

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan global pada saat ini. Prevalensi global diabetes pada orang dewasa diperkirakan meningkat dari 6,4 % pada tahun 2010 menjadi 7.7 % pada tahun 2030 (Deshpande *et al.*, 2008 ; Ramachandran *et al.*, 2012). Internasional Diabetes Federation (IDF) memprediksi insiden diabetes akan meningkat dari 366 juta pada tahun 2011 menjadi 552 pada tahun 2030 nantinya. Peningkatan tajam insiden diabetes ini 70-80% terjadi di negara berkembang sedangkan di negara maju lebih kurang 20% (Reutens & Atkins 2011 ; Ramachandran *et al.*, 2012).

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan insidensi dan prevalensi diabetes melitus (DM) di berbagai penjuru dunia. Menurut *World Health Organisation* (WHO), Indonesia menempati urutan peringkat keempat jumlah pasien diabetes terbanyak di dunia setelah India China dan Amerika Serikat (AS) dan terdapat 8,4 juta pasien diabetes di Indonesia pada tahun 2000 dan akan meningkat menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 (Wild *et al.*, 2004). Lebih dari 90% pasien diabetes adalah diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) ((Deshpande *et al.*, 2008; Wild *et al.*, 2004).

Banyaknya perkiraan jumlah pasien yang menderita DM ini berhubungan dengan berkurangnya rentang umur harapan hidup, peningkatan komplikasi mikro dan makrovaskular, dan turunnya kualitas hidup (Wild *et al.*, 2004).

Prevalensi DM menurut *International Diabetes Federation* (IDF) peningkatannya mencapai 1,9 % , sehingga DM menjadi penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia sedangkan menurut WHO tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus di dunia adalah sebanyak 371 juta jiwa dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2008, menunjukkan prevalensi DM di Indonesia meningkat menjadi 57%. Tingginya prevalensi diabetes melitus disebabkan oleh faktor risiko yang tidak dapat berubah misalnya jenis kelamin, umur, dan faktor genetik dan faktor risiko yang dapat diubah, misalnya kebiasaan merokok, tingkat pendidikan, pekerjaan, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, Indeks Massa Tubuh, lingkar pinggang dan umur (Harding & Anne 2003.)

Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia akibat insensifitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka diabetes mellitus tipe 2 dianggap sebagai *non insulin dependent diabetes mellitus* (Wild *et al.*, 2004).

Penyebab kematian dan kesakitan utama pada penderita diabetes (baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2) adalah penyakit kardiovaskuler. Penyulit mikrovaskuler merupakan penyebab terjadinya retinopati, neuropati dan nefropati, sedangkan makroangiopati pada diabetes bermanifestasi sebagai aterosklerosis dini yang dapat mengenai organ-organ vital (jantung dan otak) (Waspadji 2011). Disfungsi endotel dapat terjadi baik pada penderita DM tipe 2 dan juga pada penderita DM tipe 1 terutama bila telah terjadi manifestasi klinis mikroalbuminuria. Disfungsi endotel juga dapat terjadi pada individu

dengan resistensi insulin (pasien obese) atau yang mempunyai risiko tinggi untuk menderita DM tipe 2 (toleransi glukosa terganggu) dan penderita diabetes gestasional.

Peningkatan komplikasi pada DM terjadi akibat gangguan pembuluh darah, baik makrovaskular maupun mikrovaskular (Waspadji 2011). Gangguan pada pembuluh darah diawali adanya peningkatan viskositas dari darah yang mengalir, sehingga meningkatkan tekanan yang diterima oleh endotel. Tekanan yang diterima oleh pembuluh darah ini diantaranya berasal dari gaya gesek akibat aliran darah (*shear stress*). Peningkatan kadar gula darah akan diikuti oleh peningkatan viskositas darah yang sebanding dengan *shear stress* yang ditimbulkan. Peningkatan viskositas darah berkontribusi pada peningkatan tekanan darah penderita diabetes yang diduga menjadi faktor yang berperan dalam awal mula proses kegagalan organ lain dalam komplikasi DM (Waspadji., 2011).

Endotel ataupun endothelium sangat berperan penting didalam menjaga keseimbangan dinamik antara faktor vasokonstriktif dengan faktor vasodilatatif, namun keadaan berbeda ketika terjadi cedera endotel atau disfungsi endotel pada kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif diyakini memiliki peran penting dalam patofisiologi terjadinya hipertensi, sindroma metabolik, diabetes maupun aterosklerosis. Stres oksidatif dapat menyebabkan disfungsi endotel dan hipertensi, melalui perangsangan inaktivasi *Nitric oxide* (NO) yang dimediasi oleh *Reactive oxygen species* (ROS). *Nitric oxide* merupakan senyawa *endothelium derived relaxing factor* yang berperan penting dalam pengaturan homeostasis vascular (Barton 2010).

Vasodilator yang dihasilkan oleh endotel diantaranya adalah NO, *endothelium-derived hyperpolarizing faktor*, dan prostasiklin. Vasokonstriktor diantaranya adalah *cyclooxygenase-derived contracting factors*, endotelin, dan angiotensin II (Creager, MA

& Luscher, TF 2003). Kenaikan kadar endotelin-1 pada sirkulasi darah pasien DM diduga memiliki peran penting dalam patofisiologi hipertensi pada pasien DM (Singh *et al.*, 2011).

