

TUGAS MAKALAH KARBOHIDRAT

GLICOGEN STORAGE DISEASE TIPE 1 VON GIERKE DISEASE



Oleh:

dr. CATUR SUCI SUTRISNANI

Pembimbing:

Prof.drh.Aulani'am, DESS

**PROGRAM PASCA SARJANA ILMU BIOMEDIK
PROGRAM DOUBLE DEGREE PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2012

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG

Glikogen adalah salah satu bentuk polisakarida,¹ Glikogen ini berasal dari glukosa yang berlebihan dalam tubuh dan merupakan bentuk penyimpanan dari glukosa, terutama disimpan di hati dan otot.^{2,3}

“Glycogen Storage Diseases” merupakan penyakit yang disebabkan karena kelainan genetik yang diturunkan yang ditandai dengan penurunan enzim-enzim yang berperan baik dalam pembentukan glikogen maupun dalam pemecahan glikogen, yang mengakibatkan jumlah glikogen dalam jaringan dapat mengalami pengurangan maupun penumpukan.^{2,3,4} “Glycogen Storage Diseases” menyebabkan tubuh tidak dapat memproduksi glukosa dalam jumlah yang cukup dan juga mengakibatkan tubuh tidak dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi,² sehingga mengakibatkan timbulnya berbagai macam gejala dalam tubuh seperti hipoglikemia, pembesaran liver, gangguan pertumbuhan dan “muscle cramp”, dimana jika gejala-gejala tersebut tidak segera diatasi dapat mengakibatkan kematian.³

“Glycogen Storage Diseases”(GDS) dapat dikelompokkan menjadi 10 tipe (GDS tipe I,II,III,IV,V,VI,VII,IX,XI dan tipe 0),^{2,3,4} dimana tipe I adalah yang yang paling banyak didapatkan (90% dari semua tipe).⁴ Angka kejadian dari “Glycogen Storage Diseases” mencapai 1/20.000-34.000 bayi lahir,dimana angka kejadian tipe I mencapai 25% dari seluruh kasus “Glycogen Storage Diseases”.³

Dengan angka kejadian yang cukup tinggi tersebut maka pada makalah ini perlu dibahas mengenai “Glycogen Storage Diseases”(GDS) ditinjau dari beberapa aspek terutama yang berhubungan dengan biomolekulernya.

I.2 TUJUAN

Tujuan dari penulisan makalah ini adalah untuk menambah pengetahuan dan wawasan tentang “Glycogen Storage Disease” tipe 1.

1.3 MANFAAT

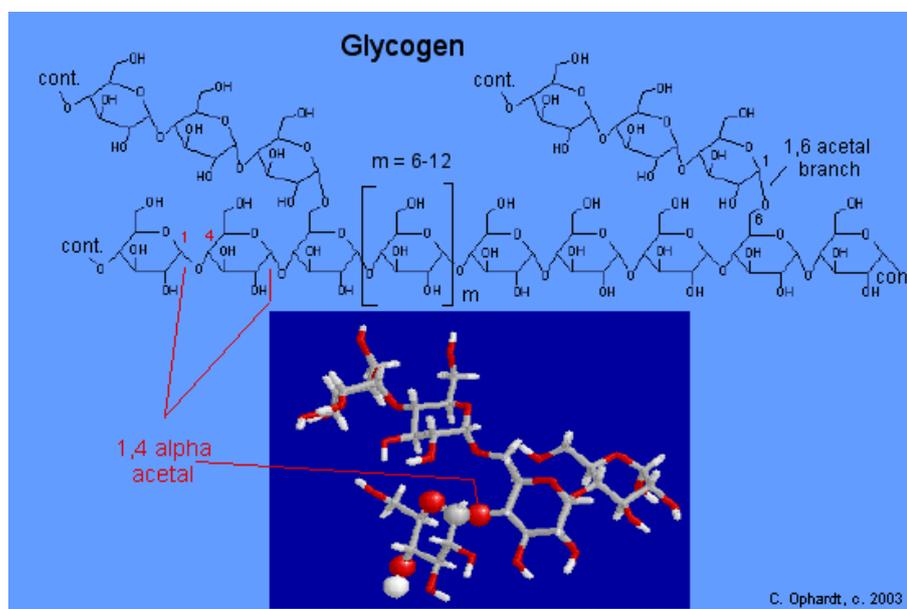
Manfaat dari penulisan makalah ini adalah untuk menambah wawasan tentang Glikogen Storage Disease” tipe 1, sehingga dapat dilakukan deteksi dini dan penanganan awal untuk menurunkan angka kematian

BAB II

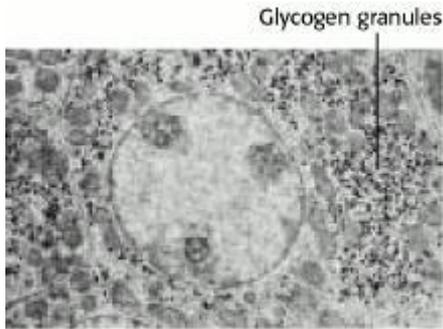
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 METABOLISME GLIKOGEN

Glikogen adalah salah satu bentuk polisakarida, yaitu polimer dari karbohidrat, yang terdiri dari 1700 - 600.000 monosakarida yang dalam hal ini adalah glukosa (sebagai monosakaridanya).^{5,6,7,8} Glikogen terdiri dari ikatan 1,4 alfa, dimana setiap 4-10 monomer dgn ikatan 1,4 alfa, akan dimasuki ikatan 1,6 alfa.⁶



Glikogen merupakan bentuk penyimpanan dari glukosa. Glikogen terdapat didalam sitosol sel dalam bentuk granula dengan diameter 10-40nm, paling banyak konsentrasinya ditemukan di sel hepatosit (sebanyak 10% dari berat total hati), glikogen juga banyak ditemukan di sel otot (1% dari masa otot). Selain banyak ditemukan di hati dan otot, glikogen dalam jumlah yang kecil ditemukan di ginjal, sel glia dari otak dan sel darah putih.^{8,9,10} Di dalam hati terjadi regulasi glikogen yaitu proses sintesa dan degradasi dari glikogen, dengan tujuan untuk mempertahankan kadar normal glukosa dalam darah sehingga dapat digunakan oleh semua organ dalam tubuh. Regulasi glikogen juga terjadi di dalam sel otot, tetapi glukosa yang dihasilkan dari proses regulasi glikogen hanya dapat digunakan oleh sel otot sendiri.⁸

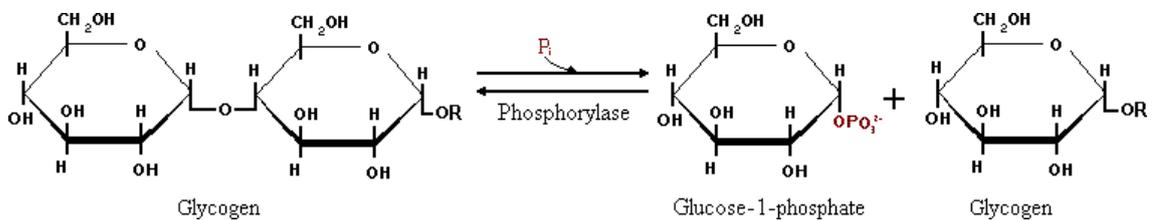


Gambar sel hepatosit

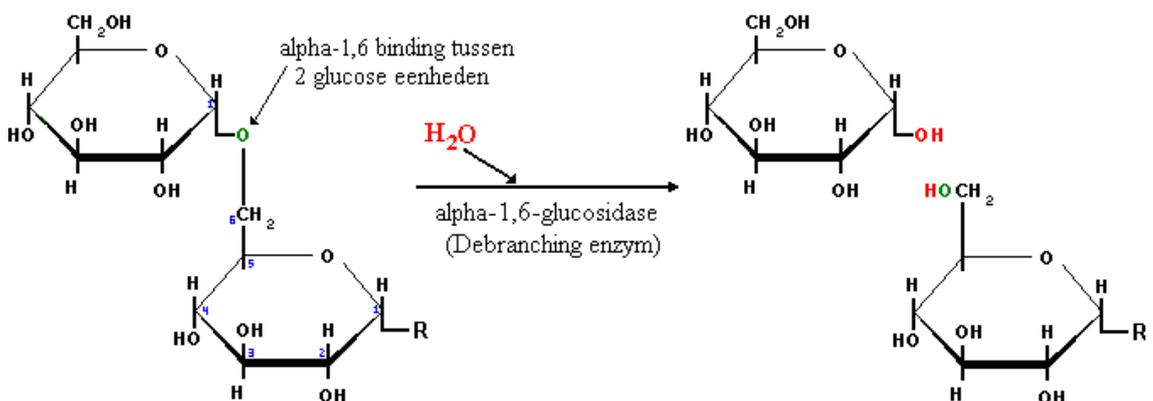
2.2 GLIKOGENOLISIS

Ketika tubuh memerlukan glukosa untuk memperoleh energi oleh karena glukosa dalam darah tidak mencukupi, maka hati akan memecah glikogen yang ada dalam sel hati untuk mendapatkan glukosa sebagai sumber energi.^{7,8}

