

EFEK INDUKSI DIABETES MELLITUS TIPE -1 PADA HISTOPATOLOGI PANCREAS TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)

Maria Margaretha
Program Profesi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
Email: margarethmarya@yahoo.co.id

ABSTRACT

*This study aims to determine induction of type I diabetes mellitus to changes histopathological picture of the pancreas in rats (*Rattusnorvegicus*). The research sample used was a albino rat (*Rattus norvegicus*) as many as 12. Albino rat were randomly divided into 2 groups with each group 6 animals, treatment group as a control that is not induced alloxan (P0), the treatment group induced alloxan with the dose of 50 mg / kg (P1), rats induced by alloxan for 3 days intraperitoneally after it conducted checks of blood sugar by means of glucometers, on day 4 continued therapy (P2), until day 8 do a necropsy to take samples of pancreas then made preparations Histopathological to do microscopic observation. The results of data analysis using the Kruskal Wallis of pancreas are edema with value of $P = 0.011$, $P = 0.011$ acinar necrosis, inflammation and perivascular P value = 0.017 infiltrates P value hemmorage and fat necrosis = 0,172. All P values greater than 0.05 means no differences were found with the data distribution standard normal distributed data. It is concluded that there are some severe lesion in the pancreas with diabetic alloxan induced.*

Keywords: Albino rat, alloxan, Dragon fruit extracts, Histopathologic

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah melebihi ukuran normal, (hiperglikemia) akibat gangguan sekresi insulin atau gangguan kerja dari insulin. Kelainan metabolis yang di sebabkan oleh banyak faktor, dengan simtoma, berupa hiperglisemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, sebagai akibat dari defisiensi sekresi hormon insulin, aktifitas hormon insulin dan defisiensi transporter glukosa (Maulana, 2009).

Diabetes mellitus di klasifikasikan menjadi Diabetes mellitus Tipe I yaitu *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)* adalah diabetes yang terjadi karena berkurangnya insulin dalam sirkulasi darah akibat hilangnya sel beta penghasil insulin pada pulau-pulau langerhans pankreas, sedangkan diabetes mellitus tipe 2 *Non Insulin Dependent Diabetes*

Melittus (NIDDM) merupakan tipe diabetes mellitus dimana insulin yang ada tidak bekerja dengan baik karena reseptor insulin pada sel berkurang atau berubah struktur sehingga hanya sedikit glukosa yang berhasil masuk sel (Darmono, 2007). Diabetes merupakan masalah kesehatan masyarakat karena prevalensinya meningkat 2-3 kali lebih cepat dibandingkan negara maju. Diabetefcs mellitus merupakan kondisi dimana sel-sel langerhans pankreas mengalami kerusakan (nekrosis, vakuolisasi) kerusakan sel tersebut menunjukkan terjadi kerusakan atau degradasi pada sel β langerhans pankreas. Pada kondisi tersebut, limfosit dapat merembes ke langerhans pankreas. Hal itu mengindikasikan bahwa telah terjadi proses autoimun pada sel β Langerhans pankreas tersebut. Autoimun merupakan suatu penyakit yang menyebabkan kerusakan jaringan atau gangguan fungsi fisiologis yang ditimbulkan oleh respon autoimun, selain itu juga terjadi gangguan pada organ limpa yang

merupakan autoimun dalam tubuh (Ganong, 2002).

