

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes merupakan penyakit kronik serius yang terjadi karena adanya kerusakan pada pankreas, sehingga pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin. Penyakit diabetes meningkat seiring dengan berjalannya waktu. Pada tahun 2014 terdapat 422 juta pasien dengan diabetes, dibandingkan dengan tahun 1980 ada 108 juta pasien diabetes, peningkatan yang terjadi hingga 8,5% (WHO, 2016). Tingginya tingkat kejadian diabetes melitus, mendorong para peneliti untuk menemukan terapi antidiabetes dari berbagai sumber, salah satunya dari tanaman obat. Untuk dapat mengetahui efek potensial antidiabetes dari tanaman diperlukan adanya hewan percobaan yang memiliki kelainan fisiologis diabetik seperti manusia (Lenzen, 2007). Kondisi fisiologis pada hewan coba dibuat untuk melakukan pencegahan, mengetahui patogenesis penyakit, menetapkan diagnosis, dan terapi yang digunakan untuk menangani penyakit diabetes melitus. Meskipun demikian, kondisi patologis pada hewan coba tidak dapat sepenuhnya menggambarkan kondisi patologis sesungguhnya pada manusia (Alwan, 1994). Metode yang paling umum digunakan adalah metode induksi zat kimiawi, dan hewan coba yang secara umum digunakan dalam uji diabetes adalah tikus. Agen kimia yang bersifat sitotoksik seperti aloksan atau streptozotisin berada pada urutan paling atas yang banyak digunakan sebagai bahan penginduksi diabetes (Lenzen, 2007).

Diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit kronis yang hingga pada saat ini masih sulit untuk disembuhkan. Namun dengan berkembangnya teknologi, kualitas hidup dari pasien diabetes melitus tipe 1 dapat lebih baik, sepadan dengan orang yang tidak menderita diabetes melitus tipe 1 (IDAI,

2015). Diabetes melitus terjadi karena kondisi autoimun yang menyebabkan kerusakan pada sel yang memproduksi insulin pada pankreas. Sebagai hasil dari kurangnya produksi insulin, pasien dengan diabetes melitus tipe 1 memerlukan insulin yang diberikan secara subkutan untuk mengontrol kadar gula darah pasien (NICE, 2018).

Streptozotosin (STZ) merupakan suatu zat kimiawi yang dapat menginduksi diabetes, disintesis oleh strain *Streptomyces achromogenes* (bakteri gram positif) dengan sifat antibakteri spektrum luas. Streptozotosin adalah antibiotik golongan aminoglikosida yang mengandung kelompok nitrosoamino ditemukan pada tahun 1959, yang sekarang telah dipasarkan sebagai obat generik. Kelompok nitrosoamino memungkinkan metabolit berperan sebagai donor *nitrit oxide* (NO). NO adalah molekul penghantar pesan penting yang terlibat dalam banyak proses fisiologi dan patologi di dalam tubuh. STZ banyak digunakan untuk menginduksi diabetes pada model tikus dengan cara menghambat enzim β -cell *O-GlcNAcase* (Goud *et al.*, 2015). Dalam model hewan coba, kurangnya produksi insulin ini dicapai oleh berbagai mekanisme yang berbeda, mulai dari ablasi kimiawi sel beta hingga pengembangbiakan tikus yang secara spontan mengembangkan diabetes autoimun. Hewan model autoimun yang paling umum digunakan untuk diabetes melitus tipe 1 yaitu *non-obese diabetic (NOD) mouse* dan *biobreeding (BB) rat*. Tikus dengan jenis BB merupakan keturunan dari tikus jenis wistar. Tikus BB dapat mengalami diabetes melitus tipe 1 setelah melewati masa pubertas, sekitar 90% tikus BB dapat mengalami diabetes melitus tipe 1 pada usia 8-16 minggu. Diabetes yang dialami oleh tikus terjadi cukup parah sehingga tikus sebagai hewan model tersebut memerlukan insulin untuk bertahan hidup (King, 2012).

