

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronik yang paling sering di dunia, sekitar 180 juta penduduk pada tahun 2008, dan diperkirakan mencapai 360 juta penduduk pada tahun 2030. Lima hingga 10 persen merupakan tipe 1 (tergantung insulin) dan 90 hingga 95 % merupakan tipe 2 (tidak tergantung insulin) (Ramachandran *et al.* 2012). Prevalensi DM untuk semua kelompok umur diperkirakan 2,8 % di tahun 2008 menjadi 4,4 % di tahun 2030 (Wild *et al.* 2004).

Hasil riset kesehatan dasar didapatkan bahwa penderita DM yang diperoleh berdasarkan wawancara adalah 1,5%, meningkat dibandingkan tahun 2007 yang sebesar 1,1%. Prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter atau gejala pada tahun 2013 sebesar 2,1%, dengan prevalensi tertinggi di Sulawesi Tengah (3,7%) dan terendah di Jawa Barat (0,5%). Di Sumatera Barat, prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter sebesar 1,3% dan berdasarkan diagnosis serta gejala sebesar 1,8% (Kemenkes 2013).

Penyakit DM merupakan salah satu penyebab utama dari kematian dini di seluruh dunia. Dari laporan WHO pada tahun 2011 menyebutkan bahwa diabetes terkait dengan angka mortalitas, sebesar 2,2 % (1,3 juta) dari semua data mortalitas di seluruh dunia. Kasus kematian terkait DM mencapai 1,1 juta kasus di Cina, 1 juta kasus di India, 200 ribu kasus di Rusia dan Amerika Serikat, 40 ribu kasus di Jerman, 30 ribu kasus di Turki dan Polandia, 20 ribu kasus di Perancis, Spanyol dan Rumania.

Berdasarkan data tersebut, DM menempati posisi ke-9 dari 10 penyebab kematian utama (Vlad & Popa 2012). DM dilaporkan sebagai penyebab kematian sebesar 41 % dari pasien yang diketahui menderita DM, mayoritas karena kardiovaskuler sebagai komplikasi penyakit DM (McEwen *et al.* 2011).

Banyak dari gangguan metabolik muncul pada DM, termasuk hiperglikemi, pembentukan asam lemak bebas berlebihan, dan resistensi insulin, menyebabkan abnormalitas fungsi endotel dengan mempengaruhi sintesis dan degradasi *Nitric Oxide* (Creager & Lusher 2003). Kadar gula darah yang tinggi dan terus menerus dapat menyebabkan suatu keadaan gangguan pada berbagai organ tubuh. Akibat gangguan yang menetap ini, timbul perubahan-perubahan pada organ-organ tubuh sehingga timbul berbagai komplikasi. Jadi komplikasi umumnya timbul pada semua penderita baik dalam derajat ringan atau berat setelah penyakit berjalan 10-15 tahun (Perkeni 2006).

Komplikasi dari DM diklasifikasikan sebagai mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler termasuk kerusakan sistem saraf (neuropati), kerusakan sistem ginjal (nefropati) dan kerusakan mata (retinopati) (Deshpande 2008). Komplikasi makrovaskular diartikan sebagai penebalan dinding pembuluh darah akibat proses aterosklerosis, yang disebabkan oleh proses inflamasi ringan yang berlangsung menahun, contoh komplikasi makrovaskular adalah penyakit jantung koroner, stroke, serta penyakit pembuluh darah perifer (Luscher *et al.* 2003).

Diabetes berhubungan dengan resiko perkembangan penyakit arteri koroner 2 sampai 4 kali lipat. Laporan dari *Adult treatment Panel of The National Cholesterol Education Program*, bahwa DM Tipe 2 sebanding dengan resiko penyakit arteri

koroner. Pada pasien yang diketahui dengan arteri koroner dan diabetes, rerata kematian mencapai 45 % di atas 7 tahun dan 75 % diatas 10 tahun. Diperkirakan 50 % dari pasien diabetes meninggal 5 tahun setelah *infark miokard* (Creager & Lusher 2003). Penelitian yang dilakukan oleh Srinivasan *et al* (2015) menyatakan bahwa pada penderita DM tipe 2 dengan lama menderita kurang 5 tahun berkemungkinan mengalami penyempitan pembuluh darah jantung (angioplasti) dan pada penderita DM tipe 2 yang menderita 5- 10 tahun dan lebih dari 10 tahun berkemungkinan menderita *coronary artery bypass graft* (CABG).

Vascular endothelium merupakan lapisan tunggal yang menghubungkan antara jaringan dan darah, pada dasarnya berperan dalam memelihara fisiologi pembuluh darah. Pada orang dengan DM selalu menunjukkan penurunan kemampuan *endothelium* terkait vasodilatasi, *Endothelium* berperan penting dalam regulasi dari hemostasis, aliran darah, (Rajendran *et al.* 2013).

