

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat defisiensi insulin, resistensi insulin atau keduanya (Erejuwa, 2012). Defisiensi insulin merupakan penyebab diabetes mellitus tipe 1, sedangkan resistensi insulin dengan atau tanpa defisiensi insulin menjadi penyebab diabetes mellitus tipe 2 (Ahmed, 2005). Defisiensi insulin pada diabetes mellitus tipe 1 disebabkan autoimun yang menimbulkan kerusakan sel beta akibat reaksi sistem imun dengan antigen islet (Robertson, 2004).

Onset diabetes mellitus tipe 1 muncul sejak usia muda dengan sebagian besar penderita berusia antara 12 hingga 14 tahun. Namun, onset diabetes mellitus tipe 1 dapat timbul pada individu di atas 30 tahun meskipun jarang terjadi (Kimble, 2009). Progres dan manifestasi klinis diabetes mellitus tipe 1 berbeda antara anak-anak dengan orang dewasa. Kerusakan sel beta pankreas pada anak-anak dan remaja lebih cepat, sedangkan pada orang dewasa lebih lambat. Manifestasi awal pada anak-anak dan remaja juga lebih berat dibandingkan orang dewasa yaitu terjadi hiperglikemia berat dan ketoasidosis, sedangkan orang dewasa tidak mengalami kondisi tersebut pada onset penyakit karena masih tersisa sel-sel beta yang memproduksi insulin. Namun, semakin lama produksi insulin menurun hingga tidak ada insulin yang disekresikan (American Diabetes Association, 2007).

Berbeda dengan tingkat kejadian diabetes mellitus tipe 2 yang tinggi, presentase diabetes mellitus tipe 1 tergolong kecil hanya 5-10% dari populasi diabetes (Kimble, 2009). Meskipun tingkat kejadian diabetes mellitus tipe 1 tergolong kecil, penelitian Mousa (2008) menunjukkan stres oksidatif pasien diabetes mellitus tipe 1 lebih tinggi dibandingkan pasien diabetes mellitus tipe 2. Dari hasil penelitian tersebut, tingkat komplikasi yang ditimbulkan oleh stres oksidatif pada pasien diabetes mellitus tipe 1 lebih tinggi. Selain itu, penderita diabetes tipe 1 berusia di bawah usia 30 tahun memiliki resiko mortalitas 4,7 kali lebih besar. Tingginya resiko mortalitas pada diabetes mellitus tipe 1 disebabkan komplikasi akut maupun kronik dan overdosis insulin (Feltbower dkk., 2008).

Baik komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular pada diabetes mellitus disebabkan oleh hiperglikemia yang meningkatkan produksi radikal bebas terutama spesies oksigen reaktif (ROS). Peningkatan produksi ROS melalui perubahan proses-proses biokimia seperti peningkatan AGE, aktivasi jalur poliol, protein kinase C, jalur heksosamin, peningkatan transpor elektron, dan gangguan aktivitas antioksidan (Mohora, 2007). Dalam kondisi normal, ROS akan berperan dalam proliferasi sel dan kekebalan tubuh. Namun, kadar ROS yang berlebihan justru menyebabkan kerusakan dan kematian sel (Kangralkar dkk., 2010).

Peningkatan produksi radikal bebas seperti ROS dan RNS tanpa diimbangi aktivitas antioksidan akan menimbulkan stres oksidatif. Stres oksidatif mempercepat progresifitas komplikasi diabetes mellitus melalui reaksi radikal bebas dengan makromolekul seperti lipid, karbohidrat, protein, dan asam nukleat. Protein dan asam nukleat merupakan target signifikan untuk kerusakan oksidatif dibandingkan lipid. Reaksi radikal dengan lipid disebut peroksidasi lipid terjadi

pada tahap akhir proses stres oksidatif dan berperan dalam patogenesis penyakit pada manusia. Derajat peroksidasi lipid dapat diketahui dengan mengukur produk akhirnya yaitu malondialdehid (MDA) dengan menggunakan metode *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) (Varashree dan Bhat, 2011).

Peroksidasi lipid bersifat berbahaya dan tidak terkontrol (Mahbob dkk., 2005). Dampak merugikan yang disebabkan peroksidasi lipid diantaranya inaktivasi enzim dan reseptor di membran sel, depolimerisasi polisakarida, reaksi silang (*crosslinking*) dan fragmentasi protein (Goraca dkk., 2009). Peroksidasi lipid dapat terjadi di berbagai jaringan salah satunya adalah jantung. Jantung rentan mengalami peroksidasi lipid karena jaringan jantung terdiri dari asam lemak tak jenuh dan regenerasi antioksidan pada jantung berjalan secara lambat (Goraca dkk., 2009). Peroksidasi lipid menyebabkan apoptosis miokard dan sel endotel serta terbentuknya fibroblast (Fillipo dkk., 2006). Efek-efek tersebut menyebabkan penurunan fungsi jantung dan meningkatkan progresifitas penyakit jantung.

Kondisi hiperglikemia perlu mendapatkan terapi untuk mencegah stres oksidatif. Namun, terapi glikemik secara intensif dengan insulin menyebabkan hipoglikemia yang berefek gangguan pada jantung dan kematian. Terapi intensif dengan menggunakan obat antihiperglikemia juga menyebabkan tingginya mortalitas akibat penyakit kardiovaskular. Namun, jika terapi intensif diganti dengan terapi konvensional maka resiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular akan semakin tinggi. Oleh sebab itu, terapi pengatasan stres oksidatif diperlukan dan memungkinkan kombinasi dengan terapi glikemik konvensional sehingga efek samping akibat terapi glikemik intensif dapat

dihindari. Salah satu upaya pengatasan stres oksidatif dengan menggunakan antioksidan.

