

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit yang menjadi ancaman utama bagi kesehatan umat manusia pada abad 21. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa pada tahun 2000 jumlah penyandang diabetes melitus di atas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun yang akan datang, yaitu pada tahun 2025, diperkirakan jumlah ini akan membengkak menjadi 300 juta orang. Data terakhir dari WHO menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan peningkatan prevalensi DM di negara-negara Asia Tenggara termasuk di Indonesia. ⁽¹⁾ Sementara itu di Indonesia, penderita diabetes pada tahun 2000 berjumlah 8,4 juta orang dan diperkirakan jumlah ini akan meningkat pesat menjadi 21,3 juta orang pada tahun 2030. ⁽²⁾

Besarnya dampak yang ditimbulkan oleh diabetes melitus tipe 2 selain disebabkan oleh semakin tingginya prevalensi, juga akibat berbagai komplikasi yang ditimbulkan oleh penyakit ini. Komplikasi diabetes berupa penyakit kardiovaskuler, penyakit pembuluh darah perifer, strok, kebutaan dan gagal ginjal sangat mengurangi kualitas hidup dan juga akan melambungkan biaya kesehatan pada masyarakat terkait. Selain itu diabetes dapat mengenai segala lapisan masyarakat, segala strata ekonomi, semua golongan umur baik pria maupun wanita. ⁽³⁾ Bahkan dari segi mortalitas

dilaporkan bahwa diabetes merupakan penyebab kematian nomor 6 di Amerika Serikat pada tahun 2002 dan peringkat ke 5 di seluruh dunia. ⁽⁴⁾

Centre of Disease Control (CDC) di Amerika Serikat, melaporkan bahwa pada tahun 2004 tercatat 68% kematian pada pasien DM disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler, dan 16% disebabkan oleh penyakit stroke. Pada laporan yang sama juga dinyatakan bahwa pasien dewasa yang menderita DM memiliki risiko 2-4 kali lipat untuk terkena penyakit jantung dibandingkan dengan populasi tanpa DM. Begitu juga dengan stroke, pada pasien DM juga 2-4 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa DM. ⁽⁵⁾

Peningkatan insidensi diabetes melitus yang eksponensial tentu akan diikuti oleh peningkatan komplikasi kronik DMT2. Berbagai penelitian prospektif jelas menunjukkan, pada penderita DMT2 terjadi peningkatan penyakit akibat penyumbatan pembuluh darah, baik mikrovaskular seperti retinopati, nefropati; maupun makrovaskular seperti penyakit pembuluh darah koroner dan juga pembuluh darah tungkai bawah. ⁽⁶⁾

Patogenesis utama terjadi kelainan pada makrovaskular adalah proses aterosklerosis, yang menyebabkan penyempitan dinding arteri. ⁽⁷⁾ Aterosklerosis terjadi karena adanya inflamasi kronik dan cedera yang terjadi pada dinding arteri pada sistem pembuluh darah perifer contohnya pembuluh darah koroner. Sebagai tanggapan terhadap kerusakan endotel dan inflamasi, maka lipid-lipid yang teroksidasi dari partikel-partikel LDL berakumulasi pada dinding endotel dari arteri. Angiotensin II dapat meningkatkan oksidasi partikel-partikel lipid tersebut. Melalui mekanisme tertentu, monosit kemudian berinfiltrasi ke dalam dinding arteri dan berdiferensiasi menjadi

makrofag, yang kemudian mengakumulasi lipid-lipid yang teroksidasi untuk membentuk sel-sel busa. Sekali sel busa terbentuk, maka segera saja ia merangsang proliferasi sel makrofag dan menarik limfosit T. Sel T pada gilirannya akan menginduksi proliferasi sel-sel otot polos pada dinding arteri dan mengakumulasi serat kolagen. Hasil akhir dari proses ini adalah terbentuknya suatu lesi aterosklerotik yang kaya lipid dengan suatu *fibrous cap*. Apabila plak ini mengalami *rupture* maka akan terjadilah infark vaskuler akut. ⁽⁸⁾

