

Derajat Fibrosis dan Skor Nafld pada Hepar Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 Remaja

Mohamad Alif Ramadan¹, Rokhima Lusiantari², Miranti Dewi Pramaningtyas³

1 Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

2 Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

3 Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

miranti.dewi@uii.ac.id

received 5 September 2021 ; accepted 10 Januari 2022

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis ditandai dengan peningkatan glukosa darah. Prevalensi diabetes mellitus tipe 2 pada anak-anak dan remaja 6,5%. Kondisi Diabetes Mellitus tipe 2 dapat menyebabkan gangguan NAFLD hingga NASH. Tujuan Penelitian ini untuk mengetahui efek diabetes melitus tipe 2 terhadap gambaran fibrosis dan skor NAFLD pada histologi hepar tikus remaja. Penelitian ini menggunakan desain post-test only control group. Kelompok perlakuan diinduksi diet tinggi lemak 2 minggu dan streptozotisin. Kelompok kontrol positif diberi streptozotisin dan kelompok kontrol negatif diberi pakan standar. Organ hepar dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE). Pembacaan preparat berdasarkan kriteria NAFLD activity score (NAS) dan derajat fibrosis. Analisis data menggunakan Kruskal-Wallis Test dengan post-hoc Mann-Whitney U. Hasil pengamatan histopatologi hepar dengan kriteria NAS 1.80 ± 0.447 (K-), 2.20 ± 0.447 (K+), dan 1.60 ± 0.548 (P). Rata-rata hasil terkait derajat fibrosis 1.00 ± 0.000 (K-), 1.60 ± 0.894 (K+), dan 1.00 ± 1.000 (P). Hasil analisis perbandingan kriteria NAS antar kelompok tidak signifikan ($p > 0,05$) dan begitu juga dengan fibrosis tidak signifikan ($p > 0,05$). Kesimpulan penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara diabetes mellitus tipe 2 dengan gambaran histopatologi hepar pada tikus remaja.

Kata Kunci: Diabetes Mellitus tipe 2, Fibrosis, Hepar, NAS.

Abstract

Fibrosis And Nas Severity On Rat Liver Type 2 Diabetes Mellitus Adolescents. Diabetes mellitus is a chronic disease and signed by an increase in blood glucose. Type 2 diabetes mellitus in childhood and adolescence have a prevalence of 6,5%. Type 2 diabetes mellitus could cause NAFLD and NASH. This study aims to know the correlation between type 2 diabetes mellitus and overviews of liver histopathology in adolescent rats. This study used post-test only control group design. The treatment group was induced by a high-fat diet and streptozotocin. Positive control group induced by streptozotocin and negative control group with standard feed. Liver histopathologic used Hematoxylin Eosin (HE) for coloring. The sample was identified based on NAFLD Activity Score (NAS) criteria dan fibrosis scoring. This study analyzed using Kruskal-Wallis Test with posthoc Mann-Whitney U. Means of NAS criteria 1.80 ± 0.447 (K-), 2.20 ± 0.447 (K+), dan 1.60 ± 0.548 (P). Means of scoring fibrosis 1.00 ± 0.000 (K-), 1.60 ± 0.894 (K+), dan 1.00 ± 1.000 (P). Analysis in NAS criteria is not significant ($p > 0,05$) and also fibrosis scoring ($p > 0,05$). There is no significant correlation between type 2 diabetes mellitus with the overview of liver histopathology in the adolescent rat model.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Fibrosis, Liver, NAS.

1. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis serius yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah. Jumlah kasus dan prevalensi diabetes selalu meningkat pada beberapa dekade ini.¹ Diabetes mellitus menjadi salah satu kasus gawat darurat pada abad ke 21 dan masuk dalam 10 besar penyakit non-communicable. Salah satu masalah terbesar terkait penyakit tersebut yakni terdapat 30-80% kasus diabetes mellitus tidak terdiagnosis.² Diabetes mellitus dapat dikenal dengan sebutan silent killer dan dapat diketahui secara jelas ketika sudah terjadi komplikasi.³

