

POTENSI KURKUMIN DALAM MENCEGAH KOMPLIKASI GANGGUAN JANTUNG PADA DIABETES

Hotlina Nainggolan

Universitas Gunadarma, hotlina_nainggolan@staff.gunadarma.ac.id

ABSTRAK

Komplikasi diabetes pada jantung dapat terjadi oleh karena produksi oksigen reaktif spesies berlebih. Beberapa studi menunjukkan stres oksidatif berperan dalam patogenesis komplikasi diabetes. Beberapa penelitian melaporkan bahwa kurkumin telah terbukti memiliki khasiat sebagai antioksidan dan kardioprotektif. Penelitian ini menggunakan tikus jantan yang diinduksi diabetes menggunakan zat streptozotocin dan nicotinamide serta diberikan perlakuan kurkumin dengan dosis 100mg/kgBB/oral/hari selama 30 hari. Hasil menunjukkan kurkumin tidak signifikan menurunkan glukosa darah pada akhir penelitian namun signifikan memperbaiki lesi pada jaringan jantung dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan kurkumin. Selain itu kurkumin dengan dosis 100mg/kgBB/oral/hari ini juga signifikan terhadap aktivitas enzim penanda fungsi jantung dibandingkan dengan kelompok tikus diabetes yang tidak diberikan kurkumin.

Kata kunci: *Diabetes, komplikasi jantung, kurkumin*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme dengan prevalensi yang tinggi diseluruh dunia. DM dapat menimbulkan banyak komplikasi dan merupakan salah satu penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan utama. Salah satu komplikasi diabetes yang sering timbul adalah kardiomiopati dan sering ditemui pada penderita diabetes tipe-2 (Giacco *et al*, 2010). Secara defenisi, kardiomiopati adalah suatu gangguan fungsi jantung pada kondisi diabetes yang menyebabkan abnormalitas struktur dan hipertrofi miosit (sel pada jantung) sehingga terjadi disfungsi ventrikel kiri, gangguan fungsi sistolik dan diastolik dengan hasil akhir gagal jantung. Kardiomiopati terjadi dengan tidak bergantung pada adanya penyakit arteri koroner, hipertensi maupun gangguan jantung lainnya (Trachanas *et al*, 2014).

Resistensi insulin pada DM tipe-2 akan menyebabkan gangguan molekular pada sistem pelepasan insulin di jantung. Dimana insulin

dilepaskan oleh sel beta pankreas kemudian akan menginduksi pengambilan glukosa yang ditransport GLUT4 ke kardiomiosit melalui ikatan insulin pada reseptor insulin di permukaan sel. Resistensi insulin juga menyebabkan protein GLUT4 berkurang dan gangguan translokasi GLUT4. Resistensi insulin berhubungan erat dengan penurunan jumlah mitokondria, disfungsi dan penurunan kadar enzim oksidatif mitokondria. Produksi ROS berpotensi menyebabkan abnormalitas mitokondria. Hal ini menyebabkan gangguan metabolisme glukosa dan menurunkan pelepasan insulin (Abel *et al* 2012).

Stres oksidatif yang sangat berperan penting dalam patogenesis gangguan kardiovaskular yang ditemui pada pasien diabetes. Stres oksidatif terjadi ketika konsentrasi ROS meningkat melebihi konsentrasi antioksidan endogen. Pada diabetes terjadi abnormalitas metabolik oleh karena produksi ROS berlebihan pada mitokondria sel endotel miokardium

yang akhirnya menyebabkan akumulasi ROS melalui aktivasi beberapa jalur metabolisme yang berbeda antara lain dengan peningkatan fluks glukosa melalui jalur poliol, peningkatan pembentukan produk glikasi akhir (AGEs) dan aktivasi reseptornya (RAGE), aktivasi isoform protein kinase C (PKC), peningkatan aktivitas jalur heksamin dan penurunan antioksidan endogen (Florentina *et al* 2014, Giacco *et al* 2010).

Peningkatan produksi ROS dan aktivasi proinflamatori sangat berkontribusi terhadap kardiomiopati diabetik, sehingga beberapa peneliti telah mencoba mengembangkan obat dengan mekanisme kerja yang bersifat multi target, termasuk pengembangan tanaman obat. Salah satu tanaman obat yang banyak dikembangkan adalah tanaman yang mengandung senyawa kurkumin salah satunya adalah rimpang kunyit. Kurkumin memiliki efek farmakologi yang banyak diantaranya adalah antiinflamasi, antioksidan dan antifibrosis (Rashid *et al*, 2015). Efek tersebut dimanfaatkan dalam pengembangan obat untuk komplikasi diabetes khususnya pada jantung.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa mekanisme antiinflamasi kurkumin yaitu melalui inhibisi faktor transkripsi Nuklear Faktor Kappa B (NF- κ B) yang meregulasi ekspresi gen proinflamatori, downregulasi ekspresi siklooksigenase 2 (COX-2) dan menurunkan ekspresi dari beberapa sitokin inflamatori seperti Tumor Nekrosis Faktor (Kumar *et al*, 2015). Oleh karena beberapa laporan penelitian diatas maka dilakukan penelitian pra klinis menggunakan hewan uji untuk mengetahui potensi kurkumin dalam mencegah komplikasi terhadap jantung pada penyakit Diabetes.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini berupa studi pra-klinis eksperimental *in vivo* pada tikus jantan galur *Sprague Dawley* dengan rancangan berpembanding, acak dan paralel dengan berat badan 150-300 gram. Tikus kemudian diadaptasi di kandang hewan pada ruangan yang suhu dan kelembapan ruangan yang konstan, penerangan yang cukup, makanan pellet dan air minum *ad libitum*.

Penelitian ini menggunakan kurkumin dalam bentuk serbuk dengan dosis 100 mg/kgBB/oral/hari. Persiapan untuk induksi diabetes pada hewan uji menggunakan zat Streptozotocin (*Sigma Aldrich*) dan Nikotinamid (*Sigma Aldrich*). Streptozotocin dilarutkan dalam Buffer Sitrat sedangkan Nikotinamide dilarutkan dalam NaCl 0.9 %.

Pemeriksaan kadar glukosa darah tikus diukur menggunakan alat Easy Touch Glukometer (Health ProTM) dan strip glukometer. Pemeriksaan histologi dilakukan dengan pewarnaan hematoxil-eosin (HE) dengan menggunakan bahan Xylol; Alkohol 100%, 95%, 90%, 70%; Larutan Wugertis iron hematoxylin; Larutan anilin blue; Entelan.

Data gula darah diperoleh melalui pengukuran yang dilakukan 1 kali seminggu selama perlakuan dengan terlebih dahulu tikus dipuaskan satu malam. Diakhir perlakuan seluruh tikus dimatikan dengan cara dibius dengan eter, kemudian darah diambil melalui *heart puncture*, dikumpulkan dalam tabung kira-kira sebanyak 5 ml, lalu dipisahkan serumnya untuk pemeriksaan biokimia darah.

Kemudian jaringan jantung tikus segera dikeluarkan dan diambil untuk pemeriksaan biokimia darah dan biologi molekuler. Data dianalisis secara statistik menggunakan anova satu arah dengan batas kemaknaan $p <$

0.05. Data disajikan dalam bentuk rata-rata.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar glukosa darah tikus setelah induksi STZ 55 mg/kgBB dan NA 100mg/kgBB diukur setelah 72 jam induksi ditunjukkan pada tabel 1. Tikus dikategorikan diabetes jika glukosa darah >200mg/dL. Hasil menunjukkan kelompok tikus yang diinduksi mengalami hiperglikemia dengan kadar glukosa darah puasa >300 mg/dL.

Kadar glukosa darah merupakan penanda hiperglikemia yang menyebabkan diabetes. Induksi dengan STZ menyebabkan hiperglikemia melalui mekanisme tiga fase. Fase pertama hiperglikemia terjadi selama 2 jam setelah satu jam penyuntikan. Pada fase ini terjadi penurunan konsentrasi insulin pada pembuluh darah. Hiperglikemia sementara terjadi oleh karena adanya pemecahan glikogen dihati dengan tiba-tiba. Fase kedua, terjadi hipoglikemia selama 6 jam setelah injeksi. Pada fase ini dapat menyebabkan kematian pada hewan uji oleh karena hipoglikemia berat. Oleh karena itu dianjurkan untuk memberikan glukosa atau nikotinamide untuk mencegah kematian (Gajdosik *et al*, 1999). Penurunan kadar glukosa darah pada kelompok perlakuan yang mendapat kurkumin 100 mg/kgBB memberi pengaruh namun tidak signifikan terhadap penurunan kadar glukosa darah. Perbedaan kadar glukosa darah pada awal dan akhir perlakuan selama 30 hari ditunjukkan pada tabel 2.

Perubahan fungsi jantung tikus akibat induksi diabetes dan pengaruh pemberian kurkumin 100mg/kgBB dilakukan pemeriksaan penanda fungsi jantung. Pada penelitian ini penanda fungsi jantung dilakukan dengan memeriksa aktivitas enzim *Creatine Kinase Myocardial Band* (CKMB). Aktivitas isoenzim CKMB pada semua

kelompok tikus ditampilkan pada gambar 1.

Uji anova menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok normal pada $p=0.583$ ($p>0.05$). Data disajikan sebagai nilai rerata DM: Diabetes, DM+K: Diabetes + kurkumin. Keadaan hiperglikemia kronik dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti kardiomiopati diabetes. Patogenesis terjadinya komplikasi salah satunya adalah karena terjadinya stress oksidatif (Chavili *et al*, 2013). Produksi reaktif oksigen spesies (ROS) akan mengakibatkan terjadinya resistensi insulin, disfungsi sel β dan gangguan toleransi glukosa pada diabetes mellitus tipe-2. Kadar glukosa yang tinggi meningkatkan produksi ROS. Pada keadaan hiperglikemia akan terjadi reaksi glukosa dengan protein plasma yang membentuk produk akhir glikasi yang juga meningkatkan produksi ROS. Hal ini menyebabkan penurunan availabilitas nitrit oksida dan modifikasi lipoprotein yang berakibat terhadap risiko gangguan jantung (Wright *et al*, 2006).

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi didapati bahwa induksi diabetes menyebabkan gangguan pada otot jantung dimana pada kelompok DM terdapat lesi dan destruksi yang paling banyak dan berbeda bermakna secara statistik dibandingkan kelompok normal. Perlakuan selama 30 hari menunjukkan adanya perbaikan kerusakan otot jantung pada kelompok tikus diabetes dan diberikan Kurkumin 100mg/kgBB. Hasil analisis statistik dengan uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan perbaikan kerusakan yang bermakna pada kelompok tikus perlakuan pada $p= 0.041$ ($p<0.05$). Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok Diabetes + Kurkumin 100mg/kgBB dibandingkan dengan kelompok DM dan kelompok normal. Skor lesi pada jaringan jantung tikus

pada semua kelompok ditampilkan pada gambar 2.

Uji ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok normal pada $p=0.041$ ($p<0.05$). Berdasarkan hasil analisa didapatkan kerusakan yang paling besar dan signifikan terdapat pada kelompok tikus diabetes yang tidak diberi obat uji.

Selain itu didapatkan juga pemberian kurkumin dosis 100 mg/kgBB signifikan memperbaiki kerusakan jaringan jantung. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pemberian kurkumin 100 mg/kg BB signifikan mencegah kerusakan sel dan mencegah kardiomiopati (Wei *et.al*,2012).

Tabel 1.

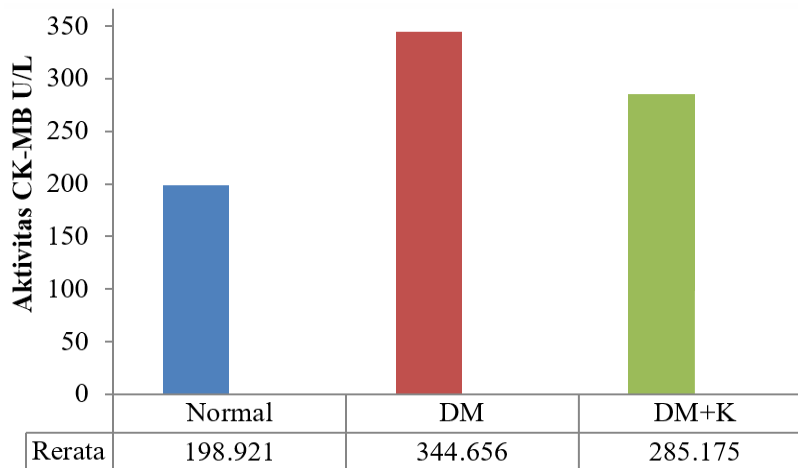
Hasil analisis kadar glukosa darah hewan uji setelah induksi STZ-NA

Kelompok	N	Rata-rata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dl)
Tikus Normal	4	107,33
Tikus Induksi NA + STZ	8	513,75

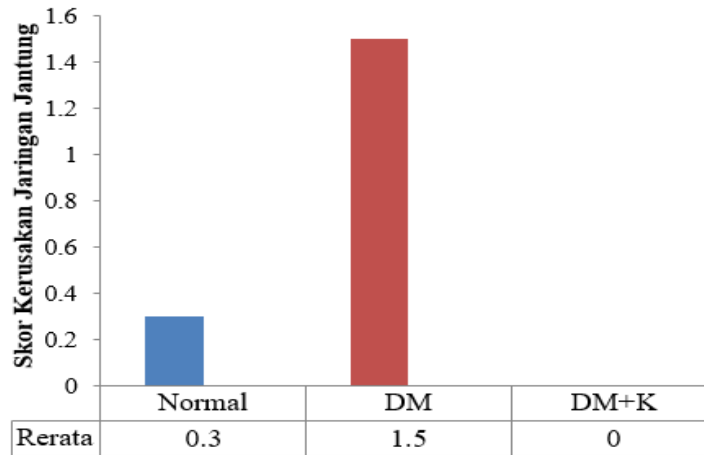
Tabel 2.

Hasil analisis perubahan glukosa darah hewan uji Awal dan Akhir Perlakuan selama 30 hari

Kelompok	Awal Perlakuan	Akhir Perlakuan	Δ Glukosa Darah Puasa
	Rerata (mg/dl)	Rerata (mg/dl)	Rerata (mg/dl)
Normal	113	113	+0
Diabetes	445.75	436.60	-9.25
Dabetes dan Kurkumin	407.25	250.25	-157



Gambar 1. Aktivitas CKMB setelah perlakuan 30 hari.



Gambar 2. Skor kerusakan jaringan jantung tikus setelah perlakuan 30 hari.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari seluruh hasil penelitian disimpulkan bahwa pemberian kurkumin dosis 100 mg/kgBB pada hewan uji yang diinduksi diabetes dan diberikan perlakuan selama 30 hari memberikan pengaruh terhadap penurunan glukosa namun tidak signifikan jika dibandingkan kelompok diabetes yang tidak diberikan perlakuan kurkumin. Disamping itu pemberian kurkumin dosis 100 mg/kgBB ini memberi pengaruh signifikan terhadap perbaikan lesi jantung yang dimungkinkan kerusakan terjadi oleh karena hiperglikemia yang memicu tingginya kada reaktif oksigen spesies (ROS) dan meyebabkan kerusakan pada jaringan. Pemberian kurkumin dengan dosis 100 mg/kgBB ini juga menunjukkan pengaruh signifikan terhadap aktivitas enzim penanda kerusakan jantung. Berdasarkan hasil diatas disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut menggunakan dosis yang lebih tinggi dan juga jangka perlakuan yang lebih lama lagi.

DAFTAR PUSTAKA

Trachanas K, Sideris S, Aggeli C, Poulidakis E, Gatzaulis K, Tousaulis D et.al. (2014). Diabetic Cardiomyopathy: From

Pathophysiology to Treatment. *Hellenic J Cardiol.* 55: 411-421.

Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. (2012). Insulin Resistance:

Metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vascular Biology.* 32 (9): 2068-2076.

Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, Folli F. (2013). Hyperglycemia-induced Oxidative Stress and its Role in Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des.* 19: 5695-5703.

Giacco F, Brownlee M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 107 (9): 1058-1070.

Rashid K, Sil PC. (2015). Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats. *Toxicol and App. Pharm.* 282: 297-310.

Kumar K, Rai AK. (2012). Curcumin: A Dietary Pigment of Kitchen having Miraculous Therapeutic Effects. *J Pharm Res.* 5(1): 254-256.

Gajdosik A, Gajdosikova A, Stefek M, Navarova J, Hozova R. (1999) Streptozotocin Induced Experimental Diabetes in Male Wistar Rats. *Gen Physiol Biophys.* 18: 54-62.

- Chavili V, Tyagi SC, Mishra PK. (2013) Predictors and Prevention of Diabetic Cardiomyopathy. *Diab Metabol Syndr Obes Targets Ther.* 6: 151-160
- Wright JR, Scism Bacon JL, Glass LC. (2006). Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycemia. *Int J Clin Pract.* 60(3): 308-314.
- Wei Y, Jiliang W, Fei C, Jizhou X, Wenliang Z, Dan F, Shuang G, Zhangyin M dan Chou L. (2012). Curcumin Alleviates Diabetic Cardiomyopathy in Experimental Diabetic Rats. *Plos One.* 7 (12): 1-11.