

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolisme merupakan kondisi patologis yang diikuti oleh tiga atau lebih faktor risiko seperti obesitas, kadar trigleserida dalam plasma yang tinggi, kadar *high density lipoprotein* (HDL) dalam plasma rendah, kolesterol tinggi, hiperglikemia, *atherosclerosis*, disfungsi endotelial, resistensi insulin dan hipertensi (Castro *et al.*, 2013). Kelainan metabolisme ini menjadi faktor risiko yang penting untuk mengembangkan penyakit seperti kardiovaskular dan diabetes melitus tipe 2 (DMTP2). Diabetes melitus sendiri merupakan salah satu penyakit metabolisme umum yang ditandai dengan hiperglikemia yang dikarenakan gangguan metabolisme glukosa, lipid dan protein (Ahmed *et al.*, 2015). Diabetes melitus sendiri dibagi menjadi 4 macam, yaitu diabetes melitus tipe 1, tipe 2, diabetes gestasional dan diabetes spesifik. Diabetes tipe 2 merupakan diabetes yang sangat berkaitan dengan obesitas sehingga menyebabkan resistensi insulin, dan adanya penurunan fungsi dari sel β pankreas (ADA, 2018).

Pasien yang menderita DMTP2 sering mengalami keadaan obesitas terkait penurunan sensitivitas insulin bersamaan dengan aktivasi dari sel β sehingga adanya kelebihan sekresi insulin basal dan hiperproinsulinemia (Skovso, 2014). Peran sel β pankreas sangat penting dalam sistem metabolisme tubuh. Sel β pankreas akan mensekresikan hormon insulin, dimana peran insulin, yaitu untuk membantu sel-sel tubuh menyerap glukosa sehingga dapat dirubah menjadi energi. Meningkatnya kadar glukosa di dalam darah akan memberikan sinyal untuk sekresi insulin oleh sel β

pankreas dan menekan pengeluaran glukagon dari sel α pankreas, sehingga terbentuk keseimbangan homeostasis glukosa normal (Siswandono, 2016). Selain sel β pankreas, organ lain seperti jaringan lemak (peningkatan lipolisis), gastrointestinal (defisiensi *incretin*), sel α pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin), ikut berperan dalam menyebabkan terjadinya diabetes melitus tipe 2 (PERKENI, 2015).

Resistensi insulin pada DMTP2 berkaitan dengan diameter dari pulau Langerhans pada pankreas. Diameter pulau Langerhans pada DMTP2 mengalami penurunan dibandingkan dengan pankreas yang normal dan adanya degenerasi (Mawa *et al.*, 2019). Di dalam pulau Langerhans terdapat beberapa sel seperti sel α (Alfa), sel β (Beta) dan sel δ (Delta) dimana setiap sel memiliki peran penting dalam menjaga kadar glukosa dalam darah agar stabil dan menyimpan cadangan energi (Ross dan Pawlina, 2016). Kelebihan nutrisi atau obesitas dapat meningkatkan gen sitokin proinflamasi yang menyebabkan adanya kegagalan pada sel β dan mempengaruhi penurunan dari diameter pulau Langerhans (Reinehr dan Roth, 2018). Patogenesis seperti penurunan diameter pulau Langerhans akan terjadi pada hewan coba yang diinduksi DMTP2.

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit yang kompleks, maka dari itu diperlukan uji praklinis menggunakan hewan coba untuk mendukung mengembangkan antidiabetes yang efektif. Hewan coba yang digunakan dalam uji praklinik harus memiliki patofisiologi DMTP2 yang hampir sama dengan manusia agar mencapai tujuan dan terapi yang lebih baik (Skovso, 2014). Model untuk membuat diabetes pada hewan coba dapat dibagi menjadi dua, yaitu dengan diabetes secara genetik dan diabetes dengan diinduksi secara *experimental* (Skovso, 2014). Model yang lebih banyak digunakan

untuk induksi diabetes, yaitu dengan hewan coba yang diinduksi secara *experimental* dengan senyawa kimia *toxic* dimana targetnya yaitu sel β pankreas dan diinduksi dengan diet tinggi lemak (DTL) (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017). Senyawa kimia yang digunakan ada 2 pilihan, yaitu *alloxan* (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 5,6-dioxyuracil) (ALX) dan *streptozotocin* (STZ) (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017).

