

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif yang hingga kini masih menjadi ancaman serius bagi dunia kesehatan di dunia.¹ Berbagai negara telah mengalami pergeseran pola penyakit yang semula *infectious disease* menjadi penyakit yang sifatnya kronis dan penyakit degeneratif.² Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik dari DM dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan organ lain, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.³ Sebagian besar penyakit ini dikategorikan menjadi dua yaitu DM tipe 1 disebabkan oleh defisiensi sekresi insulin absolut, pada DM tipe ini dapat diketahui melalui pemeriksaan serologis dan penanda genetik dimana terjadi proses autoimun pada pankreas. Pada kategori kedua, DM tipe 2 disebabkan oleh kombinasi resistensi pada kerja insulin dan respon insulin yang kurang adekuat.⁴

World Health Organization (WHO) melaporkan jumlah penderita diabetes meningkat dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014 dan pada tahun 2019, diabetes menempati urutan kesembilan penyebab kematian dengan perkiraan 1,5 juta kematian secara langsung yang mana, lebih dari 95% kasus berasal dari DM tipe 2 yang sebagian besar dapat dicegah dengan merubah gaya hidup yang lebih baik. Sementara itu, perkiraan data *International Diabetes Federation* (IDF), yakni jumlah pasien DM di Indonesia akan terjadi peningkatan semula 19,5 juta di tahun 2021 meningkat dengan total 28,6 juta pada tahun 2045.^{5,6}

Berdasarkan laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan bahwa adanya perbandingan prevalensi DM berdasarkan hasil tes glukosa darah meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018. Angka ini menunjukkan bahwa sekitar 25% penderita diabetes mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes. Selain itu, hasil Riskesdas setelah diagnosis dokter menunjukkan peningkatan 2% pada penduduk berusia ≥ 15 tahun jika dibandingkan

dengan prevalensi DM antara tahun 2013 dan 2018. Berdasarkan diagnosis dokter, pada penduduk usia ≥ 15 tahun di Indonesia, prevalensi DM tertinggi di Provinsi DKI Jakarta sebesar 3,4%, sedangkan di Provinsi Sumatera Barat sebesar 1,6% dan terendah di Provinsi NTT sebesar 0,9%. Selanjutnya berdasarkan laporan Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi penduduk menurut jenis pengobatan diabetes berdasarkan diagnosis dokter memperoleh data bahwa 91% penduduk secara teratur menggunakan obat anti diabetes (OAD) atau insulin dan 9% dari penduduk tidak diobati sesuai petunjuk dokter. Berikut beberapa alasan mengapa penduduk tidak rutin mengonsumsi OAD atau suntik insulin, antara lain tidak tersedia obat di fasilitas kesehatan (2,1%), tidak sanggup membeli obat secara rutin (8,5%), tidak dapat mentolerir efek samping obat (12,6%), sering lupa (18,8%), minum obat herbal (25,3%), tidak rutin berobat ke dokter (30,2%), merasa sudah sembuh dari penyakitnya (50,4%), dan lainnya (18,2%).⁷

Pengendalian kadar glukosa darah penting dilakukan untuk mencegah berbagai macam komplikasi yang dapat ditimbulkan. Hal tersebut memerlukan penanganan secara multidisiplin yang mencakup terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi.⁸ Pengendalian kadar glukosa secara non-farmakologis dapat dilakukan seperti modifikasi gaya hidup dengan memperbaiki pola makan sehari-hari, meningkatkan aktivitas fisik, berolahraga, dan berhenti merokok.⁹ Sedangkan secara farmakologi untuk DM meliputi terapi oral dan injeksi dengan insulin. Terapi oral terdiri dari beberapa golongan, yaitu sulfonilurea, glinid, biguanida, tiazolidindion, inhibitor alpha glucosidase, dan inhibitor DPP-4.¹⁰ Diabetes melitus merupakan penyakit yang hingga kini masih belum tuntas terapinya, hal ini terkait dengan mayoritas pasien dengan DM tipe 2 yang gagal dalam mengontrol glukosa darah karena sifat penyakit yang progresif.¹¹

