

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Masalah Penelitian

Penyakit keturunan merupakan penyakit yang disebabkan oleh kelainan genetik yang diturunkan dari orang tua kepada anaknya. Tidak berarti bahwa setiap kelainan genetik tersebut harus muncul secara nyata dalam silsilah keluarga, tetapi dapat pula tersembunyi hingga muncul karena adanya pengaruh dari faktor lingkungan seperti polutan, pola hidup yang tidak sehat, dan lain-lain. Sifat orang tua yang akan diwariskan kepada anaknya terdapat dalam gen. Manusia diperkirakan memiliki 26.000-40.000 gen yang mengkode sifat yang akan diturunkan (Gumilar *et al.*, 2008). Gen-gen ini merupakan bagian dari DNA (*Deoxyribo Nucleic Acid*) yang memiliki fungsi tertentu, yaitu sebagai pembawa informasi genetik dan juga bertanggung jawab dalam proses pembentukan protein yang menyusun struktur dan fungsi dari tubuh manusia.

Salah satu penyakit keturunan yang telah banyak berkembang pada masyarakat Indonesia adalah diabetes mellitus (DM). Penyakit ini merupakan penyakit yang dicirikan oleh produksi insulin yang tidak mencukupi dan respon insulin yang tidak normal sehingga menyebabkan kadar glukosa dalam darah meningkat (Berdanier, 2007). Selama ini, penyakit DM dikenal hanya menyerang mereka yang telah berusia lanjut. Namun kenyataannya, penyakit DM dapat menyerang siapa saja, tanpa kenal usia.

Penyakit DM pada umumnya diklasifikasikan ke dalam dua tipe, yaitu *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* atau DM tipe 1 dan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* atau DM tipe 2. Pada DM tipe 1 terjadi kerusakan pada sel-sel  $\beta$  pankreasnya yang mengakibatkan defisiensi insulin absolut. Penyebab DM tipe 2 bervariasi mulai dari resistensi insulin yang disertai defisiensi insulin relatif hingga defek sekresi insulin yang disertai resistensi insulin (Susanti, 2006).

Menurut data yang dipublikasikan dalam jurnal *Diabetes Care* tahun 2004, penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2000 mencapai 8,4 juta orang dan menduduki peringkat ke-4 setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. *World Health Organization* (WHO) juga memperkirakan pada tahun 2030 nanti sekitar 21,3 juta orang Indonesia terkena penyakit DM (Wild *et al.*, 2004). Selain itu, menurut Ketua *Indonesian Diabetes Association* (Persadia) bahwa DM tipe 2 merupakan kasus yang terbanyak diderita, yaitu sekitar 90% dari keseluruhan kasus DM.

Diabetes bukanlah penyakit yang disebabkan oleh satu faktor, melainkan merupakan suatu sindrom yang disebabkan oleh banyak faktor (Susanti, 2006). Faktor penyebab penyakit diabetes diantaranya adalah faktor keturunan dan faktor lingkungan seperti obesitas. Faktor keturunan merupakan penyebab penyakit DM yang sudah diketahui secara luas. Faktor keturunan ini terjadi karena adanya kelainan genetik yang diturunkan orang tua kepada anaknya. Kelainan genetik tersebut merupakan akumulasi dari berbagai jenis mutasi yang terjadi pada DNA. Lebih dari 200 mutasi pada DNA inti telah ditemukan berhubungan dengan metabolisme glukosa yang tidak normal dan beberapa di antaranya telah

ditetapkan sebagai varian genetik penyebab DM tipe 2. Baru-baru ini ada laporan bahwa penyakit ini dihubungkan dengan mutasi genetik pada DNA mitokondria (Alcolade *et al.*, 1994; Alcolade dan Thomas, 1995; Gerbitz *et al.*, 1996; Maassen *et al.*, 2004).