Pada umumnya hewan yang dapat menderita diabetes adalah hewan peliharaan seperti anjing, kucing, maupun hewan ternak seperti sapi, kambing, babi, domba, kuda. Kasus terjadinya diabetes pada hewan tersebut sudah umum terjadi, hewan peliharaan yang mengidap penyakit diabetes tidak dapat memproduksi insulin yang cukup. Insulin dihasilkan oleh pankreas, dan memungkinkan glukosa dalam darah untuk memasuki sel, sehingga tubuh untuk berfungsi dengan benar, apabila saat tubuh mengalami kekurangan hormon insulin, istilah dalam dunia kedokterannya adalah *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)* atau diabetes mellitus tipe I, insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh sel β pada pulau Langerhans di pankreas. Kerja utama dari hormon ini adalah meningkatkan pengambilan glukosa darah ke dalam jaringan dan disimpan sebagai glikogen atau lipid (Roach, Wiliam, 2003). Insulin merupakan hormon anabolik yang menjaga agar tidak terjadi hiperglikemia sewaktu terjadi proses pemasukan glukosa atau pada saat terlalu banyak makan karena jumlah glukosa dalam darah merangsang sekresi insulin oleh sel β pada pulau Langerhans pankreas. Pembentukan awal insulin terjadi akibat rangsangan glukosa pada ribosom retikulum endoplasmik kemudian menyebabkan translasi dan transkripsi mRNA menjadi proinsulin. Proinsulin bergerak menuju apparatus golgi kemudian diubah menjadi insulin dan C-peptide yang dibungkus dalam granula sitoplasma. Granula – granula insulin tersebut tetap disimpan pada sel beta sampai waktunya dibutuhkan. Keberadaan asam lemak dapat mempengaruhi insulin. Asam lemak memiliki efek menghambat atau merangsang sekresi insulin. Hal tersebut menegaskan bahwa asam lemak memiliki peran penting terhadap homeostasis glukosa dalam mekanisme pelepasan insulin menyatakan bahwa prinsip kerja utama dari insulin pada metabolisme karbohidrat di jaringan yang sensitif terhadap insulin adalah menyelenggarakan proses transportasi glukosa ke dalam membran sel. Pada hati, insulin meningkatkan pengambilan glukosa dengan merangsang enzim-enzim di sel hati yang membantu produksi glikogen dan

lipogenesis serta menghambat enzim-enzim yang mempercepat terjadinya glikogenolisis (Ward, 2003).

Pada penderita diabetes di temukan perubahan pada pankreas berupa piknosis (pengecilan ukuran pankreas), atrofi pada bagian eksokrin, dan atrofi sel sel sekitar pulau langerhans yang mengalami degenerasi (Suryohudoyo, 2005).

Negara Indonesia merupakan negara yang sangat kaya akan pemanfaatan obat-obatan yang berasal dari alam (obat herbal) juga telah banyak terbukti dan teruji kemanjurannya untuk terapi pengobatan terhadap penyakit. Salah satu obat herbal yang bermanfaat adalah ekstrak buah naga (*Hylocereus undatus*), Berdasarkan uraian tersebut diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui manfaat atau efektifitas ekstrak buah naga (*Hylocereus undatus*) untuk terapi diabetes melitus tipe I menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus Norvegicus*) (Feranose, 2010).

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang pemeliharaan tikus, tempat makan dan minum, spuit insulin 1 cc, satu set glukometer, kapas, scalpel, blade, gunting bedah, pot steril, sonde oral, pinset, nampan, potplastik ukuran 50 cc, gelas ukur, batang penganduk, beaker glass, obyek glass, cover glass, mikroskop, glove karet, timbangan digital.

Organ yang diamati dalam penelitian ini adalah pankreas tikus putih (*Rattus Novergicus*) setelah diinduksi aloksan. Tikus putih (*Rattus Novergicus*) yang digunakan sebanyak 12 ekor berjenis kelamin jantan yang di pilih secara acak 6 ekor kemudian dimasukkan ke dalam kandang untuk mendapatkan perlakuan yang berbeda. Adapun kelompok perlakuan terdiri dari 2 kelompok yaitu P0 : sebagai kontrol, P1 : Tikus putih (*Rattus Novergicus*) yang diinduksi aloksan. Pada hari ke 8 akan diambil tikus putih (*Rattus Novergicus*) sebanyak 12 ekor di nekropsi dan diambil organ pankreas untuk pembedahan preparat histopatologi serta pengamatan secara mikroskopis.

