

PERAN RADIKAL BEBAS PADA MIKROANGIOPATI DIABETIKA

Dr. Anita Sapardjiman

PENDAHULUAN

Radikal bebas (Free radical) adalah suatu molekul atau senyawa yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan dalam orbitalnya.(3,8)

Akhir-akhir ini perhatian dunia kedokteran terhadap *radikal bebas* (free radical) dan *anti oksidan* semakin meningkat. Hal ini disebabkan karena radikal bebas dapat menimbulkan kerusakan sel dan mendasari berbagai macam penyakit serta keadaan patologis lain,(3) dan salah satunya adalah komplikasi vaskuler pada diabetes yang sampai saat ini masih ditakuti oleh penderitanya.

Menurut hasil studi DCCT menunjukkan bahwa hiperglikemia berperan dalam patogenesis terjadinya komplikasi vaskuler baik mikro maupun makroangiopati, terbukti dengan kontrol gula darah ketat, 60% pasien dapat terhindar dari komplikasi vaskuler.

Namun terbukti pula sisanya sebesar 40% tetap mengalami komplikasi tersebut, hal ini menunjukkan bahwa selain hiperglikemia mungkin masih ada faktor lain yang berperan dalam patogenesis komplikasi vaskuler. Dan menurut beberapa penelitian yang dilakukan akhir-akhir ini memang telah dibuktikan bahwa radikal bebas atau stress oksidatif mungkin mempunyai peranan penting dalam patogenesis komplikasi vaskuler pada diabetes.(8)

Jadi pemahaman tentang peran radikal bebas dalam patogenesis komplikasi vaskuler diabetes dapat dipakai sebagai pendekatan rasional yang bertujuan mencegah atau memperlambat progresivitas dari komplikasi vaskulernya.(8)

RADIKAL BEBAS DAN ANTI OKSIDAN

Apa itu radikal bebas ?

Elektron dalam atom akan menempati daerah yang mengelilingi inti atom yang dikenal sebagai orbital, dan elektron-elektron tersebut bisa dalam bentuk berpasangan maupun tidak berpasangan. Adapun radikal bebas adalah suatu molekul atau

senyawa yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbitalnya.

Dikenal beberapa macam radikal bebas antara lain Anion Superoksida (O_2^-), radikal hidroksil ($OH\cdot$)³. Senyawa radikal bebas merupakan OKSIDAN yang sangat kuat, tidak stabil, dan sifatnya sangat reaktif karena elektron yang tidak berpasangan tersebut mempunyai kecenderungan untuk menarik elektron dari molekul lain yang berdekatan.

Sifat ini yang menyebabkan radikal bebas dapat bereaksi dengan molekul sel tubuh, dengan cara mengikat/menarik elektron dari sel tersebut. Sehingga menimbulkan reaksi berantai yang dapat menghasilkan radikal bebas baru.

Derajat kekuatan tiap radikal bebas berbeda, dan senyawa yang paling berbahaya adalah radikal hidroksil ($OH\cdot$) karena memiliki reaktivitas tinggi.⁽³⁾

Senyawa radikal bebas ini dapat mengganggu integritas sel serta dapat bereaksi dengan komponen-komponen sel baik komponen struktural (misalnya molekul lipoprotein penyusun membran sel) maupun komponen fungsional (ensim dan DNA), sehingga dapat mengakibatkan kerusakan/kematian sel.⁽³⁾

