

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan problem kesehatan global yang menyerang \pm 411 juta penduduk dunia pada tahun 2014. Insidensi DM ternyata telah meningkat dua kali lipat sejak tahun 1980 berdasarkan data yang dihimpun oleh *World Health Organization* (WHO). Berdasarkan laporan Riskesdas 2007 yang dikeluarkan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, prevalensi nasional penyakit DM di Indonesia adalah 1,1% (Balitbang Kesehatan Kemenkes RI, 2013). Berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik (BPS) jumlah penyandang diabetes pada tahun 2003 sebanyak 13,7 juta orang dan berdasarkan pola pertumbuhan penduduk diperkirakan pada 2030 akan ada 20,1 juta penyandang DM dengan tingkat prevalensi 14,7% untuk daerah urban dan 7,2% di rural.

Peningkatan populasi pasien DM, berdampak pada peningkatan kejadian ulkus kaki diabetik (UKD) sebagai komplikasi kronis DM. Hal ini merupakan salah satu komplikasi makrovaskular DM yang paling signifikan dan merusak, dan didefinisikan sebagai kondisi kaki yang mengalami ulserasi yang berhubungan dengan neuropati dan/atau penyakit arteri perifer pada ekstremitas bawah pasien DM. Insiden UKD cenderung meningkat dan menjadi beban yang cukup besar dalam sistem perawatan kesehatan (Xiaolei *et al.*, 2018) Sebanyak 15-25% pasien DM akan mengalami UKD di dalam hidup mereka (Singh *et al.*, 2005). Prevalensi UKD pada populasi diabetes

adalah 4-10% dan lebih sering pada pasien yang lebih tua. Diperkirakan, sekitar 5% dari semua pasien dengan DM datang dengan riwayat UKD, sedangkan risiko seumur hidup pasien DM yang mengalami komplikasi ini adalah 15% (Lauterbach *et al.*, 2010). Biaya pengobatan DM dan komplikasinya pada tahun 2007 di Amerika Serikat mencapai 116 miliar dolar dan 33% dari biaya tersebut berkaitan dengan pengobatan UKD (Driver *et al.*, 2010). Tanpa penanganan yang cepat, terjadi gangguan penyembuhan UKD dan berpotensi untuk dilakukan amputasi. Komplikasi ini merupakan salah satu penyebab utama kecacatan dan kematian pada pasien diabetik (Armstrong *et al.*, 2017). Pada penanganan yang terlambat dengan UKD yang berat menyebabkan tindakan pembedahan yang dilakukan pada UKD menjadi tidak maksimal dan berakhir pada tindakan amputasi. Gangguan neurologis khususnya pada pedis juga menyebabkan terjadinya UKD pada pasien disamping kesadaran pasien untuk menjaga kebersihan dan melindungi kaki.

Gejala yang timbul akibat UKD berupa nyeri kaki, ulkus yang dalam pada kulit, gangren dan lesi lain pada kaki akibat diabetes dan komplikasinya (Armstrong *et al.*, 2017). Hal ini berkaitan tidak hanya dengan abnormalitas saraf perifer pada ekstremitas bawah tetapi juga infeksi kaki, ulkus dan kerusakan jaringan yang dalam akibat berbagai derajat penyakit vaskular perifer. Komplikasi ini terjadi terutama akibat kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dengan baik sehingga timbul stenosis, oklusi kapiler dan pembuluh darah serta kelainan aliran darah. Hasil berbagai proses tersebut mengakibatkan terjadinya gangguan fungsi saraf kaki akibat iskemia.

Dalam beberapa tahun terakhir, faktor-faktor pertumbuhan telah dilaporkan terlibat dalam progresivitas DM dan komplikasinya. Di antara berbagai jenis *growth factors* yang berperan dalam perkembangan komplikasi lanjut diabetes, *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* telah menjadi fokus terkini (Mahsa,2011). Peranan *VEGF* adalah mitogen untuk sel-sel endothelial vascular dan menginduksi proses kolagenesis dan angiogenesis dengan cara *clearing* matrik, fasilitasi migrasi dan *sprouting* sel endothelial (Mahsa *et al.*, 2011, Xiaolei *et al.*, 2018). Peranan etniksitas dalam perkembangan neuropati diabetik dan variasi prevalensi UKD pada berbagai populasi mengindikasikan adanya peranan faktor genetik terjadinya komplikasi ini.

Gen *VEGF* manusia sangat polimorfik dan berlokasi pada kromosom 6p21 dan memiliki 8 ekson serta 7 intron (Mahsa *et al.*, 2011, Armstrong *et al.*, 2017, Xiaolei *et al.*, 2018). Saat ini, telah diidentifikasi lebih dari 30 loki *single-nucleotida polymorphisms* pada gen *VEGF* (Armstrong *et al.*,2017). Polimorfisme ini dapat mempengaruhi ekspresi *VEGF* sehingga menyebabkan adanya perbedaan pengaturan fungsi angiogenik dan kerentanan individu mengalami UKD. Polimorfisme gen *VEGF* telah dilaporkan memiliki peranan dalam mempengaruhi level ekspresi mRNA sehingga polimorfism ini dapat menjadi penanda potensial dalam menganalisis peranan genetik dalam penyakit yang kompleks. Telah dilaporkan adanya hubungan yang bermakna antara polimorfism *VEGF* 2578* C/A dengan kerentanan UKD pada populasi Iranian (Mahsa *et al.*, 2011). Xiaolei (2018) juga telah melaporkan

polimorfism gen *VEGF* rs699947 memiliki peranan bermakna dengan kerentanan UKD pada populasi *Chinese Han*.

