

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit kronis terbesar ketiga di dunia akibat pankreas mengalami penurunan produksi insulin atau resistensi insulin, atau oleh keduanya.^{1,2,3} Faktor risiko penyakit ini secara umum disebabkan oleh dua faktor utama, yaitu obesitas (90%)⁴ dan perilaku kurang sehat, sehingga terjadi gangguan sekresi insulin dan gangguan sensitivitas insulin.^{5,6} Obesitas dapat menyebabkan DMT2 karena akan menurunkan mitokondria dalam mengoksidasi asam lemak yang mengarah pada peningkatan trigliserida intraseluler dan terjadi akumulasi *acyl-CoAs* yang menghasilkan *diacylglycerol* dan *ceramid*. Derivat-derivat lipid ini mengaktifkan *serine kinase* yang mengarah pada peningkatan fosforilasi *insulin receptor substrate 1* (IRS-1) yang dapat mengganggu pensinyalan insulin.⁷ Gangguan pada pensinyalan IRS-1 tersebut akan mengganggu fisiologi pensinyalan insulin melalui *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K).⁶ Kondisi-kondisi gangguan metabolik yang tidak segera dikoreksi akan menimbulkan lonjakan kasus DMt2, baik di dunia maupun di Indonesia.

Jumlah DMT2 di Indonesia tahun 2000 sebanyak 8,4 juta, tahun 2014 sebanyak 9,1 juta, tahun 2017 sebanyak 10,3 juta, tahun 2019 sebanyak 13,3 juta, dan diprediksi tahun 2030 terus meningkat menjadi 21,3 juta kasus, sementara

tahun 2035 diestimasi meningkat menjadi 35,4 juta kasus.⁸ Kasus DMT2 yang mencapai target terapi baru mencapai 12,5%, sedangkan target pencapaian terapi nasional adalah 93%.^{8,9} Prevalensi peningkatan DMT2 di Indonesia tahun 2007 mencapai 5,7%; tahun 2013 menjadi 6,9% dan tahun 2018 mencapai 8,5%.¹⁰ Kondisi gangguan metabolik ini bila tidak segera ditangani, maka akan menyebabkan gangguan baik mikrovaskular maupun mikrovaskuler. Kasus-kasus DMT2 tersebut menyerang berbagai umur.¹¹ Berdasarkan laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi terkecil berada di provinsi Papua sebanyak 1,7% dan terbesar di provinsi Maluku Utara dan Kalimantan Barat mencapai 11,1%. Indonesia telah memasuki epidemik DMT2.⁸

Pencapaian target terapi yang tidak tercapai dan prevalensi DMT2 yang semakin meningkat akan meningkatkan beban pelayanan. Permasalahan ini akan diikuti dengan peningkatan beban pembiayaan, menurunkan umur harapan hidup, dan meningkatkan masalah anggaran kesehatan.^{12,13} Upaya pencegahan peningkatan beban pembiayaan tersebut adalah dengan cara skrining, pengelolaan diabetes yang optimal, baik dengan perubahan gaya hidup maupun obat-obatan, sehingga komplikasi bisa diturunkan. Meskipun demikian, pengendalian kadar glukosa darah sangat sulit, karena pengendalian DMT2 terdiri dari empat pilar, yaitu edukasi, perencanaan nutrisi, edukasi dan terapi farmakologi.¹⁴

Pengendalian kadar glukosa darah saat ini melibatkan empat pilar yaitu edukasi, terapi nutrisi atau perencanaan makan, aktifitas fisik, dan farmakologi.¹⁵ Pencapaian target terapi di seluruh dunia maupun di Indonesia berdasarkan pada pedoman upaya secara bersamaan melakukan perencanaan makan, aktifitas fisik,

edukasi, dan terapi farmakologi lini pertama metformin.¹⁶ Mekanisme kerja metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui penurunan glukoneogenesis dengan mengaktifkan GLUT2 di hepar dan GLUT4 di otot.¹⁷ secara umum, metformin dapat diklasifikasikan sebagai obat golongan *insulin sensitizer* pada DMT2.

Metformin disayangkan karena memiliki efek samping seperti asidosis laktat atau gangguan intestinal yang berat, mulai dari mual, diare, defisiensi vitamin B12, dan asidosis laktat.¹⁸ Hal ini mengakibatkan sekitar 5% penderita menghentikan metformin.¹⁹ Data ini didukung oleh McCreight, dkk²⁰ yang menyatakan bahwa sebanyak 25% penderita yang menggunakan metformin mengalami masalah *gastrointestinal* dan 5% intoleransi terhadap metformin,²⁰ oleh karena itu, akan terjadi putus obat karena efek samping obat tersebut, sehingga diperlukan terapi ajuvan atau pengganti metformin. Keuntungan lain dari metformin adalah tidak akan mengalami peningkatan BB dibanding dengan sulfonil urea. Kelainan utama DMT2 adalah adanya resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin dari sel beta pankreas yang terjadi pada individu berisiko DMT2 meliputi obesitas dan kekurangan aktifitas yang mengarah pada resistensi insulin. Obesitas merupakan salah satu faktor paling banyak menyebabkan DMT2 resistensi insulin. Resistensi insulin pada obesitas terjadi karena pengalihan jalur sinyal insulin melalui serin kinase, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Serin kinase menyebabkan hambatan pada PI3K dan proses translokasi GLUT4 dari sitoplasma ke membran sel mengalami hambatan.²¹ Oleh karena itu, diperlukan modalitas terapi yang dapat meningkatkan ekspresi gen mRNA PI3K dan GLUT4. Penulis

mengajukan penelitian pengaruh ekstrak etanol asam gelugur (EAG) pada tikus pada tikus DMT2 (induksi *streptozotocin* (STZ)) terhadap kadar glukosa darah, massa otot soleus via amplifikasi ekspresi gen *mRNA Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)* dan *glucose transporter 4 (GLUT4)* pada tikus *rattus norvegicus* galur Wistar.