Diabetes melitus tipe 2 merupakan masalah kesehatan global, umumnya berhubungan dekat dengan obesitas. Prevalensi diabetes mellitus tipe 2 mulai meningkat pada anak-anak, memiliki riwayat obesitas pada anak-anak ataupun remaja mempunyai risiko tinggi terjadinya peningkatan gangguan toleransi glukosa.⁴ Individu yang memiliki penyakit diabetes mellitus tipe 2 memiliki peningkatan risiko terkena komplikasi pada mikrovaskular (retinopati, neuropati, dan nefropati) dan makrovaskular (kardiovaskuler). Hal ini dikarenakan keadaan hiperglikemia akibat resistensi insulin. Beberapa etiologi yang menyebabkan diabetes mellitus tipe 2 mulai dari faktor lingkungan hingga genetik dapat berkontribusi dalam mekanisme patofisiologi penyakit tersebut.⁵

Tingkat insidensi diabetes mellitus pada anak-anak dan remaja mengalami peningkatan tergantung pada etnis dengan rentang usia 15-19 tahun. Sekitar 80% kasus diabetes mellitus pada anak-anak dan remaja di Jepang terdiagnosis diabetes mellitus tipe 2. Selain itu, sekitar 6,5% kasus baru merupakan diabetes mellitus tipe 2 dengan tingkat insidensi 6,5 per 100.000 orang. Tingkat insidensi kasus diabetes mellitus tipe 2 pada anak-anak (<17 tahun) sekitar 0,53 per 100.000 orang. Rasio diabetes mellitus tipe 2 antar laki-laki dan perempuan di Amerika Utara yakni 1:4 hingga 1:6, sedangkan di Asia dan Libia yakni 1:1. Menurut data

prevalensi diabetes mellitus tipe 2 di Amerika dan Eropa, anak-anak dan remaja yang memiliki penyakit diabetes mellitus tipe 2 merupakan kalangan dengan sosial ekonomi rendah, sedangkan di Cina dan India terjadi pada kalangan sosial ekonomi tinggi. Penanganan komprehensif perlu dilakukan pada anak-anak dan remaja yang memiliki penyakit diabetes mellitus tipe 2 terutama perubahan gaya hidup dengan mengatur pola makan dan aktivitas fisik, selain itu dapat dilakukan terapi obat-obatan dan insulin.⁶

Beberapa kejadian dapat menjadi pencetus terjadinya diabetes mellitus tipe 2. Pola makan dapat menjadi pencetus diabetes mellitus tipe 2 lewat konsumsi beberapa makanan dengan komposisi glukosa tinggi dapat meningkatkan kadar glukosa darah dan makanan yang tidak sehat. Gaya hidup yang tidak sehat dimana kurangnya aktivitas dan bergerak dapat memicu peningkatan indeks massa tubuh (IMT) sehingga meningkatkan risiko terkena obesitas, hal ini dapat berujung pada diabetes mellitus tipe 2. Kurangnya pengetahuan akan risiko yang dapat memicu terjadinya diabetes mellitus tipe 2 pada masyarakat dengan tingkat pendidikan rendah. Selain itu, tingkat kejadian stres pada masyarakat yang mewakili status sosial ekonomi dapat memicu terjadinya diabetes mellitus tipe 2 melalui gangguan homeostasis endokrin.⁷ Faktor risiko diabetes mellitus tipe 2 pada remaja sering terjadi pada usia lebih dari 10 tahun dan pada remaja dengan obesitas. Berdasarkan penelitian, kejadian diabetes mellitus tipe lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Diabetes mellitus tipe 2 pada warga Amerika keturunan Afrika, Hispanik, Asia, dan Hindia Amerika.⁷

Terdapat hubungan antara non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) dengan diabetes mellitus tipe 2 melalui mekanisme resistensi insulin. Terdapat 2 hipotesis yang menunjukkan mekanisme hubungan NAFLD dengan resistensi insulin yakni adanya akumulasi trigliserida yang menyebabkan resistensi insulin dan akibat penyimpanan

trigliserida jangka panjang yang menyebabkan stres oksidatif pada organ hepar.⁸ Mekanisme lain yang terjadi pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yakni hepar akan meningkatkan pemecahan glikogen menjadi glukosa akibat resistensi insulin dan gangguan pengambilan glukosa oleh jaringan, hal tersebut dapat menimbulkan manifestasi hiperglikemia. Sekitar 2-3% pasien yang mengalami NAFLD, terjadi beberapa mekanisme lanjut seperti inflamasi pada organ hepar, nekrosis dan fibrosis. Beberapa mekanisme tersebut meningkatkan kerusakan organ hepar, sehingga tingkatan akan beralih menjadi non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Pada NASH dapat berujung menjadi sirosis dan hepatoseluler karsinoma (HCC) dikarenakan adanya perdarahan dan fibrosis, hal ini menyebabkan gagal hepar.⁹

