

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau yang disebut sebagai keadaan hiperglikemia.<sup>1</sup> Klasifikasi diabetes melitus meliputi, DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain.<sup>2</sup> DM tipe 1 terjadi akibat kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang mengakibatkan penurunan sekresi insulin sehingga dibutuhkan tambahan insulin dari luar tubuh, sedangkan DM tipe 2 disebabkan resistensi insulin yang mengakibatkan penurunan respons jaringan perifer terhadap insulin.<sup>3,4</sup>

Berdasarkan data menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2019, sebanyak 48% dari 1.5 juta penderita DM meninggal pada usia sebelum 70 tahun. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), penyakit diabetes melitus menjadi salah satu masalah kesehatan global yang paling mengkhawatirkan, karena telah menyerang 537 juta jiwa dalam rentang usia 20-79 tahun dengan prediksi angka mencapai 783 juta jiwa pada tahun 2045.<sup>5</sup> Pada tahun 2017, Indonesia berada pada urutan ke-6 dari 10 negara penderita terbanyak DM di dunia, dengan prediksi pada tahun 2045 turun satu urutan menjadi urutan ke-7 penderita terbanyak DM di dunia dengan populasi sebanyak 16,7 juta penderita DM.<sup>6</sup>

Jumlah penderita DM setiap tahunnya mengalami peningkatan. Menurut Riskesdas tahun 2018, prevalensi DM di Indonesia mencapai nilai 2% dari semua penyakit. Prevalensi tersebut mengalami peningkatan dari hasil data terakhir pada tahun 2013 yang menyatakan prevalensi DM di Indonesia sebanyak 1,5%, dan prevalensi pasien penderita DM di Sumatera Barat adalah 1,6% dengan persentase masing-masing kota yang ada di Sumatera Barat yaitu Kota Sawah Lunto (2,95%), Kota Padang Panjang (2.83%), Kabupaten Padang Pariaman (2.49%), Kota Padang (2,44%), serta Kota Pariaman yang menempati urutan penderita DM tertinggi di Provinsi Sumatera Barat dengan persentase (3,36%).<sup>7</sup>

Selain resistensi insulin, DM tipe 2 juga bisa disebabkan oleh dua kelompok faktor risiko, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat

dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi kurangnya aktifitas fisik, obesitas, dan diet tidak seimbang, sedangkan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, dan riwayat keluarga penderita diabetes melitus.<sup>8</sup> Di dalam tubuh terjadi mekanisme regulasi dan interaksi yang dinamis antara sensitivitas jaringan terhadap insulin dan sekresi insulin oleh pankreas untuk menjaga keseimbangan konsentrasi glukosa plasma dalam keadaan normal.<sup>9</sup> Terjadinya resistensi insulin dan/atau disfungsi sel  $\beta$  pankreas merupakan etiologi dasar penyebab terjadinya DM Tipe 2.<sup>10</sup> Peningkatan radikal bebas yang tidak mampu diimbangi dengan jumlah dan fungsi antioksidan di dalam tubuh akan mengakibatkan terjadinya stress oksidatif yang akan perburukan atau komplikasi pada pasien diabetes melitus.

Tatalaksana Diabetes melitus berdasarkan panduan pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia yaitu berupa terapi farmakologi dan non farmakologi.<sup>11</sup> Terapi farmakologi yang digunakan untuk pasien DM Tipe 2 yaitu metformin, sulfonilurea, penghambat DPP 4, tiazolidindion, *acarbose*, obat diabetes kombinasi. Mekanisme umum obat antidiabetik tersebut menurunkan glukosa darah, dengan cara peningkatan kerja insulin dan/atau pemecahan glukosa cadangan di hati maupun di otot dalam bentuk glikogen. Sedangkan, terapi non farmakologi yaitu dengan menerapkan gaya hidup sehat, mengurangi berat badan, serta mengonsumsi makanan dengan gizi seimbang.

Obat antidiabetik memiliki mekanisme kerja yang berbeda: metformin bekerja dengan menghambat pembentukan gula di hati, sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan produksi insulin (zat penurunan kadar glukosa darah), *akarbose* menghambat penyerapan glukosa, dan tiazolidindione bekerja dengan cara membantu kerja insulin dalam mentranspor glukosa ke perifer. Peningkatan glukosa darah tidak hanya berefek terhadap penimbunan glukosa dalam darah, tetapi juga menyebabkan hiperkonsentrasi plasma.

