

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) telah dikategorikan sebagai penyakit yang terjadi di seluruh dunia oleh *World Health Organization* (WHO) dengan jumlah pasien yang terus meningkat setiap tahunnya. *Global status report on Nutrition Care Division of World Health Organization* (WHO) tahun 2010 melaporkan bahwa 60% penyebab kematian semua umur di dunia adalah karena penyakit tidak menular. Diabetes melitus menduduki peringkat ke-6 sebagai penyebab kematian. Sekitar 1,3 juta orang meninggal akibat diabetes dan 4% meninggal sebelum usia 70 tahun. Pada tahun 2030 diperkirakan DM menempati urutan ke-7 penyebab kematian dunia, sedangkan di Indonesia diperkirakan pada tahun tersebut akan memiliki penyandang DM sebanyak 21,3 juta jiwa (Kementerian Kesehatan RI 2013a).

Estimasi *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2013 terdapat 382 juta orang yang hidup dengan diabetes di dunia, diperkirakan 175 juta di antaranya belum terdiagnosis, sehingga terancam berkembang progresif menjadi komplikasi tanpa disadari dan tanpa pencegahan. Pada tahun 2035 jumlah penderita diabetes di dunia diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang (Kementerian Kesehatan RI 2014).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menyebutkan 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 wawancara sebesar 1,3% dan berdasarkan diagnosis serta gejala sebesar 1,8% (Kementerian Kesehatan 2013b).

Diabetes melitus merupakan faktor risiko kejadian aterogenik. Peningkatan insidensi DM akan diikuti oleh meningkatnya kemungkinan terjadinya komplikasi kronik DM berupa obstruksi mikrovaskular, sehingga dapat menimbulkan retinopati, nefropati, ataupun komplikasi makrovaskular seperti penyakit jantung koroner (PJK) dan juga pembuluh darah tungkai (Waspadji 2009).

Aterogenesis ditandai dengan *remodelling* arteri serta menimbulkan akumulasi komponen lemak (plak) di subendotel, dan selama puluhan tahun merupakan penyakit progresif pada dinding pembuluh darah, yang menyebabkan diameter lumen mengecil hingga pada suatu kondisi dimana beberapa platelet aktif cukup untuk menutup pembuluh darah. Perkembangan lesi aterogenesis ini meliputi proses inflamasi yang kompleks. Tahap awal perkembangan plak dikenal dengan disfungsi endotel. Faktor risiko tertentu seperti hiperglikemia dan interaksi langsung dari jaringan lemak-sitokin yang berasal dari peradangan, seperti TNF- α dan IL-6, akan mengaktifkan sel endotel. Faktor-faktor inflamasi akan

memasuki dinding pembuluh darah dan menimbulkan respon inflamasi di dinding pembuluh darah melalui aktivasi dan interaksi dengan molekul seperti LPL teroksidasi, tahap ini dikenal dengan pembentukan *fatty streak*, dimana otot polos vaskuler berproliferasi dan bermigrasi dari medial ke dalam lesi, yang menyebabkan progresivitas lesi. Tahap berikutnya dikenal dengan pembentukan inti lipid nekrotik, melalui apoptosis dan kematian sel, dan peningkatan aktivitas proteolitik dan akumulasi lipid. Plak yang bersifat stabil ini dapat berubah menjadi tidak stabil, yang ditandai dengan inti lipid nekrotik yang besar, infiltrasi sel inflamasi, dan kapsul fibrous yang tipis dan rapuh (Hess, Marx, & Lehrke 2012).

Penelitian yang mengaitkan vitamin D dengan DM pada akhir-akhir ini cukup banyak. Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa risiko DM tipe 2 meningkat pada orang dengan kadar vitamin D serum yang rendah, dan orang yang baru didiagnosis DM tipe 2 memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah daripada orang tanpa diabetes (Khan *et al.* 2013, Song *et al.* 2013).

Vitamin D diketahui berperan penting dalam gangguan metabolisme glukosa maupun insulin. Reseptor vitamin D (VDR) terdapat pada hampir semua jaringan, termasuk sel β pankreas. Sebagian besar jaringan tersebut, termasuk sel β pankreas juga memiliki enzim 1- α -hidroksilase. Hal ini sesuai dengan banyaknya peranan vitamin D termasuk regulasi sintesis dan sekresi insulin, modulasi respon inflamasi, maturasi sel, dan diferensiasi sel (Danescu, Levy, & Levy 2009).

