KELAINAN HATI PADA DIABETES MELLITUS

Penelitian Retrospektip
di Bagian Penyakit Dalam
Rumah Sakit dr. Soetomo
Surabaya

MUHSIN ZUBEIDI

Program Studi dan Ketua Badan Koordinasi Pendidikan Pasca Sarjana Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberi bimbingan dan petunjuk - petunjuk yang sangat berharga selama masa pendidikan;

dr. Hendra Rahardja, sebagai Staf Senior Sub-bagian Gastroenterologi-Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah memberikan persetujuannya dan bimbingannya sehingga dapat dilakukan penelitian ini.

Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, sebagai Staf Senior Sub-bagian Metabolik Endokrinologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah memberikan petunjuk-petunjuk untuk melaksanakan penelitian ini.

dr. H. Achmad Hassan, sebagai Staf Senior sub-bagian Gastroenterologi-Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah membimbing dan membantu saya dalam penelitian ini sehingga berlangsung dengan baik.

dr. Ny. Wida Soemarto, sebagai Staf Senior Sub-bagian Gastroenterologi-Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah membantu saya dalam pengumpulan data-data untuk penelitian ini.

Dewan Penilai, para Kepala Sub-bagian Bagian Ilmu Penyakit Dalam, yang telah memberikan penilaian, bimbingan dan petunjuk dalam menjalankan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.

Akhirnya kepada para sejawat, tenaga para-medik dan pegawai Tata Usaha Bagian Ilmu Penyakit Dalam saya tidak lupa menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya atas segala bantuan dan kerja sama yang baik selama pendidikan saya.

Penulis.

DAFTAR ISI

PENDAHULUAN

Peranan hati pada metabolisme hidrat arang, lemak dan protein merupakan salah satu faal hati yang sangat penting. Pada diabetes mellitus dimana terjadi kelainan metabolisme, maka beban kerja hati akan lebih besar sehingga dapat mengakibatkan perubahan struktur dan kelainan faal hati (Frankel dkk., 1950). Sebaliknya kelainan pada hati dapat menyebabkan kelainan metabolisme berupa gangguan toleransi glukosa dan kadang-kadang sebagai gejala diabetes (Magyesi dkk., 1962). Tentang pengaruh diabetes pada hati saat ini jarang dikemukakan dalam kepustakaan. Hanya pada kepustakaan lama dapat ditemukan hal ini dan pada umumnya menyatakan adanya pengaruh diabetes pada struktur dan faal hati (Zimmerman dkk., 1950; Bogoh dkk., 1955).

Adanya hepatomegali pada diabetes masih menimbulkan perbedaan pendapat apakah ada hubungannya dengan derajat perawatan diabetes (Brown, 1949; Goodman, 1959). Hal ini disebabkan karena mekanisme terjadinya hepatomegali pada diabetes belum diketahui dengan jelas (Alpers dkk.,1975), ada yang menduga karena perlemakan hati (Bogoh dkk., 1955), ada pula yang menyatakan karena timbunan glikogen yang berlebihan dalam sito - plasma sel hati (Sherlock, 1975). Kelainan faal hati pada diabetes biasanya ringan dan yang sering terganggu ialah kelainan BSP, fosfatase alkali dan protein serum (Bogoh dkk., 1955; Sherlock, 1975).

Tachdjian (1976) melaporkan angka kejadian kelainan faal hati pada diabetes antara 26-71%. Mengenai hubungan antara kelainan faal hati dan derajat perawatan diabetes masih ada perbedaan pendapat diantara para peneliti (Brown, 1949; Frankel dkk., 1950).

Perlemakan hati, dapat merupakan akibat langsung diabetes sedangkan hepatitis virus dan sirosis hati, merupakan akibat tidak langsung.

Angka kejadian penyakit-penyakit tersebut lebih tinggi pada diabetes dari populasi umum (Creutzfeldt dkk., 1970).

Adapun kelainan histopatologik hati akibat langsung diabetes ialah metamorfosis lemak (ML), vakuolisasi inti (VI) dan gabungan ML dan VI. Gabungan ML dan VI tersebut, pernah diusulkan sebagai gambaran yang khas untuk diabetes (Creutzfeldt dkk., 1970), tetapi sampai saat ini belum ada istilah "diabetic hepatopathy" untuk kelainan hati yang khas akibat diabetes. Kelainan histopatologik hati pada diabetes sering dihubungkan dengan hepatomegali, derajat perawatan, lamanya dan keadaan gisi penderita diabetes. Tetapi hasil penelitian yang telah dilakukan memberikan kesimpulan yang berbeda-beda, bahkan saling bertentangan (Brown, 1949; Bogoh dkk., 1955; Tachdjian, 1975). Akhir-akhir ini sering dijumpai penderita diabetes yang disertai kelainan hati, timbul pertanyaan apakah kelainan tersebut sebagai akibat langsung diabetes dan apakah ada hubungannya dengan perawatan, lamanya dan keadaan gisi penderita diabetes. Untuk mengetahui hal tersebut maka diperlukan pemeriksaan histopatologik disamping pemeriksaan klinik dan laboratorik. Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan meneliti kembali status-status penderita beserta hasil pemeriksaan histopatologiknya. Bahan penelitian ialah penderita-penderita diabetes yang terdapat diantara kasus-kasus yang telah mengalami biopsi hati di Bagian Penyakit-Dalam Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya dari tahun 1976 sampai dengan 1980. Tujuan penelitian ialah untuk mengetahui angka kejadian hepatomegali, kelainan faal hati, kelainan histopatologik hati serta hubungannya dengan derajat perawatan, lamanya dan keadaan gisi penderita diabetes.

BAB I

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

I.1. PERANAN HATI PADA METABOLISME HIDRAT ARANG, LEMAK DAN PROTEIN

Salah satu faal hati yang utama ialah sebagai pusat metabolisme ketiga bahan tersebut diatas (Harper dkk., 1977; Geelen dkk., 1980). Hati memelihara kadar hidrat arang dan lemak pada keadaan tertentu sehingga mampu menyediakan enersi yang tetap bagi jaringan-jaringan tubuh (Stein dkk., 1976).

I.1.1. Peranan hati pada metabolisme hidrat arang

Metabolisme hidrat arang di hati akan melalui proses sebagai berikut :

a. Fruktosa, galaktosa dan mannosa yang berasal dari pencernaan serta asam laktat dan piruvat yang berasal dari sisa metabolisme, akan diubah menjadi glikogen (Stein dkk.,1976)

b. Glikogenesis, pembentukan glikogen dari glukosa. Proses ini terutama terjadi di hati dan jaringan otot. Setelah makan, hati akan mengandung 5% glikogen dari seluruh beratnya dan hampir seluruhnya akan habis sesudah puasa selama 12-18 jam. Pembentukan glikogen dari glukosa ini memerlukan banyak ensim antara lain, glikogen sintetase yang kegiatannya dirangsang oleh insulin dan dihambat oleh glukagon (Harper dkk., 1977).

c. Glikogenolisis, pemecahan glikogen hati yang akan menghasilkan glukosa. Proses ini dipengaruhi oleh ensim fosforilase yang digiatkan oleh glukagon, epinefrin dan rangsangan simpatetik tetapi dihambat oleh insulin (Stein dkk., 1976). Proses ini terutama terjadi di hati dan sedikit di

ginjal karena hanya pada kedua alat tubuh tersebut terdapat ensim glukosa 6-fosfatase. Oleh karena itu hati adalah satu satunya alat tubuh yang berfungsi sebagai "buffer glukosa darah" atau "hepatic glucostat" (Pasyan dkk., 1975; Harper dkk., 1977).

Dengan perkataan lain hati akan menarik glukosa bila kadar glukosa meningkat dalam darah dan glukosa akan disekresi oleh hati bila kadarnya dalam darah rendah (Bondy dkk., 1948).

d. Glikolisis, pemecahan glukosa atau glikogen menjadi asam laktat atau asam piruvat. Proses ini terutama terjadi di jaringan otot, walaupun semua jaringan pada dasarnya terjadi proses ini. Di otot, proses ini dipengaruhi terutama oleh epinefrin, sedangkan di hati terutama dipengaruhi oleh glukagon (Harper dkk., 1977).

e. Glukoneogenesis, pembentukan glikogen atau glukosa dari bahan-bahan bukan hidrat arang. Proses ini merupakan reaksi kebalikan dari proses glikolisis dan terjadinya biasanya pada keadaan puasa yang lama, diabetes atau pada keadaan glukokortikoid yang meningkat (Harper dkk., 1977; Stein dkk., 1976). Katekolamin dan glukagon memegang peranan pada proses ini dengan menggiatkan cAMP. Sedangkan insulin menurunkan cAMP dengan maksud menghambat proses glukoneogenesis. Bahan dasar dari proses glukoneogenesis ialah asam lemak, sebagian asam amino terutama alanin, gliserol, asam laktat dan asam piruvat (Stein dkk., 1976; Foster dkk., 1980).

I.1.2. Peranan hati pada metabolisme lemak

Hati masih dianggap sebagai pusat metabolisme lemak karena hati mempunyai ensim-ensim untuk membuat dan oksidasi asam lemak, membuat trigliserida, fosfolipid, kholesterol dan lipoprotein (Harper dkk.,1977; Geelen dkk., 1980).

Hati dapat membuat asam lemak dari asetil-CoA yang akan membentuk malonil-CoA dengan jalan karboksilasi dan proses ini terutama digiatkan oleh insulin (Stein dkk., 1976). Asam lemak bebas yang dilepas dari jaringan lemak atau yang dihasilkan sendiri oleh hati, akan mengalami metabolisme sempurna di hati dengan cara sebagai berikut : (Saudek dkk., 1979).

a. Langsung digunakan sebagai energi dengan jalan oksidasi sempurna di mitokhondria.
b. Dirubah ke benda-benda keton yang akan digunakan sebagai energi di daerah perifer dan
c. Diesterifikasi kembali ke trigliserida untuk disimpan atau disekresi dalam bentuk VLDL.

Mc Garry dkk. (1977) menyatakan bahwa keseimbangan metabolisme lemak sangat dipengaruhi oleh insulin, glukagon dan kadar glikogen dalam sitoplasma. Bila kadar insulin lebih tinggi dari glukagon sedangkan glikogen sitoplasma cukup maka metabolisme akan mengarah ke oksidasi sempurna melalui siklus Krebs. Tetapi bila sebaliknya kadar glukagon lebih tinggi dari insulin dan glikogen sitoplasma kurang, maka metabolisme akan mengarah ke beta oksidasi yang banyak menghasilkan benda-benda keton.

