

Gambaran Metaplasia Intestinal pada Mukosa Lambung Tikus Diabetes Melitus Terpapar Rokok

Kharisma Ramadina^{*}, Yuktiana Kharisma, Rio Dananjaya

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

kharismaramadina02@gmail.com, yuktiana@gmail.com, riodanan@gmail.com

Abstract. Diabetes mellitus and smoking are common health phenomena in Indonesia. Diabetes mellitus and smoking can damage organs, particularly the stomach. This study aims to observe intestinal metaplasia in the gastric mucosa of diabetes mellitus model rats exposed to cigarette smoke, which is one of the assessment categories of the Sydney System. The research method was conducted using an in vivo experimental design with male Wistar strain rats divided into three groups: a control group, a diabetes mellitus group exposed to cigarette smoke, and a diabetes mellitus group exposed to cigarette smoke and treated with simvastatin and glibenclamide. Gastric mucosal samples were observed using hematoxylin-eosin (HE) staining under a microscope with 400x magnification. The results showed homogeneous data across all study groups. This may have occurred due to factors such as the short intervention duration, which may have prevented genetic changes in the DNA of the rats' mucosal cells.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Intestinal Metaplasia, Smoking.*

Abstrak. Diabetes melitus dan merokok merupakan fenomena kesehatan yang umum terjadi di Indonesia. Diabetes melitus dan merokok dapat merusak organ, terutama organ lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati metaplasia intestinal pada mukosa lambung tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok yang merupakan salah satu kategori penilaian Sydney System. Metode penelitian dilakukan dengan rancangan eksperimental in vivo menggunakan tikus galur Wistar jantan yang dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok diabetes melitus yang terpapar asap rokok, dan kelompok diabetes melitus dengan yang terpapar asap rokok, lalu diobati dengan simvastatin dan glibenclamide. Sampel mukosa lambung diamati melalui pewarnaan hematoxylin-eosin (HE) di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hasil data homogen dengan tidak ditemukannya metaplasia intestinal di semua kelompok penelitian. Hal ini dapat terjadi karena faktor yang mungkin memengaruhi hasil tersebut antara lain durasi intervensi yang singkat sehingga menyebabkan DNA pada sel mukosa tikus tidak mengalami perubahan genetik.

Kata Kunci: *Diabetes Melitus, Metaplasia Intestinal, Merokok.*

A. Pendahuluan

Kejadian perilaku merokok kian marak terjadi di Indonesia. Kebiasaan merokok tidak hanya pada laki-laki, namun juga pada perempuan. Dari data *Global Adult Tobacco Survey (GATS)* tahun 2021, 34,5% orang dewasa (70,2 juta), 65,5% pria, dan 3,3% wanita menggunakan produk tembakau. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar, kebiasaan merokok pada anak-anak usia 10-18 tahun mengalami peningkatan dari 7,2% pada tahun 2013 menjadi 9,1% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2022). Kementerian Kesehatan pada tahun 2022 menyatakan jumlah dewasa yang merokok di Indonesia mengalami kenaikan, yaitu dari 60,3 juta pada tahun 2011 menjadi 69,1 juta perokok pada tahun 2021 (International Diabetes Federation, 2021).

