

KARYA AKHIR
ANALISIS KADAR VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2
TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL

ANALYSIS OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR
IN CONTROLLED AND UNCONTROLLED TYPE 2
DIABETES MELLITUS PATIENTS

RIKA ANDRIANY



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2 0 1 9



**ANALISIS KADAR VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR PADA PASIEN DIABETES TIPE 2 TERKONTROL
DAN TIDAK TERKONTROL**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

Rika Andriany

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2 0 1 9



KARYA AKHIR**ANALISIS KADAR VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2
TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL**

Yang disusun dan diajukan oleh :

RIKA ANDRIANY

Nomor Pokok C108215108

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 5 April 2019

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

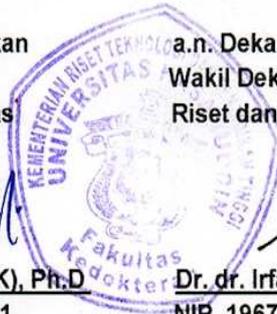
dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK (K)
Pembimbing Utama

Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan
Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,
Wakil Dekan Bidang Akademik
Riset dan Inovasi

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : RIKA ANDRIANY
Nomor Pokok : C108215108
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Maret 2019

Yang menyatakan,

Rika Andriany



PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr.Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Ilhamjaya Patelongi, MSi sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD, sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil

an ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:



1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Achmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.



7. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
8. Supervisor Departemen Ilmu Patologi Klinik dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K) dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK yang telah memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
9. Pembimbing metodologi Dr.dr. Ilhamjaya Patelongi, MSi, yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
10. Dosen-dosen penguji : Dr.dr. Husaini Umar Sp.PD-KEMD dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, SpPK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
11. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
12. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI, Kepala UPTD Transfusi Darah Dinas Kesehatan Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit

m beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.



13. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
14. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
15. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya dr.Rysna Wahyu, dr. Pratia Paramita, dr. Dewi Suharti, dr. Nordjannah, dr. Febrina S Rovani, dr. Sherly Purnamasari, dr. Salmon Sutrandra, dr. Herniaty Rampo, dr. Sitti Kadijah yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
16. Teman-teman sejawat PPDS dan analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel, dr. Herniaty Rampo dan Yondri Tasidjawa, S.Si, M.Si yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
17. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
18. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-

ya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Sudarman bunda Hasnah Rakhman, Bapak mertua Sahibuddin A Gani, dan mertua Aisyah Fatmawaty atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran,



dan dukungan semangat maupun material selama ini. Terima kasih kepada saudara-saudara saya tercinta Risnandar, Rina Waty, Rini Lestari, Risdiansyah, serta Risfaldi yang telah memberikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Tak terhingga ungkapan rasa syukur atas kehadiran Ahmad Asy`arie, suami kami tercinta yang penuh perhatian dan pengertian dalam susah dan senang bersama putra dan putri kami tersayang Azka Nadhifa Asy`arie dan Ahmad Daffa Rafisqy Asy`arie yang telah menjadi penyemangat. Terima kasih atas kerelaan, kesabaran dan pengorbanan untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan di Makassar sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, April 2019

Rika Andriany



ABSTRAK

Rika Andriany. Analisis Vascular Endothelial Growth Factor pada pasien DM Tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol (dibimbing oleh Ruland DN Pakasi dan Nurahmi)

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Kriteria pengendalian DM didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1c dan profil lipid. Individu dengan DM tipe 2 memiliki risiko tinggi terkena komplikasi mikrovaskuler oleh karena terjadinya disfungsi endotel. Angiogenesis merupakan proses biologis penting yang terlibat dalam komplikasi mikrovaskuler pasien DM tipe 2. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan faktor proangiogenesis yang meningkatkan permeabilitas vaskuler dan berperan penting dalam kejadian disfungsi endotel pasien DM yang akan mengakibatkan komplikasi mikrovaskuler. Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel pasien DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. Penelitian dilakukan bulan Maret 2019 dengan menggunakan sampel yang dikumpulkan sejak Maret – April 2019. Diperoleh sampel sebanyak 70 orang terdiri atas 30 sampel kelompok DM tipe 2 terkontrol dan 40 sampel kelompok DM tipe 2 Tidak terkontrol. Sampel diperiksa HbA1C dengan metode imunoturbidimetri, pemeriksaan glukosa, kolesterol total, HDL, LDL dan trigliserida dengan metode enzimatik, dan pemeriksaan VEGF dengan metode ELISA. Data dianalisis dengan uji t-tidak berpasangan, *Mann Whitney*, dan *Pearson*. Hasil penelitian diperoleh perbedaan bermakna VEGF antara kelompok DM Tipe 2 terkontrol ($766,4 \pm 583,8$) dan tidak terkontrol ($255,5 \pm 245,4$) ($p < 0,001$). Terdapat korelasi positif bermakna antara VEGF dengan HbA1C ($p < 0,001$) dengan kekuatan koefisien korelasi kuat ($r = 0,633$).

Kata kunci: DM Tipe 2, VEGF, HbA1C



ABSTRACT

Rika Andriany. Analysis Of Vascular Endothelial Growth Factor in Controlled And Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus Patients
(Supervised by Ruland DN Pakasi and Nurahmi)

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease with characteristics of hyperglycemia that occur due to abnormalities of insulin secretion, insulin work or both of them. DM control criteria are based on the results of examination of glucose levels, HbA1c levels and lipid profiles. Individuals with type 2 DM have a high risk of microvascular complications due to the occurrence of endothelial dysfunction. Angiogenesis is an important biological process involved in microvascular complications in type 2 DM patients. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a proangiogenesis factor that increases vascular permeability and plays an important role in the incidence of endothelial dysfunction in DM patients which will result in microvascular complications. This study with a cross sectional design used a controlled and uncontrolled type 2 DM patient. The study was conducted in March 2019 using samples collected from March to April 2019. A sample of 70 people consisted of 30 samples of controlled type 2 DM group and 40 samples of type 2 DM group uncontrolled. The samples were examined by HbA1C using the enzymatic method using the ABX Pentra device, VEGF was examined by the ELISA method with the Multiscan tool. Data were analyzed by unpaired t-test, Mann Whitney, and Pearson. The results showed that there were significant differences in VEGF between the controlled Type 2 DM group (766.4 ± 583.8) and uncontrolled (255.5 ± 245.4) ($p = <0.001$). There is a significant positive correlation between VEGF and HbA1C ($p <0.001$) with a strong strength of the correlation coefficient ($r = 0.633$).

Keywords: Type 2 DM, VEGF, HbA1C



DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL/JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan umum	5
2. Tujuan khusus	5
D. Hipotesis	5
E. Manfaat Penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	
Diabetes Melitus	7
1. Definisi	7
2. Epidemiologi	7
3. Etiologi dan Faktor Resiko	8



4. Patofisiologi	12
5. Gejala Klinis	19
6. Diagnosis	19
7. Kriteria Pengendalian DM	21
B. Hemoglobin Glikat	
1. Definisi	22
2. Pembentukan HbA1C	23
3. Peranan HbA1C	25
C. Endotel	25
D. Vascular Endothelial Growth Factor	30
III. KERANGKA PENELITIAN	
A. Kerangka Teori	39
B. Kerangka Konsep	40
IV. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	41
B. Tempat dan Waktu Penelitian	41
C. Populasi dan Sampel Penelitian	41
D. Perkiraan Besar Sampel	42
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	43
F. Izin Subjek Penelitian	43
G. Cara Kerja	43
H. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium	44
Skema Alur Penelitian	56
Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	56



K. Metode Analisis	58
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	60
B. Pembahasan	65
C. Ringkasan Hasil Penelitian	70
VI. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	72
B. Saran	72
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN	76



DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
BAB II	
1. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus	9
2. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes	21
3. Sasaran Pengendalian DM	22
4. Konversi HbA1c ke kadar glukosa plasma rata-rata	25
BAB V	
5. Karakteristik sampel penelitian	60
6. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan kelompok	61
7. Korelasi VEGF dengan HbA1C	63
8. Korelasi VEGF terhadap GDP dan Profil Lipid LDL	64



DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
BAB II	
1. Peran Insulin dalam Mekanisme Siklus Gula Darah	13
2. Patogenesis Hiperglikemia Pada DM Tipe 2	15
3. Mekanisme hiperglikemia menyebabkan kerusakan vaskuler	32
BAB V	
4. Perbedaan kadar rerata VEGF antara DM terkontrol dan tidak terkontrol	62
5. Korelasi VEGF dan HbA1c pada kelompok DM terkontrol dan tidak terkontrol	63



DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGEs	: <i>Advanced Glication End Products</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
DAG	: <i>Diagliserol</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DKD	: <i>Diabetic Kidney Disease</i>
DPP-4	: <i>Dipeptidyl Peptidase-4</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	: <i>Endothelial NO Synthase</i>
ERK	: <i>Extracelluler Signal-Regulated Kinase</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
GDS	: <i>Glukosa Darah Sewaktu</i>
GDP	: <i>Glukosa Darah Puasa</i>
GDPT	: <i>Glukosa Darah Puasa Terganggu</i>
GLP-1	: <i>Glukagon Like Peptide-1</i>
GPP-4	: <i>Glucose-dependent Insulinotrophic</i>
<i>Polypeptide</i>	
HbA1C	: <i>Hemoglobin A1C</i>
HIF-1	: <i>Hypoxia Inducible Factor-1</i>



HPLC	: <i>High Performance Light Chromatography</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IFCC	: <i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractan Protein-1</i>
NAD	: <i>Nicotinamide Adenin Dinucleotida</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NGSP	: <i>National Glycohemoglobin Standardization Programme</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator-1</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
ROS	: <i>Reactive Oxidative Spesies</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>



UKPDS : *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VEGF-R : *Vascular Endothelial Growth Factor-Receptor*

WHO : *World Health Organization*



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor

Halaman

1. Persetujuan Etik	76
2. Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan subyek	77
3. Formulir Informed consent	78
4. Data penelitian	79
5. <i>Curriculum Vitae</i>	81



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Perkeni, 2015). Diabetes melitus merupakan penyakit kronik yang kompleks dan membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi pengurangan risiko multifaktorial di luar kontrol glikemik sehingga sangat penting untuk mencegah komplikasi akut dan mengurangi risiko komplikasi jangka panjang (ADA, 2018).

Menurut data *World Health Organization* (WHO), jumlah penderita DM telah meningkat dari 108 juta di tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014. Prevalensi global DM di kalangan orang dewasa di atas 18 tahun telah meningkat dari 4,7% pada tahun 1980 menjadi 8,5% pada tahun 2014 dan diperkirakan bahwa kematian akibat DM akan meningkat dua pertiga kali antara tahun 2008 dan 2030. Beban DM meningkat secara global, khususnya di negara-negara berkembang (WHO, 2012).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, prevalensi DM yang terdiagnosis tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah (3,7%), Sulawesi Utara (3,6%), Sulawesi Selatan (3,4%), Nusa Tenggara Timur

Menurut penelitian epidemiologi, prevalensi DM di Makassar



meningkat dari 1,5% pada tahun 1981 menjadi 3,5% pada tahun 1998 dan meningkat lagi menjadi 12,5% pada tahun 2005 (Suyono S, 2014).

Kriteria pengendalian DM didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1c dan profil lipid. Definisi DM yang terkontrol baik atau DM terkontrol adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan serta status gizi maupun tekanan darah sesuai target yang ditentukan. Kadar HbA1c $\leq 7\%$ menunjukkan kontrol glikemik yang baik sedangkan $>7\%$ menunjukkan kontrol glikemik yang buruk (ADA, 2018). Target terapi ini didasarkan pada bukti bahwa kontrol glukosa pada kadar HbA1c $\leq 7\%$ dapat menurunkan risiko gangguan mikrovaskuler (retinopati, neuropati, nefropati) dan penyakit jantung pada penderita DM. Hipotesis terbaru mengatakan bahwa adanya gangguan mikrovaskuler disebabkan adanya perubahan fungsi endotel (Spellman, 2010).

Diabetes melitus tipe 2 yang tidak ditangani dengan baik akan menimbulkan berbagai komplikasi yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi kronik DM tipe 2 dapat berupa komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler yang dapat menurunkan kualitas hidup penderita. Penyebab utama kematian penderita DM tipe 2 adalah komplikasi makrovaskuler melibatkan pembuluh darah besar yaitu pembuluh darah koroner, pembuluh darah otak dan pembuluh darah

Mikrovaskuler merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang an arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati



diabetik) dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik) (ADA, 2018, Perkeni, 2015).

Individu dengan DM tipe 2 memiliki risiko tinggi terkena komplikasi mikrovaskuler oleh karena terjadinya disfungsi endotel. Komplikasi yang dimaksud adalah diabetik retinopati, diabetik nefropati, dan diabetik neuropati (Qin Zhang dkk, 2018). Angiogenesis merupakan proses biologis penting yang terlibat dalam komplikasi mikrovaskuler pasien DM tipe 2 (Qin Zhang dkk, 2018). *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan faktor proangiogenesis yang meningkatkan permeabilitas vaskuler dan mengaktivasi sel endotel dimana efek biologisnya dimediasi oleh ikatan VEGF dengan reseptornya yaitu reseptor 1 dan 2 (VEGFR-1 and VEGFR-2) (Shuang He dkk, 2016). Oleh karena itu, VEGF berperan penting dalam kejadian disfungsi endotel pasien DM yang akan mengakibatkan komplikasi mikrovaskuler (Qin Zhang dkk, 2018).

Terdapat banyak penelitian yang telah menunjukkan bahwa VEGF terlibat dalam patogenesis komplikasi DM tipe 2 (Qin Zhang dkk, 2018). Kadar plasma VEGF dilaporkan tinggi pada pasien DM dibandingkan dengan individu sehat dan terdapat hubungan kadar plasma VEGF dengan kejadian diabetik retinopati dan diabetik nefropati (Qin Zhang dkk, 2018), akan tetapi masih sedikit penelitian yang menunjukkan mekanisme yang jelas mengenai hubungan VEGF dengan kejadian diabetik

retinopati pada pasien DM tipe 2 (Qin Zhang dkk, 2018).



Diabetik retinopati merupakan komplikasi vaskuler paling sering pada pasien DM tipe 1 dan 2. Ditandai dengan meningkatnya permeabilitas vaskuler, abnormalitas hemostatis, peningkatan iskemik jaringan dan neoangiogenesis. Diabetik retinopati merupakan faktor risiko utama yang menyebabkan kebutaan di seluruh dunia (Jian-Yang Gong dan Ye-Huan Sun, 2013).

Vascular Endothelial Growth Factor merupakan mediator penting terhadap kejadian iskemik retina yang berhubungan dengan neovaskularisasi intraokuler. *Vascular Endothelial Growth Factor* dapat mengurangi permeabilitas vaskuler retina dan meningkatkan terjadinya neovaskularisasi, maka dari itu VEGF berperan penting dalam patogenesis terjadinya diabetik retinopati (Jian-Yang Gong dan Ye-Huan Sun, 2013).

Diabetic Kidney Disease (DKD) juga merupakan salah satu komplikasi tersering dari DM tipe 2 dan merupakan penyebab utama terjadinya *end-stage renal disease* di negara maju. Penyakit ini ditandai dengan adanya hipertrofi glomerular, penebalan membran *basement*, deposisi matriks ekstraseluler yang berlebihan sehingga mengakibatkan terjadinya glomerulosklerosis dan fibrosis interstisial pada ginjal. Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat banyak laporan penelitian yang mendukung adanya peran inflamasi kronik, angiogenesis, dan disfungsi

vaskuler terhadap kejadian DKD. *Vascular Endothelial Growth* merupakan faktor angiogenesis utama yang berhubungan dengan



penyakit ginjal. Di ginjal VEGF diproduksi di podosit dan ekspresi VEGF meningkat pada DKD stadium awal sehingga mengaktifasi pembentukan pembuluh darah baru (Ying Shao dkk, 2016).

