

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Indonesia saat ini sedang menghadapi permasalahan kesehatan yang serius, ditandai dengan beban ganda penyakit yang dihadapi yakni penyakit menular dan penyakit tidak menular. Permasalahan ini disebabkan karena adanya perubahan pola penyakit yang dipengaruhi karena perubahan lingkungan, perilaku masyarakat, teknologi, ekonomi dan sosial budaya (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2019).

Menurut *World Health Organization* (2022) sekitar 74% penyebab kematian di dunia disebabkan karena penyakit tidak menular (PTM) yang membunuh 41 juta jiwa per tahun. Penyakit tidak menular diantaranya yaitu kardiovaskular, penyakit kanker, penyakit pernafasan kronis, serta penyakit diabetes melitus. Diabetes Melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Penyebab utama kematian pada DM tipe 2 ialah penyakit jantung koroner atau PJK ( $\pm$  80%). Angka kematian akibat PJK di penderita DM tipe 2 dapat meningkat 2 sampai 4 kali lebih banyak dibandingkan dengan yang non-Diabetes karena lesi *aterosklerosis*. Salah satu faktor dari PJK pada DM tipe 2 yaitu Dislipidemia. Diabetes melitus ditandai dengan adanya peningkatan kadar gula darah di atas normal (Perkeni, 2021).

Dislipidemia adalah terganggunya metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan berupa peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida (TG), *low density lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL). Gambaran *dislipidemia* pada DM tipe 2 yang paling sering ditemukan adalah peningkatan kadar TG dan penurunan kadar HDL. Walaupun kadar LDL tidak selalu meningkat, tetapi partikel LDL akan mengalami penyesuaian perubahan (modifikasi) menjadi bentuk kecil dan padat yang bersifat atherogenik. *Hipertrigliserida* disebabkan oleh DM, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik, infark miokard, dan kehamilan dan akromegali (PERKI, 2013).

Tipe penyakit diabetes melitus terbagi menjadi 2 yaitu DM Tipe 1 dan DM Tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis yang paling sering diderita pasien diabetes melitus dibandingkan dengan tipe lainnya, lebih dari 90% kasus diabetes melitus adalah penderita DM Tipe 2. Banyak kasus diabetes melitus diderita pada kelompok usia produktif, hal ini dipengaruhi karena gaya hidup dan pola konsumsi yang tidak sehat yang berakibat dapat

menghambat produktivitas dari penderita diabetes melitus itu sendiri. Usia produktif adalah usia dimana individu dapat bekerja dan membiyai kehidupannya sendiri yang mencakup rentang usia 15-64 tahun (Delfina, 2021).

Berdasarkan data statistik dari Organisasi *Internasional Diabetes Federation* (IDF) (2021) memperkirakan 537 juta kasus diabetes melitus di dunia yang diderita oleh orang produktif dengan rentang usia 20-79 tahun atau setara dengan angka prevalensi sebesar 10,5%. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat, pada tahun 2030 diperkirakan mencapai 643 juta dan 783 juta pada tahun 2045.

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) (2021), angka kejadian diabetes melitus di Indonesia mengalami peningkatan, yaitu menempati peringkat kelima dengan jumlah penyandang diabetes melitus usia 20-79 tahun sekitar 19,5 juta orang setelah Negara Cina, India, Pakistan dan Amerika Serikat. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (2018), prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 2% pada usia  $\geq 15$  tahun. Angka ini menunjukkan adanya peningkatan dari laporan Riskesdas tahun 2013 hanya sebesar 1,5%.

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (2018) mengatakan bahwa penderita diabetes melitus di Provinsi Sumatera Barat mengalami peningkatan pada tahun 2018 dibandingkan dengan Riskesdas tahun 2013. Prevalensi diabetes melitus pada tahun 2018 pada usia  $\geq 15$  tahun sebesar 1,6% sedangkan prevalensi diabetes melitus tahun 2013 yaitu sebesar 1,3%. Menurut data Riskesdas Provinsi Sumatera Barat tahun 2018, Kota Padang menempati urutan ke 5 dari 19 Kabupaten/Kota dengan prevalensi penyandang diabetes melitus umur  $\geq 15$  tahun yaitu sebesar 2,47%. Berdasarkan Laporan Tahunan Dinas Kesehatan Kota Padang, diabetes melitus tipe 2 termasuk dalam 10 kunjungan kasus penyakit terbanyak di Kota Padang yaitu sekitar 11.148 orang pada tahun 2020.