Bahan dasar yang dipakai oleh hati untuk membuat trigliserida ialah asam lemak, baik yang dibuat sendiri oleh hati maupun

asam lemak yang berasal dari luar. Pada keadaan normal hati akan menggunakan asam lemak yang dibuat sendiri karena persediaan asam lemak hati cukup dan asam lemak darah rendah. Tetapi bila pembentukan asam lemak hati terganggu misalnya pada puasa yang lama, makanan banyak lemak atau pada diabetes, maka asam lemak plasma yang akan digunakan oleh hati membentuk trigliserida (Stein dkk., 1976; Harper dkk., 1977). Insulin seolah-olah mempunyai peranan yang berlawanan dalam pembentukan dan sekresi trigliserida. Di perifer insulin mencegah lipolisis yang dengan sendirinya mengurangi asam lemak bebas dalam plasma yang akan menurunkan pembentukan trigliserida hati. Tetapi sementara itu insulin menggiatkan pembentukan trigliserida hati dari asam lemak yang dibuatnya sendiri dan secara kwantitatip proses ini yang lebih menonjol (Saudek dkk., 1979). Pembentukan kholesterol di hati dipengaruhi oleh pemakaian kalori, penyerapan kholesterol oleh usus, estrogen, katekolamin dan tiroksin (Stein dkk., 1976). Pembentukan kholesterol di hati digiatkan oleh insulin tetapi dihambat oleh glukagon. Kedua hormon tersebut bekerja melalui ensim HMG-CoA reduktase dan siklik AMP (Geelen dkk., 1980).

Kholesterol yang terbentuk akan bergabung dengan lipoprotein dan disekresi ke peredaran darah, sedangkan ekskresinya serta pemecahannya melalui empedu (Stein dkk., 1976).

Fosfolipid dibentuk di hati dengan bahan dasar asam lemak dan gliserofosfat atau dibentuk dari monogliserida atau digliserida yang mengalami fosforilase. Fosfolipid memegang peran dalam pembentukan membrana sel serta organel-organel sel (Stein dkk., 1976).

Apolipoprotein umumnya dibuat di hati kecuali apo B dan apo A, sebagian dibuat di usus. Di hati apo lipoprotein tersebut dibuat di daerah "rough endosplasmic reticulum" yang kemudian akan bergabung dengan lemak yang dibuat di daerah "smooth endosplasmic reticulum" membentuk lipoprotein (Harper dkk., 1977; Saudek dkk., 1979).

I.1.3. Peranan hati pada metabolisme protein

Hati disamping menyimpan protein juga membuat beberapa macam protein plasma antara lain albumin, globulin alfa, globulin beta, faktor-faktor pembekuan darah dll. Dengan demikian hati disamping tempat metabolisme asam amino juga tempat pembuatan protein. Ensim-ensim yang berperan dalam metabolisme tersebut dipengaruhi oleh diit, hormon, penyakit dan obat-obatan (Stein dkk., 1976). Insulin mempercepat pengangkutan asam amino ke dalam sel hati dan mengurangi penggunaan asam amino sebagai sumber enersi (Pasyan dkk., 1975).

I.2. HATI PADA DIABETES MELLITUS

Telah diketahui bahwa hati merupakan pusat metabolisme pelbagai bahan, dengan demikian bila terjadi kelainan di hati diperkirakan akan menimbulkan kelainan pada metabolisme. Tetapi karena hati mempunyai kemampuan yang besar, maka kelainan-kelainan tersebut hanya terjadi tergantung dari beratnya penyakit, luasnya jaringan hati yang terkena serta mendadak atau tidaknya sesuatu penyakit (Bondy dkk., 1958; Tachdjian dkk., 1976).

Banyak laporan-laporan dari kepustakaan mengenai terganggunya metabolisme pelbagai bahan akibat kelainan hati (Rankin dkk., 1953;

MILIK PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA

Smith dkk., 1953; Magyesi dkk., 1967), tetapi sedikit sekali kepustakaan yang melaporkan tentang pengaruh diabetes pada hati. Hanya dari kepustakaan lama dapat ditemukan laporan-laporan mengenai pengaruh diabetes pada hati dan umumnya berpendapat bahwa terjadi perubahan biokimia hati, kelainan faal hati dan perubahan histopatologik hati tergantung dari jenis, lamanya dan perawatan diabetes (Frankel dkk., 1953; Bondy dkk., 1974; Tachdjian, 1976).

I.2.1. Perubahan Biokimia hati pada diabetes

Hati adalah satu-satunya alat tubuh yang mampu mengatur kadar gula darah agar tetap seimbang pada kegiatan tubuh yang berubah-ubah (hepatik glucostat). Keadaan ini dapat dilaksanakan oleh hati melalui proses glikogenesis, glikogenolisis dan glukoneogenesis (Tachdjian, 1976). Pada keadaan normal saat puasa gula darah dipertahankan dalam kadar yang seimbang antara pengeluaran glukosa hati dan glukosa yang dipakai jaringan lain (Harper dkk., 1977).

Bondy dkk. (1948) telah mengukur kemampuan hati untuk membentuk glukosa pada orang normal, dengan cara kateterisasi vena hepatika. Mereka mendapatkan bahwa hati mampu membentuk glukosa darah 8-15 gram per jam dalam keadaan puasa. Mereka menemukan pula bahwa hati mampu menyimpan glikogen dalam jumlah 5-6 % dari beratnya (90-100 gram) saat sesudah makan dan jumlah ini cukup untuk dipakai dalam keadaan puasa selama 8-16 jam tanpa terjadi glukoneogenesis. Penyelidikan terakhir ternyata bahwa keseimbangan tersebut sangat dipengaruhi oleh insulin, glukagon dan epinefrin (Bondy dkk., 1974).

Pada diabetes, penggunaan glukosa oleh jaringan perifer ter-

ganggu, sementara di hati proses glikogenolisis lebih cepat dari proses glikogenesis (Bondy dkk., 1974). Peranan insulin pada hati ialah menggiatkan ensim-ensim untuk glikogenesis dan glikolisis, tetapi menghambat ensim-sensim untuk glukoneogenesis. Dengan demikian kelainan pada hormon ini baik karena insulin kurang maupun insulin yang rentan akan menggangu proses glikogenesis dan glikolisis di hati sedangkan proses glukoneogenesis akan meningkat (Harper dkk., 1977).

Pada diabetes dewasa (diabetes tipe II) biasanya dengan insullin yang rentan dan kadarnya dalam darah relatip tinggi (Ginsberg dkk., 1981). Keadaan ini akan menggiatkan pembentukan dan penimbunan trigliserida plasma (Saudek dkk., 1979). Karena banyaknya asam amino yang dipakai oleh proses glukoneogenesis maka pembentukan apolipoprotein di hati akan menurun dan berakibat sekresi trigliserida oleh hati tidak seimbang dengan pembentukannya, akhirnya penumpukan trigliserida dalam sel hati akan berlebihan (Bondy dkk., 1974).

I.2.2. Pengaruh diabetes pada hati

Perhatian sudah lama dipusatkan pada hati dari penderita diabetes karena pentingnya alat ini pada proses metabolisme. Kemungkinan ada perubahan pada alat ini akibat diabetes dan sebaliknya kelainan pada alat ini akan mempengaruhi diabetes (Zimmerman dkk., 1950).

Perubahan pada hati telah terbukti dapat menaikkan atau menurunkan kepekaan jaringan terhadap insulin (Samaan dkk., 1962; Bondy dkk., 1974). Hepatomegali adalah kelainan yang paling banyak dilaporkan dalam kepustakaan sebagai akibat

diabetes (Bondy dkk., 1974; Sherlock, 1975; Saudek dkk.,1979). Terjadinya hepatomegali pada diabetes umumnya disebabkan karena perlemakan hati (Tachdjian, 1976). Tetapi hanya sekitar 50% dari penderita diabetes dengan perlemakan hati menunjukkan hepatomegali, itupun tergantung dari beratnya perlemakan hati (Bogoh dkk.,1955). Sebaliknya tidak semua hepatomegali pada diabetes ditemukan perlemakan hati (Zimmerman dkk., 1950). Oleh karena itu Sherlock (1975) mengemukakan pendapatnya bahwa timbulnya hepatomegali pada diabetes bukan hanya disebabkan oleh perlemakan hati, kemungkinan lain karena penumpukan glikogen sitoplasma yang akan menarik banyak air. Tapi hal demikian hanya terjadi pada diabetes yang mendapat insulin dosis tinggi (Bronstein dkk., 1959).

Goodman (1953) telah menyelidiki hubungan hepatomegali dan perawatan diabetes. Dia mendapatkan hepatomegali pada 33 (9%) dari penderita diabetes yang terawat baik, 45 (60%) hepatomegali dari penderita diabetes terawat jelek dan 10 (100%) hepatomegali dari penderita diabetes dengan ketoasidosis. Dari hasil penelitiannya tersebut ia mengemukakan bahwa hepatomegali dapat digunakan sebagai salah satu petunjuk untuk menilai derajat perawatan diabetes. Chait dkk. (1981) menemukan 8 hepatomegali dari 9 penderita diabetes non ketotik yang terawat jelek dan disertai oleh hipertrigliseridemia. Tetapi hepatomegali pada diabetes tidak selamanya menunjukkan diabetes terawat jelek, dapat pula terjadi sebagai penyulit pada pengobatan diabetes terutama yang disertai asidosis, akibat pemberian insulin dosis tinggi yang terlalu cepat (Bronstein dkk. 1959). Walaupun hepatomegali sering ditemukan pada penderita

penderita diabetes tetapi hal ini tidak dapat menilai derajat perawatan diabetes (Bogoh dkk., 1955; Creutzfeldt dkk.,1970). Suatu kenyataan pada laporan-laporan terakhir mengenai kriteria derajat perawatan diabetes, tidak dimasukkan hepatomegali sebagai salah satu kriteria (Donowaki dkk., 1980; Askandar, 1980). Hal ini mungkin disebabkan karena mekanisme terjadinya hepatomegali pada diabetes masih belum diketahui dengan jelas (Creutzfeldt dkk., 1970).

Bloodworth (1961) berpendapat bahwa terjadinya sirosis hati pada diabetes sebagai akibat langsung diabetes melalui perlemakan hati. Tetapi pendapat terakhir menyimpulkan bahwa perlemakan hati pada diabetes tidak akan menjurus ke sirosis hati, dengan demikian sirosis yang terjadi merupakan akibat tidak langsung diabetes (Creutzfeldt dkk., 1970; Wibisono dkk., 1977). Hal ini disebabkan karena penderita-penderita diabetes sering mendapat suntikan untuk maksud pemeriksaan sakar darah dan pemberian insulin, sedangkan daya tahan tubuh penderita diabetes telah menurun sehingga memudahkan terjadinya infeksi (Creutzfeldt dkk., 1970; Askandar, 1976). Dengan demikian diperkirakan penderita-penderita diabetes mudah dijangkiti serum hepatitis (hepatitis virus B), dan kemudian akan menjadi hepatitis khronik yang akhirnya menjurus ke sirosis hati.

