

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme glukosa yang ditandai dengan hiperglikemia karena gangguan sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya (Alireza dkk, 2009). Defisiensi insulin merupakan penyebab DM tipe 1, sedangkan resistensi insulin dengan atau tanpa defisiensi insulin menjadi penyebab diabetes mellitus tipe 2 (Ahmed, 2010).

Komplikasi pada diabetes mellitus disebabkan oleh hiperglikemia yang menyebabkan stres oksidatif melalui peningkatan produksi radikal bebas terutama spesies oksigen reaktif (ROS) (Mohora, 2007). Peningkatan produksi ROS yang terlibat dalam komplikasi diabetes melalui proses, di antaranya peningkatan jalur poliol, peningkatan jalur heksosamin, produksi AGE (*advanced glycation end products*), dan aktivasi protein kinase C (PKC) (Zhu *et al.*, 2011). Ketidakseimbangan antara ROS dan eliminasi oleh mekanisme antioksidan endogen menyebabkan gangguan fungsi hati dan abnormalitas struktur hati. ROS menyebabkan pertumbuhan sel, migrasi, dan peningkatan matriks ekstrasel yang memicu apoptosis hepatosit (Deniz *et al.*, 2011). Reaksi radikal dengan lipid disebut peroksidasi lipid terjadi pada tahap akhir proses stres oksidatif dan berperan dalam patogenesis penyakit pada manusia (Fatmawati, 2013). Stres oksidatif dan tingkat komplikasi yang ditimbulkan oleh stres oksidatif pasien DM tipe 1 lebih tinggi dibandingkan pasien DM tipe 2 (Mousa, 2008).

Produksi radikal bebas secara tidak langsung dinilai dengan kadar peroksidasi lipid (Zhu *et al.*, 2011). Malondialdehid (MDA) dalam sel dihasilkan

dari proses peroksidasi lipid yang diukur menggunakan metode *Thiobarbituric Acid-Reactive Substance* (TBARS) (Herawati, 2012).

Pasien dengan diabetes mempunyai prevalensi tinggi untuk kelainan hati, termasuk enzim hati yang abnormal, *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD), sirosis, karsinoma, dan gagal hati akut. Hati adalah organ yang paling penting dalam memelihara kadar glukosa darah dalam batas normal, sehingga peningkatan glukosa darah akan menyebabkan ketidakseimbangan reaksi oksidasi dan reduksi di hepatosit dan detoksifikasi, yang berpengaruh dalam reaksi radikal bebas dan banyak penyakit penanda stres (Abolfathi, 2012, Dias, 2005). Pemantauan kadar glukosa darah belum cukup untuk mengatasi komplikasi dari diabetes, sehingga perlu obat yang mempunyai efek antioksidan dan dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Antioksidan, seperti vitamin C, E, dan asam alfa lipoat (ALA) telah terbukti secara eksperimental maupun klinis dalam mengatasi stres oksidatif yang menyebabkan komplikasi vaskular pada diabetes (Johansen, 2005). Namun, vitamin C dan E yang bereaksi dengan radikal bebas akan menjadi teroksidasi yang lebih lanjut menyebabkan penurunan fungsi antioksidan tersebut. Aktivitas antioksidan ALA baik dalam bentuk redoks (reduksi-oksidasi) dan mampu mengembalikan aktivitas antioksidan (vitamin C, E, dan glutathion) dengan meregenerasi antioksidan tersebut (Golbidi, 2011). Dosis ALA yang digunakan secara klinis 600-1800mg 1-3x sehari dapat menurunkan kadar plasma peroksida lemak, menurunkan gejala neuropati, dan meningkatkan sensitivitas insulin pada diabetes tipe 2 (Maritim *et al.*, 2003).

Pada penelitian Taha (2013) yang meneliti pengaruh ALA pada hati dengan diet 500mg/kg yang diinduksi dengan streptozotocin menunjukkan pengaruh pada stres oksidatif. Hubungan antara dosis dengan respon diketahui dari penelitian ALA dalam mengatasi neuropati pada hewan coba. Penelitian

lebih lanjut perlu dilakukan untuk menilai efek ALA terhadap stres oksidatif pada hati tikus diabetes berdasarkan perbedaan dosis. Penelitian dilakukan dengan menilai parameter peroksidasi lipid yaitu malondialdehid (MDA) dan gambaran histologi hati pada tikus wistar diabetes induksi streptozotocin yang mendapatkan suplemen ALA pada dosis 80 mg/kg/hari, 200 mg/kg/hari, dan 500 mg/kg/hari. Pemilihan ketiga dosis tersebut berdasarkan penelitian berbeda yang menilai efek ALA terhadap tikus diabetes mellitus. Pada penelitian ini, menilai efek ALA terhadap kadar MDA dan gambaran histologi pada hati tikus diabetes mellitus tipe 1.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah timbul efek terhadap kadar MDA dan gambaran histologi hati pada hati tikus diabetes mellitus tipe 1 setelah diberikan suplemen ALA pada masing-masing dosis dalam jangka waktu singkat (selama empat minggu)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek suplemen ALA terhadap kadar MDA dan gambaran histologi hati tikus diabetes mellitus tipe 1 pada masing-masing dosis setelah diberikan dalam jangka waktu singkat selama empat minggu.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kadar malondialdehida (MDA) pada hati tikus diabetes mellitus tipe 1
2. Mengetahui gambaran histologi hati pada tikus diabetes mellitus tipe 1
3. Mengetahui kadar MDA pada hati tikus diabetes mellitus tipe 1 setelah diberikan ALA

4. Mengetahui gambaran histologi pada hati tikus diabetes mellitus tipe 1 setelah diberikan ALA

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Mengetahui mengetahui efek pemberian ALA terhadap kadar MDA dan gambaran histologi hati pada model tikus diabetes mellitus tipe 1 dan pengaruh dosis terhadap efek yang ditimbulkan setelah diberikan dalam jangka waktu yang singkat. Sehingga, dapat digunakan sebagai sumber acuan untuk penelitian selanjutnya bagi perkembangan ilmu pengetahuan yang lebih lanjut.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat ALA pada hati ketika digunakan sebagai terapi penyakit diabetes mellitus tipe 1.

