

## BAB III

# KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

##### 3.1. Kerangka Konseptual

Diabetes melitus dihubungkan dengan berbagai gangguan metabolik terutama hiperglikemia. DM juga disebut metabolik sindrom yang disertai dislipidemia, aterosklerosis dan status pro – koagulan.

Diabetes melitus dapat meningkatkan produksi radikal bebas baik senyawa oksigen reaktif ( $O_2^-$ ) maupun senyawa nitrogen reaktif ( $OONO^-$ ) serta meningkatkan peroksidasi lipid. Peningkatan produksi radikal bebas melalui beberapa mekanisme antara lain :

- a. Peningkatan sorbitol melalui jalur poliol
- b. Gangguan keseimbangan redoks yang menyebabkan pseudohypoksia
- c. Glykooksidasi
- d. Autooksidasi glukosa
- e. Glikasi protein
- f. Autooksidasi asam lemak

Peningkatan peroksidasi lipid juga meningkatkan terjadinya stress oksidatif melalui pembentukan Advanced Lipoxidation Product.

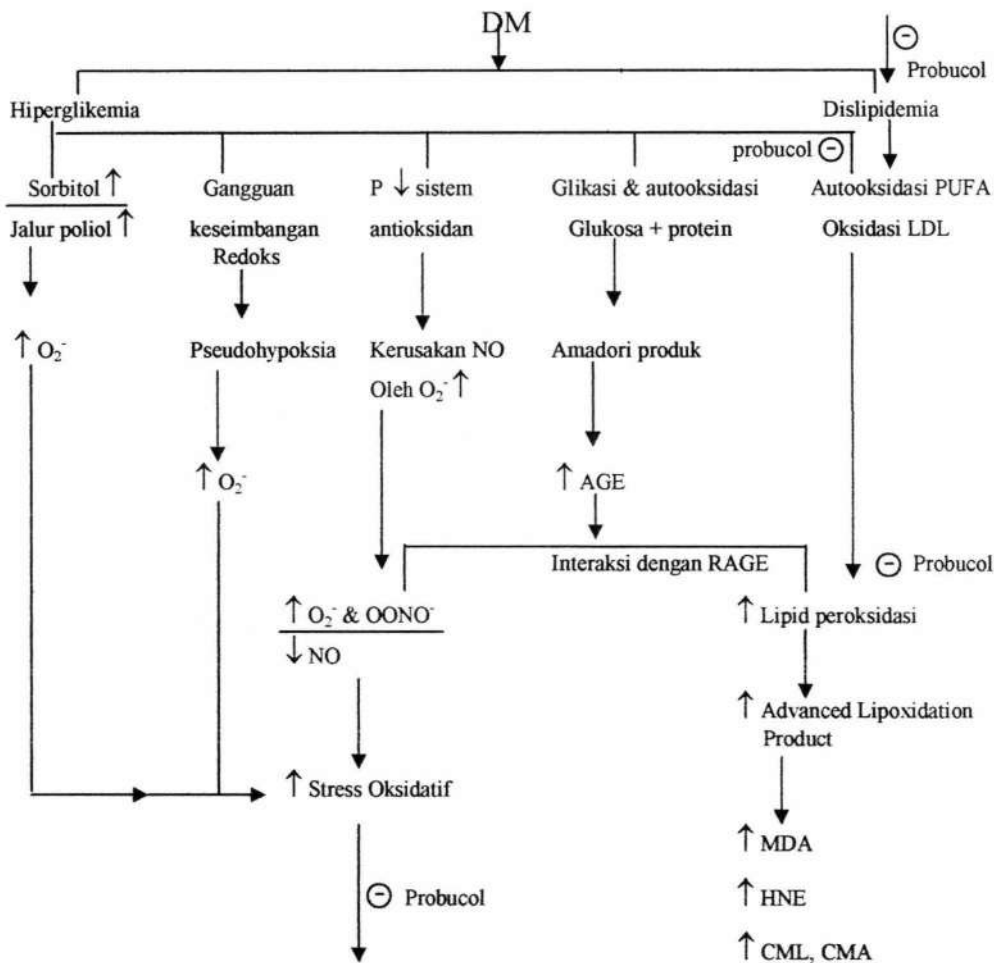
Adanya stress oksidatif berdampak pada kerusakan makromolekul ( DNA, lipid, protein ), kerusakan molekul antioksidan ( Nitric Oxide, Super Oksid Dismutase, Catalase, Glutation ), disfungsi endotel dan stress oksidatif lokal.

Stress oksidatif tersebut selanjutnya akan menyebabkan terjadinya Nefropati Diabetik sebagai akibat dari disfungsi endotel maupun akumulasi AGE

pada ginjal diabetik. Endotel membengkak karena timbunan sorbitol dan fruktosa sehingga faal endotel terganggu dan celah endotel meluas menyebabkan proteinuria. Membrana basalis glomerulus menebal karena deposisi AGE, kolagen dan glikoprotein. Permeabilitas membran glomerulus juga meningkat menyebabkan Albuminuria. Produksi matriks mesangium meningkat sehingga terjadi pelebaran area mesangium dan memperkecil permukaan filtrasi efektif, hal ini berakibat menurunnya fungsi glomerulus.

Probucol sebagai antioksidan lipofilik mempunyai aktifitas menghambat LDL dari oksidasi, mencegah peroksidasi lipid pada membran sel dan menurunkan kadar radikal superoksid diduga dapat mencegah terjadinya Nefropati Diabetik akibat stress oksidatif. Selain sebagai antioksidan, probucol juga berfungsi sebagai agen hipolipidemi, dimana pada DM sering disertai dislipidemia.

**BAGAN KERANGKA KONSEPTUAL**



- Kerusakan makromolekul, DNA, lipid, protein
- Kerusakan molekul oksidan : NO, SOD, CAT, GPX
- Disfungsi endotel
- Stress oksidatif lokal

**Nefropati Diabetik**

- Penebalan basal membran kapiler glomerulus
- Glomerulosklerosis difusa (↑ matriks mesangial, proliferasi sel mesangial)
- Glomerulosklerosis nodular (bentukan spherical dan massa hyaline)

**Keterangan Singkatan :**

- $O_2^-$  : Ion radikal superoksida
- PUFA : Poly Unsaturated Fatty Acid
- LDL : Low Density Lipoprotein
- AGE<sub>s</sub> : Advanced Glycation End products
- OONO<sup>-</sup> : Ion radikal peroksinitrit
- NO : Nitric Oxide
- MDA : Malondialdehyde
- HNE : Hydroxy Nonenal
- CML : Carboxy Methyl Lysine
- CMA : Carboxy Methyl Arginin
- SOD : Superoksid Dismutase
- CAT : Catalase
- GP<sub>x</sub> : Glutation Peroksidase

**3.2. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis yang akan diuji pada penelitian ini adalah :

Antioksidan probucol mempunyai efek perlindungan terhadap terjadinya nefropati diabetik pada mencit diabetes mellitus eksperimental.