang dua poin utama tersebut masih menjadi protab pengelolaan pasien Diabetes Mellitus tipe 2, khususnya medikasi anti hiperglikemik yang sangat cukup berkembang dan digunakan oleh pasien Diabetes Mellitus. Walaupun anti hiperglikemik dan insulin dirasa mampu mengobati gejala dan keluhan dari penyandang Diabetes mellitus tipe 2, namun obat-obat tersebut ternyata juga memiliki beberapa kelemahan. Diantaranya seperti efek samping hipoglikemi, reaksi alergi, naiknya berat badan, gangguan gastrointestinal, hingga meningkatkan risiko fraktur pada wanita menopause. Selain itu, harga beberapa obat yang terbilang masih cukup mahal (Setyawati dan Lintin, 2016) dan diperlukan disiplin tinggi untuk patuh dalam konsumsi obat merupakan faktor lain yang menjadi kekurangan dalam medikasi antihiperglikemik dan insulin (Widodo, *et all*, 2016). Merujuk pada kondisi saat ini, masyarakat kita telah cukup banyak tereduksi dan melakukan upaya tambahan dalam menangani Diabetes Mellitus tipe 2. Dari bahan herbal hingga sintesis banyak diteliti untuk mengembangkan pengobatan Diabetes Mellitus tipe 2 di masa depan.

Vitamin A merupakan salah satu vitamin penting yang dibutuhkan tubuh Vitamin A sendiri merupakan istilah yang digunakan untuk merujuk pada berbagai zat yang memiliki sifat biologis dan kimiawi yang sama seperti retinoid, retinol, asam retinal. sejak embriogenesis hingga pertumbuhan dan perkembangan tubuh setelah lahir. Vitamin A saat ini dengan beberapa kelompok vitamin yang lain seperti Vitamin C atau E dikenal sebagai agen antioksidan untuk menekan proses stres oksidatif yang berlebih pada sel. Namun, ternyata vitamin A memiliki kelebihan dimana tidak hanya berfungsi sebagai penekan

produksi radikal bebas, namun juga memiliki efek lain untuk mengontrol differensiasi dan proliferasi sel, kesehatan mata, reproduksi, dan resistensi terhadap infeksi, saat ini vitamin A telah menjadi pengobatan penyakit keganasan seperti leukimia promielositik dan juga *Kapocis's Sarcom* (Eun-Jung Rhee, 2012). Menurut Steven A. Trasino, hilangnya diet vitamin A berimplikasi pada turunnya kadar vitamin A dalam pankreas, hiperglikemia, berkurangnya sekresi insulin secara masif. Selain itu, juga ditemukan remodeling pulau langerhans pankreas, apoptopsis sel Beta, peningkatan masa sel Alfa, hiperglukagonemia, serta perubahan distribusi ukuran pulau langerhans menjadi lebih kecil. Demikian halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh *Chertow et al* menunjukkan bahwa pada tikus yang diberi diet rendah retinoid menyebabkan intoleransi glukosa dan gangguan pelepasan insulin akut yang diinduksi oleh glukosa.

Berdasarkan uraian diatas, memang telah banyak penelitian yang menyatakan mengenai peran vitamin A yang berkorelasi dengan Diabetes Mellitus, namun secara spesifik belum ada penelitian yang menjelaskan peran vitamin A dalam kaitannya dengan struktur anatomi pulau langerhans pankreas diabetes mellitus tipe 2. Oleh karena itu dilakukan penelitian pada hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan model Diabetes Mellitus tipe II untuk mengetahui efek vitamin A dalam berbagai dosis terhadap luas pulau langerhans pankreas.

1.2 Rumusan Masalah

Masalah yang dapat dirumuskan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.2.1 Bagaimana pengaruh pemberian vitamin A terhadap luas pulau langerhans jaringan pankreas pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan model Diabetes Mellitus tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang dibuat, tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin A terhadap luas pulau langerhans pankreas pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan model Diabetes Mellitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Mengerti perbedaan luas pulau langerhans pankreas pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang diberi diet normal, model Diabetes Mellitus tipe 2, serta model Diabetes Mellitus tipe 2 dengan dengan intervensi pemberian vitamin A berbagai dosis
- 1.3.2.2 Mengetahui dosis optimal vitamin A dalam perbaikan luas pulau langerhans pankreas pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan model Diabetes Mellitus tipe 2
- 1.3.2.3 Mengetahui korelasi antara dosis vitamin A dan luas pulau langerhans pankreas pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan model Diabetes Mellitus tipe 2

1.4 Manfaat

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini:

1.4.1 Manfaat Akademik

Sebagai pembuktian hipotesis secara ilmiah dan mengembangkan pengetahuan dalam bidang kedokteran serta meningkatkan pemahaman mengenai efek pemberian vitamin A terhadap luas pulau langerhans pankreas pada tikus model Diabetes Mellitus Tipe 2.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi bahwa vitamin A dapat digunakan sebagai alternatif terapi penunjang pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2