

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Osteoporosis merupakan penyakit metabolik pada tulang yang bersifat kronis dan dapat menyebabkan penurunan massa tulang (Sozen et al., 2017). Penurunan massa tulang tersebut juga meningkatkan kerapuhan tulang yang ditandai dengan tulang menjadi mudah patah. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2015 lokasi patah tulang tersering pada osteoporosis, yakni pada tulang belakang, panggul, dan pergelangan tangan. Pada dasarnya, semua orang bisa mengalami osteoporosis. Namun, kemungkinan osteoporosis menjadi lebih tinggi pada usia tua, wanita, aktivitas tubuh yang kurang, defisiensi vitamin D dan kalsium, kurangnya paparan sinar matahari, rokok, penurunan kadar estrogen, riwayat keluarga, dan ukuran tubuh (Kemenkes, 2015).

WHO pada infodatin Kemenkes RI tahun 2015 menyebutkan terdapat sekitar 200 juta orang menderita osteoporosis di seluruh dunia. Di Indonesia 1 dari 4 penderita osteoporosis berusia 50 hingga 80 tahun dan wanita memiliki risiko empat kali lebih besar untuk terkena osteoporosis dibanding pria (Kemenkes RI, 2015).

Osteoporosis terjadi apabila massa optimum tulang tidak tercapai atau pembentukan tulang lebih rendah dibanding penyerapan tulang sehingga tulang menjadi rapuh (Raisz, 2005). Beberapa kondisi dapat memperberat keparahan osteoporosis sekunder, salah satunya adalah gangguan endokrin dan metabolisme seperti diabetes mellitus (Miazgowski, 2012). Diabetes mellitus terdiri dari diabetes mellitus tipe I yang disebabkan kelainan autoimun pada sel beta pankreas sehingga

jumlah insulin yang dihasilkan tidak mencukupi kebutuhan dan diabetes mellitus tipe II yang disebabkan resistensi terhadap insulin (Ozougwu, 2013). WHO pada tahun 2018 menyatakan terdapat 422 juta orang di seluruh dunia yang menderita diabetes mellitus. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan prevalensi diabetes mellitus di Indonesia pada tahun 2000 mencapai 8,5 juta orang dan diperkirakan akan meningkat menjadi 21,3 juta orang pada tahun 2030. Sedangkan, diabetes mellitus menaikkan risiko osteoporosis sebanyak 6,4 hingga 6,9 kali (Khan dan Fraser, 2015). Menurut Wang, et al. (2017) osteoporosis pada penderita diabetes dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif.

Kondisi tubuh dengan kadar glukosa tinggi akan meningkatkan kerusakan akibat oksidasi berlebih sehingga diferensiasi sel osteogenik akan menurun (Wang, et al., 2017). Kadar glukosa tubuh sangat dipengaruhi oleh MST 1 yang mempengaruhi GLUT (*glucose transporter*) 1 dalam *uptake* glukosa, selain juga berperan dalam mineralisasi osteoblast dan kontrol enzim PTHrP (*parathyroid hormone-related protein*) serta gen OPG (*osteoprotegerin*) pada osteoklas yang berperan dalam resorpsi tulang (Li, et al., 2018). MST 1 atau *Mammalian Sterile20-like kinase-1* merupakan protein kinase homolog Hpo pada jalur Hippo yang awalnya ditemukan pada *Drosophila melanogaster* yang mengatur apoptosis dan proliferasi (Meng, et al., 2016). Aktivitas MST 1 bisa dihambat menggunakan antikanker yang juga dapat menghambat proses osteoklastogenesis (Wang, et al., 2017). Penelitian tentang penghambatan MST 1 menggunakan inhibitor berupa XMU-MP-1 pernah dilakukan pada model mencit dengan hipertrofi jantung dan memberikan hasil positif berupa peningkatan fungsi jantung serta penurunan apoptosis dan fibrosis akibat tekanan

berlebih (Triastuti, et al., 2019). Selain itu, penghambatan MST 1 pada model mencit diabetes juga memberi hasil positif berupa efek proteksi terhadap sel beta pankreas, sehingga dapat mengurangi kerusakan pankreas serta memicu regenerasi pada hepatosit (Ardestani, et al., 2014). Namun, penelitian yang mengaitkan pengaruh inhibisi MST 1 oleh inhibitor seperti XMU-MP-1 terhadap *remodeling* tulang pada model mencit diabetes belum pernah dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mempelajari peran inhibisi MST 1 terhadap proses *remodeling* tulang dengan harapan dapat memberikan solusi terhadap permasalahan osteoporosis yang disebabkan oleh diabetes mellitus.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian XMU-MP-1 sebagai inhibitor MST 1 terhadap proses *remodeling* tulang pada model mencit diabetes?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh inhibisi MST 1 terhadap remodeling tulang pada model mencit diabetes.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh inhibisi MST 1 terhadap regenerasi tulang terkait dengan diabetes-osteoporosis pada model mencit diabetes.

2. Mengetahui gambaran histologi perbedaan densitas tulang pada model mencit diabetes dengan dan tanpa intervensi pemberian XMU-MP-1 sebagai inhibitor MST 1.
3. Mengetahui efektivitas XMU-MP-1 sebagai inhibitor MST 1 dalam mencegah osteoporosis pada model mencit diabetes dengan melihat gambaran histologi tulang menggunakan pewarnaan hematoksilin-eosin (HE).

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.4.1. Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran dan pengetahuan lebih terkait pengaruh inhibitor MST 1 terhadap proses remodeling tulang pada model mencit diabetes, serta dapat digunakan untuk rujukan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi solusi penanganan gangguan tulang terkait diabetes mellitus melalui inhibisi MST 1.