

Pengaruh Asap Rokok dan Diabetes terhadap Ketebalan Intima Media Aorta Tikus Wistar

Fina Aulia Nugraha^{*}, Ismet Muchtar Nur, Yuktiana Kharisma

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

finaaulian28@gmail.com, ismet.nur@yahoo.com, yuktiana@gmail.com

Abstract. Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels, which may lead to severe microvascular and macrovascular complications. Smoking is a significant risk factor that accelerates vascular damage through endothelial dysfunction and thickening of the media layer in blood vessels. The aim of this study was to investigate the effects of cigarette smoke exposure and a high-fat diet on the media thickness of the aorta in male Wistar rats. A total of 18 rats were divided into three groups: a control group, a DM group exposed to cigarette smoke and a high-fat diet (DTL+DM+smoking), and a DM group treated with glibenclamide and simvastatin (DTL+DM+smoking+medication). Histopathological analysis revealed the highest media thickness in the medication-treated group, although no significant differences were observed between the experimental groups. This suggests that while the medications may influence vascular health positively, exposure to cigarette smoke combined with a high-fat diet contributes to vascular damage in DM. These findings highlight the need for further studies to understand the mechanisms underlying vascular complications in DM and to develop potential therapeutic interventions to mitigate such risks.

Keywords: *Diabetic, Smoking, Intima-media Thicknes.*

Abstrak. Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, yang dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang serius. Merokok merupakan faktor risiko yang signifikan yang mempercepat kerusakan vaskular melalui disfungsi endotel dan penebalan lapisan media pembuluh darah. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh paparan asap rokok dan diet tinggi lemak terhadap ketebalan tunika media aorta pada tikus Wistar jantan. Sebanyak 18 tikus dibagi menjadi tiga kelompok: kelompok kontrol, kelompok DM yang terpapar asap rokok dan diet tinggi lemak (DTL+DM+merokok), serta kelompok DM yang diberi pengobatan glibenclamid dan simvastatin (DTL+DM+merokok+obat). Analisis histopatologi menunjukkan ketebalan tunika media tertinggi pada kelompok yang diberi pengobatan, meskipun tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok percobaan. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun pengobatan dapat memberikan dampak positif terhadap kesehatan vaskular, paparan asap rokok yang dikombinasikan dengan diet tinggi lemak berkontribusi pada kerusakan vaskular pada DM. Temuan ini menyoroti pentingnya penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme yang mendasari komplikasi vaskular pada DM dan untuk mengembangkan intervensi terapeutik yang dapat mengurangi risiko tersebut.

Kata Kunci: *Diabetes, Merokok, Ketebalan Intima-Media.*

A. Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik disertai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (Sapra & Bhandari, 2023) (Rizky Rizal Alfarysyi et al., 2021). Menurut *World Health Organization* (WHO), kasus DM diperkirakan akan meningkat, mencapai minimal 366 juta individu tahun 2030. Pada tahun 2019, *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa terdapat sekitar 463 kasus DM pada dewasa usia produktif 20-79 tahun. Diabetes memiliki dampak yang dapat melibatkan berbagai organ sistem dalam tubuh. Komplikasi diabetes dapat dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu mikrovaskular dan makrovaskular (Papatheodorou et al., 2018). Prevalensi diabetes menurut Riskesdas 2018 berdasarkan tingkat Pendidikan menunjukkan bahwa kelompok dengan pendidikan akademi dan universitas memiliki proporsi tertinggi, yaitu sebesar 2,8% (Budiman et al., 2023).

Pasien diabetes berisiko tinggi mengalami percepatan aterosklerosis yang dipicu dislipidemia dan stres oksidatif (Nyayu Mevia Fiqi & Zulmansyah, 2021). Sindrom metabolik dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, diabetes, dan penyakit hati berlemak nonalkohol. Pada tikus yang diberi diet tinggi lemak atau glukosa, terjadi peningkatan berat badan, lingkaran perut, serta penumpukan lemak, yang disertai dengan stres oksidatif, gangguan toleransi glukosa, dislipidemia, dan alodinia mekanis. Sindrom metabolik adalah kondisi yang melibatkan berbagai gangguan metabolik, seperti hipertensi, gangguan toleransi glukosa, dislipidemia, dan obesitas, dengan obesitas sebagai faktor utama yang berkontribusi pada perkembangan sindrom ini (Moreno-Fernández et al., 2018).

Glibenclamide merupakan sulfonilurea yang efektif dan diberikan secara oral dalam dosis rendah untuk mengelola diabetes. Glibenclamide (GLI) bekerja dengan merangsang pelepasan insulin melalui blokade saluran K⁺ yang sensitif terhadap ATP, yang kemudian menyebabkan depolarisasi pada sel beta pankreas. Selain glibenclamid, simvastatin juga direkomendasikan untuk pengobatan kelainan lipoprotein pada pasien dengan risiko kardiometabolik, terutama pada diabetes. Simvastatin berfungsi sebagai inhibitor HMG-CoA reduktase dan agonis AMPK (Ding et al., 2020).

Aterosklerosis merupakan penyakit peradangan yang menyebabkan penumpukan plak dalam arteri. Plak tersebut pada dasarnya terdiri dari lipid yang memicu reaksi inflamasi (Lee & Rhee, 2023). Plak aterosklerosis dapat terus berkembang dan berpotensi menyumbat lumen pembuluh darah yang mengurangi aliran darah ke jaringan target. Berdasarkan informasi yang disampaikan WHO mengenai gambaran penyakit tidak menular di Indonesia, penyakit kardiovaskular menjadi penyebab 35% dari keseluruhan kematian, diikuti oleh diabetes yang menyebabkan 6% dari total kematian (Sukmawati, n.d.). Garis lemak (*fatty streak*) yang muncul pada lapisan intima dan media aorta merupakan indikasi awal dari proses terbentuknya plak aterosklerotik. Temuan ini dianggap sebagai tahap pertama dalam perkembangan aterosklerosis, di mana terjadi akumulasi lipid, terutama kolesterol, yang terdeposit di dalam dinding pembuluh darah. Penumpukan lipid ini biasanya dimulai pada lapisan intima, yang kemudian meluas ke lapisan media aorta. Proses ini dapat berlanjut dan berkembang seiring waktu, memicu perubahan lebih lanjut dalam struktur pembuluh darah yang berpotensi menyebabkan penyempitan dan pengerasan arteri, yang pada akhirnya dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.

Salah satu faktor resiko aterosklerosis adalah Merokok. Merokok kronis yang diketahui juga dapat merusak endotel pembuluh darah. Perokok menunjukkan tingkat aktivitas metaloproteinase matriks 2 (MMP-2) yang tinggi pada dinding aorta, yang mungkin menyebabkan degradasi serius pada serat elastis serta melemahnya dinding arteri. Akibatnya, merokok menyebabkan perubahan dalam komposisi struktural protein matriks arteri, yang mempengaruhi sifat mekaniknya. Di sisi lain, diabetes ditandai oleh penumpukan kolagen yang menyebabkan peningkatan volume matriks, yang mengakibatkan perubahan seperti penebalan membran dasar dan perluasan mesangial. Perubahan-perubahan ini berkontribusi pada banyak komplikasi diabetes, tetapi dapat meningkatkan kekakuan pembuluh darah, yang dapat mengurangi risiko (Barão et al., 2019).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Bagaimana Pengaruh asap rokok dan diabetes terhadap ketebalan intima media aorta tikus wistar?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sbb.

1. Untuk Menghitung rata-rata ketebalan pada tunika media arteri aorta pada tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok?

- Untuk Membandingkan ketebalan tunika media aorta antara tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok dibandingkan dengan tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok yang diobati Simvastatin dan Glibenclamide?

B. Metode

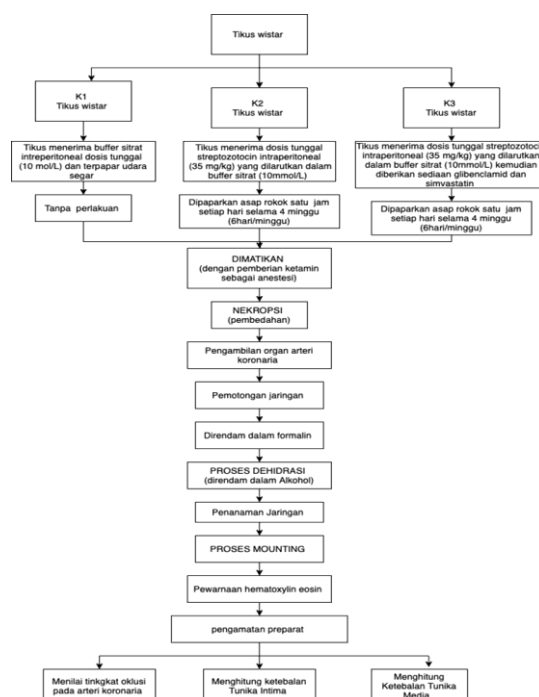
Peneliti menggunakan metode ini menggunakan rancangan acak lengkap dan merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni *in vivo*. Menurut *World Health Organization (WHO)* tahun 2000 jumlah sampel untuk hewan coba penelitian eksperimental minimal adalah 5 ekor, untuk mengantisipasi adanya subjek penelitian yang *drop out* maka peneliti mengambil jumlah sampel 6 ekor hewan coba dari setiap kelompok perlakuan.

Dengan menambah 1 ekor mencit pada setiap perlakuan untuk menghindari kekurangan sampel akibat kematian selama periode penelitian, maka jumlah tikus putih galur Wistar jantan yang diperlukan untuk penelitian ini adalah 6 ekor/kelompok. Subjek penelitian yang digunakan adalah tikus putih galur Wistar jantan dewasa sebanyak 18 ekor yang dipisahkan secara acak menjadi tiga kelompok, yaitu :

- Tikus kontrol non-diabetes yang terpapar udara segar (kontrol): tikus menerima buffer sitrat intraperitoneal dosis tunggal (10 mmol/L) dan terpapar udara segar.
- Tikus diabetes (DM) yang terpapar asap rokok dan Diet Tinggi Lemak (Dtl+DM+merokok): tikus menerima dosis tunggal streptozotocin intraperitoneal (35 mg/kg) yang dilarutkan dalam buffer sitrat (10mmol/L) dan terpapar asap rokok.
- Tikus diabetes (DM) yang terpapar asap rokok dan Diet Tinggi Lemak (Dtl+DM+merokok): tikus menerima dosis tunggal streptozotocin intraperitoneal (35 mg/kg) yang dilarutkan dalam buffer sitrat (10mmol/L) dan terpapar asap rokok kemudian diberikan sediaan glibenclamid 10mg/ KgBB dan simvastatin 2,1mg/KgBB.

Teknik pengambilan sampel darah dari vena ekor tikus dilakukan pada tikus yang dibiarkan puasa selama 6-8 jam. Alat yang digunakan untuk mengukur tingkat glukosa darah adalah glukometer. Pengukuran kadar glukosa tikus puasa dilakukan pada hari ke satu sampai hari ke tujuh, setelah injeksi Streptozotocin. Menurut WHO, tikus dinyatakan diabetes jika kadar gula darah puasa 135mg/dL.

Preparat diamati dan difoto dengan mikroskop OLYMPUS CSX23 dan *software* Olympus DP2-BSW yang dimulai dari perbesaran 4, 10, 40, dan 100 kali lensa objektif. Aorta akan diamati, kemudian akan dihitung luas oklusi pada aorta dan ketebalan Tunika intima dan Tunika media.



Gambar 1. Tahapan Penelitian

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pengukuran rata-rata ketebalan tunika intima media dilakukan dengan memanfaatkan perangkat lunak Image Raster pada Optilab. Proses pengukuran ini dilakukan dengan cara mengukur ketebalan dinding aorta, dimulai dari tunika intima hingga tunika media, pada bagian aorta yang memiliki struktur yang paling jelas dan sempurna. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan pembesaran 400x untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat dan detail. Ketebalan tunika media aorta kemudian diamati secara seksama pada pembesaran tersebut untuk memastikan bahwa data yang diperoleh valid dan representatif. Berdasarkan pengamatan yang dilakukan pada pembesaran 400x, hasil pengukuran ketebalan tunika media aorta diperoleh sebagai berikut:

Hasil pengukuran pada ketebalan tunika intima media aorta tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok diamati pada pembesaran 400x dan diambil dari setiap lapang pandang pada daerah yang paling lengkap disajikan pada tabel dibawah ini:

Tabel 1. Rata-rata Ketebalan Tunika Intima Media

Variabel	K1	K2	K3
Rata-rata ketebalan (μm)	137,74 \pm 83333	131,10 \pm 16667	148,64 \pm 83333

Tabel 1. menyatakan hasil pengukuran rata-rata ketebalan tunika intima media pada aorta tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok. Pada K1 didapatkan rata-rata 137,7483333 μm , pada K2 didapatkan rata-rata 131,1016667 μm dan K3 didapatkan rata-rata 148,6483333 μm .

Data diatas adalah uji normalitas untuk mengetahui distribusi data. Tabel hasil uji normalitas disajikan pada Tabel 2 dibawah ini:

Tabel 2. Uji Normalitas Hasil Pengukuran Rata-rata Ketebalan Tunika Intima Media

		Uji Normalitas					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Kelompok	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ketebalan tunika Intima Media	K1	.351	6	.020	.731	6	.013
	K2	.319	6	.056	.817	6	.083
	K3	.170	6	.200*	.949	6	.728

Tabel di atas menyatakan analisis ketebalan tunika intima media pada aorta tikus. Pada ketiga kelompok perlakuan, rata-rata ketebalan tunika intima-media pada kelompok 3 lebih besar dibandingkan dua kelompok perlakuan lainnya.

Di sisi lain standar deviasi paling besar yang menunjukkan rentang ketebalan variatif ada pada kelompok 2. Uji Normalitas dengan uji Shapiro Wilk menunjukkan data ketebalan tunika intima media berdistribusi normal sehingga uji bivariat dilanjutkan dengan uji One Way ANOVA.

Hasil analisis statistik pengukuran ketebalan tunika intima media pada aorta tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok disajikan pada tabel berikut:

Tabel 3. Ketebalan Tunika Media pada Aorta Tikus

Kelompok Tikus	Ketebalan Tunika Media Mean \pm SD	Nilai p*
Kelompok 1	147.74 \pm 30.07	0.54 ^a
Kelompok 2	131.10 \pm 34.44	
Kelompok 3	148.64 \pm 12.99	

Pada tabel yang disajikan, dapat dilihat bahwa rata-rata ketebalan tunika intima media pada tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok-kelompok yang diuji, dengan nilai p sebesar 0,54 ($p > 0,05$). Temuan ini

mengindikasikan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam ketebalan tunika intima media antara kelompok perlakuan yang terdiri dari kelompok kontrol (K1), kelompok diabetes yang terpapar asap rokok (K2), dan kelompok diabetes yang terpapar asap rokok serta menerima pengobatan dengan simvastatin dan glibenclamid (K3).

Meskipun simvastatin diberikan pada tikus diabetes yang terpapar asap rokok, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok tersebut dengan kelompok kontrol atau kelompok tikus diabetes yang hanya terpapar asap rokok. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh durasi perlakuan yang relatif singkat, yaitu hanya tiga minggu. Dalam penelitian ini, periode tiga minggu mungkin belum cukup lama untuk menunjukkan perubahan yang cukup besar dalam ketebalan tunika intima media yang dapat diamati secara histopatologis. Oleh karena itu, meskipun simvastatin memiliki potensi untuk mengurangi kerusakan vaskular dalam jangka panjang, perlakuan dengan durasi yang lebih lama mungkin diperlukan untuk melihat efek terapeutik yang lebih jelas, khususnya pada kondisi kombinasi diabetes dan paparan asap rokok.

Penelitian lebih lanjut dengan periode perlakuan yang lebih panjang dapat memberikan wawasan yang lebih mendalam mengenai mekanisme kerja simvastatin dalam mengurangi ketebalan tunika intima media, serta untuk menilai apakah perbaikan yang lebih signifikan dapat tercapai setelah waktu yang lebih lama.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan bahwa rata-rata ketebalan tunika intima media pada tikus kontrol, dengan tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok, tidak menunjukkan perbedaan. Serta, rata-rata ketebalan tunika intima media tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok dibandingkan dengan tikus model diabetes melitus yang terpapar asap rokok serta diobati dengan simvastatin dan glibenclamide tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok tersebut.

Ucapan Terimakasih

Peneliti menyampaikan terima kasih dan apresiasi kepada seluruh pimpinan, jajaran, dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung terkhusus kepada kedua pembimbing peneliti yaitu: Ismet Muchtar Nur, dr. Sp.PA(K), MM selaku pembimbing I dan Yuktiana Kharisma, dr. M.Kes, Sp.PA selaku pembimbing II yang telah bersedia meluangkan banyak waktunya di tengah kesibukan yang begitu padat untuk membimbing dengan penuh kesabaran, mengarahkan dengan penuh perhatian dan penuh ketelitian, serta mendoakan kelancaran peneliti dalam penyusunan artikel ini. Serta untuk seluruh mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung angkatan 2021.

Daftar Pustaka

- Barão, F. T. D. F., Barão, V. H. P., Gornati, V. C., Silvestre, G. C. R., Silva, A. Q., Lacchini, S., De Castro, M. M., De Luccia, N., & Da Silva, E. S. (2019). Study of the Biomechanical and Histological Properties of the Abdominal Aorta of Diabetic Rats Exposed to Cigarette Smoke. *Journal of Vascular Research*, *56*(5), 255–266. <https://doi.org/10.1159/000502688>
- Budiman, D. N., Tanuwidjaja, S., & Dewi, M. D. (2023). Gambaran Risiko DM Tipe 2 pada Mahasiswa Tingkat 3 Angkatan 2019 Fakultas Kedokteran UNISBA Tahun 2022. *Bandung Conference Series: Medical Science*, *3*(1). <https://doi.org/10.29313/bcsms.v3i1.5613>
- Ding, F., Shan, C., Li, H., Zhang, Y., Guo, C., Zhou, Z., Zheng, J., Shen, W., Dai, Q., Ouyang, Q., & Wu, X. (2020). Simvastatin alleviated diabetes mellitus-induced erectile dysfunction in rats by enhancing AMPK pathway-induced autophagy. *Andrology*, *8*(3), 780–792. <https://doi.org/10.1111/ANDR.12758>

- Lee, Y. Y., & Rhee, M. H. (2023). Atherosclerosis. *Recent Advancements in Microbial Diversity: Macrophages and Their Role in Inflammation*, 265–275. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822368-0.00012-8>
- Moreno-Fernández, S., Garcés-Rimón, M., Vera, G., Astier, J., Landrier, J. F., & Miguel, M. (2018). High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/nu10101502>
- Nyayu Mevia Fiqi, & Zulmansyah. (2021). Gambaran Tingkat Pengetahuan Siswa SMA Negeri Kelas XII di Kota Bandung tentang Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(2), 66–70. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i2.437>
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- Rizky Rizal Alfarysyi, Meike Rachmawati, & Buti Azfiani Azhali. (2021). Hubungan Tingkat Pengetahuan tentang Diabetes Melitus dengan Persepsi Pencegahan Komplikasi Polineuropati Diabetik. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(1), 46–54. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i1.316>
- Sapra, A., & Bhandari, P. (2023). Diabetes. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- Sukmawati, D. (n.d.). Peran Penting Inflamasom NLRP3 pada Aterosklerosis. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 10(2). <https://doi.org/10.7454/jpdi.v10i2.1417>