

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis dengan angka morbiditas dan mortalitas terbesar di dunia. Meskipun komitmen dunia untuk mengontrol perkembangan penyakit tersebut semakin besar namun prevalensi penyakit tersebut terus meningkat secara signifikan. Penyakit ini ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat defek sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes menyebabkan 3,8 juta kematian per tahunnya. Estimasi WHO menyebutkan sebanyak 285 juta orang di dunia atau sekitar 6,4% populasi di dunia hidup dengan diabetes pada tahun 2010 dan jumlah tersebut dipercaya akan terus meningkat hingga 438 juta orang pada tahun 2030 (World Diabetes Foundation, 2010).

90-95% penderita DM merupakan penderita DM tipe 2 yang terjadi akibat penurunan sensitivitas reseptor insulin dan gangguan pada proses sinyal insulin (King *et al.*, 2003). Pada tahun 2000, penderita DM di Indonesia sebanyak 8,4 juta jiwa dan diperkirakan mencapai 21,3 juta jiwa pada tahun 2030. Hal ini mengakibatkan Indonesia berada di peringkat keempat jumlah penyandang DM di dunia setelah Amerika Serikat, India, dan Cina (Kusumadewi, 2009). Gejala diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) diawali karena terjadinya resistensi insulin yang terjadi di sel terutama hepar dan otot. Resistensi insulin merupakan mekanisme yang melibatkan

reaksi seluler yang kompleks dan diinduksi oleh beberapa faktor terutama obesitas dan konsumsi makanan yang berlebihan. Hal tersebut akan menyebabkan terjadinya gangguan transportasi glukosa ke dalam sel dan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia. Reaksi tersebut menyebabkan terjadinya pembentukan *advanced glycation end product* (AGE) dan reaksi inflamasi yang akan mengakibatkan berbagai macam komplikasi vaskuler penyebab kematian pada diabetes melitus (Esper et al, 2008).

Hingga saat ini modifikasi gaya hidup masih menjadi satu-satunya cara yang dilakukan untuk mencegah terjadinya DM tipe 2. Kontrol jumlah kalori yang dikonsumsi perhari dan olahraga teratur merupakan mekanisme yang dianjurkan sebagai tindakan preventif. Sayangnya hal ini masih tidak efektif karena tingkat kepatuhan pasien yang rendah dan sulitnya mengatur jenis serta jumlah makanan yang harus dikonsumsi. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan jumlah penderita DM tipe 2 yang sangat pesat tiap tahunnya. Oleh karena itu dibutuhkan alternatif metode preventif yang lebih efektif dalam mencegah terjadinya DM tipe 2 (World Diabetes Foundation, 2010). Berbagai riset terus dilakukan dalam mempelajari mekanisme terjadinya diabetes melitus untuk menemukan metode pencegahan yang efektif. Salah satu subyek penelitian yang menjadi perhatian adalah *phosphatidylinositol (PI) 3-kinase* (PI 3-kinase) dikarenakan perannya yang krusial dalam proses patogenesis DM tipe 2 melalui fungsinya dalam mengatur sensitivitas insulin. PI 3-kinase merupakan golongan enzim yang memfosforilasi *phosphatidylinositol* (PI)

*lipids* pada 3' position. Diantara PI-3 kinase tersebut, kelas 1A merupakan golongan enzim yang berperan penting dalam meregulasi sinyal terhadap respon pada *tyrosine kinase receptor* seperti pada sinyal insulin (Munugalavada, 2005). Pada DM tipe 2 terjadi ketidakseimbangan komposisi antara 2 subunit enzim PI 3-kinase kelas 1A yaitu *catalytic subunit* p110 dan *regulatory subunit* p85. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi p85 yang berlebihan bertanggung jawab terhadap terjadinya resistensi insulin pada penderita DM tipe 2. p85 menyebabkan inhibisi pada ikatan p110 dengan reseptornya pada *tyrosine-phosphorylated IRS protein* melalui sifatnya sebagai antagonis kompetitif pada reseptor tersebut dan mengaktivasi *lipid phosphatase* (PTEN) yang mengakibatkan terjadinya hambatan pada aktivasi reseptor insulin. Penelitian oleh Taniguchi et al (2007) juga menunjukkan p85 mampu mengaktivasi kompleks *Jun N terminal kinase* (JNK) yang berperan dalam proses degradasi reseptor insulin di permukaan sel. Ketiga mekanisme tersebut menunjukkan bahwa p85 berperan penting dalam proses resistensi insulin yang mengawali terjadinya diabetes melitus tipe 2 (Draznin, 2006; Taniguchi, 2007; Chapgar, 2010).

