

RADIKAL BEBAS PADA DIABETES MELLITUS

Syafril Syahbuddin*

PENDAHULUAN

Dalam klinik, sering terjadi kerancuan dalam penggunaan istilah radikal bebas dan oksidan. Hal ini disebabkan oleh karena keduanya memiliki sifat menerima/menyerap elektron. Radikal bebas adalah oksidan, akan tetapi tidak semua oksidan adalah radikal bebas, Oksidan adalah senyawa penerima elektron, misalnya: $Fe^{+++} + e^- \rightarrow Fe^{++}$. Radikal bebas adalah atom atau gugus yang orbit luarnya memiliki elektron yang tidak berpasangan, seperti pada radikal hidroksil : $\cdot O-H$. Radikal bebas bersifat magnetik dan sangat reaktif, karenanya dapat dianggap perusak sel tubuh dengan akibat-akibatnya (1).

Seberatnya, oksidan merupakan salah satu pertahanan tubuh untuk membunuh mikroba, akan tetapi disisi lain dapat merugikan tubuh apabila tubuh tidak mampu meredam oksidan yang berlebihan. Dalam keadaan normal, sistem perlindungan tubuh yang baik dapat meredam oksidan-oksidan dengan memproduksi berbagai anti oksidan (2). Apabila keseimbangan oksidan-antioksidan terganggu, dimana jumlah oksidan jauh melebihi antioksidan, timbullah yang dinamakan stress oksidatif (3,4).

Radikal bebas dan diabetes mellitus merupakan hubungan sebab-akibat. Diabetes mellitus yang tidak teregulasi baik merupakan suatu keadaan stres oksidatif, dimana radikal bebas yang berlebihan dalam jangka panjang akan mempercepat proses terjadinya aterosklerosis. Sebaliknya terdapat pula hipotesis tentang patogenesis diabetes mellitus akibat radikal bebas yang merusak sel-sel beta pankreas (5).

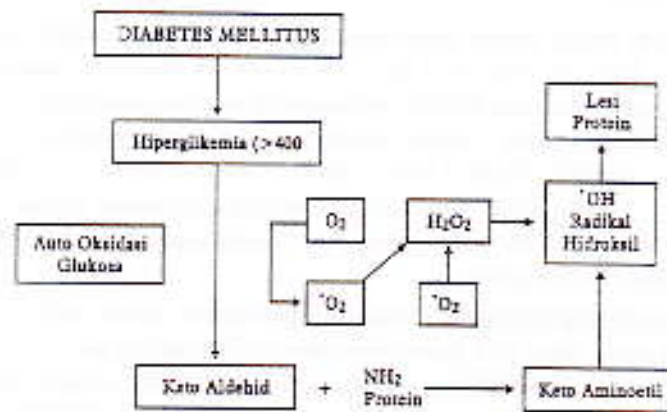
Oleh karena itu penting dipahami dan diaplikasikan upaya-upaya untuk mencegah/menekan tingginya radikal bebas pada penderita diabetes mellitus.

Pada makalah ini dibahas mengenai hubungan radikal bebas dengan diabetes mellitus, khususnya dalam patogenesis komplikasi vaskuler serta penggunaan anti-radikal bebas dalam pencegahannya.

* Bagian / SMP Penyakit Dalam FK UNAND / RSUP Dr.M.damii Padang

PEMBENTUKAN RADIKAL BEBAS PADA DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus dengan regulasi jelek, terutama apabila kadar glukosa darah melebihi 400mg/dl, melalui proses glukosa auto oksidasi akan menghasilkan H_2O_2 yang akhirnya terbentuk $\cdot OH$ (radikal hidroksil). Melalui reaksi antara ketoaldehid dan NH_2 protein terbentuk ketoaminometilol yang juga merupakan sumber terbentuknya radikal hidroksil. (Gambar 1).



Gambar 1. Diabetes mellitus sebagai sumber radikal bebas (disadur dari 4).

