

BAB I
PENDAHULUAN

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus adalah penyakit kronik karena gangguan aktivitas insulin dan metabolisme karbohidrat. Diabetes Melitus dihubungkan dengan berbagai gangguan metabolik terutama hiperglikemia. Diabetes Melitus juga disebut metabolik sindrom yang disertai dislipidemia (hipertrigliseridemia, penurunan HDL kolesterol, Post Prandial Lipemia abnormal) aterosklerosis dan status prokoagulan. (Jakus V, 2000; Lester Packer, *et al.*, 2000).

Dampak medis dan sosial ekonomi dari Diabetes Melitus dan komplikasinya sangat besar. Polineuropati didapatkan pada 50% penderita DM, diawali dengan nyeri, penurunan mobilitas dan fungsi. Nefropati dan Retinopati juga merupakan komplikasi yang sering terjadi, dapat mengakibatkan gagal ginjal dan kebutaan. Gangguan pembuluh darah tepi dan neuropati dapat menyebabkan ischemia serta gangren pada ekstremitas bawah yang mengakibatkan dilakukan amputasi (Lester Packer, *et al.*, 2000).

Diabetes Melitus menimpa \pm 6% populasi dan diperkirakan meningkat hingga lebih 10%. Secara global, kira – kira terdapat 150 juta penderita DM pada tahun 2000 dan 215 juta pada tahun 2015. Di USA, biaya DM dan komplikasinya meningkat dari \$ 20 miliar dolar pada 1987 hingga \$ 90 miliar dolar pada tahun 1997 (Lester Packer, *et al.*, 2000).

Manajemen DM telah berubah secara signifikan pada setengah abad yang lalu. Koma Diabetikum karena hiperglikemi yang tidak terkontrol telah menjadi



tantangan medis 50 tahun yang lalu, tapi dengan adanya peningkatan efektifitas insulin (yaitu recombinant human insulin), fokus pengobatan medis bergeser pada penatalaksanaan komplikasi DM (Lester Packer, *et al.*, 2000).

Diabetes Melitus menimbulkan komplikasi gangguan mikrovaskular dan makrovaskular. Gangguan mikrovaskular berakibat terjadinya nefropati, retinopati, neuropati. Gangguan makrovaskular berakibat pada tingginya resiko terjadi aterosklerosis dan penyakit jantung iskemik. (Jakus V; 2000)

Beberapa faktor resiko yang dapat menimbulkan komplikasi Vaskular Diabetik adalah resistensi insulin dan hiperinsulinemia, gangguan metabolisme lemak yaitu dislipidemia, hipertensi, ketoacidosis, efek osmotik, hormon vasoaktif, disfungsi regulasi simpatik pada metabolisme glukosa dan metabolisme lemak. (Jakus V; 2000)

Penderita DM sering mengalami peningkatan kadar asam lemak serum, sehingga kontrol terhadap Non Esterified Fatty Acid (NEFA) dalam darah penting untuk menurunkan resistensi insulin. Kelompok peneliti Yale (Yale Rasearch Group) menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam lemak plasma menekan uptake glukosa melalui jalur signaling IRS – 1 (Insulin Receptor Spesifik). Beberapa gangguan yang berakibat akumulasi asam lemak intraselular IRS – 1 dan IRS – 2 yang lokasinya dalam membran sel. Hal ini menimbulkan resistensi insulin pada jaringan tersebut. (Jakus V; 2000)

Diabetes Melitus telah diketahui meningkatkan terjadinya stres oksidatif dan peroksidasi lipid. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan produksi senyawa oksigen reaktif maupun senyawa nitrogen reaktif, penurunan mekanisme

antioksidan, perubahan status redoks selular dan peroksidasi lipid terhadap PUFA. (Jakus V; 2000)

Akibat stres oksidatif adalah adaptasi atau kerusakan sel misalnya kerusakan pada DNA, protein dan lipid (PUFA), kerusakan molekul antioksidan, gangguan homeostasis sel dan akumulasi molekul yang rusak.

Pada Diabetes Melitus, gugus amino bebas dari protein bereaksi dengan gugus karbonil dari reduksi glukosa menghasilkan Schiff – Base Intermediate. Schiff base intermediate mengalami reaksi Amadori menjadi derivat ketoamin yaitu fruktosamin. Melalui jalur Wolff, glukosa mengalami autooksidasi menghasilkan prekursor karbonil reaktif AGEs seperti arabinose dan glyoxal. Prekursor AGEs tersebut berubah menjadi AGEs (Advanced Glycation End Products) antara lain Pentosidin, Vesperlysine, Carboxy Methyl Lisin (CML). (Jakus V; 2000)

AGE berinteraksi dengan reseptor RAGE, selanjutnya akan terjadi induksi lipid peroksidasi selular menghasilkan Advanced Lipoxidation Products antara lain Malondialdehyde (MDA), 4 Hydroxynonenal (HNE), pyrroles, CML, Carboxyethyl Lysine. (Jakus V; 2000)

AGE berinteraksi dengan protein jaringan, lipid dan DNA sehingga terjadi perubahan struktur dan fungsi serta penurunan fungsi jaringan. Stres oksidatif lokal pada jaringan ini mengakibatkan terjadinya komplikasi Diabetik.

