

SKRIPSI

**HUBUNGAN JUMLAH SEL MAKROFAG ORGAN HATI
TIKUS (*RATTUS
NORVEGICUS WISTAR*) YANG DIINDUKSIKAN DIABETES**



**OLEH:
RIZKA DIANA FITRI SARI
NIM: 1913353039**

**PRODI SARJANA TERAPAN TEKNOLOGI LABORATORIUM
MEDIS FAKULTAS ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS PERINTIS
INDONESIA
PADANG 2023**



a).Tempat/tgl: Padang, 03-01-2001; b).Nama Orang Tua: (Ayah) Jasra (Ibu) Fatmariyawartini; c).Program Studi: D IV Analis Kesehatan/TLM; d).Fakultas Ilmu Kesehatan; e).No NIM: 1913353039; f).Tgl Lulus: 2023; g).Predikat lulus: ; Pujian h).IPK: ; 3,55 i).Lama Studi: 4 Tahun; j). Alamat: Komp. Polri bunga tanjung indah

**HUBUNGAN JUMLAH SEL MAKROFAG ORGAN HATI TIKUS
(RATTUS NORVEGICUS WISTAR) YANG DIINDUKSIKAN DIABETES
SKRIPSI**

Oleh: Rizka Diana Fitri Sari

Pembimbing: Renowati, Amd.Ak., S.SiT., M.Biomed (Imun)¹⁾ Ali Asmul, M.Pd⁽²⁾

ABSTRAK

Penyakit diabetes melitus merupakan masalah kesehatan manusia yang luar biasa banyak terjadi diseluruh dunia. Hiperglikemia merupakan penyebab utama pada diabetes melitus tidak terkontrol atau melebihi batas normal dan dapat menimbulkan komplikasi. Makrofag merupakan sel kekebalan yang memainkan peran penting melalui semua tahap pathogenesis dan dapat memfagositosis benda – benda asing yang masuk kedalam tubuh pada saat terjadinya proses inflamasi, makrofag menjalankan fungsi sebagai antigen presentation, fagositosis, dan immunomodulasi melalui produksi sitokin. Tujuan penelitian ini adalah menentukan adanya hubungan jumlah sel Makrofag organ hati tikus (*rattus norvegicus wistar*) diinduksikan diabetes. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan desain penelitian post test design only rancangan pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia. Pemeriksaan sel Makrofag di lakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Kadar gula darah tikus kontrol 103.33 ± 17.952 SD, dan kadar gula darah pada tikus (*rattus norvegicus wistar*) yang diinduksikan diabetes meningkat menjadi 552.00 ± 73.376 SD. Hasil penelitian didapatkan rata-rata jumlah kadar glukosa darah pada tikus (*rattus norvegicus wistar*) 552.00 mg/dL dan rata-rata jumlah peningkatan makrofag pada organ hati tikus (*rattus norvegicus wistar*) $14,433\%$. Didapatkan hasil adanya hubungan bermakna jumlah sel makrofag pada organ hati tikus (*rattus norvegicus wistar*) diinduksikan diabetes. Berdasarkan nilai p value $0,002$ yang berarti mempunyai hubungan antara kedua variabel diatas.

Kata kunci : Kadar Glukosa Darah, Jumlah Makrofag

Skrripsi ini telah dipertahankan di depan sidang penguji dan dinyatakan lulus pada Agustus 2023 Abstrak telah disetujui oleh penguji.

Rizka Diana F.S.	Renowati, Amd.Ak., S.SiT., M.Biomed	Ali Asmul, M.Pd	Putra Rahmadesa Utami, A,Md.AK, S.SI, M.Biomed

Mengetahui

Ketua Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis

Dr.Apt. Dwi Yudianta Shinta M.Si
NIDN : 1016017602

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit diabetes melitus merupakan masalah kesehatan manusia yang luar biasa banyak terjadi diseluruh dunia. Menurut International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2021 mencatat 537 juta orang dewasa (umur 20 – 79 tahun) atau 1 dari 10 orang hidup berdampingan dengan diabetes diseluruh dunia. Di Indonesia hampir seluruh provinsinya mengalami peningkatan pada kasus diabetes mellitus. Menurut data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat (2018), jumlah kasus diabetes melitus yang ada di Sumatera Barat berjumlah 44.280 kasus, dengan kasus tertinggi yang berada di Padang dengan 12.231 kasus. Sumatera Barat memiliki prevelensi diabetes melitus sebanyak 1,6% pada 2018, dan Sumatera Barat berada di peringkat ke 21 dari 34 provinsi yang ada di Indonesia (Kementrian Kesehatan,2018).

