

EFEK STREPTOZOTOCIN TERHADAP TIKUS NORMAL DAN HIPERTENSI

ABSTRAK

Penelitian ini dilakukan untuk melihat efek Streptozotocin terhadap parameter diabetes, haemodinamik dan aktifitas saraf simpatik ginjal pada tikus jantan Sprague-Dawley (SD) dan Spontaneously Hypertensive (SHR) rats. Streptozotocin diinjeksikan secara intraperitoneal (i.p.) dengan dosis 60 mg/kg, dan pengamatan dilakukan setiap harinya selama 7 hari yang meliputi perubahan berat badan, pengambilan air minum, pengeluaran urin, kadar Natrium urin, sedangkan kadar glukosa, tekanan darah sistol dan diastol (SBP dan DBP), laju jantung (HR) dan aktifitas saraf simpatik ginjal (RSNA) hanya dilakukan pada akhir percobaan. Dari hasil penelitian didapati bahwa pemberian Streptozotocin dengan dosis 60 mg/kg BB dapat menyebabkan peningkatan parameter diabetes seperti pengambilan air minum, pengeluaran urin dan kadar glukosa darah. Tekanan darah (SBP, DBP) dan RSNA meningkat dalam kelompok tikus SDDIA, sedangkan HR terlihat menurun. Pada kelompok tikus SHRDIA tekanan darah (SBP, DBP) terjadi penurunan sedangkan HR dan RSNA tidak terjadi perubahan. Dari data-data tersebut mengindikasikan bahwa pemberian streptozotocin 60 mg/kg BB secara i.p., dapat menimbulkan keadaan diabetes pada tikus percobaan jenis SD dan SHR.

PENDAHULUAN

Menurut The Expert Committee on the "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus" (ECDCDM, 1999), diabetes melitus adalah kelompok penyakit metabolik yang dicirikan oleh timbulnya hiperglisemia yang berasal dari kegagalan sekresi insulin dan/atau kerja insulin. Hiperglisemia yang kronik akibat diabetes melitus dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan beberapa organ penting tubuh seperti mata, ginjal, jantung dan pembuluh darah. Gejala lain untuk penyakit diabetes melitus adalah terjadinya perubahan homeostatis, keseimbangan cairan tubuh dan volume darah.

Kadaan diabetes yang berkepanjangan dapat menyebabkan terjadinya beberapa penyakit ikutan (komplikasi) seperti strok, neuropati autonomik yang mengakibatkan simptom kardiovaskular, nefropati (dapat menimbulkan kegagalan ginjal), disfungsi saluran cerna, gangguan genitourinari dan seksual, neuropati perifer dengan risiko ulser pada kaki (dapat menimbulkan amputasi) dan retinopati yang dapat menyebabkan terganggu/hilang penglihatan (Tomlinson *et al.*, 1989; Porte & Schwartz, 1996). Gejala

kardiovaskular dapat berupa hipertensi, arterosklerosis, mikroangiopati, kegagalan jantung kongestif dan penyakit pembuluh darah perifer. Kemungkinan terjadinya penyakit kardiovaskular adalah tiga kali ganda pada penderita diabetes dibandingkan dengan orang normal (Garcia *et al.*, 1974; Jarret, 1989). Frekuensi penyakit diabetes dan hipertensi akan bertambah sejalan dengan bertambahnya umur (Barnett, 1994).

Dalam penelitian ini dicoba untuk melihat pengaruh diabetes eksperimental terhadap haemodinamik dan aktifitas saraf simpatik ginjal pada tikus Sprague-Dawley (SD) dan Spontaneously Hypertensive Rat (SHR).

METODA

1. Hewan Percobaan

Penelitian ini menggunakan hewan percobaan tikus jantan dewasa jenis Sprague Dawley (SD) dan Spontaneously Hypertensive rats (SHR) dengan berat badan 250 - 300 gram. Sebelum percobaan dilakukan, hewan terlebih dahulu dipelihara (aklimatisasi) selama satu minggu pada suhu kamar, diberi makanan berupa pelet yang diperoleh dari "Gold Coin Malaysia Sdn. Bhd" dan air minum secukupnya.

2. Induksi Diabetes Pada Tikus

Diabetes diinduksi pada tikus dengan pemberian injeksi streptozotocin (STZ) dosis 60 mg/kg secara intraperitoneal (i.p.). Pengamatan parameter fisiologi dilakukan selama 7 hari berturut-turut setelah injeksi STZ. Parameter fisiologi tersebut meliputi berat badan tikus, pengambilan air minum, pengeluaran urin, kepekatan natrium di dalam urin tikus. Sedangkan kepekatan glukosa darah, parameter haemodinamik (SBP, DBP, HR) dan RSNA hanya ditentukan pada hari ke 7 (saat percobaan akut dilakukan).

