

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peningkatan prevalensi retinopati diabetik (DR), komplikasi dari diabetes mellitus (DM) pada mata, adalah masalah serius bagi kesehatan masyarakat seluruh dunia. Retinopati diabetik juga merupakan salah satu penyebab utama hilangnya penglihatan di negara berkembang maupun di negara sudah berkembang. Meskipun etiologi retinopati diabetik belum sepenuhnya diketahui, namun secara luas diterima bahwa kontrol faktor risiko, seperti kadar gula darah, lama kadar gula tinggi, tekanan darah, dan profil lemak dapat mempengaruhi perkembangan penyakit ini (Cha dan Kim, 2007; Arita et al, 2010).

Retinopati diabetik adalah salah satu penyebab utama kebutaan pada usia kerja dan populasi lanjut usia. Hampir semua dari mereka dengan tipe 1 DM (T1DM) dan lebih dari 60% (84% dengan insulin dan 53% tanpa insulin) dari mereka dengan tipe 2 DM (T2DM) mendapat berbagai derajat retinopati diabetik setelah 20 tahun menderita diabetes. Telah diketahui juga bahwa diabetes memperbesar risiko terjadinya berbagai penyakit kardiovaskular serta kelainan neovaskular (Wat et al, 2016).

Menurut penelitian oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016, jumlah penderita diabetes mellitus di antara orang dewasa di atas 18 tahun telah meningkat dari 4,7% pada tahun 1980 menjadi 8,5% pada tahun 2014, atau dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014. Edema makula diabetik / *Diabetic Macular Edema* (DME), suatu komplikasi lanjutan dari DR, dapat mengenai hingga 7% dari penderita diabetes mellitus (Ding dan Wong,

2012; WHO, 2016).

Tahap awal DR yaitu retinopati diabetik nonproliferatif (NPDR) ditandai dengan perdarahan *dot blot* dan kelainan vaskular seperti mikroaneurisma dan hiperpermeabilitas yang dapat menyebabkan DME. Pada tahap lanjut yaitu retinopati diabetik proliferatif (PDR), terjadi hipoksia retina yang mengakibatkan pertumbuhan pembuluh darah baru atau neovaskularisasi, perdarahan vitreous, proliferasi fibrovaskular preretinal, dan *tractional retinal detachment*. Tajam penglihatan tidak selalu terpengaruh pada tahap awal, namun perkembangan penyakit lebih lanjut dapat menyebabkan kehilangan penglihatan yang signifikan (Arita et al, 2010).

Pada pasien dengan T2DM, DME adalah penyebab paling umum dari kehilangan penglihatan. Telah dilaporkan bahwa DME mempengaruhi sekitar 75.000 pasien baru di Amerika Serikat setiap tahun. Sebuah tinjauan literatur tentang beban penyakit mengungkapkan bahwa pasien dengan DME mengkonsumsi sumber daya kesehatan secara signifikan lebih banyak dan mengeluarkan biaya yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan diabetes tanpa komplikasi retina (Chen et al, 2010; Romero-Aroca, 2011).

Peranan genetika didalam faktor resiko DR dipertimbangkan karena dari beberapa pengamatan didapatkan bahwa pengendalian kadar glukosa darah, dislipidemia dan tekanan darah saja ternyata tidak cukup dalam mengendalikan perkembangan DR. Bahkan pada penelitian cohort didapatkan bahwa 42,6% dari penderita T1DM selama 50 tahun tidak mengalami PDR (Patel et al, 2007).

Berbagai upaya untuk mengidentifikasi gen sebagai bagian yang terlibat dalam faktor resiko meliputi beberapa studi antara lain studi Kandidat *Genes*;

studi *Linkage* dan studi *Genome Wides Association* (GWAS) (Arar et al, 2007).

Fakta konsisten mendukung peranan polimorfisme *Angiotensine I-Converting Enzym* (ACE) *Insertion/Deletion* (I/D) dalam modulasi *Urinary Albumin Excretion* (UAE) pada kasus hipertensi esensial non-diabetik. Beberapa penelitian terbaru mengaitkan *Deletion* (D) pada alel dari Gen ACE dengan microalbuminuria (MA), kerusakan ginjal subklinis sebagai prediksi untuk aterosklerosis kardio-vaskular pada hipertensi (Dell'omo' et al, 2006).

Beberapa studi mendapatkan bukti tentang hubungan DR dngan beberapa macam komponen dari *Renin-Angiotensin Aldosterone System* (RAAS). Polimorfisme pada gen yang meng-encoding ACE sangat potensial untuk merubah kepekaan DM terhadap terjadinya DR. Meningkatnya aktivitas dari Renin dan ACE pada kasus DM menyebabkan perubahan dalam bola mata antara lain meningkatnya kadar Angiotenisin-2 (ANG II), vasokonstriksi arteriol retina, peningkatan tekanan darah intra-vaskular local, menurunkan aliran pembuluh darah retina, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah retina serta merangsang neovaskularisasi (Nikzamir et al, 2010).

Bukti yang konsisten telah menunjukkan peran polimorfisme pada allele D terutama nya dalam modulasi *urinary albumin excretion* (UAE) pada pasien hipertensi-nondiabetes. Peningkatan pada UAE yang disertai microalbuminuria, yang menunjukkan kerusakan subklinikal pada ginjal dapat dihubungkan dengan perubahan sistemik pada permeabilitas endothel kapiler (Dell'omo' et al, 2006).