Penggunaan tikus Sprague Dawley (SD) dalam penelitian terkait diabetes mellitus tipe 2 sudah pernah dilakukan. Tikus yang digunakan merupakan tikus jantan dewasa dengan berat badan berkisar antara 160 - 180 gram dan sebelum dilakukan induksi pada tikus akan dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu. Induksi diabetes mellitus tipe 2 menggunakan diet tinggi lemak dan streptozotocin.^{10,11} Pada penelitian terdahulu belum pernah dilakukan induksi diabetes mellitus tipe 2 pada tikus remaja Sprague Dawley (SD), hal tersebut menjadi salah satu alasan dilakukannya penelitian ini.

Kerusakan Hepatosit merupakan masalah serius bagi penderita diabetes mellitus tipe 2. Dengan mekanisme resistensi insulin yang dapat meningkatkan stres oksidatif dan mengaktivasi sinyal inflamatorik, mekanisme tersebut dapat mengarah kepada kerusakan hepar. Resistensi insulin dapat menyebabkan kerusakan hepar kronis seperti sirosis hingga gagal hepar.⁹ Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara diabetes melitus tipe 2 terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus remaja yang diinduksi streptozotocin (STZ).

2. Metode

Penelitian ini adalah penelitian true experimental menggunakan desain post-test only control group dengan menilai diabetes melitus tipe 2 dengan gambaran histopatologi hepar pada tikus remaja yang diinduksi diet tinggi lemak dan streptozotocin (STZ). Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan yang mendapat sampel bahan biologi tersimpan dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dini et al. (2020) dengan judul Analisis Tekanan Darah dan Histopatologi Organ pada Tikus Remaja Model Diabetes Mellitus tipe 2. Populasi penelitian sebelumnya menggunakan tikus Sprague-Dawley (SD) jantan usia 3 minggu dengan berat 45-80 gram. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas

Gadjah Mada, waktu yang dibutuhkan dalam menjalani proses penelitian ini sekitar 6 bulan yakni April 2020 - September 2020.

Sampel yang digunakan merupakan organ hepar yang didapatkan dari penelitian sebelumnya, berjumlah 15 sampel yang terbagi dalam 3 kelompok. Proses randomisasi dilakukan saat pembagian kelompok uji, tikus dipilih secara acak selama pembagian hingga terbentuk 3 kelompok. Kelompok Kontrol Negatif (K-): Diet normal. Kelompok Kontrol Positif (K+): STZ 35 mg/kg. Kelompok Perlakuan (P): Diet tinggi lemak 2 Minggu + STZ 35 mg/kg. Metode induksi diabetes mellitus tipe 2 dengan pemberian diet tinggi lemak selama 14 hari dan dilanjutkan dengan pemberian STZ 35 mg/kg pada hari ke-7 pemberian diet tinggi lemak. Penentuan besar sampel minimal dihitung menggunakan rumus Frank and Wallen.

Penelitian ini dilakukan dengan melalui beberapa tahapan yakni mulai dari pembuatan dan pemotongan blok parafin, pewarnaan hematoksilin eosin (HE), dan pengamatan preparat. Pembuatan blok paraffin diawali dengan tahap dehidrasi yakni dengan pemotongan organ hepar menjadi potongan kecil dan dimasukkan ke dalam alkohol dengan

konsentrasi bertingkat (70% hingga 100%) selama 24 jam. Langkah selanjutnya yakni clearing dengan merendam organ tersebut ke dalam xylol selama 6 jam. Setelah direndam dalam xylol, tahap selanjutnya embedding dengan memasukkan organ ke dalam paraffin cair dan terakhir pada saat terbentuk blok paraffin dilanjutkan proses pemotongan blok menggunakan mikrotom serta pemindahan ke slide kaca. Tahap pemotongan blok paraffin disebut sebagai cutting.

Proses pewarnaan hematoksin eosin (HE) dilakukan dengan mencelupkan slide preparat pada alkohol, akuades, Ehrlich's hematoxylin, eosin Y 1-2%. Selanjutnya, slide preparat dikeringkan diantara kertas filter dan dimasukkan ke dalam xylol. Teteskan dengan entelan pada sediaan dan tutup dengan cover glass dan diberi label. Pengamatan preparat histopatologi hepar dengan melakukan pengamatan pada lesi di 10-20 lapang pandang serta posisi vena sentralis berada di bagian tengah lapang pandang. Pengamatan tersebut dilakukan dengan perbesaran 100x.