Kadar endotelin-1 lebih tinggi pada pasien DM dibandingkan dengan individu sehat, dan lebih tinggi pada pasien DM dengan hipertensi dan nefropati dibandingkan pasien DM tanpa komplikasi (Singh *et al.*, 2011). Peningkatan kadar endotelin-1 dalam sirkulasi bisa disebabkan karena adanya penurunan jumlah reseptor endotelin-B yang berfungsi dalam bersihan zat tersebut (Barton 2010). Endotelin-1 yang utama dihasilkan oleh sel endotel pembuluh darah dapat menimbulkan konstriksi pada otot polos pembuluh darah sehingga mengecilkan diameter pembuluh darah dan berakibat pada kenaikan tekanan darah (Barton 2010).

Suatu gen baru yang menghasilkan protein di permukaan sel, *signal peptide-CUB_EGF domain containing protein* (SCUBE) 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).

Gen SCUBE1 dan SCUBE2 sudah diidentifikasi terdapat dalam berbagai organ dan endotel vaskuler (Yang *et al.*, 2002). Gen SCUBE1 diketahui terekspresi pada platelet dan berperan sebagai molekul adesif antar sel (Tu CF *et al.*, 2006 ; Tu CF *et al.*, 2008).

Pada penelitian lanjut, diketahui bahwa konsentrasi plasma SCUBE1 meningkat pada pasien *Acute Coronary Syndrome* (ACS) dan *Acute Ischemic Stroke* (AIS) tetapi tidak pada pasien kronik *Coronary Artery Disease* (CAD) (Dai *et al.*, 2002). Sementara itu, gen SCUBE3 terekspresi dominan pada osteoblas, sel endotel, dan sel otot polos vaskuler

(Wu *et al* 2004). Pada mencit transgenic SCUBE3 ditemukan terjadinya peningkatan ekspresi gen ini bersamaan dengan peningkatan *transforming growth factor* (TGF)- β dan secara progresif menyebabkan hipertrofi jantung pada hewan coba tersebut, yang mengimplikasikan keterlibatan gen SCUBE3 pada penyakit kardiovaskuler (Yang *et al* 2007).

Gen SCUBE2, selain berperan penting pada proses embriogenesis, gen ini juga menunjukkan keterlibatannya pada kanker payudara. Peningkatan ekspresi SCUBE2 diketahui terkait dengan rekurensi payudara (Xavier & Cobourne 2011). Penelitian mengenai keterlibatan gen SCUBE2 pada penyakit kardiovaskuler masih terbatas hingga saat ini. Pada penelitian gen SCUBE2, memperlihatkan bahwa gen ini terekspresikan tinggi pada mencit setelah 2 minggu mengalami ligasi arteri karotis parsial sebagai *human model* penebalan tunika intima. Peningkatan ekspresi gen ini juga terlihat signifikan pada mencit *Low Density Lipoprotein Reseptor knock out* (LDLr^{-/-}) setelah 8 minggu diberi diet tinggi lemak sebagai hewan model aterosklerosis (Ali *et al.*, 2013).

Observasi lebih lanjut dengan imunohistokimia dan imunofluoresens, terlihat ekspresi SCUBE2 ini pada *serial section* arteri koroner manusia mulai dari penebalan tunika intima hingga pembentukan plak aterosklerosis lanjut dimana ditemukan adanya sel busa (*foam cell*) dan *necrotic core*. Pada tahap penebalan tunika intima, SCUBE2 terekspresi pada sel-sel otot polos pembuluh darah (Ali *et al* 2013). Pada plak aterosklerosis lanjut, SCUBE2 terekspresi bersama dengan sel-sel otot polos pembuluh darah dan makrofag, serta sel busa (Ali *et al* 2013).

Penelitian mengenai ekspresi SCUBE pada penderita DM hingga saat ini belum ada. Ekspresi SCUBE2 pada spektrum yang lebih luas memungkinkan bahwa protein ini juga ditemukan pada penderita DM, sebagaimana DM diketahui paling banyak menyebabkan morbiditas dan mortalitas terutama komplikasinya kepada penyakit kardiovaskuler, dimana pada penyakit kardiovaskuler ini diawali dengan adanya disfungsi endotel baik akibat *shear stress* maupun *oxydative stress*. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui ekspresi gen SCUBE2 yang muncul ketika terjadi disfungsi endotel, dan hubungannya dengan ekspresi endotelin-1 pada penderita DM tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Apakah ada ekspresi Endothelin-1 penderita diabetes melitus tipe 2 ?
2. Apakah ada ekspresi SCUBE2 penderita diabetes melitus tipe 2 ?
3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi Endothelin-1 dengan ekspresi SCUBE-2 pada penderita diabetes melitus tipe 2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ekspresi Endothelin-1 dengan ekspresi gen SCUBE-2 pada penderita diabetes melitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi Endothelin-1 penderita diabetes melitus tipe 2.
2. Mengetahui ekspresi gen SCUBE2 penderita diabetes melitus tipe 2.

3. Mengetahui hubungan ekspresi Endotelin-1 dengan ekspresi gen SCUBE2 pada penderita diabetes melitus tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi bagi perkembangan ilmu pengetahuan tentang hubungan endotelin-1 dan ekspresi SCUBE2 pada penderita diabetes melitus tipe 2.

1.4.2 Manfaat untuk Terapan

Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh para klinisi dalam penatalaksanaan pengobatan Diabetes Mellitus tipe 2 di masa mendatang.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat bermanfaat dalam meningkatkan pengetahuan dan memberikan informasi kepada masyarakat tentang hubungan ekspresi endotelin-1 dengan ekspresi gen SCUBE2 pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2.