STZ merupakan antibiotik antineoplastik yang digunakan untuk pengobatan tumor pankreas, pengobatan insulinoma ganas. Saat ini STZ

digunakan untuk menginduksi diabetes dalam penelitian karena toksisitas spesifik yang terkait dengan sel beta pankreas. Transporter glukosa afinitas rendah GLUT-2 dari sel β mengangkut STZ kedalam sel dan menyebabkan alkilasi DNA dan nekrosis sel-sel β yang tidak dapat kembali (*irreversible*) (Goud *et al.*, 2015). STZ merupakan donor nitrit oksida (NO) dan diketahui bahwa NO dapat menyebabkan kerusakan pada sel pankreas, sehingga molekul NO inilah yang berkontribusi terhadap kerusakan DNA yang diinduksi oleh STZ (Szkudelski, T., 2001).

Dalam pelaksanaan induksi menggunakan agen penginduksi diabetes STZ, ada beberapa keterbatasan, seperti banyaknya variasi rute pemberian dan dosis STZ dari literatur. Dosis STZ yang luas (35-80 mg/kg) disebutkan dalam berbagai makalah/jurnal dapat diberikan melalui dua rute pemberian yang berbeda, yaitu secara intraperitoneal atau intravena (Radenkovic *et al.*, 2015). Rute pemberian STZ secara IP dapat dilakukan dengan cepat dan mudah, namun bila tidak sengaja masuk kedalam usus atau ruang subdermal dapat meningkatkan risiko morbiditas dan penurunan efek diabetogenik. Selain itu, pemberian STZ dengan rute IV melalui pembuluh darah vena tikus yang terdapat di ekor lebih disukai karena memberikan hasil yang lebih stabil dibandingkan dengan pemberian STZ secara IP (Goud *et al.*, 2015). STZ dapat diberikan dengan dosis kecil berganda (35-40 mg/kg untuk 3-5 hari) atau dengan dosis tunggal sedang atau dosis tunggal tinggi (>45 mg/kg). Dosis tunggal tinggi yang sering diberikan secara intravena adalah 40-60 mg/kg. Dosis tunggal tinggi STZ yang diberikan dapat langsung menghancurkan hampir semua sel beta pankreas yang mirip dengan kondisi diabetes melitus tipe 1 (Goud *et al.*, 2015).

Sensitivitas tikus terhadap STZ juga dapat dipengaruhi oleh beberapa hal seperti strain, jenis kelamin, pola makan, dan ritme jantung. Selain itu, sensitivitas yang berbeda dalam sekelompok *strain* juga

ditemukan. Dalam hal ini tidak dapat disimpulkan bahwa dalam strain yang sama reaksi terhadap STZ akan sama juga. Variabilitas genetik yang kecil dalam kelompok usia dan jenis kelamin yang sama dan menggunakan dosis STZ yang sama dapat menghasilkan tingkat keberhasilan induksi yang berbeda. Lebih jauh lagi, hewan dari pemasok yang berbeda, keturunan yang berbeda, atau hewan dari generasi yang berbeda dalam suatu koloni dapat berkontribusi pada perbedaan sensitivitas terhadap STZ. Kondisi dan rangsangan lingkungan yang tidak teridentifikasi juga berkontribusi terhadap hasil yang berbeda dari diabetes yang diinduksi STZ (Deeds *et al.*, 2011).

Berdasarkan variasi dosis yang ada dari penelitian sebelumnya dikatakan bahwa setiap variasi dosis tunggal STZ yang diberikan kepada tikus akan memberikan efek diabetogenik yang berbeda, misalnya pada STZ dosis 25 mg/kg dikatakan bahwa tidak dapat menyebabkan diabetes mellitus untuk satu kali injeksi saja. Kemudian dikatakan pada dosis 55 mg/kg dan 65 mg/kg memiliki efek diabetogenik yang mirip dengan durasi yang mirip pula. Pada dosis 100 mg/kg dikatakan memiliki efek diabetogenik hingga mengalami ketonuria yang juga meningkatkan efek *lethal* atau kematian. Dosis 100 mg/kg STZ yang telah diuji coba oleh peneliti sebelumnya menyebabkan kematian tikus dalam 24 jam yang diduga karena hipoglikemia hebat (Junod, A. *et al.*, 1969).

