

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN SEL NEUTROFIL ORGAN HATI TIKUS  
*RATTUS NORVEGICUS* DIINDUKSIKAN  
DIABETES**



**Oleh :**

**SONIA MARTA**

**NIM : 1913353048**

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

# HUBUNGAN SEL NEUTROFIL ORGAN HATI TIKUS

## (*RATTUS NORVEGICUS WISTAR*) DIINDUKSIKAN

### DIABETES

#### SKRIPSI

Oleh: Sonia Marta

Pembimbing: Renowati, Amd.Ak., SiT.,M.Biomed (Imun)<sup>1)</sup> Ali Asmul, M.Pd<sup>(2)</sup>

#### Abstrak

Hiperglikemia pada diabetes kronis menyebabkan kerusakan pada organ hati akibat adanya komplikasi sehingga memicu peningkatan neutrofil dan menimbulkan kerusakan endotel dipembuluh. Tujuan penelitian ini adalah menentukan adanya hubungan jumlah sel neutrofil organ hati tikus (*rattus novergicus wistar*) diinduksikan diabetes. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan desain penelitian post test design only rancangan. Sampel yang digunakan adalah organ hati tikus *rattus novergicus wistar* dengan jumlah sampel yang digunakan sebanyak 12. Pemeriksaan yang dilakukan adalah kadar glukosa menggunakan sampel darah metode glukosa oksidase dan hitung jumlah sel neutrofil secara histologi dengan metode HE. Analisa data menggunakan uji korelasi spearman. Hasil penelitian didapatkan rata-rata kadar glukosa darah tikus yang tidak diinduksikan diabetes 103,33 mg/dL $\pm$ 17,952 SD dan diinduksikan diabetes 552,00 mg/dL $\pm$ 73,376 SD. Jumlah sel netrofil yang tidak diinduksikan diabetes 3.933 $\pm$ 0,7866 SD dan diinduksikan diabetes 10,167 $\pm$ 0,7866 SD. Adanya hubungan bermakna secara signifikan hitung jumlah sel neutrofil pada hati tikus *Rattus Norvegicus Wistar* diinduksikan diabetes mellitus. Pada penelitian ini diperoleh hasil  $p=0,004$  ( $p<0,005$ ), kesimpulan penelitian ini adalah jumlah sel neutrofil lebih tinggi pada organ hati *Rattus Norvegicus Wistar* yang diinduksikan DM.

**Kata kunci : Diabetes, Organ Hati, Neutrofil, Hematoxicillin Eosin (HE).**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes melitus adalah penyakit kronik yang terjadi, baik akibat pankreas tidak memproduksi insulin yang cukup maupun tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Insulin merupakan hormon yang dibutuhkan untuk mengatur kadar glukosa dalam darah (Sanjaya Santoso, Banundari Rachmawati, 2018). Prevalensi diabetes mellitus didunia pada tahun 2015 terdapt 415 juta jiwa diprediksi akan meningkat sebanyak 642 juta jiwa ditahun 2040 pada kelompok usia 20-79 tahun, Indonesia menempati urutan ketujuh sebesar 10 juta jiwa di beberapa negara bagian didunia dengan penyandang diabetes mellitus terbesar yaitu Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia dan Mexico dan diprediksi akan meningkat menjadi urutan keenam sebesar 16,2 juta jiwa pada tahun 2040 (Mursidah Dewi, Yellyanda, 2022).

Hiperglikemia pada diabetes diduga menyebabkan disfungsi respon imun, yang gagal mengendalikan penyebaran patogen yang menyerang subyek diabetes. Oleh karena itu, subjek diabetes diketahui lebih rentan terhadap infeksi. Semua studi ini mengungkapkan bahwa hiperglikemia menyebabkan disfungsi neutrophil (Afiat Berbudi, Nofri Rahmadika, Adi Imam Tjahjadi, 2019)

Neutrofil adalah sel kekebalan tubuh bawaan yang sangat diperlukan dalam mempertahankan tubuh melawan patogen yang menyerang. Neutrofil bermigrasi dari lumen pembuluh darah, melintasi penghalang sel endotel untuk mencapai tempat infeksi. Neutrofil melepaskan sejumlah enzim dan produk reaktif seperti oksidan menghilangkan patogen. Jika produk yang dikeluarkan oleh neutrofil tidak cepat dinetralkan, mereka menyebabkan kerusakan yang tidak diinginkan pada sel endotel dan jaringan sekitarnya. Disfungsi endotel dapat diakibatkan atau berkontribusi pada beberapa proses penyakit yang terjadi seperti

diabetes mellitus, hiperkolesterolemia, dan hipertensi (J. Vidya Sarma dan Peter A. Ward, 2014).

