

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (*American Diabetes Association*, 2010). Klasifikasi DM berdasarkan etiologis, Diabetes Militus Tipe 1 (DM Tipe 1) akibat dekstruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. Diabetes Militus Tipe 2 (DM Tipe 2) mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin. Diabetes Militus merupakan masalah kesehatan di Indonesia dan di beberapa negara berkembang. Beberapa Negara Asia Tenggara mempunyai angka kejadian tertinggi di dunia. Angka kejadian mengalami peningkatan dari tahun ketahun yang akan mempegaruhi menurunnya kualitas sumber daya manusia apabila tidak mendapat penanganan yang baik (PERKENI, 2011)

Penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM Tipe 2 mencakup lebih dari 90% dari semua kasus diabetes di berbagai penjuru dunia. Berdasarkan studi terbaru, Indonesia telah memasuki epidemi DM Tipe 2. Perubahan gaya hidup dan urbanisasi merupakan penyebab penting masalah ini, dan terus menerus meningkat pada milenium baru ini. *World Health Organization* memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta

pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Senada dengan WHO, *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 (PERKENI, 2011).

Pada DM terjadi gangguan metabolisme baik secara genetik maupun klinis termasuk heterogen dengan memperlihatkan manifestasi klinik hilangnya toleransi terhadap karbohidrat. Diabetes Militus ditandai oleh hiperglikemia puasa, aterosklerosis, mikroangiopati dan neuropati. Jika tidak ditangani dengan baik, maka DM akan menimbulkan komplikasi pada berbagai organ tubuh, baik secara mikrovaskuler seperti nefropati, retinopati, dan neuropati maupun makrovaskuler seperti Penyakit Jantung Koroner (PJK), sedangkan seperempat kematian disebabkan oleh penyakit pembuluh darah yang lain seperti, stroke dan penyakit pembuluh darah perifer (Murray, 2002).

Pada DM Tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Hal ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor yang respon insulin pada membran sel, yang mengakibatkan hiperglikemia, disertai dengan gejala klasik poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, sering kali disertai dengan gejala komplikasi kronik. (Depkes RI, 2005). Hiperglikemia adalah peningkatan kadar glukosa di dalam darah yang ditandai hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dan gula darah puasa ≥ 126 mg/dl (PERKENI, 2011). Hiperglikemia cenderung menimbulkan stres oksidatif dimana pembentukan radikal bebas melebihi sistem pertahanan antioksidan tubuh sehingga mengakibatkan gangguan mikrovaskuler dan makrovaskuler. (Jakus, 2000).

Pada penderita DM terjadi stres oksidatif akan menghambat pengambilan glukosa di sel otot dan sel lemak serta menurunkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Stres oksidatif mempengaruhi dinding vaskuler sehingga berperan penting dalam patofisiologi terjadinya DM Tipe 2 dan komplikasi vaskuler. Jika tidak dikelola dengan baik, diabetes melitus akan menyebabkan terjadinya komplikasi kronik (Nuradianti *et al.*,2010).

Peningkatan produksi radikal bebas pada DM melalui tiga mekanisme, 1) *Polyol pathway* (peningkatan aktifitas jalur poliol). 2) Pembentukan Glikasi protein. Glikasi menyebabkan ikatan *irreversible* glukosa dengan molekul protein, Meskipun glikosilasi selalu terjadi di dalam tubuh manusia, reaksi ini akan meningkat ketika terjadi peningkatan kadar glukosa darah. *Glycosylation of haemoglobin* (HbA1c) dalam darah merupakan parameter sebagai bentuk pengendalian dalam darah. *Glycosylation of haemoglobin* (HbA1c) merupakan hasil glikosilasi hemoglobin yang bertahan dalam darah, yakni sekitar 3 bulan sesuai umur eritrosit. Kadar HbA1c merupakan cerminan dari keterkendalian glukosa darah untuk periode waktu yang relatif lama. 3) *Advanced glycation end products* (AGEs) merupakan salah satu petanda modifikasi protein sebagai akibat reaksi gula pereduksi terhadap asam amino. (Brownlee, 2005). Akumulasi AGEs di berbagai jaringan merupakan sumber utama radikal bebas sehingga mampu berperan dalam peningkatan stres oksidatif. Akibat radikal bebas yang terbentuk berlebihan, maka akan terjadi kerusakan di sel beta pankreas, sehingga akan memperparah hiperglikemia. (Radoi, 2005).

Reactive Oxygen Species (ROS) Suatu atom atau molekul yang tidak stabil dan sangat reaktif karena memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya (Setiawan B, 2005). Modifikasi yang berlebihan dapat pula mendatangkan kerusakan terhadap sel. Hal ini dapat terjadi pada modifikasi yang ditimbulkan pada protein di dalam sel, termasuk protein penting yang berfungsi pengatur *gene transcription*. *Advanced glycation end products (AGE) precursor* dapat pula di modifikasi oleh molekul matrix setelah berdifusi keluar sel, kemudian protein ini berikatan dengan AGE reseptor sehingga ikatan ini menghasilkan berbagai sitokin inflamasi dan *growth factor* penyebab kerusakan vaskuler berupa IL-6 (Suryohudoyo, 1996).

Hiperglikemia merupakan titik sentral yang memegang peran kunci timbulnya kerusakan jaringan tubuh penderita diabetes. Pada stadium pra diabetes terjadi hiperglikemia postprandial, yakni lonjakan-linjakan kadar glukosa darah yang terjadi berulang-ulang setiap konsumsi makanan, menjadi penyebab kerusakan jaringan tubuh (gerbzt *et al.*,2002).