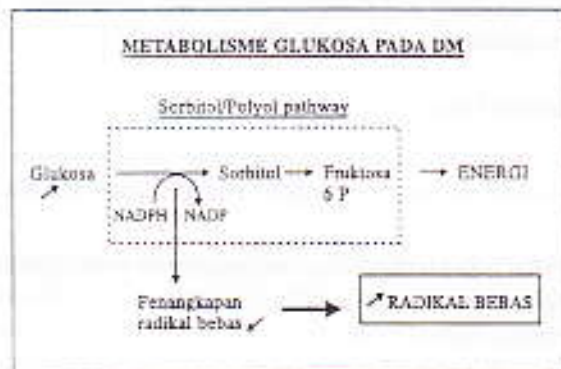
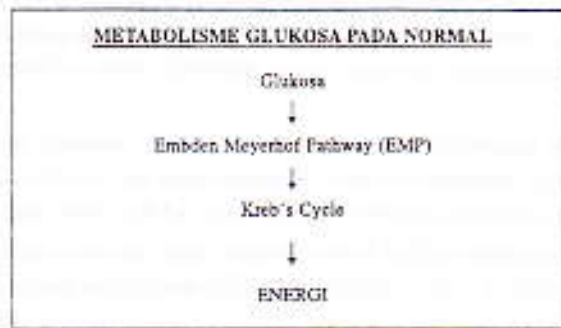
Pembentukan radikal bebas

Dalam tubuh radikal bebas diproduksi secara terus menerus melalui peristiwa metabolisme sel normal, proses peradangan, sebagai respon terhadap sinar ultra violet dan lain-lain.

Dan sekali radikal bebas terbentuk selanjutnya akan menimbulkan reaksi berantai dan mengakibatkan pembentukan radikal bebas baru.^(3,8) Pembentukan ini akan terus berlanjut sampai radikal bebas itu sendiri mengalami netralisasi melalui reaksi dengan anti oksidan atau radikal bebas lain.

Pada keadaan patologis seperti penyakit diabetes, pembentukan radikal bebas mengalami peningkatan. Hal ini terjadi akibat beberapa mekanisme dan salah satunya adalah adanya Polioliol (Sorbitol) pathway. Polioliol pathway merupakan jalan alternatif lain untuk metabolisme glukosa. Dalam keadaan normal dimana kadar insulin cukup, glukosa dimetabolisme melalui siklus Krebs. (lihat skema 1). Namun pada Diabetes, adanya hiperglikemia dan kurang cukupnya insulin akan menyebabkan terjadinya Polioliol pathway tersebut. NADPH (Nicotinamide Adenin Dinucleotide phosphate – hydrogen) adalah suatu koensim yang dibutuhkan pada siklus Polyol ini. Disamping sebagai koensim, NADPH ini juga aktif meningkatkan penangkapan radikal bebas.

Sehingga dalam kondisi dimana polyol pathway menjadi aktif maka banyak NADPH yang digunakan. Hal ini mengakibatkan penangkapan terhadap radikal bebas menurun dan radikal bebas menjadi meningkat (lihat skema 2).



Anti oksidan

Seperti telah kita ketahui bahwa tubuh secara terus-menerus mengalami proses pembentukan radikal bebas. Oleh karena itu tubuh kita memerlukan substansi vital yaitu anti oksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari serangan radikal bebas, dengan cara menetralsir atau meredam dampak negatifnya.

Terdapat beberapa kelompok anti oksidan yakni kelompok spesifik dan non spesifik. (12) Kelompok spesifik bekerja dengan cara mencegah pembentukan radikal bebas baru atau mengubah radikal bebas yang ada menjadi molekul yang kurang memiliki dampak negatif. Termasuk antioksidan ini adalah Super Oksida Dismutase

(SOD) dan Glutation Peroksidase (Gpx). Sedangkan yang non spesifik seperti vitamin C dan vitamin E (alfa tocoferol) bekerja dengan cara menangkap radikal bebas.

Jadi anti oksidan secara alami sudah terdapat dalam tubuh kita. Dan adanya gangguan atau kekurang mampuan sistim antioksidan ini, dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan tubuh dalam menetralisasi atau meredam radikal bebas.(3)

Stress oksidatif

Dalam kondisi tertentu dimana terdapat gangguan atau ketidakmampuan antioksidan sehingga mengakibatkan sistim anti oksidan tubuh benar-benar tidak efektif, maka adanya peningkatan radikal bebas (misal pada diabetes) akan menyebabkan penyerangan radikal bebas terhadap jaringan. Dan keadaan ini sering dinyatakan dengan istilah *stress oksidatif*.(3)

