

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang.

Hiperglikemia merupakan indikator umum dari *Diabetes Mellitus* tidak terkontrol yang dapat menyebabkan kerusakan serius pada banyak sistem tubuh, khususnya saraf dan pembuluh darah. Berbagai intervensi perubahan gaya hidup dan obat telah dicoba untuk mencegah dan mengobati penyakit tersebut, namun prevalensinya terus meningkat.<sup>1</sup> Terapi DM menggunakan insulin yang selama ini dilakukan hanyalah bersifat simptomatik dan sementara. Transplantasi dengan organ pankreas juga memiliki keterbatasan dalam hal ketersediaan organ donor serta terjadinya reaksi rejeksi organ pasca transplantasi, sehingga dibutuhkan terapi yang bersifat permanen yakni dengan *stem cell*. Kemampuan proliferasi yang tinggi bahkan tidak terbatas, serta sifat pluripotensinya merupakan keunggulan yang tidak dimiliki oleh jenis sel lain dalam memperbaiki jaringan yang rusak<sup>2</sup>. Berbagai penelitian mengenai terapi stem sel terhadap *Diabetes Mellitus* telah membuahkan hasil, mekanismenya adalah melalui proses induksi, diferensiasi dan transdiferensiasi stem cell menjadi sel pankreas, sedangkan mekanisme penyembuhan sel islet pankreas melalui proses yang melibatkan peran *Platelet derived growth factor (PDGF)* belum pernah diteliti, sehingga dibutuhkan penelitian tentang pengaruh *mesenchymal stem cell* terhadap kadar PDGF dan jumlah sel islet pankreas.

Hiperglikemia pada *Diabetes mellitus* ditemukan di seluruh dunia, baik di negara maju maupun yang sedang berkembang. Berdasarkan pola pertumbuhan penduduk diperkirakan pada tahun 2030 akan ada 20,1 juta penyandang DM dengan tingkat prevalensi 14,7 persen untuk daerah urban dan 7,2 persen di rural. *World Health Organisation, (WHO)* memprediksi peningkatan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.<sup>3</sup> *Mortalitas Diabetes Mellitus* akibat kerusakan pankreas yang tinggi, belum populernya pemakaian Stem cell dalam pengobatan *Diabetes Mellitus*, serta belum ada penelitian tentang pengaruh Stem cell terhadap kadar *Platelet derived growth factor (PDGF)* dan jumlah sel islet pankreas, maka peneliti tertarik untuk mengamatinya. Harapannya adalah untuk menurunkan *mortalitas* akibat hiperglikemia pada *Diabetes Mellitus*.

Penelitian yang terkait *Mesenchymal Stem cell* dewasa dengan sel pankreas menunjukkan bahwa *Mesenchymal Stem cell* dari stroma tali pusat dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel pankreas dan berfungsi sebagai sel yang memproduksi insulin baik *in vitro* dan *in vivo*.<sup>4</sup> Injeksi *allogenic pancreatic Stem Cell intraperitoneal* memberikan respon yang lebih baik dari pada *autologus bone marrow Stem cell intraperitoneal* dan insulin subkutan dalam memperbaiki kerusakan sel beta pankreas pada tikus wistar diabetes ( terjadi peningkatan C peptida dan insulin secara signifikan).<sup>5</sup> *mesenchymal stem cell* dapat mengendalikan hiperglikemia pada tikus diabetes tipe 1.<sup>6</sup> Terdapat peningkatan sel beta pankreas dan produksi

insulin yang bermakna pada tikus model NOD diabetic akibat pemberian human MSC.<sup>7</sup> kadar PDGF yang terukur di serum darah mencit dapat memberikan informasi bahwa terkait pertumbuhan sel beta pankreas.<sup>8</sup>

*Stem cell* memiliki kemampuan membelah secara berkesinambungan baik untuk replikasi dirinya sendiri (*self renewall*) maupun menghasilkan sel-sel khusus yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel atau jaringan (*multilineage differentiation*)<sup>9</sup>. Transplantasi MSC akan mengalami migrasi dan homing. MSC memproduksi MMP (*Matrix Metalloproteinase*) untuk berikatan dengan endothel jaringan injuri melalui selectin, *membran bound growth factor*, ligand lalu diferensiasi menjadi sel progenitor yang meningkatkan jumlah makrofag untuk merangsang PDGF, TGF dan IL 1 serta mengaktifkan fibroblas dan sel endothelial, merangsang produksi fibronectin yang digunakan dalam proliferasi sel dan migrasi selama proses regenerasi sel pankreas. MSC juga memproduksi sejumlah sitokin dan faktor pertumbuhan VEGF, bFGF, ILGF-1, HGF untuk *transdiferensiasi* menjadi struktur jaringan pankreas melalui jalur *WnT* signaling. Pada penelitian ini MSC di buat dengan cara isolasi *umbilical blood cord* tikus yang dikultur dan di uji validasi dengan 3 cara yaitu kemampuan sel untuk melekat pada plastik pada kondisi kultur standar, marker CD 73, dan CD 105+ dengan imunostaining dan diferensiasi menjadi sel tulang. Berdasarkan hal tersebut di atas maka penelitian ini bermaksud untuk melengkapi penelitian sebelumnya. Sehingga peneliti ingin mengetahui pengaruh *mesenchymal stem cell* terhadap peningkatan kadar PDGF dan