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis kadar VEGF dalam serum pasien-pasien DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol dalam kaitannya dengan disfungsi endotel.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan antara kadar VEGF dengan DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar VEGF pada serum pasien DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuinya kadar VEGF pada DM tipe 2 terkontrol
- b. Diketuinya kadar VEGF pada DM tipe 2 tidak terkontrol
- c. Diketuinya perbedaan kadar VEGF pada DM tipe 2 terkontrol dan DM tipe 2 yang tidak terkontrol

D. Hipotesis Penelitian



1. Pasien DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki kadar VEGF lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 terkontrol
2. Semakin tinggi kadar HbA1C, semakin tinggi kadar VEGF

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Keilmuan

- a. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang gambaran dan hubungan kadar VEGF sebagai faktor yang berperan dalam kontrol glikemik DM tipe 2.
- b. Menjadi acuan untuk menganalisis lebih lanjut tentang faktor-faktor lain yang berperan terhadap kejadian komplikasi DM tipe 2 dan sebagai dasar peneliti untuk mengkaji lebih banyak hal yang terkait dengan hasil penelitian yang didapatkan.

2. Manfaat Aplikasi

Kadar VEGF dapat menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi dalam pemantauan komplikasi DM tipe 2.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. *World Health Organization* atau WHO (2016) menyebutkan bahwa penyakit ini ditandai dengan munculnya gejala khas yaitu polifagia, polidipsia dan poliuria serta sebagian mengalami kehilangan berat badan. Beberapa komplikasi yang disebabkan oleh DM yang tidak terkontrol seperti kerusakan mata, ginjal pembuluh darah, saraf dan jantung (Perkeni, 2015).

2. Epidemiologi

Prevalensi DM pada populasi dewasa di seluruh dunia mencapai 6,4% pada tahun 2010 dan diperkirakan akan mengalami peningkatan hingga 7,7% pada tahun 2030. Berdasarkan data WHO, diperkirakan 1,6 juta kematian secara langsung disebabkan oleh DM pada tahun 2015 dan 2,2 juta kematian lainnya disertai hiperglikemia pada tahun 2012. Pada tahun 2030 diproyeksikan DM akan menjadi penyebab kematian ketujuh di dunia menurut WHO. Prevalensi DM meningkat lebih cepat di negara-negara berpenghasilan menengah dan rendah. (Suryohudoyo, 2007).

laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 oleh
men Kesehatan menunjukkan bahwa rerata prevalensi DM di



daerah urban untuk usia diatas 15 tahun sebesar 5,7%. Prevalensi terkecil berada di provinsi Papua sebesar 1,7% dan terbesar di Maluku Utara dan Kalimantan Barat yang mencapai 11,1%, sedangkan prevalensi toleransi glukosa terganggu (TGT) berkisar antara 4,0 di provinsi Jambi sampai 21,8% di provinsi Papua Barat dengan rerata 10,2% (Konsensus, 2015). Prevalensi nasional DM pada populasi perkotaan adalah 5,7% dan prevalensi di Sulawesi Selatan tahun 2007 adalah 4,7% (Depkes, 2008). Diketahui bahwa kejadian DM yang belum terdiagnosis masih cukup tinggi, hampir 3 kali lipat dari jumlah kasus DM yang sudah yang terdeteksi (Suryono S, 2014).

3. Etiologi dan Faktor Resiko

Perlangsungan penyakit DM tipe 2 berkaitan dengan berbagai macam faktor risiko penurunan sekresi insulin dan sensitifitas insulin, yaitu kombinasi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. (Kohei K, 2010). Proses penuaan, obesitas, kurangnya penggunaan energi, konsumsi alkohol dan merokok merupakan faktor risiko independen DM. Obesitas (terutama obesitas sentral), akibat minim aktivitas, biasanya disertai dengan penurunan massa otot, menginduksi resistensi insulin. Perubahan pola makan seperti meningkatnya konsumsi lemak, menurunnya konsumsi serat, meningkatnya konsumsi gula sederhana menyebabkan obesitas dan gangguan toleransi glukosa. Klasifikasi DM berdasarkan etiologinya

atas beberapa tipe seperti pada tabel 1 (Kohei, 2010, Perkeni,



Tabel 1. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus (Perkeni, 2015)

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe Lain	- Defek genetik fungsi sel beta - Defek genetik kerja insulin - Penyakit eksokrin pankreas - Endokrinopati - Karena obat atau zat kimia - Infeksi - Sebab imunologi yang jarang - Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes Melitus Gestasional	

Faktor risiko DM tipe 2 dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu faktor risiko sosiodemografi, perilaku dan gaya hidup dan keadaan klinis dan mental. Faktor risiko sosiodemografi DM tipe 2 adalah umur, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan. Aktifitas fisik, konsumsi sayur dan buah, asap rokok dan alkoholisme termasuk ke dalam faktor risiko pola hidup pada DM tipe 2. Indeks massa tubuh, lingkar perut, tekanan darah, kadar kolesterol dan stres adalah faktor risiko kondisi klinis dan mental DM tipe 2. Selain itu, ada juga faktor risiko riwayat kesehatan keluarga terutama riwayat DM. Faktor-faktor risiko penyakit DM tipe 2 antara lain sebagai berikut (IDF, 2011) :

1. Riwayat DM keluarga / Genetik

DM tipe 2 sangat dipengaruhi oleh faktor genetik. Seorang anak memiliki risiko 15 % menderita DM tipe 2 jika salah satu dari kedua



orang tuanya menderita DM tipe 2. Anak dengan kedua orang tua menderita DM tipe 2 mempunyai risiko 75 % untuk menderita DM tipe 2 dan anak dengan ibu menderita DM tipe 2 mempunyai risiko 10-30 % lebih besar daripada anak dengan ayah menderita DM tipe 2.

2. Berat lahir

Bayi yang lahir dengan berat kurang dari 2500 gram atau keadaan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) mempunyai risiko lebih tinggi menderita DM tipe 2 pada saat dewasa. Hal ini terjadi karena bayi dengan BBLR mempunyai risiko menderita gangguan fungsi pankreas sehingga produksi insulin terganggu.

3. Stres

Stres adalah perasaan yang dihasilkan dari pengalaman atau peristiwa tertentu. Sakit, cedera dan masalah dalam kehidupan dapat memicu terjadinya stress. Tubuh secara alami akan merespon dengan banyak mengeluarkan hormon untuk mengatasi stress. Hormon-hormon tersebut membuat banyak energi (glukosa dan lemak) tersimpan di dalam sel. Insulin tidak membiarkan energi ekstra ke dalam sel sehingga glukosa menumpuk di dalam darah.

4. Umur

Umur yang semakin bertambah akan berbanding lurus dengan peningkatan risiko menderita penyakit DM karena jumlah sel beta yang produktif memproduksi insulin akan berkurang. Hal ini terutama pada umur yang lebih dari 45 tahun.



5. Jenis kelamin

Wanita lebih memiliki potensi untuk menderita DM daripada pria karena adanya perbedaan anatomi dan fisiologi. Secara fisik wanita memiliki peluang untuk mempunyai indeks massa tubuh di atas normal. Selain itu, adanya *menopause* pada wanita dapat mengakibatkan pendistribusian lemak tubuh tidak merata dan cenderung terakumulasi.

