

PERBEDAAN KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR - ALFA* ANTARA DIABETES MELLITUS TIPE 2 TERKONTROL DENGAN TIDAK TERKONTROL

Elsa Yuniarti
Jurusan Biologi, FMIPA Universitas Negeri Padang
E-mail:elsayuniarti230682@yahoo.com

ABSTRAK

Hiperglikemia pada DM tipe 2 akan merangsang makrofag untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi TNF- α . Kadar TNF- α yang tinggi pada penderita DM tipe 2 bisa menyebabkan semakin parah resistensi insulin sehingga terjadi disfungsi endotel yang berakibat timbulnya komplikasi penyakit. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui perbedaan kadar TNF- α pada penderita DM tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional study comparative*. Sampel penelitian terbagi atas 2 kelompok yaitu 35 orang DM tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol yang berobat jalan di Poliklinik UNP. Pemeriksaan kadar TNF- α serum di Laboratorium Biomedik FKUA dengan metode Enzym Linked Essay (ELISA). Rata-rata kadar TNF- α penderita DM tipe 2 terkontrol $7,55 \pm 0,43$ pg/ml sedangkan tidak terkontrol $149,28 \pm 26,82$ pg/ml. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan nilai $p < 0,001$ terdapat perbedaan kadar TNF- α antara penderita DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

Kata Kunci : Diabetes Mellitus tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol, TNF- α

ABSTRACT

Hyperglycemia in DM Type will induce macrofag to produce cytokin proinflammation TNF- α . High levels of TNF- α in DM Type 2 can lead to more severe insulin resistance and become involved in endothelial dysfunction which lead to complications of the disease. This research aims to know differences between TNF- α level in DM type 2 controlled and uncontrolled. This research used observational analyzing method and cross sectional study comparative approach. Blood samples are grouped to 35 patient DM type 2 controlled and uncontrolled in the medicinal treatment in Padang State University polyclinic. The level of serum TNF- α will be examined in Biomedical Laboratory FKUA using ELISA method. TNF- α level in the diabetes type 2 controlled on average $7,55 \pm 0,43$ pg/ml whereas uncontrolled on average $149,28 \pm 26,82$ pg/ml. The Mann-Whitney test showed a p value $< 0,001$. There are significant differences in the levels of TNF- α in patients with DM type 2 controlled and uncontrolled.

Key Words : Diabetes Mellitus type 2 controlled and uncontrolled, TNF- α

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang disifati oleh hiperglikemi akibat kelainan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, gangguan kerja insulin/resistensi insulin, atau keduanya (Masharani *et al.*, 2001). Diabetes mellitus tipe 2 yang tidak terkontrol yang ditandai dengan pemeriksaan kadar HbA1c $\geq 7\%$, Gula Darah Puasa ≥ 126 mg%, Gula Darah 2 jam Post Prandial ≥ 200 mg%, dari penderita diabetes (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011).

Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan jenis yang paling banyak ditemukan yaitu lebih dari 90 %. Peningkatan kasus DM tipe 2 lebih sering terjadi sesudah usia 40 tahun (Sanusi, 2005). Kejadian DM tipe 2 di Eropa dan Amerika Utara berkisar antara 2-5%, sedangkan di negara berkembang antara 1,5-2% (Suyono, 2007). Dari berbagai penelitian epidemiologi di Indonesia didapatkan angka kejadian DM tipe 2 berkisar antara 1,3-2%. World Health Organization (WHO) telah memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM tipe 2 yang cukup besar untuk tahun-tahun mendatang. Untuk Indonesia, WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Jumlah tersebut menempati urutan ke empat

setelah India (31,7 juta), Cina (20,8 Juta), dan Amerika Serikat (17,7 juta) (Darmono, 2007).

Hiperglikemia merupakan titik sentral yang memegang peran kunci timbulnya kerusakan jaringan tubuh penderita diabetes akibat meningkatnya stres oksidatif. Pada stadium pra diabetes terjadi hiperglikemia akut *post prandial* (HAP), yakni lonjakan-lonjakan kadar glukosa darah yang terjadi berulang-ulang setiap mengkonsumsi makanan, menjadi penyebab kerusakan jaringan tubuh (Smith *et al.*, 2005). Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, syaraf, jantung, dan pembuluh darah. Adanya disfungsi endotel diperkirakan menjadi langkah awal proses aterosclerosis dan sudah terjadi sebelum adanya perubahan morfologi dari dinding arteri (Setiawan B dan Suhartono E, 2005).