Perjalanan penyakit diabetes tipe 2 berdasarkan patofisiologinya adalah dimana organ pankreas masih dapat membuat insulin, tetapi kualitas insulin yang buruk, tidak dapat berfungsi dengan baik sebagai kunci untuk memasukkan glukosa ke dalam sel. Akibatnya, kadar glukosa darah meningkat. Pasien biasanya tidak memerlukan tambahan suntik insulin dalam pengobatannya, tetapi mereka memerlukan obat untuk meningkatkan fungsi insulin itu, menurunkan glukosa darah, memperbaiki pengolahan glukosa di hati, dan lain-lain. Kemungkinan lain

terjadinya DM tipe 2 adalah sel-sel tubuh dan otot penderita tidak responsif terhadap insulin atau dikenal sebagai resistensi insulin (*insulin resistance*) sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan akhirnya menumpuk di peredaran darah. Hal ini memaksa pankreas mengkompensasi untuk memproduksi lebih banyak insulin.^{12,13}

Dengan demikian, ketika produksi insulin oleh sel β pankreas tidak adekuat untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada jangka panjang akan terjadi hiperglikemia kronik. Pada tahap akhir dari perjalanan DM tipe 2, sel β pankreas digantikan oleh jaringan amiloid, akibatnya produksi insulin mengalami defisiensi sedemikian rupa, sehingga secara klinis DM tipe 2 seperti menyerupai DM tipe 1 yaitu kekurangan insulin secara absolut. Sama halnya dengan DM tipe 1, DM tipe 2 juga mempunyai nama lain, yaitu *non insulin-dependent diabetes* atau *adult-onset diabetes*. Namun, kedua istilah ini juga kurang tepat karena DM tipe 2 kadang juga membutuhkan pengobatan dengan insulin dan bisa timbul pada usia remaja juga. Keadaan ini umumnya banyak terjadi pada pasien yang gemuk atau mengalami obesitas. Penelitian pada hewan coba juga menunjukkan hal yang sama, sehingga hiperglikemia (kadar glukosa darah meningkat) dapat menjadi parameter teradinya resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas.^{12,13}

Penelitian sebelumnya pada hewan coba dapat menggambarkan hewan coba seperti model diabetes, penelitian tersebut menginduksi hewan coba menggunakan aloksan (zat kimia diabetogenik). Mekanisme aloksan, diketahui bahwa memiliki dua efek patologis: dapat secara selektif menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa melalui penghambatan glukokinase, sensor glukosa sel β , dan menciptakan keadaan diabetes tergantung insulin dengan menginduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) pembentukan menyebabkan nekrosis selektif sel. Sehingga pada akhirnya dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan glukosa darah di atas normal (hiperglikemia).¹⁴ Menurut penelitian Assan and Larger (1993), terjadi tiga fase perubahan glukosa darah pada hewan diabetes aloksan, dimulai dengan hiperglikemia sementara selama 1-4 jam diikuti hiperglikemia sampai 48 jam yang kadang-kadang berat atau bahkan menyebabkan kematian, dan selanjutnya terjadi hiperglikemia permanen.¹⁵

Meskipun pengobatan DM dapat memperbaiki hiperglikemia atau untuk sementara meningkatkan respon insulin pada jaringan target, mereka tidak terlalu efektif dalam memperlambat perkembangan disfungsi sel β . Strategi untuk meningkatkan resistensi insulin perifer dan secara bersamaan mendorong regenerasi sel akan memberikan pilihan pengobatan masa depan untuk pasien DM. Kemajuan terbaru dalam mengidentifikasi *stem cell* atau sel punca dengan potensi untuk berdiferensiasi menjadi sel penghasil insulin dan mendorong regenerasi pankreas memberikan harapan bahwa ide terapeutik ini akan menjadi kenyataan.¹⁶

Saat ini *stem cell* telah menjadi topik utama pembicaraan banyak ilmuwan, ahli medis, bahkan orang awam di seluruh penjuru dunia, dikarenakan *stem cell* dipercaya dapat menjadi solusi dari penyakit degeneratif seperti stroke, alzheimer, DM, aterosklerosis, serta banyak penyakit degeneratif lainnya. Seperti yang telah kita ketahui, hal yang menyebabkan terjadinya penyakit degeneratif adalah kerusakan sel-sel dalam jaringan atau organ yang bersifat *ireversibel*, sehingga obat-obatan yang pada saat ini tersedia, hanya dapat memperlambat atau mencegah terjadinya kerusakan jaringan atau organ yang lebih luas. Satu-satunya jalan yang harus ditempuh tentunya mengganti komponen yang rusak itu dengan komponen baru yang masih berfungsi optimal. Atas dasar pemikiran inilah, para ahli berpikir bahwa *stem cell* adalah tumpuan terapi kedokteran di masa yang akan datang.¹⁷

