

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperglikemia merupakan manifestasi penyakit diabetes mellitus (DM). Pada saat ini prevalensinya makin meningkat di negara maju. Penyakit ini menempati peringkat empat dari lima penyebab kematian di negara maju. International Diabetes Federation (IDF) mengatakan terdapat 382 juta orang diseluruh dunia hidup dengan DM pada tahun 2013, pada tahun 2035 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang. Diperkirakan dari 382 juta orang tersebut 175 juta orang diantaranya belum terdiagnosis sehingga dapat berkembang secara progresif menjadi komplikasi tanpa disadari. Proporsi DM di Indonesia pada tahun 2013 adalah sekitar 12 juta atau 6,9%, 30,4% diantaranya sudah didiagnosis dan 69,6% belum terdiagnosis (Riskesdas, 2013). Prevalensi DM di Sumatra barat yang telah terdiagnosa adalah 1,2% dari angka kejadian DM di Indonesia (Depkes, 2013)

Kematian yang terjadi akibat DM bukan secara langsung, melainkan dari komplikasi yang terjadi. Kadar gula darah yang tinggi terus-menerus akan merusak jaringan tubuh dan menimbulkan berbagai komplikasi seperti penyakit jantung, neuropati diabetik, retinopati diabetik, dan nefropati diabetik. Hal ini meningkatkan kasus kecacatan, menurunkan usia harapan hidup dan meningkatkan biaya pemeliharaan kesehatan (O'Brien et al., 2003). Nefropati diabetes adalah salah satu komplikasi dari diabetes mellitus yang serius dan prevalensinya terus meningkat di dunia. Nefropati diabetes menjadi penyebab utama dari penyakit ginjal tahap akhir (Packham et al., 2012) dan terjadi 30-40% dari seluruh kasus diabetes yang ada (Choi et al., 2008). Diabetes mellitus menjadi satu-satunya penyebab utama terjadinya penyakit ginjal tahap akhir di Amerika dan Eropa (Koopman et al., 2006).

Hiperglikemia menimbulkan stress oksidatif yang membuat terjadinya kerusakan pada protein, karbohidrat, lemak dan DNA. Stress oksidatif dapat meningkatkan sitokin proinflamasi melalui beberapa mekanisme yaitu keberadaan oksigen bebas, peranan second messenger, aktivasi faktor transkripsi kappa beta (NFκB) dan aktivator protein-1 (AP-1). Respon inflamasi pada jaringan akan menyebabkan terjadinya dua kemungkinan, perbaikan jaringan yang normal sehingga struktur dan fungsinya dapat kembali seperti sebelumnya atau perbaikan jaringan yang abnormal ditandai dengan fibrosis yang tidak terkendali sehingga jaringan kehilangan struktur dan fungsi sebelumnya. Pengendalian faktor-faktor inflamasi akan menghambat terjadinya proses fibrosis yang berkelanjutan (Kanasaki, 2013).

Stress oksidatif menyebabkan perubahan faktor-faktor transkripsi gen-gen yang mengkode sitokin, faktor pertumbuhan dan protein-protein yang membentuk matriks ekstraseluler (Kashihara et al., 2010). Pada ginjal tikus yang menderita DM, Nuclear factor kappa beta (NFκB) mengaktifasi sel-sel mesangial (Elmarakby et al., 2010). NFκB juga merangsang

dengan cepat faktor transkripsi gen-gen endothelin-1 (ET-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), interleukin 6, interleukin 1 dan tumour necrosis α (TNF- α) yang meningkatkan perkembangan nefropati diabetes (Mima, 2013). TNF- α dan IL-1 menyebabkan meningkatnya ekspresi faktor kemotaksis (MCP-1), merangsang sel-sel ginjal menghasilkan faktor pertumbuhan transforming growth factor beta (TGF- β 1), connective tissue growth factor (CTGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), meningkatkan permeabilitas endotel pembuluh darah dan merangsang proliferasi sel-sel mesangial dan meningkatkan pembentukan matriks ekstraseluler (Lech et al., 2013). Ekspresi dari TGF- β 1 ditingkatkan oleh sel-sel mesangial glomerulus DM dan sel-sel endotel. Penghambatan dari TGF- β 1 mencegah fibrosis pada kondisi DM. Perlakuan pada tikus DM dengan memberikan antibodi yang melawan peningkatan ekspresi TGF- β 1 dapat mengurangi hipertropi glomerulus dan ginjal karena DM. TGF- β 1 dapat merangsang produksi yang berlebihan dari protein matriks ekstraseluler, menghasilkan ekspansi dari sel-sel mesangial yang terdiri dari fibrinektin dan kolagen tipe IV (Koya, 2000)