Mitokondria merupakan salah satu organel selular yang memainkan peran penting dalam proses biogenesis, yaitu pada metabolisme glukosa dan produksi adenosin trifosfat (ATP). Kedua proses tersebut berhubungan dengan sekresi insulin pada sel  $\beta$  pankreas (Cortassa *et al.*, 2003). DNA mitokondria (mtDNA) memiliki laju mutasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan DNA inti, yaitu sekitar 10-17 kali (Wallace *et al.*, 1997). Hal ini terjadi karena mtDNA tidak memiliki mekanisme perbaikan DNA yang efisien (Bogenhagen, 1999), tidak memiliki protein histon, dan mtDNA terletak berdekatan dengan membran dalam mitokondria, yaitu tempat dihasilkannya radikal oksigen sebagai produk samping dari proses fosforilasi oksidatif. Radikal oksigen ini bersifat mutagenik sehingga dapat memicu terjadinya mutasi (Maechler dan Andrade, 2006). Mutasi pada mtDNA dapat menyebabkan berbagai jenis penyakit genetik yang dikenal dengan penyakit mitokondria (Berdanier, 2007).

Salah satu daerah mtDNA yang menjadi fokus studi dalam pemeriksaan keterkaitan antara mutasi genetik dengan berbagai jenis penyakit adalah daerah D-loop. D-loop merupakan daerah bukan pengkode pada mtDNA yang mempunyai urutan nukleotida sangat bervariasi antar individu. Pada awalnya D-loop hanya digunakan untuk identifikasi forensik, mempelajari evolusi makhluk hidup dan studi filogenetik, akan tetapi dengan semakin berkembangnya

ilmu pengetahuan, mutasi yang terjadi di daerah D-loop mulai dikaitkan dengan berbagai jenis penyakit yang ada. Hal ini disebabkan karena D-loop merupakan bagian dari mtDNA yang memiliki tiga daerah dengan laju mutasi dan tingkat polimorfisme paling tinggi, yaitu daerah Hipervariabel I (HVI), Hipervariabel II (HVII), dan Hipervariabel III (HVIII) (Anderson *et al.*, 1981). Beberapa penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan daerah HVI D-loop mtDNA dan penyakit DM tipe 2 telah dilakukan oleh Poulton *et al.* (2002), Liou *et al.* (2007) yang meneliti tentang keterkaitan antara DM tipe 2 dengan varian mtDNA dan kenaikan indeks massa tubuh, serta Apridasari (2009) yang meneliti tentang penderita DM tipe 2 yang memiliki riwayat obesitas. Namun, penelitian yang berkaitan dengan daerah HVI D-loop mtDNA dan DM tipe 2 dalam satu garis keturunan ibu belum pernah diteliti.

Berdasarkan hal tersebut, maka pada penelitian ini akan diteliti tentang variasi mutasi genetik daerah HVI D-loop mtDNA manusia pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam satu garis keturunan ibu. Diharapkan dalam penelitian ini didapatkan varian genetik daerah HVI D-loop mtDNA yang diturunkan dari ibu kepada keturunannya, sehingga dapat diketahui *marker* genetik penyebab penyakit DM tipe 2 yang ke depannya dapat berguna dalam berbagai bidang, terutama bidang kedokteran.

## **1.2. Rumusan Masalah Penelitian**

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka rumusan masalah utama dalam penelitian ini adalah “Bagaimana kandidat varian genetik

daerah HVI D-loop mtDNA pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam satu garis keturunan ibu?”. Rumusan masalah tersebut dapat dirinci menjadi sub-sub masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana variasi mutasi daerah HVI D-loop mtDNA pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam satu garis keturunan ibu yang diteliti?
2. Mutasi apa yang memiliki frekuensi tertinggi di daerah HVI D-loop mtDNA pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam satu garis keturunan ibu yang diteliti?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil genetik daerah HVI D-loop mtDNA pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam satu garis keturunan ibu. Adapun tujuan lebih lanjut dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis variasi mutasi daerah HVI D-loop mtDNA pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam satu garis keturunan ibu.
2. Mengetahui jenis mutasi yang memiliki frekuensi tertinggi di daerah HVI D-loop mtDNA pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam satu garis keturunan ibu.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

Hasil yang didapatkan dari penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai profil genetik pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam satu garis keturunan ibu, sehingga dapat diketahui *marker* genetik yang dapat

memicu terjadinya penyakit diabetes mellitus tipe 2 pada manusia. Selain itu, hasil yang didapatkan juga diharapkan mampu memberikan kontribusi pada pengumpulan *database* varian genetik DNA mitokondria manusia yang berhubungan dengan penyakit, sehingga ke depannya dapat dimanfaatkan dalam berbagai bidang, terutama bidang kedokteran.