Neutrofil bertindak sebagai sel garis pertahanan pertama dan pengurangan aktivitas fungsionalnya yang berkontribusi dalam respon inflamasi terhadap infeksi pada pasien diabetes melitus (TC Alba-Loureiro et al., 2007). Pada proses inflamasi akut, neutrofil akan diaktivasi terlebih dahulu karena konsentrasinya yang lebih tinggi dalam darah dibanding mononuklear. Transisi aktivasi dari neutrofil ke limfosit juga diikuti dengan proses apoptosis dan fagositosis neutrofil karena neutrofil yang terlalu tinggi akan bersifat toxic bagi jaringan sekitar dan menginduksi inflamasi (S. Santoso, 2018).

Menurut Etuk (2010) pemberian aloksan sebagai diabetes mellitus eksperimental pada hewan coba dengan dosis yang lebih tinggi dari yang diperlukan akan menyebabkan kerusakan jaringan lain selain pankreas, terutama pada jaringan ginjal dan hati. Hati merupakan salah satu organ penting dalam tubuh dan memiliki peranan sentral dalam metabolisme bahan-bahan serta zat-zat yang bersifat racun/toksik dalam tubuh. Hal ini menyebabkan hati menjadi organ yang rentan terinfeksi oleh agen penyakit maupun oleh gangguan sistem metabolik. Indikasi gangguan dapat dilihat pada perubahan struktur histologi hati .Salah satu penyakit yang mengakibatkan kelainan dan gangguan pada hati sehingga akan mampu mengubah struktur gambaran hati ialah Diabetes Mellitus (Patrisius Yanuaris Lada Salasa, Ni Luh Eka Setiasih, 2015).

Pada penelitian sebelumnya, yang dilakukan oleh Harun (2022), Menunjukkan hubungan antara penyakit diabetes memiliki jumlah sel neutrofil yang tinggi. Hal tersebut berkaitan dengan efek negatif dari neutrofil yang menyebabkan kerusakan endotel, ruptur plak dan kejadian koroner akut. Jumlah neutrofil yang tinggi diatas normal pada penderita diabetes mellitus dapat menyebabkan inflamasi. Selain itu, juga telah dilakukan penelitian

oleh TC alba (2007), studi eksperimental pada tikus dan tikus diabetes jelas menunjukkan kerusakan yang konsisten dari kemotaktik neutrofil, aktivitas fagosit dan mikrobisida.

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu adanya suatu studi dengan melihat Hubungan Sel Neutrofil Organ Hati Terhadap Sistem Imun Pada Diabetes Mellitus, oleh karena itu peneliti menggunakan hewan coba tikus *rattus norvegicus* yang diinduksikan DM untuk melihat sistem imun (jumlah neutrofil) dengan pemberian aloksan dosis 150 mg/kg berat badan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, apakah ada hubungan sel neutrofil organ hati tikus *rattus norvegicus* diinduksikan diabetes?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan penelitian ini adalah menentukan adanya hubungan jumlah sel neutrofil organ hati tikus (*rattus novergicus wistar*) diinduksikan diabetes.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui kadar glukosa darah sebelum dan sesudah diinduksikan diabetes.
2. Untuk mengetahui jumlah sel neutrofil organ hati tikus *rattus norvegicus* diinduksikan diabetes
3. Untuk mengetahui hubungan jumlah sel neutrofil organ hati tikus *rattus norvegicus* sebelum dan sesudah diabetes

## **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Menambah pengetahuan tentang pemeriksaan neutrofil pada penyakit diabetes mellitus.

#### **1.4.2 Bagi Masyarakat**

Bisa memberikan informasi kepada masyarakat banyak tentang neutrofil organ hati dan sistem pertahanan tubuh ketika terkena 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 ini menggunakan metode eksperimental laboratory berlangsung pada bulan Januari 2023 – Agustus 2023 dilakukan pemberian aloksan, pemeriksaan glukosa darah dan pembedahan tikus di Laboratorium Perintis Indonesia dan pemeriksaan jumlah neutrofil dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Universitas Andalas Padang. Subjek yang diinginkan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan *Rattus Norvegicus Wistar*. Sebanyak 12 ekor yang diambil dari kriteria inklusi dan eksklusi yang telah dibuat oleh peneliti berdasarkan ciri-ciri dan populasi yang sudah diketahui. Kemudian dilanjutkan dengan pengolahan data statistik dengan uji kolerasi.

Hasil penelitian membuktikan kadar glukosa yang diinduksi diabetes pada tikus *Rattus Norvegicus Wistar* batas normal rata-rata  $103.33 \text{ mg/dL} \pm 17.952 \text{ SD}$  Sedangkan pada hasil glukosa darah pada tikus yang diinduksikan diabetes terjadi peningkatan kadar glukosa darah rata-rata  $552.000 \pm 73.376 \text{ SD mg/dL}$ , meningkatnya kadar glukosa darah pada tikus pemberian aloksan dapat disebabkan dua proses yaitu terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan sel beta pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Karna kerusakan sel beta pankreas maka insulin tidak terbentuk sehingga kadar glukosa darah meningkat. Hal ini seperti proses terjadinya diabetes melitus pada manusia (Yuriska, 2009).

