

- DIABETIC NEPHROPATHIES

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

- ANTIOXIDANTS

TKD 11/05

- PROBUCOL

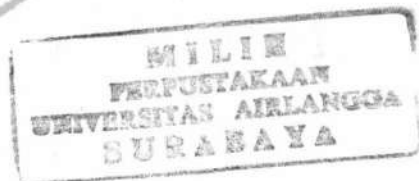
Pur

e

TESIS

EFEK PERLINDUNGAN ANTIOKSIDAN PROBUCOL TERHADAP TERJADINYA NEFROPATI DIABETIK PADA MENCIT

Penelitian Eksperimental Laboratorik



Oleh

SRI PURWANINGSIH

NIM : 090114231 M

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

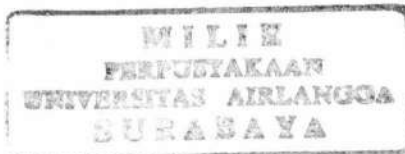
2004

TESIS

**EFEK PERLINDUNGAN ANTIOKSIDAN
PROBUCOL TERHADAP TERJADINYA
NEFROPATI DIABETIK PADA MENCIT**

Penelitian Eksperimental Laboratorik

**Untuk Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga**



Oleh

SRI PURWANINGSIH
NIM : 090114231 M

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2004**

Lembar Pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL : 23 MARET 2004

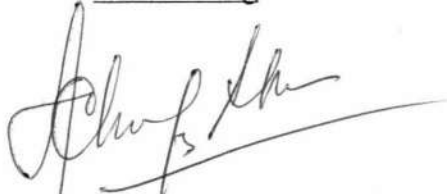
Oleh :

Pembimbing Ketua



Rahardjo, dr
NIP. 130 287 001

Pembimbing



Dr. Achmad Basori., Drs., Apt., MS
NIP. 130 675 601

Telah Diuji pada

Tanggal : 23 Maret 2004

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. Ari Gunawan., dr.

Anggota : 1. Prof. Retno L. Soebagyo, drg., MphED

2. H. Prapto Soetjipto., dr., SpBK.

3. Rahardjo., dr.

4. Dr. Achmad Basori. Drs., Apt., MS

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rakhmat dan karuniaNya sehingga tesis yang berjudul “EFEK PERLINDUNGAN ANTIOKSIDAN PROBUCOL TERHADAP TERJADINYA NEFROPATI DIABETIK PADA MENCIT” dapat terselesaikan dengan baik.

Dengan penuh rasa hormat dan ketulusan hati yang paling dalam saya menyampaikan ucapan terima kasih dan apresiasi yang sebesar-besarnya kepada :

- ❖ dr. Rahardjo, selaku pembimbing ketua dan ketua minat studi farmakologi yang selalu memberikan masukan , bimbingan, semangat serta dorongan sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini dengan sebaik-baiknya.
- ❖ Dr. Achmad Basori, Drs., Apt., MS., selaku pembimbing yang penuh perhatian mendorong, mengarahkan, memberikan masukan dan bimbingan sejak penulisan proposal hingga akhir penulisan tesis ini.
- ❖ Prof. H. Dr. med. Puruhito, dr, Rektor Universitas Airlangga. Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr, Direktur Program Pasca Sarjana dan Prof. Dr. Wiyadi, dr., Sp THT, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan program Magister ini.
- ❖ dr. Hamzah SpFK, kepala bagian Farmakologi Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan semangat dan dorongan untuk menyelesaikan perkuliahan ini.

- ❖ Prof. Soetjipto, dr., MS., PhD, ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Program Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan hingga saya dapat menyelesaikan program Magister.
- ❖ Sahabat setia saya, Drh. Rochmah Kurnijasanti, MSi ; I Nyoman Wijaya, SSi. Apt. dan Sri Lestari Utami, SSi. yang telah memberikan semangat, dorongan dan banyak membantu dalam menyelesaikan tugas-tugas saya.
- ❖ Suami saya tercinta, Ir. Manu Majoso yang telah memberikan ijin pada saya untuk menempuh pendidikan di Program Pascasarjana serta dengan penuh kesabaran dan pengertian memberikan dukungan dalam menyelesaikan perkuliahan ini, juga Ananda tersayang Toni Yahya Muhammad Amin yang merupakan cahaya di dalam hidup saya.
- ❖ Pada kesempatan ini tidak lupa saya sampaikan rasa hormat dan bangga serta terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya tercinta Bapak dan Ibu Mardin Soeparman yang telah membesarkan dan mendidik saya dengan penuh cinta kasih serta mendo'akan saya dengan tiada hentinya agar selalu berhasil dalam meraih cita-cita saya dan juga kepada mertua saya Ibu Rasmani Sidik Wijoto yang telah memberikan dukungan moral.

Akhirnya saya mohon maaf atas segala sesuatu yang kurang berkenan selama ini, semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Amin.

Surabaya, Pebruari 2004

Penulis

RINGKASAN

**EFEK PERLINDUNGAN ANTIOKSIDAN PROBUCOL TERHADAP
TERJADINYA NEFROPATI DIABETIK PADA MENCIT**

Sri Purwaningsih

Diabetes Melitus adalah penyakit kronik karena gangguan aktivitas insulin dan metabolisme karbohidrat. Diabetes Melitus juga disebut metabolik sindrom yang disertai dislipidemia, aterosklerosis dan status prokoagulan. Diabetes Melitus menimbulkan komplikasi gangguan mikrovaskular dan makrovaskular. Gangguan mikrovaskular berakibat terjadinya nefropati, retinopati dan neuropati. Adanya disfungsi endotel yang disebabkan oleh stress oksidatif menimbulkan terjadinya nefropati diabetik. Nefropati Diabetik merupakan komplikasi serius pada diabetes melitus yang dapat berakibat gagal ginjal dan kematian.

