

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus masih menjadi masalah yang mempunyai insidensi tinggi di dunia. Angka insidensi diabetes melitus setiap tahunnya selalu mengalami peningkatan. Menurut WHO 2016, prevalensi diabetes (di usia dewasa) meningkat dua kali lipatnya sejak 1980 dari 4,7% menjadi 8,5%. Pada tahun 2016, terdapat perkiraan 1,6 juta kematian yang disebabkan oleh diabetes. Antara tahun 2000 dan 2016, terdapat kenaikan 5% untuk kematian karena diabetes di usia muda. Estimasi yang terbaru menunjukkan bahwa terdapat prevalensi global sebanyak 425 juta orang dengan diabetes melitus di dunia dan diperkirakan akan terus meningkat hingga 629 juta pada tahun 2045 (Forouhi & Wareham, 2019). Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018, terdapat peningkatan insidensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 8,5%. Peningkatan ini juga searah dengan adanya peningkatan prevalensi obesitas sebagai faktor risiko diabetes sebesar 21,8% (PERKENI, 2019).

Diabetes melitus seringkali disebut sebagai silent killer, sehingga penderita baru menyadarinya setelah ada komplikasi (Todkar, 2016). Insidensi diabetes melitus tipe 2 (untuk usia dewasa) di dunia sebesar 90 – 95% kasus dibanding dengan diabetes melitus tipe 1 dan gestasional (Meidikayanti & Wahyuni, 2017). Diabetes yang sudah kronis dan hiperglikemia berlebihan dapat menyebabkan

kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan gagalnya dari beberapa organ seperti mata, ginjal, saraf, hati dan pembuluh darah (Ms dkk., 2019).

Diabetes melitus tipe 2 harus dikendalikan sehingga diabetes tersebut dapat dikontrol dan tidak semakin menimbulkan komplikasi. Kriteria yang sering digunakan adalah kadar HbA1c ketika kadar diatas 7% dianggap bahwa diabetes melitus tipe 2 tersebut sudah tidak terkontrol. Hal lain yang dapat dijadikan acuan juga adalah kadar gula darah puasa, kadar gula darah 2 jam sebelum makan, kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, Trigliserida, dan BMI pada pasien (PERKENI, 2015). Pasien yang sudah merasa bahwa diabetesnya sudah tidak terkontrol maka dapat merasa putus asa dan tidak ingin melanjutkan pengobatannya. Hal ini dapat menyebabkan penderita tersebut stres dan kualitas hidupnya menurun.

Stress oxidative merupakan gangguan pada keseimbangan dari antioksidan dan pro-oksidan yang berefek nantinya karena beberapa faktor yang berbeda seperti menua, aktivitas obat dan toksisitas, inflamasi dan/atau kecanduan (Sies, 1997). Stres dapat memicu produksi ROS (Reactive oxygen species) yang berlebihan dan dapat meningkatkan LPO (*Lipid Peroxidation*), dimana hal ini dapat berefek pada kelangsungan hidup sel melalui rusaknya membrane sel dan tidak teraktivasinya enzim (Circu & Aw, 2010; Nordberg & Arnér, 2001).

Terkontrol dan tidak terkontrolnya diabetes tersebut dapat menyebabkan penderita merasa stres sehingga dapat berdampak buruk pada diabetes tersebut. Studi telah menunjukkan bahwa seseorang yang mengalami diabetes dan

mengalami stres lebih mempunyai kemungkinan untuk memiliki hasil yang lebih buruk pada diabetesnya termasuk tidak terkontrolnya gula darah serta komplikasi dari diabetes itu sendiri (Kreider, 2017). Studi lainnya menunjukkan, bahwa diabetes dan depresi mempunyai efek terhadap perawatan diri terkontrolnya penyakit tersebut (Fisher dkk., 2010). Seseorang dengan diabetes seringkali menunjukkan strategi coping yang negatif, dan seringkali mempunyai ekspektasi bahwa diabetes akan berefek buruk pada masa depan, yang berefek buruk pada diabetes itu sendiri (keputusasaan, merasa tidak mempunyai harapan, dan tidak bersemangat), hal ini juga dapat berefek pada turunnya minat untuk berobat dan menurunnya kepedulian untuk merawat diri sendiri (diet, olahraga, dan tes gula darah) (Campbell dkk., 2012). Individu dengan diabetes yang mengalami stres dapat mengganggu dalam terkontrolnya kadar HbA1c, tekanan darah, tingkat kolesterol, dan tindakan preventif pada komplikasi diabetes itu sendiri. Stres pada diabetes umum terjadi pada penyandang diabetes melitus tipe 2. Satu dari lima orang dapat mengalami depresi pada diabetes melitus tipe 2, sedangkan stres pada diabetes berefek pada hampir sepertiga orang dewasa dengan diabetes melitus tipe 2 (Owens-Gary dkk., 2019).

