

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia adalah kondisi ketika kadar glukosa dalam darah berada di atas normal. Hiperglikemia disebabkan karena gangguan pada insulin, diantaranya insulin yang terlalu sedikit diproduksi oleh tubuh ataupun karena resistensi insulin. Insulin diproduksi oleh pankreas. Insulin merupakan hormon yang berfungsi untuk mengubah glukosa di dalam darah menjadi energi ataupun disimpan sebagai cadangan energi oleh tubuh.¹ Hiperglikemia merupakan salah satu ciri dari diabetes melitus (DM). Hiperglikemia akan membuat sel menjadi rentan mengalami nekroptosis, apoptosis, dan nekrosis.² Dalam kurun waktu lama, hiperglikemia bisa mengakibatkan kerusakan organ tubuh dan menimbulkan komplikasi seperti penyakit jantung, kerusakan saraf, kerusakan ginjal, amputasi pada tungkai bawah, dan gangguan pada mata.¹

Menurut *World Health Organization* (WHO), diabetes merupakan salah satu penyakit tidak menular yang mengakibatkan kematian pada rentang usia 30 hingga 69 tahun sesudah penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit respirasi. Sebanyak 1,5 juta penduduk meninggal akibat diabetes melitus.³ Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021, sekitar 537 juta penduduk (10,5%) usia 20 hingga 79 tahun di dunia mengalami DM. Angka ini diprediksi akan meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2030, IDF memprediksi sekitar 643 juta penduduk (11,3%) mengalami DM, dan pada tahun 2045 mencapai angka 783 juta penduduk (12,2%) pada rentang usia yang sama.¹

Indonesia berada pada peringkat ke-lima dari sepuluh negara dengan prevalensi diabetes melitus terbanyak, yaitu 19,5 juta penduduk usia 20 hingga 79 tahun, dan pada tahun 2045 diprediksi menjadi 28,6 juta penduduk.¹ Berdasarkan data Risesdas 2018, sebesar 2% penduduk Indonesia usia diatas 14 tahun menderita DM berdasarkan diagnosis dokter dan 8,5% berdasarkan hasil pemeriksaan darah. Data kasus DM tersebut mengalami peningkatan dibandingkan dengan data tahun 2013. Tahun 2013, kasus DM berdasarkan pemeriksaan dokter hanya sekitar 1,5% dan berdasarkan pemeriksaan darah sekitar 6,9%.⁴ Provinsi

Sumatera Barat memiliki prevalensi DM yang didiagnosis oleh dokter sebesar 1,6% pada usia ≥ 15 tahun berdasarkan data Riskesdas 2018.⁵

Hiperglikemia timbul akibat adanya kerusakan pada sel beta pankreas.¹ Kondisi ini akan memicu terbentuknya stres oksidatif.⁶ Stres oksidatif merupakan keadaan ketika terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan, bisa karena produksi radikal bebas yang berlebihan, antioksidan yang sedikit, ataupun keduanya. Selain dari produksi radikal bebas yang meningkat, stres oksidatif juga bisa terbentuk akibat dari kerusakan jaringan, kematian sel, stres metabolik yang berkelanjutan, dan faktor-faktor seperti hiperglikemia, obesitas, penambahan usia, serta makanan tidak sehat yang dikonsumsi.^{7,8} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa stres oksidatif memiliki peran penting dalam patogenesis dan perkembangan dari diabetes serta komplikasinya.⁹ Komplikasi yang timbul akan memengaruhi organ dan jaringan tubuh seperti mata, kulit, saraf, ginjal, dan sistem vaskular baik berupa makrovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit vaskular perifer, dan stroke), mikrovaskular (neuropati, retinopati, dan nefropati), serta keduanya (kaki diabetes) yang berdampak terhadap kualitas hidup dan berisiko meningkatkan disabilitas dalam kurun waktu lama dan bahkan dapat mengakibatkan kematian.⁹⁻¹¹