3. Pengukuran Parameter Fisiologi Selama Induksi Diabetes

- a. Berat badan tikus selama induksi diabetes ditentukan dengan menimbang tikus pada hari ke 1, 3, 5 dan 7.

- b. Pengukuran volume urin, volume air minum dan kadar natrium urin yang dikumpulkan selama 24 jam ditentukan pada hari ke 4, 5, 6 dan 7.
- c. Pengukuran kadar natrium urin dilakukan dengan menggunakan alat fotometer nyala, dengan pembanding larutan standar natrium (MultiCal = 140 mmol NaCl).
- d. Kepekatan glukosa darah untuk setiap tikus percobaan ditentukan dengan metoda Trinder (1969) menggunakan kit glukosa (Peridochrom glucose kit). Pengukuran serapan dilakukan terhadap sampel plasma darah dengan spektrofotometer "Stat Fax TM" pada panjang gelombang (λ) 490 nm dan suhu 37^o C.

Selain pengamatan parameter yang di atas, juga dikot diamati warna dan tekstur (keruh atau berbusa) dari urin, keadaan bulu yang berdiri, keadaan tingkah laku untuk pembersihan diri dari hewan.

4. Percobaan akut

a. Persiapan hewan

Pada hari percobaan akut, tikus dibius menggunakan campuran "fiotane" dan oksigen dengan kecepatan aliran masing-masingnya 5 L/menit dan 4 L/menit selama 2 menit. Tikus yang terbius sempurna dipindahkan ke meja pembedahan, dilanjutkan pembiusan dengan kecepatan aliran pembius yang cocok. Kemudian pada tikus dilakukan tracheotomi untuk memfasilitasi pernafasan spontan, dan kanulasi kantong kemih (bladder) untuk pengeluaran urin spontan. Setelah itu vena femoral kanan dikanulasi dengan kanula (pipa plastik) PE50 untuk memberikan infus saline dan larutan obat bius berupa campuran kloralos/ uretan (12 mg dan 180 mg/ml), 0.1 ml setiap 5 min (6-7 kali pemberian), kemudian dilanjutkan dengan 0.05 ml setiap 30 menit sesuai dengan keperluan untuk mempertahankan anestesi.

Arteri femoral kanan dikanulasi dengan kanula PE50 untuk memonitor dan menentukan besarnya tekanan darah arteri sistol (SBP) dan diastol (DBP) serta laju jantung (HR) secara langsung. Kanula yang berisi campuran saline dan heparin (60 U/ml) dari arteri femoral dihubungkan dengan transduser tekanan darah ("Grass"

transducer) untuk menerima sinyal tekanan darah dan laju jantung. Transduser tekanan dihubungkan kepada "CEC instrumentation" dan amplifier, seterusnya dihubungkan dengan komputer "Apple Macintosh" untuk mencatatkan data secara automatik menggunakan software LabVIEW(A/D National Instruments, Austin, Texas, USA).

Untuk mendeteksi aktifitas saraf simpatik ginjal (RSNA) dilakukan pembedahan secara retroperitoneal. Sinyal RSNA yang diterima oleh elektroda perak dihubungkan dengan "CEC instrumentation" dan amplifier, kemudian dihubungkan seterusnya kepada komputer "Apple Macintosh" untuk mencatatkan data (mV/s) secara automatis menggunakan software LabVIEW.

Agar kondisi hewan percobaan selama percobaan tetap stabil, maka kepada tikus percobaan diberi 2 ml larutan salin sekaligus, dan dilanjutkan dengan infus salin dengan kecepatan 3 ml/jam melalui vena femoral. Sebelum dilakukan penentuan tekanan darah, laju jantung dan aktifitas saraf simpatik ginjal, terlebih dahulu hewan percobaan dibiarkan selama 2 jam untuk kestabilan dan menghilangkan tekanan (stress) pada tikus percobaan akibat dari proses pembedahan (Zhang & Johns, 1996).

b. Penentuan Tekanan darah, Laju jantung dan Aktifitas saraf simpatik ginjal

Data tekanan darah, laju jantung dan aktifitas saraf simpatik ginjal untuk setiap tikus percobaan dicatat dengan menekan tombol "Clearance" pada layar monitor komputer untuk setiap percobaan. Semua data dalam purata dari SBP dan DBP (mmHg), HR (Hz) dan RSNA (mV/s) dalam waktu 3.5 menit akan tercatat dan tersimpan dalam bentuk tabel di dalam hardisk komputer secara otomatis.