Hiperglikemia merupakan penyebab utama pada diabetes melitus tidak terkontrol atau melebihi batas normal dan pada jangka waktu yang lama dapat menyerang kulit sampai jantung dan menimbulkan komplikasi serta terjadinya disfungsi respon imun yang gagal dalam mengendalikan penyebaran pathogen yang menyerang pada diabetes mellitus sehingga lebih rentan terhadap infeksi. Sistem imun non spesifik yang membentuk pertahanan pertama terhadap serangan mikroorganisme yang dapat membahayakan tubuh ialah monosit (Ardiny dkk,2014: Budi dkk,2020). Monosit bermigrasi ke berbagai jaringan untuk berdiferensiasi sebagai makrofag (Bratawijaya, 2014).

Makrofag merupakan salah satu dari tiga jenis sel fagositik dari sistem kekebalan yang tersebar luas di jaringan tubuh manusia. Sel – sel ini memainkan peran penting dalam imunitas bawaan adaptif dan dikenal sebagai bentuk dewasa dari sel monosit. Sel monosit yang beredar di aliran darah, dan secara konstan berdiferensiasi menjadi makrofag. Sel makrofag ini menetap di jaringan (histiosit). Makrofag akan lebih aktif dalam fagositosis daripada monosit dan memiliki lebih banyak butiran yang mengandung enzim hidrolitik (Abbas AK dkk, 2013).

Makrofag merupakan sel kekebalan yang memainkan peran penting melalui semua tahap pathogenesis (Moor KJ dkk, 2013) dan dapat memfagositosis benda – benda asing yang masuk ke dalam tubuh (Tethool dan Sambodo, 2015). Pada saat terjadinya proses inflamasi, makrofag menjalankan fungsi sebagai antigen presentation, fagositosis, dan immunomodulasi melalui produksi sitokin (Handajani dkk, 2015).

Menurut teori sel makrofag berada diseluruh jaringan tubuh salah satunya berada di organ hati yang dinamai dengan sel *kupffer* Bratawijaya (2014) dan Medatama Refina (2021) menemukan adanya sel makrofag organ hati tikus putih jantan (*Rattus norvegicus wistar*), sel ini disebut dengan sel *kupffer* yang terletak di sinusoid hati mereka menghancurkan mikroba dari vena portal untuk mempertahankan homeostasis hati (Jenne CN, 2013) dan makrofag juga menyebar ke komponen selular dan aselular darah melalui filopodia yang meluas ke lumen pembuluh darah, berinteraksi dengan sel β , menangkap insulin dan menyajikan ke sel T CD+4 autoreaktif, yang penting untuk respon imun (Carrero dkk, 2017).

Berdasarkan uraian diatas dan rasa keingintahuan peneliti, maka perlu adanya suatu studi “Hubungan Sel Makrofag Pada Organ Hati Tikus (*Rattus Norvgicus Wistar*) Diinduksikan Diabetes” penelitian ini menggunakan hewan uji coba sebagai subjek yang diinduksikan diabetes.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan sel makrofag organ hati tikus (*rattus norvegicuswistar*) diinduksikan diabetes.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah menentukan adanya hubungan sel makrofag organ hati tikus (*rattus norvegicus wistar*) diinduksikan diabetes.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui sel makrofag pada organ hati tikus (*rattus norvegicuswistar*) sebelum diinduksi diabetes.
2. Mengetahui sel makrofag pada organ hati tikus (*rattus norvegicuswistar*) sesudah diinduksi diabetes dosis 150 mg/kg berat badan.
3. Mengetahui hubungan sel makrofag pada organ hati tikus (*rattus norvegicuswistar*) diinduksikan diabetesdosis 150 mg/kg berat badan.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan peneliti tentang hubungan sel makrofag pada organ hati tikus(*rattus norvegicus wistar*) diinduksikan diabetes.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Bisa memberikan edukasi dan informasi kepada masyarakat tentang bagaimana sel makrofag di organ hati pada sistem pertahanan tubuh kita ketika seseorang menderita penyakit diabetes mellitus.

