

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang Penelitian**

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu kelompok penyakit metabolik ditandai dengan hiperglikemia kronis yang diakibatkan dari gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Suyono & Sawrono, 2009; Arisman, 2010; Kharroubi & Darwish, 2015). Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2013, sekitar 382 juta orang diseluruh dunia menderita DM dan diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta dalam kurun waktu kurang dari 25 tahun. Sebanyak 5,1 juta jiwa meninggal akibat penyakit diabetes pada tahun 2013. Indonesia berada di urutan ke-7 negara dengan penderita DM terbanyak setelah Cina, India, *United State of America* (USA), Brazil, Rusia dan Meksiko. Jumlah penderita DM di Indonesia usia 20-79 tahun sebesar 8,5 juta jiwa dan akan meningkat menjadi 14,1 juta pada tahun 2035.

DM tipe 2 merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan gangguan fungsi tubuh untuk melakukan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak yang menyebabkan hiperglikemia (Sulistria, 2013). Resistensi insulin merupakan suatu keadaan dimana insulin tidak dapat bekerja secara optimal pada sel-sel targetnya (sel otot, sel lemak, dan sel hati) dan adanya gangguan fungsi pada sel beta pankreas. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari keadaan obesitas dan kurangnya aktivitas fisik sertapenuaan (degenerative) (Fatimah, 2015).

Penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada pasien DM tipe 2 yaitu penyakit jantung koroner (PJK) dimana penderitanya dua sampai empat kali lebih

berisiko terkena penyakit jantung daripada yang tidak penderita DM. Mekanisme terjadinya PJK pada DM tipe 2 dikaitkan dengan aterosklerosis yang dipengaruhi oleh berbagai faktor. *American Heart Association* (AHA) menyebutkan, paling kurang 65% penderita DM meninggal akibat penyakit jantung dan stroke. Orang dewasa penderita DM berisiko dua sampai empat kali lebih besar terserang PJK dibanding bukan penderita DM (Yuliani et al., 2015). *National Institutes of Health*, sekitar 80% penderita DM meninggal akibat komplikasi PJK (Naito & Kasai, 2015).

Proses terjadinya PJK pada DM tipe 2 sangat kompleks dan dikaitkan dengan adanya aterosklerosis yang dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain: hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia, merokok, riwayat keluarga dengan PJK, dan obesitas (Yuliani et al., 2015). Faktor risiko yang terbukti berpengaruh terhadap kejadian PJK pada penderita DM tipe 2 yaitu hipertensi, kadar TG 150 mg/dl, kadar HDL <45 mg/dl, dan kadar glukosa darah puasa 126 mg/dl (Nandasari et al., 2020).

Terapi penggantian sel beta menggunakan pankreas atau transplantasi *islet* digunakan sebagai terapi alternatif untuk pemberian eksogen insulin (Pagliuca et al., 2014). Namun, prosedur tersebut terkait dengan banyak masalah seperti risiko pembedahan invasif besar bersama dengan efek samping dari terapi immunosupresif (Okere et al., 2016). Cara alternatif khusus untuk menghasilkan Sel  $\beta$  dari sumber endogen harus ditemukan sebagai cara untuk perkembangan pengobatan. Hal ini untuk menghindari terjadinya komplikasi jaringan pencocokan dan prosedur bedah (Pagliuca et al., 2013). Sampai saat ini beberapa restorasi pendekatan telah

dikembangkan untuk menginduksi regenerasi sel  $\beta$  induksi proliferasi sel  $\beta$  yang tersisa, neo-genesis; pembentukan *de novo islet* dari sel progenitor pankreas, dan transdiferensiasi; mengubah non- $\beta$ -sel di dalam pankreas menjadi  $\beta$ -sel. Model induksi ini merupakan yang paling sederhana, langsung dan tidak invasif untuk meningkatkan massa sel  $\beta$  (Márquez-Aguirre et al., 2015).

Streptozotocin (STZ) merupakan senyawa alami. STZ digunakan sebagai antibiotik dan pengobatan kanker. STZ memiliki telah banyak digunakan untuk menginduksi diabetes mellitus pada penelitian eksperimental (Goud et al., 2015). Streptozotocin memicu kerusakan pankreas di sel  $\beta$  akibat zat toksik. Streptozotocin akan masuk dan beredar di sel  $\beta$  melalui GLUT-2 di membrane plasma. GLUT-2 berhubungan dengan organ Hati dan Ginjal yang akan mengalami kerusakan akibat Streptozotocin. Efek dari Streptozotocin, seperti pembengkakan Pankreas dan degenerasi sel  $\beta$  pulau Langerhans, produksi insulin akan terhambat dan menurun sehingga menyebabkan DM (Zulkarnain, 2013). Seseorang dengan keadaan hiperglikemia yang mengalami resistensi insulin akan membuatterganggunya pengangkutan GLUT-4 dari dalam sel ke membrane plasma sehingga menghambat proses regulasi glukosa untuk masuk kedalam sel.