NAS terdiri dari 3 kriteria yakni steatosis, inflamasi lobus, dan degenerasi balon. Kriteria tersebut terdiri atas 3 skor dimulai dari 0 normal, 1 ringan, 2 sedang, dan 3 buruk. Pada degenerasi balon, skor kriterianya terdiri dari 0 tidak ada, 1 ada, dan 2 tertanda. Untuk fibrosis, terdiri dari skor 0 tidak ada, 1 perisinusoidal atau periportal/portal, 2 perisinusoidal dan periportal/portal, 3 *bridging fibrosis*, dan 4 sirosis.^{12,13}

Analisis data pada penelitian ini menggunakan uji statistik dengan Kruskal-Wallis dan Post-Hoc Test dengan uji Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan signifikan antar kelompok penelitian. Perangkat lunak yang digunakan yakni aplikasi SPSS versi 24.

Sebelum dilakukan penelitian, peneliti mengurus Ethical Clearance (EC) terkait penelitian ini ke komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dengan kode etik KE/FK/0342/EC/2020.

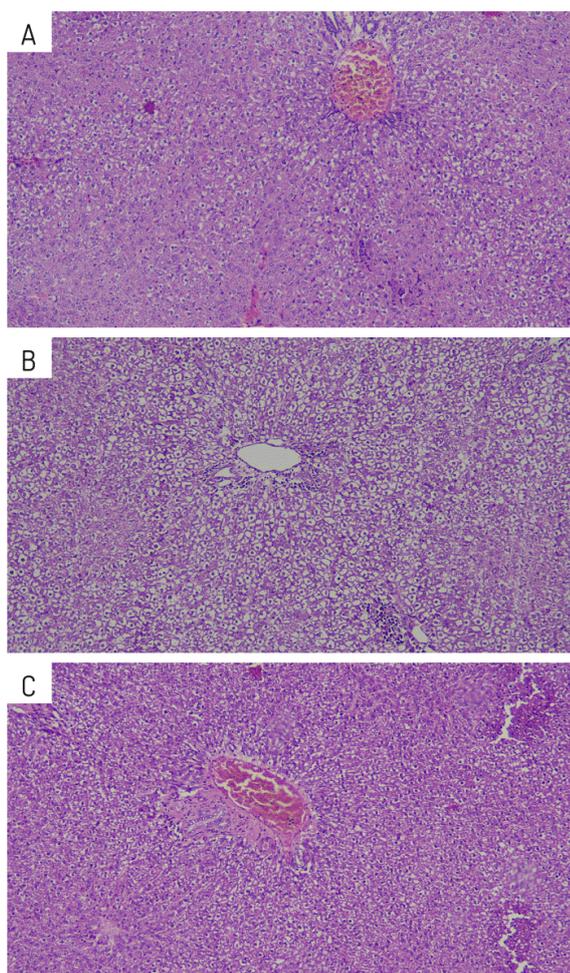
3. Hasil

Tabel 1. Data Rata - Rata Gula Darah Puasa dan Berat Badan Tikus

Kelompok	Variabel	Mean ± Standar Deviasi
Berat Badan (gram)	K-	19.200 ± 2.4900
	K+	18.300 ± 1.3509
	P	16.900 ± 0.7416
Gula Darah Puasa (mg/dL)	K-	107.20 ± 10.756
	K+	199.40 ± 27.172
	P	176.60 ± 52.520

Berdasarkan hasil pengamatan, terdapat perubahan gambaran histopatologi hepar, hal tersebut dapat disebabkan oleh keadaan diabetes mellitus tipe 2. Perubahan gambaran histopatologi hepar ini dijumpai pada beberapa kelompok seperti kelompok perlakuan serta kelompok kontrol positif dan negatif. Perubahan tersebut digambarkan dengan adanya steatosis dan ballooning cell (degenerasi balon) akibat adanya peningkatan akumulasi lemak, selain itu juga didapatkan gambaran inflamasi dimana terjadi peningkatan sel polimorfonuklear pada hepatosit hepar baik pada zona 3. Ketiga kriteria tersebut akan diakumulasikan dalam penilaian Non-alcoholic fatty liver disease Activity Score (NAS). Pada preparat histopatologi hepar ini juga diamati adanya gambaran fibrosis sebagai akibat dari keadaan inflamasi.