Menurut jurnal “Analisis Kuantitatif Tar dan Nikotin Terhadap Rokok Kretek” tahun 2022 dari Relita dkk, rokok adalah hasil olahan tembakau yang berbentuk silinder yang dikonsumsi oleh masyarakat untuk dihirup asapnya (Florentika & Kurniawan, 2022). Rokok berasal dari tanaman seperti *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*, atau jenis lainnya, termasuk hasil sintesis, yang mengandung nikotin dan tar. Tar pada asap rokok memiliki sifat karsinogenik karena mengandung bahan kimia berbahaya (Aliya Salsabila & Yuniarti, 2022). Sementara itu, nikotin adalah senyawa yang dapat menimbulkan efek ketagihan dan ketergantungan, sekaligus menghasilkan senyawa nitrosamin yang juga bersifat karsinogenik. Setiap kali seseorang menghisap rokok, terdapat kandungan oksidan seperti *aldehyde peroxide* dan radikal bebas. Selain itu, asap rokok dapat merangsang aktivitas sel-sel antiinflamasi, yang berujung pada peningkatan kadar oksidan dalam tubuh melebihi jumlah antioksidan yang tersedia (Rachmatullah et al., 2020). Rokok dapat menyebabkan gangguan pada sistem saluran pencernaan. Rokok memiliki bahan nikotin yang menghalangi munculnya rasa lapar. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan asam lambung dan berkembang menjadi gastritis (Naisali et al., 2017). Gastritis atau yang dikenal dimasyarakat dengan sebutan “maag” adalah peradangan yang terjadi di mukosa lambung dan mengakibatkan pembengkakan lapisan mukosa lambung hingga terlepasnya epitel (Manurung et al., 2022).

Merokok secara independen terkait dengan kejadian diabetes melitus (DM). Stres oksidatif yang diinduksi oleh rokok mengakibatkan perubahan homeostasis glukosa darah dan resistensi insulin (Nyayu Mevia Fiqi & Zulmansyah, 2021). Konsentrasi tinggi epinefrin dan norepinefrin dalam darah yang diakibatkan oleh rokok yang berkontribusi terhadap kondisi hiperglikemia dengan cara meningkatkan laju glukoneogenesis hati dan glikogenolisis (Sari et al., 2018).

Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan 2022 menyatakan bahwa diabetes melitus adalah kondisi kronis yang terjadi karena peningkatan kadar gula darah dalam tubuh disebabkan karena tubuh tidak dapat menghasilkan insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Menurut *International Diabetes Federation (IDF)*, pada tahun 2021 insidensi DM di dunia mencapai 537 juta (usia 20-79 tahun), dan diperkirakan terjadi lonjakan hingga 678 juta pada tahun 2030 dan 700 juta pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2021). IDF juga melaporkan kejadian diabetes pada orang dewasa di Indonesia mencapai 19,47 juta orang pada tahun 2021 dan masuk sebagai 5 negara dengan penderita DM terbanyak di dunia (International Diabetes Federation, 2021). Diabetes melitus mengakibatkan berbagai komplikasi (Rizky Rizal Alfarysyi et al., 2021). Komplikasinya dibagi menjadi mikrovaskular (retinopati, neuropati, nefropati) dan makrovaskular (*peripheral artery disease, coronary artery disease, dan cerebrovascular disease*) (Mezil et al., 2021). Diabetes melitus juga dapat menyebabkan komplikasi pada sistem saluran pencernaan berupa gangguan fungsi imunitas seluler dan humoral, serta mempengaruhi produksi kimia di mukosa lambung. Hal tersebut mengakibatkan kolonisasi bakteri *Helicobacter pylori* dalam lambung (Abolfazl et al., 2019).

Morfologi gastritis dapat ditentukan melalui penilaian *Sydney System* secara histopatologi. *Sydney System* adalah pedoman yang paling banyak digunakan sebagai klasifikasi gastritis. Salah satu kategori penilaian *Sydney System* gastritis adalah metaplasia intestinal di mukosa lambung yang mengamati perubahan sel lambung menjadi sel goblet intestinal.

Penelitian serupa mengenai metaplasia intestinal di mukosa lambung pada penderita DM yang terpapar asap rokok terbatas. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian terkait latar belakang tersebut dengan judul Gambaran Metaplasia Intestinal Pada Mukosa Lambung Tikus Model Diabetes Melitus Yang Terpapar Asap Rokok.