Probucol adalah antioksidan lipofilik yang mempunyai kemampuan menghambat atau melindungi LDL dari oksidasi, mencegah peroksidasi lemak pada membran sel dan dapat menurunkan kadar radikal superoksida. Probucol juga berfungsi sebagai agen hipolipidemia karena mempunyai aktivitas menurunkan kadar kolesterol.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisa efek perlindungan antioksidan probucol terhadap perubahan struktur ginjal mencit diabetes melitus khususnya terhadap penebalan basal membran kapiler glomerulus.

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik. Sampel penelitian adalah 50 ekor mencit jantan albino Swiss-webster, berumur 2-3 bulan dengan berat badan antara 20-30 gram. Diambil 40 ekor untuk dibuat Diabetes

Melitus dengan cara diinjeksi Intra peritoneal dengan Alloksan monohidrat dosis 140 mg/kg BB. Setelah 48 jam, hewan coba dipuasakan selama 18 jam kemudian diperiksa kadar gula darah puasanya dan diperoleh kadar gula darah puasa antara 200 – 400 mg/dl. Selanjutnya hewan coba diabet tersebut dibagi secara acak menjadi 4 kelompok masing-masing 10 ekor yaitu P1 diberi larutan CMC Na 0,5% sebagai kelompok kontrol positif, P2 diberi suspensi probucol 0,65 mg/20 gr BB, P3 diberi suspensi probucol 1,3 mg/20 gr BB, P4 diberi suspensi probucol 2,6 mg/20 gr BB. Sedangkan 10 ekor mencit sisa yang tidak dibuat diabet masuk dalam kelompok P0 diberi larutan CMC Na 0,5% sebagai kontrol negatif.

Pemberian probucol dan CMC Na dilakukan secara oral dengan sonde sekali sehari selama 28 hari. Pada hari ke-29 seluruh hewan coba di otopsi untuk diambil ginjalnya lalu dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan rutin Hematoksin Eosin untuk melihat adanya penebalan basal membran kapiler glomerulus.

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan analisis varian (One way – Anova) dilanjutkan dengan uji LSD. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi penebalan basal membran kapiler glomerulus, sedangkan kelompok kontrol positif terjadi penebalan basal membran kapiler glomerulus sebanyak 85%. Dari hasil analisis statistik menunjukkan bahwa diantara perlakuan terdapat perbedaan yang nyata ($P < 0,05$), dimana semakin tinggi dosis probucol semakin besar efek perlindungan terhadap terjadinya penebalan basal membran kapiler glomerulus.

SUMMARY

**Protecting Effects of Probucol Against Pathogenesis of Diabetic Nephropathy
on Mice**

Sri Purwaningsih

Diabetes melitus is a chronic disease caused by insulin deficiencies and carbohydrate metabolism disturbances. Diabetes melitus is also a metabolic syndrome with dyslipidemia, atherosclerotic and procoagulant state, and leader to primary cause of macrovascular and microvascular disturbances (i.e. nephropathy, retinopathy, and neuropathy). One of microvascular disorder, namely endothelial dysfunction, became suspected primary cause of pathogenesis of diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy is terminal phase which can further contribute to renal failure. This condition has high mortality rate.

Probucol is a lipophilic antioxidant agent, which has the ability to protect and prevent LDL oxidation, lipid peroxidation on cell membranes, and to reduce superoxide free radical level in the target tissues. Besides that, Probucol has also capability as a hypolipidemic agent in reducing cholesterol level in the blood.

The aim of this research was to study the preventive effects of Probucol against renal structure changes on diabetic mice, especially against the changes of the thickness of basement membranes of glomerular capillary.

For these laboratory experiments used fifty Swiss-Webster strain mice, ages 2-3 months, and body weight : 20 – 30 gram. The forty mice were injected with alloxan monohydrate 140 mg/bw intraperitoneally to induce diabetic mice.

After 48 hours injection, experimental animal was fasted for 18 hours. Blood level determination showed that blood glucose level were: 200 – 400 mg/dl. Further more, whole experimental animals were divided randomly to be five groups, namely : negative control group (non diabetic mice which given CMC 0.5% p.o.), positive control group (diabetic mice which given CMC Na 0.5% p.o.), and the treated group (diabetic mice which each groups given Probuocol 0.65 mg/20 g BW, 1.3 mg/20g BW, and 2.6 mg/20g BW). Each group used in this experiment consists of 10 animal. All the treated animal given Probuocol for 28 days. On the 29th day, all animal were decapitized, and otopsy was done for histopathologic examination.

The experimental results were statistically analyzed with Anova – One way program, continued with LSD analysis. The results of experiments showed that the thickness of basalis membranes of glomerulus, happened on the treated animals (85% more thicker than control animals), but not on the control animals. From statistical analysis, showed that the differences of thickness basalis membranes of glomerulus were very significant ($P < 0.05$). More high dose used, more protected effects were found, especially in reducing of the thickness of basalis membranes of glomerulus.