Kelompok perlakuan adalah sebagai berikut :

P0 : Sebagai kontrol. Tikus putih (*Rattus Novergicus*) sehat tidak diberi perlakuan.

P1 : Perlakuan dengan pemberian aloksan

Sebelum diberikan perlakuan dilakukan adaptasi pada tikus putih (*Rattus Novergicus*) selama 1 minggu. Tikus putih (*Rattus Novergicus*) sebelum diinduksi dengan aloksan di lakukan tes glukosa darah dengan menggunakan alat glukometer, lalu diinduksikan dengan aloksan 150mg/kg BB, setelah 3 hari dilakukan pemeriksaan darah dengan menggunakan alat glukometer untuk mengetahui kadar glukosa darah yang meningkat, dilanjutkan dengan pemberian ekstrak buah naga (*Hylocereus undatus*) sesuai perlakuan selama 7 hari dan untuk mengetahui proses terjadinya kerusakan pankreas pada tikus putih (*Rattus Novergicus*) dilakukan nekropsi untuk mengambil organ pankreas untuk dilakukan pemeriksaan secara mikroskopik pada hari ke 8 sesuai perlakuan.

Tikus putih (*Rattus Novergicus*) yang digunakan adalah Tikus putih (*Rattus Novergicus*) dengan berat badan 200 mg, adaptasi selama 1 minggu di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma. Setelah diadaptasi maka Tikus putih (*Rattus Novergicus*) akan di induksi buatan yang menyebabkan diabetes mellitus dengan pemberian aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB dan pada hari ke 3 dilakukan pemeriksaan kadar glukosa dalam darah menggunakan alat glukometer, setelah positif diabetes mellitus maka Tikus putih (*Rattus Novergicus*) akan di lakukan terapi sesuai perlakuan masing-masing sampai dengan proses nekropsi untuk mengambil organ pankreas untuk dilakukan pemeriksaan.

Sebelum di berikan perlakuan, tikus putih (*Rattus novergicus*) di adaptasi selama 1 minggu. Tikus putih (*Rattus novergicus*) ditimbang berat badannya 200 mg/ekor, sebelum perlakuan terlebih dahulu di tes kadar gula darah lalu dipuasakan terlebih dahulu 6-12 jam lalu diinduksi dengan aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg berat badan. Pada hari ke 3 tikus putih diambil lalu dilakukan sayatan pada salah satu pembuluh darah dibagian ekor menggunakan scalpel, darahnya di kumpulkan pada strip reagen lalu di ukur menggunakan glukometer. Tingkat glukosa serum dianggap

normal pada tikus putih (*rattus novergicus*) berkisar 50-135 mg / dl. Dalam penelitian ini tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan kadar gula di atas 200 mg /dl merupakan kondisi hiperglikemia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah pengambilan sampel organ hati dan pankreas, kemudian dibuat sediaan histopatologi. Maka dilakukan pembacaan gambaran histopatologi. Seluruh pemeriksaan ini menggunakan mikroskop cahaya biasa merk *Nikon H600L* yang dilengkapi dengan digital camera DS Fi2 300 megapixel dan *soft ware* pengolah gambar *Nikon Image System*. Adapun hasil skoring dari dua belas preparat dari dua belas tikus putih (*Rattus novergicus*) yang di berikan perlakuan berbeda berdasarkan kelompok PO dan P1 dari sampel organ pancreas.

Metode skoring derajat kerusakan hepar dan pankreas pada pemeriksaan ini menurut metode Knodell (2000) dan Klopfleisch (2013) yang telah di modifikasi dimana derajat kerusakan dari setiap sampel ditentukan dengan cara menjumlah seluruh skor dari empat jenis lesi histopatologi seperti pada tabel sehingga dua belas preparat organ hepar dan pankreas tikus putih (*Rattus novergicus*) yang di berikan perlakuan dengan pemberian aloksan.