1.4.3 Bagi institusi pendidikan Universitas Perintis Indonesia

Sebagai rujukan untuk mahasiswa dari penelitian berikutnya untuk melakukan penelitian dengan topik yang sama.

BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian dengan menggunakan metode *eksperimental laboratory* yang berlangsung selama 1 bulan dari bulan Juni - Juli 2023 di laboratorium Farmasi Universitas Perintis Indonesia untuk dilakukannya perawatan, perlakuan induksi diabetes melitus dan pemeriksaan gula darah puasa pada tikus (*rattus norvegicus wistar*) dan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dilakukannya pembedahan dan pemeriksaan histologi jaringan organ hati tikus (*rattus norvegicus wistar*). Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus (*rattus norvegicus wistar*) sebanyak 14 ekor yang diambil didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi.

Sampel tikus dibagi dalam dua kelompok untuk dilakukan perlakuan selama 14 hari, yaitu kelompok tikus yang hanya diberikan pakan standar sebagai kontrol, kelompok tikus yang diinduksikan diabetes berupa aloksan dengan dosis 150 mg/kg berat badan. Data penelitian didapatkan glukosa darah pada tikus yang diinduksikan diabetes terjadi peningkatan yaitu dengan rata – rata 552.00 ± 73.376 SD mg/dl Menurut ADA, (2004) batas nilai normal glukosa darah puasa (*Whole Blood*) adalah < 126 mg/dl.

Diabetes Melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia, perubahan metabolisme lipid, karbohidrat dan protein. Pada diabetes melitus seringkali terjadi perubahan progresif pankreas berupa kerusakan sel beta sehingga menyebabkan kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia). Kerusakan sel beta pankreas dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya faktor genetik, infeksi oleh virus, zat diabetogenik dan radikal bebas Dwi Hadi, (2012).

Dilakukan injeksi peritoneal aloksan pada hewan uji ditunjukkan untuk meningkatkan kadar glukosa darah tikus (*rattus norvegicus wistar*). Setelah 24 – 48 jam atau tiga hari setelah dilakukan injeksi, dilakukan pengecekan kadar glukosa darah dan hasil pengecekan menunjukkan adanya peningkatan yang membuktikan tikus telah mengalami diabetes

melitus. Selanjutnya setelah 14 hari yang dimana glukosa darah tikus semakin meningkat dilakukan pembedahan pada hewan coba.

Secara umum, aktivitas aloksan dapat menyebabkan disposisi lemak dihati, otot dan pankreas (Yin *et al.*, 2004) yang dapat mengakibatkan terjadinya kondisi hiperglikemia. Perlemakan pankreas, sebagai tanda awal terjadinya resistensi insulin (Kim *et al.*, 2008) mengakibatkan terjadinya inflamasi melalui aktivitas beberapa sitokin. Insulinitis, yaitu inflamasi karena infiltrasi limfosit ke sel pankreas, merupakan respon tubuh terhadap stres metabolik, akibat lanjutnya insulinitis adalah kematian sel (nekrosis), yang tampak dengan terjadinya perubahan pada inti sel. Terjadi nekrosis sel karena mekanisme sitotoksik aloksan terhadap sel beta, melalui pembentukan *reactive oxygen species*(ROS) dapat merusak membra sel Dwi Hadi, (2012).