6. Pola makan

Ada hubungan yang signifikan antara pola makan dengan kejadian DM tipe 2. Pola makan yang jelek atau buruk merupakan faktor risiko yang paling berperan dalam kejadian DM tipe 2. Pengaturan diet yang sehat dan teratur sangat perlu diperhatikan terutama pada wanita. Pola makan yang buruk dapat menyebabkan kelebihan berat badan dan obesitas yang kemudian dapat menyebabkan DM tipe 2.

7. Aktivitas fisik

Perilaku hidup sehat dapat dilakukan dengan melakukan aktivitas fisik yang teratur. Manfaat dari aktivitas fisik sangat banyak dan yang paling utama adalah mengatur berat badan dan memperkuat sistem dan kerja jantung. Aktivitas fisik atau olahraga dapat mencegah munculnya penyakit DM tipe 2. Sebaliknya, jika tidak melakukan aktivitas fisik maka risiko untuk menderita penyakit DM tipe 2 akan semakin tinggi.



8. Merokok

Terdapat hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dengan kejadian DM tipe 2. Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko DM tipe 2 karena memungkinkan untuk terjadinya resistensi insulin. Kebiasaan merokok juga telah terbukti dapat menurunkan metabolisme glukosa yang kemudian menimbulkan DM tipe 2.

4. Patofisiologi

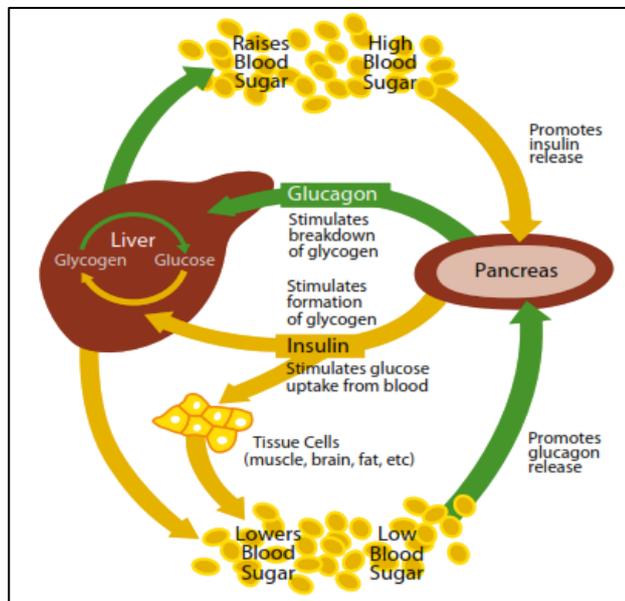
Sel-sel endokrin pada organ pankreas terletak di pulau langerhans, terdiri atas dua macam sel yaitu sel α dan β . Sel α mensekresikan glukagon dan sel β mensekresikan insulin. Glukagon disekresikan sebagai respon terhadap penurunan kadar glukosa plasma, berperan penting dalam glukoneogenesis di hepar. Sedangkan insulin disekresikan sebagai respon terhadap peningkatan kadar glukosa plasma, berperan dalam stimulasi ambilan glukosa di jaringan perifer dan glikogenesis di hepar (Gambar 1). Bila setelah makan terjadi peningkatan kadar glukosa darah maka sel β mensekresikan insulin ke sirkulasi untuk menurunkan kadar glukosa darah, tetapi sebaliknya bila kadar glukosa darah menurun maka sel α akan mensekresikan glukagon untuk meningkatkan glukosa darah. (IDF, 2011 ; Spellman CW, 2010)

Molekul insulin terdiri dari dua rantai polipeptida yang dihubungkan oleh jembatan disulfida. Rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B

20 asam amino (Powers AC, 2010). Setiap hari sekitar 40-50 unit insulin dilepaskan ke dalam sirkulasi portal. Sekitar separuh dari jumlah tersebut



merupakan insulin basal, sisanya merupakan respon rangsangan peningkatan glukosa makanan di dalam darah. (Suryohudo P, 2007)



Gambar 1. Peran Insulin dalam Mekanisme Siklus Gula Darah (IDF,2011)

Gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin disebut dengan resistensi insulin. Keadaan ini dapat disebabkan oleh gangguan reseptor, pre reseptor dan post reseptor sehingga dibutuhkan insulin yang lebih banyak dari biasanya untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal. Sensitivitas insulin untuk menurunkan glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak serta menekan produksi glukosa oleh hati menurun. Penurunan sensitivitas tersebut juga menyebabkan resistensi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi (IDF,2011).

kadar glukosa darah yang tinggi selanjutnya berakibat pada proses yang melebihi transpor maksimum. Keadaan ini mengakibatkan



glukosa dalam darah masuk ke dalam urin (glukosuria) sehingga terjadi diuresis osmotik yang ditandai dengan pengeluaran urin yang berlebihan (poliuria). Banyaknya cairan yang keluar menimbulkan sensasi rasa haus (polidipsia). Glukosa yang hilang melalui urin dan resistensi insulin menyebabkan kurangnya glukosa yang akan diubah menjadi energi sehingga menimbulkan rasa lapar yang meningkat (polifagia) sebagai kompensasi terhadap kebutuhan energi. Penderita akan merasa mudah lelah dan mengantuk jika tidak ada kompensasi terhadap kebutuhan energi tersebut (IDF,2011).

Resistensi insulin pada otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patomekanisme utama dari DM tipe 2. Belakangan diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Selain otot, hati, dan sel beta, organ lainnya seperti jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi *incretin*), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin) seluruhnya ikut berperan dalam menimbulkan gangguan toleransi glukosa pada DM tipe 2. Delapan organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (*ominous octet*) penting dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep tentang (Perkeni, 2015) :

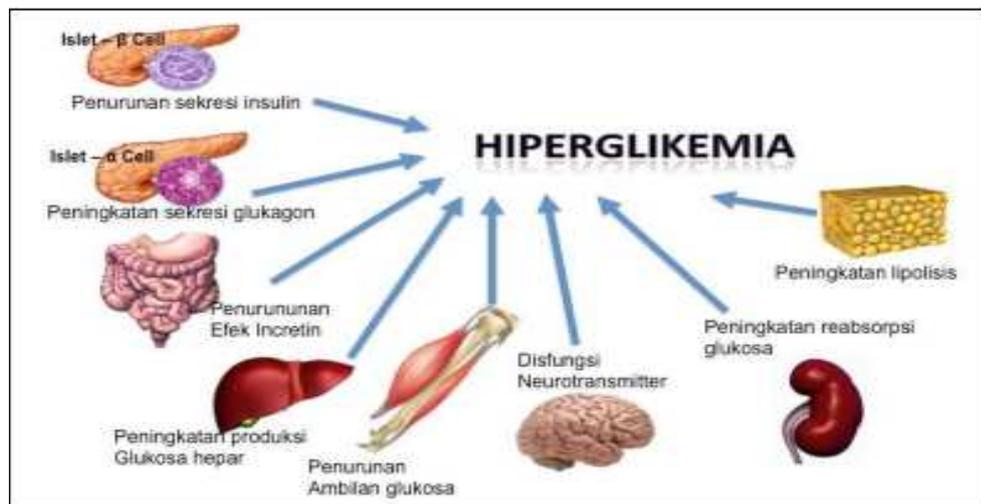
1. Pengobatan harus ditujukan guna memperbaiki gangguan patogenesis,

hanya untuk menurunkan HbA1c saja.



2. Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasari atas kinerja obat pada gangguan multipel dari patofisiologi DM tipe 2.
3. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kegagalan sel beta yang sudah terjadi pada penyandang gangguan toleransi glukosa.

DeFronzo pada tahun 2009 mengemukakan, bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM tipe 2 tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai *the ominous octet* (Gambar 2).



Gambar 2. *The ominous octet*, Delapan Organ Yang Berperan Dalam Patogenesis Hiperglikemia Pada DM Tipe 2 (Perkeni, 2015)

Secara garis besar patogenesis DM tipe 2 disebabkan oleh delapan hal (*ominous octet*) berikut (PERKENI, 2015) :



1. Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.