Antioksidan telah banyak digunakan untuk pengatasan stres oksidatif. Kombinasi pengatasan hiperglikemia dan stres oksidatif terbukti efektif pada pasien diabetes mellitus. Kombinasi insulin dengan vitamin E telah terbukti efektif menurunkan stres oksidatif dibandingkan terapi insulin tunggal (Erejewa, 2012). Vitamin C juga terbukti efektif dalam mengatasi disfungsi endotel pada diabetes (Mohora dkk., 2007). Penelitian random *double-blind*, *placebo-controlled* menunjukkan vitamin E 1000 IU per hari selama tiga bulan secara signifikan memperbaiki vasorelaksasi endotel pada pasien diabetes mellitus tipe 1. Lalu, penelitian Beckman dkk. (2003) menunjukkan bahwa kombinasi vitamin E 800 IU/hari dan vitamin C 1000 mg/hari selama enam bulan juga memperbaiki vasorelaksasi endotel pada pasien diabetes mellitus tipe 1 (Johansen dkk., 2005). Namun, vitamin C dan E dapat teroksidasi setelah berinteraksi dengan radikal bebas. Selain itu, glutation yang mereduksi antioksidan tersebut juga menurun. Faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi efektifitas vitamin C dan E ketika digunakan sebagai terapi. Berbeda dengan vitamin C dan E, asam alfa lipoat (ALA) memiliki aktivitas antioksidan dalam kondisi reduksi dan oksidasi.

ALA pada saat ini telah digunakan secara luas untuk mencegah dan mengatasi komplikasi mikrovaskular yaitu neuropati pada diabetes. Selain itu, penelitian telah menguji efek ALA pada plasma, hati, retina, dan pankreas pada hewan coba. Namun, penelitian-penelitian tersebut tidak menyebutkan dasar penetapan dosis dan hanya menggunakan satu macam dosis sehingga sulit menentukan hubungan antara dosis dengan respon. Hubungan antara dosis dengan respon diketahui dari penelitian ALA dalam mengatasi neuropati pada

hewan coba. Penelitian Kishi dkk. (1999) menggunakan ALA dengan dosis 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, dan 100 mg/kg berat badan secara intraperitoneal untuk menilai efek ALA terhadap ambilan glukosa, jalur poliol, dan metabolisme energi pada tikus Sprague-dawley diabetes. Hasil penelitian menunjukkan hubungan dosis dengan respon yaitu penurunan glukosa, fruktosa, sorbitol, dan aktivitas PKC saraf paling besar pada dosis 50 mg/kg dan pada dosis 25 mg/kg kadar ketiga parameter tersebut justru meningkat dibandingkan kontrol, dan peningkatan miositol paling besar pada dosis 100 mg/kg. Penelitian Jacob dkk. (1996) juga menunjukkan hubungan dosis dengan respon ALA yang diberikan pada tikus Zucker obesitas dengan dosis 5 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg, dan 100 mg/kg berat badan secara intraperitoneal untuk menilai ambilan 2-deoksiglukosa di otot skeletal. Efek ambilan 2-deoksiglukosa paling besar pada dosis 30 mg/kg dan  $ED_{50}$  ALA terhadap aktivitas transpor glukosa pada dosis 15 mg/kg.

Adanya hubungan antara dosis dengan respon pada ALA memerlukan penelitian lebih lanjut karena respon maksimal tidak selalu terjadi pada dosis yang paling tinggi. Oleh sebab itu, penelitian ini menilai efek ALA terhadap stres oksidatif pada jantung yang ditandai dengan peningkatan rasio berat organ, kadar MDA, dan perubahan struktur sel-sel jantung akibat hiperglikemia pada tikus diabetes mellitus tipe 1 setelah mendapatkan suplemen ALA dosis 80 mg/kg, 200 mg/kg, dan 500 mg/kg berat badan. Pemilihan ketiga dosis tersebut berdasarkan tiga penelitian berbeda yang menilai efek ALA terhadap stres oksidatif pada jantung tikus diabetes mellitus. Ketiga penelitian tersebut menggunakan satu macam dosis dan tidak ada penjelasan mengenai penetapan

dosis yang digunakan, tetapi masing-masing dosis menunjukkan efek penurunan stres oksidatif.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah timbul efek terhadap stres oksidatif pada jantung tikus diabetes mellitus tipe 1 setelah diberikan suplemen ALA pada masing-masing dosis?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek suplemen ALA terhadap stres oksidatif jantung tikus diabetes mellitus tipe 1 pada masing-masing dosis.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kondisi stres oksidatif akibat hiperglikemia pada tikus diabetes mellitus tipe 1.
2. Mengetahui efek masing-masing dosis ALA terhadap stres oksidatif pada jantung tikus diabetes mellitus tipe 1.
3. Mengetahui efek ALA terhadap stres oksidatif pada jantung tikus diabetes mellitus tipe 1 setelah diberikan ALA dalam jangka waktu singkat.

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Dapat menunjukkan manfaat ALA pada jantung ketika digunakan sebagai terapi pada penyakit diabetes mellitus tipe 1.

2. Bagi Institusi

Dapat menunjukkan efek ALA terhadap stres oksidatif pada masing-masing dosis setelah diberikan pada tikus diabetes mellitus tipe 1 dalam jangka waktu singkat.

### 3. Bagi Peneliti

Dapat mengetahui efek ALA terhadap parameter stres oksidatif pada jantung tikus diabetes mellitus tipe 1 dan pengaruh dosis terhadap efek yang ditimbulkan setelah diberikan dalam jangka waktu yang singkat.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