Pada diabetes melitus Tipe 2, sel  $\beta$  pankreas yang terpajan hiperglikemia akan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) yang akan menyebabkan kerusakan dari sel  $\beta$  pankreas.<sup>12</sup> Peningkatan radikal bebas yang disertai dengan penurunan kapasitas

antioksidan akan membentuk ROS yang mengakibatkan terjadinya kerusakan pada molekul lemak, protein dan DNA.<sup>8</sup> Mekanisme pembentukan ROS terdiri dari empat proses molekuler penting, yaitu aktivasi protein kinase C (PKC), peningkatan jalur heksosamin, peningkatan produk akhir glikasi atau *Advanced Glycation End products* (AGEs), dan peningkatan jalur poliol.<sup>13,2</sup> PKC memproduksi NADPH (Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat) secara berlebihan yang menghasilkan sejumlah besar radikal bebas seperti superoksida dan *endothel nitric oxide synthase* (eNOS) yang merupakan pemicu terjadinya komplikasi pada pasien diabetes melitus.<sup>13,14</sup> Keadaan stress oksidatif dan peningkatan molekul nitrit oksida menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, resistensi insulin serta perubahan jumlah dan fungsi hormon pankreas. Ketiga hal tersebut merupakan faktor penyebab terjadinya diabetes melitus.<sup>15</sup>

Selain keadaan hiperglikemia, adanya asam lemak bebas yang berlebih atau hiperlipidemia menyebabkan peningkatan produksi ROS yang merusak DNA mitokondria dan malfungsi sel  $\beta$  pankreas. Kedua hal tersebut berdampak terhadap mekanisme pembentukan stress oksidatif pada pasien penderita diabetes melitus.<sup>16</sup> Asam lemak bebas yang berikatan dengan peroksida akan menghasilkan peroksida lipid dengan produk akhir berupa *malondialdehyde* (MDA). Tingginya kadar MDA menandakan peningkatan kadar toksisitas di dalam tubuh yang juga sama dengan peningkatan stress oksidatif di dalam tubuh penderita. Hal ini telah dibuktikan oleh beberapa penelitian yang mengatakan bahwa pada pasien DM tipe 2 cenderung terjadi peningkatan kadar MDA daripada orang sehat.<sup>17 18</sup> Peningkatan kadar MDA plasma pada kelompok DM tipe 2 biasanya disertai dengan penurunan antioksidan dalam tubuh seperti *glutathion*, vitamin C dan E.<sup>17</sup> Beberapa studi menyatakan bahwa jumlah MDA berasal dari asam lemak yang memiliki tiga ikatan rangkap melalui reaksi ionisasi dalam tubuh dan produk samping biosintesis prostaglandin yang merupakan produk akhir oksidasi lipid.<sup>18</sup>

Stress oksidatif dapat diturunkan dengan pemberian antioksidan selain dengan menggunakan *oral antidiabetic drugs* (OADs) untuk mencegah terjadinya perburukan pada pasien DM tipe 2. Terdapat dua jenis antioksidan, yaitu antioksidan endogen

dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen juga dikenal sebagai antioksidan enzimatik, sedangkan antioksidan eksogen terdiri dari antioksidan alami dan antioksidan sintesis. Antioksidan enzimatik yang terdapat di dalam tubuh berupa enzim *superoksida dismutation* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathion peroxidase* (GPx). Aktivitas dari antioksidan ini bertujuan untuk menghambat oksidan dengan memberikan donasi elektron sehingga terjadinya kesetaraan antara radikal bebas dan antioksidan dalam mencegah terjadinya stres oksidatif.<sup>19</sup>

