

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit metabolik yang di tandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat kelainan pada sekresi insulin serta menjadi salah satu penyebab kematian di dunia (American Diabetes, 2016). Sebanyak 43% kematian disebabkan karena tingginya kadar glukosa darah terjadi pada usia dibawah 70 tahun. Peningkatan kejadian diabetes melitus di dunia pada tahun 1980 sampai 2014 mengalami peningkatan secara signifikan. Mayoritas diabetes melitus di dunia pada tahun 2014 yang terjadi pada usia lebih dari 18 tahun yaitu 8,50% (World Health, 2016). Hal ini juga selaras yang terjadi di Indonesia, menurut data konsensus Perkeni tahun 2015 dalam Riskesdas 2018, jumlah penderita diabetes di Indonesia mencapai 9,1 juta orang dengan adanya peningkatan proporsi pada penduduk umur ≥ 15 tahun dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018 (Riskedas, 2018). Mayoritas penderita diabetes melitus tidak menyadari dengan adanya gejala yang diderita hingga penderita tersebut mengalami komplikasi. Diabetes dan komplikasinya dengan cepat menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas yang paling signifikan di dunia (Forbes, Soldatos and Thomas, 2005; Jang *et al.*, 2011). Efek buruk dari peningkatan kadar glukosa plasma secara terus-menerus pada bagian tubuh yang berbeda bervariasi sesuai dengan jenis sel. Sel-sel yang mengekspresikan *Glucose transporter 1* (GLUT 1), seperti sel-sel endotel vaskular, tidak dapat mengatur konsentrasi glukosa intraseluler dan lebih rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh

hiperglikemia. Terjadinya hiperglikemia dapat mulai membentuk ikatan kovalen dengan protein plasma melalui proses nonenzimatik yang dikenal sebagai glikasi (Singh *et al.*, 2014). Reaksi glikasi protein yang mengarah ke *Advanced Glycation End Products* (AGEs) dianggap sebagai penyebab utama komplikasi diabetes yang berbeda (Negre-Salvayre *et al.*, 2009).

Komplikasi penyakit Diabetes Melitus (DM) dapat bersifat makrovaskuler maupun mikrovaskuler. Salah satu komplikasi mikrovaskuler dari DM yang paling sering terjadi dan dapat memperburuk kualitas hidup adalah neuropati perifer. Neuropati diabetik merupakan kerusakan saraf yang bersifat fokal atau difus akibat keadaan kadar glukosa darah yang sangat berlebihan. Komplikasi neuropati diabetik yang dialami penderita diabetes melitus mencapai 50% (Kuate-Tegueu *et al.*, 2015). Neuropati mengarah kepada sekelompok penyakit yang menyerang semua tipe saraf, termasuk saraf sensorik, motorik, dan otonom serta sering dijumpai di tubuh bagian perifer atau disebut dengan Neuropati Diabetik Perifer (NDP) (Kuate-Tegueu *et al.*, 2015). *The International Neuropathy Guidelines* mendefinisikan neuropati perifer pada penderita DM adalah sebagai adanya gejala atau tanda – tanda dari disfungsi saraf perifer pada pasien DM setelah eksklusi atau sebab lain (Craig *et al.*, 2014). Penderita diabetes dengan neuropati menunjukkan gejala yang bervariasi dan temuan fisik, mulai dari hilangnya refleks tendon tanpa gejala hingga neuropati nyeri yang parah (Singh *et al.*, 2014).

Berdasarkan penelitian (El-Mesallamy *et al.*, 2011) mengungkapkan bahwa terdapat peranan penting dari AGE-RAGE yang berhubungan dengan neuropati diabetik. Pembentukan AGEs oleh dikarbonil reaktif telah diakui memainkan peran penting dalam patogenesis kerusakan neuron sensorik (Jack and Wright, 2012). Ini

telah menunjukkan bahwa glikolaldehida/prekursor AGES pada konsentrasi fisiologis menurunkan viabilitas sel Schwann tikus, sehingga berkontribusi terhadap patogenesis dan pengembangan neuropati diabetik (Sato *et al.*, 2013). Peningkatan kadar glukosa jaringan dan seluler juga menstimulasi jalur glikolitik dan poliol di saraf perifer (Wada and Yagihashi, 2005). Lokalisasi AGEs telah diperiksa di saraf perifer pasien diabetes manusia dan hewan diabetes eksperimental (Wada *et al.*, 2001). Sehingga melalui pembentukan dan akumulasi AGEs di saraf perifer melibatkan pengembangan neuropati diabetik, secara langsung dengan mempengaruhi protein struktural dan fungsional dan secara tidak langsung dengan mengaktifkan reseptor untuk AGEs. Proses patologis ini dapat mempengaruhi setiap komponen sel dalam jaringan saraf perifer. Diperkirakan bahwa interaksi antara AGEs dan RAGE memfasilitasi disfungsi vaskular endoneural, yang mengarah ke mikroangiopati di saraf perifer (Wada and Yagihashi, 2005).