Jadi penyerangan radikal bebas terhadap jaringan dapat menimbulkan stress oksidatif, selanjutnya keadaan ini dapat mengakibatkan kerusakan sel-sel endotel/ke-matian sel dan akhirnya menimbulkan berbagai keadaan patologis, salah satunya komplikasi vaskuler.(3)

Oksidasi LDL

LDL merupakan lipoprotein yang terletak pada endotelium pembuluh darah dan oksidasi terhadap LDL ini berkaitan erat dengan perkembangan aterosklerosis.(3)

Seperti kita ketahui bahwa meningkatnya radikal bebas pada DM akan menyebabkan stress oksidatif dan selanjutnya berakibat merangsang terjadinya oksidasi LDL (Low Density Lipoprotein).(8)

Oleh karena itu obat yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan (efek menangkap radikal bebas), akan mampu menghambat terjadinya oksidasi LDL, dan berarti memiliki potensi dalam mencegah atau memperlambat perkembangan aterosklerosis.(13)

Adapun jenis antioksidan yang telah terbukti mampu menghambat oksidasi LDL secara bermakna adalah vitamin C, dan bahkan merupakan antioksidan referensi pada diabetes.(13)

RADIKAL BEBAS DAN KOMPLIKASI MIKROANGIOPATI

Seperti kita ketahui bahwa radikal bebas dapat menyerang membran sel endotel. Membran sel dibentuk oleh komponen-komponen penting seperti protein, fosfolipid, glikolipid dan kolesterol. Fosfolipid dan glikolipid keduanya merupakan asam lemak tak jenuh yang sangat rentan terhadap serangan radikal bebas, terutama radikal hidroksil (OH⁻).

Sehingga keberadaan radikal hidroksil ini akan mengoksidasi asam lemak membran sel, kemudian menimbulkan reaksi berantai dan seterusnya akan menghasilkan LIPID PEROKSIDA. Reaksi berlanjut terus dan akhir dari reaksi ini adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang toksik bagi sel, salah satunya adalah Malondialdehid (MDA). Dan semuanya ini mengakibatkan kerusakan membran sel endotel yang parah dan membahayakan kehidupan sel tersebut.(3)

Adapun dalam penelitian, kadar Lipid Peroksida dapat diukur dengan parameter MDA. MDA yang rendah menggambarkan kadar Lipid Peroksida juga rendah, dan Lipid Peroksida yang rendah menunjukkan kadar radikal bebas dalam tubuh rendah.

Selanjutnya Lipid Peroksida yang terbentuk akan menghambat pembentukan Prostaglandin (PGI₂) di endotel dan merangsang pembentukan Tromboksan (TXA₂) di platelet.

Sehingga terjadi ketidakseimbangan antara PGI₂ (sebagai vasodilator/antiagregant) yang rendah dan TXA₂ (sebagai vasokonstriktor/proagregant) tinggi. Dan ketidak seimbangan ini mengakibatkan gangguan fungsi platelet berupa *peningkatan adhesitas dan agregasi platelet*.

Demikian juga pada endotelium, selain penurunan produksi PGI₂ juga terjadi penurunan aktivitas fibrinolisis.

Dan semua kelainan tersebut memperhebat pembentukan *mikrotrombosis*, dan proses selanjutnya mengakibatkan komplikasi mikroangiopati (lihat skema 3 dan 4).



PENGUKURAN RADIKAL BEBAS

Dalam tubuh aktivitas radikal bebas dapat diukur dengan beberapa parameter :

- Lipid Peroksida : merupakan hasil oksidasi lipoprotein dalam membran sel., yang dapat dideteksi dengan MDA. Kadar MDA yang rendah menunjukkan Lipid peroksida yang rendah.
- Super Oxide Dismutase (SOD) : merupakan antioksidan yang mencegah pembentukan radikal bebas. Kadar SOD yang tinggi menunjukkan kadar radikal bebas rendah.(12)

PERAN DIAMICRON SEBAGAI ANTI RADIKAL BEBAS

Diabetes mengakibatkan komplikasi vaskuler, dan komplikasi ini sangat erat kaitannya dengan radikal bebas atau stress oksidatif. Oleh karena itu dalam penanganannya tidak hanya sekedar menurunkan gula darah saja, tapi lebih dari itu diperlukan pengobatan adekuat dengan obat yang antara lain memiliki efek netralisasi (scavenger) terhadap radikal bebas yang efektif dan poten. Sehingga dapat memberikan pengobatan metabolik dan vaskuler secara menyeluruh.