Peningkatan AGE akan menginaktifkan Nitric Oxida pada ruang subendotel sehingga terjadi gangguan vasodilatasi. Tingginya senyawa oksigen reaktif pada DM bereaksi dengan Nitric Oxide pada otot polos pembuluh darah.

Inaktivasi NO oleh superoksid pada ruang subendotel membentuk peroksinitrit, akan berakibat terjadinya respon vasodilatasi abnormal. Selain itu, stres oksidatif juga menyebabkan penurunan sintesa dan pelepasan NO oleh sel endotel serta terjadinya inaktivasi NO sintase. Pada DM juga terjadi penurunan sistem antioksidan endogen misalnya Superokside Dismutase dan Catalase, kondisi ini meningkatkan kerusakan NO oleh radikal bebas. Inaktivasi NO dan NO sintase tersebut mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel. (Jakus V; 2000)

CML (Carboxy Methyl Lysine), varian AGEs, dihasilkan pada proses glikooksidasi dan peroksidasi lipid, terakumulasi pada ginjal diabetik terutama di pembuluh darah, korteks renalis, area mesangial dan dasar membran kapiler glomerulus sehingga menimbulkan stres oksidatif lokal dan terjadi lesi pada glomerulus diabetik. (Hendromartono; 2001)

Hiperglikemia meningkatkan Diacylglycerol yang akan mengaktifkan protein kinase C. Aktifasi protein kinase C pada sel endotel, berakibat meningkatnya permeabilitas endotel sehingga terjadinya ekstrasvasi albumin. Aktifasi protein kinase C juga meningkatkan produksi prostanoide sehingga terjadi vasokonstriksi. (Hendromartono; 2001)

Adanya disfungsi endotel dan akumulasi AGE pada ginjal diabetik yang disebabkan oleh stres oksidatif, menimbulkan terjadinya Nefropati Diabetik. Nefropati Diabetik merupakan komplikasi serius pada Diabetes Melitus, yang dapat berakibat gagal ginjal dan kematian. Selama periode antara 1986 dan 1988 dilaporkan 32 % dari seluruh pasien baru Gagal Ginjal Terminal (GGT) disebabkan Diabetes Melitus. Prevalensi meningkat bila terdapat kombinasi DM dengan hipertensi. Prevalensi GGT dengan program dialisis meningkat tajam dan

Nefropati Diabetik terutama type II (NIDDM) menempati urutan ketiga sebagai penyebab GGT. (Sukandar E; 1993)

Banyak penelitian melaporkan bahwa kelebihan produksi senyawa oksigen reaktif berperan penting terhadap patogenesis penyakit pada manusia khususnya komplikasi Diabetik. Sebagai tambahan kontrol terhadap glukosa darah, kontrol terhadap stres oksidatif disarankan ditambahkan pada terapi DM. (Tjokropawiro; 2001)

Probucol adalah komponen antioksidan lipofilik yang poten. Probucol mempunyai aktivitas menurunkan kadar kolesterol dan mulai dipasarkan selama beberapa tahun ini untuk agen hipolipidemi. Potensinya sebagai antioksidan ditemukan sekitar tahun 1986 dan tahun 1987 dilaporkan bahwa Probucol dapat menghambat atherosklerosis pada kelinci. Efek aktivitasnya sebagai antioksidan dihubungkan dengan kemampuannya menghambat atau melindungi LDL dari oksidasi dan mencegah peroksidasi pada membran sel. Pemakaian probucol juga dapat menurunkan kadar radikal superoksida. (Cristoph J *et al* 1999; Gilman G, 1995).

Pada penelitian ini menggunakan Probucol sebagai antioksidan untuk mencegah terjadinya Nefropati Diabetik akibat stres oksidatif, karena selain berfungsi sebagai antioksidan, probucol juga berfungsi sebagai agen hipolipidemia, dimana pada Diabetes Melitus sering disertai dislipidemia.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang diatas, maka perlu dirumuskan masalah sebagai berikut :

Apakah antioksidan probucol mempunyai efek perlindungan terhadap terjadinya nefropati diabetik pada mencit diabetes melitus eksperimental.

1.3. Tujuan Penelitian

Bertolak dari permasalahan yang dikemukakan diatas, penelitian ini bertujuan untuk :

Tujuan umum : Menganalisa efek probucol terhadap perubahan struktur ginjal mencit diabetes melitus eksperimental.

Tujuan khusus : Membandingkan perubahan ketebalan basal membran kapiler glomerulus ginjal mencit diabetes mellitus eksperimental.

1.4. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini dapat diambil manfaat yaitu untuk memberi informasi ilmiah bahwa Probucol sebagai antioksidan dapat mencegah terjadinya nefropati diabetik pada penderita diabetes melitus sehingga dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada diabetes melitus terutama yang disertai dislipidemia.