Gangguan metabolik yang terjadi pada penderita DM tipe 2 seperti hiperglikemia, asam lemak bebas, dan resistensi insulin menyebabkan abnormalitas fungsi sel endotel, yang merupakan lesi awal arteriosklerosis (Node & Inoue 2009). Pada permukaan sel endotel pembuluh darah ditemukan suatu gen baru yaitu SCUBE (*Signal peptide-CUB_EGF domain containing protein*) yang terdapat pada vaskuler endothelial dan organ- organ yang kaya akan sirkulasi (Wu *et al.* 2004).

SCUBE 1 pertama kali diidentifikasi pada sel endotel manusia dan diekspresikan dalam platelet dan lesi pembuluh darah aterosklerosis. Hanya saja, fungsi biologis SCUBE 1 pada aterosklerosis atau pembentukan trombus masih belum jelas. Dai *et al.* (2008) melaporkan bahwa konsentrasi Plasma SCUBE1

meningkat pada pasien *Arteri Coronari Syndrome* (ACS) dan *Acute Ischemic Stroke* (AIS) tetapi tidak pada pasien *Coronary Arteri Disease* (CAD).

Pada DM tipe 2 terjadi peningkatan protein fase akut, sitokin, dan mediator lain yang berhubungan dengan disfungsi endotel, serta berbagai marker inflamasi sistemik seperti TNF- α , TNF- β , IL-6 dan reseptornya, protein c-reaktif, dan *plasminogen activator inhibitor-1* (Palomer *et al.* 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Spranger *et al* (2003) membandingkan kadar TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 antara penderita DM tipe 2 dengan non DM, terjadi peningkatan kadar TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 pada penderita DM tipe 2. Peningkatan sitokin pro inflamasi merupakan faktor penting dalam patogenesis penyakit DM tipe 2 dan akan berpengaruh dalam peningkatan resiko perkembangan penyakit DM tipe 2 (Spranger *et al.* 2003).

SCUBE2 diketahui terekspresi setelah adanya stimulasi dari TNF- α dan IL-1 β pada *human umbilical vein endothelial cells* (HUVEC) (Yang *et al.* 2002). Ali *et al* (2013) menemukan SCUBE 2 diekspresikan pada arteri koroner manusia dengan *diffuse intimal thickening* (DIT) dan lesi lanjut dari plak aterosklerotik. SCUBE2 diekspresikan pada spektrum yang lebih luas termasuk jaringan kardiovaskuler (Xavier & Cobourne 2011).

Sementara itu penelitian lainnya terhadap penderita DM tipe 2 dilakukan Yankova *et al* (2015) yang membandingkan ekspresi methyl-CPG-binding domain protein2 (MBDA2) sebagai marker dari metilasi DNA antara non DM, penderita DM tipe 2 yang baru didiagnosa, lama menderita DM tipe 2 ≤ 5 tahun dan lama menderita > 5 tahun. Dari penelitian tersebut didapatkan peningkatan level ekspresi MBDA2 pada pasien baru terdiagnosa DM tipe adalah 2 12,9 kali, pada penderita DM tipe 2 lama

menderita ≤ 5 tahun adalah 10,4 kali, dan pada penderita DM tipe 2 lama menderita > 5 tahun adalah 6,1 kali dibandingkan dengan non DM.

Berdasarkan uraian di atas penulis tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan ekspresi gen SCUBE2 pada penderita DM tipe 2 antara lama menderita < 5 tahun dengan ≥ 5 tahun.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada perbedaan ekspresi SCUBE2 antara penderita DM tipe 2 yang menderita < 5 tahun dengan ≥ 5 tahun.
2. Apakah ada perbedaan ekspresi SCUBE2 antara penderita DM tipe 2 yang menderita < 5 tahun dengan yang non DM
3. Apakah ada perbedaan ekspresi SCUBE2 antara penderita DM tipe 2 yang menderita ≥ 5 tahun dengan yang non DM

1.3 Tujuan Penelitian:

1. Mengetahui perbedaan ekspresi gen SCUBE2 antara penderita DM tipe 2 yang menderita < 5 tahun dengan ≥ 5 tahun.
2. Mengetahui perbedaan ekspresi gen SCUBE2 antara penderita DM tipe 2 yang menderita < 5 tahun dengan yang non DM.
3. Mengetahui perbedaan ekspresi gen SCUBE2 antara penderita DM tipe 2 yang menderita ≥ 5 tahun dengan yang non DM.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada perkembangan ilmu pengetahuan khususnya tentang ekspresi gen SCUBE- 2 pada Pasien DM Tipe 2.

1.4.2 Bidang Kesehatan

1. Klinisi mengetahui resiko penyakit vaskuler pada penderita DM tipe 2 dengan adanya ekspresi gen SCUBE2 pada penderita DM Tipe 2 antara lama menderita < 5 tahun dan ≥ 5 tahun.
2. Klinisi dapat dengan tepat mempertimbangkan prognosis penyakit DM Tipe 2 sehingga dapat mengambil tindakan medis yang tepat.