Aspek lain yang juga berperan dalam terjadinya komplikasi makrovaskular adalah adanya peningkatan adesi-agregasi trombosit dan hiperkoagulasi pada pasien DMT2. ⁽⁸⁾Peningkatan agregasi platelet disebabkan oleh adanya gangguan pembentukan *nitric oxide* (NO), peningkatan radikal bebas, dan gangguan regulasi kalsium. Sementara itu peningkatan *plasminogen activator inhibitor I* (PAI-1) juga dapat menghambat fibrinolisis pada pasien DMT2. Kombinasi antara peningkatan agregasi trombosit, hiperkoagulasi, dan gangguan fibrinolisis menyebabkan peningkatan risiko oklusi pembuluh darah dan kejadian kardiovaskular pada pasien diabetes. ⁽⁸⁾

Berbeda dengan kelainan makrovaskuler, kelainan mikrovaskuler tidaklah berhubungan dengan proses aterosklerosis. Patogenesis utama pada kelainan mikrovaskuler adalah melalui disfungsi endotel. ⁽⁹⁾ Sementara itu patofisiologi terjadinya komplikasi mikrovaskuler terdiri dari 3 aspek yaitu: (a) perubahan dinding pembuluh darah kapiler; (b) perubahan hemodinamik; (c) perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit. ⁽¹⁰⁾

Perubahan dinding pembuluh darah kapiler pada diabetes ditandai dengan penebalan membrana basal kapiler pada berbagai jaringan, terutama retina dan glomerulus ginjal. Walaupun belum dapat dijelaskan secara baik, data klinis menunjukkan bahwa penebalan ini berkaitan dengan insulin dan kadar glukosa darah yang tinggi. Salah satu mekanisme terjadinya disfungsi endotel ini diperkirakan karena penumpukan sorbitol, yang bersifat menarik air ke dalam sel endotel. ⁽¹⁰⁾

Mikrosirkulasi diregulasi oleh mekanisme regulasi sentral dan lokal. Regulasi sentral diperankan melalui saraf otonom simpatis dan parasimpatis yang mencapai sel otot polos pembuluh darah. Pengaturan lokal dilakukan oleh sel endotel dengan cara memproduksi vasodilator (NO) dan vasokonstriktor seperti Endotelin-1 (ET-1). ⁽⁹⁾ Berkurangnya produksi *endotel derived relaxing factor* (EDRF) menyebabkan meningkatnya adesi-agregasi trombosit. Mekanisme lain yang berperan pada kerusakan endotel kapiler adalah melalui pembentukan *advance glycosilation end products* (AGEs) dan radikal bebas. AGEs melalui reseptornya, RAGE, memicu sel endotel untuk memproduksi sitokin-sitokin sehingga terjadi disfungsi endotel yang merupakan dasar terjadinya mikroangiopati. ⁽¹⁰⁾

Gangguan hemostasis adalah salah satu faktor yang berperan penting dalam komplikasi vaskuler pada DM2. Hemostasis sendiri sebenarnya merupakan suatu proses yang fisiologis yang bertujuan untuk menghentikan secara spontan perdarahan akibat kerusakan sistem pembuluh darah. Ada beberapa komponen yang berperan dalam proses hemostasis yaitu endotel

pembuluh darah, trombosit, protein pembekuan darah dan protein antikoagulasi dan enzim fibrinolisis. ⁽¹¹⁾

Pada keadaan normal, terdapat keseimbangan antara faktor protrombosis dan fibrinolisis. Hal ini bertujuan untuk memelihara keutuhan pembuluh darah dan mencegah kehilangan darah. Bila keseimbangan ini terganggu, maka akan terjadi gangguan yang dapat berupa trombosis atau sebaliknya terjadi perdarahan. ⁽¹²⁾