Tingginya kadar glukosa ekstraseluler akan mencetuskan peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang pada akhirnya akan meningkatkan pembentukan ekspresi TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) dan memperparah stres oksidatif. TNF- α dapat mengakibatkan resistensi penurunan sensitivitas insulin

melalui penurunan autofosforilasi dari reseptor insulin substrat menjadi inhibitor insulin *receptor tyrosine kinase activity*, penurunan *insulin sensitive glucose transporter* (GLUT), meningkatkan sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel β , meningkatkan kadar gliserida dan menurunkan kadar HDL. Mediator proinflamasi dari jaringan adipose yakni TNF- α berkontribusi secara langsung terhadap kerusakan vaskuler, resistensi insulin, dan atherogenesis (Smith *et al.*, 2005).

Diabetes mellitus tipe 2 berhubungan dengan munculnya keadaan inflamasi ringan vaskuler. Meningkatnya kadar *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) berhubungan dengan sitokin lain dan meningkatkan resiko komplikasi dari DM tipe 2. Peningkatan TNF- α , metabolit dari *nitric oxide* (NO) dan lemak sebagai petanda terjadinya disfungsi endotel pada DM tipe 2 (Pireira *et al.*, 2006).

Diabetes mellitus tipe 2 dibagi dalam dua kelompok yakni DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. Dimana telah diketahui bahwa DM tipe 2 akan berhubungan dengan berbagai komplikasi baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Terjadinya komplikasi ini sangat erat berhubungan dengan kontrol glukosa darah. Pada DM tipe 2 ditandai dengan hiperglikemia, yang dapat

mengakibatkan terjadinya suatu inflamasi akan merangsang respon imun non spesifik sehingga makrofag akan teraktifasi untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi TNF- α . Kadar TNF- α yang tinggi pada penderita DM tipe 2 ini bisa menyebabkan semakin parah resistensi insulin sehingga terjadi disfungsi endotel yang berakibat timbulnya komplikasi penyakit seperti kebutaan, kerusakan ginjal, stroke, amputasi, dan lain-lain. Jadi dengan mengetahui kadar TNF- α pada penderita DM tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol sebagai usaha preventif dini untuk terjadi komplikasi penyakit sehingga progresifitas penyakit bisa terkendali.

Berdasarkan latar belakang diatas maka kami tertarik melakukan penelitian tentang perbedaan kadar TNF- α antara penderita diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan tidak terkontrol.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study comperative*. Penelitian ini dilakukan selama 6 (enam) bulan dari Mei sampai Oktober 2016, Lokasi penelitian dilakukan di poliklinik Universitas Negeri Padang dan laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Populasi penelitian adalah seluruh penderita DM tipe 2 di lingkungan Universitas Negeri Padang yang berobat di poliklinik UNP. Jumlah sampel minimal pada setiap kelompok adalah 35 orang. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah penderita DM tipe 2 dengan umur berkisar antara 30 sampai dengan 60 tahun, tidak merokok dan bersedia menanda tangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah penderita penyakit infeksi akut atau kronis, mempunyai riwayat penyakit keganasan dan autoimun.

Bahan dan Instrumen Penelitian

Kit reagen HbA1c keluaran Bio-Rad, Kit gula darah keluaran Human dan kit Human TNF- α Elisa keluaran eBioscience. S spuit disposable 5 ml, torniquet, sentrifuge, tabung reaksi, mikrotube 0,5 – 1 ml, lemari pendingin penyimpanan sampel (freezer) suhu minus 20 °C, Elisa Reader, Elisa Washer, Rotator, Mikropipet, Fotometer

Prosedur Penelitian

Semua penderita DM tipe 2 yang berobat di Poliklinik UNP dijadikan sebagai populasi atau calon objek penelitian bagi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan wawancara untuk menjelaskan tujuan penelitian. Setelah penjelasan dan menyatakan persetujuan untuk ikut serta

berpartisipasi dalam penelitian ini, maka penderita diberi formulir "*informed consent*". Pengambilan sampel dilakukan secara random terhadap penderita DM tipe 2 baik yang terkontrol dan tidak terkontrol. Setelah sampel didapat, maka diambil darah. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan dengan HbA1c, gula darah puasa, gula darah 2 jam *Post Prandial* dan kadar TNF- α .