Pada pengamatan preparat, perubahan gambaran histopatologi yang terlihat jelas pada semua kelompok penelitian. Selain itu, gambaran fibrosis pada preparat hepar dapat terlihat pada kelompok kontrol positif dimana salah satu tikus ditemukan adanya bridging fibrosis yang cukup luas. Pada kelompok kontrol negatif didapatkan adanya gambaran fibrosis derajat satu di setiap preparat yang telah diamati.



Gambar 1. Gambaran Histopatologis Hepar Antar Kelompok.
A: gambaran pada kelompok K- dengan penilaian NAS derajat severe dan kriteria fibrosis derajat 1, **B:** gambaran pada kelompok K+ dengan penilaian NAS derajat severe dan kriteria fibrosis derajat 1, **C:** gambaran pada kelompok P dengan penilaian NAS derajat moderate dan kriteria fibrosis derajat 2.

Derajat steatosis pada kelompok perlakuan didapatkan derajat mild pada semua preparat. Pada kelompok kontrol positif, terdapat tiga preparat yang memiliki derajat moderate pada kriteria steatosis, sedangkan pada kontrol negatif dan perlakuan didapatkan masing-masing salah satu tikus memiliki derajat normal. Pada gambaran degenerasi balon, derajat moderate hampir tersebar rata pada setiap kelompok preparat. Terdapat beberapa gambaran derajat mild dan normal di setiap kelompok. Inflamasi lobus terdapat di setiap kelompok dengan derajat moderate lebih dominan pada kelompok kontrol positif dan negatif. Selain itu, gambaran inflamasi lobus

derajat mild terdapat disetiap kelompok dan lebih dominan pada kelompok perlakuan. Derajat fibrosis hepar bersifat variatif di setiap kelompok preparat. Pada kelompok perlakuan, terdapat dua preparat dengan derajat fibrosis dua, dua preparat tanpa fibrosis, dan salah satu preparat memiliki derajat fibrosis satu. Gambaran fibrosis pada kelompok kontrol positif didapatkan derajat fibrosis satu pada dua preparat, derajat fibrosis dua pada salah satu preparat, dan derajat fibrosis tiga atau bridging fibrosis pada salah satu preparat.

Berdasarkan analisis data dengan Kruskal Wallis Test, derajat NASH di setiap kelompoknya tidak signifikan ($p > 0,05$) dengan nilai $p = 0,180$. Jika dilakukan perincian, pada kriteria inflamasi dan degenerasi balon didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$) antar kelompok penelitian, sedangkan pada kriteria steatosis didapatkan hasil Kruskal Wallis Test pada kriteria steatosis dengan nilai $p < 0,05$ yang berarti perbedaan antar kelompok pada kriteria ini bermakna. Pada gambaran fibrosis, didapatkan hasil analisis data tidak signifikan ($p > 0,05$) dengan nilai $p = 0,456$. Berdasarkan hasil analisis data diatas, interpretasi dari data diatas tidak bermakna perbedaan diantara 3 kelompok penelitian tersebut.

Tabel 2. Perbandingan Kriteria dan Skor NAS pada Setiap Kelompok

Kriteria	Kelompok	N	Mean ± Standar Deviasi	Significance
NAS Total	K-	5	1.80 ± 0.447	0.180
	K+	5	2.20 ± 0.447	
	P	5	1.60 ± 0.548	
Fibrosis	K-	5	1.00 ± 0.000	0.456
	K+	5	1.60 ± 0.894	
	P	5	1.00 ± 1.000	

4. Pembahasan

Keadaan diabetes mellitus tipe 2 dapat digambarkan dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah akibat peningkatan resistensi insulin. Hal tersebut dapat memicu terjadinya pembentukan gambaran steatosis. Gambaran steatosis ditambah dengan degenerasi balon dan inflamasi lobus dapat menentukan keadaan non-alcoholic steatohepatitis (NASH).¹⁴

Pada penelitian ini, gambaran histopatologis hepar berdasarkan hasil akumulasi penilaian NAS didapatkan rata-rata hasil pada ketiga kelompok baik kelompok K+, kelompok K-, dan kelompok P mengalami derajat moderate. Pada kelompok P yang dilakukan induksi dengan diet tinggi lemak dan streptozotisin didapatkan satu sampel mengalami derajat mild. Sebaliknya, pada kelompok K+ yang diinduksi streptozotisin didapatkan satu sampel mengalami derajat severe. Selain itu, gambaran fibrosis pada kelompok P terdapat gambaran derajat 0, derajat 1, dan pada satu sampel didapatkan derajat 2. Sedangkan pada kelompok K+, terdapat sampel yang memiliki gambaran fibrosis derajat 2 dan derajat 3 serta sisanya memiliki derajat 1. Pada kelompok K- gambaran derajat fibrosis hanya pada derajat 1 saja pada semua sampel.