Apabila pada keadaan normal terdapat keseimbangan proses hemostasis, maka pada DM sebaliknya terjadi gangguan keseimbangan. Hal ini menyebabkan DM dikatakan sebagai keadaan hiperkoagulasi atau protrombotik. ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾ Bukti-bukti ilmiah menunjukkan adanya hubungan antara risiko trombosis dengan resistensi insulin. Salah satunya adalah hambatan fibrinolisis yang terjadi karena peningkatan konsentrasi inhibitor fibrinolitik yaitu PAI-1, yang berhubungan dengan resistensi insulin. Ada bukti yang mendapatkan bahwa hal ini disebabkan pengaruh trigliserida terhadap promotor gen PAI-1. Studi lain juga menemukan adanya hubungan antara resistensi insulin dengan risiko protrombosis seperti faktor-faktor koagulasi faktor VII, XII dan fibrinogen. ⁽¹²⁾ Sementara itu pada resistensi insulin juga ditemukan suatu resistensi terhadap hambatan sintesis *platelet tissue factor* sehingga hal ini menyebabkan peningkatan agregasi trombosit pada pasien DM. ⁽¹⁴⁾

Berdasarkan patogenesis terjadinya komplikasi vaskular pada pasien DM2, maka tidak dapat dipungkiri bahwa antiagregasi oral merupakan suatu bagian penting dalam terapi pencegahan primer pada DM2. ⁽¹⁵⁾ Namun

demikian, beberapa penelitian telah membuktikan bahwa penggunaan antiagregasi trombosit memiliki berbagai kekurangan, diantaranya adalah resistensi terhadap aspirin dan clopidogrel, yang selama ini merupakan antiagregasi yang dapat diandalkan. ⁽¹⁶⁾ Hal ini sesuai dengan penelitian Chadijah (2010) di Padang, bahwa pada pasien-pasien yang sudah mendapatkan aspirin didapatkan 26,2% berstatus hiperagregasi dan 33,8% berstatus normoagregasi. ⁽¹⁷⁾Kelemahan lain antiagregasi konvensional (aspirin) adalah meningkatnya risiko perdarahan saluran cerna, yang diketahui mengalami peningkatan seiring dengan peningkatan usia. Di sisi lain penggunaan antiplatelet hanya berperan untuk mencegah adesi-agregasi trombosit, sementara itu aspek lain dari gangguan hemostasis pada pasien DMT2 menjadi terabaikan.

Saat ini sedang dikembangkan suatu fraksi protein bioaktif, yaitu suatu kelompok protein proteolitik yang dikenali sebagai “lumbrokinase”. Enzim ini pertama kali diisolasi dan diidentifikasi oleh Mihara *et al* pada tahun 1991, merupakan suatu enzim fibrinolitik yang dimurnikan dari cacing tanah lokal, *Lumbricus rubellus*. Mihara *et al* (1991) memberikan nama enzim ini “lumbrokinase”, merujuk kepada nama latin cacing yang menjadi sumber enzim ini. ⁽¹⁸⁾ Lumbrokinase adalah nama untuk 6 protein iso-enzim dengan berat molekul 25-32 kDa. ^{(19) (20) (21)} Protein ini merupakan enzim yang bekerja memecah protein (protease) dan cara kerjanya menyerupai kimotripsin, tripsin dan elastase. ⁽¹⁸⁾

Penelitian invitro maupun preklinik telah membuktikan bahwa lumbrokinase memiliki aktivitas antitrombotik (meliputi antiplatelet dan

fibrinogenolitik) dan trombolitik (fibrinolitik dan *clot-lytic*).^{(19) (20)} Enzim ini dapat bekerja dengan beberapa cara, salah satunya sebagai pengaktif plasminogen dan selain itu juga dapat bekerja langsung pada fibrin dan fibrinogen.⁽²¹⁾ Di samping efeknya pada fibrinogen dan plasminogen, lumbrokinase juga dapat menekan produksi NFκB dan menekan produksi TNFα, yang berkaitan dengan peradangan. Selain itu lumbrokinase ini juga memiliki efek secara *invitro* terhadap penekanan produksi *intracellular adhesion molecule* (ICAM), *vascular cell adhesion molecule* (VCAM) dan *P-selectin*.⁽²⁰⁾