Sebagai salah satu faktor utama dalam pathogenesa DR, gen dari *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) telah diteliti secara ekstensif keterkaitan secara potensial dengan terjadinya DR. Lebih dari 27 polimorfisme

yang berbeda dari VEGF telah diteliti, dan paling sedikit 13 diantaranya telah dilaporkan mempunyai keterikatan dalam berbagai tingkatan terhadap terjadinya DR (Wang et al, 2017)

Dengan berkembangnya teknologi sequencing menyebabkan mayoritas dari genome manusia telah dapat di-transkrip, dimana hanya 1.5-2 % dari seluruh genome yang melakukan encode protein. Non-coding (*Ribonucleic Acid* /RNA) merupakan bagian dari transcript tersebut, dimana *Micro Ribonucleic Acid* (miRNA, miRs), yang merupakan bagian dari group small non-coding RNA (< 200 nt), mempunyai peranan dalam disfungsi dari microvascular. (Jae dan Dimmeler, 2015).

Berbagai fakta diatas menyatakan bahwa identifikasi gen yang berkontribusi pada patogenesis retinopati diabetik telah menjadi tantangan maupun menjadi fokus utama penelitian selama beberapa dekade terakhir. Sejumlah besar gen putatif dan varian genetik telah dilaporkan dalam literatur dan beberapa di antaranya telah secara konsisten direplikasi. (Liew et al, 2009)

MicroRNAs (miRNAs) adalah RNA non-coding yang diproduksi secara endogen, dengan panjang 20-22 nukleotida, yang mengatur ekspresi gen pada tingkat translasi. MikroRNA (miRNA) memainkan peran penting dalam proses patologis retinopati diabetik, termasuk respons peradangan, pensinyalan insulin, dan angiogenesis (Okada H, 2012).

Selain fungsi pengaturan pada ekspresi gen, miRNA dianggap sebagai target terapi potensial, serta penanda diagnostik untuk banyak penyakit. Pemahaman tentang mekanisme patologis yang mendasari retinopati diabetik masih belum lengkap dan investigasi tambahan diperlukan untuk

mengembangkan strategi terapi baru (Ye E-A dan Steinle JJ, 2017).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah polimorfisme gen ACE dan gen VEGF serta microRNA mempunyai peranan masing-masing atau secara bersama-sama dalam proses terjadinya edema makula diabetik ?

1. Apakah didapatkan perbedaan kadar ACE berdasarkan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik ?
2. Apakah didapatkan perbedaan kadar VEGF berdasarkan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik ?
3. Apakah didapatkan perbedaan kadar Ct miRNA 126 berdasarkan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik ?
4. Apakah didapatkan perbedaan kadar Ct miRNA 146a berdasarkan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik ?
5. Apakah didapatkan perbedaan kadar ACE berdasarkan status polimorfisme gen ACE ?
6. Apakah didapatkan perbedaan kadar VEGF berdasarkan status polimorfisme gen VEGF ?
7. Apakah terdapat mekanisme induksi oleh miRNA 126 terhadap jalur sintesis ACE dan jalur sintesis VEGF ?
8. Apakah terdapat mekanisme induksi oleh miRNA 146a terhadap jalur sintesis ACE dan jalur sintesis VEGF ?
9. Apakah didapatkan hubungan antara kadar ACE dan VEGF dalam proses terjadinya edema makula diabetik ?

10. Apakah didapatkan perbedaan antara polimorfisme gen ACE, polimorfisme gen VEGF dan miRNA, dengan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan seberapa besar peranan masing-masing atau bersamaan antara polimorfisme gen ACE/VEGF dan microRNA (miRNA) 126 dan 146a pada terjadinya edema makula diabetik .

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Menganalisis perbedaan kadar ACE berdasarkan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik.
2. Menganalisis perbedaan kadar VEGF berdasarkan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik.
3. Menganalisis perbedaan kadar Ct miRNA 126 berdasarkan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik.
4. Menganalisis perbedaan kadar Ct miRNA 146a berdasarkan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik.
5. Menganalisis perbedaan kadar ACE berdasarkan status polimorfisme gen ACE.
6. Menganalisis perbedaan kadar VEGF berdasarkan status polimorfisme gen VEGF.
7. Menganalisis mekanisme induksi oleh miRNA 126 terhadap jalur sintesa ACE dan jalur sintesa VEGF .

8. Menganalisis mekanisme induksi oleh miRNA 146a terhadap jalur sintesa ACE dan jalur sintesa VEGF .
9. Menganalisis hubungan antara kadar ACE dan VEGF dalam proses terjadinya edema makula diabetik
10. Menganalisis perbedaan antara polimorfisme gen ACE, polimorfisme gen VEGF dan miRNA, dengan status edema makula diabetik pada penderita retinopati diabetik.

1.4 Manfaat Penelitian

Upaya memahami peranan polimorfisme gen ACE, polimorfisme gen VEGF dan mikroRNA (miRNA) masing-masing maupun secara bersamaan dalam terjadinya komplikasi edema makula diabetik (DME) pada retinopati diabetik (DR), sehingga dapat dimanfaatkan sebagai pedoman penatalaksanaan atau algoritma maupun pengembangan terapi genetika dimasa yang akan datang.