

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Diabetes mellitus merupakan suatu keadaan protrombosis dengan peningkatan aktivasi platelet dan protein koagulasi dan penurunan aktivitas fibrinolisis. Trombositopati diabetik mengacu kepada perbedaan-perbedaan pada fungsi platelet antara individu penderita diabetes dan bukan penderita diabetes. Platelet dari pasien diabetes memperlihatkan agregasi platelet yang meningkat pada awal perjalanan penyakit yang mungkin mendahului perkembangan komplikasi kardiovaskuler. Platelet dari para subyek diabetes memperlihatkan fitur-fitur tidak normal tertentu yang membuat keadaan lebih cenderung kepada episode thrombosis terkait dengan komplikasi mikro dan makrovaskuler (Saboor , 2012).

Sebagian besar laporan mengungkapkan adanya lapisan platelet tertentu yang hipersensitif pada penderita diabetes dalam respon terhadap agonist platelet. Platelet yang bersirkulasi melalui episode pelepasan granule yang lebih sering. Pelepasan granule yang bertambah mengisaratkan berkurangnya kelangsungan hidup platelet karena sekuestrasi mereka yang dipercepat didalam sirkulasi. Meningkatnya pergantian platelet merefleksikan peningkatan thrombopoiesis pada pasien penderita diabetes. Perubahan respon agonist, peningkatan reseptor glikoprotein, peningkatan protein adhesif pada permukaanplatelet, peningkatan ikatan fibrinogen dan berkurangnya fluiditas (ketidakstabilan) membran membantu proses aktivasi platelet. (Watala C *et al.*, 2009).

Hiperagregasi platelet dalam respon terhadap glukosa diakui pada tahun 1965. Peningkatan agregasi (kumpulan) platelet dalam respon terhadap *Adenosine diphosphate*

(ADP), thrombin, kolagen, asam arachidonat dan epinephrine terlihat pada pasien penderita diabetes mellitus jika dibandingkan dengan orang-orang yang bukan penderita diabetes. Dalam kondisi *in vitro*, platelet-platelet setelah stimulasi dengan agonist platelet menunjukkan penurunan ambang untuk agregasi platelet (Knobler *et al.*, 2008). Peningkatan agregasi platelet lebih tampak pada pasien penderita diabetes yang terkait dengan penyakit makro vaskuler. Platelet penderita diabetes menunjukkan peningkatan daya rekat dan meningkatnya agregasi spontan serta agregasi pada matriks ekstraseluler (Langer HF, 2008 dan Knobler *et al.*, 2008). Platelet yang diaktivasi melepaskan faktor mitogenik dan kemotaktis seperti faktor pertumbuhan yang diperoleh dari platelet, yang mengubah faktor pertumbuhan *Vascular endothelial growth factor-b*(VEGF), faktor pertumbuhan *Fibroblast growth factors-b*(bFGF), faktor pertumbuhan epidermal yang berasal dari *platelet-derived epidermal growth factor* (PDEGF) dan *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1). platelet Factor-4 (PF-4), *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), faktor von Willebrand, β -thromboglobulin, fibrinogen, fibronectin dan thrombospondin juga secara signifikan dilepaskan pada aktivasi platelet. Karena masuknya glukosa kedalam platelet tidak tergantung kepada insulin, maka konsentrasi glukosa didalam platelet mencerminkan konsentrasi ekstraseluler (Langer , 2008 dan Knobler *et al.*, 2008).

Hiperglikemia telah ditetapkan sebagai faktor penyebab terjadinya aktivasi platelet dan hiperaktivitas platelet pada pasien penderita diabetes mellitus. Perubahan-perubahan metabolisme platelet pada kondisi hiperglikemia yang mengakibatkan peningkatan sensitivitas terhadap agonist disebabkan oleh gangguan homeostasis kalsium, aktivasi PKC dan ROS, berkurangnya produksi asam nitrat yang berasal dari platelet dan meningkatnya pembentukan anion superoksida. Berkurangnya kadar glutathion dan aktivitas sintase oksida

nitrat adalah beberapa perubahan metabolisme lainnya didalam platelet pasien penderita diabetes. Pada diabetes, disfungsi sel endotel ditandai tidak hanya dengan penurunan *nitrit okside* (NO) tetapi juga oleh peningkatan sintesis prostanoids vasokonstriktor dan endothelin (Gresele , 2010).

Hiperglikemia meningkatkan ekspresi cyclooxygenase-2 mRNA dan siklooksigenase-1 mRNA. Produksi prostanoids vasokonstriktor meningkat termasuk Leukotrien B₄(PGE₂), dan juga penghambatan siklooksigenase dan prostaglandin Antagonis reseptor H₂/thromboxane A₂ untuk kembali dalam keadaanrelaksasi (Cosentino *et al.*, 2003).

