

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi selama periode yang berkepanjangan (American Diabetes Association, 2022). Diabetes dapat disebabkan oleh pankreas yang tidak memproduksi cukup insulin maupun sel-sel tubuh tidak merespon dengan baik terhadap insulin yang diproduksi oleh tubuh. Menurut American Diabetes Association (2020), diabetes dapat diklasifikasikan menjadi: 1. Diabetes tipe 1 (DMT1); 2. Diabetes tipe 2 (DMT2); 3. Diabetes mellitus gestasional; dan 4. Diabetes tipe spesifik akibat penyebab tertentu, misal. diabetes yang diinduksi obat maupun bahan kimia (American Diabetes Association, 2021a).

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) diakibatkan oleh menurunnya sensitivitas sel terhadap insulin, sedangkan kadar insulin dapat sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Diabetes mellitus tipe II tergolong sebagai non-insulin dependent, karena sel-sel beta pankreas tetap menghasilkan insulin (American Diabetes Association, 2021b). Menurut WHO (2020), terjadi kenaikan jumlah penderita diabetes di dunia dari 108 juta penderita pada tahun 1980 menjadi 422 juta penderita pada tahun 2014. China merupakan negara tertinggi dengan kasus diabetes di dunia, yaitu sebanyak 116 juta penderita, diikuti dengan India sebanyak 77 juta, dan Amerika Serikat sebanyak 31 juta pada tahun 2019 (World Health Organization, 2021). Terdapat penambahan satu kasus diabetes setiap 17 detik atau 1,5 juta kasus baru setiap tahun di Amerika Serikat. Data dari CDC (2021) mengungkapkan bahwa sekitar 11% dari populasi Amerika Serikat menderita diabetes (Centers for Disease Control and Prevention, 2021). Bahkan, menurut Diabetes Atlas oleh International Diabetes Federation memprediksi bahwa jumlah penderita diabetes di seluruh dunia akan mencapai angka 700 juta pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2019).

Pada tahun 2017, diabetes merupakan penyebab kematian utama ketujuh di Amerika. Diabetes disebut sebagai penyebab utama kematian pada 83.564 kematian dan disebutkan total pada 270.702 sertifikat kematian (American Diabetes Association, 2022). Apabila tidak diterapi dengan adekuat, keadaan hiperglikemia jangka panjang pada penderita diabetes dapat memengaruhi pembuluh darah baik mikrovaskuler pada

mata, ginjal, dan saraf serta makrovaskuler yang dapat meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis. Diabetes dan hiperglikemia membuat peradangan yang kemudian berprogres menjadi komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, retinopati, dan neuropati. Sementara itu, komplikasi makrovaskular yang disebabkan oleh diabetes adalah aterosklerosis, penyakit jantung iskemik, penyakit vaskular perifer, dan penyakit serebrovaskular yang menyebabkan kerusakan jaringan dan organ pada sepertiga hingga setengah dari penderita diabetes. Orang dewasa dengan diabetes memiliki peningkatan risiko sebesar dua sampai tiga kali lipat terkena serangan jantung dan stroke (American Diabetes Association, 2021a).

Diabetes merupakan salah satu penyakit menonjol yang disebabkan oleh radikal bebas. Perkembangan komplikasi jangka panjang dari diabetes mellitus disebabkan oleh kadar radikal bebas yang sangat tinggi dan menurunnya mekanisme pertahanan antioksidan pada tubuh (American Diabetes Association, 2020). Radikal bebas menyerang makromolekul penting yang menyebabkan kerusakan sel dan gangguan homeostasis. Radikal bebas dalam kondisi ini dikenal dengan istilah *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) (Rodríguez *et al.*, 2019). Radikal bebas diperlukan bagi kelangsungan beberapa proses fisiologis dalam tubuh, terutama untuk transportasi elektron, perkembangan sel dan juga membantu leukosit dalam fagositosis. Pada kondisi normal, terdapat keseimbangan antara produksi radikal bebas dengan antioksidan dalam tubuh. Radikal bebas dalam jumlah normal bermanfaat bagi kesehatan, sementara ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan kapasitas antioksidan dapat menimbulkan stres oksidatif (Santos *et al.*, 2011).

Stres oksidatif adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh adanya peningkatan produksi radikal bebas atau berkurangnya aktivitas pertahanan antioksidan atau keduanya. Stres oksidatif dapat menginduksi resistensi insulin pada jaringan perifer dan merusak sekresi insulin dari sel beta yang berada di pankreas. Selain itu, hiperglikemia juga terlibat dalam proses pembentukan radikal bebas. Hiperglikemia dapat menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Oleh karena itu, diperlukan senyawa antioksidan untuk meredam stres oksidatif akibat pembentukan senyawa radikal bebas yang berlebih (Carpi-Santos *et al.*, 2022).

Terdapat dua macam kelompok antioksidan, yaitu kelompok enzimatis dan kelompok non – enzimatis. Kelompok enzimatis terdiri dari *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroxidase* (GPx). *Superoxide dismutase*

(SOD) adalah enzim antioksidan yang berperan dalam mekanisme pertahanan pada tahap awal untuk mengkatalisis perubahan anion *superoxide* menjadi *hydrogen peroxide* yang kemudian diubah menjadi H₂O dan O₂ oleh enzim *catalase* (He *et al.*, 2017).