Tabel 1 Rerata nilai skoring pengamatan Histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus novergicus*)

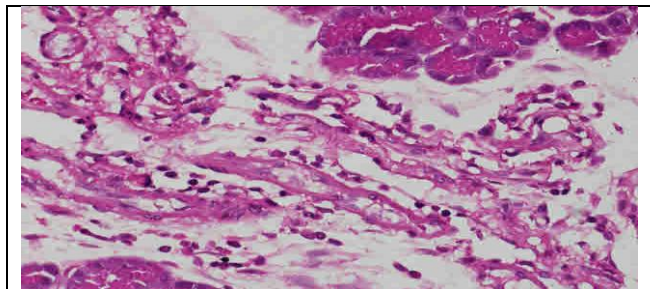
kelompok	SKOR			
	edema	acinar nekrosis	radang	hemoragi
P0	0,75	0,75	1,3	1,3
P1	4	4,75	5	2
Skor total	6,25	7	7,05	4,05

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik yang di tandai dengan

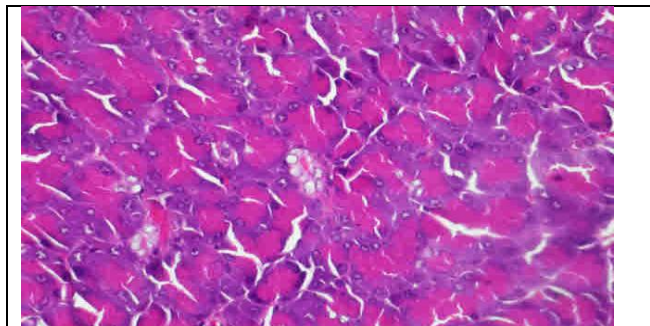
peningkatan kadar glukosa dalam darah yang melebihi ukuran normal (hiperglikemia) akibat gangguan sekresi hormon insulin atau gangguan kerja dari insulin. Dari hasil penelitian yang dilakukan pada kelompok perlakuan P1 dan P2 terdapat perbedaan di mana kelompok P1 dengan perlakuan pemberian aloksan tanpa pemberian ekstrak buah naga (*Hylocereus undatus*) pada rerata skoring gambaran histopat pankreas terjadinya degenerasi, nekrosis, inflamasi, edema, fibrosis, haemoragi serta infiltrasi perivascular lebih tinggi nilai skoringnya di bandingkan perlakuan P2. Sehingga dari rerata skoring masing – masing perlakuan dapat diperbandingkan tingkat ke rusaknya pada organ pankreas. Pada pankreas karena pemberian aloksan pada perlakuan P2 menyebabkan terjadinya kerusakan pada sel beta di pulau langerhans pankreas sehingga tidak dapat memproduksi insulin maka terjadilah peningkatan gula darah, pada pankreas adanya edema, inflamasi dan infiltrasi perivascular sehingga terjadilah penimbunan cairan, kondisi edema secara umum merupakan proses yang kompleks yang melibatkan tekanan osmotik, tekanan darah, permeabilitas kapiler dan kontrol sistem syaraf. Adanya edema juga karena peningkatan atau defisiensi protein darah (hemoragi terlalu lama). Secara mikroskopis pada nekrosis sitoplasma terwarnai lebih gelap dan adanya kerusakan inti sehingga tidak terwarnai. pada nekrosis liquefaktif dan gangrene sel tidak dapat diamati lagi, pada inti terjadi piknosis (pengecilan dan mengkerut) karioksis (pecah), karioreksis (fragmentasi), kariolisis (lisis/hilang) dan kromatolisis (lisis kromatin). Pada saat terjadinya inflamasi perubahan pada sistem sirkulasi darah terjadinya vasokonstriksi atau dilatasi dan peningkatan permeabilitas endothelia. karena inflamasi maka terjadilah respon sel-sel darah, proses eksudasi pada daerah radang untuk membawa nutrisi

dalam proses pertahanan jaringan, melarutkan iritan dan membawa sel-sel penjedalan darah (fibrin) karena gangguan metabolisme maka darah yang membawa nutrisi makanan yang di butuhkan menjadi terhambat sehingga dapat menyebabkan fibrosis karena ketidakmampuan membawa fibrin ke daerah radang. (Solfaine, 2011). Berikut ini gambaran histologi pancreas yang diinduksi aloksan:

Berikut ini gambar 1 dan 2 menunjukkan lesi nekrosis

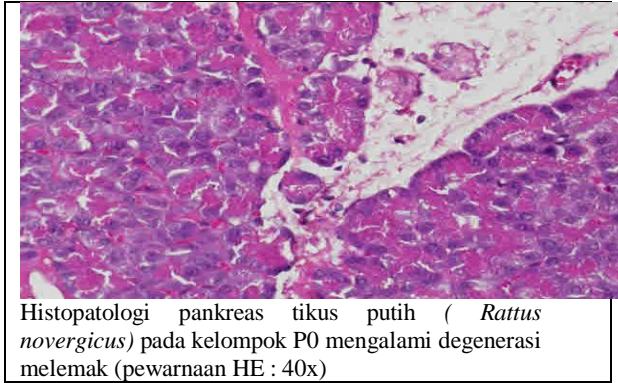


Gambar 1. Histopatologi Pankreas tikus putih (*rattus novergicus*) pada kelompok P1 perlakuan pemberian aloksan mengalami fat nekrosis (pewarnaan HE : 40x)



Gambar 2. Histopatologi Pankreas tikus putih (*rattus novergicus*) pada kelompok P2 perlakuan pemberian aloksan dengan ekstrak buah naga mengalami nekrosis (pewarnaan HE : 40x)

Berikut ini gambar 3 lesi degenerasi



Pada P1 dari kelompok perlakuan tikus putih yang di berikan dari hasil pengamatan preparat histopatologi pankreas terjadinya nekrosis yang tinggi pada >50% dari seluruh LP, inflamasi dan infiltrasi perivaskular >2/3 total area segitiga kiernan's. Pada perlakuan P2 yaitu tikus putih yang di berikan aloksan lalu di terapi dengan ekstrak buah naga pada gambaran preparat histopatologi pankreas masih terlihat terjadinya nekrosis >50% dari seluruh. Tumbuhan obat terbukti merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat anti diabetes mellitus karena diantara tumbuhan obat memiliki senyawa yang berkhasiat sebagai anti diabetes melitus (Suharmiati, 2003). Salah satu tanaman yang digunakan sebagai tanaman obat yaitu tanaman jenis kaktus. Salah satu jenis kaktus yang kini dikenal di Indonesia adalah buah naga (*Hylocereus undatus*). Sekarang ini permintaan akan buah naga hasil dari tanaman budidaya baru ini semakin meningkat di pasaran karena memiliki rasa yang enak dan berkhasiat sebagai bahan baku obat herbal. Adapun jenis buah naga yang dibudidayakan ada empat yaitu buah naga berdaging putih (*Hylocereus undatus*), buah naga berdaging merah (*Hylocereus polyrhizus*), buah naga berdaging super merah (*Hylocereus costaricensis*), ekstrak etanol buah naga daging putih (*Hylocereus undatus*) dan pengaruhnya terhadap

penurunan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan (Winarsih, 2007).

Buah naga membantu menyembuhkan penyakit kanker, kandungan vitamin kompleksnya, sudah direkomendasikan oleh dokter sebagai buah terapi penyembuhan kanker, mempercantik penampilan dengan kandungan vitamin C yang tinggi, buah naga membantu menjaga kesehatan kulit, bahkan buah dan kulitnya mencegah penyakit osteoporosis atau pengapuran tulang, karena buah naga merah mengandung banyak kalsium organik, mengandung vitamin B3 yang berfungsi untuk menurunkan kadar kolesterol dan untuk menyembuhkan penyakit batuk dan asma hingga dapat mengatasi tekanan darah tinggi, merawat kesehatan mata, karena beta-Karoten yang terkandung dalam buah naga bermanfaat untuk menjaga kesehatan mata. Buah naga mengandung glikosida yang membantu metabolisme karbohidrat dan flavonoid untuk memecah glukosa didalam darah (Utami, 2008).