Bentuk aktif vitamin D— $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ —dapat diproduksi di sel endotel. Data yang menjelaskan keuntungan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sebagai mediator inflamasi melalui modulasi makrofag/ monosit dan sel limfosit T dan B cukup banyak (Lai & Fang 2013).

Inflamasi menjadi kunci utama mekanisme aterosklerosis, yang melalui proses pembentukan sel busa, akhirnya menyebabkan terbentuknya lesi aterosklerosis pada dinding pembuluh darah. Pada proses tersebut dilepaskan berbagai sitokin seperti IL-1, IL-4, IL-6, interferon- γ , dan TNF- α , yang berkontribusi terhadap proliferasi otot polos dan pembentukan plak (Levin & Li 2005).

Vitamin D berfungsi sebagai imunoregulator yang dimediasi oleh reseptor vitamin D yang terdapat pada sel-sel imun. Palomer dkk (2008) menyatakan bahwa vitamin D memiliki efek *downregulation* terhadap produksi beberapa sitokin: IL-2, IL-6, dan IL-12, interferon- γ , TNF- α dan TNF- β , yang terekspresi ketika adanya disfungsi endotel. Dengan demikian, vitamin D dapat menghambat berbagai aspek respon inflamasi yang dapat mengacu pada pembentukan plak aterosklerosis (Palomer *et al.* 2008, Timms *et al.* 2002).

Suatu gen baru yang menghasilkan protein di permukaan sel, *signal peptide-CUB_EGF domain containing protein* (SCUBE) telah ditemukan di vaskuler endotelial dan organ-organ yang kaya akan sirkulasi (Wu *et al.* 2004). Tiga isoform SCUBE yang sudah diketahui, yaitu SCUBE1, SCUBE2, dan SCUBE3, yang diekspresikan pada berbagai sel dan jaringan manusia, tikus, dan *zebrafish* (Ali *et al.* 2013).

Signal peptide-CUB_EGF domain containing protein 1 (SCUBE1) pertama kali diidentifikasi pada sel endotel manusia dan diekspresikan dalam platelet dan lesi pembuluh darah aterosklerosis. Hanya saja, fungsi biologis SCUBE1 pada aterosklerosis atau pembentukan trombus masih belum jelas. SCUBE2, protein yang terkait erat dengan SCUBE 1, juga diekspresikan pada endotel pembuluh darah. Selain itu, SCUBE2 diekspresikan pada tipe sel dan jaringan yang lebih luas, seperti neuroektoderm embrionik, jantung, paru-paru, testis, sel mesangial ginjal, dan sel fibroblast; sedangkan SCUBE3 diekspresikan pada tulang, osteoblast, dan sel vaskular (Tsai *et al.* 2009).

Penelitian mengenai ekspresi SCUBE2 pada penderita DM hingga saat ini belum ada. Ekspresi SCUBE2 pada spektrum yang lebih luas memungkinkan bahwa protein ini juga ditemukan pada penderita DM. Penelitian Ali dkk (2013) menemukan SCUBE2 diekspresikan pada arteri koroner manusia dengan *diffuse intimal thickening* (DIT) dan lesi lanjut dari plak aterosklerotik, dan seperti yang diketahui, aterosklerotik merupakan progresivitas penyakit DM. Yang dkk (2002) mendapatkan bahwasanya ekspresi SCUBE2 diatur oleh IL-1 β dan TNF- α , dan seperti yang diketahui, vitamin D memiliki efek *downregulation* terhadap sitokin tersebut (Ali *et al.* 2013, Palomer *et al.* 2008, Yang *et al.* 2002). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui ekspresi SCUBE2 yang muncul ketika terjadi disfungsi endotel, dan hubungannya dengan kadar vitamin D pada penderita DM tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan kadar vitamin D antara penderita DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol.
2. Apakah ada perbedaan ekspresi gen SCUBE2 antara penderita DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol.
3. Apakah ada hubungan kadar vitamin D dengan ekspresi gen SCUBE2 pada penderita DM tipe 2.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan kadar vitamin D dengan ekspresi gen SCUBE2 pada penderita DM tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar vitamin D antara penderita DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi gen SCUBE2 antara penderita DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol.
3. Menganalisis hubungan kadar vitamin D dengan ekspresi gen SCUBE2 pada penderita DM tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang hubungan vitamin D dengan ekspresi gen SCUBE2 pada penderita DM tipe 2.

1.4.2 Manfaat untuk Terapan

Memberikan landasan ilmiah bagi para klinisi dalam menentukan prognosis dan pilihan terapi untuk pasien.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang efek vitamin D bagi pengobatan penyakit DM tipe 2.