2. Hati

Pada penderita DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver *hepatic glucose production* (HGP) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses glukoneogenesis.

3. Otot

Pada penderita DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan *tiazolidindion*.

4. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar *Free Fatty Acid* (FFA) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot.

juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang



disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai *lipotoxocity*. Obat yang bekerja di jalur ini adalah *tiazolidindion*.

5. Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek *incretin* ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (*glucagon-like polypeptide-1*) dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide*). Pada penderita DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut *incretin* segera dipecah oleh keberadaan enzim *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4), sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah kelompok DPP-4 inhibitor. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim *alfa-glukosidase* yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim *alfa-glukosidase* adalah akarbosa.

6. Sel Alfa Pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi dalam

meningkatkan sekresi glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam darah akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam



keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP-4 inhibitor dan *amylin*.

7. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran *Sodium Glucose Cotransporter* (SGLT-2) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya.

8. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya

resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini meliputi GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin.



5. Gejala Klinis

Gejala-gejala yang muncul pada penderita DM sangat bervariasi antara satu penderita dengan penderita lainnya bahkan, ada penderita DM yang tidak menunjukkan gejala yang khas penyakit DM sampai saat tertentu. Gejala-gejala DM tersebut telah dikategorikan menjadi gejala akut dan gejala kronis (Li sun, 2014).

Gejala akut DM pada permulaan perkembangan yang muncul adalah banyak makan (polifagia), banyak minum (polidipsia) dan banyak kencing (poliuria). Keadaan DM pada permulaan yang tidak segera diobati akan menimbulkan gejala akut yaitu banyak minum, banyak kencing dan mudah lelah. Gejala kronik DM adalah kulit terasa panas, kebas, seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal pada kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, penglihatan memburuk (buram) yang ditandai dengan sering berganti lensa kaca mata, gigi mudah goyah dan mudah lepas, keguguran pada ibu hamil dan ibu melahirkan dengan berat bayi yang lebih dari 4 kilogram (Li sun, 2014).

6. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan

darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat an atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat



ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti (Perkeni, 2015):

- a. Keluhan klasik DM yaitu poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain yaitu lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Diagnosis DM berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2018 ditegakkan sebagai berikut :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 gr, atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik, atau
4. Pemeriksaan HbA1C $\geq 6,5\%$, dengan menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang terstandarisasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa Terganggu (GDPT) (Perkeni, 2015).



1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam <140 mg/dl;
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa <100 mg/dl. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT.
3. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

Tabel 2. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes (Perkeni, 2015)

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dl)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dl)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl
Prediabetes	5,7- 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	< 100	<140

7. Kriteria Pengendalian DM

Kriteria pengendalian didasarkan pada hasil glukosa darah, HbA1c, dan profil lipid. Definisi DM yang terkendali adalah jika kadar glukosa darah, profil lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan, sama halnya dengan status gizi maupun tekanan darah (Konsensus, 2015).

Usaha mencegah komplikasi kronik perlu pengawasan diabetes yang baik

sasaran terapi. Terapi dan pengawasan diabetes seharusnya kondisi metabolik kompleks dan penekanan terhadap kontrol



glikemik. Terdapat pendekatan multifaktorial dalam manajemen diabetes terhadap risiko perkembangan komplikasi. Kriteria keberhasilan pengendalian DM dapat dilihat pada tabel di bawah :

Tabel 3. Sasaran Pengendalian DM (PERKENI, 2015)

Parameter	Sasaran
Indeks Massa Tubuh (IMT) (kg/m ²)	18,5-23 kg/m ²
Tekanan darah sistolik (mmHg)	<140 mmHg
Tekanan darah diastolik (mmHg)	<90 mmHg
Glukosa darah prepradial (mg/dl)	80-130 mg/dl
Glukosa darah 1-2 jam PP (mg/dl)	<180 mg/dl
HbA1C	< 7%
Kolesterol LDL	<100 (<70 bila risiko timbulnya penyakit KV sangat tinggi)
Kolesterol HDL	Laki-laki >40 mg/dl, perempuan >50 mg/dl
Trigliserida	<150 mg/dl

Keterangan: KV=Kardiovaskular, PP=postpradial, HDL=*high density lipoprotein*, LDL=*low density lipoprotein* (Sumber: PERKENI, 2015)

B.Hemoglobin Glikat

1. Definisi

Hemoglobin glikat (HbA1c) adalah bentuk ikatan molekul glukosa dengan asam amino valin pada ujung rantai beta hemoglobin. *American Diabetes Association* merekomendasikan pemeriksaan HbA1c sebagai kontrol glikemik jangka panjang pasien DM. Keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama pada penderita DM menyebabkan terbentuknya proses glikasi non enzimatis protein termasuk hemoglobin (HbA1c).

Hemoglobin glikat menggambarkan rerata kadar glukosa darah dalam 2-3 bulan sebelumnya. Diketahui bahwa terdapat korelasi antara kadar



gula darah dengan kadar HbA1c. Hasil pemeriksaan glukosa darah dan HbA1c digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk mengobati pasien DM. Selain itu, ADA juga sudah merekomendasikan HbA1c sebagai alat diagnosis pada seseorang yang berisiko tinggi terkena DM. (ADA, 2018)

Selain sebagai alat diagnosis, skrining dan penentuan kontrol status glikemik, HbA1c digunakan juga sebagai prediktor perkembangan komplikasi DM. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya korelasi HbA1c dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Penelitian oleh *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c dapat menurunkan risiko nefropati sebesar 25-44%, penurunan risiko retinopati sebesar 35% dan penurunan risiko neuropati sebesar 30%. (Powers AC, 2010)

2. Pembentukan HbA1c

Hemoglobin terglukosilasi adalah suatu bentuk ikatan molekul glukosa dengan asam amino valin pada ujung rantai beta hemoglobin. Reaksi yang terjadi bersifat non enzimatik. Pada keadaan hiperglikemia sementara, ikatan molekul glukosa dan hemoglobin bersifat sementara dan labil. Tetapi pada keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama, ikatan akan menjadi stabil sebagai HbA1c. (Suryaatmadja M, 2013).

Gugus karbonil glukosa bereaksi dengan gugus N terminal valin dari

hemoglobin lalu membentuk gugus aldimin atau *schiff base* yang bersifat labil. Selanjutnya terjadi penyusunan kembali Amadori yang membentuk HbA1c yang bersifat stabil, sehingga dapat bertahan sepanjang masa



hidup eritrosit. Volume HbA1c yang dihasilkan sebanding dengan kadar glukosa darah. (Suryaatmadja M, 2013)

3. Peranan HbA1c

Kadar HbA1c tergantung dari umur eritrosit yang memiliki masa hidup sekitar 100 sampai 120 hari, sehingga kadar HbA1c menggambarkan rerata kadar glukosa selama 2 sampai 3 bulan sebelumnya. Keadaan hiperglikemia yang berlangsung kronik dapat meningkatkan HbA1c sekitar 2-3 kali lipat. Peranan kadar glukosa darah terhadap HbA1c tergantung pada interval waktu. Kadar glukosa darah dalam 30 hari terakhir berkontribusi sebesar 50% terhadap kadar HbA1c, kadar glukosa darah hari ke-31 hingga hari ke-90 berkontribusi sebesar 40% terhadap kadar HbA1c dan kadar glukosa darah hari ke-91 hingga hari ke-120 hanya berkontribusi sebesar 10% dari kadar HbA1c. Hal ini menegaskan bahwa kadar glukosa darah yang terakhir lebih berperan dibandingkan kadar glukosa darah sebelumnya. Peranan kadar glukosa darah terhadap HbA1c tergantung pada interval waktu.

