

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik kronis multifaktorial yang ditandai dengan hiperglikemia postprandial yang menyebabkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular dalam jangka panjang. Komplikasi mikrovaskular yang paling sering terjadi adalah diabetes nefropati (DN) dan diabetes retinopati (DR).¹ Diabetes nefropati merupakan salah satu pemicu peningkatan resiko kematian, baik dengan atau tanpa komplikasi lainnya.²

Pada pasien diabetes, sel endotel akan menurunkan regulasi transpor glukosa sebagai respon terhadap glukosa darah yang tinggi yang menyebabkan penghasilan glukosa intraseluler yang berlebihan, yang dapat memicu terjadinya generasi mediator patogen yang berkontribusi pada perkembangan komplikasi diabetes, yaitu Diabetes Nefropati.³ Kejadian terjadinya kegagalan pengendalian gula darah pasien DMT2 yang menunjukkan kejadian hiperglikemia pada akhirnya menunjukkan kerusakan pada ginjal. Kadar glukosa menjadi beban yang tinggi mengakibatkan konsentrasi dari natrium klorida dan reabsorpsi glukosa menunjukkan peningkatan di tubulus proksimal dan berakibat terjadinya pengurangan konsentrasi natrium klorida di tubulus distal dan makula densa. Hal ini menyebabkan terjadinya dilatasi serta vasokonstriksi arteriol aferen.^{4,5}

Dalam berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa kendali faktor lingkungan seperti gaya hidup, tekanan darah dan kadar glukosa plasma tidak selalu dapat mencegah kejadian DN. Keadaan hiperglikemia dengan kontrol yang baik dan sebaliknya tidak selamanya menjadi salah satu faktor risiko terjadinya kejadian DN. Hal tersebut dikaitkan dengan pengaruh faktor genetik terhadap kejadian DN.

Dalam sebuah studi meta-analisis oleh Moyart AL telah mengidentifikasi 24 varian genetik dalam 16 gen yang memiliki hubungan dengan diabetes nefropati yang diantaranya adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).⁶

VEGF diekspresikan terutama oleh podosit glomerulus. Kelebihan protein VEGF dapat mengikat reseptor spesifik pada sel endotel kapiler glomerulus, menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerulus dan ultrafiltrasi. Kelebihan produksi VEGF, mengganggu *cross-talk* antara podosit dan sel endotel dan memperburuk kerusakan endotel yang ada.^{7,8} Kelebihan produksi VEGF ini dapat menyebabkan lebih banyak kehilangan podosit pada tahap akhir yang menyebabkan glomerulosklerosis, atrofi tubular dan peningkatan proteinuria lebih lanjut yang dikenal sebagai DN.

VEGF-A merupakan salah satu varian VEGF yang paling sering dikaitkan dengan kejadian DN. Kelebihan podosit VEGF-A yang diinduksi hiperglikemia kronis dan oksida nitrat endotel yang rendah akan mendorong perkembangan kejadian DN.⁹

Varian genetik VEGF-A SNP (rs699947) menyebabkan Kadar protein VEGF pada penderita DM dengan komplikasi akan cenderung menurun karena fibroblas diabetik tidak dapat meningkatkan produksi VEGF pada kadar normal sebagai respon terhadap kondisi hipoksia. Hal ini menyebabkan proses fisiologis yang akhirnya memberikan keadaan kadar VEGF meningkat untuk menyesuaikan kebutuhan yang ada. Hipoksia jangka panjang yang mempengaruhi isoform pro-angiogenik VEGF A 164 dan isoform dis-angiogenik 120 dan 188 mengakibatkan kerusakan struktur pembuluh darah ginjal yang mengarah pada situasi patologis pada sel epitel tubular yang merujuk pada kejadian DN.¹⁰

Dalam sebuah studi menyatakan bahwa VEGF-A SNP (rs699947) dengan frekuensi alel A memiliki risiko lebih tinggi daripada alel C dalam menyebabkan kejadian DN.¹⁰ Sebuah studi di Cina menunjukkan efek perlindungan dari individu yang membawa alel C pada kejadian retinopati diabetik terkait dengan kadar albumin, HbA1c dan insulin. Dalam sebuah penelitian di China, ditemukan adanya hubungan antara variasi genetik VEGF-2578C/A (rs699947) dengan terjadinya komplikasi mikrovaskular.¹¹

Sebuah studi *cross-sectional* menyatakan bahwa hubungan varian genetik VEGF SNP (rs699947) berpengaruh dalam menyebabkan terjadinya komplikasi dari diabetes mellitus tipe 2 menuju komplikasi mikrovaskular.¹¹

Terdapat studi yang dilakukan pada populasi Cina, Jepang, Irlandia Eropa telah dilakukan penelitian hubungan antara penyakit yang berhubungan dengan kejadian DN dengan variasi genetik VEGF dan memiliki hasil bahwa didapatkan hubungan yang berarti terhadap variasi genetik tersebut.^{11,12,13}

Hal yang berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan pada populasi populasi Asia Timur, Amerika Serikat, Korea dan Turki tidak ditemukan hubungan yang pasti terhadap variasi genetik VEGF rs699947 dengan kejadian penyakit DN.^{14,15}

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti memiliki ketertarikan dalam melakukan penelitian yang berjudul **“Hubungan Polimorfisme Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Sebagai Faktor Risiko Kejadian Diabetes Nefropati Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Kegagalan Kendali Glukosa Darah”**.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana distribusi frekuensi *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor risiko kejadian diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah?
2. Bagaimana hubungan *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor risiko kejadian diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui hubungan *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor risiko kejadian diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi hubungan *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor risiko kejadian diabetes

nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah.

2. Membuktikan hubungan *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor risiko kejadian diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

1. Peneliti dapat memahami hubungan *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor risiko kejadian diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah.
2. Peneliti dapat mempraktikan, mengasah dan mengembangkan ilmu yang telah dipelajari di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi.
3. Menjadi syarat penulis untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi.

1.4.2 Bagi Institusi

1. Memberikan informasi mengenai hubungan *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor risiko kejadian diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut dan juga dapat dipakai sebagai bahan acuan untuk melakukan penelitian mengenai hubungan *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor risiko kejadian diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah sehingga dapat menjadi tambahan kajian dan referensi.
3. Hasil penelitian ini dapat sebagai arsip yang disimpan di perpustakaan FKIK UNJA untuk menambah pengetahuan mahasiswa mengenai hubungan *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai

faktor risiko kejadian diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah

1.4.3 Bagi Masyarakat

1. Memberikan informasi kepada subjek penelitian dan masyarakat luas mengenai hubungan *polimorfisme vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor risiko kejadian diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kegagalan kendali glukosa darah.
2. Memberikan informasi bahwa faktor gen dapat menyebabkan terjadinya kejadian Diabetes Nefropati.