Level protein *VEGF* pada pasien DM dengan komplikasi UKD akan cenderung menurun karena *diabetic fibroblast* tidak mampu meningkatkan produksi *VEGF* pada kadar normal sebagai respon terhadap kondisi hipoksia (Rosyid *et al.*, 2018). Kadar dan aktivitas *VEGF* yang abnormal menyebabkan gangguan proses penyembuhan luka ulkus pada ekstremitas, terutama angiogenesis, sehingga fase proliferasi sel dan deposit matrik juga semakin lambat.

Berbagai gangguan fisiologi menyebabkan gangguan penyembuhan pada ulkus kaki diabetik seperti gangguan migrasi sel akibat inadequate angiogenesis (Rosyid *et al.*, 2018). *Matrix metalloproteinase (MMPs)* dan inhibitornya telah diidentifikasi dalam proses pengaturan proses pembentukan *capillary tubes* (morphogenesis) dengan matrik kolagen, berkaitan dengan formasi dan regresi jaringan granulasi selama proses penyembuhan luka. *MMP*, *MT1-MMP (MMP14)* sangat diperlukan dalam pembentukan *endothelial cell tubes* untuk menyebarkan matrik kolagen, walaupun proses ini dihambat oleh supresi siRNA (*small interfering RNA*) atau *tissue inhibitor of MMP (TIMPs)* -2,-3,-4 tetapi bukan TIMP-1.

Banyak bukti telah diperlihatkan bahwa peningkatan kondisi hipoksia dan kerusakan respon seluler terhadap hipoksia pada pasien diabetes merupakan faktor patogenik penting dalam kegagalan penyembuhan luka pada UKD. Kondisi hiperglikemia pada pasien DM akan meningkatkan pembentukan *mitochondria reactive oxygen species (mtROS)* dan menginduksi Hipoksia

seluler melalui supresi ekspresi aquaporin-1 (AQP1). *Hypoxic microenvironment* akan mengaktifkan gen target yang berperan dalam proses penyembuhan luka dan *remodeling* antara lain gen *VEGF* (Ruthenborg,2014)

Keterkaitan polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan kerentanan menderita UKD baru diteliti pertama kali oleh Xiaolei *et al* (2018) pada populasi Chinese Han, namun hubungan polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan UKD pada populasi pasien DM Melayu Jambi masih belum diketahui. Selain itu, pemahaman lebih luas tentang pengaruh polimorfism gen *VEGF* rs699947 terhadap kadar protein *VEGF* dan *MMP-14* dan apakah terdapat perbedaan antara penderita DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD masih sangat diperlukan untuk pengembangan penanganan kondisi ini ke depannya. sehingga diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai predictor untuk terjadinya UKD pada pasien DM tipe-2. Berdasarkan latar belakang di atas penulis ingin melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan kadar protein *VEGF* dan *MMP-14* pada kasus ulkus kaki diabetik.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat perbedaan polimorfisme gen *VEGF* rs699947 pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD ?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar protein *VEGF*, *MMP-14* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD ?

3. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan kadar protein *VEGF* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD ?
4. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan kadar protein *MMP-14* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD ?
5. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan kadar protein *VEGF* dan *MMP-14* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan terdapat perbedaan polimorfisme gen *VEGF* rs699947, kadar protein *VEGF* dan *MMP-14* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD serta terdapat hubungan antara polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan kadar protein *VEGF* dan *MMP-14* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan polimorfisme gen *VEGF* rs699947 pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD .
2. Menganalisis perbedaan kadar protein *VEGF* dan *MMP-14* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD.

3. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan kadar protein *VEGF* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD.
4. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan kadar protein *MMP-14* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD.
5. Menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *VEGF* rs699947 dengan kadar protein *VEGF* dan *MMP-14* pada pasien DM tipe-2 dengan UKD dan tanpa UKD

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat bagi Pelayanan Masyarakat

Penelitian ini dapat digunakan oleh tenaga kesehatan untuk melakukan pemeriksaan penunjang yang dapat memprediksi kejadian ulkus kaki diabetik pada pasien DM tipe 2 sehingga dapat memberikan edukasi yang tepat untuk menghindari terjadinya kejadian ulkus kaki diabetik.

2. Manfaat bagi Pengembangan Penelitian

Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk melakukan penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan angiogenesis pada ulkus kaki diabetik. Penelitian ini juga dapat digunakan sebagai dasar untuk terapi angiogenesis kepada pasien dengan ulkus kaki diabetik.