Untuk menghilangkan pengaruh suara latar (background noise) dari RSNA, pada setiap tikus perlu pencatatan nilai RSNA 30 menit setelah tikus dimatikan. Besarnya RSNA untuk setiap tikus percobaan adalah nilai RSNA yang dicatat sewaktu percobaan berlangsung dikurangkan dengan nilai suara latar yang dicatat di akhir percobaan (Zhang & Johns, 1997).

5. Analisis data

Data dari semua kelompok tikus dinyatakan dalam rata-rata standar eror minimum (s.e.m). Data dianalisis dengan sistem Anova, dilanjutkan dengan Duncan's post-hoc test menggunakan program SUPER ANOVA (Abacus Inc., 1985).

HASIL DAN DISKUSI

Pemberian Streptozotocin (STZ) 60 mg/kg secara suntikan intraperitoneal (i.p.) dapat mengakibatkan terjadinya diabetes melitus pada tikus-tikus percobaan 7 hari pasca induksi diabetes dengan terlihatnya tanda-tanda perubahan perilaku seperti berkurangnya aktifitas tikus dan kurang sukanya tikus membersihkan diri.

Tabel 1. Pengamatan visual beberapa parameter diabetes pada hewan percobaan selama induksi diabetes.

No.:	Kelompok hewan	Pengamatan visual beberapa parameter diabetes selama masa penyimpanan tikus 7 hari
1	SD	Pergerakan normal, suka membersihkan diri, urin jernih, tak ada buih dan tak ada endapan.
2	SDDIA	Pergerakan kurang, kurang bermaya, tak suka membersihkan diri, urin keruh, berwarna kuning muda, berbusa dan ada endapan.
3	SHR	Pergerakan normal, suka membersihkan diri, urin jernih, tak ada buih dan tak ada endapan.
4	SHRDIA	Pergerakan kurang, kurang bermaya, tak suka membersihkan diri, urin keruh, berwarna kuning muda, berbusa dan ada endapan.

Keadaan di atas adalah akibat kurangnya sumber energi (glukosa) di dalam tubuh untuk melakukan aktifitas. Selain itu pada tikus diabetes secara organoleptis terlihat bahwa urin, berwarna kuning muda, keruh, berbusa dan ada endapan.

Berat badan tikus (BB)

Dari data berat badan hewan percobaan selama induksi diabetes (Tabel 2.) terlihat bahwa ada perbedaan yang nyata BB dipengaruhi waktu ($P < 0.05$) dari berat badan pada jenis tikus SD yang terinduksi diabetes (SDDIA) sedangkan dalam kelompok tikus normal (SD) tidak terlihat perbedaan yang berarti.

Dalam penelitian ini ditemui jenis tikus SD dan SHR yang diinduksi diabetes dengan STZ 60 mg/kg secara intraperitoneal pada umumnya mengalami keadaan diabetes. Tanda-tanda diabetes yang dijumpai yaitu poliuria, polidipsia dan menurunnya kelakuan membersihkan diri, hiperglisemia serta penurunan berat badan sebagaimana yang dilaporkan oleh Wong & Tzeng (1993). Dalam hal penurunan berat badan ini terlihat kurva penurunan berat badan kelompok tikus diabetes tergantung dengan waktu, di mana makin lama induksi diabetes, sedangkan pada kelompok tikus non diabetes tidak terlihat hal demikian.

Tabel.2 Parameter perbandingan berat badan antara kelompok tikus SD, tikus SD diabetik (SDDIA), tikus SHR dan tikus SHR diabetik (SHRDIA).

Hari ke-	Berat badan tikus (g)			
	SD	SDDIA	SHR	SHRDIA
1	260.4 ± 2.0	290.7 ± 2.0 ^a	267.8 ± 2.4	292.0 ± 1.2 ^a
3	262.0 ± 2.9	278.1 ± 1.1 ^b	271.2 ± 3.2	278.7 ± 2.1 ^b
5	263.0 ± 2.1	265.7 ± 1.5 ^c	272.5 ± 2.3	267.5 ± 1.8 ^c
7	265.3 ± 2.8	258.4 ± 2.4 ^d	274.5 ± 2.2	259.4 ± 2.8 ^d
Purata	262.7 ± 1.9	273.2 ± 1.4	271.5 ± 1.2	274.4 ± 1.4

^{a,b,c,d} adalah superscript yang berbeda ($P < 0.05$) pada kolom yang sama.