Nilai % HbA1c akhir dinyatakan sebagai rasio hemoglobin terglykasi spesifik dengan hemoglobin total dalam sampel darah. Perhitungan menurut *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) adalah % HbA1c = $\frac{\text{HbA1c (g/dl)}}{\text{Hb (g/dl)}} \times 100$, sedangkan perhitungan menurut NCSB % HbA1c = $0,915 \times \text{IFCC} + 2,15$. Jenis pengujian kanal ini atkan program perhitungan untuk menyajikan data hasil HbA1c (John WG, 2011).



Tabel 4. Konversi HbA1c ke kadar glukosa plasma rata-rata (ADA, 2018)

HbA1c (%)	Kadar glukosa plasma rata-rata (mg/dL)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

C.Endotel

Sel-sel endotel yang melapisi dinding bagian dalam pembuluh darah, secara strategis berada diantara plasma serta sel-sel darah dan otot polos pembuluh darah. Keutuhan endotel sangat penting dalam mempertahankan kelancaran aliran darah, karena endotel melepaskan faktor-faktor humoral yang dapat mengendalikan relaksasi dan kontraksi, trombogenesis dan fibrinolisis serta aktivasi dan inhibisi platelet. Endotel berperan penting sebagai organ endokrin dalam mengendalikan tekanan darah, kelancaran aliran darah dan keutuhan pembuluh darah. Keutuhan fungsi sel endotel dapat mengalami gangguan akibat pengaruh berbagai faktor seperti hiperglikemia, hiperkolesterolemia, zat-zat toksik termasuk radikal-radikal bebas, obat-obatan, infeksi dan proses-proses imunologik.

nya gangguan fungsi endotel dapat menimbulkan kelainan dan kardiovaskuler seperti aterosklerosis, sehingga dapat



menimbulkan hipoperfusi, oklusi vaskular dan kerusakan organ (Azhari H, 2002).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sel endotel memegang peranan penting dalam sistem keseimbangan tubuh yang dapat terjadi melalui integrasi kerja berbagai zat yang dikeluarkan oleh sel endotel. Sistem ini mempunyai efek baik terhadap sel-sel otot polos pembuluh darah maupun sel-sel darah sehingga dapat menimbulkan perubahan pada sel endotel. (Azhari H, 2002)

Sel endotel juga berperan penting dalam pertumbuhan dan sel otot polos pembuluh darah dengan cara melepaskan berbagai promotor atau inhibitor seperti *Insulin Like Growth Factor 1* (IGF-1), VEGF, dan *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF). Sel endotel juga terlibat dalam produksi berbagai molekul yang berperan dalam proses peradangan. Karena fungsi endotel yang sangat banyak dan melibatkan berbagai sistem dalam tubuh, maka perubahan fungsinya akan memberikan dampak secara keseluruhan pada tubuh. Secara mendasar gangguan fungsi sel endotel merupakan keadaan dimana terjadinya peningkatan atau penurunan dari setiap zat yang diproduksi oleh sel endotel atau perubahan dari setiap fungsi masing-masing zat tersebut (John WG, 2011).

1. Disfungsi endotel

Disfungsi endotel adalah suatu keadaan yang ditandai dengan ketidakseimbangan fungsi faktor-faktor relaksasi dan faktor-faktor kontraktil yang diproduksi oleh endotel. Disfungsi endotel dapat



merupakan penyebab atau sebagai akibat penyakit pembuluh darah. Disfungsi endotel mengawali terjadinya perubahan struktur pembuluh darah. Beberapa pembuluh darah rentan untuk mengalami disfungsi endotel dan aterosklerosis, seperti arteri koroner epikardial, arteri-arteri besar seperti aorta atau arteri iliaca. Perubahan morfologi sel endotel ini akan diikuti dengan perubahan fungsi dan penebalan tunika intima, disertai dengan akumulasi leukosit, sel-sel otot polos pembuluh darah dan fibroblast serta endapan matriks.(Kohei, 2010)

Terjadinya gangguan fungsi endotel pada DM merupakan dasar terjadinya komplikasi menahun dari penyakit ini. Bila penyakit DM berlangsung lama dan kadar gula darah tidak terkontrol dengan baik, maka akan menimbulkan berbagai komplikasi terutama pada mata, ginjal, syaraf, serta terjadinya gangguan pada jantung (Azhari, 2002).

2.Mekanisme kerusakan endotel pada Diabetes Melitus

Peningkatan glukosa yang menahun (glukotoksitas) pada penderita yang mempunyai predisposisi genetik merupakan faktor utama sehingga menimbulkan komplikasi DM melalui 4 jalur :

- a. Jalur pembentukan *Advanced Glycation End products* (AGEs)

Jalur pembentukan AGEs merupakan jalur non enzimatik, adalah proses perlekatan glukosa secara kimiawi ke gugus amino bebas pada protein tanpa bantuan enzim. Derajat glikosilasi non enzimatik tersebut berikatan dengan kadar gula darah, karena dalam



pemeriksaan ini menghasilkan indeks rerata kadar gula darah selama usia eritrosit 120 hari. Pembentukan AGEs pada protein seperti kolagen membentuk ikatan silang di antara berbagai polipeptida yang dapat menyebabkan terperangkapnya protein interstitium dan plasma yang tidak terlikosilasi dan dapat mempengaruhi struktur dan fungsi kapiler. Perubahan fungsi sel melalui perubahan pengenalan oleh reseptornya atau perubahan pada tempat pengenalannya sendiri. Setelah pengikatan *receptor advanced glycation end products* (RAGE) berikatan dengan ligannya akan terjadi *mitogen activated protein kinase* (MAPK) dan transformasi inti dari faktor transkripsi *nuclear factor-k β* (NF-k β) pada berbagai tipe sel seperti sel endotel, monosit, limfosit, makrofag dan sel mesangial. Pengikatan tersebut menyebabkan berbagai aktivitas biologi termasuk migrasi sel neutrofil, pengeluaran sitokin, peningkatan permeabilitas endotel, peningkatan proliferasi fibroblas serta sintesis matriks ekstraseluler. (Waspadji S, 2014).

2. Jalur Polioliol

Jalur polioliol merupakan hiperglikemi intrasel, glukosa akan diubah menjadi sorbitol oleh enzim *aldose reduktase* dengan dibantu koenzim *nicotinamide adenin dinucleotida* (NAD) sebagai kofaktor.

Sorbitol dan fruktosa bersifat sangat hidrofilik sehingga terjadi akumulasi polioliol intraseluler dan sel akan mengembang, cairan



akan masuk ke intraseluler karena proses osmotik. Sehingga terjadi ketidakseimbangan ionik dan metabolik mengakibatkan kerusakan sel (Waspadji, 2014).

3. Jalur aktivasi protein kinase C (PKC)

Hiperglikemi dalam sel akan meningkatkan sintesis molekul *diacylglycerol* (DAG) yang merupakan kofaktor penting pada aktivasi PKC, yang akan menimbulkan berbagai efek ekspresi gen. Aktivasi PKC berefek terhadap :

- a. Produksi molekul proangiogenik VEGF yang berimplikasi terhadap neovaskularisasi, karakteristik komplikasi diabetik.
- b. Peningkatan aktivitas vasokonstriktor *endothelin-1* dan penurunan aktivitas vasodilator *endothelial nitric oxide* (eNOS).
- c. Produksi molekul profibrinogenik serupa TGF- β yang akan memicu deposisi matriks ekstraseluler dan material membran basal.
- d. Produksi molekul *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), memicu penurunan fibrinolisis dan kemungkinan terjadinya oklusi vaskuler.
- e. Produksi sitokin proinflamasi oleh sel endotel vaskuler.

4. Jalur pembentukan *reactive oxygen species* (ROS)

Stres oksidatif timbul bila pembentukan ROS melebihi kemampuan sel dalam mengatasi radikal bebas, yang melibatkan sejumlah enzim dan vitamin yang bersifat antioksidan. Stres oksidatif pada



DM disebabkan karena ketidakseimbangan reaksi redoks akibat perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid, sehingga terjadi penurunan kapasitas antioksidan (Waspadji, 2014).