Bukti-bukti bahwa lumbrokinase bermanfaat secara klinis didapatkan dari berbagai penelitian yang dilakukan di beberapa Negara, seperti penelitian Jin *et al* (2000) di China, pada 31 orang penderita infark serebri yang diberikan lumbrokinase dengan dosis 2 x 400 mg sehari selama 4 minggu. Pada penelitian ini diketahui bahwa lumbrokinase berkhasiat memperbaiki gejala infark serebri. Perbaikan ini berhubungan dengan efek inhibisi lumbrokinase terhadap aktivitas koagulasi yang dapat dilihat dari pemanjangan APTT dan penurunan fibrinogen, dan juga melalui peningkatan aktivitas fibrinolitik yang tercermin dari peningkatan aktivitas t-PA dan peningkatan D-dimer.⁽²²⁾

Sementara itu penelitian Rei (2009) di Medan, meneliti manfaat lumbrokinase terhadap keadaan hiperkoagulasi pada pasien ulkus kaki diabetes. Setelah pemberian lumbrokinase 3 X 500 mg/hari selama 7 hari, terdapat peningkatan kadar D-dimer yang bermakna dibandingkan kontrol.

Dalam penelitian ini terbukti bahwa manfaat yang didapatkan disebabkan oleh aktivitas fibrinolisis lumbrokinase.⁽²³⁾

Penelitian lain yang dilakukan oleh Kasim dkk (2009) di Jakarta, suatu uji klinis pada 10 pasien angina stabil yang diberikan lumbrokinase 3 x 500 mg/hari selama 1 bulan, didapatkan perbaikan perfusi miokard yang bermakna dibandingkan kontrol.⁽²⁴⁾ Sedangkan Huang *et al* (2009) mendapatkan bahwa lumbrokinase memperbaiki hemoreologi dan mikrosirkulasi pada pasien DMT2.⁽²⁵⁾

Beberapa keuntungan penggunaan lumbrokinase adalah memiliki profil keamanan yang baik dan yang istimewa adalah obat ini dapat diserap melalui usus sehingga dapat digunakan secara oral sehingga mengurangi risiko alergi yang terjadi akibat penyuntikan.⁽²¹⁾

Berdasarkan latar belakang bahwa DMT2 adalah keadaan prokoagulasi, sehingga dapat meningkatkan risiko aterotrombosis dan di sisi lain terapi pencegahan saat ini memiliki banyak keterbatasan dan hanya mencakup sisi adesi dan agregasi trombosit saja. Sementara itu saat ini sedang dikembangkan produk herbal yaitu lumbrokinase yang merupakan terapi alternatif guna mencegah risiko aterotrombosis pada aspek yang lebih luas dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien, maka kami terdorong untuk melakukan suatu penelitian yang berjudul “Pengaruh pemberian lumbrokinase terhadap perbaikan fungsi hemostasis pada pasien diabetes melitus tipe 2”.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah pemberian lumbrokinase berpengaruh terhadap perbaikan hemostasis pada pasien DM tipe 2 (DMT2)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian lumbrokinase terhadap perbaikan hemostasis pada pasien DMT2