DIAMICRON satu-satunya Oral Antidiabetes yang bekerja menyeluruh, bukan hanya sebagai pengobatan metabolik, namun memberikan kerja spesifik terhadap vaskular.

Melalui beberapa penelitian Internasional, dibandingkan dengan Oral anti diabetes lainnya seperti Glibenclamide, Glipizide, Glimpiride dan Tolbutamide, dengan metode penelitian secara double blind jangka panjang.

Terbukti hanya DIAMICRON yang bekerja secara spesifik dipembuluh darah dengan :

- Menormalkan fungsi platelet(2)
- Menormalkan fibrinolisis parietal(10)
- Menangkap radikal bebas seefektif antioksidan referensi(13)
- Memperbaiki keseimbangan prostaglandin(9)

Secara klinis DIAMICRON terbukti mampu mencegah atau memperlambat perkembangan komplikasi baik mikro maupun makrovaskuler dengan :

- Memperlambat progresivitas Retinopati diabetika(1-2,4-6)
- Memperbaiki profil lipid :
 - Menurunkan kolesterol(11)
 - Menurunkan Trigliserida(11)

KESIMPULAN

Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara produksi radikal bebas dengan netralisasi oleh sistim antioksidan.

Radikal bebas akan menimbulkan stress oksidatif yang dapat mendasari berbagai keadaan patologis seperti komplikasi diabetika. Pada diabetes melitus pembentukan Radikal bebas meningkat dan selain itu sistim oksidannya juga berkurang.

Sistim Antioksidan secara alami telah ada didalam tubuh. Adanya ketidakmampuan atau gangguan sistim ini akan mengakibatkan perlindungan tubuh terhadap serangan radikal bebas melemah, dan salah satu manifestasinya adalah komplikasi vaskuler.

DIAMICRON merupakan Oral Antidiabetes satu-satunya yang disamping efektif menurunkan gula darah juga memiliki efek menangkap radikal bebas yang lebih efektif dibanding OAD lain(12) dan merupakan antioksidan yang poten, sama kuatnya dengan vitamin C(13).

PUSTAKA

1. Akanuma V et al - Diabetes Res Clin Pract 1988 ;5:81-90
2. Akanuma V et al - IDF Bull 1987 ; 32-46
3. Andi Wijaya : Radikal bebas dan parameter status anti oksidan (Forum Diagnosticum No. 1/1996).
4. Baba S et al - Excerpta Medica ICS 1982 ; 577:6
5. Bak,JP et al - Diabetes 1989 :38 ; 1343-1350
6. Cabral V et al - Therapie 1995 ; 40 :231-233
7. Chan TK et al - Excerpta Medica ICS 1982 ; 577:7
8. Djoko Wahono Soeatmaji : Peran stress oksidatif dalam patogenesis angiopati mikro dan angiopati makro DM. Medica No.5 thn XXIV, Hal 318-325, 1998
9. Fu Zi Zu et al - Metabolism 1992 :90;33-35
10. Gram J, Jespersen J - AM J Med 1991 ;90:62-66
11. Kilo C et al - Diabetes Res Clin Pract 1991 ' 14(suppl 1):79-82
12. P. Jennings :Effect gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients : clinical assesment.- Metabolism 1992 ; 41:36-39
13. R. O'Brian : Overview of vascular treatment of diabetes :beyond blood glucose control.- Diabetes 1996 :45(suppl 2) :123 A
14. Research Group, The effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long Term Treatment Complication in Insulin Dependent Diabetes. The New England Journal of Medicine 1993:329:977-986
15. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)
16. Vlassara H. Recent progress in advance glycation and products and Diabetic complication - Diabetes 1997 : 46: S 19-S 25