Diabetes dan stres dapat saling berkaitan, ketika terdapatnya stres berdampak pada berkembangnya diabetes karena aktifnya hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dan aktivasi sympathomedullary yang dapat menurunkan transpor glukosa dan insulin resisten. Disregulasi HPA Axis juga berdampak pada obesitas dan penyakit kardiovaskuler (Hoogendoorn dkk., 2017). Timbulnya stres hiperglikemia juga dipengaruhi oleh adanya sekresi serta interaksi dari hormon

counter-regulatory, seperti *growth hormon*, katekolamin, dan kortisol yang bekerja berkebalikan dengan insulin (Rosary dkk., 2016).

HSP merupakan protein yang mempunyai peran penting untuk homeostasis tubuh dalam mempertahankan sel dari kondisi stres akibat faktor pencetus seperti stres psikologis maupun fisiologis (Novita & Zuraidah, 2016). HSP mempunyai peran untuk memfasilitasi imun respon, karena HSP dapat mengikat antigenic peptide dan transport mereka ke antigen-presenting cells dan T limfosit. Beberapa HSP famili seperti HSP70 dan HSP90 melalui aktivasi heat shock factor 1 pathway, memiliki keuntungan terapeutik secara luas pada pengobatan di beberapa tipe dari kerusakan jaringan maupun penyakit metabolik. HSP memiliki kemampuan untuk meningkatkan fungsi sitoprotektif dan regenerasi jaringan, dimana hal ini merupakan potensi untuk mengobati penyakit seperti diabetes dan obesitas (Islam dkk., 2014).

HSP70 dapat naik karena adanya stres tubuh dimana terjadinya peningkatan suhu tubuh, bisa juga karena disebabkan oleh stres panas oleh latihan. Hal ini dapat mempercepat sintesis HSP70 yang sangat dipengaruhi oleh tingkat stres seseorang. Studi menyatakan bahwa level HSP70 semakin meningkat dibawah kondisi stres (Nakhjavani dkk., 2010). Tingkat stres dapat mempengaruhi dalam meningkatnya kadar HSP70 di dalam plasma dan jaringan sehingga berperan dalam mempertahankan sel agar tidak mati karena adanya stresor. Studi mengatakan bahwa serum HSP70 secara signifikan lebih tinggi pada pasien diabetes dan lebih tinggi lagi pada pasien dengan penyakitnya yang berlangsung lebih dari 5 tahun daripada pasien yang baru saja didiagnosis (Nakhjavani dkk.,

2010). HSP70 juga mempunyai korelasi dengan BMI, persentase lemak tubuh, lingkar pinggang, dan resisten insulin (Islam dkk., 2014). Pada diabetes, level dari HSP lebih tinggi pada beberapa jaringan dan rendah di jaringan lainnya (Atalay dkk., 2009b).

Sesuai dengan Ali Imran ayat 174 :

فَأَنْقَلَبُوا بِنِعْمَةٍ مِّنَ اللَّهِ وَفَضْلٍ لَّمْ يَمْسَسْهُمْ سُوءٌ وَاتَّبَعُوا

رِضْوَانَ اللَّهِ وَاللَّهُ ذُو فَضْلٍ عَظِيمٍ

Artinya bahwa, “Maka mereka kembali dengan nikmat dan karunia (yang besar) dari Allah, mereka tidak ditimpa suatu bencana dan mereka mengikuti keridaan Allah. Allah mempunyai karunia yang besar.”.Ayat diatas menjelaskan bahwa diabetes melitus merupakan suatu penyakit yang tidak seharusnya disesali dan sebaiknya diterima dengan lapang dada, karena bencana yang diberikan oleh Allah SWT merupakan suatu ujian bagi kita agar kita lebih mampu untuk mensyukuri hidup serta lebih menjadi pribadi yang lebih baik lagi dengan cara memperbaiki pola hidup dan kebiasaan yang buruk. Cara kerja HSP70 disini juga merupakan salah satu bentuk homeostasis dalam tubuh sehingga tubuh kita selalu berusaha untuk memperbaiki dan menyeimbangan tubuh, sehingga hal ini juga merupakan karunia untuk kita bahwa tubuh kita menolak untuk menyerah dan berjuang untuk hidup.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah untuk penelitian ini didapatkan suatu pertanyaan ilmiah yaitu apakah terdapat perbedaan kadar HSP70 pada pasien diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan yang dicapai pada penelitian ini sesuai dengan rumusan masalah diatas adalah sebagai berikut :

1. Tujuan Umum

- a. Mengetahui perbedaan kadar HSP70 pada pasien diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar HSP70 pada pasien diabetes melitus tipe 2 terkontrol
- b. Mengetahui kadar HSP70 pada pasien diabetes melitus tipe 2 tidak terkontrol.
- c. Menjelaskan perbedaan kadar HSP70 pada pasien diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian yang bisa didapat sesuai dengan permasalahan diatas dibagi menjadi berikut :

a. Manfaat teoritis

- 1) Menambah wawasan tentang hubungan stres oksidatif dan metabolik dengan adanya kadar HSP70 pada penderita diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

b. Manfaat praktis

1) Manfaat untuk instansi

- a) Menambah data tentang kadar HSP70 pada diabetes melitus tipe 2.