Penelitian ini memiliki perbedaan dan kesamaan dengan penelitian Prashanth et al. (2009), perbedaan dari penelitian ini adalah penelitian sebelumnya memiliki hubungan yang bermakna antara tingkat prevalensi NASH dan NAFLD pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara hasil penilaian NAS dan fibrosis dengan kelompok perlakuan yang diinduksi diabetes mellitus tipe 2. Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya pada kriteria fibrosis dimana pada pasien diabetes mellitus tipe 2 banyak ditemukan derajat fibrosis normal dan tidak didapatkan pasien dengan fibrosis derajat 4 atau derajat yang telah masuk pada sirosis hepar.¹⁵

Berdasarkan hasil penelitian ini, hampir setiap kelompok didapatkan adanya gambaran steatosis. Gambaran steatosis pada sel hepar sering dijumpai pada penderita diabetes mellitus tipe 2, hal ini diawali dengan peningkatan asam lemak bebas yang meningkat akibat dari resistensi insulin. Hal tersebut dikarenakan gangguan resistensi insulin yang dapat menyebabkan terjadinya lipolisis sebagai bentuk gluconeogenesis. Peningkatan suplai asam lemak bebas akan berdampak pada hepar dimana awalnya sebagai bahan untuk sintesis trigliserida hingga mengalami akumulasi pada sel hepar. Hal tersebut dapat menyebabkan gambaran steatosis dan peningkatan oksidasi asam lemak pada hepar sehingga terbentuknya resistensi insulin sekunder.¹⁵

Degenerasi balon merupakan gambaran pembesaran sel akibat kerusakan sitoskeleton yang diasosiasi oleh beberapa hal yakni penurunan jumlah sitokeratin intak 8 dan 18, peningkatan badan Mallory-Denk, dan peningkatan fragmen sitokeratin 8. Gambaran degenerasi balon akan didapatkan dilatasi retikulum endoplasma dan berisi partikel lemak. Pada NASH, gambaran akumulasi partikel lemak diakibatkan adanya gangguan oksidasi lemak, disfungsi retikulum endoplasma, dan sitoskeleton abnormal. Berdasarkan data penelitian, gambaran degenerasi balon dominan derajat moderate di setiap kelompoknya.¹⁶

Gambaran inflamasi lobus pada histopatologi hepar terjadi akibat adanya aktivasi jalur inflamasi oleh asam lemak bebas hal tersebut bersamaan dengan terjadinya resistensi insulin. Asam lemak bebas berinteraksi dengan Toll-like receptor (TLR) yang dapat menyebabkan penurunan aktivasi nuclear factor-kappa B (NF- κ B). Hal tersebut dapat meningkatkan transkripsi faktor pro-inflamasi yang mengekspresikan kemokin pro-inflamatorik multipel seperti macrophage chemotactic protein 1 (MCP-1), sitokin (Tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan Interleukin-1 β (IL-1 β), dan molekul adhesi. Selain itu mekanisme tersebut juga akan

meningkatkan kadar reactive oxygen species (ROS).¹⁷

Fibrosis sebagai respon multi-seluler dapat muncul akibat adanya kerusakan hepar dengan kematian sel hepar. Kerusakan hepar akut dapat dipicu oleh inflamatorik dan kaskade fibrogenik dengan aktivasi sel stelata hepatic (HSC) dimana menjadi sumber utama pembentukan matriks ekstraseluler (ECM) yang kaya akan kolagen tipe I dan III. Tujuan pembentukan ini agar dapat mempertahankan arsitektur dan fungsi organ hepar setelah mengalami kerusakan yang serius. Jika dalam penyembuhan luka pada organ hepar berkepanjangan akibat pemicu kerusakan tidak dapat dihilangkan, maka inflamasi akan menjadi kronik dan pembentukan fibrosis tidak hanya mempengaruhi sel hepar saja tetapi juga akan berdampak pada arsitektur vaskuler.¹⁶⁽¹⁸⁾