Hiperglikemia yang berlangsung lama akan mengakibatkan jumlah radikal bebas semakin banyak di dalam tubuh.⁶ Radikal bebas adalah produk sampingan metabolisme yang memuat satu atau lebih elektron tidak berpasangan yang bersifat reaktif, berumur singkat, dan tidak stabil.^{9,10,12} Radikal bebas ada berbagai macam, diantaranya *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen species* (RNS), dan *reactive chlorine species* (RCS).^{9,10} Hidroksil (OH^\cdot), superoksida (O_2^\cdot), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan asam hidroklorida (HOCl) merupakan contoh dari ROS. Sementara itu, oksida nitrat (NO), nitrogen dioksida (NO_2), dan non radikal peroksinitrit (ONOO^-) merupakan contoh dari RNS.⁹ Radikal bebas paling banyak dihasilkan melalui proses transpor elektron. Proses ini akan menghasilkan anion superoksida dan selanjutnya diubah membentuk hidrogen peroksida yang bisa merusak jaringan, salah satunya pankreas.¹³

Kerusakan akibat radikal bebas dapat dicegah dengan membentuk sistem pertahanan berupa antioksidan.¹⁴ Antioksidan dapat menetralkan tubuh dari radikal

bebas, salah satunya dengan menyeimbangkan ROS. Antioksidan ada 2 jenis, yaitu enzimatis dan non enzimatis. Antioksidan enzimatis misalnya seperti *catalase* (CAT), glutathione peroxidase (GPx), dan superoksida dismutase (SOD). Sedangkan antioksidan non enzimatis contohnya yaitu vitamin, glutathione, dan ikatan ion logam.⁹

Katalase merupakan satu diantara beberapa jenis antioksidan yang akan menetralkan radikal bebas yang terbentuk selama hiperglikemia.⁶ Katalase akan mengubah H₂O₂ menjadi H₂O dan O₂.¹⁵ Enzim ini berperan penting melindungi sel dari kerusakan akibat stres oksidatif dan mencegah terbentuknya radikal bebas.¹⁴ Aktivitas enzim katalase akan meningkat seiring dengan jumlah radikal bebas yang meningkat. Akan tetapi, jika antioksidan ini sudah tidak mampu lagi menetralkan radikal bebas karena jumlahnya yang terus meningkat maka aktivitas enzim ini akan berkurang dan berpotensi menimbulkan kerusakan sel.^{16,17}

Pengobatan dan pengontrolan terhadap penyakit diabetes masih menjadi tantangan hingga saat ini walaupun obat antidiabetik sudah ada. Diabetes tidak bisa sembuh, tetapi hanya bisa dikontrol. Selain dengan obat-obatan antidiabetik, pengontrolan kadar glukosa darah bisa dilakukan dengan penerapan gaya hidup sehat. Tata laksana tersebut diperlukan agar progresivitas dan komplikasi dari penyakit dapat dicegah.¹⁸ Obat antidiabetes hanya berfungsi sebagai pengontrol gula darah, tetapi tidak bisa menyembuhkan penyakit. Selain itu, efek yang ditimbulkan dari pengobatan juga ada seperti hipoglikemia, kenaikan berat badan, muntah, diare, dan infeksi saluran kemih.^{18,19} Oleh karena itu, diperlukan terapi yang lebih aman dan efektif untuk menangani kondisi hiperglikemia. Salah satu yang berpotensi dalam penatalaksanaan kondisi ini adalah *stem cell* karena kemampuannya melakukan regenerasi dan sebagai imunomodulator.^{18,20}

Salah satu jenis *stem cell* yang paling banyak digunakan saat ini yaitu *mesenchymal stem cell* (MSC). MSC dipilih karena kemampuannya dalam memperbaharui diri, berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel atau multipoten, homing atau mencapai tempat terjadinya inflamasi dan kerusakan jaringan, imunomodulator, mengurangi toksisitas, dan antigenisitas yang rendah.^{18,20,21} Risiko terjadinya tumor pada MSC juga minimal.²⁰ Alasan ini juga mendukung

MSC sebagai media terapi gen.²¹ Selain itu, kultur dan ekspansi in vitro mudah dilakukan pada MSC. MSC juga banyak tersedia dan mudah diisolasi dari berbagai jaringan seperti sumsum tulang, jaringan adiposa, tali pusar, plasenta, dan pulpa gigi.^{18,20,21}