B. Metode

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental. Subjek yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan dewasa galur Wistar. Variabel bebas pada penelitian ini adalah paparan asap rokok, diet tinggi lemak dan streptozotocin. Variabel terikat pada penelitian ini adalah melihat gambaran metaplasia intestinal di lapisan mukosa lambung. Penelitian dilakukan dari bulan Juni sampai dengan September 2024. Hewan uji dibagi dalam tiga kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus, yaitu:

1. Tikus kontrol non-diabetes yang terpapar udara segar (kontrol): tikus non-diabetes yang terpapar udara segar.
2. Tikus diabetes (DM)/ yang terpapar asap rokok: tikus menerima dosis tunggal streptozotocin intraperitoneal (STZ 35 mg/kgBB) yang dilarutkan dalam buffer sitrat (10mmol/L) ditambah dengan diet tinggi lemak dan terpapar asap rokok.
3. Tikus diabetes (DM) yang terpapar asap rokok dan diobati: tikus menerima dosis tunggal streptozotocin intraperitoneal (STZ 35 mg/kg) yang dilarutkan dalam buffer sitrat (10mmol/L) ditambah dengan diet tinggi lemak dan terpapar asap rokok lalu diobati dengan *glibenclamide* (10 mg/kgBB) dan *simvastatin* (2,1 mg/kgBB).

Protokol Tikus Diabetes Melitus

Pada Kelompok 2, tikus akan diinjeksi streptozotocin secara intraperitoneal dengan dosis 35 mg/kgBB yang dilarutkan dalam buffer sitrat 10 mmol/L lalu ditambahkan diet tinggi lemak. Pada kelompok 3, tikus akan diinjeksi streptozotocin secara intraperitoneal dengan dosis 35 mg/kgBB yang dilarutkan dalam buffer sitrat 10 mmol/L dan ditambahkan diet tinggi lemak lalu diobati dengan *glibenclamide* dosis 10 mg/kgBB dan *simvastatin* 2,1 mg/kgBB.

Protokol Paparan Asap Rokok

Pada Kelompok 2 dan Kelompok 3, tikus terpapar asap rokok di dalam bilik khusus yang dirancang untuk memastikan paparan asap yang merata di seluruh bilik. Sebanyak enam batang rokok kretek Dji Sam Soe (32 mg tar, 2 mg nikotin per batang) dibakar setiap 6 hari dalam seminggu di bawah platform, dengan durasi paparan sekitar satu jam per hari, selama 28 hari. Protokol ini mensimulasikan paparan asap rokok kronis, yang digunakan untuk mempelajari efek fisiologisnya, terutama terkait dengan kondisi mukosa lambung.

Pengambilan Spesimen dan Analisis Histopatologis

Setelah periode perlakuan, tikus dianestesi dengan ketamin untuk memastikan keadaan tidak sadar saat prosedur pengambilan jaringan. Organ lambung kemudian disayat, lalu difiksasi dalam formalin 10%, dan diproses lebih lanjut untuk analisis histologis. Potongan organ lambung diproses dan diwarnai dengan Hematoxylin dan Eosin (HE) untuk pemeriksaan mikroskopis. Analisis histopatologis dilakukan untuk mengevaluasi metaplasia intestinal pada mukosa lambung.

Penilaian Metaplasia Intestinal

Pengamatan metaplasia intestinal di mukosa lambung dilakukan dibawah mikroskop dengan pembesaran 400x. Untuk menilai metaplasia intestinal, dilakukan pengamatan dengan menilai derajat metaplasia intestinal di mukosa lambung dengan parameter normal (tidak ditemukan sel goblet), ringan (mengenai 1/3 mukosa), sedang (mengenai 1/3-2/3 mukosa), dan berat (mengenai > 2/3 mukosa). Penilaian ini memberikan informasi tentang metaplasia intestinal yang dapat mengindikasikan adanya perubahan sel lambung atau perbaikan sebagai efek dari terapi yang diberikan.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan Maret sampai dengan Oktober tahun 2024 di Laboratorium Terpadu Universitas Gajah Mada dan Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung. Subjek penelitian ini menggunakan tikus putih galur Wistar jantan sebagai hewan percobaan yang melibatkan tiga kelompok diantaranya: K1) Tikus kontrol non-diabetes yang terpapar udara segar (kontrol). K2) Tikus diabetes (DM)/ yang terpapar asap rokok: tikus menerima dosis tunggal streptozotocin