Diabetes melitus juga berhubungan dengan berbagai kelainan hati yaitu, deposisi glikogen yang tidak normal, hati berlemak non alcohol (NAFLD), fibrosis, sirosis, karsinoma hepatoselular (HCC), peningkatan enzim hati yang tidak normal, penyakit hati akut dan virus hepatitis. Penumpukan lemak yang berlebih pada hati dapat memperburuk resistensi insulin dan menyebabkan disfungsi metabolisme yang parah. Perlemakan hati dan hiperglikemia dapat menghancurkan hepatosit dan berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas pada penderita diabetes melitus (Levinthal GN, 1999)

Setelah dilakukannya pembedahan lalu dilanjutkan dengan pemeriksaan histokimia dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE). Penilaian histologis efek induksi diabetes yang berupa reagen aloksan terhadap sel makrofag hewan coba memperlihatkan perbedaan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Pada kelompok kontrol tampak sel hepatosit tersusun teratur dengan diantaranya terdapat sinusoid, sel makrofag tersebar diantara sinusoid, dan disekitar vena sentralis serta area porta, dengan sebaran rendah.

Pada hewan dengan induksi diabetes tampak peningkatan jumlah sel makrofag pada jaringan hati. Sel makrofag membentuk kelompokan terutama di sekitar vena sentralis dan area porta. Peningkatan jumlah makrofag menandakan adanya proses inflamasi pada jaringan hepar setelah diinduksikan diabetes melitus.

Menurut penelitian sebelumnya Medatama R, (2021) Fagositosis merupakan suatu proses atau cara untuk memakan patogen atau benda asing yang dilakukan dimana setelah patogen atau benda asing melekat pada permukaan makrofag, maka makrofag membentuk sitoplasma dan melekat ke dalam, membungkus patogen atau benda asing tersebut. Tonjolan sitoplasma yang saling bertemu itu akan saling melebur sehingga benda asing akan tertangkap di dalam sebuah vakuol fagostik intrasel. Lisozom yang merupakan suatu sistem pencernaan intrasel dengan kemampuan memecah materi yang berasal dari luar dan dalam, jadi lisozom akan menyatu dengan vakuol dengan begitu akan memusnahkan patogen dan benda asing tersebut.

Hasil pemeriksaan pada uji chi square yang telah dikerjakan didapatkan hasil nilai pvalue 0,002 ($< 0,005$), ini menunjukkan bahwa dalam penelitian ini adanya hubungan jumlah sel makrofag pada organ hati tikus (*rattus norvegicus wistar*) diinduksikan diabetes. Menurut Kresno, (1996). Aktivasi makrofag merupakan fenomena yang kompleks. Makrofag yang teraktivasi menunjukkan kemampuan yang meningkat untuk membunuh beberapa jenis mikroorganisme, makrofag yang teraktivasi merupakan kemampuan secara morfologis, metabolisme, dan fungsional dalam penyalpan agen infeksi didalam tubuh. Dikarenakan benda asing yang masuk ketubuh meningkat maka makrofag yang menuju ke tempat infeksi menjadi meningkat dan daya fagositosisnya terhadap fagositosis benda asing yang masuk ketubuh meningkat. Tetapi peningkatan kemampuan membunuh ini tidak berlaku bagi sel sasaran lain. Sebagai contoh, kemampuan makrofag untuk membunuh *Listeria* meningkat tanpa peningkatan kemampuan untuk membunuh sel tumor atau *mycobacteria*.

Makrofag diaktifkan oleh berbagai rangsangan, dapat menangkap, memakan dan mencerna antigen eksogen, seluruh mikroorganisme, partikel tidak larut dan bahan endogen seperti sel penjamu yang cedera atau mati. Makrofag dapat hidup lama, mempunyai beberapa granula dan melepas berbagai bahan, antara lain lisozim, komplemen, interferon dan sitokin yang semuanya memberikan kontribusi dalam pertahanan nonspesifik dan spesifik. Makrofag tersebut bukan bentuk stadium akhir karena sel itu masih dapat membelah diri membentuk protein dan dapat bertahan berbulan – bulan (Baratawidjaja, 2014).

Dalam penelitian ini tampak terjadi peningkatan makrofag pada jaringan hati, namun tidak dapat diketahui pasti mekanisme timbulnya peningkatan makrofag ini, apakah akibat proses langsung, ataukah efek tidak langsung.