Prosedur pemeriksaan Kadar HbA1c

Siapkan kit reagen HbA1c pada suhu kamar dan panaskan alat selama kurang lebih setengah jam. Ambil darah kapiler pada ujung jari subjek penelitian dengan jarum yang sudah tersedia pada kit. Darah dipindahkan ke alat yang sudah tersedia dengan menempelkan pada ujung jari lalu dimasukkan ke dalam catrik HbA1C dengan perlahan, tangkai alat dientakkan dengan memutar pada bagian yang paling atas sehingga alat yang berisi darah sudah pas berada dalam catrik. Catrik dipasang pada tempat yang tersedia pada alat. Lalu jalankan alat dengan menekan tombol start tunggu selama 20 menit. Kadar HbA1C akan terbaca secara otomatis.

Prosedur Pemeriksaan Kadar Gula Darah

Gula darah puasa adalah kadar gula darah setelah pasien dipuaskan, puasa didefinisikan tidak adanya ambilan kalori sedikitnya selama 8 jam. Gula darah 2 jam

post prandial adalah gula darah yang diambil 2 jam setelah pasien mendapatkan asupan glukosa sebanding dengan 75 glukosa yang dilarutkan dalam 250 ml air.

Prosedur pemeriksaan kadar TNF- α

Siapkan semua reagen: wash buffer, RDIF, dilution, substrat solution dan standar TNF- α . Gunakan pada well, sesuai dengan berapa well yang terpakai. Tambahkan 50 μ L RDIF ke semua well. Tambahkan 200 μ L standar TNF- α ke well A1-H1. Tambahkan 200 μ L sampel serum ke well sampel. Tutup dengan adhesive, inkubasi selama 3 jam. Buang supernatan, cuci dengan wash buffer 300 μ L, lakukan sebanyak 3x balikkan plate. Tambahkan 200 μ L TNF- α conjugated kemasing-masing well, tutup dengan adhesive, inkubasi selama 2 jam. Buang supernatan, cuci dengan wash buffer 300 μ L, lakukan sebanyak 3x balikkan plate. Tambahkan 200 μ L substrat solution ke tiap well, inkubasi 20 menit. Tambahkan 50 μ L stop solution kemasing-masing well. Baca pada alat ELISA reader dengan panjang gelombang 450 nm.

Data yang diperoleh dari pemeriksaan kadar TNF- α dilakukan pengolahan data kuantitatif secara manual dan komputer program SPSS *for Windows* versi 16,0. Uji statistik yang dilakukan dengan *uji-t* dengan tingkat kemaknaan $p <$

0,05. Serta hasil analisis yang didapat disajikan dalam bentuk gambar dan tabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap penderita DM tipe 2 yang berobat jalan di poliklinik Universitas Negeri Padang. Terhadap subjek penelitian dilakukan anamnesis terarah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian pemeriksaan gula darah puasa dan gula darah postprandial, kadar HbA1c dan TNF- α di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 70 orang, yang terdiri dari dua kelompok yaitu kelompok penderita DM tipe 2 terkontrol sebanyak 35 orang dan kelompok penderita DM tipe 2 tidak terkontrol sebanyak 35 orang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah menderita DM tipe 2 dengan umur berkisar antara 30 sampai dengan 60 tahun, tidak merokok dan bersedia menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah menderita penyakit infeksi akut atau kronis, mempunyai riwayat penyakit keganasan dan autoimun. Kadar HbA1c $<7\%$ dikelompokkan dalam penderita DM tipe 2 terkontrol sedangkan kadar HbA1c $>7\%$ dikelompokkan dalam penderita DM tipe 2 tidak terkontrol.

