

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit kronis dan menahun berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya kenaikan kadar glukosa darah. Organisasi *International Diabetes Federation (IDF)* memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 pada tahun 2019 dengan prevalensi sebesar 9.3% dari total penduduk pada usia yang sama di dunia. Dari sepuluh besar negara dengan penyakit Diabetes Mellitus, Indonesia menduduki peringkat ketujuh, dengan prevalensi 8,6% dari total populasi terhadap kasus Diabetes Mellitus tipe 2. Tahun 2000 hingga 2030 diperkirakan akan terjadi peningkatan 8,4 menjadi 21,3 juta jiwa. Dalam tiga tahun terakhir pun kecenderungan penyakit tersebut juga meningkat. (RISKESDAS, Soelistijo *et al.*, 2021). Diabetes dikaitkan dengan perkembangan berbagai komplikasi yaitu stroke, penyakit jantung iskemik, polineuropati, nefropati, retinopati, dan kaki diabetes (Pai *et al.*, 2010).

Kaki diabetes yang ditandai dengan ulkus kaki, merupakan salah satu penyakit kronik yang mengakibatkan amputasi *non-traumatic* ekstremitas bawah yang secara substansial mengganggu kualitas hidup dan menyebabkan tingkat kematian yang tinggi. Ulkus kaki paling sering terjadi pada telapak kaki. Kondisi ini disebabkan oleh hiperglikemia persisten dan akumulasi *advanced glycation*

end-products (AGEs). *Advanced glycation end-products* dapat menyebabkan perubahan jaringan lunak. Jaringan lunak telapak kaki pasien DM dan neuropati perifer dilaporkan mengalami perubahan histomorfologi dan sering tidak dapat beradaptasi ketika ada rangsangan eksternal misalnya perubahan tekanan, sehingga pada akhirnya dapat mengakibatkan ulserasi kulit (Pai *et al.*, 2010).

Perubahan histomorfologi kulit terkait diabetes meliputi seluruh lapisan kulit, terutama epidermis dan dermis. Epidermis yang lebih tipis dilaporkan pada kulit punggung tikus 8 (Boric *et al.*, 2013) atau 12 minggu (Takahashi *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2010) setelah induksi streptozotocin (STZ). Penelitian lain pada kulit punggung tikus hiperglikemia melaporkan tidak ada perbedaan ketebalan epidermis namun struktur dermis lebih tebal (Wang *et al.*, 2011). Pada kulit telapak kaki tikus dengan diabetes juga ditemukan peningkatan ketebalan dermis (Collier *et al.*, 1989; Hanna *et al.*, 1987; Huntley & Walter, 1990). Peningkatan ketebalan dermis dapat disebabkan perubahan pada collagen. Pada kulit telapak kaki kadaver dengan riwayat diabetes melitus, collagen berkurang jumlahnya tetapi seratnya lebih tebal (Wang, *et al.*, 2011) dan kuat (Brady *et al.*, 2021). Penelitian lain melaporkan gambaran collagen yang tidak teratur dengan densitas bervariasi pada kulit punggung manusia dengan riwayat diabetes mellitus dan mencit hiperglikemia (Zhou *et al.*, 2021). Perubahan sifat collagen dermis dapat mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi keratinocytus dan mengubah struktur *junctio dermo epidermalis* (JDE). Gambaran JDE yang lebih landai telah dilaporkan pada kulit punggung babi diabetes dan berkorelasi dengan penurunan

proliferasi sel-sel epidermis dan peningkatan matrix metalloproteinase (MMP) pada dermis (Li *et al.*, 2022).

Peningkatan ekspresi MMP pada dermis dapat meningkatkan degradasi collagen. Pada kulit punggung mencit hiperglikemia dilaporkan terjadi penurunan collagen tipe IV (COL4) (Horikawa *et al.*, 2022). Penurunan ini dapat disebabkan oleh peningkatan degradasi collagen oleh MMP-2 (Takahashi *et al.*, 2014), hyaluronidase (HAase) (Takahashi dan Takasu, 2011), dan MMP-9 (Lang *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2022). Collagen tipe IV (COL4) merupakan salah satu penyusun membrana basalis yang merupakan komponen utama JDE. Gambaran JDE yang lebih landai telah dilaporkan pada kulit punggung babi diabetes dan berkorelasi dengan peningkatan enzim matrix metalloproteinase pada dermis (Li *et al.*, 2022).

Tikus dengan induksi STZ-NA telah digunakan sebagai tikus model hiperglikemia. Namun, gambaran histologi JDE, gambaran fibra collageni dermis, dan ekspresi mRNA COL4 pada kulit telapak kaki tikus model tersebut belum pernah diteliti. Maka pada penelitian ini, peneliti ingin mengetahui gambaran histologi JDE, fibra collageni dermis, dan ekspresi mRNA COL4 pada kulit telapak kaki tikus model hiperglikemia dengan induksi STZ-NA. Pemahaman mengenai perubahan struktur histologi kulit telapak kaki diabetes dapat berperan dalam pencegahan dan penanganan ulkus kaki diabetes.

I.2. Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran histologi junctio dermoepidermalis kulit telapak kaki tikus model hiperglikemia yang diinduksi STZ-NA?
2. Bagaimana gambaran histologi fibra collageni dermis kulit telapak kaki tikus model hiperglikemia yang diinduksi STZ-NA?
3. Apakah ekspresi mRNA COL4 kulit telapak kaki tikus model hiperglikemia yang diinduksi STZ-NA lebih rendah?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah karakterisasi kulit telapak kaki tikus model hiperglikemia yang diinduksi Streptozotocin-Nicotinamide.

I.3.2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah untuk:

1. Membandingkan gambaran histologi junctio dermoepidermalis kulit telapak kaki tikus model hiperglikemia yang diinduksi Streptozotocin-nicotinamide dengan kontrol.
2. Membandingkan gambaran fibra collageni dermis kulit telapak kaki tikus model hiperglikemia yang diinduksi Streptozotocin-nicotinamide dengan kontrol.
3. Membandingkan ekspresi mRNA COL4 kulit telapak kaki tikus model hiperglikemia yang diinduksi Streptozotocin-nicotinamide dengan kontrol.

I.4. Keaslian Penelitian

Peneliti melakukan pencarian publikasi di Pubmed dengan kata kunci *collagen skin in diabetic rat* dan didapatkan 406 publikasi dan *histology plantar skin diabetic rat* mendapatkan 23 publikasi. Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan ruang lingkup yang sama dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan penelitian ini dengan laporan penelitian yang sudah dipublikasikan

Peneliti	Persamaan	Perbedaan
Zhao et al. 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi diabetes dengan STZ 8 minggu • Distribusi collagen 	<ul style="list-style-type: none"> • kulit punggung • ekspresi mRNA COL1A1 and COL1A2 • Ratio ekspresi mRNA MMP2/TIMP-2 and MMP-9/TIMP-1
Chen et al 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi diabetes dengan STZ 10 minggu 	<ul style="list-style-type: none"> • Proses penyembuhan luka pada kaki diabetic • Ki67
Horikawa et al 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi diabetes dengan STZ 4 minggu 	<ul style="list-style-type: none"> • Kulit punggung • Ekspresi COL4 dengan IHK
Ping Zhu et al 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi diabetes dengan STZ 10 minggu 	<ul style="list-style-type: none"> • Kulit punggung • NF-Kb

I.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan mampu memberikan informasi untuk mempelajari patogenesis dan pengembangan diagnosis serta terapi diabetes mellitus terutama yang terkait komplikasi pada kulit.