Penurunan berat badan tikus yang diinduksi dengan STZ merupakan suatu pertanda telah berlangsungnya diabetes di dalam tubuh tikus percobaan seperti yang dilaporkan oleh Tomlinson *et al.* (1992). Insulin sangat diperlukan tubuh untuk memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel sebagai sumber energi untuk membantu proses metabolisme

kelebihan glukosa menjadi glikogen dan seterusnya disimpan di dalam hati. Insulin juga membantu proses metabolisme lemak menjadi asam lemak yang seterusnya untuk disimpan dalam jaringan lemak (fat tissue). Dalam keadaan diabetes, seperti yang terjadi pada penghancuran sel-sel beta pankreas oleh STZ, maka insulin yang membantu masuknya sumber energi ke dalam sel akan berkurang atau terhenti sama sekali, sehingga sumber energi di dalam sel akan ikut berkurang atau habis sama sekali. Sebagai kompensasinya maka sel akan menggunakan sumber energi lain yang telah tersimpan sebelumnya dalam bentuk glikogen atau asam amino. Dengan terus berlangsungnya proses penghancuran lemak dan penggunaan glikogen akan menyebabkan terjadinya penurunan berat badan secara cepat. Hal ini terlihat pada penelitian ini bahwa kelompok tikus yang diaruh dengan STZ menunjukkan penurunan berat badan yang tergantung dengan waktu (Tomlinson *et al.* 1992).

Pengambilan Air Minum (PAM)

Dari data volume air minum yang dicatat selama waktu induksi diabetes terlihat adanya peningkatan dalam kelompok tikus SD dan SHR yang terinduksi diabetes, sedangkan dalam kelompok tikus tidak terinduksi tidak terlihat perubahan yang nyata ($P < 0.05$).

Tabel.3 Parameter perbandingan pengambilan air minum antara kelompok tikus SD, tikus SD diabetik (SDDIA), tikus SHR dan tikus SHR diabetik (SHRDIA).

Hari ke-	Pengambilan air minum (ml)			
	SD	SDDIA	SHR	SHRDIA
4	29.3 ± 0.8	82.7 ± 2.1 ^a	29.4 ± 1.1	90.1 ± 1.9 ^a
5	30.4 ± 0.7	91.7 ± 1.9 ^{ab}	30.1 ± 1.8	97.9 ± 1.8 ^{ab}
6	31.4 ± 0.8	101.3 ± 1.6 ^{bc}	30.6 ± 1.9	101.7 ± 3.1 ^{abc}
7	32.1 ± 0.8	107.5 ± 2.5 ^{cd}	32.1 ± 2.5	109.1 ± 3.3 ^{bcd}
Purata	30.8 ± 0.4	95.8 ± 1.2	30.6 ± 1.2	99.7 ± 2.2
	A	B	AC	D

^{a,b,c,d} adalah superscript yang berbeda ($P < 0.05$) pada kolom yang sama.

^{A,B,C,D} adalah superscript yang berbeda ($P < 0.05$) pada kolom yang berbeda.

Peningkatan PAM ini disebabkan oleh keadaan diabetes yang menyebabkan proses urinasi sebagai kompensasi faktor fisiologis dalam mengurangi kadar glukosa dalam darah serta mengontrol tekanan darah. Untuk mengganti volume cairan tubuh yang dikeluarkan sebagai akibat proses urinasi tersebut maka secara otomatis tubuh akan menjadi haus dan dahaga dan akan sering minum dengan volume yang banyak pula. Hal ini terlihat dengan meningkatnya pengambilan air minum pada kelompok tikus diabetes.

Pengeluaran Urin (PU)

Pengeluaran urin yang dicatat selama berlangsungnya proses induksi diabetes terlihat meningkat pada kelompok tikus diabetes baik tikus jenis SD maupun jenis SHR bila dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol ($P < 0.05$).

Tabel.4 Parameter perbandingan pengeluaran urin antara kelompok tikus SD, tikus SD diabetik (SDDIA), tikus SHR dan tikus SHR diabetik (SHRDIA).

Hari ke-	Pengeluaran urin (ml)			
	SD	SDDIA	SHR	SHRDIA
4	4.0 ± 0.2	60.0 ± 1.9 ^a	4.3 ± 0.2	67.9 ± 2.1 ^a
5	4.2 ± 0.1	65.2 ± 1.8 ^{ab}	4.3 ± 0.1	72.3 ± 1.8 ^{ab}
6	4.4 ± 0.1	73.9 ± 2.1 ^{bc}	4.7 ± 0.2	78.4 ± 2.1 ^{bc}
7	4.8 ± 0.1	83.3 ± 2.5 ^{cd}	5.0 ± 0.1	85.2 ± 2.9 ^{cd}
Purata	4.3 ± 0.1	70.6 ± 2.1	4.6 ± 0.1	76.0 ± 2.2
	A	B	A ^c	D

^{a,b,c,d} adalah superscript yang berbeda ($P < 0.05$) pada kolom yang sama.

^{A,B,C,D} adalah superscript yang berbeda ($P < 0.05$) pada kolom yang berbeda.