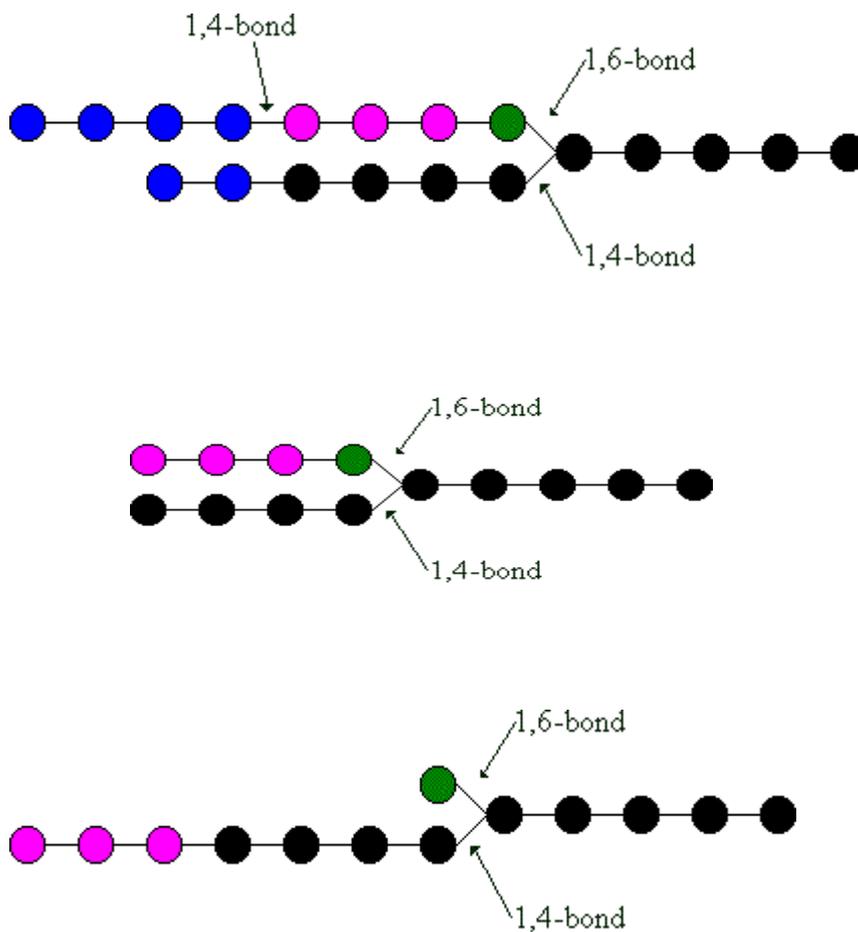
Proses pemecahan glikogen dalam sel hati (hepatosit) diawali dengan pemecahan glikogen menjadi glukosa-1-fosfat dan glikogen, dimana reaksi ini disebut fosforilasi, karena reaksi tersebut di katalis oleh enzim fosforilase dan juga terjadi penambahan gugus fosfat. Fosforilasi menyebabkan ikatan 1,4 alfa terputus.^{7,8,9}



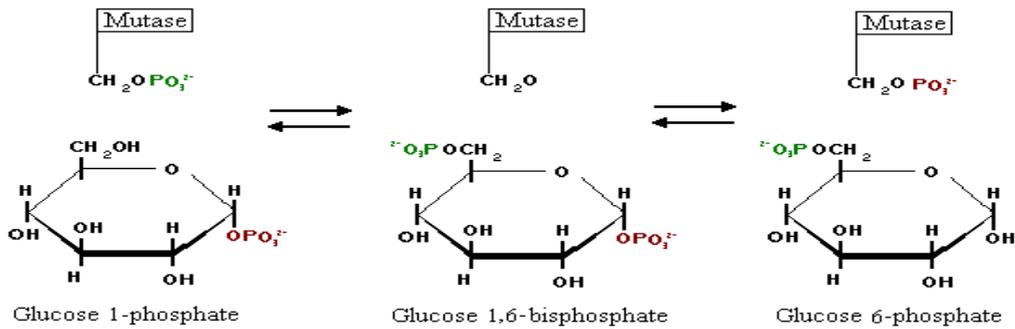
Setelah terjadi proses fosforilasi dari glikogen yang menghasilkan glukosa-1-fosfat dan glikogen, proses selanjutnya adalah memecah ikatan 1,6 alfa melalui proses hidrolisis dengan bantuan enzim alfa 1,6 glukosidase dan H₂O.⁷ Karena fosforilasi tidak dapat memecah ikatan 1,6 alfa.⁷



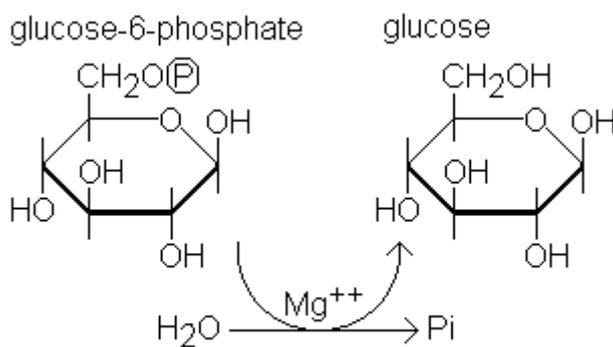
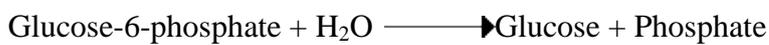
Setelah ikatan 1,6 alfa terputus, maka akan ada ikatan 1,4 alfa lain yang bebas yang siap mengalami fosforilasi membentuk glukosa 1-fosfat. Dimana kita ketahui sebelumnya bahwa antara 2 ikatan 1,4 alfa akan disisipi ikatan 1,6 alfa, sehingga jika ikatan 1,6 alfa tidak dipecah terlebih dahulu, menyebabkan ikatan 1,4 alfa yang terletak di belakang ikatan 1,6 alfa tidak akan dapat mengalami fosforilasi membentuk glukosa-1-fosfat.^{6,7}



Tahap selanjutnya dalam proses degradasi glikogen adalah merubah glukosa-1-fosfat menjadi glukosa-6-fosfat, dengan bantuan enzim “phosphoglucomutase”, dimana enzim ini akan memberikan gugus fosfat ke ikatan karbon no 6 sehingga terbentuk glukosa 1,6 bifosfat, selanjutnya enzim ini akan mengambil gugus fosfat yang ada di karbon no 1, sehingga terbentuklah glukosa-6-fosfat.⁷



Glukosa-6-fosfat ini tidak dapat keluar dari sel hepatosit menuju peredaran darah karena masih mengikat gugus fosfat, sehingga untuk melepaskan gugus fosfatnya diperlukan suatu enzim yang bernama glukosa-6-fosfatase, yang berada di retikulum endoplasmik.⁷



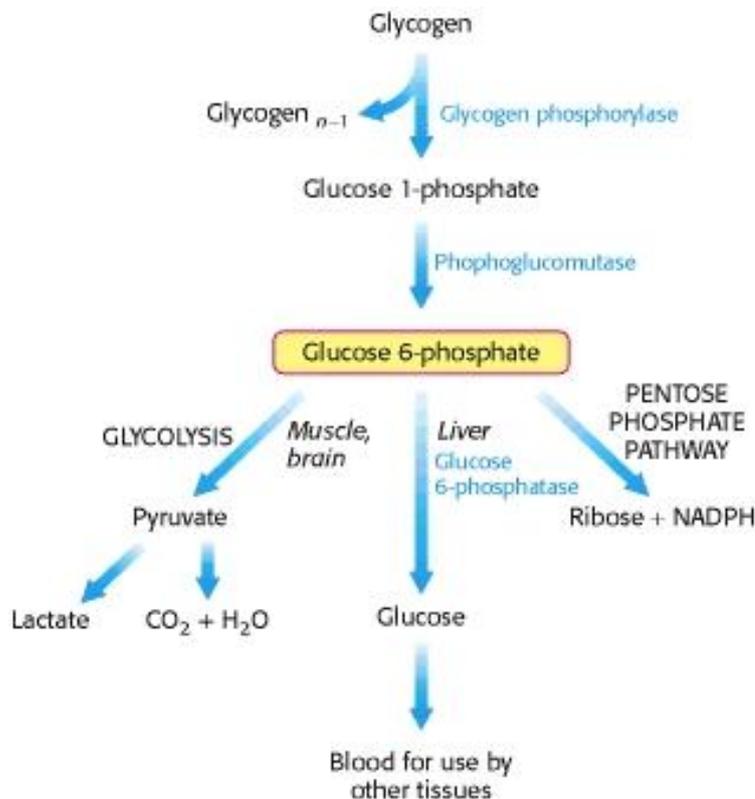
Glukosa yang terbentuk sudah dapat menembus membran sel hepatosit menuju beredaran darah dan siap digunakan untuk menghasilkan energi.⁷

Selain hati, organ yang mempunyai enzim glukosa-6-fosfatase adalah ginjal. Otot skeleton dan otak tidak mempunyai enzim tersebut sehingga organ tersebut hanya menggunakan glukosa yang mereka ambil dari peredaran darah, tanpa bisa mensintesa sendiri.⁷

Glukosa-6-fosfat yang dihasilkan dari degradasi glikogen akan mengalami 3 proses berbeda, yaitu:

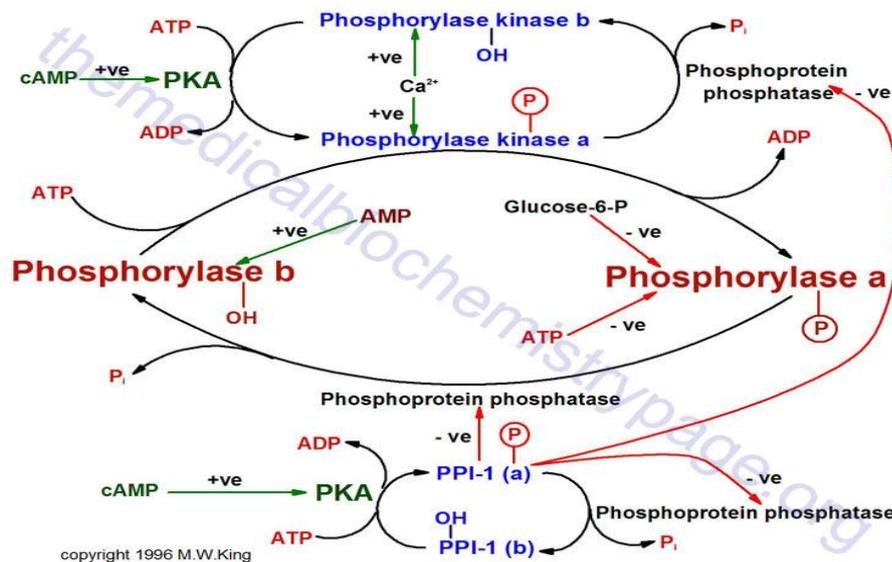
1. Memasuki proses glikolisis, untuk dimetabolisme baik melalui proses aerobik maupun anaerobik, didalam sel otot dan sel otak.

2. Dirubah menjadi glukosa didalam sel hati dan sel ginjal untuk dibawa ke peredaran darah dan digunakan untuk menghasilkan energi ke semua organ didalam tubuh,
3. Memasuki jalur “pentose phosphate” dan menghasilkan NADPH dan ribose.



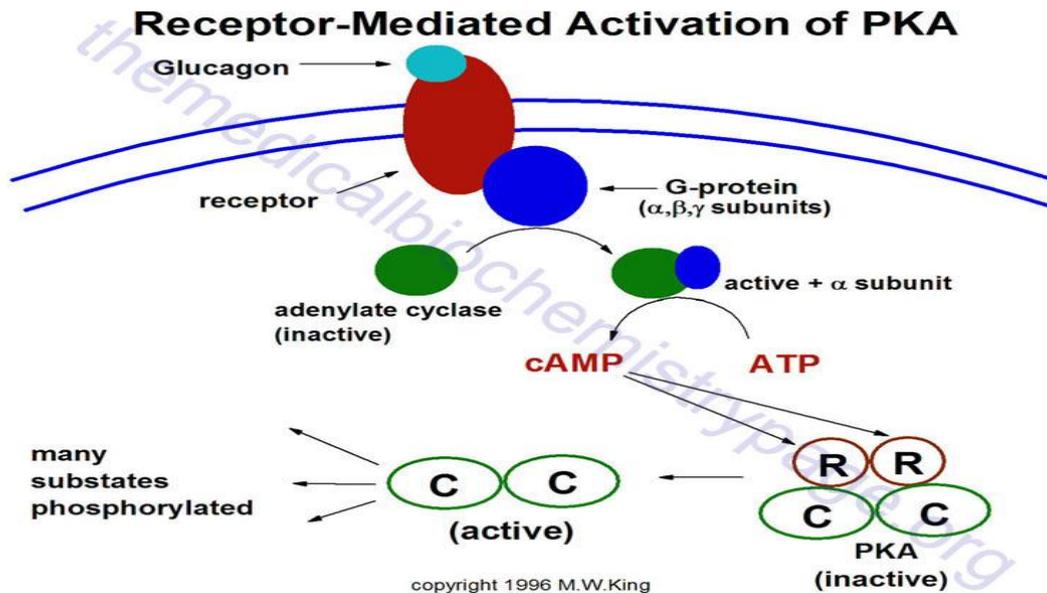
2.3 REGULASI GLYCOGENOLISIS

Fosforilase Glikogen merupakan enzim homodimerik yang dapat dibedakan menjadi dua yaitu T (untuk tegang, kurang aktif) dan R (untuk santai, lebih aktif). Fosforilase mampu mengikat glikogen ketika enzim dalam keadaan R. Konformasi ini ditingkatkan dengan pengikatan AMP dan dihambat oleh ATP atau glukosa-6-fosfat. Enzim juga digunakan pada modifikasi kovalen oleh fosforilasi sebagai sarana mengatur aktivitasnya. Aktivitas relatif enzim fosforilase yaitu fosforilase-b untuk menghasilkan glukosa-1-fosfat yang cukup untuk masuk ke glikolisis dan produksi ATP yang cukup untuk memelihara aktifitas istirahat normal dari sel. Hal ini berlaku baik dalam hati dan sel otot.^{7,18,19}



Jalur yang terlibat dalam regulasi fosforilase glikogen, PKA, cAMP-dependent protein kinase, PPI-1 adalah phosphoprotein fosfatase-1 inhibitor, dimana memiliki positif (+ve) atau negatif (-ve) efek pada enzim. Secara singkat, fosforilase b terfosforilasi oleh fosforilase kinase. Fosforilase kinase terfosforilasi yang menyebabkan peningkatan aktivitas PKA (diaktifkan melalui reseptor-mediated mekanisme). PKA juga sebagai leading phosphorylates PPI-1 yang menghambat pemindahan fosfat. Ion kalsium dapat mengaktifkan kinase fosforilase tanpa adanya enzim yang terfosforilasi. Hal ini memungkinkan rangsangan neuromuskuler oleh asetilkolin menyebabkan glikogenolisis meningkat karena tidak adanya stimulasi reseptor.^{18,19}

Jika glukosa darah turun maka sel α pankreas mensekresi glukagon yang mengikat pada reseptor permukaan sel pada hati dan sel-sel lainnya. Sel-sel hati merupakan target utama untuk aksi hormon peptida. Respon sel yang berikatan dengan glukagon di reseptor permukaan sel mengaktifkan enzim adenilat siklase yang berhubungan dengan reseptor. Aktivasi siklase adenilat menyebabkan peningkatan pembentukan cAMP. cAMP mengikat enzim yang disebut cAMP-dependent protein kinase, PKA berikatan dengan cAMP untuk meregulasi subunit PKA menyebabkan pelepasan dan aktivasi berikutnya dari subunit katalitik. Subunit katalitik kemudian memphosphorylase sejumlah protein pada serin dan residu treonin.

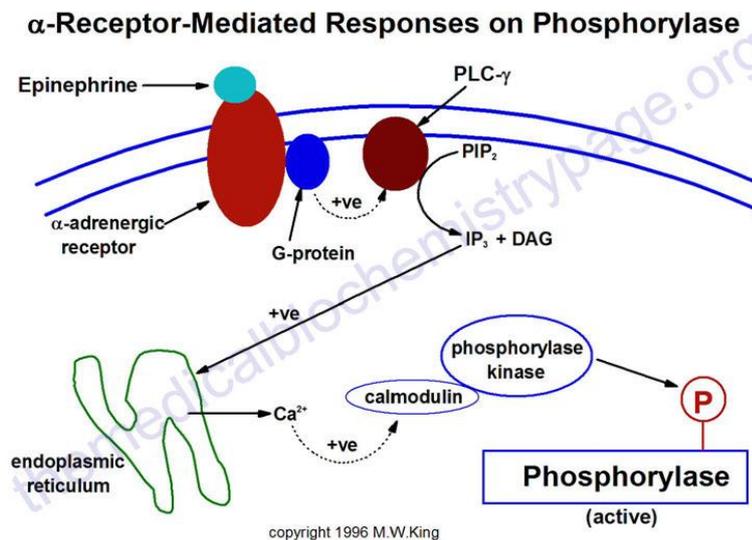


Perwakilan Jalur untuk aktivasi cAMP-dependent protein kinase (PKA) Contohnya : glukagon yang mengikat reseptor permukaan sel, sehingga mengaktifkan reseptor. Aktivasi reseptor ini digabungkan ke aktivasi reseptor-coupled G-protein (mengikat GTP dan hidrolisis protein) terdiri dari 3 subunit. Setelah aktivasi subunit alfa terpisah dan mengaktifkan adenilat siklase. Siklase adenilat kemudian mengubah ATP menjadi siklik-AMP (cAMP). cAMP kemudian berikatan dengan subunit regulasi PKA menyebabkan disosiasi subunit katalitik terkait. Subunit katalitik tidak aktif sampai dipisahkan dari subunit regulasi. Setelah mengeluarkan subunit katalitik dari substrat difosforilasi PKA menggunakan ATP sebagai donor fosfat. Kinase adalah enzim fosforilasa multi-subunit terdiri dari α , β , γ , δ dan subunit. Subunit α dan β adalah subunit peraturan yang terfosforilasi. Subunit γ adalah subunit katalitik dan subunit δ adalah kalmodulin. Fosforilasi kinase fosforilase mengaktifkan enzim yang pada gilirannya phosphorylase bentuk b fosforilase. Fosforilasi fosforilase-b sangat meningkatkan aktivitasnya terhadap kerusakan glikogen. Enzim yang dimodifikasi disebut fosforilase-a. Hasil akhirnya adalah menginduksi kerusakan glikogen dalam menanggapi glukagon yang terikat pada reseptor permukaan sel.^{18,19}

