

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang Masalah Penelitian**

Diabetes Mellitus (DM), atau lebih dikenal dengan istilah kencing manis, merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang terus-menerus dan bervariasi. Diabetes merupakan penyebab keempat terbesar kematian di dunia yang mengakibatkan lebih dari tiga juta kematian untuk setiap tahunnya. Hal ini dikarenakan jumlah penderita diabetes yang semakin meningkat dari tahun ketahun, yang disebabkan oleh pola hidup yang tidak sehat dan juga faktor lingkungan seperti polutan. Pola hidup yang tidak sehat menimbulkan keinginan masyarakat untuk memenuhi kebutuhan nutrisi dengan cara yang instan. Hal ini berdampak negatif pada kesehatan tubuh, seperti misalnya kecenderungan obesitas yang dapat memicu timbulnya berbagai penyakit seperti diabetes, yang diikuti oleh berbagai penyakit lain seperti hipertensi, metabolisme lipid yang abnormal, penyakit kardiovaskular, yang telah menjadi masalah kesehatan yang paling dominan beberapa tahun belakangan ini.

Kemungkinan timbulnya penyakit diabetes akan semakin besar dengan adanya penyakit diabetes yang diturunkan secara genetik, atau sering disebut sebagai diabetes keturunan. Diabetes keturunan terjadi karena adanya kelainan genetik dalam tubuh, yang diturunkan dari orang tua kepada anaknya. Hal ini sangat memungkinkan terjadi karena manusia mempunyai sekitar 26.000-40.000 gen yang mengkode sifat yang akan diturunkan, yang 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 (Gumilar *et al.*, 2008).

Penyakit diabetes mellitus (DM) dicirikan oleh kadar gula darah (glukosa) yang tinggi yang terjadi secara abnormal. Ketika jumlah glukosa dalam darah meningkat, misalnya setelah makan, hormon insulin akan dilepas dari pankreas. Hormon insulin yang dilepaskan ini akan menstimulasi sel otot dan lemak untuk mengurangi glukosa dalam darah, dan menstimulasi hati untuk mencerna glukosa, sehingga level gula darah akan kembali normal.

Kadar gula darah pada penderita diabetes akan tetap tinggi, karena hormon insulin tidak diproduksi sama sekali, tidak cukup, atau tidak bekerja secara efektif. Penyakit DM yang paling umum terjadi adalah DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* merupakan kelainan autoimun dimana sistem imun tubuh menyerang pankreas, sehingga insulin tidak diproduksi dan terjadi defisiensi insulin absolut. DM tipe 1 umumnya muncul pada anak-anak atau remaja dengan bobot tubuh kurus atau normal. Sedangkan DM tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* merupakan DM yang umumnya muncul pada orang dewasa yang menderita obesitas. Banyak faktor penyebab tingginya kadar gula darah pada penderita DM tipe 2 ini, namun terutama karena resistensi tubuh terhadap insulin (*Diabetes Care*, 2003).

Publikasi dalam jurnal *Diabetes Care* tahun 2004 memaparkan bahwa penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2000 telah mencapai 8,4 juta orang dan

menduduki peringkat ke-4 setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Selain itu, menurut Ketua *Indonesian Diabetes Association* (Persadia) bahwa DM tipe 2 merupakan kasus yang terbanyak diderita, yaitu sekitar 90% dari keseluruhan kasus DM.

Faktor keturunan merupakan penyebab penyakit DM tipe 2 yang sudah diketahui secara luas, selain dari faktor lingkungan. Faktor keturunan ini terjadi karena adanya kelainan genetik yang merupakan akumulasi dari berbagai jenis mutasi yang terjadi pada DNA, dan kelainan ini diturunkan orang tua kepada anaknya. 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. Penelitian yang dilakukan Alcolade *et al.*, 1994; Alcolade dan Thomas, 1995; Gerbitz *et al.*, 1996; Maassen *et al.*, 2004 memaparkan bahwa penyakit ini berhubungan dengan mutasi genetik pada DNA mitokondria.

Mitokondria merupakan salah satu organel sel yang berfungsi sebagai tempat penghasil energi. Mitokondria menghasilkan energi dengan jalan mentransfer elektron yang bersumber dari makanan ke dalam sistem rantai respirasi yang melibatkan berbagai macam protein kompleks. Sebagian besar protein yang terdapat dalam mitokondria dikode oleh DNA inti (Anderson *et al.*, 1981). Energi yang dihasilkan diperoleh dari proses fosforilasi oksidatif yaitu pada metabolisme glukosa dan produksi adenosin trifosfat (ATP) (Devor, 2005).

DNA mitokondria (mtDNA) manusia merupakan DNA ekstrakromosom yang terdapat dalam organel mitokondria dan memiliki sistem replikasi otonom

serta terpisah dari DNA inti, dimana DNA ini juga mengkode beberapa protein respirasi (Gumilar, 2005). Salah satu sifat yang khas dari mtDNA adalah laju mutasi yang lebih tinggi dari DNA inti (Wallace *et al.*, 1997). Hal ini disebabkan karena mtDNA tidak memiliki mekanisme reparasi yang efisien karena tidak memiliki protein pelindung seperti histon, dan terletak berdekatan dengan membran dalam mitokondria tempat berlangsungnya reaksi fosforilasi oksidatif yang menghasilkan radikal oksigen sebagai produk samping (Bogehagen, 1999). Radikal oksigen tersebut dapat memicu terjadinya mutasi pada mtDNA, sehingga dapat menyebabkan berbagai jenis penyakit genetik yang dikenal dengan penyakit mitokondria (Richter, 1988).