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

	DM Tipe 2 terkontrol	DM Tipe 2 tak terkontrol
Umur (tahun)	52,66 ± 8,21	55,71 ± 12,77
GDP (mg/dl)	101,74 ± 13,82	176,37 ± 32
G2PP (mg/dl)	158 ± 7,4	317,91 ± 12,19
HbA _{1c} (%)	6,49 ± 0,29	11,07 ± 1,91

Pada tabel 1.1 diatas umur penderita DM tipe 2 terkontrol rata-rata berusia 52,66 ± 8,21 tahun sedangkan penderita DM tipe 2 tidak terkontrol rata-rata berusia 55,71 ± 12,77 tahun. Kadar Gula darah puasa pada penderita DM tipe 2 terkontrol rata-rata 101,74 ± 13,82 mg/dl sedangkan pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol rata-rata 176,37 ± 32 mg/dl. Kadar Gula darah postpradial pada penderita DM tipe 2 terkontrol rata-rata 158 ± 7,4mg/dl sedangkan pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol rata-rata 317,91 ± 12,19 mg/dl. Kadar HbA_{1c} pada penderita DM tipe 2 terkontrol rata-rata 6,49 ± 0,29 % sedangkan pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol rata-rata 11,07 ± 1,91 %.

Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 70 orang yaitu kelompok penderita DM tipe 2 terkontrol dan kelompok penderita DM tipe 2 tidak terkontrol terdiri dari 33 (47,1%) berjenis kelamin laki-laki dan 37 (52%) berjenis kelamin perempuan. Dapat gambaran bahwa untuk kategori jenis

kelamin, menjadi sampel dalam penelitian diperoleh jenis kelamin perempuan lebih banyak dibanding jenis kelamin laki-laki. Penelitian yang dilakukan oleh Effendi, R (2012) juga menunjukkan hasil yang sama. Dimana penderita DM tipe 2 terbanyak adalah yang berjenis kelamin perempuan. Wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Sindroma siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), pasca-menopause yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga wanita berisiko menderita diabetes mellitus tipe 2 (Irawan, 2010). Hal ini disebabkan oleh penurunan hormone ekstrogen akibat *menopause*. Ekstrogen pada dasarnya berfungsi untuk menjaga keseimbangan kadar gula darah dan meningkatkan penyimpanan lemak, serta progesteron yang berfungsi untuk menormalkan kadar gula darah dan

membantu menggunakan lemak sebagai energi (Bennett in Le Roith *et.al*, 2008).

Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa rata-rata umur penderita DM tipe 2 terkontrol 52,66 tahun sedangkan penderita DM tipe 2 tidak terkontrol 55,71 tahun. Umur penderita DM tipe 2 umumnya diatas 50 tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian lain (Awad, 2011). Selain itu, studi yang dilakukan Sunjaya (2009) juga menemukan bahwa kelompok umur yang paling banyak menderita diabetes mellitus adalah kelompok umur 45-52 (47,5%). Peningkatan diabetes risiko diabetes seiring dengan umur, khususnya pada usia lebih dari 40 tahun, disebabkan karena pada usia tersebut mulai terjadi peningkatan intoleransi glukosa. Adanya proses penuaan menyebabkan menyebabkan perubahan anatomis, fisiologis dan biokimia. Perubahan dimulai dari tingkat sel, berlanjut pada tingkat jaringan dan akhirnya pada tingkat organ yang dapat mempengaruhi fungsi homeostasis. Komponen tubuh yang dapat mengalami perubahan adalah berkurangnya kemampuan sel β pankreas dalam memproduksi insulin dan hormon lain yang mempengaruhi kadar glukosa (IDF, 2005).

Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa kadar gula darah puasa pada penderita DM tipe 2 terkontrol rata-rata 101,74 mg/dl

sedangkan pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol rata-rata 176,37 mg/dl. Kadar Gula darah postprandial pada penderita DM tipe 2 terkontrol rata-rata $158 \pm 7,4$ mg/dl sedangkan pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol rata-rata $317,91 \pm 12,19$ mg/dl. Glukosa 2 jam Post Prandial dilakukan 2 jam setelah tes glukosa darah puasa (GDP). Pasien 2 jam sebelum tes dianjurkan makan makanan yang mengandung 100 gram karbohidrat. Menurut PERKENI tahun 2011, diagnosis DM tipe 2 ditegakkan berdasarkan kadar gula darah puasa yaitu ≥ 126 mg/dl ; G2PP (gula darah postprandial) ≥ 200 mg/dl ; 140-199 mg/dl disebut toleransi glukosa terganggu ; < 140 mg/dl normal.