Telah dilaporkan bahwa gangguan faal hati pada diabetes tergantung derajat perawatan diabetes dan angka kejadiannya berkisar antara 26-71% (Tachdjian, 1976). Sebelumnya Zimmerman dkk. (1950) melaporkan angka kejadian kelainan faal hati pada penderita diabetes yang terawat baik 8,6%. Sebaliknya Frankel dkk. (1950) mengemukakan bahwa kelainan faal hati

pada penderita-penderita diabetes jarang dan bila terjadi hanya sementara serta akan hilang segera setelah diabetes terawat baik. Ia mendapatkan angka kejadian kelainan faal hati pada penderita diabetes yang terawat jelek sekitar 17,1%.

Saat ini jarang sekali kepustakaan yang melaporkan tentang kelainan faal hati pada diabetes, sehingga kita masih berdasarkan pendapat dari kepustakaan lama yang menyimpulkan bahwa bila tidak ada faktor lain atau penyakit lain yang menyertai diabetes maka kelainan faal hatinya ringan (Frankel dkk., 1950; Zimmerman dkk., 1950; Bogoh dkk., 1955).

Peranan insulin di hati terutama menggiatkan ensim-ensim yang khusus digunakan untuk proses glikogenesis dan glikolisis dan menghambat kegiatan ensim-ensim untuk proses glukoneogenesis (Harper dkk., 1977).

Menurut Samaan dkk. (1962) insulin dalam darah ada dua jenis, yaitu typical insulin yang disekresi oleh pancreas dan jenis ini dapat bereaksi dengan insulin anti serum. Jenis yang kedua ialah atypical insulin, yaitu insulin yang telah mengalami perubahan di hati dengan ikatan protein sehingga jenis ini tidak bereaksi dengan insulin anti serum. Tetapi karena pengukurannya secara bioassay tidak spesifik, maka atypical insulin ini digolongkan sebagai "insulin like activity" atau ILA (Harper dkk., 1977). Pengukuran kadar typical dan atypical ILA ini dalam darah, mempunyai nilai yang penting pada penyakit hati menahun (Samaan dkk.,1962). Pemecahan insulin terutama terjadi di hati dan ginjal dan yang memegang peranan penting ialah ensim protease glutathione insulin transhidrogenase (Harper dkk., 1977; Duckworth dkk., 1981).

Telah dibuktikan oleh Zimmerman dkk. (1950) bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara perlemakan hati diabetes dengan terjadinya kerentanan insulin. Pada diabetes tipe II terdapat kerentanan insulin yang selektip, di perifer insulin rentan terhadap penggunaan glukosa tetapi di hati insulin masih peka pada pembuatan dan sekresi trigliserida (Saudek dkk., 1979).

I.3. PENYAKIT HATI DAN DIABETES

Penyakit hati dan diabetes masing-masing merupakan penyakit yang biasa dan sering ditemukan. Tetapi bila kedua penyakit ini sekaligus ditemukan pada seorang penderita timbul masalah apakah kedua penyakit ini saling mempengaruhi satu sama lain atau masing-masing berdiri sendiri. Penyakit hati dapat dipengaruhi atau ditimbulkan oleh diabetes dan sebaliknya diabetes dapat dipengaruhi atau ditimbulkan oleh penyakit hati. Tetapi sampai saat ini belum dikenal istilah "diabetic hepatopathy" seperti halnya "diabetic nephropathy" untuk kelainan ginjal yang khas akibat diabetes (Creutzfeldt dkk., 1970). Telah dikenal ada beberapa penyakit hati yang terjadi pada penderita-penderita diabetes atau ditemukan bersamaan dengan diabetes. Tetapi sebaliknya sering terjadi diabetes pada penderita-penderita dengan penyakit hati.

I.3.1. Perlemakan hati pada diabetes

Penyelidikan mengenai angka kejadian perlemakan hati pada diabetes biasanya berdasarkan atas gejala klinik dan histopatologik. Tetapi dengan cara ini belum dapat menunjukkan angka kejadian perlemakan hati yang sesungguhnya, karena penderita yang mengalami biopsi sudah selektip (Creutzfeldt dkk., 1970).

Angka kejadian perlemakan hati pada diabetes berkisar antara

50%-69% (Zimmerman dkk., 1950; Bogoh dkk., 1955; Creutzfeldt dkk., 1970). Ada hubungan antara perlemakan hati dengan umur, kegemukan dan lamanya diabetes, tetapi tidak ada hubungannya dengan derajat perawatan diabetes (Zimmerman dkk., 1950). Perlemakan hati umumnya terjadi pada diabetes tipe II yang disertai oleh insulin yang rentan dan gemuk (Creutzfeldt dkk. 1970; Guisberg dkk., 1981). Oleh karena itu terjadinya perlemakan hati diduga akibat kegemukan dan bukan akibat diabetes (Alpers dkk., 1975). Hal ini disebabkan diabetes tipe II yang mereka temukan umumnya gemuk serta sukar membedakannya secara histopatologik.

Menurut Hartroft yang dikutip oleh Wibisono dkk. (1977), perlemakan hati terdiri atas tipe A yang dapat berkembang menjadi sirosis dan tipe B yang tidak mengubah struktur sel hati. Perlemakan hati tipe B selain terdapat pada diabetes juga dapat terjadi pada gangguan hormonal, kegemukan dan kelaparan yang lama.

I.3.2. Hepatitis virus pada diabetes

Angka kejadian hepatitis virus pada diabetes 2-4 x lebih banyak dari angka kejadiannya pada populasi umum (Creutzfeldt dkk., 1970). Hal ini disebabkan karena penderita diabetes sering mendapat suntikan insulin dan pemeriksaan sakar darah sedang daya tahannya terhadap infeksi telah menurun. Dengan demikian hepatitis virus tersebut hanya merupakan akibat tidak langsung dari diabetes (Bloodworth, 1961).

I.3.3. Sirosis hati dan diabetes

Angka kejadian sirosis hati pada diabetes lebih tinggi dari

angka kejadiannya pada populasi umum dan biasanya sebagai kelanjutan dari hepatitis virus pada diabetes (Bloodworth,1961). Para peneliti membagi penderita-penderita diabetes yang disertai sirosis atas 3 kelompok yaitu :

a. diabetes yang diketahui lebih dulu kemudian mendapat sirosis
b. sirosis yang diketahui lebih dulu kemudian disusul oleh diabetes dan
c. ditemukan keduanya pada saat yang sama.

Jenis dan beratnya diabetes diusulkan oleh mereka sebagai petunjuk untuk membedakan penyakit mana yang utama pada kasus - kasus gabungan. Pada umumnya bila sirosis hati sebagai penyakit utama, maka diabetes yang timbul kemudian sifatnya ringan dan biasanya hanya gangguan toleransi glukosa. Sebaliknya bila diabetes yang utama maka sirosis yang timbul kemudian akan lebih memperberat diabetes yang ada sehingga sering memerlukan insulin (Creutzfeldt dkk., 1970). Penderita penyakit hati menahun umumnya menunjukkan kelainan toleransi glukosa, serta sakar darah puasa yang rendah tetapi jarang terjadi hipoglikemi (Rankin dkk., 1953; Bondy dkk., 1598; Zimmerman dkk.,1953). Adanya sakar darah puasa yang normal atau rendah ini telah diusulkan oleh Sherlock. (1975) untuk membedakan diabetes esensial dan "hepatogenic diabetes". Terjadinya kelainan toleransi glukosa pada penderita sirosis hati disebabkan, hati tidak mampu mengubah "typical insulin" ke "atypical insulin" disertai oleh kadar glikogen hati yang rendah (Bondy dkk., 1958; Samaan dkk., 1962). Bila keadaan ini berlangsung terus maka akan terjadi hiperinsulinemia yang rentan akibat rangsangan hiperglikemia yang terus menerus, sehingga mengakibatkan dekompensasi sel-sel beta pankreas (Megyesi dkk., 1967).

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

Pendapat terakhir menyatakan bahwa gangguan toleransi glukosa tersebut kemungkinan besar disebabkan oleh terganggunya pemecahan insulin di hati dan terjadinya "porto-systemic Shunting" (Iwasaki dkk., 1978; Duckworth dkk., 1981).

Diabetes atau gangguan toleransi glukosa yang disebabkan oleh sirosis atau penyakit hati menahun disebut "hepatogenic diabetes" atau "hepatogenous diabetes" (Creutzfeldt dkk., 1970). Apabila ditemukan seorang penderita diabetes yang disertai pula sirosis hati, sukar membedakan apakah penyakit tersebut masing-masing berdiri sendiri atau apakah merupakan hepatogenik diabetes. Telah dicoba beberapa pemeriksaan untuk membedakan diabetes essensial dan hepatogenik diabetes, tetapi semua pemeriksaan-pemeriksaan tersebut masih belum dapat membedakannya (Tachdjian, 1976). Smith dkk. (1953) mengusulkan untuk mengukur fosfor inorganik serum untuk membedakan penyakit diabetes dan penyakit hati diabetes (hepatogenic diabetes). Terdapat penurunan yang bermakna dari fosfor inorganik dalam serum penderita penyakit hati diabetes dibandingkan dengan penderita diabetes, sesudah dibebani glukosa.

I.4. KELAINAN HISTOPATOLOGIK HATI PADA DIABETES

Karena besarnya peranan hati pada kegiatan metabolisme maka akan terjadi perubahan-perubahan histopatologik di hati yang langsung diakibatkan oleh diabetes (Zimmerman dkk., 1950; Frankel dkk., 1950). Selain itu terdapat pula kelainan histopatologik hati sebagai akibat tidak langsung dari diabetes berupa penyakit-penyakit hati pada umumnya.

I.4.1. Gambaran histopatologik hati akibat langsung diabetes

Gangguan metabolisme karena diabetes yang dapat menimbulkan kelainan histopatologik pada hati ialah pada metabolisme hidrat arang dan lemak (Zimmerman dkk., 1950; Bogoh dkk.,1955; Wibisono dkk.,1977). Walaupun demikian kelainan histopatologik tersebut sebenarnya adalah hasil akhir dari seluruh kelainan metabolisme termasuk kelainan metabolisme protein (Harper dkk.,1977). Sebagai perwujudan dari kelainan metabolisme lemak, maka secara histopatologik dapat diperlihatkan adanya degenerasi lemak dalam sel hati atau perlemakan hati diabetes atau secara mikroskopik disebut metamorfosis lemak. Sedangkan perwujudan dari kelainan metabolisme hidrat arang di hati ialah infiltrasi glikogen dalam inti atau secara histopatologik disebut vakuolisasi inti. Sedangkan sebagai perwujudan dari kelainan metabolisme protein di hati secara histopatologik belum diketahui tetapi dapat ditemukan dengan cara histokemistrik (Bogoh dkk., 1955).