Antioksidan sintesis yang bisa digunakan untuk menurunkan kadar radikal bebas di dalam tubuh adalah *N-Acetylcysteine*(NAC). *N-Acetylcysteine*(NAC) merupakan derivat asam amino yang berperan dalam *sintesis glutathion* (GSH). *N-Acetylcysteine* merupakan molekul yang memiliki gugus sistein yang berfungsi sebagai bahan pembentukan *glutathion*.<sup>20,21</sup> *Glutathion* merupakan salah satu dari tiga jenis antioksidan enzimatik yang dihasilkan secara langsung oleh tubuh dalam jumlah cukup besar sehingga disebut sebagai antioksidan dalam sel yang mayor. *Glutathion* dapat mencegah hidroksil radikal yang dapat mengubah molekul lemak menjadi lemak radikal atau peroksida lemak melalui dua jalur, yaitu mencegah terbentuknya *hidroksil radikal* bereaksi dengan molekul lemak atau mengubah hidrogen peroksida menjadi molekul air.<sup>19</sup> Namun, pada pasien DM Tipe 2 antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh tidak mampu untuk menekan tingginya kadar radikal bebas.<sup>19</sup> Oleh karena itu, pemberian NAC sebagai salah satu suplementasi antioksidan alami, *glutathion*, diharapkan mampu menekan radikal bebas di dalam tubuh pasien DM tipe 2.

Umumnya, *N-acetylcysteine* banyak digunakan sebagai mukolitik dengan dosis 200 mg untuk pasien dengan penyakit pernapasan kronik, serta sebagai derivat obat untuk nebulasi pada pasien PPOK. Selain itu, NAC juga digunakan sebagai salah satu antidotum pada overdosis penggunaan obat paracetamol, seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Irsyad dkk. mengatakan bahwa, NAC efektif dalam mengatasi permasalahan overdosis penggunaan asetaminofen dengan penggunaan dosis NAC sebesar 140mg/kg per oral.<sup>22</sup> Selain digunakan sebagai mukolitik dan antidotum, NAC juga berperan penting sebagai antioksidan dalam pembentukan *glutathion* di dalam tubuh, dengan dosis pemakaian yang lebih tinggi yaitu  $\geq 1200$  mg yang mana

berfungsi dalam melawan stres oksidatif.<sup>23</sup> Sejalan dengan penelitian lainnya mengatakan bahwa adanya penurunan kadar MDA dengan pemberian NAC pada penderita katarak karena komplikasi diabetes melitus, didapatkan data penurunan kadar MDA dari (2,90 ±0,71nmol/ml) menjadi (2,33±0,38 nmol/ml) dengan pemberian NAC.<sup>24</sup>

WHO dan Riskesdas menyatakan bahwa, diabetes melitus merupakan penyakit degeneratif yang paling banyak diderita baik di Indonesia maupun secara global, yang mana obat antidiabetik yang digunakan pada penderita diabetes tidak optimal untuk menurunkan kadar radikal bebas di dalam tubuh yang memicu terjadinya komplikasi, sehingga diperlukan regulasi untuk menekan radikal bebas yaitu dengan pemberian antioksidan kepada penderita DM tipe 2. *N-acetylcysteine* sebagai salah satu antioksidan sintesis dengan regulasi pembentukan *glutathione* yang berfungsi untuk menekan kadar radikal bebas di dalam tubuh, serta belum terdapat penelitian lainnya terkait pengaruh pemberian NAC terhadap penurunan kadar radikal bebas dengan marker radikal bebas berupa MDA. Maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian *N-Acetylcysteine* (NAC) sebagai antioksidan dalam menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada penderita diabetes melitus tipe 2.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat pengaruh pemberian NAC terhadap kadar MDA pada penderita DM tipe 2 ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian adalah untuk melihat pengaruh pemberian NAC terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) pada penderita DM tipe 2.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar MDA sebelum dan setelah pemberian NAC pada penderita DM tipe 2
2. Melihat pengaruh pemberian NAC terhadap kadar MDA pada penderita DM tipe 2

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

1. Menambah pengetahuan terkait pengaruh pemberian NAC terhadap kadar MDA pada penderita DM tipe 2.
2. Sebagai wujud dari penerapan ilmu pengetahuan yang sudah dipelajari.
3. Mengembangkan keterampilan berpikir analitik dan sistematis.

### **1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Sebagai sumber rujukan dan data awal mengenai pengaruh pemberian NAC 3X400 mg perhari selama 5 minggu untuk menurunkan kadar MDA pada pasien penderita DM tipe 2.

### **1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat**

Sebagai bahan informasi untuk mengetahui manfaat penggunaan antioksidan untuk mengatasi kemungkinan terjadinya komplikasi akibat peningkatan kadar radikal bebas di dalam tubuh.