Alloxan menghasilkan radikal bebas sehingga menyebabkan fragmentasi sel β pankreas, namun ALX dapat menyebabkan toksisitas pada ginjal karena memiliki kisaran dosis efektif yang sangat sempit sehingga jarang digunakan (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017). Pada penelitian Ighodaro *et al.* (2018) ALX memiliki tingkat keberhasilan yang rendah dalam menginduksi hewan coba diabetes dikarenakan tidak mencapai kadar gula darah (KGD) diabetes (≥ 200 mg/dL). Senyawa kimia yang paling sering digunakan, yaitu STZ karena dosis tinggi pada STZ dapat menurunkan sekresi insulin dan menyebabkan pembentukan badan keton sehingga menghasilkan karakteristik diabetes tipe 1, sedangkan untuk menghasilkan DMTP2 menggunakan STZ dosis rendah (*low dose*) (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017). Streptozotocin (STZ) termasuk agen sel- β sitotoksik pada sel pankreas yang sangat selektif, pada dosis tinggi tunggal dapat menyebabkan adanya nekrosis sel- β pankreas dalam waktu 48 jam dan kenaikan glukosa dalam darah (Furman, 2015). Model hewan coba yang diinduksi DMTP2 adalah tikus wistar jantan yang menggunakan kombinasi antara STZ dan DTL.

Diet tinggi lemak (DTL) merupakan diet yang mengandung kalori 40-60% yang diperoleh dari lemak (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017). Pemberian DTL pada penelitian sebelumnya mengindikasikan bahwa tikus Wistar jantan yang diberi DTL mengakibatkan adanya obesitas dan resistensi insulin (Engel *et al.*, 2018). Efek pemberian DTL juga berdampak pada

jaringan lainnya, seperti adanya peningkatan massa ginjal, *atrophic glomeruli*, penebalan membran glomerulus dan hipertrofi glomerulus (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017). Pemberian DTL untuk menginduksi resistensi insulin, dilanjutkan dengan pemberian STZ dosis rendah untuk menargetkan sel β pankreas akan menghasilkan patogenesis dari diabetes tipe 2 (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017). Pengaruh obesitas pada perkembangan diabetes melitus tipe 2 sangat besar dan sudah menjadi faktor risiko yang umum (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017).

Obesitas dapat menyebabkan adanya peningkatan trigliserida dalam serum, hipertensi, *stress* oksidatif dan resistensi insulin (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017). Induksi DTL dapat menyebabkan obesitas sehingga meningkatkan gen inflamasi dan menurunkan ekspresi gen liposintesis. Stimulasi dari sitokin inflamasi dikarenakan adanya gangguan fungsi pada mitokondria. DTL juga mengubah komposisi fosfolipid dari membran sel otot sehingga mempengaruhi fungsi dari *glucose transporter 4* (GLUT-4) dan daya ikat insulin. Hewan coba yang diberi DTL untuk induksi DMTP2 menunjukkan adanya penurunan GLUT-4 pada permukaan sel sehingga menyebabkan adanya resistensi insulin (Gheibi, Kashfi dan Ghasemi, 2017).

Penelitian untuk menghasilkan patogenesis DMTP2 telah banyak dilakukan oleh para peneliti. Pada penelitian yang dilakukan oleh Vetandoust (2018) dan Tabassum (2018), menggunakan dosis STZ 30-35 mg/kg dan DTL (50% kalori dari lemak). DTL diberikan selama 4 minggu pertama, kemudian di induksi STZ dan dilanjutkan diberikan DTL selama 4 minggu kemudian. Diperoleh hasil berat badan tikus 20 gram lebih berat daripada grup kontrol, gula darah puasa $483,50 \pm 21,14$ mg/dL dan gula darah acak $498,60 \pm 11,49$ mg/dL. Selain penelitian induksi dengan kombinasi antara DTL dan STZ, terdapat juga penelitian yang menginduksi menggunakan DTL saja tanpa STZ.

Untuk induksi diabetes melitus tipe 2 menggunakan DTL tanpa dikombinasi dengan STZ telah dilakukan oleh Buettner *et al.* (2018), menggunakan tikus wistar jantan berumur 6 minggu dan induksi DTL (42% kalori dari lemak) selama 12 minggu tanpa menggunakan STZ atau bahan kimia lainnya. Untuk sumber asam lemak diperoleh dari berbagai macam jenis seperti lemak babi, minyak zaitun, lemak kelapa, dan minyak ikan. Obesitas dan resistensi insulin terlihat pada penggunaan lemak babi dan minyak zaitun sebagai bahan dari DTL. Penelitian Saravanan *et al.* (2015) menggunakan mencit jantan berumur 3 minggu sebagai hewan coba kemudian mencit diinduksi DTL yang sumber asam lemak berasal dari lemak sapi (35,8 g lemak, 17,7 g protein, 34,5 g karbohidrat), percobaan dilakukan selama 10 minggu dan diambil sampel darahnya. Hewan coba yang kadar gula darahnya di atas 180 mg/dL dilanjutkan untuk diberikan *treatment*. Pada kedua penelitian di atas menunjukkan metode dengan induksi DTL tanpa menggunakan bahan kimia dapat terjadinya obesitas sehingga menyebabkan diabetes melitus tipe 2 pada tikus atau mencit.