Menurut Goyal (2016) induksi berulang STZ dengan dosis tunggal > 45 mg/kg dapat meningkatkan kadar gula darah hingga 500 mg/dL dalam waktu 48 jam. Penelitian dilakukan dengan menggunakan varian dosis 45-70 mg/kg STZ, hasil penelitian menunjukkan efek mortalitas akibat induksi diabetes yang dilakukan. Dosis 45 mg/kg dikatakan memiliki efek mortalitas sebesar 10%, kemudian dosis 55 mg/kg memiliki efek mortalitas 10-30%, dosis 65 mg/kg memiliki efek mortalitas 10 – 50%, dan dosis ≥ 70 mg/kg

dikatakan memiliki efek mortalitas hingga 100% atau dianggap sebagai dosis *lethal*.

Penelitian sebelumnya mengenai induksi STZ yang telah dilakukan adalah membahas tentang dosis optimal induksi diabetes melitus tipe 1 dan juga membahas mengenai kerusakan spesifik pada sel pankreas. Penelitian lainnya juga mengatakan bahwa destruksi dari sel β pankreas juga diikuti dengan regenerasi sel β yang cukup luas, sehingga hal ini memungkinkan tikus yang di induksi dengan STZ dapat kembali normal dengan durasi waktu tertentu (King, 2012). Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi dosis STZ untuk menginduksi diabetes melitus tipe 1 dan untuk mengetahui berapa lama induksi diabetes melitus tipe 1 ini akan bertahan tanpa proses penyembuhan dengan obat antidiabetes, selain itu pada penelitian ini juga akan diamati pengaruh variasi dosis STZ terhadap diameter pulau Langerhans sel pankreas.

1.2 Perumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana pengaruh variasi dosis tunggal streptozotisin terhadap durasi terjadinya efek diabetogenik pada tikus wistar jantan ?
- 1.2.2 Bagaimana pengaruh variasi dosis tunggal STZ terhadap diameter pulau Langerhans sel pankreas pada tikus wistar jantan ?
- 1.2.3 Bagaimana pengaruh variasi dosis tunggal streptozotisin terhadap kadar gula darah pada tikus wistar jantan ?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis tunggal streptozotisin terhadap durasi terjadinya efek diabetogenik pada tikus wistar jantan.

- 1.3.2 Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis tunggal STZ pada diameter pulau Langerhans sel pankreas tikus wistar jantan.
- 1.3.3 Untuk mengetahui pengaruh variasi dosis tunggal STZ terhadap kadar gula darah tikus wistar jantan.

1.4 Hipotesis Penelitian

- 1.4.1 Variasi dosis tunggal streptozotosin dosis 40 mg/kg - 80 mg/kg akan mempengaruhi durasi efek diabetogenik pada tikus wistar jantan.
- 1.4.2 Terdapat perbedaan diameter pulau Langerhans pada sel pankreas tikus di setiap variasi dosis tunggal streptozotosin.
- 1.4.3 Variasi dosis tunggal streptozotosin dosis 40 mg/kg - 80 mg/kg akan mempengaruhi kadar gula darah tikus wistar jantan.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Aspek teoritis

Diharapkan dapat memberikan informasi mengenai ada atau tidaknya perbedaan durasi efek diabetogenik dari variasi dosis tunggal streptozotosin yang termasuk dalam golongan antibiotik pada tikus wistar jantan.

1.5.2 Aspek Aplikatif

Diharapkan dapat menjadi salah satu pertimbangan untuk dilakukan penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan efek antidiabetik.