Hal Ini identik dengan kaskade yang terjadi pada sel otot rangka. Namun, dalam sel-sel induksi kaskade dari epinefrin yang mengikat reseptor pada permukaan sel-sel otot. Epinefrin dilepaskan dari kelenjar adrenal sebagai respons terhadap sinyal saraf yang menunjukkan kebutuhan mendesak untuk penggunaan glukosa dalam otot yang meningkat disebut *flight respon*. Sel-sel otot tidak memiliki reseptor glukagon.

adanya reseptor glukagon pada sel otot akan sia-sia karena peran rilis glukagon adalah untuk meningkatkan konsentrasi glukosa darah dan glikogen otot tidak berkontribusi terhadap tingkat glukosa darah.^{7,18}

Regulasi aktivitas kinase fosforilase juga dipengaruhi oleh dua mekanisme yang berbeda yang melibatkan Ca^{2+} . Kemampuan Ca^{2+} ion untuk mengatur kinase fosforilase adalah melalui fungsi salah satu subunit enzim ini. Salah satu subunit enzim ini adalah protein kalmodulin. Kalmodulin adalah protein kalsium mengikat, menginduksi perubahan konformasi dalam kalmodulin yang pada gilirannya meningkatkan aktivitas katalitik kinase fosforilase terhadap fosforilase-b. Hal ini sangat penting untuk peningkatan glikogenolisis dalam sel otot dimana kontraksi otot diinduksi melalui stimulasi asetilkolin pada sambungan neuromuskuler. Pengaruh pelepasan asetilkolin dari ujung saraf pada sambungan neuromuskuler adalah untuk depolarisasi sel otot yang mengarah ke rilis peningkatan retikulum sarkoplasma disimpan Ca^{2+} , sehingga mengaktifkan kinase fosforilase. Jadi, kalsium intraseluler tidak hanya meningkatkan kontraksi otot tetapi juga meningkatkan glikogenolisis yang menyediakan ATP di sel otot. Ca^{2+} dimediasi ke jalur aktivasi kinase fosforilase melalui aktivasi reseptor α -adrenergik oleh epinefrin.¹⁸



Jalur yang terlibat dalam regulasi fosforilase glikogen oleh aktivasi epinefrin dari α -adrenergik reseptor. PLC- γ adalah fosfolipase C- γ . Substrat untuk PLC- γ yang phosphatidylinositol-4,5-bifosfat (PIP₂) dan produk IP₃ (trisphosphate inositol) dan DAG (diasilgliserol). Tidak seperti β -adrenergik reseptor yang digabungkan untuk

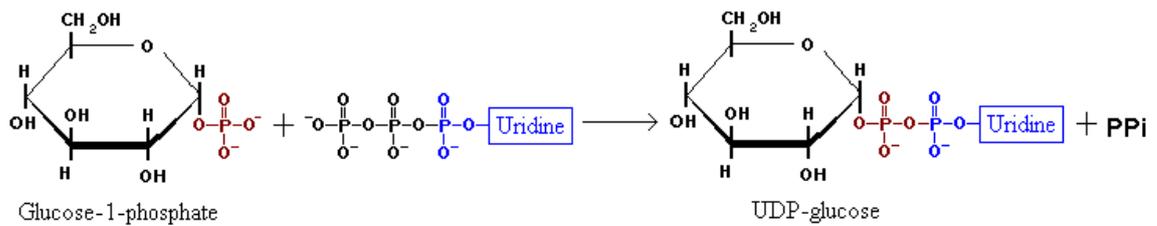
aktivasi siklase adenilat, α -adrenergik reseptor yang digabungkan melalui G-protein yang mengaktifkan fosfolipase-C- γ (PLC- γ). Aktivasi pf PLC- γ menyebabkan peningkatan hidrolisis membran phosphatidylinositol-4,5-bifosfat (PIP₂), produk trisphosphate inositol (IP₃) dan diasilgliserol (DAG). DAG mengikat dan mengaktifkan protein kinase C (PKC) enzim yang phosphorylates banyak substrat, salah satunya adalah glikogen sintase. IP₃ mengikat reseptor pada permukaan retikulum endoplasma yang mengarah untuk melepaskan ion Ca²⁺. Ion Ca²⁺ kemudian berinteraksi dengan subunit kalmodulin dari kinase phosphoryase dan mengaktivasi 'nya. Selain itu, ion Ca²⁺ mengaktifkan PKC dalam hubungannya dengan DAG.

Untuk menghentikan aktivitas enzim dari kaskade fosforilasa glikogen aktivasi, setelah kebutuhan tubuh terpenuhi, enzim dimodifikasi harus un-modifikasi. Dalam menginduksi aktinasi Ca²⁺ pelepasan ion Ca²⁺ dari otot akan berakhir ketika impuls saraf yang masuk berhenti. Penghapusan fosfat pada kinase fosforilase dan fosforilase-a dilakukan oleh phosphoprotein fosfatase-1 (PP-1). Agar residu fosfat ditempatkan pada enzim ini oleh PKA dan fosforilase kinase tidak segera dihapus, aktivitas PP-1 juga harus diatur. Hal ini dilakukan dengan pengikatan PP-1 untuk phosphoprotein fosfatase inhibitor (PPI-1). Protein ini juga terfosforilasi oleh PKA dan dephosphorylated oleh PP-1. Fosforilasi PPI memungkinkan untuk mengikat PP-1, hal ini tidak akan terjadi jika tidak terfosforilasi. Ketika PPI mengikat PP-1 phosphorylations yang dikeluarkan oleh PP-1 tetapi berkurang jauh dibandingkan dengan PP-1 bebas sehingga untuk sementara menjebak PP-1 dari substrat lainnya^{18,19}

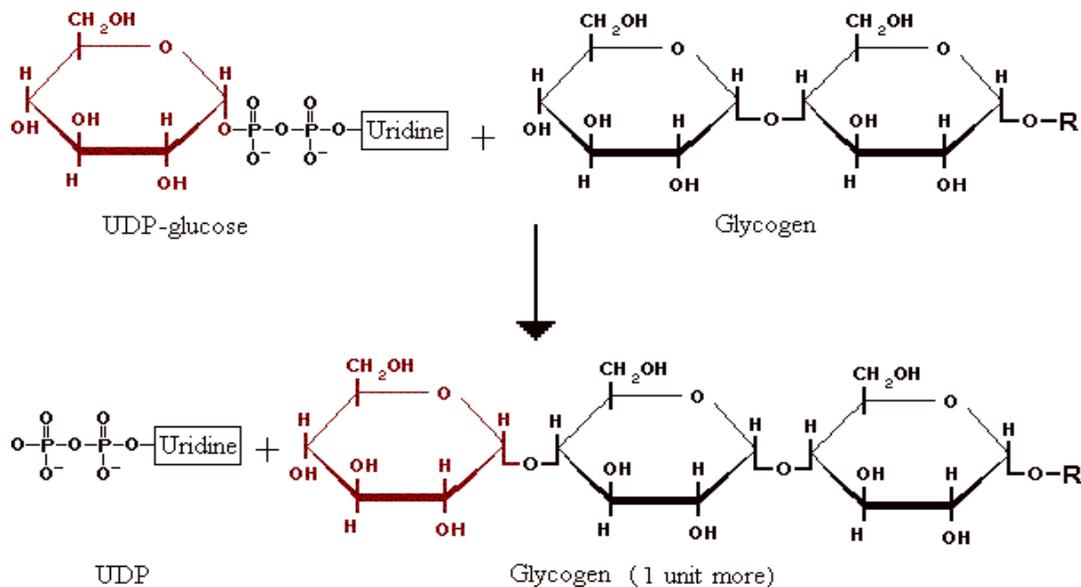
2.4 SINTESA GLIKOGEN

Jika kadar glukosa dalam darah meningkat, maka glukosa tersebut akan disimpan sebagai cadangan energi dalam bentuk glikogen.^{6,7,8}

Sintesa glikogen diawali dengan pengambilan glukosa oleh sel hati, otot,dll. Kemudian didalam sel glukosa berikatan dengan fosfat membentuk glukosa-1-fosfat. Glukosa-1-fosfat ini kemudian berikatan dengan *Uridine tri Phosphate*(UTP), membentuk *UDP-glucose (Uridin Tue Phosphat-glucose)* dan dilepaskannya PPI (*Pyrophosphat*), dengan reaksi sebagai berikut:



Kemudian UDP-glucose yang terbentuk akan berikatan dengan glikogen pada ujung rantainya, dimana akan mengakibatkan terlepasnya UDP.⁷