Glikolisis adalah proses paling penting dalam pelepasan energi dari glukosa, produk akhirnya adalah dua molekul asam piruvat. Ini terjadi dalam 10 reaksi kimia berturut-turut, yang menghasilkan perolehan bersih dan molekul ATP dari satu molekul glukosa. Efisiensi keseluruhan pembentukan ATP hanya sekitar empat puluh tiga persen, sedangkan 57 persen sisanya hilang dalam bentuk panas. Langkah selanjutnya adalah konversi asam piruvat

menjadi asetil koenzim A, reaksi ini memanfaatkan koenzim A, melepaskan dua molekul karbom dioksida dan empat atom hydrogen. Tidak ada ATP yang terbentuk pada tahap ini, namun empat atom hydrogen yang dilepaskan berpartisipasi dalam fosforilasi oksidatif, kemudian melepaskan enam molekul ATP. Langkah selanjutnya adalah pemecahan asetil koenzim A dan pelepasan energi berupa ATP dalam siklus Krebs atau siklus asam trikarbositat yang berlangsung di sitoplasma mitokondria (Mihir, 2023).

Neutrofil adalah komponen penting dari kekebalan bawaan. Jadi sel kekebalan yang paling melimpah dalam sirkulasi, sel ini memberikan perlindungan kekebalan terhadap serangan patogen tetapi juga dapat memicu penyakit inflamasi tertentu. Neutrofil memiliki metabolisme yang sangat aktif dan dapat melakukan glikolisis aerobik dan anaerobik. Kemampuan neutrofil untuk hidup dalam lingkungan aerobik karena dapat membantu membunuh bakteri dan menghilangkan debris dari jaringan nekrotik. Fagositosis oleh neutrofil merangsang aktivitas pirauheksosa monofosfat dan meningkatkan glikogenolisis (Ristanti, 2019).

Dilihat dari sudut patofisiologi, neutrofil mempresentasikan sistem imun nonspesifik yang menginisiasi respon tubuh terhadap inflamasi, sedangkan limfosit mempresentasikan terhadap inflamasi (Moursy, 2015) Keadaan inflamasi yang berlangsung secara kronik menginduksi hipersekresi sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$ , yang menyebabkan tingginya hitung neutrofil secara menetap (Lou, 2015). Mekanisme kerja sel neutrofil dalam menyebabkan keparahan pada penderita penyakit metabolik metabolik diabetes melitus yaitu dari tingginya aktivitas kemotaktik fagositik, dan mikrobisida neutrofil dengan melihat investigasi klinis pasien diabetes melitus (Harun, 2022).

Hasil Penelitian terjadi peningkatan jumlah neutrofil pada tikus yang diinduksikan diabetes dengan rata-rata 10,2/lapang pandang. Hal ini terjadi karena sel neutrofil adalah



pembasmi patogen, kunci dari sistem kekebalan dimana ada peradangan yang terjadi didalam tubuh, sum-sum tulang akan meningkatkan kebutuhan sel neutrofil (Malengier-Devlies et al., 2021). Menurut Prasetyoningtias, DM berkontribusi terhadap munculnya berbagai infeksi dan komplikasi (Prasetyoningtias, 2018). Kondisi hiperglikimia tidak terkontrol menyebabkan jaringan rentan terhadap inflamasi karena terjadi peningkatan sitokin inflamasi sehingga meningkat jumlah sel neutrofil (Juwita, 2023).

Peningkatan jumlah neutrofil pada diabetes mellitus disebabkan oleh peradangan jangka panjang, sehingga neutrofil terus bermigrasi ke sel-sel yang meradang, menghasilkan sel-sel fagosit yang terlibat dalam lavage neutrofil. Apoptosis terjadi dan neutrofil tidak dapat dikeluarkan dengan baik. Oleh karena itu, angka neutrofil akan meningkat, selain dari peningkatan tersebut neutrofil yang telah dibersihkan oleh makrofagakan memicu inflamasi kembali (Santoso et al., 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Santoso (2018), menunjukkan bahwa jumlah rerata neutrofil pada subyek pada diabetes mellitus terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan subyek diabetes mellitus tidak terkontrol.

Peningkatan kadar glukosa dan neutrofil pada organ hati tikus *Rattus Norvegicus Wistar* berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Keadaan neutrofil demarginasi, apoptosis yang terlambat, serta disebabkan oleh stimulasi stem cell G- Colony stimulation faktor ( G-CSF) sehingga terjadinya peningkatan jumlah neutrofil. Tingginya jumlah sel neutrofil ini menandakan proses peradangan non spesifik destruktif yang tengah berlangsung didalam tubuh (Harun, 2022). Pada pasien DM adanya gangguan fungsi hati dapat meningkatkan jumlah neutrofil.