Peningkatan pengeluaran urin ini disebabkan oleh kerja ginjal yang lebih aktif untuk mengontrol kepekatan glukosa dalam darah. Bila kepekatan glukosa dalam darah meningkat, maka ginjal semakin aktif melakukan penyaringan glukosa dan mengeluarkan kelebihan glukosa tersebut melalui urin. Oleh karena itu tikus yang menderita diabetes akan sering mengeluarkan urin dalam volume yang banyak pula. Dalam pengamatan ini

sering juga dijumpai urin tikus diabetes tersebut mempunyai banyak semut, mungkin disebabkan oleh glukosa yang berlebihan keluar bersama urin.

Jumlah Natrium di Dalam Urin (NaU)

Terjadi peningkatan kadar Natrium urin (NaU) yang nyata dalam kelompok tikus diabetes baik jenis tikus SD maupun jenis tikus SHR selama waktu induksi berbanding dengan kelompok tikus SD normal ($P < 0.05$).

Terjadinya peningkatan jumlah NaU ini disebabkan karena terjadinya peristiwa diuresis. Pengeluaran air yang banyak melalui urin akan menyebabkan bertambahnya jumlah sodium yang dikeluarkan bersama urin tersebut. Hal ini juga disebabkan oleh terjadinya hiperreaktifitas dari adrenoseptor- α_1 pada aferen glomerulus ataupun terjadinya rintangan arteriol sistemik dari kadar adrenalin di dalam disfungsi pembuluh darah yang amat berperan dalam terjadinya hipertensi glomerular disebabkan oleh hiperfiltrasi (Bodmer *et al.*, 1999).

Tabel.5 Parameter perbandingan jumlah natrium di dalam urin tikus (UNa) antara kelompok tikus SD, tikus SD diabetik (SDDIA), tikus SHR dan tikus SHR diabetik (SHRDIA).

Hari ke-	Jumlah Natrium di dalam urin (mmol)			
	SD	SDDIA	SHR	SHRDIA
4	0.210 ± 0.04	0.846 ± 0.04	0.459 ± 0.04	0.774 ± 0.05 ^a
5	0.245 ± 0.05	0.815 ± 0.03	0.520 ± 0.03	1.044 ± 0.07 ^b
6	0.255 ± 1.14	0.878 ± 0.04	0.526 ± 0.03	1.068 ± 0.06 ^{bc}
7	0.322 ± 1.13	0.945 ± 0.06	0.602 ± 0.05	1.185 ± 0.08 ^{bcd}
Purata	0.266 ± 0.09 <i>A</i>	0.871 ± 0.04 <i>B</i>	0.527 ± 0.04 <i>AC</i>	1.018 ± 0.06 <i>D</i>

^{a,b,c,d} adalah superscript yang berbeda ($P < 0.05$) pada kolom yang sama.

A,B,C,D adalah superscript yang berbeda ($P < 0.05$) pada kolom yang berbeda.

Selama induksi diabetes terjadi peningkatan jumlah (mmol) sodium urin (NaU) di dalam urin pada kelompok tikus diabetes. Terjadinya peningkatan jumlah NaU ini disebabkan karena terjadinya peristiwa diuresis. Pengeluaran air yang banyak melalui urin akan menyebabkan bertambahnya jumlah sodium yang dikeluarkan bersama urin tersebut. Hal ini juga disebabkan oleh terjadinya hiperreaktivitas dari adrenoseptor- α_1 pada aferen glomerulus ataupun terjadinya rintangan arteriol sistemik dari kadar adrenalin di dalam disfungsi pembuluh darah yang amat berperan dalam terjadinya hipertensi glomerular disebabkan oleh hiperfiltrasi (Bodmer *et al.*, 1999).

Kepekatan Glukosa Darah (KGD)

Terjadi peningkatan kepekatan glukosa darah (hiperglisemia) selama induksi diabetes baik tikus jenis SD maupun tikus jenis SHR berbanding kelompok tikus normal.

Selama diabetes berlangsung telah terjadi proses glukosuria, hiperglisemia, hipoinsulinemia, polidipsia, polifagia, kehilangan berat badan, hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, hipertensi dan bradikardia (Tomlinson *et al.*, 1992 dan Srinivasan *et al.*, 1997). Akibat dari terjadinya hiperglisemia selama diabetes ini menyebabkan tingginya kadar glukosa dalam darah, dan juga makanan yang dimakan setiap hari yang merupakan sumber glukosa akan selalu menambah kepekatan glukosa di dalam darah. Tingginya kadar glukosa dalam darah dapat melebihi batas ambang penyerapan balik nefron sehingga bisa memberikan keberadaan glukosa di dalam urin.