Penilaian derajat kerusakan hepar akibat diabetes dapat dilihat dengan kriteria Brunt et al. (2011) yang berdasarkan gambaran akumulasi lemak atau disebut steatosis, degenerasi balon hepatosit, dan inflamasi secara histologi. Penilaian tersebut terbagi atas tiga derajat yakni mild, moderate, dan severe. Selain itu, berdasarkan Kleiner et al. (2005) derajat kerusakan hepar dengan histopatologi dapat dinilai dengan NAFLD activity score (NAS).^{19,20}

Pada penelitian ini terdapat beberapa kekurangan yang dapat dijadikan patokan untuk penelitian selanjutnya. Kekurangan dari penelitian ini adalah tidak menganalisa terkait hubungan durasi tikus terkena diabetes mellitus tipe 2 dengan gambaran histopatologi hepar. Dengan mengetahui perbandingan durasi terkena diabetes mellitus tipe 2, dapat memungkinkan perbedaan gambaran histopatologi hepar yang bermakna antar kelompok perlakuan. Kekurangan selanjutnya yakni terkait induksi diabetes mellitus tipe 2 masih memakai dosis dewasa dan pada hasil penelitian ini kurang efektif diterapkan pada tikus remaja.

5. Kesimpulan

Gambaran histopatologis hepar pada tikus remaja kelompok perlakuan yang diinduksi diabetes mellitus tipe 2 dengan diet tinggi lemak dan streptozotosin tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan tikus remaja kelompok kontrol positif yang diinduksi diabetes mellitus dengan streptozotosin saja serta tikus kelompok kontrol negatif yang hanya diberi pakan standar. Perbedaan yang tidak bermakna ini terlihat pada kriteria NAS dan fibrosis.

Daftar Pustaka

1. Khairani. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Pus Data dan Inf Kementrian Kesehatan RI 2019; : 1–8.
2. Nam Han Cho. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. 2017 doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
3. Hestiana DW. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Dalam Pengelolaan Diet Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kota Semarang. *J Heal Educ* 2017; 2: 137–145.
4. D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: Epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care* 2011; 34. doi:10.2337/dc11-s212.
5. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim* 2015; 1: 1–23.
6. Julia M, Utari A, Moelyo AG, Rochmah N. Konsensus Nasional Pengelolaan Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe-2 pada Anak dan Remaja. *UKK Endokrinol Anak dan Remaja, IDAI* 2015.
7. Loria P, Lonardo A, Anania F. Liver and diabetes. A vicious circle. *Hepatol res* 2013; 23: 1–7.

8. Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of diabetes-induced liver damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2016; 16: e132–e141.
9. Mehta BK, Banerjee S. Characterization of Cognitive Impairment in Type 2 Diabetic Rats. *Indian J Pharm Sci* 2017; 79. doi:10.4172/pharmaceutical-sciences.1000292.
10. Sengupta P. The Laboratory Rat: Its Age Relating With Human's. *Int J Prev Med* 2013; 4: 624–630.
11. Masarone M, Rosato V, Aglitti A, Bucci T, Caruso R, Salvatore T et al. Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage. *PLoS One* 2017; 12: 1–10.
12. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47: 598–607.
13. Brunt EM, Janney CG, Bisceglie AM Di, Neuschwander-tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging the Histological Lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94.
14. Prashanth M, Ganesh H, Vimal M, John M, Bandgar T, Joshi SR et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Assoc Physicians India* 2009; 57: 205–210.
15. Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: 101–108.
16. Caldwell S, Ikura Y, Dias D, Isomoto K, Yabu A, Moskaluk, Christopher, Pramoonjago P et al. Hepatocellular Ballooning in NASH. *J Hepatol* 2011; 23: 1–7.
17. Farrell GC, Van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an inflammatory disorder: Pathogenic, prognostic and therapeutic implications. *Gut Liver* 2012; 6: 149–171.
18. Sircana A, Paschetta E, Saba F, Molinaro F, Musso G. Recent insight into the role of fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2019; 20. doi:10.3390/ijms20071745.
19. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: Distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; 53: 810–820.
20. Kleiner david e, Brunt EM, Natta mark van, Behling C, Contos melissa j, Cummings OW et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Nonalcoholic Steatohepatitis Clin Res Netw* 2005; 41: 1313–1321