Peningkatan angka prevalensi penyakit metabolik khususnya diabetes dan Dislipidemia secara statistik meningkat bersamaan sehingga muncul kecurigaan akan hubungan dari angka prevalensi tersebut. Hal ini didukung melalui penelitian epidemiologi maupun uji klinik yang menunjukkan adanya hubungan linier antara dislipidemia diabetik dengan angka kejadian dan angka penderita DM tipe 2. Salah satu penelitian di Indonesia juga menunjukkan bahwa dari 238 pasien diabetes melitus tipe 2, sebanyak 57,1% pasien yang mengalami peningkatan kolestrol total. diikuti dengan gangguan LDL 47,1%, peningkatan trigliserida 37,4% dan 16,4% pasien mengalami penurunan jumlah HDL (Pradipta, *et al.*, 2020). Secara patofisiologi hubungan kedua penyakit metabolik ini bersifat timbal balik, dimana jika seseorang menderita *dislipidemia*, dapat memberikan

efek terhadap resistensi insulin yang juga dikemudian hari akan mengalami gangguan metabolisme glukosa sehingga terdiagnosis Diabetes Melitus tipe 2.

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).

*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).

Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) merupakan masalah kesehatan utama dengan morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia akibat komplikasi *vaskular* diabetes. Setelah DM T2, dislipidemia diketahui sebagai penyebab utama komplikasi *vaskular* yang menyebabkan *aterosklerosis* dan gangguan harapan hidup pada diabetes. Dengan demikian, penanda prediksi baru pada T2DM dapat membantu mencegah perkembangan penyakit meskipun terdapat kontrol metabolik. Sinyal peptida-CUB-EGF seperti mengandung protein 2 (SCUBE2), telah terdeteksi di endotel vaskular dan dipengaruhi oleh sitokin. Baru-baru ini, SCUBE2 dilaporkan meningkat pada arteri koroner manusia *aterosklerotik*, yang melibatkan sel otot polos pembuluh darah (VSMC) dan makrofag. *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein* (SCUBE) merupakan suatu protein permukaan sel yang diekspresikan. SCUBE mempunyai tiga *isoform*, yaitu SCUBE1, SCUBE2, dan SCUBE3 (Tu *et al.*, 2006). Berdasarkan penelitian Ali *et al.* (2013) SCUBE 2 merupakan target molekul baru pada *aterosklerosis* dan mungkin berperan dalam progresivitas plak melalui transduksi sinyal Hh (*Hedgehog*). SCUBE 1 dan 3 sudah diidentifikasi terdapat dalam pembuluh darah berbagai organ dan secara selektif diekspresikan oleh sel endotel dan trombosit. SCUBE 3 sudah terdeteksi dalam miokard yang mungkin terlibat dalam integritas miosit dan pertumbuhan sel (Zhuang *et al.*, 2009). Akan tetapi, fungsi biologis SCUBE 1 pada *aterosklerosis* atau pembentukan trombus masih belum jelas (Ali *et al.*, 2013).

SCUBE 1 merupakan suatu protein permukaan sel yang termasuk keluarga gen SCUBE (Ulusoy *et al.*, 2012). SCUBE 1 diekspresikan oleh trombosit dan sel *endotelial* pembuluh darah (Tu *et al.*, 2008). Akan tetapi, penelitian Tu *et al.* (2006) menyatakan bahwa kemungkinan trombosit merupakan sumber utama yang mengekspresikan SCUBE 1 pada sistem vaskular. SCUBE 1 tersimpan di dalam  $\alpha$ -granul saat trombosit dalam keadaan tidak aktif, kemudian akan berpindah ke permukaan trombosit seiring aktivasi trombosit oleh trombin saat terjadinya trauma. SCUBE 1 berperan dalam memediasi interaksi *platelet-matriks* dan *aglutinasi* platelet yang diinduksi *ristocetin*. Oleh karena itu, SCUBE 1 dapat dihubungkan dengan adanya trombus dan plak pada *aterosklerosis* dimana sebagai contoh, penelitian terbaru mengatakan bahwa ekspresi SCUBE 1 meningkat pada pasien sindrom koroner akut dan stroke *aterotrombosis* pembuluh darah besar akut (Dai *et al.*, 2008).