intraperitoneal (STZ 35 mg/kgBB) yang dilarutkan dalam buffer sitrat (10mmol/L) ditambah dengan diet tinggi lemak dan terpapar asap rokok. K3) Tikus diabetes (DM) yang terpapar asap rokok dan diobati: tikus menerima dosis tunggal streptozotocin intraperitoneal (STZ 35 mg/kg) yang dilarutkan dalam buffer sitrat (10mmol/L) ditambah dengan diet tinggi lemak dan terpapar asap rokok lalu diobati dengan *glibenclamide* (10 mg/kgBB) dan *simvastatin* (2,1 mg/kgBB). Metaplasia intestinal pada penelitian ini tidak ditemukan di tingkat ringan (+), sedang (++), atau berat (+++). Seluruh sampel dengan kategori normal berarti tidak ada perubahan patologis yang menunjukkan metaplasia akibat perlakuan yang diberikan.

Hasil pengamatan di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x menunjukkan data homogen di semua kelompok perlakuan dengan tidak ditemukannya metaplasia intestinal pada semua kelompok penelitian.

Hasil Penelitian Metaplasia Intestinal pada Mukosa Lambung Tikus Model Diabetes Melitus Yang Terpapar Asap Rokok

Berdasarkan hasil pengamatan data penelitian ini, didapatkan gambaran metaplasia intestinal pada tiga kelompok penelitian disajikan pada tabel sebagai berikut:

Tabel 1. Gambaran Metaplasia Intestinal pada Mukosa Lambung Tikus Model Diabetes Melitus yang Terpapar Asap Rokok

Metaplasia intestinal (n=18)			
Normal	Ringan (+)	Sedang (++)	Berat (+++)
6	0	0	0
6	0	0	0
6	0	0	0

Pada tabel 1 memberi gambaran bahwa Metaplasia Intestinal pada Mukosa Lambung Tikus Model Diabetes Melitus Yang Terpapar Asap Rokok tidak ditemukan dengan semua hasil pengamatan masuk dalam derajat normal.

Analisis dan Pembahasan

Penelitian ini tidak menemukan adanya metaplasia intestinal yang dinilai dengan ditemukannya sel goblet pada mukosa lambung di antara tiga kelompok perlakuan. Hasil penelitian ini menunjukkan data homogen dengan semua kelompok perlakuan masuk dalam kategori normal. Meskipun perlakuan berbeda di tiap kelompok, perlakuan yang diberikan tidak cukup untuk memengaruhi terjadinya metaplasia intestinal. Hal ini mungkin dikarenakan belum terjadinya mutasi genetik pada sel mukosa lambung dan paparan asap rokok selama satu bulan. Hasil penelitian berbanding terbalik dengan temuan dari Hyo J. dkk. yang menyatakan bahwa kadar glukosa tinggi yang terus-menerus pada diabetes mendorong produksi *reactive oxygen species* (ROS) melalui jalur poliol, produk *advanced glycation end-products* (AGEs), dan disfungsi mitokondria. Kadar sitokin pro-inflamasi yang tinggi seperti *TNF- α* , *IL-6*, dan *IL-1 β* merusak sel epitel lambung dan menyebabkan timbulnya metaplasia usus ke dalam mukosa lambung. (Yang et al., 2020) Selain itu, paparan asap rokok mengandung banyak karsinogen termasuk hidrokarbon aromatik polisiklik dan nitrosamine yang dapat merusak DNA epitel lambung. Kerusakan kronis ini mendorong perubahan genetik dan epigenetik, yang menyebabkan perubahan diferensiasi sel dan metaplasia sel usus ke dalam mukosa lambung. (Thrift et al., 2022)