Pada penderita neuropati diabetik perifer ditemukan adanya disfungsi vaskuler endoneural yang dipengaruhi oleh aktivitas trombosit dengan adanya peningkatan agregasi trombosit (Güven *et al.*, 2010). Agregasi trombosit adalah perlekatan antar sesama trombosit. Agregasi trombosit dapat terjadi melalui jalur sekresi ADP dan pembentukan Tromboksan A₂. Permulaan agregasi trombosit diawali dengan reseptor trombosit, *glycoprotein* (GP) IIb/IIIa sebagai interaksi utama pembentukan *platelet-rich thrombus* (PRT) (Hoffband, Moss and Pettit, 2013). Hiperaktivitas trombosit meningkatkan agregasi trombosit yang dapat menimbulkan trombusis, akibatnya pembuluh darah tersumbat (Wirawan, 2007). Pada diabetes melitus tipe 2 terjadi penurunan waktu hidup trombosit dan peningkatan pergantian trombosit. Ketika pergantian trombosit meningkat, terjadi peningkatan ukuran trombosit yang

lebih besar dan reaktif pada proses hemostasis yang memproduksi tromboksan A₂ (Dođru *et al.*, 2007). Tromboksan A₂ merupakan senyawa yang sangat aktif tetapi tidak stabil, yang mengalami penguraian menjadi tromboksan B₂ yang stabil dan inaktif. Tromboksan A₂ juga merupakan vaso-konstriktor kuat yang akan mencegah pengeluaran darah lebih lanjut dari pembuluh yang rusak (Nneka *et al.*, 2012). Peningkatan dari produksi tromboksan merupakan pemicu terjadinya agregasi trombosit. Beberapa penelitian menemukan bukti terjadinya peningkatan pelepasan tromboksan secara *in vivo* pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit kardiovaskuler (Price and Wilson, 2005).

Agregasi trombosit diukur dengan menimbulkan kontak antara *Platelet Rich Plasma* (PRP) dengan suatu zat penginduksi agregasi atau yang dikenal sebagai agonis (Ferri, 2017). Bahan-bahan penginduksi agregasi (agonis) yang paling sering digunakan adalah *Adenosine Diphosphate* (ADP) dengan berbagai konsentrasi, kolagen, epinefrin, ristosetin, thrombin, dan asam arakidonat (Hoffband, Moss and Pettit, 2013). Namun banyak penelitian menggunakan agonis ADP dengan berbagai konsentrasi karena agonis ADP merupakan agonis yang dapat menghasilkan agregasi primer (gelombang pertama) dan agregasi sekunder (gelombang kedua) secara langsung dan menyebabkan agregasi trombosit menjadi lebih stabil melalui interaksi langsung dengan reseptor spesifik (P2Y1 dan P2Y12). Kadar agonis ADP yang sering dipakai adalah pada konsentrasi 1 – 10 uM dengan uji ketelitian (%CV) yang telah diteliti adalah pada 1, 2, 5, dan 10 uM adalah sebesar 9,8%; 4,8%; 13,2%; dan 12,1% (Wirawan, 2007)

Berdasarkan penjelasan di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui dan menganalisa sejauh mana hubungan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) terhadap peningkatan aktivitas agregasi trombosit menggunakan agonis *Adenosine Diphosphate* dengan konsentrasi 1, 2, 5, 10 μM pada penderita neuropati diabetik perifer.

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian di atas dapat dirumuskan masalah yaitu adakah hubungan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) dengan aktivitas agregasi trombosit menggunakan agonis *Adenosine Diphosphate* (ADP) pada penderita neuropati diabetik perifer?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini untuk mengetahui hubungan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) dengan aktivitas agregasi trombosit menggunakan agonis *Adenosine Diphosphate* (ADP) pada penderita neuropati diabetik perifer.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisa kadar pada *Advanced Glycation End Products* (AGEs) pada penderita Neuropati Diabetik Perifer (NDP).
2. Menganalisa aktivitas agregasi trombosit menggunakan agonis *Adenosine Diphosphate* (ADP) pada penderita Neuropati Diabetik Perifer (NDP).

3. Menganalisa hubungan kadar *Advanced Glycation End Products* (AGEs) dengan aktivitas agregasi trombosit menggunakan agonis *Adenosine Diphosphate* (ADP) pada penderita Neuropati Diabetik Perifer (NDP).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat ilmiah

Untuk mendapatkan data proporsi penderita neuropati diabetik perifer dan hubungan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) dengan aktivitas agregasi trombosit menggunakan agonis *Adenosine Diphosphate* (ADP), sehingga dapat dipakai data dasar untuk pengembangan penelitian di masa yang akan datang.

1.4.2 Manfaat praktis

Dengan mengetahui adanya hubungan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) dengan aktivitas agregasi trombosit menggunakan agonis *Adenosine Diphosphate* (ADP) pada penderita neuropati diabetik perifer diharapkan dapat dilakukan deteksi dini dan penatalaksanaan yang komprehensif terhadap AGEs dan aktivitas agregasi trombosit yang tinggi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup penderita..