Pemberian oksigen pada penderita diabetes bisa berbahaya oleh karena mempercepat proses glukosa auto oksidasi sehingga lebih meningkatkan radikal hidroksil (5,6).

PERANAN RADIKAL BEBAS PADA PATOGENESIS ATEROSKLEROSIS

Risiko aterosklerosis bukan hanya ditentukan oleh kadar lipo protein aterogenik (terutama LDL) secara absolut, akan tetapi juga ditentukan oleh suatu kecenderungan relatif suatu lipoprotein terhadap oksidasi.

Austin dkk.(7) telah membuktikan adanya perbedaan tingkat risiko terhadap penyakit jantung koroner diantara dua macam fenotip LDL. Fenotip pertama merupakan partikel LDL yang lebih besar dan ringan dan fenotip kedua adalah LDL kecil dan padat. Fenotip kecil padat ini mempunyai risiko 3 kali lebih besar terhadap penyakit jantung koroner dibandingkan dengan fenotip LDL pertama. LDL kecil padat lebih rentan terhadap oksidan oleh karena lebih sedikit mengandung anti-

oksidan (α tokoferol) dan oleh karena lebih mudah masuk kedalam sub-endotel dimana proses oksidasi berlangsung (8)

Sementara itu telah diketahui bahwa HDL berperan penting dalam membersihkan darah dari hidroperoksida. (kutip 8)

Pada penderita diabetes terdapat peninggian LDL kecil-padat akibat hipertriglis-eridemia disamping kadar HDL yang rendah. Sementara itu pada diabetes dengan regulasi jelek terjadi peningkatan produksi radikal bebas dan penurunan pembersihan radikal bebas akibat rendahnya HDL.

LDL kecil-padat yang lebih mudah masuk kedalam sub-endotel, di sub-endotel pada mulanya mengalami modifikasi minimal sehingga terbentuk mmLDL. Produk oksidasi minimal ini berperan meningkatkan ikatan monosit dengan endotel, meningkatkan ekspresi proaterogenik, meningkatkan sitokin proinflamasi dari monosit dan endotel dan meningkatkan terjadinya trombus. Tahap selanjutnya mmLDL akan mengalami oksidasi menjadi LDL teroksidasi penuh (ox-LDL). Ox-LDL akan ditangkap oleh reseptor scavenger dari makrofag di dinding arteri sehingga terbentuk sel-sel busa dan terjadi deposit lemak dinding arteri (9).

Hal ini akan merangsang ekspresi gen sitokin dan faktor pertumbuhan yang berakibat proliferasi sel-sel otot polos. Disamping itu, adanya efek ox-LDL terhadap koagulasi dan fibronolisis akan memperparah aterosklerosis. (kutip 8)

Berbagai penelitian telah melaporkan ditemukannya autoantibodi terhadap ox-LDL didalam sirkulasi (9), di lesi ateroma (11), dan ditemukan LDL termodifikasi dan kompleks imun yang mengandung lipoprotein (LDL-IC) pada penderita penyakit jantung koroner (12). LDL-IC dari penderita penyakit jantung koroner menyebabkan penumpukan ester kolesterol di makrofag dan sel-sel otot polos (12). LDL-IC merupakan faktor yang kuat dalam pembentukan sel busa.

PERAN RADIKAL BEBAS PADA PATOGENESIS DIABETES MELLITUS

Pada tahun 1989, Okamoto (kutip 5) mengajukan hipotesis tentang patogenesis diabetes mellitus akibat radikal bebas. Radikal bebas dapat merusak DNA, sehingga produksi poly (ADP-ribose) synthetase meningkat, yang berakibat turunnya kadar NAD. Kadar NAD yang rendah inilah yang menyebabkan fungsi sel beta pankreas menurun bahkan terjadi nekrosis sehingga menimbulkan diabetes mellitus.

Namun demikian apabila terdapat inhibitor terhadap poly (ADP-ribose) synthetase, misalnya nikotinamid, 3-aminobenzamid atau oleh remisi spontan maka diabetesnya dapat sembuh total.