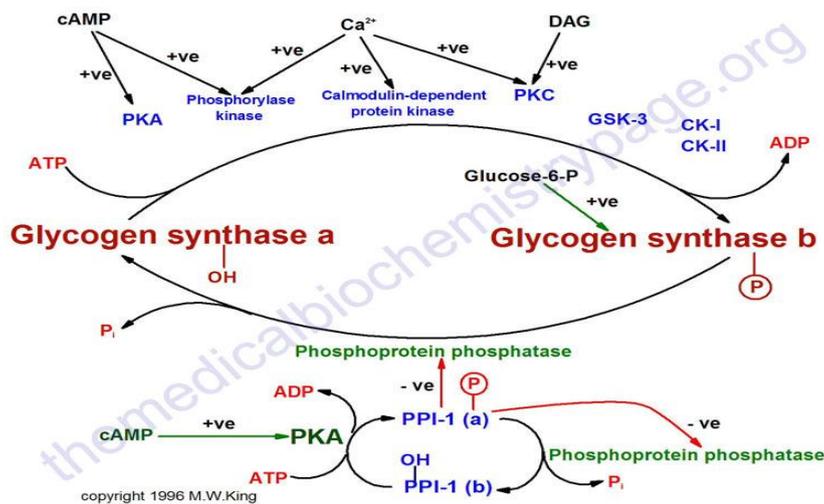


2.5 REGULASI SINTESIS GLIKOGEN

Glikogen sintase adalah enzim tetrameric terdiri dari 4 subunit identik. Sintesa Protein glikogen di hati dan otot berasal dari gen yang berbeda dan hanya berbagi identitas asam amino 46%. Glikogen sintase hati gen terletak pada kromosom 12p12.2 dan diidentifikasi oleh GYS2 simbol gen. Otot (jantung dan rangka) sintase glikogen gen (gen simbol = GYS1) terletak pada kromosom 19q13.3 dan mengkode protein dari 737 asam amino. Kegiatan sintase glikogen diatur oleh fosforilasi residu serin pada protein subunit. Fosforilasi glikogen sintase mengurangi aktivitas ke arah UDP-glukosa. Ketika di state non-terfosforilasi, glikogen sintase tidak memerlukan glukosa-6-fosfat sebagai aktivator alosterik, Kedua bentuk glikogen sintase diidentifikasi oleh tata nama yang sama seperti yang digunakan untuk glikogen fosforilase. Bentuk unphosphorylated dan paling aktif adalah sintase-a dan bentuk glukosa-6-fosfat sintase tergantung terfosforilasi adalah sintesa-b. Kinase telah terbukti memfosforilasi dan mengatur baik hati dan otot sintase glikogen. Kebanyakan analisis rinci telah dilakukan dengan menggunakan sintase glikogen di hepatosit terisolasi. Setidaknya

lima situs fosforilasi telah diidentifikasi dalam glikogen hati sintase yang merupakan target minimal tujuh kinase. Peraturan sintase glikogen oleh fosforilasi terjadi melalui peristiwa fosforilasi primer dan sekunder. Tujuh kinase yang mengatur aktivitas glikogen sintase adalah PKA, PKC, glikogen sintase kinase-3 (GSK-3), glikogen sintase-fosforilasa kinase (biasanya hanya disebut fosforilasa kinase, PHK), kalmodulin-tergantung protein kinase-II (CaMPK-II), kasein kinase I (CK-I), dan kasein kinase II (CK-II). Peristiwa fosforilasi primer diinduksi oleh fosforilase kinase, PKA, PKC, CaMPK-II, dan CK-II. Peristiwa fosforilasi sekunder adalah hasil dari GSK-3 dan CK-I. Ketika glukagon mengikat reseptor pada hepatosit, maka PKA menyebabkan fosforilasi peningkatan glikogen sintase langsung oleh PKA serta melalui aktivasi PKA-di teraktivasi memediasi fosforilasa kinase (PHK). Selain itu, glukagon meningkatkan aktivitas kasein kinase II (CK-II). Dengan demikian, efek dari glukagon pada hepatosit adalah aktivasi dari tiga kinase yang berbeda yang difosforilasi dan menghambat sintase glikogen.^{7,18,19}

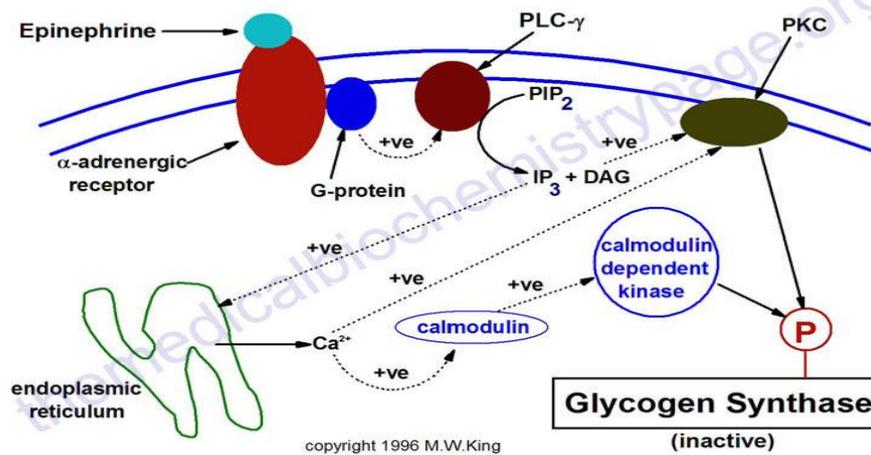
Insulin dan glukagon adalah kontra-regulasi hormon sehingga memberi efek yang berlawanan pada tingkat fosforilasi glikogen sintase. Seperti dijelaskan di atas, ketika glukagon mengikat reseptor pada hepatosit ada kenaikan yang dihasilkan dalam cAMP dan peningkatan yang bersamaan dalam aktivitas PKA. PKA mengakibatkan phosphorylate sintase glikogen pada minimal empat lokasi berbeda. Selain itu, hasil aktivitas PKA dalam meningkatkan aktivitas kinase fosforilase pada phosphorylates sintase glikogen di salah satu situs yang sama seperti PKA. Insulin pada PKA meningkatkan aktivitas cAMP fosfodiesterase yang menghidrolisis AMP sehingga mengurangi tingkat PKA aktif. Insulin juga memberikan suatu efek negatif pada aktivitas GSK-3 seperti adanya penurunan tingkat fosforilasi glikogen sintase oleh kinase.¹⁸



Jalur yang terlibat dalam regulasi sintase glikogen. Secara singkat, glikogen sintase adalah terfosforilasi, dan kurang aktif jadi membutuhkan glukosa-6-fosfat. Fosforilasi glikogen sintase dilakukan oleh enzim yang berbeda. Yang paling penting adalah synthase kinase-fosforilase yang bertanggung jawab untuk fosforilasi dan aktivasi dari glikogen fosforilase. PKA (sendiri diaktifkan melalui mekanisme dimediasi reseptor) juga phosphorylates sintase glikogen langsung. Efek dari PKA di PPI-1 adalah sama dengan yang dijelaskan di atas untuk pengaturan fosforilase glikogen. Enzim lain yang diperlihatkan langsung untuk phosphorylate sintase glikogen protein kinase C (PKC), kalmodulin-dependen protein kinase, glikogen sintase kinase-3 (GSK-3) dan dua bentuk kasein kinase (CK-I dan CK-II). PKC diaktifkan oleh ion Ca^{2+} dan fosfolipid, terutama diasilgliserol, DAG. DAG dibentuk oleh reseptor-mediated hidrolisis bifosfat membran phosphatidylinositol (PIP_2).

Hormon dan neurotransmitter yang menghasilkan pelepasan Ca^{2+} intrasel disimpan dan memiliki efek regulasi negatif dari aktivitas glikogen sintase. Seperti dijelaskan di atas ion Ca^{2+} berikatan dengan subunit kalmodulin dari PHK dan mengakibatkan aktivasi fosforilasi sintase glikogen meningkat. Aktivasi reseptor α -adrenergik dalam otot rangka untuk aktivasi PLC- γ menyebabkan peningkatan IP_3 dan DAG. kerja IP_3 meningkatkan rilis Ca^{2+} disimpan yang berefek sama di tingkat sintase glikogen. Ini merilis ion Ca^{2+} , dalam hubungannya dengan DAG, pada gilirannya mengaktifkan PKC untuk phosphorylates sintase glikogen dalam domain yang sama dari enzim yang merupakan salah satu target untuk PKA dan situs untuk CaMPK-II dan CK- fosforilasi.¹⁸

α -Receptor-Mediated Responses on Glycogen Synthase



Jalur yang terlibat dalam regulasi sintase glikogen oleh aktivasi epinefrin dari α -adrenergik reseptor. PKC adalah protein kinase C. PLC- γ adalah fosfolipase C- γ . Substrat untuk PLC- γ adalah phosphatidylinositol-4,5-bisfosfat (PIP₂) dan produk IP₃ dan DAG. Ketika α -adrenergik reseptor dirangsang ada aktivitas PLC- γ meningkat dengan peningkatan resultan dalam PIP₂ hidrolisis. Produk dari PIP₂ hidrolisis adalah DAG dan IP₃. Seperti dijelaskan di atas untuk phoshorylase glikogen, DAG dan ion Ca²⁺ dirilis oleh IP₃ mengaktifkan PKC yang phosphorylates dan inactivates sintase glikogen. Tambahan kalsium untuk aktivasi kalmodulin-tergantung protein kinase (kalmodulin adalah komponen dari berbagai enzim yang responsif terhadap Ca²⁺) yang juga phosphorytes sintase glikogen.