1. Metamorfosis lemak dalam sel hati

Hartroft, seperti yang dikutip Wibisono dkk. (1977) membagi perlemakan hati atas tipe A dan tipe B. Tipe A ialah timbunan lemak dalam sel hati yang mula-mula kecil halus akan berkembang menjadi besar, dapat bergabung serta dapat pecah. Akibatnya sebagian besar sitoplasma hati akan terisi gelembung lemak, inti sel hati akan terdesak ke tepi dan bentuk sel-sel hati akan berubah dari segi enam menjadi bulat. Perlemakan hati tipe B, berupa titik-titik lemak halus yang tidak akan bergabung walaupun bertambah banyak.

Secara mikroskopik sel-sel hati tidak berubah bentuknya dan

inti tidak terdesak ke tepi. Bila timbunan lemak tambah banyak maka sel-sel hati akan membesar tetapi bentuknya tidak berubah. Dengan pemeriksaan mikroskop elektron terlihat adanya selanjutnya yang membungkus titik-titik lemak tersebut. Para penyelidik umumnya berpendapat bahwa perlemakan hati tipe B tidak akan menjurus ke arah terbentuknya sirosis hati (Creutzfeldt dkk., 1970). Selaput yang membungkus titik-titik lemak pada perlemakan hati diabetes terdiri atas fosfolipid yang pembentukannya tidak terganggu pada diabetes (Harper dkk., 1977). Angka kejadian metamorfosis lemak pada diabetes dilaporkan antara 21% - 70% dengan rata-rata 50% (Creutzfeldt dkk., 1970). Terjadinya metamorfosis lemak mempunyai hubungan yang positip tetapi tidak bermakna dengan umur, kegemukan dan lamanya diabetes. Tidak ada hubungan yang bermakna antara terjadinya metamorfosis lemak dengan derajat perawatan diabetes, adanya hepatomegali, kadar lemak darah dan SDP (Simmerman dkk., 1950).

2. Timbunan glikogen dalam inti

Telah dibuktikan bahwa timbunan glikogen dalam inti memberi gambaran mikroskopik sebagai vacuola atau gelembung dan gambaran ini tidak ditemukan pada orang sehat (Chips dkk.,1942; Bogoh dkk.,1955).

Ma dkk. (1971) telah mempelajari dengan mikroskop elektron sifat-sifat dari glikogen inti tersebut dan berkesimpulan bahwa kemungkinan besar glikogen tersebut dibuat sendiri di dalam inti. Penyelidikan secara ultra-struktur ternyata glikogen inti berbeda strukturnya dengan glikogen sitoplasma, maka glikogen tersebut dibuat sendiri oleh inti dan tidak

berasal dari sitoplasma (Creutzfeldt dkk., 1970). Vakuolisasi inti sel hati tidak khas untuk diabetes, walaupun vakuolisasi inti ditemukan sebanyak 57,14% - 81,12% pada penderita-penderita diabetes (Zimmerman dkk. 1950; Bogoh dkk., 1955; Sherlock, 1975). Pada penelitian secara histokemistrik ditemukan bahwa tidak ada hubungan antara kadar gula darah dan jumlah glikogen dalam sitoplasma. Tetapi ada hubungan terbalik yang bermakna antara kadar glikogen sitoplasma dan glikogen inti (Bogoh dkk., 1955). Telah dilaporkan kemungkinan hubungan antara terjadinya glikogen inti dan tingginya sakar darah, serta adanya glikogen inti pada penderita diabetes tidak akan menimbulkan kelainan faal hati (Zimmerman dkk.,1950).

3. Gabungan metamorfosis lemak dan vakuolisasi inti

Arti dari gabungan metamorfosis lemak dan vakuolisasi ini pada penderita diabetes belum banyak yang mengemukakan.

Laporan-laporan yang dikumpulkan oleh Creutzfeldt dkk. (1970), mengemukakan bahwa gabungan metamorfosis lemak dan vakuolisasi inti hanya didapatkan pada diabetes tipe II. Selanjutnya dikatakan bahwa gambaran tersebut adalah khas untuk diabetes, karena gambaran ini belum pernah ditemukan pada penderita-penderita bukan diabetes.

Angka kejadian gabungan metamorfosis lemak dan vakuolisasi inti pada penderita diabetes antara 25%-75% (Zimmerman dkk.,1950; Bogoh dkk.,1955; Soenarto dkk.,1978). Tidak ada hubungan antara gabungan metamorfosis lemak dan vakuolisasi inti dengan kelainan faal hati, hepatomegali, perawatan dan lamanya diabetes (Zimmerman dkk., 1950; Bogoh dkk., 1955).

I.4.2. Gambaran histopatologik hati sebagai akibat tidak langsung diabetes

Penyakit penyakit hati yang timbul sebagai akibat tidak langsung diabetes yang banyak dilaporkan ialah hepatitis virus. hepatitis khronik dan sirosis hati (Creutzfeldt dkk., 1970).

Gambaran histopatologik hati dari penderita-penderita ini sesuai dengan gambaran histopatologik hati dari penyakit tersebut pada penderita bukan diabetes. Yang sulit dibedakan secara histopatologik ialah kelainan hati akibat tak langsung diabetes dan kelainan hati dari hepatogenik diabetes. Demikian pula sulit membedakan secara histopatologik penyakit mana yang utama (Bloodworth, 1961).

BAB II

PENELITIAN RETROSPEKTIF

II.1. BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan mengumpulkan data dari status penderita yang diopname dan mengalami biopsi jarum hati di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya dari bulan Juli 1976 sampai dengan bulan Desember 1980. Diantara para penderita tersebut dipilih penderita diabetes dan dari kasus-kasus ini diadakan penelitian. Tipe diabetes dari penderita ialah diabetes mellitus dewasa atau diabetes tipe II. Diagnosa diabetes tipe II didasarkan atas pemeriksaan sakar darah puasa (SDP) lebih dari 130 mg% dan sakar darah 2 jam sesudah muatan glukosa 50-75 gram (sjSMG) atau 2 jam sesudah makan (2jSM) lebih dari 160 mg%. Juga diabetes yang disertai sirosis hati atau penyakit hati lainnya, harus memenuhi kriteria tersebut diatas (Askandar, 1980).

$SDR = \frac{SDP + 2jSM}{2}$ SDR = sakar darah rata-rata.

Diabetes terawat jelek bila SDR $\overline{/}$ 150 mg% pada pemeriksaan 3x berturut-turut (Askandar 1980). Keadaan gisi penderita dinilai dengan memakai rumus : $RBW = \frac{B.B}{T-100} \times 100\%$.

RBW = Relative Body Weight; T = tinggi dalam cm

BB = berat badan dalam kg.

Penderita dikatakan kurus bila RBW $\underline{/}$ 90%; Normal bila RBW = 90-110%, dan gemuk bila RBW $\overline{/}$ 110%. Perkiraan lamanya menderita diabetes didapatkan dari anamnesa penderita.

Pemeriksaan fisik penderita terutama mengenai pembesaran hati, edema, asosites dan tanda-tanda penyakit hati lainnya. Pembesaran hati diukur dari lengkung iga kanan dan dikatakan hepatomegali bila pembe-

sarannya teraba 1 jari atau lebih dibawah lengkung iga kanan, dengan mengingat faktor-faktor yang dapat mempengaruhi penilaian.

Pemeriksaan laboratorium selain pemeriksaan rutin, diperiksa pula :

Sakar darah puasa (SDP) dan 2jam sesudah muatan glukosa (2jSMG) menurut cara ortho toluidine. Harga normal : SDP 70-110 mg%, 2jSM $\angle$ 125mg%.

Serum transaminase (SGOT dan SGPT) menurut cara Mercko test transaminase, abnormal bila masing-masing lebih dari 40 unit Karmen.

Serum bilirubin dengan cara Heymans v/d Bergh. Abnormal bila bilirubin total lebih 1,2 mg%. Harga normal 0.36 - 0.96 mg%.

Serum fosfatase alkali : memakai Boehringer Kit, nilai diatas 5 Bodansky Unit dinyatakan abnormal. Normal 2-4 B.U.

Elektroforesis protein : dengan cara cellulose acetat electroforesis dikatakan abnormal pada penelitian ini bila terjadi penurunan pada fraksi albumin, fraksi alfa globulin dan fraksi beta globulin.

Kholesterol total plasma dengan cara Liebermann Buchard, abnormal bila kadarnya lebih dari 240 mg%. Tidak dilakukan lipid profile.

Trigliserida plasma : dengan cara Saponifikasi : abnormal bila kadarnya lebih 150 mg%. Test bromsulfalein (BSP), 2mg/kgBB selama 30 menit, abnormal bila retensi lebih dari 5%. Faal hemostasis diperiksa pada semua kasus. Semua pemeriksaan laboratorium di atas dilakukan oleh Bagian Patologi Klinik R.S. dr. Soetomo Surabaya.

Biopsi hati membuta dilakukan dengan menggunakan jarum Menghini diameter 1.4 dan 1.6 mm dan tempat biopsi dengan teknik interkostal kanan atau teknik subkostal (Hassan, 1979). Bahan biopsi difiksasi dengan formalin kemudian dikirim ke Bagian Patologi F.K. Unair. Indikasi biopsi jarum hati dan pemeriksaan BSP pada penderita-penderita ini ialah adanya hepatomegali dan atau kelainan faal hati yang belum diketahui penyebabnya (Hassan, 1979). Analisa statistik memakai cara Chi kwadrat.

II.2. HASIL PENELITIAN

Dari Juli 1976 s/d Desember 1980 telah dilakukan 393 biopsi hati diantaranya terdapat 56 (14.25%) penderita dengan diabetes mellitus. Mereka masuk rumah sakit disebabkan timbulnya kelainan hati atau penyakit lain yang menyertai diabetes. Pada 56 penderita diabetes tersebut terdiri atas 38 pria dan 18 wanita dengan umur antara 36 - 78 tahun dan yang terbanyak pada kelompok umur 41-60 tahun (73.2%). Gisi penderita : 12 kurus (21.4%), 37 normal (66%) dan 7 gemuk (12.5%). Lamanya menderita diabetes : 20 penderita (35.7%) antara 1-5 th, 20 penderita (35.7%) antara 6-10 th dan 16 penderita (28.5%) lebih dari 10 tahun.

Hepatomegali ditemukan pada 46 dari 56 penderita (82.1%). Derajat perawatan diabetes : 13 penderita (23.2%) terawat baik dan 43 penderita (76.7%) terawat jelek. Mengenai umur, jenis kelamin, gisi dan hepatomegali dari 56 penderita diabetes yang dibiopsi dapat dilihat pada TABEL I.