Berdasarkan hal di atas, trombosit merupakan pemeran utama dalam terjadinya penebalan tunika intima (Fingerle *et al.*, 1989). PDGF-B dan SCUBE 1 sama-sama terdapat di dalam granul trombosit. Saat terjadi trauma, trombosit akan merespon dengan mengeluarkan faktor pertumbuhan, salah satunya PDGF-B yang nantinya merangsang pertumbuhan sel otot polos. Selain itu, kemungkinan juga terdapat ekspresi SCUBE 1 pada saat bersamaan akibat teraktivasinya trombosit. SCUBE 1 sudah ditemukan pada tahap *aterosklerosis* sehingga bisa dijadikan sebagai marker adanya *aterosklerosis*. Akan tetapi, hingga saat ini pada tahap DIT belum ada marker yang dapat digunakan walaupun diketahui sudah adanya PDGF-B pada tahap DIT.

Dai *et al.* (2008) melaporkan bahwa konsentrasi Plasma SCUBE 1 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- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , 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- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6 antara penderita DM tipe 2 dengan non DM, terjadi peningkatan kadar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6 pada penderita DM tipe 2.

Peningkatan *sitokin proinflamasi* merupakan faktor penting dalam patogenesis penyakit DM tipe 2 dan akan berpengaruh dalam peningkatan resiko perkembangan penyakit DM tipe 2 (Spranger *et al.*, 2003). SCUBE 2 diketahui terekspresi setelah adanya stimulasi dari TNF- $\alpha$  dan IL-1  $\beta$  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 dan Cobourne, 2011).

Sinyal peptida dan domain EGF yang mengandung protein 2 (SCUBE 2) adalah protein yang disekresikan dan anggota keluarga kedua dari protein berlabuh membran yang terdiri dari 9 salinan pengulangan seperti EGF, wilayah pengatur jarak, 3 wilayah kaya sistein, dan 1 domain CUB di ujung karboksil. SCUBE2 diekspresikan dalam endotel vaskular yang diketahui menjaga proses patofisiologi angiogenesis, peradangan dan penyakit pembuluh darah (Yang *et al.*, 2002). Dalam pembuluh darah, SCUBE2 terdeteksi pada sel endotel, sel otot polos pembuluh darah, dan makrofag turunan monosit. Gen ini juga menunjukkan respons terhadap rangsangan pro-inflamasi seperti interleukin-1B (IL-1B) dan faktor nekrosis tumor (TNF) -A. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa SCUBE2 terdeteksi pada penebalan intima difus (DIT) dan plak aterosklerotik lanjut pada arteri koroner manusia. *Imunohistokimia* dari potongan serial arteri koroner manusia mengkonfirmasi bahwa SCUBE2 didistribusikan dalam sel otot polos pembuluh darah pada DIT dan terkolokasi kuat dengan makrofag pada lesi plak (Ali *et al.*, 2013).

Selain itu, peningkatan regulasi SCUBE2 menginduksi sinyal faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) 2 dengan mengikat reseptor VEGF (VEGFR) 2 dan selanjutnya menginduksi *angiogenesis* (Lin *et al.*, 2013). Banyak penelitian menunjukkan ekspresi SCUBE2 dalam sel endotel mungkin memainkan peran penting dalam perubahan fungsional pembuluh darah. Berdasarkan beberapa bukti tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi ekspresi SCUBE2 pada diabetes mellitus tipe-2. *Hiperglikemia* pada DM2 diduga terlibat dalam disfungsi sel endotel yang mendahului kerusakan pembuluh darah yang menyebabkan komplikasi pembuluh darah yang semakin parah pada DM2. Selain *hiperglikemia*, DM2 juga mengubah profil lipid normal menjadi *dislipidemia*, dimana *hiperglikemia* dan *dislipidemia* menyebabkan komplikasi *makrovaskuler* dan *mikrovaskuler* pada DM2.

Berdasarkan uraian di atas penulis akan melakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana Perbedaan Ekspresi Gen SCUBE1 dan SCUBE2 pada penderita DM tipe 2 dengan Dislipidemia.