2) Manfaat untuk masyarakat

- a) Menambah wawasan masyarakat bahwa pengendalian diabetes tidak terkontrol dapat mempengaruhi diabetes.

3) Manfaat untuk peneliti

- a) Sebagai wadah penelitian dan sumber pembelajaran berkaitan dengan peran HSP70 sebagai biomarker dalam pengendalian DM tipe 2.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian penelitian

Judul Penelitian dan Penulis	Metode penelitian	Variabel penelitian	Hasil penelitian	Perbedaan
Increased serum HSP70 levels are associated with the duration of diabetes (Manouchehr Nakhjavani, Afsaneh Morteza, Leila Khajeali, Alireza Esteghamati, Omid Khalilzadeh, Firouzeh Asgarani, dan Tiago F. Outeiro)	Cross sectional	-Variabel bebas Serum HSP70 -Variabel terikat durasi diabetes	Kadar serum HSP70 signifikan tinggi diabetes berkorelasi dengan durasi dari diabetes	-Variabel terikat : Kadar HSP70
Appearance of leptin-HSP70 correlation, in type 2 diabetes (Manouchehr Nakhjavani, Afsaneh Morteza, Arash Aghajani Nargesi, Ebrahim Mostafavi, and Alireza Esteghamati)	Cross sectional	-Variabel bebas korelasi leptin-HSP70 -Variabel terikat durasi diabetes tipe 2	Terdapat korelasi yang positif antara leptin dan HSP70 pada inflamasi kronis seperti diabetes melitus tipe 2	-Variabel bebas : Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol -Variabel terikat : Kadar HSP70

<p>Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes melitus: a pilot study (Zoltán Garamvölgyi, Zoltán Prohászka, János Rigó, Jr, András Kecskeméti, dan Attila Molvarec)</p>	<p>Case-control study</p>	<p>-Variabel bebas : HSP70 (HSPA1A) -Variabel terikat : diabetes melitus gestasional</p>	<p>Level serum hsp70 meningkat dan berkorelasi dengan HbA1c pada wanita dengan diabetes melitus gestasional</p>	<p>-Variabel terikat : Kadar HSP70</p>
<p>Heat shock protein-70 and hypoxia inducible factor-1α in type 2 diabetes melitus patients complicated with retinopathy (Khulood M. Sayed dan Aida A. Mahmoud)</p>	<p>Case-control study</p>	<p>-Variabel bebas : HSP70 dan hypoxia inducible factor-1α -Variabel terikat : diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi retinopathy</p>	<p>HSP70 dan HIF-1α meningkat pada pasien DM tipe 2 disertai diabetes retinopati dibanding tidak disertai diabetes retinopati</p>	<p>-Variabel bebas : Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol -Variabel terikat : Kadar HSP70</p>
<p>Association of polymorphism in heat shock protein 70 genes with type 2 diabetes in</p>	<p>Case-control study</p>	<p>-Variabel bebas : polimorfisme pada HSP70 -Variabel terikat :</p>	<p>Terdapat polimorfisme HSP70 secara signifikan pada diabetes melitus</p>	<p>-Variabel bebas : Diabetes Melitus Tipe 2 Terkontrol</p>

Bangladeshi population (Md. Moniruzzaman, Irfan Ahmed, Saaimatul Huq, Md. Shakur All Mahmud, Sonya Begum, U.S. Mahzabin Amin, Md. Hadisur Rahman, Palash Kumar Sarker, Mohammad Uzzal Hossain, Keshob Chandra Das, and Md. Salimullah)	terikat : tipe 2 di populasi dan Tidak diabetes Bangladesh Terkontrol - mellitus tipe karena stres Variabel 2 pada maupun sifat satu terikat : populasi individu Kadar HSP70 Bangladesh
---	---

Penelitian yang berkaitan dengan HSP70 dengan diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol belum banyak dilakukan karena hanya beberapa penelitian saja yang berkaitan dengan HSP70 dengan diabetes melitus, sehingga penelitian yang dilakukan oleh peneliti dapat dinyatakan keasliannya.