Tabel.6 Parameter perbandingan kepekatan glucosa darah (mg/dl) di dalam kelompok-kelompok tikus SD, tikus SD diabetik (SDDIA), tikus SHR dan tikus SHR diabetik (SHRDIA).

No.:	Kelompok hewan	Kepekatan glukosa darah (mg/dl)
1	SD	96.5 ± 2.8 ^a
2	SDDIA	301.0 ± 5.1 ^b
3	SHR	101.25 ± 2.3 ^{bc}
4	SHRDIA	306.0 ± 4.5 ^{bd}

^{a,b,c,d} adalah superscript yang berbeda ($P < 0,05$) pada kolom yang sama).

Tekanan Darah, Laju Jantung dan Aktifitas Saraf Simpatik Ginjal

Dari hasil penelitian ini didapati bahawa dalam tikus jenis SD pada keadaan diabetes, baik tekanan darah, sistole (SBP) maupun tekanan darah diastole (DBP) dan aktifitas saraf simpatik ginjal (RSNA) terlihat lebih tinggi berbanding dalam tikus jenis SD yang normal ($P < 0.05$), namun laju jantung (HR) terlihat menurun, namun dalam kelompok tikus hipertensi didapati bahawa tekanan darah dan kadar jantung lebih rendah dalam kelompok tikus SHR yang terinduksi STZ (SHRDIA) berbanding dengan kelompok tikus hipertensi tanpa induksi diabetik. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Agrawal & McNeill (1987). Penurunan tekanan darah dalam tikus SHR dengan rawatan STZ neonatal mungkin disebabkan oleh penekanan dari sistem renin-angiotensin (RAS) (Takata *et al.*, 1990). SBP dalam WKY diabetik didapati meningkat sedangkan dalam tikus SHR diabetik terlihat menurun. HR pada SHR diabetik didapati menurun, tapi tidak pada WKY diabetik yang diinduksi aloksan (Cavaliere *et al.*, 1980).

Tabel.7 Garis basal tekanan darah daripada kelompok tikus SD, tikus SD diabetik (SDDIA), tikus SHR dan tikus SHR diabetik (SHRDIA).

Kelompok Hewan	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
SD	119.9 ± 2.8^a	78.1 ± 2.2^a
SDDIA	127.6 ± 3.1^{ab}	83.3 ± 3.6^{ab}
SHR	178.6 ± 3.6^c	114.9 ± 3.3^c
SHRDIA	161.2 ± 4.9^d	100.0 ± 2.9^d

^{a,b,c,d} adalah superscript yang berbeda ($P < 0.05$) pada kolom yang sama).

Terjadinya peningkatan tekanan darah pada tikus diabetes dalam penelitian ini mungkin merupakan akibat dari terjadinya retensi natrium, peningkatan volume dalam intrasel, perubahan aktifitas sistem saraf simpatik dan sistem renin-angiotensin (RAS) serta peningkatan reaktifitas vaskular (Ramos, 1980). Peningkatan aktifitas saraf simpatik dan penurunan reaktifitas pembuluh berperan dalam meningkatnya tekanan darah arteri dalam tikus diabetes tipe 2, namun keterlibatan sistem saraf simpatik ini tidak terlihat

dalam model tikus hipertensi yang sensitif garam (Carlson *et al.*, 2000). Beberapa peneliti terdahulu memberikan laporan yang berbeda mengenai pengaruh diabetes terhadap tekanan darah ini. Ada yang melaporkan tekanan darah meningkat akibat induksi diabetes seperti yang dilaporkan oleh Ramos (1988) dan Takeda *et al.*, (1991), sedangkan Kohler *et al.*, 1980; Pfaffman, 1980, dan Tomlinson *et al.*, 1990 melaporkan bahwa induksi diabetes menyebabkan penurunan tekanan darah. Namun demikian, Rodgers (1986), Yamamoto (1988) dan Akiyama *et al.*, (1989) menyatakan tidak ditemui perubahan tekanan darah dalam tikus yang diinduksi dengan zat diabetogenik. Hasil penelitian yang berbeda-beda yang dilaporkan oleh para peneliti ini mungkin disebabkan oleh perbedaan dalam tingkat aktifitas sistem simpatik atau sistem RAS (Renin-Angiotensin System) atau mungkin juga disebabkan oleh metoda penelitian yang berbeda (Tomlinson *et al.*, 1992).

Tabel 8 Garis basal kadar jantung (HR) dan aktiviti saraf simpatetik renal (RSNA) daripada kelompok-kelompok tikus SD, tikus SD diabetik (SDDIA), tikus SHR dan tikus SHR diabetik (SHRDIA).