Aktivasi sitokin profibrotic seperti (TGF- β 1) pada jaringan ginjal akan mengaktivasi penumpukan matriks ekstraseluler yang menyebabkan fibrosis di ginjal. Matriks ekstraseluler yang dominan pada ginjal adalah kolagen tipe IV (Sthaneshwar, 2010). Perubahan pro kolagen tipe IV menjadi Kolagen tipe IV diperantarai oleh heat shock protein (HSP) 47 (Taguchi et al., 2006)

Heat shock protein (HSP) 47 adalah glikoprotein pengikat kolagen yang berlokasi dalam retikulum endoplasma. HSP 47 penting peranannya dalam perkembangan fibrosis dengan cara mencegah terjadinya misfolding pada kolagen (Ishihada, 2011). Peningkatan ekspresi HSP 47 berhubungan dengan peningkatan akumulasi kolagen pada ginjal yang fibrosis (Taguchi, 2011). Ekspresi HSP 47 meningkat pada ginjal tikus diabetes yang diinduksi oleh streptozotocin (Liu et al, 2001). Peningkatan ekspresi HSP 47 juga ditemukan pada ginjal yang rusak akibat obstruksi ureter pada tikus (Xiao et al, 2012). Advanced glycation end products (AGE) sebagai produk akibat hiperglikemi menyebabkan peningkatan ekspresi HSP 47 dan kolagen tipe IV melalui induksi oleh TGF- β 1 (Ohashi, 2004)

Penelitian pada hewan percobaan yang fibrosis didapatkan dengan menurunkan kadar HSP 47 dapat menurunkan produksi kolagen dan progresifitas fibrosis (Hagiwara et al., 2007). HSP 47 juga terindikasi berada di serum pada penderita rematik dan lupus eritomatosus. Hal ini terjadi karena pecahnya sel pada saat inflamasi, sehingga HSP 47 bocor ke peredaran darah dan membuat munculnya respon imun sistemik (Yokota et al., 2003). Hiperglikemia membuat terjadinya inflamasi (Lim et al., 2012) sehingga HSP 47 akan keluar dari sel sehingga antibodinya dapat ditemukan dalam darah.

Berbagai strategi dilakukan untuk penatalaksanaan nefropati diabetes seperti pemberian Obat DM. Selain mahal, obat-obat tersebut juga memiliki efek samping terhadap hati dan ginjal (Murray et al., 2002) sehingga perlu mencari alternatif dari alam yang memiliki kandungan

seperti obat-obat anti DM dan hipertensi (Carruthers et al., 2000). Penggunaan tumbuhan obat dan bahan-bahan alam telah menjadi sebuah alternatif dalam mengatasi diabetes dan nefropati diabetes. Salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai alternatif adalah kedelai. Selain memiliki aktivitas sebagai antidiabetik, kedelai termasuk salah satu sumber nutrisi bagi manusia. Masyarakat Asia banyak menggunakannya sebagai salah satu bahan pangan. (Shafi et al., 2012)

Kedelai (Glycine soja) adalah salah satu makanan fungsional yang memiliki keuntungan bagi tubuh (Jones, 2002). Kedelai memiliki beberapa kandungan fungsional yaitu, protein kedelai, isoflavon, saponin, asam fitat dan asam fenolat. Isoflavon dan saponin memiliki efek dalam mengurangi peroksidasi lemak, sehingga dapat mencegah terjadinya atherogenesis. Asam fenolat merupakan sejenis senyawa yang dapat meningkatkan sensitifitas insulin. Isoflavon kedelai merupakan bagian penting dari kelas fitoestrogen, yang dalam penelitian terbukti: Menurunkan oksidasi *in vivo*, merangsang pembentukan NO (nitric oxide), memperbaiki compliance arterial sistemik dan mengatur keseimbangan garam dan air. Konsumsi kedelai juga diperkirakan mengurangi konsentrasi CRP (C-reactive protein) yang merupakan penanda inflamasi sistemik yang berhubungan dengan kejadian hipertensi. (Carruthers et al., 2000)

Sebagai antidiabetik kedelai memiliki beberapa manfaat, diantaranya adalah: mengurangi degradasi insulin, mengandung isoflavon yang berefek sebagai hipokolesterolemia (Borradaile et al., 2002), meningkatkan sensitifitas insulin (Kwon et al., 2006) , memperbaiki sekresi insulin (Nunes et al., 2007).