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian lumbrokinase terhadap penurunan Tromboksen B2 pada pasien DMT2.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian lumbrokinase terhadap nilai *prothrombin time* (PT), *international normalized ratio* (INR) dan *Activated partial thromboplastin time* (PTT) pada pasien DMT2
3. Untuk mengetahui pengaruh lumbrokinase terhadap penurunan kadar fibrinogen pada pasien DMT2.
4. Untuk mengetahui pengaruh pemberian lumbrokinase terhadap peningkatan kadar *fibrin degradation product* (D-dimer) pada pasien DMT2
5. Untuk mengetahui profil keamanan lumbrokinase pada pasien DMT2

1.4 Hipotesis Penelitian

Pemberian lumbrokinase bermanfaat terhadap perbaikan hemostasis pada pasien DMT2

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi baru tentang manfaat lumbrokinase terhadap perbaikan hemostasis pada pasien DMT2

1.5.2 Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini dapat menyimpulkan manfaat penggunaan lumbrokinase sebagai alternatif pengobatan dalam upaya mencegah dampak proses hiperkoagulasi pada DMT2, seperti komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler.

DMT2 memiliki 2 dasar patogenesis yang penting yaitu resistensi insulin dan defek sel beta pankreas. Baik resistensi insulin maupun defek sel beta pankreas, dapat menyebabkan hiperglikemia dan dislipidemia. Hiperglikemia menyebabkan meningkatnya produksi *reactive oxygen species* (ROS) di dalam sel, demikian juga oksidasi asam lemak yang dihasilkan dari pemecahan triasilgliserida. ROS yang terbentuk kemudian menyebabkan aktifnya transduksi sinyal *nuclear factor kappa B* (NFκB). Selanjutnya aktivasi jalur sinyal ini akan menginduksi perubahan di dalam sel endotel yang menyebabkan disfungsi endotel.

Disfungsi endotel di satu sisi akan menyebabkan hemoreologi darah yang meningkat yang ditandai dengan peningkatan produksi *von Willebrand Factor* (vWF), ET-1, molekul adesi dan sebaliknya penurunan *nitric oxide* (NO). Selanjutnya peningkatan vWF dan penurunan NO akan menyebabkan lebih mudahnya terjadi adesi dan agregasi platelet yang diikuti dengan peningkatan tromboksan-B2. Pada sisi lain, penurunan NO dan peningkatan ICAM juga dapat menyebabkan aterosklerosis.

Selain memiliki efek terhadap endotel, NFκB juga meningkatkan produksi faktor-faktor pembekuan darah yang nantinya akan menyebabkan fibrinogen dan trombin meningkat. Peningkatan fibrinogen dan trombin dan faktor-faktor pembekuan darah yang lain akan menyebabkan peningkatan pembentukan fibrin, yang nantinya akan diubah menjadi FDP (D-dimer). Penghancuran fibrinogen atau Fibrin menjadi FDP (D-dimer) dikatalisis oleh plasmin. Aktivasi plasmin dari plasminogen dibantu oleh t-PA yang kerjanya dihambat oleh PAI-1. Pada

DMT2, PAI-1 meningkat sehingga secara tidak langsung menghambat plasmin dan akhirnya menghambat pemecahan fibrin dan fibrinogen.

Resistensi insulin juga dapat menyebabkan peningkatan aktivitas MAPK dan dengan berbagai mekanisme menyebabkan hemoreologi yang meningkat dan hiperaaktivasi platelet yang berakibat peningkatan tromboksan B2.

Pemberian lumbrokinase, yang memiliki beberapa aktivitas yaitu menghambat pembentukan NF κ B, meningkatkan fibrinogenolisis dan fibrinolisis. Dengan aktivitasnya itu, maka lumbrokinase dapat menghambat pembentukan faktor-faktor pembekuan darah termasuk menurunkan fibrinogen sehingga akan terjadi pemanjangan PT dan APTT. Selain itu lumbrokinase dapat meningkatkan pemecahan fibrinogen dan fibrin sehingga akan terjadi peningkatan kadar D-dimer. Perbaikan endotel yang terjadi juga dapat menurunkan agregasi platelet yang tercermin dari menurunnya tromboksan B2.