Kelompok Hewan	HR (Hz)	RSNA (mV/sec)
SD	6.1 ± 0.03 ^a	1.98 ± 0.06 ^a
SDDIA	5.5 ± 0.06 ^b	3.03 ± 0.06 ^b
SHR	6.7 ± 0.04 ^c	3.94 ± 0.08 ^c
SHRDIA	6.5 ± 0.07 ^{cd}	3.92 ± 0.13 ^{cd}

(^{a,b,c,d} adalah superscript yang berbeda ($P < 0.05$) pada kolom yang sama).

Dalam penelitian ini, laju jantung (HR) pada kelompok tikus SD terinduksi diabetes terlihat lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tikus SD normal ($P < 0.05$). Keadaan bradikardi yang disebabkan oleh diabetes ini juga sudah dilaporkan oleh Farzan *et al.*, 1997, Pfaffman, 1980; Bunag *et al.*, 1982 dan Tomlinson *et al.*, 1990. Peneliti-peneliti ini melaporkan bahwa tikus diabetes kronik memperlihatkan laju jantung yang rendah dibandingkan dengan tikus kontrol. Menurut Kawashima *et al.*(1978), tikus diabetes kronik tidak terdapat hubungan antara gangguan fungsi baroreseptor atau kemampuannya untuk menormalkan tekanan darah secara tepat terhadap gangguan hipertensi, Ini berarti bahwa bradikardi tidak selalu terjadi dalam tikus terinduksi STZ. Akan tetapi menurut

Tomlinson *et al.* (1989) pada tikus diabetes akan terjadi bradikardi yang diakibatkan oleh peningkatan aktifitas saraf vagus dan/atau peningkatan sensitifitas efek kronotropik dari asetilkolin dalam jangka waktu pendek.

Dalam penelitian ini dijumpai bahawa aktivitas saraf simpatetik renal (RSNA) lebih tinggi dalam kelompok tikus SD yang terinduksi STZ berbanding tikus SD normal, manakala dalam kelompok tikus SHR tidak terlihat perbezaan yang signifikan antara tikus yang terinduksi diabetik dan yang tidak terinduksi diabetik. Dari penyelidikan terdahulu telah dilaporkan bahawa terjadinya perubahan degenerasi terhadap sistem saraf autonomik berlaku dalam tikus-tikus Wistar yang terinduksi STZ (Monckton & Pehowich, 1980). Mereka menemui perubahan dalam akson daripada jalinan simpatetik pada paravertebral dalam waktu 24 jam setelah pemberian STZ. Setelah 3 hari sampai 6 minggu proses degenerasi ini akan meluas sampai ketisu ganglion, dan seterusnya tisu postganglion juga mengalami hal yang sama. Namun Schmidt & Scharp (1982) mengatakan bahawa tidak ada sebarang bukti yang ditemui ke atas terjadinya autonomik neuropati pada tikus Wistar Lewis setelah 3.5 bulan pemberian STZ. Kemungkinan timbulnya neuropati dapat disebabkan karena perbezaan daripada spesies hewan yang digunakan, apabila tikus SD digunakan, didapati neuropati autonomik berlaku pada 1.5 - 3 bulan selepas pemberian STZ. Kejadian neuropati autonomik juga bergantung kepada darjah ketenatan diabetes yang disebabkan oleh perbezaan dalam pemberian dos STZ (Monckton dan Pehowich, 1980).

Neuropati autonomik merupakan komplikasi dari diabetes melitus yang dapat menyebabkan berbagai perubahan terhadap fungsi kardiovaskular diantaranya takikardia, bradikardia, kekacauan ritma kadar jantung dan perubahan tekanan darah setelah melakukan kegiatan fisik, gangguan barorefleks dan juga dapat mengacaukan sistem termoregulasi (Bennett & Gardiner, 1988; Scott *et al.*, 1988). Akibat peningkatan aktifitas saraf simpatik dalam kelompok tikus diabetes memungkinkan terjadinya peningkatan tekanan darah dalam kelompok tikus tersebut.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian streptozotocin dengan dosis 60 mg/kg BB secara intraperitoneal (i.p.) dapat menimbulkan keadaan diabetes pada hewan percobaan tikus jenis SD dan SHR.
2. Keadaan haemodinamik dan RSNA tidak menerima respon yang sama dari pemberian streptozotocin 60 mg/kg secara i.p., seperti pada tikus jenis SD terlihat BP dan RSNA meningkat dan HR menurun. Pada tikus jenis SHR terjadi penurunan BP namun HR dan RSNA tidak berubah.