Genistein adalah salah satu jenis isoflavon yang kadarnya tertinggi dalam kedelai bersifat sebagai inhibitor enzim α glukosidase (Lee et al., 2001) . Glukosidase adalah enzim yang berperan dalam pencernaan karbohidrat. Pemberian inhibitor enzim α glukosidase efektif memperbaiki kondisi hiperglikemi dan nefropati diabetes. Genistein juga menghambat aktivasi Nf κ B pada inflamasi ginjal tikus yang diberi diet fruktosa sehingga dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi akibatnya dapat menghambat proses inflamasi dan fibrosis pada kondisi nefropati dini (Palanisamy et al., 2011).

Genistein memperbaiki kondisi hiperglikemi dengan cara meningkatkan kadar insulin plasma. Peningkatan insulin terjadi karena genistein melindungi kerusakan sel β pankreas. Genistein meningkatkan aktivitas antioksidan SOD pada sel β pankreas sehingga menghambat ROS yang berasal dari autooksidasi glukosa oleh streptozotocin. Meningkatnya aktivitas SOD mempercepat dismutasi peroksida oleh katalase sehingga mengurangi terjadinya peroksidasi lipid. (Behloul et al., 2012).

Pada penelitian pendahuluan, pemberian suspensi bubuk kedelai dapat memperbaiki kondisi hiperglikemia pada tikus yang diinjeksi streptozotocin 60 mg/kgbb/hr. Pemberian suspensi bubuk kedelai selama 30 hari dapat menurunkan kadar malondialdehid (MDA), protein urin dan kreatinin serum kelompok tikus diabetes dibandingkan dengan kelompok tikus diabetes yang tidak diberi suspensi bubuk kedelai. Bahkan pemberian suspensi bubuk kedelai 800

mg/KgBB/hari dapat menurunkan protein urin dan kreatinin serum hampir menyamai kelompok tikus yang tidak diabetes (Dafriani., 2010)

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengkaji efek genistein kedelai terhadap nefropati diabetes dengan melihat kadar IL-1 β , TGF- β 1, HSP 47 serum dan kolagen tipe IV jaringan ginjal pada tikus hiperglikemia.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada pengaruh pemberian genistein kedelai terhadap kadar IL-1 β serum pada tikus hiperglikemia ?
2. Apakah ada pengaruh pemberian genistein kedelai terhadap kadar TGF β serum tikus hiperglikemia ?
3. Apakah ada pengaruh pemberian genistein kedelai terhadap kadar HSP 47 serum pada tikus hiperglikemia ?
4. Apakah ada pengaruh pemberian genistein kedelai terhadap kadar kolagen tipe IV jaringan ginjal pada tikus hiperglikemia ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengkaji efek pemberian genistein kedelai terhadap kadar IL-1 β serum, TGF- β 1 serum, HSP 47 serum dan kolagen tipe IV jaringan ginjal tikus yang hiperglikemia

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengkaji pengaruh pemberian genistein kedelai terhadap kadar IL-1 β serum pada tikus hiperglikemia
- b. Mengkaji pengaruh pemberian genistein kedelai terhadap kadar TGF β 1 serum pada tikus hiperglikemia
- c. Mengkaji pengaruh pemberian genistein kedelai terhadap kadar HSP 47 serum pada tikus hiperglikemia
- d. Mengkaji pengaruh pemberian genistein kedelai terhadap kadar kolagen tipe IV jaringan ginjal pada tikus hiperglikemia

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Untuk Ilmu Pengetahuan

Bila penelitian ini berhasil maka hasil penelitian ini diharapkan dapat membuktikan secara ilmiah bahwa genistein kedelai memiliki efek pencegahan gangguan fungsi ginjal akibat DM dengan menurunkan kadar IL-1 β serum, TGF- β 1 serum, HSP 47 serum dan kolagen tipe IV jaringan ginjal pada penderita hiperglikemia

1.4.2. Untuk Terapan

Pengelola kesehatan dapat menganjurkan pemakaian kedelai pada penderita DM sebagai suplemen untuk pencegahan terjadinya nefropati diabetes.

