

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperglikemia merupakan masalah pada bidang kedokteran karena banyak menimbulkan komplikasi. Hiperglikemia merupakan suatu kondisi yang sering terjadi pada saat ini di masyarakat akibat perubahan perilaku masyarakat yang mengonsumsi karbohidrat berlebihan. Banyak faktor penyebab hiperglikemia, diantaranya adalah resistensi insulin, defek genetik yang mempengaruhi kerja insulin, penyakit yang mengenai pankreas, *endocrinopathy*, serta intoksitas obat.

Seseorang disebut menderita hiperglikemia apabila kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl. Hal yang sama untuk kondisi euglikemia pada hewan coba, bila Gula darah dibawah 126, dan kondisi hiperglikemia bila lebih dari itu, (Kerstin, 2006). Hiperglikemia merupakan titik sentral yang memegang peran kunci dalam menimbulkan dampak sistemik pada seluruh tubuh seperti antara lain mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Proses kerusakan jaringan berawal dari kelainan pembuluh darah baik mikro maupun makrovaskuler yang akhirnya memicu aterosclerosis, (.et al., 2005).

Hiperglikemia akan menyebabkan disfungsi endotel yang disebabkan peningkatan produksi radikal bebas oleh mitokondria. Peningkatan radikal bebas ini merusak DNA yang kemudian mengaktivasi enzim *Poly (ADP-ribose) polymerase* (PARP). Aktivasi PARP akan menghambat *Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase* (GAPDH), suatu enzim yang berperan pada glikolisis. Akibatnya, proses glikolisis mengalami gangguan

dan mencari jalan hulu (*upstream pathway*) berupa *polyol pathway*, *hexosamine pathway*, aktivasi protein kinase C (PKC), *advanced glycosylation end products* (AGES), (Brownlee *et al*, 2005).

Akibat gangguan, glikolisis menempuh keempat jalur yang tidak normal, ini akan menimbulkan peningkatan radikal bebas, peningkatan ekspresi *type 1 plasminogen activator inhibitor* (PAI-1) dan *transforming growth factor* (TGF-3) yang berdampak buruk pada pembuluh darah, (Monier *et al.*, 2006). Di samping itu, pengaktifan keempat jalur ini juga akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah terhadap albumin, peningkatan ekspresi *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), dan juga *vasculer adhesive molecule 1* (VCAM-1) yang merupakan molekul yang mengawali aterogenesis, (Goldin *et al.*, 2006). Peningkatan keempat jalur ini juga akan meningkatkan *diacylglycerol* (DAG) yang akan meningkatkan berbagai ekspresi gen yang berfungsi mengatur berbagai fungsi pembuluh darah dan permeabilitas endotel, (Brownlee *et al.*, 2005).

Peningkatan radikal bebas yang berlebihan akan meng-inaktifkan *nitric oxide* (NO). Disamping itu, inaktivasi NO juga disebabkan karena gangguan regulasi e NOS, suatu enzim yang mengkatalisatori reaksi asam amino l-arginin menjadi sitrulin dan senyawa NO yang merupakan *endothelium dependent vasodilator*. Berkurangnya NO dan aktivasi PKC akan menyebabkan peningkatan sintesis *endothelium-1* (ET-1) yang memicu vasokonstriksi pembuluh darah dan agregasi trombosit sehingga mempercepat proses aterosklerosis, (Park, *et al.*, 2009).

Hiperglikemia kronis juga menyebabkan perubahan faktor koagulasi serta meningkatkan agregasi trombosit dan mempercepat terjadinya disfungsi endotel. Pada

kondisi ini tonus vaskuler akan menurun sehingga perfusi menurun dan terjadi hipoksia yang mengakibatkan terjadinya tekanan oksigen menjadi rendah. Keadaan ini dinamakan hipoksia. Pada keadaan hipoksia, tubuh akan memberikan respon. Respon utama pada keadaan ini adalah induksi dari *hypoxia inducible factor-1* (HIF-1), yaitu faktor transkripsi yang penting untuk respon adaptif sel terhadap hipoksia, (Fukuda, *et al.*, 2007).

Pada keadaan hiperglikemia akut menyebabkan tekanan oksigen jaringan rendah sehingga akan menginduksi peningkatan ekspresi HIF-1. Ini dibuktikan dengan penelitian Ambrose yang mendapatkan terjadinya peningkatan HIF-1 pada sel yang mengalami hipoksia dan pemberian HIF-1 eksternal dapat memberikan efek proteksi terhadap sel yang mengalami hipoksia. Penelitian Catrina juga menunjukkan terjadi induksi HIF-1 pada sel fibroblas dermal primer yang diinduksi dengan glukosa tinggi. juga mendapatkan ekspresi HIF-1 pada jantung tikus yang mengalami hipoksia dan hiperglikemi, (Catrina *et al.*, Hafstad *et al.*, 2007).