TABEL I. UMUR, JENIS KELAMIN, GISI DAN HEPATOMEGALI PADA 56 PENDERITA DIABETES

Golongan umur (Th)	Jenis kelamin		Gisi			Hepatomegali	
	Pria	Wanita	Kurus	Normal	Gemuk	Pria	Wanita
≤ 40	3	1	2	2	-	2	1
41 - 50	13	7	1	17	2	10	5
51 - 60	11	7	5	10	3	8	6
61 - 70	9	3	4	6	2	6	3
71 -	2	-	-	2	-	2	-
Jumlah	38	18	12	37	7	31	15
56			21.4%	66%	12.5%	76(82.1%)	

Peningkatan serum transaminase didapatkan pada 18 penderita (32.1%). Peningkatan serum bilirubin didapatkan pada 15 penderita (26.7%). Kelainan elektroforesis protein didapatkan pada 10 penderita(17.8%). Peningkatan serum fosfatase alkali didapatkan pada 18 penderita (32.1%). Peningkatan retensi BSP didapatkan pada 8 dari 15 penderita yang diperiksa (53.3%). Peningkatan plasma kholesterol didapatkan pada 11 penderita (20%), trigliserida didapatkan pada 8 penderita(14.2%). Mengenai angka kejadian hepatomegali, kelainan tes faal hati dan lemak darah dari 56 penderita diabetes yang dibagi dalam kelompok umur, dapat dilihat pada TABEL II.

TABEL II. HEPATOMEGALI, KELAINAN TES FAAL HATI DAN LEMAK DARAH PADA 56 PENDERITA DIABETES MELLITUS MENURUT KELOMPOK UMUR

Golongan umur(Th)	Jumlah	Hepato megali	Tes faal hati				Biokimia darah	
			SGOT SGPT /40UK	H v/d B T/1,2mg%	Elektro foresis Prot.	Alkali fosfase / 5B.U.	Kholesterol / 240 mg%	Trigliserida /150mg%
≤ 40	4	3	2	1	-	-	-	-
41 - 50	20	18	7	8	7	8	4	2
51 - 60	18	14	7	2	3	5	2	2
61 - 70	12	9	2	4	-	5	4	3
71 -	2	2	-	-	-	-	1	1
Jumlah	56	46	18	15	10	18	11	8
		82.1%	32.1%	26.7%	17.8%	32.1%	20%	14.2%

Gambaran histopatologik hati dari ke-56 penderita diabetes yang dibiopsi adalah metamorfosis lemak pada 32 penderita (57.1%), vakuolisasi inti pada 31 penderita (55.3%), gabungan metamorfosis lemak dan vakuolisasi inti pada 22 penderita (40%), perubahan minimal pada 7 penderita (12.5%), hepatitis khronik pada 7 penderita (12.5%), sirosis hati pada 7 penderita (12.5%) dan hepatoma pada 4 penderita (7.1%), yang dapat dilihat pada TABEL III.

TABEL III. GAMBARAN HISTOPATOLOGIK HATI DARI 56 PENDERITA DIABETES MENURUT KELOMPOK UMUR

Golongan umur(Th)	Jumlah	Gambaran histopatologi						
		ML	VI	ML+VI	PM	HKH	SH	Hepatoma
≤ 40	4	1	2	1	2	-	-	-
41 - 50	20	10	10	6	1	4	4	1
51 - 60	18	13	12	9	-	2	3	2
61 - 70	12	7	6	5	3	1	-	1
71 -	2	1	1	1	1	-	-	-
Jumlah	56	32	31	22	7	7	7	4
%	100	37.1	55.3	40	12.5	12.5	12.5	7.1

ML = Metamorfosis lemak
VI = Vakuolisasi inti
PM = Perubahan minimal
ML+VI = Gabungan metamorfosis lemak dan vakulisasi inti
HKH = hepatitis khronik
S.H = sirosis hati

Dari 393 penderita yang dibiopsi, 337 diantaranya bukan diabetes mellitus dan dari 337 penderita ini didapatkan dengan metamorfosis lemak pada 49 (14.5%); dengan vakuolisasi inti pada 4 (1.2%); sedangkan gabungan metamorfosis lemak dan vakuolisasi inti tidak ditemukan pada kelompok ini.

I.2.1. Hubungan angka kejadian kelainan faal hati dengan gisi, lamanya dan perawatan diabetes dapat dilihat pada TABEL IV. Kelainan faal hati disini ialah penderita yang disertai kelainan 2 jenis tes faal hati atau lebih. Nampaknya ada hubungan antara kelainan faal hati dengan penderita kurus, tetapi untuk kelompok gisi secara keseluruhan hubungan tersebut tidak bermakna ($p > 0.05$). Demikian pula tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kelainan faal hati dengan derajat perawatan dan lamanya diabetes ($p > 0.05$).

TABEL IV. HUBUNGAN FAAL HATI DENGAN GISI, LAMANYA DAN PERAWATAN DIABETES

Faktor	Jumlah	Faal hati	
		Normal	Abnormal
Gisi kurus	12	4 (33%)	8 (67%)
normal	37	29 (78%)	8 (23%)
gemuk	7	5 (71%)	2 (29%)
Lamanya diabetes			
1 - 5 th	20	14 (70%)	6 (30%)
6 - 10 th	20	13 (65%)	7 (35%)
7 10 th	16	11 (69%)	5 (31%)
Perawatan diabetes			
Terawat baik	13	9 (69%)	4 (31%)
Terawat jelek	43	29 (67%)	14 (33%)

II.2.2.

TABEL V. HUBUNGAN HEPATOMEGALI DENGAN UMUR, GIZI, LAMANYA DAN PERAWATAN DIABETES

Faktor	Jumlah	Hepatomegali	
		+	-
Umur : ≤ 40	4	3 (75%)	1 (25%)
41 - 60	38	32 (84%)	6 (16%)
7 60	14	11 (78%)	3 (22%)
Gizi : kurus	12	9 (75%)	3 (25%)
normal	37	30 (81%)	7 (19%)
gemuk	7	7 (100%)	0 (0%)
Lama diabetes :			
1 - 5 th	20	17 (85%)	3 (15%)
6 - 10th	20	16 (80%)	4 (20%)
7 10th	16	13 (81%)	3 (19%)
Perawatan diabetes			
baik	13	10 (69%)	3 (31%)
jelek	43	36 (83%)	7 (17%)

Pada TABEL V dapat dilihat bahwa tidak ada pengaruh umur penderita diabetes dengan hepatomegali.

Hubungan antara keadaan gisi dengan hepatomegali nampaknya hanya pada penderita gemuk yang kesemuanya hepatomegali. Tetapi secara statistik tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara gisi penderita diabetes dengan hepatomegali ($p > 0.05$).

Demikian pula halnya dengan lamanya diabetes tidak ada hubungannya dengan hepatomegali ($p > 0.05$).

Nampaknya ada hubungan antara derajat perawatan diabetes dengan hepatomegali, tetapi hubungan tersebut tidak bermakna ($p > 0.05$).

II.2.3. TABEL VI. HUBUNGAN HISTOPATOLOGIK HATI DENGAN UMUR, GIZI, LAMANYA DAN PERAWATAN DIABETES

Faktor	Jumlah	Metamorfosis lemak		Vakuolisasi inti		Metam lemak+ Vakuolisasi inti	
		No.	%	No.	%	No.	%
Umur: ≤ 40	4	1	25	2	50	1	25
41-60	38	23	60.5	22	58	15	40
>60	14	8	57.1	7	50	6	43
Gizi : kurus	12	3	25	5	41.6	2	16.6
normal	37	24	65	21	56.7	17	46
gemuk	7	5	71.5	5	71.5	3	43
Lamanya 1-5 th	20	8	40	12	60	8	40
diabetes 6-10th	20	12	60	10	50	7	35
>10th	16	12	75	9	56	7	44
Perawatan baik	13	7	53.8	6	46	4	31
diabetes jelek	43	25	58	25	58	18	42

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

Pada TABEL VI dapat dilihat bahwa untuk metamorfosis lemak ada hubungannya dengan umur penderita diabetes, tetapi secara keseluruhan tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara umur dan gambaran histopatologik hati pada diabetes ($p > 0.05$). Demikian pula, nampaknya ada hubungan antara gambaran histopatologik hati dengan gisi dan perawatan diabetes, walaupun hubungan tersebut tidak bermakna ($p > 0.05$). Juga disini tidak ditemukan hubungan antara lamanya diabetes dengan gambaran histopatologik hati ($p > 0.05$).

II.2.4.

TABEL VII. HUBUNGAN HISTOPATOLOGIK HATI DENGAN HEPATOMEGALI DAN FAAL HATI

Gambaran histopatologik		Jumlah	Hepatomegali		Kelainan faal hati							
					B S P*		Transaminase		Bilirubin		Fosfatase alkali	
			No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
ML	+	32	26	81.2	6(10)	60	10	31	4	12.5	4	12.5
	-	24	20	83.3	2(5)	40	8	33	11	45.8	14	58.3
VI	+	31	28	90.3	4(7)	57	11	35	3	9.6	8	25.8
	-	25	18	72	4(8)	50	7	28	12	48	10	40
ML+VI	+	22	19	86.3	3(5)	60	9	41	1	4.5	3	13.6
	-	34	27	79	5(10)	50	9	26	14	41	12	35

Catatan : * BSP hanya diperiksa pada 15 penderita diabetes yaitu 10 dengan ML, 7 dengan VI dan 5 dengan ML + VI.

ML = Metamorfosis lemak; VI = Vakuolisasi inti.

Pada TABEL VII dapat dilihat bahwa walaupun ada perbedaan antara angka kejadian hepatomegali dengan VI dan gabungan ML dan VI, tetapi secara keseluruhan perbedaan ini tidak bermakna, ($p > 0.05$).

Dari hubungan antara gambaran histopatologik hati dengan kelainan faal hati hanya pada retensi BSP tampak ada perbedaan, walaupun perbedaan tersebut tidak bermakna($p > 0.05$). Begitu pula tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kelainan histopatologik hati dengan kelainan faal hati lainnya ($p > 0.05$).

II.2.5.