jumlah sel islet pankreas pada mencit hiperglikemia yang diinduksi streptozotocin.

## **1.2. Rumusan masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan pertanyaan : Apakah terdapat pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell* terhadap peningkatan kadar PDGF dan jumlah sel islet pankreas pada mencit hiperglikemia yang diinduksi streptozotocin.

## **1.3. Tujuan penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Uuntuk mengetahui peningkatan kadar PDGF dan jumlah sel islet pankreas pada mencit hiperglikemia setelah diberi *mesenchymal stem cell*.

### **1.3.2. Tujuan khusus**

1. Untuk membuktikan peningkatan kadar PDGF pada mencit hiperglikemia setelah pemberian *mesenchymal stem cell* pada beberapa dosis yaitu: dosis 150.000 sel, 300.000 sel dan 600 sel dibandingkan kontrol
2. Untuk membuktikan peningkatan jumlah sel islet pankreas pada mencit hiperglikemia setelah pemberian *mesenchymal stem cell* pada beberapa dosis yaitu: dosis 150.000 sel, 300.000 sel dan 600 sel dibandingkan kontrol

#### **1.4. Manfaat penelitian**

1. Secara teoritis memberi sumbangan pemikiran dalam dunia kedokteran mengenai peran *mesenchymal stem cell* yang dapat mengungkap mekanisme pengobatan hiperglikemia pada DM.
2. Secara praktis terbukanya peluang bagi para klinisi untuk melakukan pengobatan alternatif hiperglikemia pada DM dengan menggunakan *mesenchymal stem cell*.

## 1.5. Originalitas Penelitian

**Tabel 1.** Originalitas Penelitian

No	Peneliti, tahun	Judul	Metode	Hasil
1	Hwai Shi Wang et al, 2011	<i>“Transplantatio n of Insulin- Producing Cells Derived From Umbilical Cord, Stromal Mesenchymal Stem Cells to Treat NOD Mice”</i>	<i>post test only control group design</i>	MSC dari stroma tali pusat dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel pankreas dan berfungsi sebagai sel yang memproduksi insulin baik in vitro dan in vivo
2	Purwati Armand, 2012	<i>Autologus MSC bone marrow stem cell and allogenic pancreatic stem cell for repair of beta pancreatic cell in experimental diabetes mellitus</i>	<i>Compaerative experimental in vivo study</i>	injeksi <i>allogenic pancreatic Stem Cell intraperitoneal</i> memberikan respon yang lebih baik dari pada <i>autologus MSC bone marrow Stem cell intraperitoneal</i> dan insulin subkutan dalam memperbaiki kerusakan sel beta pankreas pada Tikus Wistar diabetes ( terjadi peningkatan C peptida dan insulin secara signifikan) .

<b>No</b>	<b>Peneliti, tahun</b>	<b>Judul</b>	<b>Metode</b>	<b>Hasil</b>
3	Ehsan Ali, et. al, 2014	“A comparative study of mesenchymal Stem Cell transplantation with its paracrine effect on control of hyperglycemia in type 1 diabetic rats”	Compaerative experimental in vivo study	Mesenchymal Stem Cell dapat mengendalikan hiperglikemia pada Tikus diabetes tipe 1.
4	Ryang Hwa Lee. et. al, 2006	Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice	post test only control group design	Terdapat peningkatan sel beta pankreas dan produksi insulin yang bermakna pada tikus model NOD diabetic akibat pemberian human MSC
5	Hainan Chen, 2011	PDGF signalling controls age-dependent proliferation in pancreatic - cells	Compaerative experimental in vivo study	kadar PDGF yang terukur di serum darah mencit dapat memberikan informasi bahwa terkait pertumbuhan sel beta pankreas

Pada penelitian ini pemberian *mesenchimal stem cell* dari *umbilical cord blood* tikus putih pada mencit hiperglikemia berpengaruh terhadap peningkatan kadar PDGF dan jumlah sel islet dan menurunkan kadar gula darah dibanding dengan kelompok kontrol.