Peningkatan ekspresi HIF-1 akan merangsang pelepasan gen target seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Beredarnya VEGF dalam darah akan berikatan dengan VEGF reseptor (VEGFR) pada endotel sehingga menyebabkan angiogenesis. Fan dalam penelitiannya mendapatkan adanya hubungan lurus antara peningkatan HIF-1 dengan ekspresi VEGF, (Fan *et al.*, 2009). Penelitian lain menyatakan bahwa VEGF meningkat oleh hipoksia akut secara invitro. Namun, data secara invivo mengenai regulasi VEGF pada penyakit hipoksia kronis masih menjadi pertanyaan, (Oltman *et al.*, 2006).

Proses retinopati proliferaatif terjadi angiogenesis, tetapi pada penyakit arteri koroner ataupun ulkus kaki diabetik justru terjadi penurunan angiogenesis. Gangguan molekuler ini bisa terjadi di dalam situasi baik pada level reseptor maupun pada sistem sinyal transduksi, (Iliodromitis *et al.*, 2007).

Peningkatan radikal bebas akan menyebabkan membran luar mitokondria terbuka. Akibatnya sitokrom C akan keluar dan memicu pelepasan Caspase-9 yang nantinya akan mengaktifkan Caspase-3 yang bertanggung jawab menghancurkan sel dari dalam. Di samping itu, akibat *reactive oxygen species* (ROS) yang meningkat maka terjadi peningkatan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) yang akan memicu apoptosis melalui jalur mitokondria, (Srinivasan, S *et al.*, 2000). Penelitian lain melihat bila sel mioblas jantung terpajan dengan kadar glukosa tinggi maka akan terjadi apoptosis yang terikat dengan aktivasi (Caspase-3, Gonzales.*et al.*,2012).

Insulin merupakan hormon anabolik yang berfungsi menjaga stabilitas kadar glukosa darah. Banyak penelitian membuktikan manfaat positif dari pemberian insulin pada hiperglikemia. Penelitian pada jaringan miokard yang mengalami iskemia menunjukkan bahwa terjadi penurunan produksi ATP. Pemberian glukosa-insulin-kalium (GIK) pada tikus percobaan dapat menyebabkan deplesi ATP. Pemberian GIK juga dapat memperbaiki perfusi mitokondria. Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa pemberian *insulin-like growth factor* (IGF-1) secara efektif melindungi miokard dari cedera perfusi dan kematian setelah infark miokard akut, (Cave.*et al.*,2001). Penelitian eksperimental laboratorium dan klinis menunjukkan bahwa pemberian insulin selama reperfusi bersifat kardioprotektif, tetapi mekanisme yang mendasari efek ini masih belum diketahui. Dalam penelitian Yu melihat adanya kemampuan insulin untuk melindungi

kardiomyosit dari proses apoptosis akibat hipoksia / reoksigenasi cedera menggunakan jalur sphingosine kinase, (Yu.*et al.*,2013).

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, maka peneliti juga ingin menganalisis pengaruh insulin terhadap ekspresi HIF-1, VEGF, dan Caspase-3 pada tikus coba hiperglikemia akut yang mengalami hipoksia.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah ada pengaruh pemberian insulin terhadap HIF-1 pada miosit tikus coba dengan hiperglikemia akut yang mengalami hipoksia?
2. Apakah ada pengaruh pemberian insulin terhadap VEGF β pada miosit tikus coba dengan hiperglikemia akut yang mengalami hipoksia?
3. Apakah ada pengaruh pemberian insulin terhadap Caspase-3 pada miosit tikus coba dengan hiperglikemia akut yang mengalami hipoksia?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh insulin terhadap ekspresi HIF-1, VEGF- β dan Caspase-3 miosit pada tikus coba dengan hiperglikemia akut yang mengalami hipoksia.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian insulin terhadap kadar HIF-1 pada miosit tikus coba dengan hiperglikemia akut yang mengalami hipoksia.
2. Menganalisis pengaruh pemberian insulin terhadap kadar VEGF- β pada miosit tikus coba dengan hiperglikemia akut yang mengalami hipoksia.
3. Menganalisis pengaruh pemberian insulin terhadap Caspase-3 pada miosit tikus coba dengan hiperglikemia akut yang mengalami hipoksia.



1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini ingin mengetahui mengenai peranan insulin dalam menghambat apoptosis miosit melalui jalur HIF-1, VEGF- β dan Caspase-3 yang terjadi pada keadaan hiperglikemia akut dan hipoksia.

1.4.2. Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan klinisi dapat mempertimbangkan manfaat pemberian insulin untuk mencegah apoptosis sehingga perluasan ukuran hipoksia/nekrosis jantung lebih lanjut dapat dicegah pada keadaan hiperglikimia akut.