Stres oksidatif dapat meningkat jika terjadi glikasi yang labil, auto oksidasi glukosa, aktivitas intrasel jalur poliol. Metabolisme karbohidrat pada hiperglikemi akan menghasilkan energi yang ekuivalen untuk mendorong sintesa ATP di mitokondria yang akan menghasilkan radikal bebas dan superoksida karena pengaruh kadar glukosa yang tinggi. Autooksidasi glukosa juga akan menaikkan radikal bebas menjadi stres oksidatif yang akan menurunkan kadar NO, merusak protein sel, meningkatkan adhesi sel leukosit pada endotel sedang fungsinya sebagai pertahanan terhambat.

D. Vascular Endothelial Growth Factor

1. Definisi

Vascular endothelial growth factor merupakan glikoprotein homodimerik dengan berat molekul 45 KDa, sintesis dan sekresi VEGF dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya jenis kelamin, hiperglikemik, merokok, kadar lemak darah, reaksi inflamasi, dan aktivasi faktor stres (Qin Zhang dkk, 2018). Gen VEGF berlokasi di kromosom 6p21 dan bersifat polimorfik tinggi (Jian-Yang Gong dan Ye-Huan Sun, 2013).

Vascular Endothelial Growth Factor adalah faktor pertumbuhan spesifik yang menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel endotel,



meningkatkan permeabilitas vaskuler, memediasi vasodilatasi endotelium, dan berpartisipasi dalam remodeling matriks interstitial. Pada ginjal, ekspresi VEGF yang paling menonjol dalam podosit glomerulus (sel epitel viseral glomerulus) dan sel epitel tubular, sedangkan reseptor VEGF terutama ditemukan pada preglomerular, glomerulus, dan sel endotel peritubular. Overekspresi VEGF menyebabkan angiogenesis patologis pada tumor dan diabetes melitus. (Radoslaw dkk, 2015).

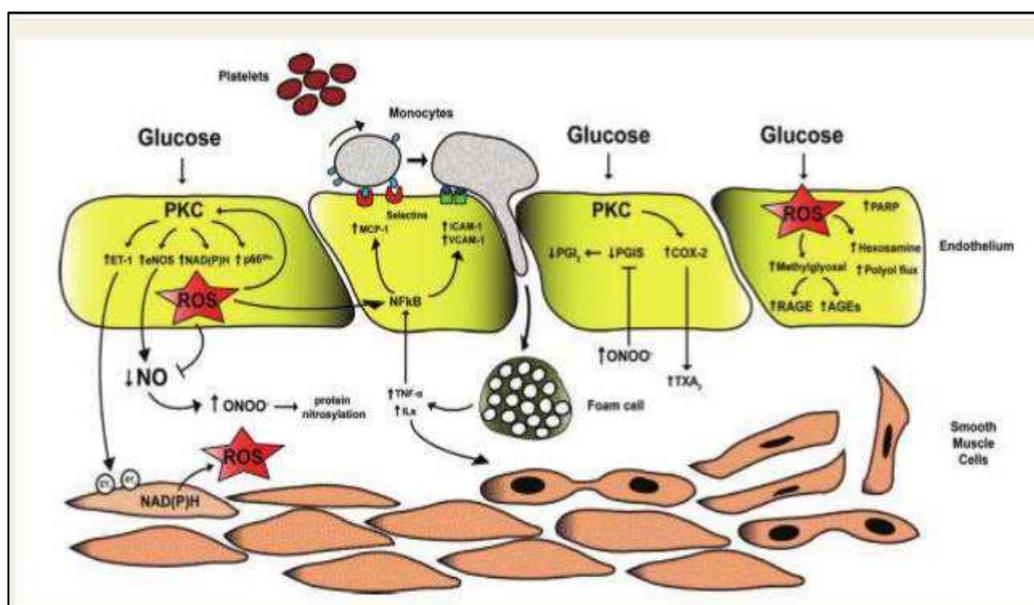
2. Vascular Endothelial Growth Factor Pada Diabetes Melitus

Kadar glukosa tinggi merangsang produksi VEGF di podosit, melalui aktivasi PKC dan *Extracellular signal-regulated kinase* (ERK). Ekskresi Nitrit Oksida (NO) pada urin, menunjukkan adanya peningkatan metabolisme NO pada DM yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi sintesis gen NO dan peningkatan produksi NO. Produksi NO meningkat pada DM melalui induksi PKC yang menyebabkan sintesis NO. Aktivasi PKC secara langsung meningkatkan permeabilitas albumin dan makromolekul lainnya melalui barrier yang dibentuk oleh sel endotel dengan *phosphorylating cytoskeletal protein* membentuk persimpangan intraseluler. Selain itu, aktivasi PKC juga dapat mengatur permeabilitas pembuluh darah dan neovaskularisasi melalui ekspresi faktor pertumbuhan seperti VEGF (Gambar 3). (Qin Zhang dkk, 2018)

Pada DM semua sel dalam jaringan berada dalam lingkungan hiperglikemik, tetapi sebagian sel mampu mengurangi transpor glukosa ke dalam sel, ketika mengalami hiperglikemia, sehingga konsentrasi glukosa



internal mereka tetap konstan, sebaliknya sel-sel yang rusak akibat hiperglikemia adalah mereka yang tidak dapat melakukan hal tersebut secara efisien. Tipe sel yang mudah dirusak oleh hiperglikemia adalah sel-sel endotel kapiler di retina, sel-sel mesangial dalam glomerulus ginjal dan neuron serta sel schwan disaraf perifer (Radoslaw WIECZÓR dkk, 2015).



Gambar 3. Mekanisme hiperglikemia menyebabkan kerusakan vaskuler(Radoslaw WIECZÓR dkk, 2015).

3. Faktor-Faktor yang mempengaruhi Ekspresi VEGF

Beberapa mediator mengatur ekspresi VEGF pada ginjal diabetes. Sekresi VEGF terutama disebabkan oleh hipoksia. Model hewan diabetes melitus tipe I, pada tikus diabetes yang diinduksi *streptozotisin* (STZ) mengalami hipoksia ginjal (Jian-Yang Gong, 2013).

hiperglikemia juga mengatur Angiotensin II dalam sel tubulus ginjal, yang menginduksi ekspresi VEGF melalui spesies oksigen



reaktif (ROS) dan jalur ERK. *Advanced glycation end products* (AGEs) mengatur tingkat VEGF mRNA melalui faktor transkripsi seperti *nuclear factor-kB* (NF-kB) dan aktivator protein-1 (AP-1). Selain itu, *transforming growth factor-β 1* (TGF-β 1), yang diekspresikan dalam sel endotel glomerulus diabetes, meningkatkan konsentrasi protein VEGF pada sel epitel tubular.(Jian-Yang Gong, 2013).

Stres oksidatif pada DM hasil dari oksigen dan nitrogen spesies reaktif berlebih (ROS / RNS) yang berasal dari angiotensin II, oksidasi glukosa, dan AGEs, yang tidak dibersihkan oleh antioksidan (SOD, *katalase*, *glutathione peroxidase*). ROS / RNS meningkatkan VEGF dengan menstabilkan HIF-1a (Jian-Yang Gong, 2013). Stres oksidatif berperan penting dalam diabetes melitus serta ROS / RNS meningkatkan VEGF dengan mengaktifkan dan menstabilkan HIF-1a serta takik sinyal VEGF mengaktifkan eNOS melalui PI3K/Akt yang merangsang *nitric oxide* (NO). (Jian-Yang Gong, 2013).