TABEL VIII. HUBUNGAN HISTOPATOLOGIK HATI DENGAN SDP DAN KHOLESTEROL DARAH

Histologik		Jumlah	Biokimia darah	
			SDP rata-rata mg%	Kholesterol rata-rata mg%
ML	+	32	177.62 ± 61.97 SD	220.84 ± 38.94 SD
	-	24	188.66 ± 61.17 SD	215.25 ± 54.62 SD
VI	+	31	188.58 ± 57.94 SD	222.38 ± 43.62 SD
	-	25	174.68 ± 72.13 SD	211.80 ± 48.40 SD
ML + VI	+	22	189.0 ± 66.26 SD	225.68 ± 41.58 SD
	-	34	178.05 ± 63.84 SD	212.61 ± 48.12 SD

Diperlihatkan pada TABEL VIII bahwa pada penderita-penderita dengan metamorfosis lemak hampir tidak ada perbedaan tingginya SDP dan kholesterol darah dengan penderita-penderita tanpa metamorfosis lemak. SDP pada penderita-penderita dengan vakuolisasi inti (VI) dan gabungan ML dan VI lebih tinggi dari pada penderita - penderita tanpa VI, dan gabungan ML dan VI yang secara statistik perbedaan tersebut bermakna ($p < 0.05$). Sedangkan untuk kadar kholesterol darah walaupun terlihat ada perbedaan, tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p > 0.05$).

II.3. PEMBAHASAN

Angka kejadian hepatomegali pada diabetes yang telah dilaporkan oleh beberapa peneliti masih berbeda-beda. Perbedaan tersebut mungkin disebabkan karena penderita yang diteliti berbeda perawatan diabetesnya. Pada penelitian ini hepatomegali ditemukan pada 46 penderita dari 56 penderita diabetes (82%), yang pada umumnya terawat jelek. Keadaan ini sesuai dengan laporan Goodman. (1953) dan Chait dkk. (1981) yang menemukan masing-masing 64% dan 88% hepatomegali dari penderita diabetes yang umumnya terawat jelek. Sedangkan Zimmerman dkk. (1950) dan Bogoh dkk. (1955) menemukan masing-masing 40% dan 44% hepatomegali dari penderita diabetes yang terawat baik. Mereka mengatakan bahwa walaupun ada hubungan antara hepatomegali dengan derajat perawatan diabetes tetapi hubungan tersebut secara statistik tidak bermakna. Pada penelitian ini juga ditemukan hubungan antara adanya hepatomegali dengan derajat perawatan diabetes, tetapi hubungan tersebut tidak bermakna ($p > 0.05$). Demikian pula tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara adanya hepatomegali dengan jenis kelamin, gisi dan lamanya diabetes ($p > 0.05$).

Terjadinya hepatomegali pada diabetes oleh sebagian besar peneliti diduga karena perlemakan hati (Tachdjian, 1976; Saudek dkk., 1979). Tetapi pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara hepatomegali dan perlemakan hati ($p > 0.05$). Dengan demikian maka terjadinya hepatomegali pada diabetes bukan hanya disebabkan oleh perlemakan hati tetapi dapat pula disebabkan oleh timbunan glikogen dalam sitoplasma sel hati, sehingga tidak dapat diterangkan apakah ada peranan glikogen sitoplasma atas terjadinya hepatomegali pada kasus-kasus ini.

Kelainan faal hati pada diabetes telah lama diselidiki karena hati akan bekerja lebih berat pada diabetes dibanding pada orang normal (Frankel dkk., 1950). Pada penelitian ini didapatkan 18 dari 56 penderita diabetes (32%) dengan kelainan faal hati. Zimmerman dkk. (1950) dan Frankel dkk. (1950) masing-masing 8.6% dan 17.1%.

Angka kejadian yang kami dapatkan ini lebih tinggi dari yang mereka temukan, mungkin hal ini karena perbedaan pada kriteria yang digunakan untuk derajat perawatan diabetes dan jenis tes faal hati yang diperiksa. Pada penelitian ini kami menggunakan kriteria sakar darah rata-rata untuk derajat perawatan diabetes dan telah menggunakan tes transminase serum untuk pemeriksaan tes faal hati. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kelainan faal hati dengan derajat perawatan diabetes dan kelainan histopatologik hati ($p > 0.05$). Kelainan faal hati terutama kelainan BSP menurut beberapa peneliti disebabkan oleh metamorfosis lemak walaupun hal ini belum terbukti (Zimmerman dkk.,1950; Bogoh dkk.,1955). Pada penelitian ini ditemukan kelainan BSP pada 8 dari 15 penderita diabetes yang diperiksa (53%), masing-masing 6 dari 10 penderita dengan metamorfosis lemak (60%) dan 2 dari 5 penderita tanpa metamorfosis lemak (40%). Nampaknya ada perbedaan terjadinya kelainan BSP pada kedua golongan tersebut tetapi perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p > 0.05$), walaupun khusus untuk diabetes kurus hubungan tersebut secara statistik bermakna ($p < 0.05$). Mengapa terjadi hal demikian belum dapat diterangkan, tetapi mungkin kelainan faal hati tersebut disebabkan gisi yang kurus dan bukan karena diabetes.

Sesuai dengan apa yang ditemukan oleh Frankel dkk. (1950), pada penelitian ini juga tidak ditemukan hubungan antara lamanya menderita diabetes dengan terjadinya kelainan faal hati ($p > 0.05$). Ini ber-

arti bahwa terjadinya kelainan faal hati pada diabetes tidak tergantung dari lamanya menderita diabetes.

Peningkatan kadar kholesterol pada penelitian ini ditemukan pada 11 dari 56 penderita diabetes (20%) dan peningkatan trigliserida darah pada 8 penderita (14.2%). Sebelumnya telah dilaporkan angka kejadian peningkatan kedua bahan tersebut antara 25% - 46% (Frankel dkk.,1950; Bogoh dkk.,1955). Angka kejadian yang didapatkan pada penelitian ini lebih rendah walaupun kasus-kasus yang diteliti kebanyakan terawat jelek. Adanya perbedaan ini belum dapat dijelaskan karena banyaknya faktor-faktor yang berperan pada metabolisme lemak dari penderita diabetes (Harper dkk., 1977; Saudek dkk., 1979).

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan antara kadar kholesterol dan trigliserida darah dengan kelainan histopatologik hati pada diabetes. Harper dkk. (1977) mengemukakan bahwa terjadinya metamorfosis lemak pada diabetes disebabkan penumpukkan zat lemak tersebut dalam sel hati disamping kadarnya dalam darah juga meningkat.

Tetapi Saudek dkk. (1979) mengemukakan bahwa pada penderita diabetes terjadi juga gangguan pembentukan apolipoprotein dalam sel hati sehingga sekresi zat lemak oleh hati menurun dengan akibat penumpukan zat lemak dalam sel hati sedangkan kadarnya dalam darah tidak harus meningkat. Ini berarti bahwa terjadinya metamorfosis lemak pada diabetes tidak selalu disertai peningkatan kadar kholesterol dan trigliserida dalam darah. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar SDP dengan metamorfosis lemak ($p > 0.05$), tetapi ada hubungan yang bermakna antara kadar SDP dan vakuolisasi inti serta gabungan ML dan VI ($p < 0.05$). Hal ini mungkin dapat diterangkan bahwa pada penderita diabetes tipe II dengan insulin kurang atau dengan hiperinsulinemia yang rentan, maka glikogenolisis lebih cepat dari gli-

perlemakan hati yang didapatkan sesuai dengan yang mereka temukan (57.1%). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa bukan hanya kegemukan yang dapat menyebabkan perlemakan hati, tetapi juga penyakit diabetes. Seperti telah diketahui bahwa terjadinya perlemakan hati pati diabetes adalah akibat gangguan metabolisme lemak dan hidrat arang yang berakhir dengan penumpukkan zat lemak dalam sel hati (Harper dkk., 1977; Saudek dkk., 1979).

Perlemakan hati pada diabetes sering dihubungkan pula dengan terjadinya hepatomegali terutama pada diabetes terawat jelek (Goodman, 1953). Pada penelitian ini, dari angka kejadian dan analisa statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara perlemakan hati diabetes dengan adanya hepatomegali. Ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya (Zimmerman dkk.,1950; Bogoh, dkk.,1955). Angka kejadian hepatitis virus pada penderita diabetes dalam penelitian ini ialah 7 penderita (12.5%). Penelitian sebelumnya mendapatkan angka kejadian antara 1.4% - 6.2% (Frankel dkk., 1950; Bogoh dkk.,1955). Angka kejadian tersebut diatas tidak mencerminkan angka yang sesungguhnya karena penderita-penderita yang diteliti sangat selektip.

Diantara 7 penderita diabetes dengan hepatitis khronik, 3 telah menderita diabetes selama lebih dari 5 tahun dan sisanya kurang dari 5 tahun. Soedjono dkk. (1978) mendapatkan 4 penderita kurang dari 1 tahun dan 2 telah menderita diabetes lebih dari 1 tahun. Dengan data-data tersebut belum dapat diambil kesimpulan bahwa terjadinya hepatitis khronik pada diabetes tergantung dari lamanya menderita diabetes. Tetapi Bloodworth. (1961) telah mengemukakan bahwa dengan majunya pengobatan terhadap diabetes maka umur penderita diabetes bertambah, tetapi dengan risiko lebih besar mendapat penyakit lain antara lain hepatitis khronik dan sirosis.

Angka kejadian sirosis hati pada diabetes yang ditemukan pada penelitian ini ialah 7 diantara 56 penderita (12.5%). Angka ini hampir tidak berbeda dengan yang telah dilaporkan oleh para peneliti sebelumnya yaitu antara 9-12.5% (Zimmerman dkk., 1950; Bogoh dkk.,1955; Bloodworth, 1961; Soedjono dkk., 1978). Tetapi angka kejadian tersebut tidak menunjukkan angka kejadian sirosis pada diabetes yang sesungguhnya karena penderita yang dibiopsi sudah selektip.

Bloodworth. (1961) melaporkan bahwa angka kejadian sirosis pada diabetes lebih tinggi dari angka kejadian sirosis pada populasi umum. Pada penelitian ini tidak dapat disimpulkan apakah angka kejadian sirosis yang didapatkan tersebut lebih tinggi karena selain kasus-kasus yang diteliti sudah selektip juga tidak diketahui angka kejadian sirosis pada populasi umum.

Penderita-penderita diabetes dengan sirosis pada penelitian ini digolongkan pada diabetes yang lebih dulu (penyakit utama) atas dasar :

1. Anamnesa, diabetes telah diketahui lebih dulu kemudian disusul oleh sirosis
2. Semua penderita tersebut memenuhi kriteria diabetes tipe II
3. Diagnosa sirosis ditegakkan setelah biopsi
4. Pada umumnya walaupun penderita sudah jelas sirosis secara klinik, tetapi sakar darahnya hanya menunjukkan gangguan toleransi glukosa (Rankin dkk., 1953).