Peran penting *regulatory subunit enzyme p85* dalam proses resistensi insulin juga ditunjukkan dengan peningkatan sensitivitas insulin yang terjadi saat terdapat gangguan pada produksi dan aktivitas enzim tersebut. Penelitian oleh Ueki et al (2002) menunjukkan hambatan pada aktivitas enzim p85 secara *in vitro* pada sel *L6 myotube* mampu

meningkatkan sensitivitas insulin yang ditunjukkan dengan peningkatan transpor glukosa ke dalam sel. Penelitian lain oleh Barbour et al (2005) juga menunjukkan pada tikus dengan kerusakan genetik yang mengakibatkan gangguan pada produksi enzim p85, terjadi peningkatan sensitivitas insulin yang signifikan di banding kelompok kontrol yang produksi enzim p85nya normal (Ueki, 2002; Barbour, 2005). Hal ini menunjukkan bahwa *regulatory subunit enzyme p85* merupakan target yang potensial dalam pengembangan pencegahan DM tipe 2. Studi imunologis menunjukkan bahwa penggunaan p85 sebagai antigen mampu menginduksi pembentukan antibodi yang spesifik pada kelinci. Antibodi tersebut mampu berikatan secara spesifik dengan enzim p85 yang diekspresikan pada sitoplasma sel secara *in vitro*. Antibodi terhadap subunit p85 dan p110 secara keseluruhan juga mampu berikatan secara spesifik dan menghambat aktivitas enzim tersebut pada *GRC+LR73 cells* (Mc Ilroy, 1997; Backer, 2010). Oleh karena itu, untuk mengetahui potensi antibodi terhadap p85 tersebut sebagai agen protektif terhadap DM tipe 2 maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran p85 untuk menginduksi respon antibodi dan potensi penggunaannya dalam mencegah terjadinya DM tipe 2.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian vaksin DM tipe 2 menggunakan p85 mampu meningkatkan respon antibodi spesifik terhadap enzim tersebut pada tikus wistar yang diinduksi DM tipe 2?

2. Bagaimana pengaruh pemberian vaksin DM tipe 2 menggunakan p85 terhadap kadar enzim p85 pada sel otot dan hepar tikus wistar yang diinduksi DM tipe 2?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Umum:

Mengetahui potensi p85 dalam menginduksi antibodi yang bersifat protektif terhadap DM tipe 2 sehingga dapat digunakan sebagai vaksinasi untuk pencegahan DM tipe 2.

Khusus:

1. Mengetahui potensi vaksin DM tipe 2 menggunakan p85 dalam meningkatkan respon antibodi spesifik terhadap *regulatory subunit enzyme p85* pada tikus wistar yang diinduksi DM tipe 2.
2. Mengetahui pengaruh pemberian vaksin DM tipe 2 menggunakan p85 terhadap kadar *regulatory subunit enzyme p85* pada sel otot skelet dan hepar tikus wistar yang diinduksi DM tipe 2.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat Keilmuan:

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang pencegahan DM tipe 2 menggunakan vaksinasi.

Manfaat Aplikatif:

Dapat dijadikan sebagai pertimbangan perusahaan industri obat untuk menciptakan suatu alternatif baru dalam pencegahan DM tipe 2 dengan vaksinasi DM tipe 2 menggunakan p85.