Kerusakan pembuluh darah merupakan target penting *glycotoxicity* Terutama endotel dari mikro maupun vaskuler. Dampak *glycotoxicity* akan merusak berbagai jaringan tubuh termasuk sel beta pankreas secara fungsi dan struktur, dan terakhir ini akan meningkatkan glukosa plasma. Pada jaringan terjadi proses desentisasi terhadap insulin. Peningkatan kadar glukosa dalam plasma dan jaringan, suatu proses bolak balik yang bergulir terus memacu progres penyakit. Sejauh mana kerusakan endotel akibat glukotoksisitas ditinjau dari beberapa molekul yang diekspresikan oleh

sitokin. Hal ini perlu diamati untuk dapat dipelajari tingkat kerusakan endotel akibat komplikasi DM.

Peningkatan glukosa intrasel menyebabkan peningkatan superoksida di mitokondria sehingga dihasilkan oksigen radikal. Selanjutnya oksigen radikal akan merusak DNA inti sehingga terbentuk fragmen DNA. Aktivasi PARP akan menginhibisi GAPDH, yaitu suatu enzim yang berperan pada proses glikolisis akibat proses glikolisis mengalami gangguan dan mencari jalan hulu. Terganggunya proses glikolisis ini menyebabkan munculnya empat reaksi sempalan diantaranya, *poliol pathway*, *hexosamin pathway*, aktivasi PKC, pembentukan AGE. Keempat mekanisme inilah yang mengawali proses aterosclerosis (Brownlee, 2005).

Poliol pathway proses reduksi glukosa menjadi sorbitol banyak mengkonsumsi NADPH sehingga kemampuan dalam menangkap radikal bebas menjadi menurun sehingga radikal bebas dalam tubuh meningkat, NADPH merupakan unsur penting untuk pembentukan antioksidan *glutathione* di dalam sel (Robert, 2000).

Hexosamin pathway (glukosamin pathway) merupakan jalur glikolisis yang tidak normal dimana terjadi perubahan *fruktosa-6-phosphat* menjadi *glukosamin-6-phosphat*. *Uridin di-phosphat-N-acetyl glukosamin*, unsur yang berperan pada perubahan ekspresi gen melalui modifikasi protein.

Aktivasi PKC (melalui DAG) akibat peningkatan glukosa intrasel menyebabkan peningkatan sintesis *diacyl glycerol (DAG)* yang mengakibatkan peningkatan ekspresi PKC dalam sel yang pada gilirannya merubah berbagai ekspresi gen yang secara keseluruhan merusak pembuluh

darah. Aktivasi PKC pada sel endotel akan mengakibatkan peningkatan permeabilitas dari dinding pembuluh darah terhadap protein terutama albumin dan komponen seluler lain.

Pembentukan *AGE precursor* di dalam sel yang kelebihan glukosa akan mendatangkan kerusakan terhadap sel, dapat terjadi pada modifikasi yang ditimbulkan pada protein di dalam sel, termasuk protein penting yang mengatur *gene transcription*. *Advanced glycation end products (AGE) precursor* dapat pula dimodifikasi molekul matrix setelah berdifusi keluar sel, memodifikasi yang berada dalam sirkulasi darah, kemudian protein ini berikatan dengan *AGE precursor* sehingga ikatan ini menghasilkan berbagai sitokin inflamasi seperti IL-6 dan *growth factor* penyebab kerusakan vaskuler (Nigro *et al.*, 1999).

Semua jalur mekanisme pengrusakan diatas, diawali oleh overproduksi superoxide oleh mitokondria. Peningkatan AGEs mengakibatkan peningkatan IL-6 yang akan berakibat pada permeabilitas vaskular meningkat dan angiogenesis (Brownlee, 2005). Interleukin-6 bertindak baik sebagai sitokin pro-inflamasi dan anti inflamasi. Interleukin-6 disekresikan oleh sel T dan makrofag untuk merangsang respon kekebalan tubuh dalam berbagai penyakit seperti DM (Cesaris *et al.*, 2006).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka perlu dilakukan penelitian ini tentang hubungan hiperglikemia dengan kadar IL-6 pada penderita DM Tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Bagaimana kadar IL-6 pada penderita DM Tipe 2 dan non DM?

1.2.2 Bagaimana perbedaan kadar IL-6 pada penderita DM Tipe 2 dan Non DM?

1.2.3 Bagaimana hubungan peningkatan kadar glukosa darah dengan kadar IL-6 pada penderita DM Tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar IL-6 pada penderita DM Tipe 2 dan non DM

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar IL-6 pada penderita DM Tipe 2 dan non DM
2. Mengetahui perbedaan kadar IL-6 pada penderita DM Tipe 2 dan non DM
3. Mengetahui hubungan kadar glukosa darah puasa dengan kadar IL-6 pada penderita DM Tipe 2

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Akademik

Menambah pemahaman tentang pengaruh hiperglikemia kadar IL-6 pada penderita DM Tipe 2 serta memberikan ide yang bermanfaat untuk dikembangkan dalam penelitian lebih lanjut

1.4.2 Klinisi

Hasil penelitian dapat dijadikan pedoman dalam penatalaksanaan pengobatan DM Tipe 2 dimasa mendatang agar komplikasi dapat dicegah

1.4.3 Masyarakat

Menjadi sumber informasi bagi masyarakat tentang pengaruh hiperglikemia pada penderita DM Tipe 2 terhadap komplikasi yang ditimbulkan