Karena tidak adanya mekanisme reparasi, maka mtDNA menjadi objek yang baik dalam studi dan penelitian tentang genetika dan biologi molekuler. Salah satu daerah mtDNA yang menjadi fokus studi dalam pemeriksaan keterkaitan antara mutasi genetik dengan berbagai jenis penyakit adalah daerah D-loop. D-loop adalah *Non-coding region* atau daerah yang tidak mengkode yang mempunyai urutan nukleotida sangat bervariasi antar individu. Pada awalnya diperkirakan bahwa mutasi nukleotida pada daerah ini tidak mengakibatkan terjadinya penyakit (bila divisi sel mutan berjumlah sedikit), atau dengan kata lain hanya menyebabkan terjadinya polimorfisme (Czarnecka *et al.*, 2006).

Penelitian yang dilakukan beberapa tahun terakhir mengungkapkan bahwa mutasi yang terjadi di daerah D-loop berkaitan 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) (Anderson *et al.*, 1981). Penelitian yang berkaitan dengan daerah HVI D-loop mtDNA dan DM tipe 2 telah dipublikasikan dalam situs *National Center of Biotechnology Information* (NCBI) beberapa tahun belakangan ini, bahkan *marker* genetik penyakit DM tipe 2 daerah HVI telah diketahui dan sudah teruji.

Penelitian mengenai *marker* genetik di daerah HVII telah dipublikasi di dalam jurnal pada situs NCBI, namun masih perlu diuji terlebih dahulu kebenarannya. Pada penelitian ini, dilakukan penelusuran kandidat *marker* genetik penyakit DM tipe 2 pada data sekunder berupa urutan nukleotida sampel yang dipublikasi di situs NCBI. Urutan nukleotida di daerah HVII ini berasal dari penderita DM tipe 2. Dengan membandingkan urutan nukleotida tersebut dengan urutan DNA standar, yaitu urutan *Cambridge* yang telah direvisi oleh Andrews *et al.* pada tahun 1999 atau *revised Cambridge Reference Sequence* (rCRS), dapat diketahui jenis-posisi mutasi pada setiap urutan nukleotida sampel.

Jenis-posisi mutasi yang berulang hampir di setiap urutan nukleotida sampel merupakan mutasi yang khas dan spesifik, dan kemudian akan dibandingkan dengan *marker* mutasi yang telah dipublikasi di situs NCBI dan Mitomap, sehingga diharapkan akan muncul kandidat *marker* genetik baru penyakit DM tipe 2. Hasil dari penelitian ini juga diharapkan dapat menguatkan data *marker* genetik yang telah dipublikasi di situs NCBI dan Mitomap. Data mengenai *marker* genetik penyakit DM tipe 2 daerah HVII D-Loop mtDNA yang diperkuat oleh penelusuran dan studi yang lebih detail, akan menjadi tumpuan bagi deteksi penyakit ini.

Deteksi penyakit secara dini akan memudahkan penderita untuk menjalani pengobatan dan dapat menghindari stadium/keadaan penyakit yang lebih parah. Selain itu, hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi pada pengumpulan database *marker* genetik penyakit ini, sehingga memudahkan pembacaan genom dalam proses identifikasi agen atau penyakit penyakit. Hal ini akan memudahkan pada identifikasi penyakit genetik seseorang, sehingga tindakan pencegahan dan penanganan pasien menjadi lebih akurat.

### 1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka rumusan masalah utama dalam penelitian ini adalah “Bagaimana jenis-posisi mutasi pada urutan nukleotida sampel dapat dijadikan kandidat *marker* genetik daerah HVII D-loop mtDNA pada penderita diabetes mellitus (DM) tipe 2?”. Rumusan masalah tersebut dapat dirinci menjadi sub-sub masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana variasi jenis-posisi mutasi di daerah HVII D-loop mtDNA pada penderita DM tipe 2?
2. Jenis-posisi mutasi manakah yang memiliki frekuensi tertinggi di daerah HVII D-loop mtDNA pada penderita DM tipe 2?
3. Jenis-posisi mutasi manakah yang dapat dijadikan kandidat *marker* genetik penyakit DM tipe 2 daerah HVII D-Loop mtDNA?

### 1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mutasi spesifik pada urutan nukleotida sampel yang menjadi kandidat *marker* genetik daerah HVII D-loop mtDNA pada penderita DM tipe 2, sekaligus menguatkan data mengenai marker genetik penyakit DM tipe 2 daerah HVII D-loop mtDNA yang telah dipublikasi sebelumnya. Adapun tujuan lebih lanjut dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis variasi jenis-posisi mutasi pada urutan nukleotida daerah HVII D-loop mtDNA pada penderita DM tipe 2.
2. Mengetahui jenis-posisi mutasi yang memiliki frekuensi tertinggi (mutasi spesifik) di daerah HVII D-loop mtDNA pada penderita DM tipe 2
3. Mengetahui jenis-posisi mutasi yang dapat dijadikan kandidat *marker* genetik penyakit DM tipe 2 daerah HVII D-loop mtDNA.

### 1.4. Manfaat Penelitian

Hasil yang didapatkan dari penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai kandidat *marker* genetik daerah HVII D-loop mtDNA pada penderita Diabetes Mellitus (DM) tipe 2, sekaligus menguatkan data mengenai *marker* genetik penyakit DM tipe 2 daerah HVII D-loop mtDNA yang telah dipublikasi di situs NCBI dan Mitomap. Data mengenai *marker* genetik penyakit DM tipe 2 akan menjadi tumpuan bagi deteksi penyakit DM tipe 2 sehingga akan memudahkan penderita untuk menjalani pengobatan dini serta dapat menghindari stadium/keadaan penyakit yang lebih parah.