Meskipun perlakuan pada tiga kelompok dapat memengaruhi variable lain seperti infiltrasi neutrofil, infiltrasi mononuklear, atrofi glandular, dan densitas *H pylori*, metaplasia intestinal yang dinilai dengan ditemukannya sel goblet tidak didapatkan dalam penelitian ini. Beberapa faktor yang mungkin memengaruhi hasil tersebut antara lain durasi intervensi yang singkat sehingga menyebabkan DNA pada sel mukosa tikus tidak mengalami perubahan genetik.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian gambaran metaplasia intestinal pada tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok disimpulkan bahwa metaplasia intestinal pada kelompok tikus kontrol dan tikus diabetes melitus dengan paparan asap rokok tidak ditemukan. Metaplasia intestinal pada kelompok tikus diabetes melitus yang terpapar asap rokok dan diberikan terapi *simvastatin* dan *glibenclamide* juga tidak ditemukan.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada pihak-pihak terkait yang membantu penelitian ini dan yang telah memberikan dana untuk penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Abolfazl, S., Nodoushan, H., & Nabavi, A. (2019). The Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. In *Advanced Biomedical Research* (Vol. 8, Issue 1, p. 15). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/abr.abr_37_18
- Aliya Salsabila, & Yuniarti. (2022). Hubungan Derajat Merokok dengan Gejala Gangguan Sistem Pernapasan pada Pegawai Universitas Islam Bandung. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(2), 100–106. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i2.562>
- Florentika, R., & Kurniawan, W. (2022). Analisis Kuantitatif Tar dan Nikotin Terhadap Rokok Kretek yang Beredar di Indonesia. 2(2), 22–32. <https://doi.org/10.54384/er>
- International Diabetes Federation. (2021). *Diabetes Atlas 10th edition*. www.diabetesatlas.org
- Kemendes RI. (2022). *Panduan Pelaksanaan Kesehatan dan Lingkungan*.
- Manurung, S., Mustikowati, T., & Rozali, R. (2022). Hubungan Perilaku Merokok Dengan Kejadian Gastritis Pada Mahasiswa Salah Satu Prodi Di Universitas Binawan.
- Mezil, S. A., Abed, B. A., Mezil, S. A., & Ahmed, B. (2021). *Complication of Diabetes Mellitus* (Vol. 25). <http://annalsofrscb.ro>
- Naisali, M. N., Sari, R., Putri, M., Nurmaningsari, T., Program, M., Ilmu, S., Fakultas, K., Kesehatan, I., Tribuwana, U., Malang, T., & Program, D. (2017). Hubungan Perilaku Merokok dengan Kejadian Gastritis pada Mahasiswa Teknik Sipil Universitas Tribuwana Tunggaladewi Malang. In *Nursing News* (Vol. 2).
- Nyayu Mevia Fiqi, & Zulmansyah. (2021). Gambaran Tingkat Pengetahuan Siswa SMA Negeri Kelas XII di Kota Bandung tentang Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(2), 66–70. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i2.437>
- Rachmatullah, P. Z. Z., Surialaga, S., & Furqaani, A. R. (2020). Pengaruh Paparan Asap Rokok Tersier terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Mencit. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*, 2(2). <https://doi.org/10.29313/jiks.v2i2.5847>
- Rizky Rizal Alfarysyi, Meike Rachmawati, & Buti Azfiani Azhali. (2021). Hubungan Tingkat Pengetahuan tentang Diabetes Melitus dengan Persepsi Pencegahan Komplikasi Polineuropati Diabetik. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(1), 46–54. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i1.316>

- Sari, M. I., Sari, N., Darlan, D. M., & Prasetya, R. J. (2018). Cigarette Smoking and Hyperglycaemia in Diabetic Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(4), 634–637. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.140>
- Thrift, A. P., Jove, A. G., Liu, Y., Tan, M. C., & El-Serag, H. B. (2022). Associations of Duration, Intensity, and Quantity of Smoking with Risk of Gastric Intestinal Metaplasia. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 56(1), E71–E76. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001479>
- Yang, H. J., Kang, D., Chang, Y., Ahn, J., Ryu, S., Cho, J., Guallar, E., & Sohn, C. Il. (2020). Diabetes Mellitus Is Associated with An Increased Risk of Gastric Cancer: A Cohort Study. *Gastric Cancer*, 23(3), 382–390. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-01033-8>