Perlemakan hati pada diabetes yang secara histopatologik digambarkan sebagai metamorfosis lemak, tidak khas untuk diabetes, sebab gambaran tersebut banyak ditemukan pada penyakit-penyakit bukan diabetes (Alpers dkk.,1975). Perlemakan hati pada diabetes digolongkan sebagai perlemakan hati tipe B (Wibisono dkk.,1977), tapi gambaran ini juga tidak khas untuk diabetes karena ditemukan juga pada penyakit

lain terutama penyakit-penyakit gangguan hormonal. Pada penelitian ini kami temukan 32 penderita dengan metamorfosis lemak dari 56 penderita diabetes (57.1%). Sedangkan dari 337 penderita bukan diabetes ditemukan metamorfosis lemak pada 49 penderita (14.5%). Ini membuktikan bahwa metamorfosis lemak tidak khas untuk diabetes, dan sesuai dengan pernyataan beberapa peneliti yang dikumpulkan oleh Creutzfeldt dkk. (1970).

Vakuolisasi yang ditemukan pada inti sel hati adalah merupakan gambaran dari infiltrasi glikogen dalam inti (Chipps dkk.,1942; Bogoh dkk., 1955) dan gambaran ini belum ditemukan pada orang sehat (Ma dkk.,1971). Vakuolisasi inti sel hati tidak khas untuk diabetes sebab ditemukan juga pada penderita-penderita bukan diabetes (Chipps dkk.,1942; Creutzfeldt dkk.,1970). Pada penelitian ini ditemukan vakuolisasi inti 31 dari 56 penderita diabetes (55.3%), juga ditemukan pada 4 dari 337 penderita bukan diabetes (1.2%). Pada penelitian ini terbukti pula bahwa vakuolisasi inti tidak khas untuk diabetes.

Terjadinya vakuolisasi inti pada diabetes mempunyai hubungan terbalik dengan glikogen sitoplasma, meskipun glikogen inti tersebut tidak berasal dari sitoplasma (Bogoh dkk.,1955; Creutzfeldt dkk.,1970). Pada penelitian ini tidak dapat dibuktikan hal tersebut karenna kadar glikogen sitoplasma tidak diperiksa.

Adanya vakuolisasi inti pada penderita-penderita diabetes mempunyai hubungan dengan kadar sakar darah puasa (Zimmerman dkk.,1950; Bogoh dkk.,1955). Pada penelitian ini kami dapatkan pula hubungan yang bermakna antara kadar SDP dan adanya vakuolisasi inti ($p \angle 0.05$).

Gabungan metamorfosis lemak dan vakuolisasi inti pada penderita - penderita diabetes telah ditemukan oleh beberapa peneliti (Zimmerman dkk.,1950; Bogoh dkk.,1955). Peneliti lainnya seperti dikutip oleh

Creutzfeldt dkk. (1970) mengusulkan bahwa gabungan ML dan VI tersebut merupakan gambaran yang khas untuk diabetes karena belum ditemukan pada penderita-penderita bukan diabetes. Pada penelitian ini ditemukan gabungan ML dan VI pada 22 dari 56 penderita diabetes yang diteliti (40%), sedangkan gambaran tersebut tidak ditemukan pada 337 penderita bukan diabetes. Bogoh dkk. (1955) menemukan gabungan ML dan VI pada 75% dari penderita diabetes yang dibiopsi tapi tidak menemukan gambaran tersebut pada penderita-penderita bukan diabetes. Dengan data tersebut memperkuat dugaan bahwa gabungan ML dan VI merupakan bambaran yang khas untuk diabetes. Dan untuk sementara dapat dianggap demikian sampai ditemukannya keadaan tersebut pada penderita-penderita bukan diabetes.

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

Pada metabolisme hidrat arang hati berperan dalam proses-proses glikogenesis, glikogenolisis, glikolisis dan glukoneogenesis. Karena cukup tersedia ensim glukosa 6-fosfatase di hati, maka hati adalah satu-satunya alat - tubuh yang mampu menjaga agar kadar gula darah tetap dalam batas-batas normal. Dengan fungsi demikian hati disebut juga "hepatic glucostat" atau buffer glukosa darah. Persediaan glikogen hati mencapai 5% dari beratnya sesudah makan, dan dapat mempertahankan kadar gula darah tetap normal selama puasa 12-18 jam tanpa terjadi gluconeogenesis. Pada metabolisme lemak hati berperan dalam oksidasi asam lemak, pembentukan trigliserida, kholesterol, fosfolipid dan apolipoprotein serta menjaga agar pembentukan seimbang dengan sekresi, sehingga tidak terjadi penumpukan lemak dalam sel hati. Pada diabetes, proses glikogenolisis di hati lebih cepat dari glikogenesis sehingga hati tidak dapat lagi menjaga fungsinya sebagai

buffer glukosa darah. Juga akan terjadi penumpukan lemak dalam sel hati akibat lemak yang terbentuk lebih banyak dari yang disekresi atau dioksidasi. Hal-hal tersebut akan menambah beban faal hati sehingga berakibat perubahan struktur, kelainan faal dan biokimiawi hati.
Hepatomegali pada diabetes masih belum jelas hubungannya dengan perawatan, lamanya dan gisi penderita diabetes karena mekanismenya belum dapat diterangkan. Demikian pula halnya dengan kelainan faal hati pada diabetes, belum jelas hubungannya dengan faktor-faktor tersebut, walaupun umumnya para peneliti menyatakan bahwa bila tak ada penyakit lain selain diabetes, maka faal hati biasanya ringan. Penyakit hati yang langsung diakibatkan oleh diabetes ialah perlemakan hati yang tidak akan berkembang menjadi sirosis hati. Kelainan histopatologik hati akibat langsung diabetes berupa metamorfosis lemak (ML), vakuolisasi inti (VI) dan gabungan ML dan VI yang mungkin khas untuk diabetes. Hubungan antara kelainan histopatologik dengan kelainan faal hati, hepatomegali dan keadaan penderita diabetes juga belum jelas.
Penelitian retrospektif dilakukan pada penderita-penderita diabetes tipe II yang terdapat diantara kasus-kasus yang mengalami biopsi hati dari Juli 1976 s/d Desember 1980. Hasilnya ialah, terdapat 393 kasus yang mengalami biopsi, diantaranya 56 penderita diabetes, 38 pria dan 18 wanita, umur 36-78 th. Gisi kurus 21.4%, normal 66% dan gemuk 12.5%. Lamanya diabetes 1-20 tahun. Hepatomegali pada 82.1%, diabetes terawat baik 23.2% dan terawat jelek 76.8%. Kelainan 1 macam atau lebih tes faal hati pada 35 (62.5%), 2 macam atau lebih 18 penderita (35.7%) dan 3 macam atau lebih pada 10 (18%). Peningkatan kholesterol darah pada 11 (20%) dan trigliserida 8 (14.2%).
Histopatologik : ML 32 (57.1%); VI 31 (55.3%) dan gabungan ML dan VI pada 22 (40%); perubahan minimal 7 (12.5%); hepatitis khronik 7 (12.5%);

Sirosis 7 (12.5%) dan hepatoma 4 (7.1%). Gabungan ML dan VI tidak ditemukan pada penderita bukan diabetes. Hepatomegali terbanyak pada terawat jelek tapi tak ada hubungannya yang bermakna dengan erajat perawatan diabetes ($p > 0.05$). Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kelainan faal hati dengan gisi, lamanya dan perawatan diabetes ($p > 0.05$). Tidak ditemukan pula hubungan yang bermakna antara kelainan histopatologik dengan hepatomegali dan kelainan faal hati ($p > 0.05$). Ditemukan hubungan yang bermakna antara sakar darah puasa (SDP) dengan adanya vakuolisasi inti dan gabungan ML dan VI ($p < 0.05$).

Kesimpulan dari penelitian ini ialah, bahwa hepatomegali pada penderita diabetes walaupun sering ditemukan, tetapi tidak dapat dibuat pegangan untuk menilai derajat perawatan diabetes dan Hepatomegali tersebut tidak selalu disebabkan oleh perlemakan hati. Perlemakan hati pada diabetes tidak dapat dihubungkan dengan kegemukan saja. Kelainan faal hati pada diabetes tidak dapat dipakai untuk menilai derajat perawatan diabetes dan tidak ada hubungannya dengan lamanya menderita diabetes. Bila ditemukan kelainan faal hati yang menyolok pada penderita diabetes harus dipikirkan penyakit lain selain diabetes.

Metamorfosis lemak dan vakuolisasi inti tidak khas untuk diabetes tetapi gabungan ML dan VI untuk sementara dapat dianggap khas untuk diabetes. Untuk mendapatkan hasil yang lebih meyakinkan disarankan untuk mengadakan penelitian prospektif dengan pemeriksaan tes faal hati yang diperluas, pemeriksaan biokimia darah yang lebih lengkap disertai pemeriksaan histokemistrik disamping histopatologik.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The role of the liver in carbohydrate metabolism is in glycogenesis, glycogenolysis, glycolysis, and gluconeogenesis. In glycogenolysis liver is capable of producing much free glucose from glycogen because it contains more glucose 6-phosphatase. The liver is said to be the "blood glucose buffer" because its role is to maintain blood glucose level within normal limits. The liver may contain as much as 5% of glycogen shortly after a meal and is capable of maintaining normal blood glucose level for 12 to 18 hours of fasting without gluconeogenesis.

The role of the liver in lipid metabolism is in free fatty acid oxidation cholesterol, triglyceride, phospholipid, and lipoproteins production. Normally, there is a balance between production and secretion of lipids in the liver to prevent lipids accumulation in liver cells.

In diabetic patients the glycogenesis tends to faal but the glycogenolysis and gluconeogenesis are increased. Because of these processes the liver is not capable to maintain its role as blood sugar buffer. The triglyceride production is raised but is not balanced by its secretion so that more triglyceride accumulates in the liver cells. Because of its main role in metabolism processes, the liver in diabetics will work harder than usual which will result in structural damage, functional and biochemical abnormalities. Some authors described that the liver enlargement is not correlated with the control of diabetes, duration of diabetes and the weight status of the diabetic patients. It is also reported that there are no correlation between liver function abnormalities and the control of diabetes, duration of diabetes and age of diabetic patients. Most of the authors concluded that if there are no diseases other than diabetes, the liver function abnormalities are usually mild and transient. Fatty liver can be caused directly by dia-

betes but can't proceed to liver cirrhotic.

The direct liver histopatologic abnormalities in diabetic patients are fatty metamorphosis, nuclear vacuolation or both pictures in the same patient. The retrospective study was done in adult diabetic patients who were among biopsied patients from 1976 through 1980.