Terapi *stem cell* merupakan terapi menggunakan sel punca dengan tujuan mampu berdiferensiasi menjadi sel yang diinginkan. Sumber sel punca dapat berasal dari sumsum tulang belakang, darah, plasenta, dan lain sebagainya. Salah satu sumber sel punca yang mudah didapatkan adalah sel punca yang berasal dari *wharton Jelly* atau yang lebih dikenal dengan MSC-WJ. Di antara semua sumber tersebut, yang diisolasi dari plasenta *wharton's jelly*, telah terbukti menyediakan sumber MSC yang bagus dan disarankan untuk menjadi standar emas baru untuk terapi berbasis MSC.¹⁸ Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai uji klinis telah dilakukan selama dekade terakhir untuk menguji kelayakan dan efektivitas terapi MSC-WJ untuk berbagai kondisi penyakit, banyak dari uji klinis ini telah diselesaikan dan benar-benar menunjukkan keamanan dan kemanjuran dari terapi MSC-WJ.¹⁹ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hu, *et al.* (2016) pada 61 pasien berusia antara 18 dan 60 tahun yang didiagnosis DM tipe 2 menurut kriteria

ADA, menunjukkan bahwa pemberian MSC-WJ dapat menurunkan hiperglikemia, meningkatkan fungsi sel β pankreas, dan mengurangi komplikasi DM yang diberikan secara infus intravena. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa tidak ada efek samping serius yang diamati selama pemberian MSC-WJ.²⁰ Pada penelitian lainnya yang dilakukan dalam tahun 2011-2016 menunjukkan penurunan kadar HbA1c setelah terapi MSC-WJ. HbA1c adalah indikator yang berguna untuk kontrol glukosa darah jangka panjang, dan berdasarkan kesimpulan ini, terapi sel dapat berhasil menurunkan kadar glukosa darah.²¹

Selain itu, daya tarik utama tentang MSC ini terletak pada potensinya untuk memberikan efek reparatif pada spektrum cedera jaringan yang sangat luas. Hal ini semakin diperkuat oleh kemudahan isolasi dan *ex vivo* yang besarkapasitas ekspansi, serta menunjukkan aktivitas multipotensi dan imunomodulator.¹⁸ Sejumlah riset memunculkan kesimpulan bahwa MSC berperan sebagai agen pro-angiogenik dan imunomodulator dalam regenerasi sel β pankreas. Salah satu fakta yang mendukung kesimpulan ini adalah kemampuan MSC dalam memproduksi sejumlah sitokin dan faktor pertumbuhan. Ketika berinteraksi dengan lokasi implantasinya dalam jaringan, factor-faktor yang dihasilkan tersebut memiliki efek anti apoptosis, mitogenik, dan angiogenik. Pada riset lain, menyatakan bahwa regenerasi sel β pankreas pasca transplantasi sel, disebabkan oleh transdiferensiasi MSC menjadi sel β pankreas. Hal ini didukung hasil riset lainnya yang dilakukan secara *in vitro*, yang mengungkapkan potensi transdiferensiasi oleh *stem cell* dewasa.¹⁷

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai potensi MSC-WJ sebagai salah satu bentuk perkembangan terapi sel melalui analisis pengaruh *stem cell* terhadap kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi seperti hiperglikemia atau DM. Sebagai salah satu penelitian yang dapat mengurangi permasalahan yang telah penulis paparkan terkait penyakit DM dan juga bentuk dukungan dari salah satu 17 program *Sustainable Development Goals* (SDGs) 2030.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal yang telah diuraikan di atas rumusan masalah penelitian ini adalah apakah ada pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar model hiperglikemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar model hiperglikemia

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar rerata glukosa darah pada tikus wistar setelah diinduksi aloksan.
2. Mengetahui kadar rerata glukosa darah pada tikus wistar model hiperglikemia yang diberikan *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly*.
3. Mengetahui pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar model hiperglikemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Institusi

- a) Data penelitian dapat digunakan sebagai dasar penelitian lanjutan mengenai terapi sel pada penyakit diabetes melitus.
- b) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan berkontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam pengobatan masa depan.

1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberi sumbangan ilmu dan penelitian pendahuluan mengenai pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar model hiperglikemia.

1.4.3 Bagi Peneliti Lain

Bagi peneliti lain, diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi sumber referensi untuk penelitian terkait bidang ini, seperti memahami manfaat terapi *stem cell* dalam mengendalikan kadar glukosa darah pada pasien DM.