Peningkatan kadar serum *soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICA)* ditemukan pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler diantaranya aterosklerosis, autoimun dan keganasan. Beberapa studi mengevaluasi kegunaan sICAM-1 sebagai biomarker prognosis penyakit kardiovaskuler, studi tersebut menunjukkan korelasi yang signifikan antara kadar sICAM-1 dengan penyakit arteri koronaria (Eric, 2012). Disfungsi endotel pada pasien Diabetes Mellitus dapat diukur dengan mendeteksi kadar endothelial soluble adhesion molecules di sirkulasi darah

Leukotrien B₄ (LTB₄) adalah mediator ampuh gerakan leukosit baik invitro dan in vivo. Ia memiliki sifat biologis yang sama dengan komplemen yang diturunkan dari peptida C_{5a} tetapi berbeda dari senyawa ini dalam bahwa hal itu dapat diproduksi oleh sel yang beraksi diatasnya (Ford-Hutchinson et al. 1981). Hal ini menunjukkan bahwa LTB₄ memiliki peran intra seluler sebagai modulator dari aksi stimulator lain fungsi neutrofil. Tidak ada inhibitor spesifik produksi LTB₄ dan, tidak seperti prostaglandin, biosintesis leukotrien mungkin terpengaruh oleh konsentrasi terapi obat anti-inflamasi non-steroid. Produksi LTB₄ bagaimanapun, terhambat, setidaknya sebagian, oleh steroid melalui induksi dari fosfolipase

inhibitor. Kurangnya inhibitor spesifik leukotrien biosintesis membuatnya sulit untuk menilai peran sejati mereka dalam penyakit inflamasi pada manusia, tetapi akan berharap bahwa jika inhibitor serupa telah tersedia mereka akan menawarkan pendekatan terapi baru untuk pengobatan peradangan.

Dalam beberapa tahun terakhir telah dikembangkan terapi alternatif lain disamping terapi yang sudah standart selama ini termasuk pemberian curcumin pada hewan coba maupun pada manusia pre diabetes seperti yang telah dilakukan oleh American Diabetes Association (ADA, 2012).

Curcumin, sebuah komponen utama dari kunyit yang menunjukkan aktivitas anti-oksidan dan anti-inflamasi, mungkin merupakan sebuah kandidat yang potensial untuk pencegahan dan/atau pengobatan penyakit kanker dan penyakit kronis lainnya. Warna kuning dari kunyit sebagian besar disebabkan oleh adanya curcuminoid polifenolik, yang membentuk sekitar 3% sampai 5% dari sebagian besar sediaan kunyit (Purusotam dan Natasa . 2011).

Ekstrak alkohol dari kunyit mengandung tiga curcuminoid, yaitu curcumin (yang juga disebut sebagai curcumin I atau diferuloymethana), desmetoksicurcumin (curcumin II), dan bisdesmetoksicurcumin (curcumin III) (Purusotam dan Natasa . 2011).

Jalur-jalur penelitian terkini telah menegaskan bahwa obat-obatan alami yang digunakan secara tradisional ini merupakan obat anti-oksidan dan anti-inflamasi yang kuat. banyak diantaranya memainkan peran penting dalam mengatur sistem kekebalan dan sebagai obat kemopreventif, neuroprotektif, kardioprotektif, dan hepatoprotektif, baik yang bekerja sendiri maupun dalam kombinasi. Bukti-bukti molekul mengungkapkan bahwa efek positif pada kanker mungkin disebabkan oleh efek anti-oksidatif dan efek anti inflamasi langsung, sebagian juga karena kemampuannya untuk memodulasi sistem kekebalan (Guntur,

2011)..Curcumin mampu menghambat induksi pelepasan gen COX-2 dan COX-1, menunjukkan sebuah penghambatan produksi PGE2 yang kuat termasuk tromboxan/TXA2 (Gupta B, 2009).

Salah satu mekanisme yang dilibatkan untuk penurunan COX-2 adalah penghambatan aktivitas senyawa kompleks pengisyratan I κ B yang bertanggung jawab atas fosforilasi I κ B dan selanjutnya aktivasi faktor transkripsi NF- κ B (Guntur, 2008). Selain dikatakan dikatakan bahwa curcumin menghambat pelepasan molekul adhesi (sICAM-1, sVCAM-1 dan E-selectin) yang diinduksi oleh TNF- α pada sel-sel endothelium vena umbilical manusia(Gupta B, 2009).

B. Rumusan Masalah

1. Adakah pengaruh pemberian curcumin terhadap kadar sICAM-1 pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2
2. Adakah pengaruh pemberian curcumin terhadap kadar Leukotrien B4 pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2
3. Adakah hubungan antara kadar sICAM-1 dengan kadar Leukotrien B4 pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 yang mendapat terapi curcumin

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian curcumin terhadap kadar sICAM-1 dan Leukotrien B4 pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2

2. Tujuan khusus

- a. Membuktikan adakah pengaruh pemberian curcumin terhadap kadar sICAM-1 pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2
- b. Membuktikan adakah pengaruh pemberian curcumin terhadap kadar Leukotrien B4 pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2
- c. Membuktikan adakah hubungan antara kadar sICAM-1 dengan kadar Leukotrien B4 pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 yang mendapat terapi curcumin

C. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Memberikan bukti empiris terhadap teori bahwa curcumin berpengaruh terhadap sICAM-1 dan Leukotrien B4, sehingga dapat dipakai sebagai terapi alternatif anti Agregasi trombosit pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2.

2. Manfaat praktis

- a. Dapat menurunkan proses adhesi dan Agregasi trombosit pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2
- b. Dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi adjuvant dan immunomodulator pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2.