Salah satu Upaya penanganan DMT2 adalah penurunan BB terutama pada obesitas. Obesitas mengalami penurunan BB akan menyebabkan penurunan lemak tubuh sehingga akan menurunkan serin kinase, sehingga tidak akan terjadi hambatan pada PI3K. Penurunan BB diharapkan dapat meningkatkan massa otot dan menurunkan massa lemak, sehingga pencapaian terapi diharapkan dapat tercapai. Hasil penelitian pada tikus *Wistar*, diketahui otot soleus rentan mengalami atrofi karena lambat dalam kontraksi (hipokinesis) tidak memiliki beban sebagai penopang berat badan dibanding dengan otot paha yang memiliki otot kontraksi cepat.²² Diharapkan penurunan BB pada tikus obesitas dapat meningkatkan massa otot dan terjadi sinyalisasi insulin dengan baik.²³

Hasil penelitian Milanda, dkk.²⁴ membuktikan, bahwa EAG aman untuk dikembangkan sebagai obat herbal terstandar. Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Marquez dkk.²⁵ serta Lim, dkk.²⁶ telah melakukan uji toksisitas pada hewan tikus dengan dosis 2.000 mg/kg BB aman untuk dikembangkan sebagai obat bahan alam, sedangkan dosis optimal EAG yang pernah diteliti oleh Lim, Nasir dan James adalah sebesar 400 mg/kg BB.²⁶

Berdasarkan fakta yang telah diuraikan maka penulis merumuskan tema sentral penelitian sebagai berikut:

Metformin merupakan lini pertama obat farmakologi pada diabetes, disertai pengaturan perencanaan makan dan aktifitas fisik merupakan pilar tata laksana pada diabetes. Hiperglikemia pada DMT 2 disebabkan adanya resistensi insulin dan insufisiensi insulin. Resistensi insulin sering terjadi pada individu dengan obesitas atau kegemukan, dikaitkan dengan gangguan sinyal insulin secara fisiologi melalui jalur *IRS-1* dan *PI3K*. Sedangkan pada kondisi obesitas melalui serine kinase. Sinyal insulin melalui *IRS-1* membutuhkan peran *PI3K* dan *GLUT4* sehingga peran *serine kinase* dapat ditekan. EAG mempunyai peran dalam amplifikasi mRNA *PI3K* dan *GLUT4*. EAG pada dosis 400 mg/kg BB di tikus *Wistar* DMT2 diharapkan dapat menurunkan kadar gula darah dan memperbaiki pada sistem sinyal insulin, oleh sebab itu dilakukan penelitian pengaruh EAG terhadap glukosa darah, massa otot soleus, mRNA *PI3K*, dan *GLUT4* tikus galur *Wistar (Rattus norvegicus)* model diabetes tipe 2, sehingga peran serin kinase dapat ditekan.

1.2 Rumusan Masalah

Penulis merumuskan masalah penelitian berdasarkan latar belakang penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh EAG 400 mg/kg BB/hari terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus DMT2?
2. Bagaimana pengaruh EAG 400 mg/kg BB/hari terhadap peningkatan massa otot soleus tikus DMT2?
3. Bagaimana pengaruh EAG 400 mg/kg BB/hari terhadap peningkatan ekspresi mRNA *PI3K* tikus DMT2?
4. Bagaiman pengaruh EAG 400 mg/kg BB/hari terhadap peningkatkan ekspresi mRNA *GLUT4* tikus DMT2?

1.3 Tujuan Penelitian

Penulis merumuskan tujuan penelitian berdasarkan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Menganalisis pengaruh EAG 400 mg/kg BB/hari terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus DMT2;
2. Menganalisis pengaruh EAG 400 mg/kg BB/hari terhadap peningkatan massa otot soleus tikus DMT2;
3. Menganalisis pengaruh EAG 400 mg/kg BB/hari terhadap peningkatan ekspresi *mRNA PI3K* tikus DMT2;
4. Menganalisis pengaruh EAG 400 mg/kg BB/hari terhadap peningkatan ekspresi *mRNA GLUT4* tikus DMT2.

1.4 Kegunaan Penelitian

1.4.1 Kegunaan Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dukungan peran EAG dalam sinyalisasi insulin pada DMT2 melalui amplifikasi PI3K dan GLUT4.

1.4.2 Kegunaan Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar pengembangan modalitas terapi atau penelitian pada DMT2, EAG sebagai pilihan dalam menurunkan resistensi insulin.