Di dalam ginjal, hiperglikemia dapat meningkatkan aktivitas PKC yang menyebabkan aktivasi dari beberapa *isoform* dari *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (bentuk turunan; NADPH) oksidase, sehingga menghasilkan oksidan yang berlebihan. Peningkatan kadar oksidan yang berkombinasi dengan PKC menyebabkan aktivasi *mitogenactivated kinase* menyebabkan produksi berlebihan *fibrotic growth*

(Jian-Yang Gong, 2013).



Advanced glycation end products menginduksi peningkatan VEGF-A *in vitro* dan *in vivo*. AGEs mengikat beberapa reseptor (RAGE dan AGE-R1-3) yang terletak di beberapa jenis sel ginjal, termasuk podosit. Interaksi AGE-RAGE mengaktifkan NADPH oksidase, sehingga meningkatkan sitosol ROS, dan mengaktifkan PKC dan jalur NF yang mengarah untuk melepaskan VEGF, TGF β dan CTGF. Serta menyebabkan produksi sitokin inflamasi dan generasi mitokondria ROS yang lebih lanjut menyebabkan stres oksidatif yang menyebabkan gangguan atau kerusakan pada ginjal. Penghambatan NADPH oksidase atau PKC pada tikus diabetes menurunkan VEGF-A, superoksida, kolagen IV dan akumulasi fibronectin, albuminuria dan glomerulosklerosis (Jian-Yang Gong, 2013).

Diabetik polineuropati merupakan komplikasi mikrovaskular DM yang paling sering yang melibatkan sistem saraf perifer sebagai bagian dari komplikasi mikrovaskular. Diabetik polineuropati disebabkan oleh interaksi antara faktor metabolik dan vaskular. Faktor metabolik yang mendasari polineuropati difus, sedangkan faktor iskemia dan inflamasi yang terjadi secara bersamaan berkontribusi terhadap neuropati fokal. Angiogenesis dan neovaskularisasi memediasi faktor metabolik dan vaskular. Hiperglikemia yang berkepanjangan akan menginduksi beberapa mekanisme, seperti jalur sorbitol, hipoksia, stres oksidatif, dan

atan produk akhir glikasi lanjut (AGE). Semua mekanisme tersebut memicu produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF).



Proliferasi endotel sebagai bagian awal dalam proses angiogenesis dan neovaskularisasi akan dirangsang oleh VEGF (Ying Shao dkk, 2016).

Peranan VEGF dalam neovaskularisasi yang diikuti adanya perubahan struktur mikrovaskular yang ditandai dengan peningkatan membrana basalis arteri, distensi vena, *arteriovenous shunting*, hiperplasia dan hipertrofi tunika intima pembuluh darah, dan fenestrasi endotel. *Vascular endothelial growth factor* merupakan respons terhadap hiperglikemia yang terkait dengan endotelopati dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Oleh karena itu, VEGF diakui berkontribusi terhadap terjadinya hipoksia dan berperan sebagai zat proinflamatori yang potensial. Namun demikian, VEGF juga dianggap memiliki peran sebagai neuroprotektor dengan kemampuannya memicu remielinasi dan neurogenesis. Berdasarkan bukti ini, VEGF diasumsikan memiliki 2 peran yang berbeda (efek ganda) yang pertama yaitu berperan dalam patogenesis diabetik polineuropati melalui mekanisme hipoksia terinduksi, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, dan menyebabkan peradangan, dan berperan sebagai neuroprotektor melalui mekanisme regenerasi saraf yang diinduksi (Qin zhang dkk, 2018).

Diabetik Retinopati merupakan komplikasi mikrovaskular diabetes yang ditandai dengan kerusakan progresif pada mata. Diabetik retinopati merupakan penyebab utama kebutaan pada orang dewasa.

Prognosis diabetik retinopati dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Karakteristik klinis diabetik retinopati yaitu permeabilitas



pembuluh darah, peningkatan iskemia jaringan, dan angiogenesis. VEGF merupakan kemokin yang terlibat dalam proses angiogenesis, bertindak sebagai pengatur utama permeabilitas vaskular. Kadar VEGF serum yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan retinopati (Radoslaw dkk, 2015).

4. Studi Pada Manusia dan Hewan

Terdapat banyak penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi etiologi dan penanganan diabetik retinopati yang menyebabkan kebutaan ini telah menunjukkan bahwa selama stadium proliferasi, plasma dan kadar vitreous VEGF-A dan tiga reseptornya dalam spesimen retina diabetes meningkat. Faktor pertumbuhan lainnya, seperti IGF-1 dan reseptornya, telah terbukti bekerja sama dengan VEGF-A dalam terjadinya neovaskularisasi pada retina. Selain itu, sebuah penelitian pada pasien diabetes yang tidak mengalami retinopati menunjukkan bahwa terdapat hubungan dengan gangguan induksi hipoksik VEGF-A pada pasien ini, sehingga mendukung hipotesis bahwa retinopati melibatkan ekspresi hipoksia VEGF-A sebagai aspek mendasar dari etiologinya. Dan yang terpenting, antagonis VEGF dan reseptornya telah terbukti menurunkan kejadian retinopati pada hewan coba. Fungsi VEGF-A untuk menginduksi permeabilitas juga berkontribusi terhadap terjadinya kebocoran pembuluh darah atau *vascular leakage* yang berperan terhadap kejadian retinopati diabetik (Benjamin, 2017).



komplikasi lain yang memiliki lebih banyak kemajuan dalam studi adalah iskemia perifer. Iskemia perifer ditandai dengan penurunan

fungsi mikrovaskular dan sirkulasi di ekstremitas dan adanya neuropati. Banyak pasien diabetes menderita kehilangan sirkulasi dan neuropati. Hilangnya sensoris pada ekstremitas bawah semakin meningkatkan kemungkinan adanya kerusakan jaringan permanen karena cedera dan sirkulasi yang buruk yang dapat mengganggu penyembuhan luka dan keberhasilan pengobatan infeksi. Uji klinis dilakukan untuk meningkatkan sirkulasi perifer dengan pemberian VEGF-A telah menunjukkan keberhasilan dalam meningkatkan sirkulasi dan mengurangi neuropati. Secara khusus, model hewan diabetes dengan iskemik kaki belakang diamati untuk respon mereka terhadap cedera dan terapi VEGF-A. Ditemukan bahwa keparahan iskemia meningkat pada tikus NOD (diabetes nonobese) dan keadaan ini dapat dikurangi dengan pengobatan VEGF-A. Samii dan rekannya berhipotesis bahwa saraf perifer dan ganglia *root* dorsal pada hewan diabetes meningkatkan VEGF-A dan membuat hipotesis bahwa VEGF-A dapat membantu memulihkan fungsi saraf. Korelasi lain yang tidak langsung dapat berhubungan dengan koordinasi spasial dari sistem pembuluh darah dan saraf. Koordinasi ini mungkin mencerminkan ketergantungan saraf pada faktor-faktor melalui jarak yang dekat ke pembuluh darah dan kerusakan mikrovaskuler membuat saraf di sekitarnya menderita (Benjamin, 2017).

Komplikasi utama DM lainnya adalah disfungsi ginjal. Baru-baru ini

perhatian telah diberikan pada kemungkinan keterlibatan VEGF-
patologi ini. Pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin,



VEGF-A dan reseptornya (VEGFR-2) diregulasi di ginjal setelah 3 minggu tetapi tidak setelah 32 minggu. Peningkatan sementara tampaknya melalui ekspresi VEGFR-2 dalam glomerulus dan dapat menjelaskan beberapa perubahan ginjal pada pasien diabetes yaitu melalui fungsi permeabilitas VEGF-A. Perubahan permeabilitas yang diinduksi VEGF-A pada glomerulus dapat menyebabkan kebocoran protein ke dalam urin pasien diabetes. Penelitian telah menunjukkan bahwa permeasi albumin yang diinduksi glukosa dapat dihambat oleh antagonisme fungsi VEGF-A (Benjamin, 2017; Qin Zhang, 2018).