Jenis *stem cell* yang digunakan pada penelitian ini ialah *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (MSC-WJ). Wharton's Jelly adalah jaringan ikat mukosa yang menyelubungi arteri dan vena di tali pusar atau dapat juga diartikan sebagai penghubung antara epitel amnion dan pembuluh darah pusar.^{22,23} *Mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (MSC-WJ) memiliki beberapa keuntungan diantaranya mudah dalam melakukan isolasi, banyak ditemukan karena merupakan limbah medis yang dibuang saat kelahiran, tidak invasif, serta tidak ada masalah etik saat digunakan.²¹ Mekanisme kerja dari MSC-WJ terhadap diabetes dikaitkan dengan beberapa sifat biologis antara lain homing, mengatur fungsi imun, menyekresikan molekul bioaktif, berdiferensiasi menjadi berbagai sel, dan sebagai media untuk terapi gen. Hal tersebut membuat MSC-WJ mampu memperbaiki kerusakan dari sel terutama di pankreas sehingga kadar glukosa darah dapat menurun, ROS menurun, dan aktivitas katalase menjadi meningkat.²¹

Mesenchymal Stem Cell telah digunakan baik kepada hewan maupun manusia sebagai percobaan klinis terhadap terapi diabetes.¹⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Hu dkk. tahun 2016 pada 61 pasien usia 18-60 tahun yang didiagnosis diabetes melitus tipe 2 menurut kriteria *American Diabetes Association* (ADA), MSC-WJ yang diberikan melalui infus intravena menunjukkan bahwa pemberian MSC-WJ dapat memperbaiki hiperglikemia, meningkatkan fungsi dari sel *islet*, dan mengurangi komplikasi diabetes. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa tidak ada efek samping yang serius ditemukan selama pemberian MSC-WJ.²⁴ Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk. tahun 2014 kepada 23 pasien usia 18-70 tahun yang didiagnosis diabetes melitus tipe 2 menurut kriteria ADA kemudian diberikan MSC-WJ secara intravena, menyimpulkan bahwa MSC-WJ berpotensi sebagai terapi diabetes karena terdapat penurunan kadar HbA1c. Pada penelitian ini terlihat perbaikan terhadap fungsi sel beta pankreas, inflamasi sistemik, dan regulasi imun.²⁵ *Mesenchymal stem cell* juga berpengaruh terhadap antioksidan yaitu katalase. Penelitian Patrizia Burra dkk. tahun 2012 menjelaskan

bahwa pada tikus yang mengalami *acute liver injury* setelah diberikan CCl₄, terdapat penurunan aktivitas katalase di hepar tikus. Saat tikus tersebut diberikan MSC-WJ aktivitas katalase mengalami peningkatan.²⁶

Penelitian terkait *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus model hiperglikemia belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus model hiperglikemia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan penulis, didapatkan rumusan masalah yaitu bagaimana pengaruh pemberian MSC-WJ terhadap aktivitas katalase pada tikus model hiperglikemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase tikus wistar model hiperglikemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui aktivitas enzim katalase serum pada tikus yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui aktivitas enzim katalase serum pada tikus wistar model hiperglikemia yang diberikan *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly*.
3. Mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus wistar model hiperglikemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini merupakan salah satu sarana dalam berpikir kritis sehingga bisa menambah ilmu dan pemahaman bagi peneliti. Penelitian ini juga bermanfaat sebagai salah satu bentuk penerapan ilmu yang telah didapatkan, menambah wawasan, dan pengalaman.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan informasi terkait dengan hubungan pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase tikus model hiperglikemia yang berpotensi sebagai pengontrol aktivitas gula darah tinggi pada diabetes disamping terapi yang sudah ada sebelumnya.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai tambahan gagasan, referensi dan dasar bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian sejenis atau penelitian lanjutan.

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Memberikan informasi dan menambah wawasan masyarakat mengenai manfaat pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus model hiperglikemia sebagai salah satu potensi terapi diabetes.