Pengukuran kadar glukosa darah hanya memberikan informasi mengenai homeostasis glukosa yang sesaat dan tidak dapat digunakan untuk mengevaluasi pengendalian glukosa jangka panjang (mis. beberapa minggu sebelumnya). Untuk keperluan ini dilakukan pengukuran hemoglobin terglisosilasi dalam eritrosit atau juga dinamakan hemoglobin glikosilat atau hemoglobin A1c (HbA1c). Pada tabel 1 subjek dilakukan pemeriksaan HbA1c dan digolongkan sebagai DM tidak terkontrol jika kadar HbA1c nya lebih dari 7% dan DM terkontrol bila kadarnya kurang atau sama dengan 7%. Kadar HbA1c pada penderita

DM tipe 2 terkontrol rata-rata 6,49 % sedangkan pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol rata-rata 11,07 %.

Hemoglobin terglikasi atau HbA1c adalah salah satu fraksi hemoglobin didalam tubuh manusia yang berikatan dengan glukosa secara enzimatis. Kadar HbA1c yang terukur mencerminkan kadar glukosa rata-rata pada waktu 3 bulan yang lalu sesuai dengan umur sel darah merah manusia yaitu 100-120 hari. Peningkatan kadar HbA1c > 8% mengindikasikan diabetes mellitus yang tidak terkontrol, dan penderita berisiko tinggi mengalami komplikasi jangka panjang, seperti nefropati, retinopati, neuropati, dan/atau kardiopati (Nathan *et al.*, 2008). Kadar normal HbA1c adalah < 6,5 % (PERKENI,2011). Kontrol glikemik yang baik berhubungan dengan terjadinya penurunan komplikasi DM. Hasil dari *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menunjukkan setiap penurunan

1% HbA1c akan menurunkan risiko komplikasi sebesar 35%. UKPDS juga menemukan bahwa setiap penurunan HbA1c 1% akan menurunkan insiden kematian yang berhubungan dengan DM sebesar 21%, infark miokard 14%, penyakit pembuluh darah tepi 43% dan komplikasi mikrovaskular 37% (Stratton *et al.*, 2000). Melakukan kontrol kadar HbA1C lebih penting daripada pemeriksaan gula darah yang lain (WHO, 2011). Hal ini dikarenakan pemeriksaan HbA1C dapat menunjukkan jaminan tes yang berkualitas dan sesuai dengan standar kriteria nilai rujukan internasional. Pemeriksaan HbA1c merupakan *gold standard* dalam pengukuran kadar glikemik sehingga untuk mencapai *gold standard* tersebut maka peran perawat sebagai edukator adalah selalu mengingatkan pasien dan keluarganya mengenai pentingnya melakukan pemeriksaan HbA1C secara teratur.

Tabel 2 Rata-rata perbedaan kadar TNF- α pada penderita DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol

	n	Kadar TNF- α (pg/ml)		p
		Median (Min-Maks)	Mean \pm SD	
DM Tipe 2 terkontrol	35	7,06 (4,04-14,99)	7,55 \pm 0,43	0,00
DM Tipe 2 tak terkontrol	35	114,61 (40,87-996,33)	149,28 \pm 26,82	

Hasil pemeriksaan kadar TNF- α pada penderita DM tipe 2 terkontrol rata-rata $7,55 \pm 0,43$ pg/ml sedangkan pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol rata-rata $149,28 \pm 26,82$ pg/ml. Hasil uji statistik Mann-Whitey didapatkan nilai $p < 0,001$ maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan kadar TNF- α antara penderita DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

Hal ini sesuai dengan penelitian Ahmed *et al* 2013, menemukan bahwa pasien DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol akan mengalami peningkatan kadar serum IL-6, TGF- β , dan TNF- α dibandingkan control yang tidak menderita DM tipe 2. Kadar serum IL-6, TGF- β , dan TNF- α pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 terkontrol. Dengan tingginya kadar serum IL-6, TGF- β , dan TNF- α akan mempengaruhi resiko akan terjadinya komplikasi diabetes pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol.