Dampak dari phosphorylations mengarah pada:

1. Penurunan afinitas sintase untuk UDP-glukosa.
2. Penurunan afinitas sintase untuk glukosa-6-fosfat.
3. Peningkatan afinitas sintase untuk ATP dan P_i.

Reconversion sintase-b untuk sintase-membutuhkan defosforilasi. Hal ini didominasi oleh fosfatase serin / treonin diidentifikasi sebagai protein fosfatase-1 (PP-1) fosfatase yang sama terlibat dalam defosforilasi fosforilase. Meskipun selain serin / fosfatase treonin, yaitu protein fosfatase-2A (PP-2A), telah terbukti dephosphorylate sintase glikogen *in vitro*, sedangkan *in vivo* perannya secara signifikan lebih rendah dari PP1. Aktivitas PP-1 juga dipengaruhi oleh insulin untuk meningkatkan penyerapan glukosa dari darah.^{18,19}

2.6 “GLYCOGEN STORAGE DISEASES” (GDS)

2.6.1 DEFINISI “GLYCOGEN STORAGE DISEASES”

“Glycogen Storage Diseases” adalah suatu kelainan metabolisme glikogen, yang ditandai dengan berkurangnya atau tidak adanya salah satu enzim yang berfungsi untuk membentuk atau memecah glikogen yang ada di dalam tubuh.^{2,3,4}

Gangguan proses pembentukan glikogen menyebabkan jumlah glikogen dalam organ berkurang, atau juga menyebabkan efek lain, yaitu bentuk ikatan molekul glikogen yang tidak normal.²

Gangguan proses pemecahan glikogen menjadi glukosa menyebabkan kadar glukosa dalam darah menurun (hipoglikemia) dan juga menyebabkan jumlah glikogen dalam sel meningkat.^{3,18,19}

Glikogen adalah salah satu bentuk penyimpanan dari glukosa, dimana glukosa adalah gula yang sederhana, salah satu bentuk dari karbohidrat. Ditemukan dalam berbagai jenis makanan dan merupakan sumber energi tubuh yang utama. Ketika kita makan, maka makanan yang kita makan akan dipecah menjadi glukosa yang kemudian akan di rubah menjadi energy dalam tubuh. Bila kadar glukosa darah berada dalam jumlah yang banyak, maka glukosa tersebut akan disimpan dalam bentuk glikogen, dan disimpan terutama di hati dan sel otot. Dan sebaliknya jika tubuh memerlukan energi, maka glikogen tadi akan dirubah menjadi glukosa sebagai sumber energy.²

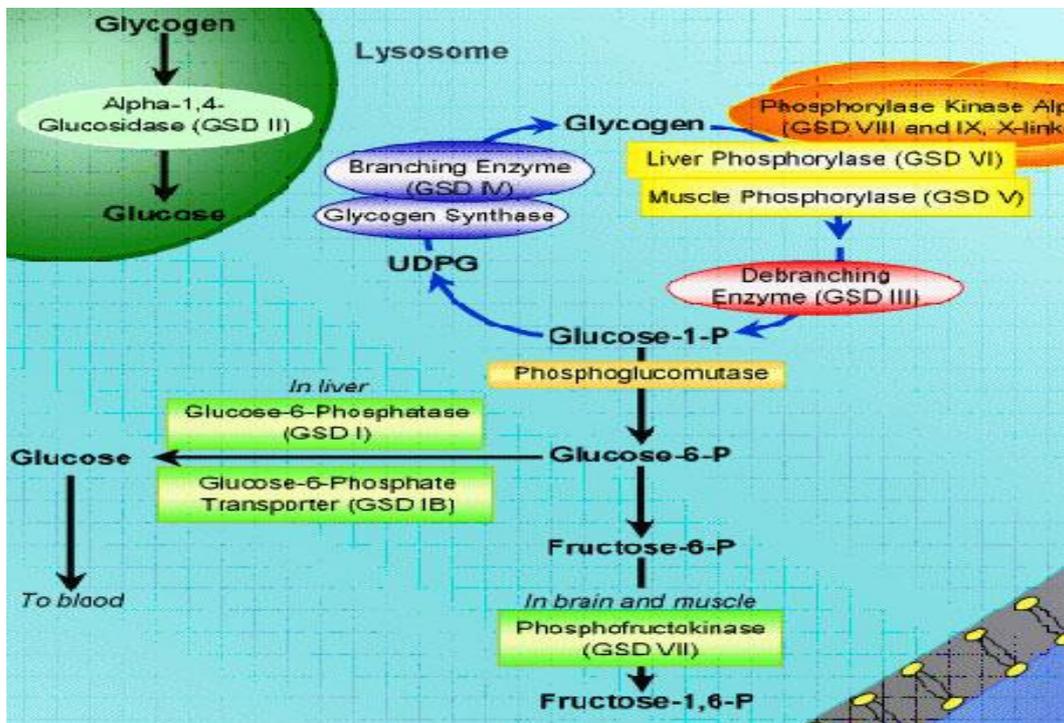
Permasalahan utama pada “glikogen storage diseases” adalah penggunaan dan penyimpanan glikogen sebagai sumber energi. Disebabkan oleh defisiensi enzim, dimana efek dari defisiensi enzim tersebut adalah jumlah / konsentrasi glikogen baik menjadi berlebihan atau sebaliknya menjadi berkurang, atau juga bentuk glikogen yang tidak normal.²

2.6.2 KLASIFIKASI “GLYCOGEN STORAGE DISEASES”

“*Glycogen Storage Diseases*” diklasifikasikan menurut urutan angka, berdasarkan enzim yang mengalami defisiensi atau berdasarkan orang pertama kali menemukan.^{2,3,4}

“Glycogen Storage Diseases” diklasifikasikan menjadi 10 tipe, yaitu:

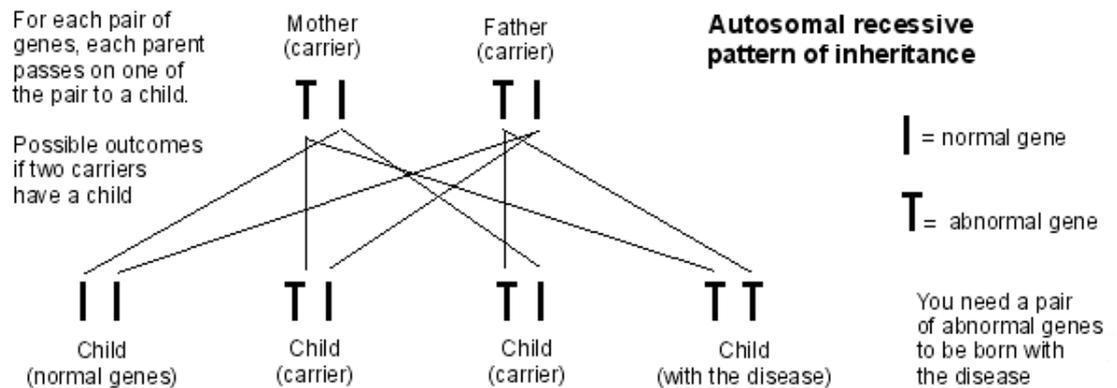
1. Tipe I Von Gierke’s Diseases
2. Tipe II Pompe’s Diseases
3. Tipe III Cori’s Diseases
4. Tipe IV Andersen’s Diseases
5. Tipe V Mc Ardle’ Diseases
6. Tipe VI Her’s Diseases
7. Tipe VII Tarui’s Diseases
8. Tipe IX
9. Tipe XI Fanconi-Bickle Syndrome
10. Tipe 0 Lewis’s Diseases.³



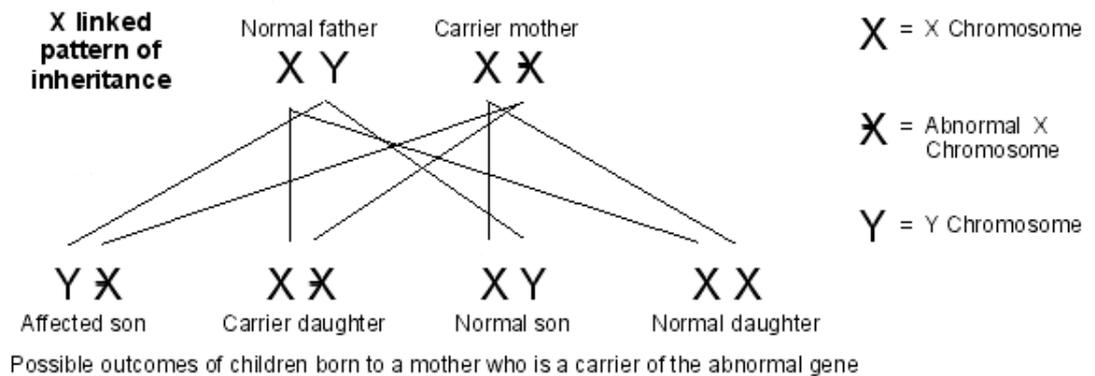
2.6.3 GENETIKA “Glycogen Storage Diseases”

“Glycogen Storage Diseases” merupakan salah satu penyakit genetik, yang disebabkan oleh adanya perubahan informasi genetik pada individu. Baik yang diturunkan dari kedua orangtuanya (“*autosomal recessive inheritance*”) atau hanya diturunkan dari salah satu orangtuanya (*x-linked inheritance*), dimana tipe-tipe “Glikogen Storage Diseases” yang masuk ke dalam kedua jenis pola penyakit genetik tersebut antara lain^{2,3}:

1. Autosomal Recessive, yang termasuk kelompok ini adalah tipe I, II, III, IV, V, VI dan sebagian IX³



2. X-linked, yang termasuk kelompok ini adalah tipe IX dan tipe VI³.

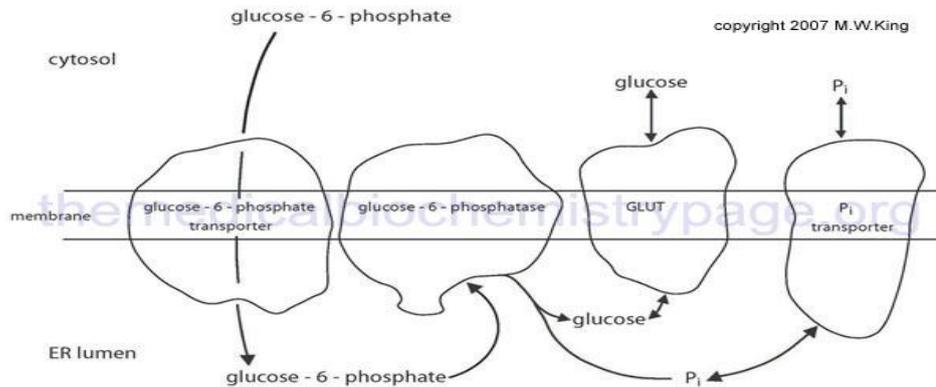


2.7 “GLYCOGEN STORAGE DISEASES” TIPE I VON GIERKE’DISEASES

Tipe 1 “GLYCOGEN STORAGE DISEASES” dikenal dengan nama “Von Gierke’s Diseases”, oleh karena ditemukan pertama kali oleh Von Gierke pada tahun 1929, melalui otopsi 2 pasien anak dengan pembesaran hati yang mengandung banyak molekul glikogen. Von Gierke juga menemukan kasus yang sama tetapi pada organ ginjal.^{11,18}

Merupakan penyakit genetika yang diturunkan yang disebabkan oleh mutasi enzim glukosa-6-fosfatase yang mengakibatkan penurunan aktivitas enzim glukosa-6-fosfatase, dan juga mutasi pada enzim glukosa-6-fosfat translokase yang mengakibatkan gangguan transport enzim glukosa-6-fosfatase dari satu tempat ke tempat lainnya. Namun, enzim ini terlokalisir pada permukaan cisternal dari retikulum endoplasma

(ER), dalam rangka untuk mendapatkan akses ke fosfatase, glukosa-6-fosfat harus melewati translokasi khusus di membran ER. Mutasi baik fosfatase atau translokase membuat transfer glikogen hati ke darah sangat terbatas.^{11,12,18,19}



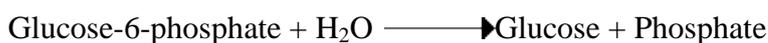
2.7.1 EPIDEMIOLOGI GSD TIPE 1 (*VON GIERKE'DISEASES*)

“Glycogen Stored Diseases” (GSD) tipe 1 ini terjadi sebanyak 25% dari seluruh tipe dari GSD di Eropa dan USA dengan estimasi angka kejadian sebesar 1 dari 20.000 sampai 100.000 bayi lahir.¹² sedangkan di Afrika Selatan angka kejadiannya sebesar 1 dari 5420 orang.⁶ GSD tipe 1a mempunyai angka kejadian yang lebih besar (80%) daripada yang tipe 1b.¹³

Angka kematiannya tinggi, terutama pada bayi-bayi yang baru lahir dengan menampilkan gejala utama hipoglikemia.¹¹

2.7.2 PATOFISIOLOGI GSD TIPE 1 (*VON GIERKE'DISEASES*)

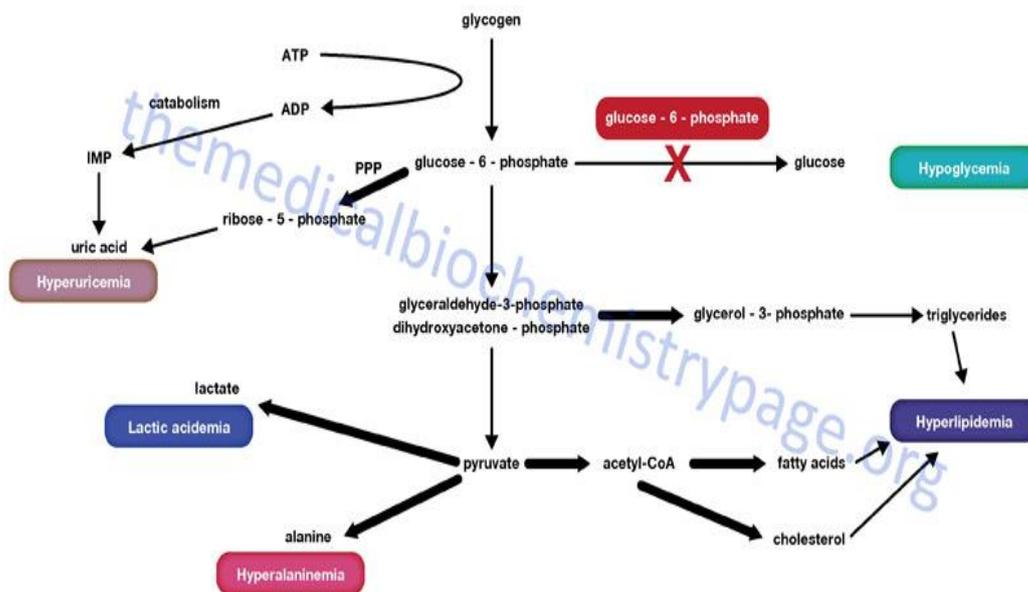
GSD tipe 1, disebabkan oleh karena defisiensi enzim glukosa-6-fosfatase. Dimana sudah dijelaskan sebelumnya bahwa pada proses pemecahan glikogen, hasil akhir dari glikogenolisis adalah terbentuknya senyawa glukosa-6-fosfat, tapi senyawa ini belum dapat keluar dari sel dan memasuki peredaran darah, karena masih mengandung gugus fosfat, untuk memecah gugus fosfat (defosforilasi) yang ada pada glukosa-6-fosfat diperlukan enzim yang bernama glukosa-6-fosfatase.^{6,7}



Setelah glukosa-6-fosfat mengalami defosforilasi, baru terbentuk glukosa bebas yang dapat menembus membrane sel dan keluar menuju peredaran darah agar dapat digunakan oleh organ tubuh lainnya untuk menghasilkan energi.^{6,7}

Enzim glukosa-6-fosfatase terletak di retikulum endoplasmik terdiri dari 2 subunit, yaitu glukosa-6-fosfatase katalitik (yang mendasari GSD tipe 1a), dan glukosa-6-fosfatase transporter (yang mendasari GSD tipe 1b).¹¹

Ketika terjadi mutasi pada enzim glukosa-6-fosfatase baik yang subunit katalitik, maupun yang unit transporter, menyebabkan menurunnya aktivitas dari enzim tersebut. Penurunan aktivitas enzim glukosa-6-fosfatase menyebabkan produksi glukosa bebas dalam darah menurun, sehingga menyebabkan hipoglikemia dengan segala efek yang timbul. Selain itu penurunan enzim glukosa-6-fosfatase menyebabkan penumpukan glikogen dan glukosa-6-fosfat dalam sel terutama sel hati dan ginjal, sehingga menyebabkan pembesaran hati maupun pembesaran ginjal.^{6,11,12,13,18}



Interrelationships of metabolic pathway disruption in von Gierke disease

2.7.3 KLASIFIKASI GSD TIPE 1 (VON GIERKE'DISEASES)

GSD tipe 1 ini diklasifikasikan menjadi 2 kelompok besar, yaitu subtype 1a dan subtype 1b, didasarkan pada subunit enzim glukosa-6-fosfatase yang mengalami gangguan. Dimana GSD tipe 1a disebabkan oleh menurunnya aktivitas dari enzim glukosa-6-fosfatase subunit katalitik, sedangkan GSD tipe 1b disebabkan oleh menurunnya aktifitas dari enzim glukosa-6-fosfatase subunit transporter (glukosa-6-fosfat translocaseT1).^{6,11} Kemudian selanjutnya ditemukan penambahan subtype baru, yaitu tipe 1c dimana didapatkan penurunan aktivitas dari enzim glukosa-6-fosfat

translocase T2, dan subtype 1d, dimana didapatkan penurunan transporter untuk memindahkan glukosa bebas dari mikrosom ke sitosol.^{6,11,15}

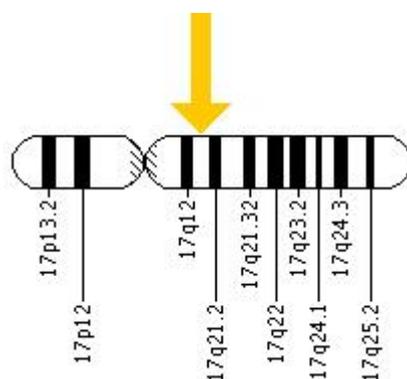
Secara garis besar GSD tipe 1 dikelompokkan menjadi 4 subtype, yaitu