Penelitian oleh Rahmawati *et al.*, (2014) menemukan aktivitas SOD yang lebih tinggi pada tikus normal dibandingkan dengan aktivitas tikus diabetes. Pada tikus normal, ditemukan kadar glukosa darah yang normal sehingga tidak memicu produksi radikal bebas yang berlebih. Sementara itu, pada tikus diabetes didapatkan hiperlipidemia yang menurunkan aktivitas dari enzim SOD (Rahmawati *et al.*, 2014). Pada penelitian oleh Kumawat, *et al.* (2014) di India, penurunan efisiensi aktivitas antioksidan seluler yang disertai peningkatan peroksidasi lipid pada pasien DMT2 dengan nefropati berasosiasi dengan jalur patogenik antara hiperglikemia dan perkembangan disfungsi endotel (Kumawat *et al.*, 2013).

Tingkat spesies oksigen reaktif (ROS) yang tinggi karena stres oksidatif dianggap merusak DNA mitokondria dan memengaruhi rantai pernapasan melalui peroksidasi lipid sel saraf. Kelebihan produksi ROS (terutama superoksida) oleh rantai transpor elektron mitokondria dicegah dengan ekspresi berlebih dari enzim mangan superoksida dismutase (MnSOD), yang mengkatalisis dismutasi radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida dan karenanya melindungi sel endotel retina dari kerusakan oksidatif. Hasil ini menunjukkan bahwa aktivitas enzim MnSOD dapat dikaitkan dengan perkembangan DR.

Salah satu faktor yang memengaruhi aktivitas enzim MnSOD pada tubuh merupakan faktor genetik. Adanya polimorfisme genetik banyak dikaitkan dengan peningkatan risiko sejumlah penyakit, termasuk kecenderungan komplikasi yang mungkin dialami pada penyakit diabetes. Berbagai polimorfisme genetik telah diteliti berhubungan dengan peningkatan risiko DR. Polimorfisme nukleotida tunggal dalam MnSOD merupakan salah satu yang paling banyak dikaitkan dengan berbagai komplikasi diabetes, termasuk DR. Varian Val16Ala (*mutant type*) dihipotesiskan dapat menyebabkan meningkatkan risiko pasien terhadap DR. Namun, temuan tersebut masih kontroversial sehingga membutuhkan eksplorasi lebih lanjut.

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini ditujukan untuk mengetahui asosiasi antara polimorfisme MnSOD Ala16Val terhadap risiko diabetes retinopati (DR) pada pasien diabetes mellitus tipe 2 (DMT2).

1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimana asosiasi antara polimorfisme gen *superoxide dismutase* (SOD) Ala16Val dengan kejadian retinopati diabetes pada pasien diabetes mellitus tipe 2 (DMT2)?
- b. Bagaimana mekanisme polimorfisme gen *superoxide dismutase* (SOD) Ala16Val dapat menyebabkan kejadian retinopati diabetes pada pasien diabetes mellitus tipe 2 (DMT2)?

1.3 Tujuan Umum

- a. Mengetahui asosiasi antara polimorfisme gen *superoxide dismutase* (SOD) Ala16Val dengan kejadian retinopati diabetes pada pasien diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) berupa *odds ratio* (OR).
- b. Mengetahui mekanisme polimorfisme gen *superoxide dismutase* (SOD) Ala16Val dapat menyebabkan kejadian retinopati diabetes pada pasien diabetes mellitus tipe 2 (DMT2).

1.4 Tujuan Khusus

- a. Temuan dari studi dapat digunakan sebagai penanda genetik terhadap prediksi kemungkinan terjadinya DR pada pasien DMT2. Apabila telah ditemukan indikasi terjadinya polimorfisme gen Mn-SOD pada pasien DMT2, maka dapat direkomendasikan pemberian terapi prevensi yang lebih adekuat pada pasien tersebut untuk menghindari komplikasi diabetes yang dapat muncul.
- b. Pemahaman peran gen Mn-SOD dapat dimanfaatkan sebagai upaya memodifikasi perjalanan DR pada pasien DMT2 dapat menjelaskan pentingnya target molekuler untuk intervensi farmakologis di kemudian hari.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat bagi ilmu pengetahuan

- a. Hasil analisis ini dapat digunakan sebagai pengembangan ilmu pengetahuan terkait hubungan antara kecenderungan polimorfisme gen SOD dengan diabetik retinopati pada pasien DMT2.
- b. Hasil analisis ini dapat digunakan sebagai pertimbangan targeted-therapy

pada pencegahan diabetes retinopati pada pasien DMT2.

- c. Hasil analisis dapat digunakan sebagai dasar analisis lanjutan oleh peneliti berikutnya.

1.5.2. Manfaat bagi pelayanan kesehatan

- a. Hasil analisis ini dapat digunakan sebagai pertimbangan inovasi terapi sebagai pencegahan diabetes retinopati pada pasien DMT2, misal. terapi antioksidan, *gene editing*, dan terapi lainnya.