Penelitian yang sudah dilakukan dengan metode kombinasi induksi dari DTL dan STZ ataupun induksi tunggal dari DTL, kedua metode tersebut dapat memberikan patogenesis DMTP2 pada tikus wistar jantan. Senyawa kimia yang digunakan, yaitu STZ, dimana STZ bersifat karsinogenik dan toksik (Ghoud, 2015). Biaya atau harga yang dikeluarkan untuk memperoleh STZ sendiri termasuk tinggi dan kurang ekonomis untuk peneliti. Sedangkan bahan yang digunakan untuk menginduksi obesitas pada tikus, yaitu DTL dimana untuk sumber lemaknya dapat berasal dari lemak babi, lemak sapi, minyak zaitun, minyak kelapa dan minyak ikan yang harus diperoleh dengan cara membeli. Sumber lemak pada penelitian tersebut kurang ekonomis sehingga perlu mencari alternatif lainnya.

Sumber lemak yang dapat digunakan dan lebih ekonomis, yaitu dari minyak jelantah. Minyak jelantah dapat diperoleh bebas dan kandungan dalam minyak jelantah terdapat asam lemak bebas yang terbentuk dari proses oksidasi dan hidrolisis (Azhari, 2017). Asam lemak bebas ini dapat mengalami peningkatan bila dilakukannya pemanasan minyak yang lama dan berulang sehingga mengakibatkan adanya peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL) dan menurunkan kadar *high density lipoprotein* (HDL) dalam darah, mengurangi respon terhadap hormon insulin yang menyebabkan kadar gula dalam tubuh tidak terkontrol (Azhari, 2017). Minyak jelantah mudah didapatkan, ekonomis serta dapat dimanfaatkan sebagai bahan DTL sehingga mengurangi pencemaran lingkungan dari limbah minyak. Dilihat dari efektivitas yang ditimbulkan untuk menginduksi DMTP2 dan dari segi ekonomisnya, minyak jelantah dapat digunakan sebagai alternatif sumber lemak pada DTL yang sesuai dengan teori ekonomi, yaitu menghitung dan membandingkan biaya terhadap manfaatnya (Kemenkes, 2013). Maka dari itu, dari pernyataan di atas peneliti tertarik menggunakan sumber lemak dari DTL yaitu minyak jelantah untuk induksi DMTP 2 serta menghitung perbandingan total biaya antara induksi menggunakan DTL tunggal dan kombinasi antara DTL dan STZ.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah metode dengan pemberian diet tinggi lemak pada tikus wistar jantan dapat menginduksi diabetes melitus tipe 2?
2. Bagaimana pengaruh pemberian DTL dari minyak jelantah terhadap jumlah sel β -pankreas pada tikus wistar jantan?
3. Manakah yang lebih ekonomis untuk induksi diabetes melitus tipe 2 antara diet tinggi lemak dan kombinasi antara diet tinggi lemak dan STZ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah penelitian di atas, maka tujuan penelitian adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui tingkat keberhasilan metode induksi untuk diabetes melitus tipe 2.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian DTL dari minyak jelantah terhadap jumlah sel β -pankreas pada tikus wistar jantan.
3. Untuk mengetahui biaya yang lebih ekonomis untuk induksi diabetes melitus tipe 2 antara diet tinggi lemak dan kombinasi antara diet tinggi lemak dan STZ.

1.4 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian di atas maka diajukan hipotesis penelitian sebagai berikut :

1. Minyak jelantah pada diet tinggi lemak (DTL) dapat menginduksi DMTP2.
2. Pemberian DTL dari minyak jelantah memberikan pengaruh pada jumlah sel β -pankreas tikus wistar jantan.
3. Penggunaan diet tinggi lemak dari minyak jelantah lebih ekonomis dari kombinasi diet tinggi lemak dengan STZ untuk induksi DMTP2.

1.5 Manfaat Penelitian

Menjadikan minyak jelantah sebagai alternatif sumber lemak pada diet tinggi lemak untuk menginduksi diabetes melitus tipe 2. Selanjutnya, hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan metode untuk penelitian diabetes mellitus tipe 2 secara akut maupun kronis.