Tumor necrosis Faktor α (TNF- α) adalah dua proinflamasi utama yang disekresi oleh beberapa jenis sel seperti makrofag, monosit, neutrofil dan T-sel. Peningkatan TNF α telah banyak diamati dalam jaringan adipose yang terlibat sebagai faktor penting dalam obesitas terkait insulin

resistensi dan patogenesis diabetes mellitus tipe 2 (Hotamisligil, 1994)

Peningkatan kadar TNF- α yang lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol dibandingkan dengan penderita DM tipe 2 terkontrol disebabkan oleh meningkatnya kadar glukosa intrasel sehingga timbul keadaan hiperglikemia. Peningkatan kadar glukosa akan menimbulkan kerusakan jaringan yang diawali dari kerusakan pembuluh darah (*endothelial dysfunction*) (Li *et al.*, 2005). Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan metabolisme sehingga mitokondria menghasilkan superoksida (O_2) berlebihan dan terjadi peningkatan stress oksidatif. Kemudian, kerusakan DNA akan terjadi dan timbul aktivasi enzim *Polyadenyl Phosphate Ribose Poly- merase* (PARP). Aktivasi PARP akan menghambat *Gliseraldehyde Phosphate Dehydrogenase* (GAPDH), suatu enzim yang berperan pada proses glikolisis, dan mengakibatkan terganggunya proses ini. Gangguan ini mengakibatkan timbulnya reaksi simpang yang berujung pada kerusakan vaskuler baik makro ataupun mikrovaskuler (Manaf, 2007)

Pada DM tipe 2 yang ditandai dengan hiperglikemia, yang dapat mengakibatkan terjadinya suatu inflamasi akan merangsang respon imun non spesifik

sehingga makrofag akan teraktifasi untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6 dan IL-8. Sitokin ini bisa menyebabkan resistensi insulin pada DM tipe 2 (Basta *et al.*, 2004)

Rangsangan endotoxin yang mengandung lipopolisakarida pada makrofag akan mengekspresikan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1, IL-6) yang akan menimbulkan reaksi inflamasi. Ekspresi sitokin proinflamasi tersebut juga dapat terjadi akibat stimulasi dari *interferon- γ* (IFN- γ) yang dikeluarkan sel TH-1 (Guntur, 2004).

Tumor nuclear faktor - α mempunyai kemampuan besar terhadap efek proinflamasi pada atherosklerosis dan metabolik lain dan kelainan inflamasi seperti obesitas dan resistensi insulin yang juga merupakan faktor resiko terhadap CVD. Keterlibatan TNF- α dalam patogenesis atherosclerosis didukung oleh adanya plak atherosclerosis pada manusia. Selain itu, kadar TNF- α dalam sirkulasi berhubungan dengan peningkatan resiko infark miokardium yang berulang (Kleemann *et al.*, 2008).

Penderita DM tipe 2 yang tidak terkontrol lebih rentan terhadap komplikasi kardiovaskuler melalui proses aterogenesis yang diperantarai oleh oxLDL dibandingkan

dengan DM terkontrol. Hiperglikemia pada DM menyebabkan glikasi kolesterol LDL sehingga terjadi oksidasi pada LDL khususnya pada molekul ApoB sehingga membentuk oxLDL yang sangat aterogenik. Kadar oxLDL yang lebih tinggi menunjukkan risiko kardiovaskuler pada penderita DM tidak terkontrol lebih besar dibandingkan dengan penderita DM terkontrol karena oxLDL berperan dalam proses aterogenesis (Shen, 2007).

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar TNF- α antara penderita DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. Rerata kadar TNF- α pada penderita DM tipe 2 tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan penderita DM tipe 2 terkontrol .

Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang faktor-faktor lain yang berhubungan dengan DM tipe 2 dan mediator inflamasi lain. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya. Bagi masyarakat yang tidak atau belum terdiagnosis menderita diabetes, agar dapat mencegah penyakit ini. Bagi pasien diabetes mellitus, harus melakukan kontrol glikemik dengan baik. Agar komplikasi- komplikasi yang bisa saja terjadi dapat kita cegah.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed Al-Shukaili, Saif AL-Ghafri, Safia Al-Marhoobi, Said Al-Abri, Jawad Al-Lawati dan Masoud Al-Maskari. 2013. "Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients," *International Journal of Endocrinology*, vol. 2013, Article ID 976810
- Awad, N., Langi, Y., dan Pandelaki, K. 2011. *Gambaran Faktor Resiko Pasien Diabetes Melitus Tipe II Di Poliklinik Endokrin Bagian/Smf Fk-Unsrat Rsu Prof.Dr. R.D Kandou Manado Periode Mei 2011 - Oktober 2011* (Skripsi). Universitas Sam Ratulangi, Manado.
- Bennett, P. Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus. In Le Roith et.al, 2008. *Diabetes Mellitus Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkin, 544-547.
- Basta G, Schmidt AM, De Caterina R, 2004. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular Research* 63 : 582-592.
- Darmono, 2007. *Pola Hidup Sehat Penderita Diabetes Mellitus*. Dalam : Naskah lengkap diabetes mellitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam. Editor : Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD, Padmomartono FS. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 15-29
- Effendi, Rustam. 2012. *Gambaran Distribusi Penderita Diabetes Melitus Rawat Jalan di Badan RSUD Manna Bengkulu Selatan 1999-2001*; Universitas Sumatera Utara
- Guntur H, 2006. *Sitokin Yang Berperan Dalam SIRS dan SEPSIS*. Dalam Prasetyo DH dan Susanto YS (Eds) dalam SIRS dan SEPSIS (Imunologi, Diagnosis, Penatalaksanaan). Sebelas Maret University Press, Surakarta. 17-35.
- IDF, 2005. *Global Guideline for Type 2 Diabetes*, International Diabetes Federation. Brussels.
- Hotamisligil GS. 1994. Tumor necrosis factor (TNF- α) inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 91:4854-4858.
- Irawan, Dedi. 2010. *Prevalensi dan Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Daerah Urban Indonesia (Analisa Data Sekunder Riskesdas 2007)*. Thesis Universitas Indonesia.
- Kleemann R, Zadelaar S, and Kooistra T, 2008. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovascular Research* 79, 360-376.
- Li H, Telemaque S, Miller RE. 2005. High glucose inhibits apoptosis induced by serum deprivation in vascular smooth muscle cells via upregulation of Bcl-2 and Bcl xl. *Diabetes J*. 54:540-5.
- Manaf A. 2007. *Chronic acute postprandial hyperglycemia with stress oxidative: the background of tissue damage in type 2 diabetes mellitus*. Proceedings of the Pertemuan Ilmiah Berkala VIII Ilmu Penyakit Dalam; Sep 8-9 2007 ; Pangeran Beach Hotel, Padang.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2011. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia*, PB. PERKENI. Jakarta.
- Pereira FO, Frode TS and Medeiros YS, 2006. *Mediators of Inflammation* Article ID 39062: 1-7
- Shen GX, 2007. *Lipid Disorders in Diabetes Mellitus and Current Management*. *Current Pharmaceutical Analysis*. 3: 17-24.

- Suyono, Slamet. 2006. Buku Ajar Penyakit Dalam. Jilid III, Edisi 4. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI
- Suyono S. Pengaturan makanan dan pengendalian glukosa darah. Dalam: Waspadji S, Sukardji K, Octariana M (editor). Pedomam diet diabetes mellitus. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2002: 9-20
- Smith, U, Yang X, 2005. Adipocytokines and the Pathogenesis of the metabolic syndrome. In Byrne CD, Wild SH editors. *The Metabolic Syndrome*. John Wiley and Sons Ltd : 53-239
- Setiawan B dan Suhartono E, 2005. Stress Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Mellitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*, Vol 55, No 2, hal 87-90
- Stratton, I.M., Adler, A.I., Neil, H.A.W., Matthews, D.R., Manley, S.E., Cull, C.A., Hadden, D., Turner, R.C., and Holman, R.R. 2000. Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study. *BMJ*, 321:405
- World Health Organization. 2011. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Abbreviated Report of a WHO Consultation* :1-25.