Results : There were 393 biopsied patients within that period and there were 56 diabetics among them. There were 38 male, 18 female, age 36-78 years, Status of weight : 12 under weight (21.4%), 37 normal (66%), 7 over weight (12.5%), Duration of diabetes is 1 to 20 years. There was an Enlarged liver in 46 (82.1%), well controlled diabetes in 13 (23.2%) uncontrolled in 43 (76.8%), one or more liver function abnormalities in 35 (62.5%), two or more in 20 (35.7%), and three or more in 10(18%). There was a rise in blood cholesterol level in 11 (20%), a rise in triglyceride level in 8 (14.2%). The histologic abnormalities were fatty metamorphosis in 32 (57.1%), nuclear vacuolation in 31 (55.3%) and both feature in 22 (40%); minimal changes in 7 (12.5%); chronic hepatitis in 7 (12.5%); liver cirrhosis in 7 (12.5%) and hepatoma in 4 (7.1%). Both fatty metamorphosis and nuclear vacuolation pictures were not found in the remaining 337 non diabetic patients. Liver enlargement was often found in diabetic patients, but there was no correlation with the control of diabetic. No significant correlation was found between liver function abnormalities in one hand and weight, duration of diabetes, and the control of diabetes on the other hand. Also, no significant coreelation was found between liver histologic abnormalities in one hand and liver function abnormalities and liver enlargement in the other hand.

There was significant correlation between fasting blood sugar level and nuclear vacuolation or both picture fatty metamorphosis and nuclear vacuolation ($p < 0.05$).

H I L I S
PERPUSTAKAAN
"AIRLANGGA"
S U R A B A Y A

DAFTAR PUSTAKA

1. Alpers,D.H. and Isselbacher,K.J.(1975). Fatty Liver: Biochemical and Clinical asfects. In : Deseases of the liver. Editor : Schiff,L. 4th edition. J.B. Lippincoth Company. London, 1975, p. 815.

2. Askandar,Tj. (1976). Komplikasi menahun diabetes. Pada Simposium Diabetes Mellitus. Editors : Sukaton,U., Suyono,S., dan Nelwan,R. Yogyakarta, 1976, p.87.

3. Askandar,Tj. (1980). Dasar-dasar pengobatan diabetes mellitus. Pada: Simposium Pengobatan dan Perawatan Diabetes Mellitus. Editors : Askandar,Tj., Kusumabroto,H., Djajapranata,I. dan Konthen,P.G. Airlangga University press. Surabaya, 1980, p.1.

4. Bennion,L.J. and Grundy,M.S. (1977). Effects of diabetes Mellitus on cholesterol metabolism in man. N.Engl.J.Med. 296, 1365.

5. Bogoh,A., Casselman,W.G.B., Kaplan,A., and Bockus,H.L. (1955). Studies of hepatic function in diabetes mellitus, portal cirhosis and other liver diseases. A. Correlation of clinical, biochemical and liver needle biopsy findings. Am.J.Med. 18,354.

6. Bloodworth,J.M.B. (1961). Diabetes mellitus and Cirrhosis of the liver. Arch.Int.Med. 108,695.

7. Bondy,P.K., James,D.F. and Fanor,B.W. (1948). Studies of the role of the liver in human carbohydrate metabolism by the venous catheter technic. Normal subjects under fasting carditions and following the injection of glucosa. J.Clin.Invest. 28, 238.

8. Bondy,P.K. (1958). Some metabolic abnormalities in liver diseases. Am.J.Med. 44,428.

9. Bondy,P.K., and Felig,P. (1974). Disorders of carbohydrate metabolism. In: Duncan's disease of metabolism. Editors : Bondy,P.K. and Rossemberg,L. 7th edition. W.B. Sounders Igaku Shoin Tokyo,1974, p.257.

10. Bronstein,H.O., Kantrowitz,P.A. and Schaffner,F. (1959). Marked enlargement of the liver and transient ascites associated with the treatment of diabetic acidosis N.Engl.J.Med. 261, 1314.

11. Brown,H. (1949). Liver function in Diabetes Mellitus. Am.J.Med. Sci. 218,540.

12. Chait,A., Roberston,H.T., and Brunzell,J.D. (1981). Chylomicronemia syndrome in diabetes mellitus. Diabetes Care. 4,343.

13. Chipps,H.D., and Duff,G.L. (1942). Glicogen infiltration of the liver cell nuclei. Am.J. Path. 18, 645.

14. Creutzfeldt,W., Frerichs,H., and Sickinger,K. (1970). Liver disease and diabetes mellitus. In: Progress liver diseases. Editors: Popper, H. and Schaffner,F. Vol. III. Grune and stratton. New York, 1970,p.371.

15. Danowski,T.S., Ohlsen,P., Fisher,E.R., and Sunder,J.H. (1980). Parameter of good control in diabetes Mellitus. Diabetes Care.3,88.

16. Duckworth,W.C., Runiyan,K.R., Wright,R.K., Halbon,P.A., and Solomon, S.S. (1981). Insulin Degradation by hepatocytes in primary culture. Endocrinology. 108,1142.

17. Foster,D.W., and Mc Garry,J.D. (1980). Intermediary metabolism of Carbohydrates, Lipids, and proteins. In. Harrison's principles of internal Medicine. Editors : Thron,G.W., Braunwald,E., Isselbacher, K.J. and Petersdorf,R.G. 9th edition. Mc Grawhill Kogakusha. Tokyo, 1980, p.450.

18. Frankel,J.J., Asbury,C.E., and Baker,L.A. (1950). Hepatic insufficiency and cirrhosis in diabetes mellitus. Arch. Int.Med. 86,376.

19. Geelen,M.J.H., Harris,R.A., Beynen,A.C., and Mc Cune,S.A. (1980). Shortterm hormonal control of hepatic lipogenesis. Diabetes.29,1006.

20. Ginsberg,H., and Rayfield,E.J. (1981). Effect of insulin therapy on insulin resistance in type II diabetic subjects evidence for heterogencity. Diabetes. 30, 739.

21. Goodman,J.I. (1953). Hepatomegaly and diabetes mellitus. Am.Int.Med. 39,1077.

22. Greenough,W.B., Crespin,S.R., and Steinberg,D. (1967). Hypoglycaemia and hyperinsulinemia in response to raised free-fatty acid levels. Lancet. 11,1334.

23. Harper,H.A., Rodwell,V.W., and Mayes,P.A. (1977). Metabolism of carbohydrate. In: Review of physiological chemistry. 16th edition. Lange Medical publications. California, 1977, p.252.

24. Hassan,A. (1979). Biopsi jarum hati. Kuliah khusus di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

25. Iwasaki, Y., Ohkubo,A., Kajinuba,H., Akanuma,Y., and Kosaka,K.(1978). Degradation and secretion of insulin in hepatic cirrhosis. J.Clin. Endocrinol. Metab.47, 774.

26. Ma,M.H., and Biempica,L. (1971). The normal human liver cell.Am.J. Path.62,353.

27. Mc Fadzen,A.J.S., and Tse,T. Yeung (1956). Hypoglycemia in primary Carsinoma of the liver. Arch. Int.Med. 20, 720.

28. Mc Garry,J.D., Namaerts,G.P., and Foster,D.W. (1977). A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis J.Clin invest. 60,265.

29. Mc Garry,D.J., and Foster,D.W. (1977). Hormonal Control of Ketogenesis. Biochemical considerations. Arch. Int.Med. 137, 495.

30.. Megyesi,C., Samols,E., and Morks,V. (1967). Glucosa tolerance and diabetes in chronic liver disease. Lancet. 18, 7525.

31. Pasyan,R., Rahardjani,B., Sidhartani, dan Darmono (1975). Tinjauan faal tentang peranan hepar sebagai organ tubuh pada : Simposium Penyakit-penyakit hati. Semarang, 1975. p. 5.

32. Rondle,P.J., Gorland,P.B., Hales,C.N. and Newshalme,E.A. (1963). The Glucosa fatty acid cycle. Its role in insulin insensitivity and the metabolic distrubances of diabetes mellitus. Lancet, 13,548.

33. Rankin,T.J., Jenson,R.L., and Delp.M. (1953). Oral glucosa tolerance as test of liver function. Arch. Int. Med. 25,548.

34. Rizza,R.A., Mondarino,L.J., and Gerich,J.E. (1981). Mechanism and significance of insulin resistance in non insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes. 30, 990.

35. Samaan,N., Stillman,D., and Fraser,R. (1962). Abnormalities of serum insulin-like activity in liver disease. Lancet. 22, 1287.

36. Samson,M., Fehlmann,M., Kitabgi,J.D. and Fraser, R. (1962). Abnormalities of serum insulin - like activity in liver disease. Lancet. 22,1287.

37. Saudek,C.D. and Eder,H.A. (1979). Lipid metabolism in diabetes mellitus. Am.J.Med. 66,843.

38. Shamaian,C.A., Masoro,E.J., Derrow,A., and Canzanelli,A. (1964). Fattyacid synthesis by surviving hepatic tissue of "acute" and "chronic" diabetic dogs. Endocrinology. 74, 21.

39. Sherlock, S. (1975). The liver in diabetes mellitus. In : Diseases of the liver and biliary system Editor: Sherlock,S. 5th edition. Blockwell Igaku Shoin. Tokyo, 1975. p. 535.

40. Smith,H.L., Ettinger R.H., and Seligson,D. (1953). A comparison of the metabolism of fructose and glucose in hepatic disease and diabetes mellitus. J.Clin. Invest. 32, 273.

41. Soedjono,S., Hassan,A., and Yogiantoro,M. (1978). Kelainan hati pada penderita diabetes mellitus. Pada naskah lengkap KOPAPDI IV. Editors: Kadn and Harpaung, B. Medan, 1978. p. 869.

42. Soenarto, Djokomuljanto, R., Lucas., Tirtosudiro (1978). Hepatomegali pada diabetes mellitus. Pada : Naskah lengkap KOPAPDI IV. Editors : Kadri, and Harpaung B. Medan, 1978, p. 86a.

43. Stein, L.B., and Arias, I.M. (1976). Physiology of the liver. In : Gastroenterology. Editor : Bockus, H.L. Vol. III 3th Edition. Saunders. London, 1976, p. 40.

44. Tachdjian,V. (1976). The liver in diabetes mellitus. In. Gastroenterology. Editors: Bockus, H.L. 3th edition. Saunders. London,1976,p.594.

45. Wibisono,M.J., and Soemohardjo,S. (1977). Perlemakan hati. Referaat di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unair, 1977.

46. Zimmerman,H.J., Mac Murray,F.G., Rappaport,H., and Alpert,L.K.(1950). Studies of the liver in diabetes mellitus I. Structural and fructional abnormalities. J. Lab. Clin.Med. 39,912..

47. Zimmerman,H.J., Mac Murray,F.G., Rappaport,H., and Alpert,L.K.(1950). Studies of the liver in diabetes mellitus II. The significance of fatty metamorphosis and its correlation with insulin sensitivity. J. Lab. Clin. Med. 36, 922.

48. Zimmerman, H.J., Thomas,L.J., and Schery,E.H. (1953). Fasting blood sugar in hepatic disease with reference to infrequency of hypoglycemia. Arch. int. med. 91, 577.

---oOo---

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

DAFTAR TABEL