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian simpulkan :

1. Pemberian aloksan yang merangsang pankreas dalam sekresi insulin menimbulkan tingkat kerusakan lebih pada pankreas.
2. Lesi pancreas dengan induksi diabetes mellitus tipe 1 berupa nekrosis, inflamasi dan degenerasi.

DAFTAR PUSTAKA

Abeela, M. A., Ismail, B. Z., Alzaben, K. R. 2009. Induction Of Diabetes Mellitus in Rats Using Intraperitoneal streptozotocin, Aloksa A Comparison between 2 Strain of

- Rats .European Journal of Scientific Reseach . 32 (3) : 398-402.
- Agung, E. N. 2006. Jurnal Hewan percobaan diabetes mellitus Patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. 20 juli 2009.
- Anderson, S. 2000. Pathophysiology Clinical Concept Of Disease Processes. Associate Profesor College of Nursing University of Teneessee at Memphis.
- Corwin, E. J. 2009. Pankreas dan Diabetes Melitus. Buku Saku Patofisiologi. Edisi 3. Jakarta
- Feranose, P. 2010. Pengaruh Pemberian Buah Naga Merah (H. Polyrrhisus) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Yang Diinduksi Aloksan. Jakarta
- Ganong, W. F. 2002. Fungsi Endokrin Pankreas dan Pengaturan Metabolisme Karbohidrat. Edisi 20. Jakarta
- Hanafiah, K. A. 2006. Rancangan percobaan, teori, dan aplikasi. Rajawali Press. Jakarta
- Hussain, A. N. 2006. Diabetes mellitus, type 1. <http://med.javeriana.edu.co/pediatria/revis/eMedicine> - Diabetes Mellitus, Type 1. 28 Juli 2009.
- Kristanto, D. (2008) Buah naga. Penebar Swadaya. Jakarta
- Karam JH. (2001). Hormon Pankreas dan Obat-obat Antidiabetes. Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi 8. Jakarta : EGC. Hal : 67
- Maulana, M. (2009). Mengenal Diabetes
- Rizmahardian, A.K. 2008. Kaitan antara Metabolisme Karbohidrat dan Diabetes Mellitus, Fakultas MIPA, Universitas Pontianak
- Gustaviani, R. 2006. Diagnosis dan klasifikasi diabetes mellitus edisi 4 jilid 3. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UI. h. 1879-81. Jakarta.
- Suharmiati. 2003. Pengujian Bioaktivitas Anti Dabetes Melitus Tumbuhan Obat. Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan. Pusat Penelitian dan Pengembangan Pelayanan dan Teknologi Kesehatan. Departemen Kesehatan RI. Surabaya
- Suyono, S. 2007. Diabetes mellitus di Indonesia. Edisi IV. Jilid III. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta :1852 6.
- Soegondo, S. 2005. Diagnosis dan Kalsifikasi Diabetes Mellitus Terkini Jaka rta.
- Soegondo, S. 2006. Farmakoterapi pada Pengendalian Glikemia Diabetes Mellitus Tipe I. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Solfaine, R. 2011. Pengantar Patologi Veteriner . Yogyakarta.
- Handoko, T., Suharto, B. 2005. Insulin, glukagon dan anti diabetik oral. Jakarta
- Tjokroprawiro, A. 2000. Diabetes Mellitus, Klasifikasi,Diagnosis dan Terapi. Edisi ke-3. Gramedia Pustaka Utama Jakarta
- Winarsih, S. (2007). Mengenal dan Membudidayakan Buah Naga. CV Aneka Semarang
- Utami, P. 2008. *Tanaman obat untuk mengatasi diabetes mellitus* Agromedia Pustaka, Jakarta .
- Weyer, C. 2000. *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type I diabetes development.*
- Yuriska, F., Aninditha. 2009. Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar . (Skripsi) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang.