

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) masih merupakan masalah kesehatan yang terus meningkat prevalensinya dalam beberapa dekade terakhir. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM di berbagai penjuru dunia.

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) menyatakan bahwa *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2009, memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM dari 7,0 juta pada tahun 2009 menjadi 12,0 juta pada tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030 (PERKENI, 2011).

PERKENI menyatakan, secara epidemiologi diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi DM di Indonesia diperkirakan mencapai 21,3 juta. Menurut hasil Riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2007, diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki rangking ke-2 yaitu 14,7 % dan di daerah pedesaan, DM menduduki rangking ke-6 yaitu 5,8 %. DM terdiri dari dua tipe yaitu yaitu

tipe pertama DM yang disebabkan kelainan genetik dan tipe kedua. Secara umum, hampir 80 % prevalensi DM adalah DM tipe 2 (PERKENI, 2011).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), DM adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, fungsi kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia adalah peningkatan kadar glukosa didalam plasma darah. Hiperglikemia terjadi disebabkan oleh karena tubuh tidak memiliki cukup insulin atau insulin tidak dapat merubah glukosa menjadi energi. Keadaan hiperglikemia dapat memberi indikasi bahwa diabetes tersebut tidak terkontrol (ADA, 2010).

Hiperglikemia mengakibatkan kerusakan pada mitokondria yang selanjutnya akan memicu timbulnya berbagai jenis ROS (*Reactive oxygen species*) yang dikenal dengan radikal bebas. Radikal bebas adalah suatu molekul yang kehilangan satu buah elektron dari pasangan elektron bebasnya. Contoh dari radikal bebas seperti *Superoxide* (O_2^-), *Hydroxyl* (OH), *Peroxyl* (RO_2), *Nitric oxide* (NO) dan *Nitrogen dioxide* (NO_2^-). Peningkatan ROS dapat mengakibatkan kerusakan makromolekul seperti lipid berupa lipid peroksidasi, protein osidasi dan juga kerusakan DNA yang merupakan kunci terhadap patogenesis dari terjadinya kerusakan pada berbagai jaringan tubuh yang merupakan komplikasi dari DM (Evans, *et al.*, 2002).

Peningkatan radikal bebas dapat menimbulkan stress oksidatif yaitu suatu keadaan dimana antioksidan endogen tubuh tidak dapat meredam radikal bebas. Antioksidan berperan dalam menetralkan radikal bebas. Adapun contoh dari antioksidan endogen antara lain *superoxide dismutase*, *glutathione peroxidase*,

glutathione reductase dan *katalase*). Sedangkan antioksidan eksogen seperti *glutathione G-SH*, *thioredoxin*, *lipoic acid*, *ubiquinol*, *albumin*, *flavanoids*, *vitamin A, C, E* dan lain-lain (Mohora, *et al.*, 2007)

Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan abnormalitas pada hampir seluruh jaringan tubuh, terutama pada *insulin target tissue* (Brownlee, 2005). Proses kerusakan pada umumnya berawal dari adanya kelainan pada pembuluh darah baik mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskular akibat DM meliputi *nephropathy*, *retinopathy*, *neuropathy*. Sedangkan komplikasi makrovaskular akibat diabetes melitus meliputi penyakit jantung iskemik, stroke dan penyakit vaskular perifer (Jakus, 2000).

Mekanisme kerusakan jaringan tubuh pada diabetes melitus melalui 4 jalur utama yaitu *polyol pathway*, pembentukan AGEs (*Advanced glycation end products*), peningkatan aktivasi PKC (*Protein kinase C activation*) via peningkatan DAG (*Diacylglycerol*), dan *hexosamine pathway* (Brownlee, 2005).

Hiperglikemia intrasel menyebabkan peningkatan sintesis DAG yang menyebabkan ekspresi PKC dalam sel juga meningkat yang pada gilirannya akan mengubah berbagai macam ekspresi gen yang secara keseluruhan merusak pembuluh darah. Peningkatan aktivikasi PKC mengakibatkan peningkatan VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Peningkatan VEGF akan berakibat pada permeabilitas vaskular meningkat dan angiogenesis (Brownlee, 2005).

Proses angiogenesis memerlukan beberapa mediator seperti *fibroblast growth factor* (FGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *placental growth factor* (PIGF) dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF). VEGF

merupakan mediator pada proses angiogenesis. Beberapa studi menunjukkan bahwa kestabilan dari VEGF mempengaruhi Integritas dari endotelial vaskular karena keadaan hiperglikemia pada diabetes melitus mempengaruhi pembuluh darah endotelial yang akan berakibat pada peningkatan resiko komplikasi penyakit kardiovaskular. Fungsi normal VEGF adalah untuk menciptakan pembuluh darah baru selama perkembangan embrio, pembuluh darah baru setelah cedera, latihan otot berat, dan pembuluh darah baru (sirkulasi kolateral) untuk jalur *bypass* pada pembuluh yang tersumbat. VEGF telah diketahui bahwa sebagai mediator utama dari proses penyakit seperti Diabetes retinopati. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Matsuyama pada tahun 2010, pada penderita DM tipe 2 di Jepang yang mengalami Diabetes retinopati didapatkan hasil peningkatan kadar VEGF pada cairan vitreous pada mata dan plasma darah (Matsuyama *et al.*, 2010), sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh Gupta, *et al.*, pada tahun 2013, pada penderita Diabetes retinopati juga didapatkan kadar VEGF yang meningkat.

Berdasarkan latar belakang diatas, sehingga diperlukan penelitian tentang hubungan hiperglikemia terhadap kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2.

1.1 Rumusan Masalah

- a. Bagaimana kadar VEGF pada penderita DM tipe 2 dan kadar VEGF pada non DM?
- b. Bagaimana perbedaan kadar VEGF pada penderita DM tipe 2 dan non DM ?

- c. Bagaimana hubungan peningkatan kadar glukosa darah puasa (hiperglikemia) dengan kadar VEGF pada penderita DM tipe 2 ?
- d. Bagaimana hubungan kadar gula darah puasa yang normal dengan kadar VEGF pada non DM ?

1.2 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hiperglikemia dengan kadar VEGF pada penderita DM tipe 2.

1.3.2 Tujuan khusus penelitian

1. Mengetahui kadar VEGF pada penderita DM tipe 2 dan kadar VEGF pada non DM.
2. Mengetahui perbedaan kadar VEGF pada penderita DM tipe 2 dengan non DM.
3. Mengetahui hubungan peningkatan kadar gula darah puasa (hiperglikemia) dengan kadar VEGF pada penderita DM tipe 2.
4. Mengetahui hubungan kadar gula darah puasa normal dengan kadar VEGF pada non DM.

1.3 Manfaat Penelitian

Dengan adanya hubungan hiperglikemia dengan kadar VEGF pada penderita DM tipe 2, maka penelitian ini memberikan kontribusi pada :

1. Kepentingan akademik

Untuk meningkatkan pengetahuan tentang sejauh mana hubungan hiperglikemia terhadap kadar VEGF pada penderita DM tipe 2

2. Klinisi

Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh para klinisi dalam penatalaksanaan pengobatan DM tipe 2 dimasa mendatang, penggunaan anti VEGF merupakan alternatif dalam pengobatan DM tipe 2 agar komplikasi dapat dicegah.

3. Kepentingan masyarakat

- a. Menjadi sumber informasi bagi masyarakat tentang pengaruh hiperglikemia pada penderita DM tipe 2 terhadap komplikasi yang ditimbulkan.
- b. Penderita DM tipe 2 selalu memeriksa kadar gula darah secara rutin dan teratur untuk mencegah komplikasi.