1. Tipe 1a, defisiensi enzim glukosa-6-fosfatase
2. Tipe 1b, defisiensi enzim glukosa-6-fosfat translokase T1
3. Tipe 1c, defisiensi enzim glukosa-6 fosfat translokase T2
4. Tipe 1d, defisiensi enzim glukosa-6-fosfat translokase T4

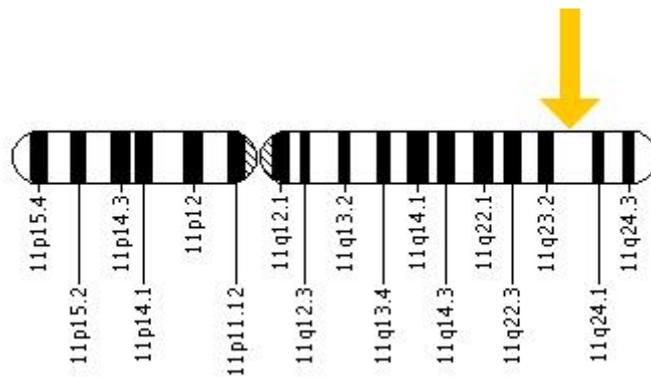
2.7.4 GENETIKA GSD TIPE 1 (*VON GIERKE'DISEASES*)

GSD TIPE 1 (*VON GIERKE'DISEASES*) disebabkan oleh karena adanya mutasi gen G6PC dan SLC37A4, dimana protein yang disintesa oleh kedua gen tersebut berperan pada proses defosforilasi glukosa-6-fosfat.¹⁴

Gen G6PC terletak di kromosom 17q12, memberikan perintah untuk membuat enzim glukosa-6-fosfatase. Enzim glukosa-6-fosfatase dapat ditemukan di membran dari retikulum endoplasmik, yang berfungsi untuk merubah glukosa-6-fosfat menjadi glukosa dengan melepaskan ikatan fosfatnya (defosforilasi).¹⁶



SLC37A4 (*Solute Carrier Family 37 (Glucose-6-phosphate transporter), member 4*) terletak di kromosom 11q23.2, memberikan perintah untuk mensintesa enzim glukosa-6-fosfat translokase, dimana enzim tersebut berfungsi untuk membawa glukosa-6-fosfat dari sitoplasma menuju retikulum endoplasmik, sesampainya di dalam retikulum endoplasmik, glukosa-6-fosfat akan mengalami defosforilasi.¹⁷



2.7.5 DIAGNOSA GSD TIPE 1 (*VON GIERKE'DISEASES*)

Diagnosa GSD tipe 1 didasarkan pada pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya seperti ultasonografi, biopsy hati dan pemeriksaan genetika.^{12,13}

Pemeriksaan fisik, didapatkan beberapa kelainan akibat dari hipoglikemia, antara lain:

1. Twitcing
2. Irritable
3. Apatis
4. Hepatomegali
5. Hipotermia
6. Hipotonia
7. Cyanosis
8. Kejang
9. Apneu
10. Koma^{6,11,12,15}

Pemeriksaan Laboratorium didapatkan:

1. Hipoglikemia
2. Anemia
3. Peningkatan enzim hati (SGOT & SGPT)
4. Hiperkolesterol
5. Hipertrigliserida
6. Peningkatan BUN
7. Peningkatan klirens kreatinin
8. Alfa fetoprotein sebagai marker untuk tumor^{6,11,15}

Pemeriksaan penunjang:

1. Ultrasonografi, CT scan dan MRI bertujuan untuk melihat pembesaran hati dan adanya keganasan hati
2. Biopsy hati, untuk melihat konsentrasi glikogen dalam sel-sel hati
3. Pemeriksaan DNA (genetika)^{6,11,15}

2.7.6 PENANGANAN GSD TIPE 1 (*VON GIERKE'DISEASES*)

Penanganan pada GSD tipe 1 didasarkan pada penanganan akibat gejala-gejala yang timbul, seperti penanganan terhadap hipoglikemia, hiperkolesterolemia, penurunan fungsi ginjal dan sebagainya. Belum didapatkan literatur yang menyarankan penanganan dari segi genetika.^{6,14,15}

BAB III

KESIMPULAN

Glycogen Storage Disease Type 1 (Von Gierke's Disease) adalah suatu kelainan pemecahan glikogen yang disebabkan oleh penurunan fungsi enzim glukosa-6-fosfatase dan enzim glukosa-6-fosfat tranlokase dalam mendefosforilasi glukosa-6-fosfat menjadi glukosa, sehingga mengakibatkan kadar glukosa dalam darah menurun dan kadar glikogen serta glukosa-6-fosfat dalam sel hati, ginjal, sel otot mengalami peningkatan.

Glycogen Storage Disease Type 1 (Von Gierke's Disease) disebabkan oleh karena adanya mutasi gen G6PC pada kromosom 17q2 yang menyandi sintesa enzim glukosa-6-fosfatase, dan gen SLC37A4 pada kromosom 11q23.2 yang menyandi sintesa enzim glukosa-6-fosfat translokase.

Glycogen Storage Disease Type 1 (Von Gierke's Disease) diklasifikasikan menjadi subtype 1a, 1b, 1c, dan 1d.

Diagnosa *Glycogen Storage Disease Type 1 (Von Gierke's Disease)* didasarkan pada pemeriksaan fisik akibat dari hipoglikemia (twicing, iritabel, hipotermia, hipotonia, letargis, apatis, koma), pemeriksaan penunjang yaitu pemeriksaan laboratorium (hipoglikemia, peningkatan enzim hati, peningkatan ureum, kreatinin, hiperkolesterolemia dan hipertrigliserida), ultrasonografi, CT scan MRI, Alfa fetoprotein, dan pemeriksaan genetika.

Penanganan *Glycogen Storage Disease Type 1 (Von Gierke's Disease)* adalah untuk menangani hipoglikemia, hiperurucemia, hiperkolesterolemia dan sebagainya, untuk mencegah efek samping yang terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Medical News Today, "What Are Carbohydrates? What Is Glucose?", 2009, diakses 6 Maret 2012, <http://www.medicalnewstoday.com/articles/161547.php>
2. Association for Glycogen Storage Disease, "What Is Glycogen Storage Diseases", 2006, diakses 6 Maret 2012, <http://www.agsdus.org/html/whatisglycogenstoragedisease.html>
3. Anonymous, "Glycogen Storage Disorder", 2011, diakses 6 Maret 2012, <http://www.patient.co.uk/health/Glycogen-Storage-Disorders.htm>
4. Anonymous, "Glycogen Storage Diseases", 2010, diakses 8 Maret 2012, <http://www.chp.edu/CHP/glycogen+storage+diseases>
5. Anonymous, Virtual Chembook, "Glycogen" 2003, diakses 6 Maret 2012 <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/547glycogen.html>
6. Raghavan VA, "Glucose-6-Phosphat Deficiency", 2009, diakses 6 Maret 2012, <http://emedicine.medscape.com/article/119184-overview>
7. Stryer, Lubert, "Glicogen Metabolism", 2009, Biochemistry-Fourth Edition, WH Freeman Company, New York, diakses 7 Maret 2012 http://www.natuurlijkerwijs.com/english/Glycogen_metabolism.htm
8. JM Berg et al, "Glycogen Metabolism", 2002, Biochemistry-Fifth Edition, WH Freeman Company, New York, diakses 6 Maret 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21190/>
9. Moran Larry, "Regulating Glicogen Metabolism", 2007, diakses 8 Maret 2012, <http://sandwalk.blogspot.com/2007/05/regulating-glycogen-metabolism.html>
10. Anonymous, "Carbohydrat Metabolism 1", 2010, diakses 7 Maret 2012, <http://www.bmb.leeds.ac.uk/illingworth/metabol/sugars.htm>
11. Roth KS, "Glycogen-Storage Diseases Type I", 2009, diakses 7 Maret 2012, <http://emedicine.medscape.com/article/949937-overview#a0101>
12. The Association for Glycogen Storage Disease, "Type 1 Glycogen Storage Diseases Type 1 GSD", 2006, diakses 8 Maret 2012, <http://www.agsdus.org/html/typeivongierke.htm>
13. Bali DS, "Glycogen Storage Disease Type 1", 2010, diakses 8 Maret 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>

14. Genetics Home Reference,” Glycogen Storage Disease Type 1”, 2010, diakses 8 Maret 2012, <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/glycogen-storage-disease-type-i#genes>
15. Stojanov L, “Glycogen Storage Diseases Types I-VII”, 2009, diakses 8 Maret 2012, <http://emedicine.medscape.com/article/1116574-overview>
16. Genetics Home Reference, “G6PC”, 2010, diakses 6 Maret 2012, <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/G6PC>
17. Genetics Home Reference, “SLC37A4”, 2010, diakses 7 Maret 2012, <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/SLC37A4>
18. W king M, Glikogen metabolisme, 2010, diakses 12 Maret 2012 <http://themedicalbiochemistrypage.org/glycogen.php>
19. Murray K , robert et all, Metabolism Glikogen, 2003, Harper’s illustrated Biochemistry, **McGraw-Hill Companies**, USA.