

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolisme yang tidak menular yang telah menjadi masalah kesehatan yang serius tidak hanya di Indonesia tetapi juga di dunia. Ini dapat dilihat dari meningkatnya kasus DM di Indonesia yang berada di urutan 4 setelah negara India, China dan Amerika. Dengan jumlah penderita diabetes sebesar 8,4 juta orang dan diperkirakan akan terus meningkat sampai 21,3 juta orang pada tahun 2030. Sedangkan di Indonesia DM merupakan penyebab kematian ke enam setelah stroke di Indonesia dengan proporsi kematian sebesar 5,8% (DEPKES, 2010).

DM disebabkan oleh adanya kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya di dalam tubuh. Diabetes Melitus mempunyai dua tipe yaitu DM tipe I (tergantung insulin, *insulin dependent* atau *juvenile-onset*) dan DM tipe II (tidak tergantung insulin, *non-insulin-dependent* atau *maturity-onset*). Gejala penyakit DM ditandai dengan peningkatan glukosa darah yang disebabkan oleh defisiensi insulin relatif atau absolut (adanya kelainan sekresi insulin di dalam tubuh) (DEPKES, 2010).

Insulin disekresi oleh sel  $\beta$  pankreas di dalam pulau-pulau Langerhans. Sel  $\beta$  pankreas yang rusak atau tidak normal akan menyebabkan kelainan sekresi insulin yang dapat menyebabkan penyakit diabetes. Pelepasan insulin yang tidak adekuat diperberat oleh glukagon yang berlebihan, karena glukagon menyebabkan hipoglikemia dan

kelebihan glukagon dapat menyebabkan diabetes memburuk (Ganong, 2008).

Untuk mengetahui terjadinya diabetes akibat kerusakan sel  $\beta$  pankreas banyak penelitian yang dilakukan dengan penelitian secara pra klinik menggunakan model hewan coba yang diinduksi oleh bahan-bahan kimia dengan menggunakan beberapa metode untuk mendapatkan hewan coba DM. Beberapa metode penginduksian tersebut antara lain: metode penginduksian menggunakan alloxan, Streptozotisin (STZ), hormon pertumbuhan, kortikoid, virus. Pada penelitian ini akan digunakan STZ untuk menginduksi hewan coba yang akan dibuat diabetes dan akan diamati jumlah kerusakan sel  $\beta$  pankreas pada hewan coba (Vogel, 2008).

STZ merupakan antibiotik spektrum luas yang dihasilkan oleh *Streptomyces achromogenes* yang digunakan sebagai obat untuk kanker pankreas sebelum ditemukan bahwa STZ dapat mengakibatkan toksisitas terhadap pankreas. STZ digunakan untuk menginduksi DM pada hewan coba karena kerjanya spesifik untuk kerusakan sel  $\beta$ -pankreas. Tingkat kerusakan pankreas akan menentukan tipe diabetes yang dapat ditimbulkan akibat penginduksian STZ. Penginduksian STZ dapat dilakukan melalui penyuntikan STZ secara intraperitoneal, intravena dan juga bisa diberikan per oral. Setelah penginduksian STZ akan diamati seberapa parah kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang disebabkan oleh STZ. Hasilnya dapat dikelompokkan diabetes tipe I atau II berdasarkan defisiensi insulin yang ditimbulkan pada pemberian STZ dengan berbagai konsentrasi yang berbeda. STZ dapat menghasilkan diabetes tipe I dan II yang akan membedakan adalah jumlah sel  $\beta$  pankreas yang rusak (Shalma, 2010). Pada diabetes tipe I terjadi defisiensi insulin serta jumlah sel  $\beta$  pankreas yang rusak 70-80% dan pada diabetes tipe II terjadi kurang pekanya reseptor insulin dan juga mengalami kerusakan sel  $\beta$  25-50% (Cnop, 2005).

STZ dapat digunakan untuk menginduksi diabetes tipe I dan II, pada penelitian terdahulu bermacam-macam dosis yang digunakan dalam penginduksian hewan coba menjadi hewan coba diabetes. Dosis pada penelitian terdahulu antara lain 40mg/KgBB DM, 100mg/KgBB, 180mg/KgBB (Aurora, 2009) dan 40mg/KgBB, 130mg/KgBB, 150mg/Kg BB dengan hewan coba yang digunakan adalah mencit (Sobrevilla, 2011). Berdasarkan penelitian terdahulu yang menggunakan bermacam-macam dosis sehingga penelitian ini dilakukan untuk mencari dosis yang tepat untuk menginduksi hewan coba menjadi diabetes tipe 2. Dosis STZ yang digunakan pada penelitian ini yaitu 40mg/KgBB, 80mg/KgBB, 150mg/KgBB yang akan diinduksikan secara intraperitoneal, kemudian akan diamati pengaruh pemberian dosis tersebut terhadap jumlah kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan galur wistar yang menyebabkan diabetes tipe II.

STZ merupakan antibiotik yang bekerja melalui GLUT 2 (glukosa transporter 2) yang di dalam tubuh akan mengalami metabolisme yang akan menghasilkan NO yang berperan dalam kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan juga pada siklus Krebs akan meningkatkan oksigen reaktif yang juga menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas. GLUT 2 banyak terdapat pada pankreas dan hati, STZ masuk ke dalam tubuh dan merusak pankreas dengan menggunakan GLUT 2. GLUT 2 pada pankreas berfungsi menangkap sinyal apabila terjadi peningkatan kadar glukosa darah dalam tubuh (Szkudelski, 2001).

STZ adalah induser yang bisa digunakan untuk diabetes tipe I dan tipe II dengan bermacam-macam variasi dosis sehingga dilakukan penelitian untuk mencari dosis yang tepat untuk diabetes tipe II untuk mengurangi *trial dan error* yang akan menyebabkan banyaknya hewan coba yang akan dikorbankan untuk membuat tikus menjadi DM tipe II. Setelah ditemukan

dosis yang tepat pada penelitian ini dapat menjadi pertimbangan dan saran dosis terbaik yang bisa digunakan untuk diabetes tipe II

## 1.2 Rumusan masalah

Rumusan masalah penelitian dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah penginduksian streptozotosin dengan dosis 40 mg/KgBB, 80 mg/KgBB, dan 150 mg/KgBB dapat menyebabkan diabetes tipe II pada tikus jantan galur wistar?
2. Apakah ada hubungan antara diabetes dan kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang disebabkan oleh penginduksian streptozotosin?

## 1.3 Tujuan

Penelitian ini bertujuan adalah :

1. Mengetahui dosis yang tepat untuk penginduksian diabetes tipe II menggunakan streptozotosin dengan dosis 40 mg/KgBB, 80 mg/KgBB, dan 150 mg/KgBB.
2. Mengetahui sejauh mana kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang disebabkan oleh penginduksian streptozotosin dengan dosis 40 mg/KgBB, 80 mg/KgBB, dan 150 mg/KgBB.

## 1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian yang dapat disusun adalah :

1. Penggunaan streptozotosin dengan dosis 40 mg/KgBB, 80 mg/KgBB, dan 150 mg/KgBB dapat menginduksi diabetes tipe 2 pada tikus galur wistar.
2. Adanya kerusakan sel  $\beta$  pankreas setelah penginduksian diabetes dengan streptozotosin.

### **1.5 Manfaat**

Mengetahui dosis yang tepat STZ untuk menginduksi hewan coba menjadi diabetes tipe II sehingga dapat memberikan masukan pada penelitian-penelitian sejenis.