DAFTAR PUSTAKA

- Akiyama, N., Okumura, K., Watanabe, Y., Hashimoto, H., Ito, T., Ogawa, K., and Satake, K. (1989). Altered acetylcholine and norepinephrine concentrations in diabetic rat hearts: role of parasympathetic nervous system in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, **38**: 231-236.
- Barnett, A.H. (1994). Diabetes and hypertension, *Br. Med.Bull.*, **50**(2), 397-407.
- Bennett, T., and Gardiner, S.M. (1988). *Cardiovascular pathophysiology in diabetes mellitus; a reappraisal*, In *Autonomic Failure*, ed.2, University Press, Oxford, England, 654-666.
- Bodmer, C.W. (1999). *Hand vein responses to noradrenaline in normotensive patients with insulin-dependent Diabetes mellitus and microalbuminuria: Effects of α -adrenoceptor blockade with doxazosin*, Current Medical Research and Opinion, Newbury.
- Bunag, R.D., Tomita, T., and Sasaki, S. (1982). Streptozotocin diabetic rats are hypertensive despite reduced hypothalamic responsiveness, *Hypertension*, **4**, 556-565.
- Carlson, S.H., Shelton, J., White, C.R., Wyss, J.M. (2000). Elevated sympathetic activity contributes to hypertension and salt sensitivity in diabetic obese Zucker rats. *Hypertension*, **35** (1 Pt 2):403-408
- Farzan, R. Jr., Ballejo, G., Salgado, M.C., Moraes, M.F., Salgado, H.C. (1997). Heart rate variability and baroreceptor function in chronic diabetic rats. *Hypertension*, ; **30** (3 Pt 2):632-5
- Garcia, M.J., McNamara, P.M., Gordon, T., and Kannell, W.B., (1974). Morbidity and mortality in diabetes in the Framingham population: sixteen year follow up study. *Diabetes*. **23**: 105-111.
- Jarrett, R.J., (1989). Cardiovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. *Diabetes metab.Rev.* **5**: 547-558.
- Kawashima, H., Igarashi, T., Nakajima, Y., Akiyama, Y., Usuki, K., Ohtake, S., (1978). Chronic hypertension induced by streptozotocin in rats, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **305**, 123-126.
- Kohler, L., Boillat N, Luthi P, Atkinson J, and Peters-Haefeli L, (1990). Influence of streptozotocin induced diabetes on blood pressure and on renin formation and release. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **313**: 257-261.

- Monckton, G., dan Pehowich, E. (1980). Autonomic neuropathy in the streptozotocin diabetic rat, *Can. J. Neurol. Sci.* 7: 135-142.
- Pfaffman, M.A. (1980). The effect of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on the cardiovascular system of the rat. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 28: 27-41.
- Porte, D. Jr. and Schwartz, M.W. (1996). Diabetes complications: Why is glucose potentially toxic? *Science*, 272, 599-560.
- Ramos, E., Hall-Craggs, M. and Demers, L.M. (1980). Surreptitious habitual vomiting simulating Barter's syndrome, *JAMA*, 243(10),1070-1072.
- Ramos, O.L. (1988). Diabetes mellitus and hypertension: state of the art lecture. *Hypertension*, 11 (Suppl.1): 114-118.
- Rodgers, R.L., (1986). Depressor effect of diabetes in the spontaneously hypertensive rat: associated changes in heart performance. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 64. 1177-1184.
- Schmidt, R.E., dan Scharp, D.W. (1982). Axonal dystrophy in experimental diabetic autonomic neuropathy, *Diabetes* 31: 761-770.
- Scott, A.R., MacDonald, I.A., Bennett, T., and Tattersal R.B. (1988). Abnormal thermoregulation in diabetic autonomic neuropathy, *Diabetes*, 37, 961-968.
- Srinivasan, P.S., Hakim, Z.S., Santani, D.D., Goyal, R.K., (1997). Effects of chronic treatment with amlodipine in streptozotocin-diabetic and spontaneously hypertensive rats, : *Pharmacol Res* 1997 ; 35(5):423-8.
- Takeda, Y., Miyamori, I., Yoneda, T., and Takeda, R. (1991). Production of endothelin-1 from the mesenteric arteries of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 48: 2553-2556.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECDCDM), (1999). Reports of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification on Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 22 (Suppl.1), S5-S19.
- Tomlinson, K.C., Gardiner, S.M., and Bennett, T. (1989). Diabetes mellitus in Brattleboro rats: cardiovascular, fluid, and electrolyte status. *Am. J. Physiol.* 256: R1279-R1285.
- Tomlinson, K.C., Gardiner, S.M., and Bennett, T. (1990). Blood pressure in streptozotocin-treated Brattleboro and Long Evans rats. *Am. J. Physiol.* 258: R852-R859.
- Tomlinson, K.C., Gardiner, S.M., Hebden, R. A. and Bennett, T. (1992). Functional consequences of STZ-induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascular system, *Pharmacol. Rev.*, 44, 103-150.