Kerusakan DNA juga dapat menyebabkan tumor pankreas atau insulinoma.

PENANGGULANGAN MASALAH RADIKAL BEBAS PADA DIABETES MELLITUS

Berdasarkan uraian diatas, upaya menekan radikal bebas untuk menekan proses aterogenesis pada diabetes sangat penting dilaksanakan.

Upaya-upaya tersebut adalah :

1. Melakukan regulasi diabetes dengan baik, agar produksi radikal bebas dapat ditekan menjadi normal, agar terhindar dari stres oksidatif dengan akibat-akibatnya.
2. Makanan dan obat-obatan.

Dalam hal makanan perlu mengkonsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran setiap hari. Kemudian dianjurkan meminum teh hijau dan wortel setiap hari (5).

Obat-obatan yang bersifat anti-radikal bebas antara lain beta karoten, vitamin E, vitamin C dan mikronutrien (Cu^{++} , Zn dan Se)perlu dikonsumsi setiap hari dalam jumlah yang cukup (5).

Telah terbukti bahwa gliklazid yang digunakan sekaligus untuk membantu regulasi diabetes, mempunyai kasiat anti-radikal bebas, kasiat mana tidak dimiliki oleh berbagai preparat sulfonilurea lainnya (13).

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada diabetes mellitus dengan kontrol jelek terdapat stres oksidatif akibat produksi radikal bebas secara berlebihan disamping terdapat peningkatan LDL kecil-padat yang lebih rentan teroksidasi oleh radikal bebas, yang dalam jangka panjang berakibat akselerasi proses aterogenesis.

Terdapat peran kompleks imun antara autoantibodi terhadap LDL teroksidasi dengan lipoprotein aterogenik dalam patogenesis aterosklerosis.

Adanya peran radikal bebas dalam patogenesis diabetes masih merupakan hipotesis.

Disarankan dalam rangka menekan proses atherogenesis pada diabetes agar secara terus diupayakan menekan peningkatan radikal bebas melalui kontrol kadar gula darah dan mengkonsumsi makanan/obat-obatan yang berkasiat anti radikal bebas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl.3C) : 3C-23S.
2. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants : State of the art. *Am J Med*, 1991, 91 (Suppl. 3C) : 3C-2S.
3. Askandar Tjokropawiro. Radikal bebas : Aspek klinik dan kemungkinan aplikasi terapi. Buku Naskah Lengkap Simposium oksidan dan antioksidan. Surabaya, Agustus 1993, 11-35.
4. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991, 40 : 405-412.
5. Askandar Tjokropawiro. Diabetes update-1997B. Buku Naskah Lengkap Surabaya Diabetes Update - III, Surabaya, Nopember 1997, 1-25.
6. Pangaribuan Siregar. Metabolit oksigen radikal bebas dan kerusakan jaringan. *Cermin Dunia Kedokteran*, 1992, 80 : 2-5.
7. Austin MA, Hokanson JE, Brunzel JD. Characterization of Low-Density Lipoprotein subclasses : Methodologic approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994, 5 :395-403.
8. Andi Wijaya. Oksidasi LDL, aterosklerosis dan antioksidan. *Forum Diagnosticum*, 1997, 3 : 1-16.
9. Klatt P, Esterbauer H. Oxidative hypothesis of atherogenesis. *J Cardiovasc Risk* 1996, 3 : 346-351.
10. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 339 : 883-887.
11. Yla-Herttuala S, Palinsky W, Picard S, Buder S, Steinberg D, Witztum JL. Immunoglobulin extracted from atherosclerotic lesions recognize epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14 : 32-40.
12. Tertov VV, Orekhov AN, Kacharava AG, Sobenin IA, Perova NV, Smirnov VN. Low density lipoprotein containing circulating immune complexes and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1988, 74 : 41-46.
13. O'Brien RC. Free radicals in diabetes and their interaction with sulphonylureas. Buku Naskah Lengkap KONAS PERKENI, Ujung Pandang, Nopember 1997, 81-87.