Growth Factor (GFs) merupakan mediator biologis alami yang mengontrol pertumbuhan, diferensiasi, dan berperan dalam proses perbaikan dan regenerasi jaringan (Mani et al., 2014). Pemberian Jangka panjang dosis rendah *Epidermal Growth Factor* (EGF) menginduksi neo-genesis sel  $\beta$  pada hewan model DM dan menginduksi diferensiasi sel ductus menjadi sel  $\beta$ . Penggunaan *Platelet Rich Plasma* (PRP) dapat menghasilkan growth factor (Zhang et al., 2016; Cavallo et

al., 2016). PRP konsentrasi platelet autologous menghasilkan 3-5 kali konsentrasi trombosit di seluruh darah (Knezevic et al., 2016; El-Tahawy et al., 2017). Penelitian penggunaan PRP untuk perbaikan pancreas masih sangat sedikit sehingga perlu dilakukan penelitian injeksi PRP pada tikus komplikasi DM dan dislipidemia.

PRP merupakan metode pengobatan alternatif pilihan yang efektif saat ini dan terus berkembang. Dari tahun ke tahun PRP mengalami perkembangan yang sangat menjanjikan dan aman digunakan, sehingga semakin banyak yang menggunakan metode ini untuk pengobatan.

PRP merupakan suatu produk yang dihasilkan dari darah utuh segar yang mengandung komponen *Red blood cells*, *White blood cells*, *Platelets*, dan *Plasma*. *Plasma* mengandung molekul organik dan anorganik serta ion dimana dalam keadaan yang melimpah berfungsi untuk mentransport zat lain. PRP diperoleh dengan melakukan proses sentrifugasi untuk memperoleh plasma yang kaya platelet. Kadar platelet didalam PRP 20 kali lipat lebih banyak dibandingkan dalam darah serta mengandung lebih banyak dari protein. PRP dapat meningkatkan laju proliferasi karena PRP memiliki molekul bioaktif yang diketahui khasiatnya sebagai faktor pertumbuhan pada jaringan (Martín-Solé et al., 2016; Salem, Helmi and Assaf, 2018; Karina et al, 2019).

Trombosit memberikan banyak faktor pertumbuhan/ *Growth Factors* (GFs) (Sonker et al., 2015). *Platelet Rich Plasma* (PRP) merupakan prosedur berbiaya rendah untuk menghasilkan GFs autologus konsentrasi tinggi (Cavallo et al., 2016).

Terapi PRP merupakan pendekatan yang relatif baru dalam pengobatan regeneratif dan mengundang banyak perhatian selama dua dekade terakhir (Pavlovic et al., 2016). Berdasarkan penelitian El Tahawy et al., (2017), menyimpulkan penggunaan PRP dalam pengobatan tikus Diabetes terhadap respons regenerasi pada organ Pankreas, terbukti bahwasanya PRP dapat merangsang pembentukan lobus yang baru dan memicu perbaikan atau pembentukan pada jaringan, sel ductal, dan sel acinar.

Penelitian El-Tahawy et al. (2017), dimana memberikan bukti regenerasi *diabetic pancreatic islet* sebagai respons terhadap pengobatan PRP. PRP merangsang regenerasi *islet cell* dan menstimulasi induksi sumber lain dari pembentukan sel  $\beta$  sebagai bagian eksokrin pancreas, sel duktal dan asinar. Selain itu, PRP mungkin menempatkan pankreas ke dalam lingkungan yang mirip dengan lingkungan perkembangan pascanatal di mana lobulus baru terbentuk.

PRP telah menjadi bahan subjek dalam berbagai penelitian di bidang kedokteran, tetapi penelitian yang menangani efek injeksi PRP pada hewan model diabetes dan dyslipidemia masih belum banyak. Dan penelitian penggunaan PRP untuk perbaikan pancreas masih sangat sedikit sehingga perlu dilakukan penelitian injeksi PRP pada tikus model DM tipe 2 komplikasi dislipidemia. Berdasarkan penjelasan diatas maka peneliti tertarik untuk melihat pengaruh Terapi PRP pada Tikus Induksi STZ dan Pakan Tinggi Lemak Model Diabetes Mellitus Komplikasi Dislipidemia.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas maka pada penelitian ini, dapat dirumuskan