

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) yang umum dikenal sebagai kencing manis adalah penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia (peningkatan kadar gula darah) yang terus-menerus dan bervariasi, terutama setelah makan. Saat ini para ahli menggolongkan diabetes kedalam dua tipe, yaitu diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Diabetes tipe 1 terjadi bila tubuh perlu pasokan insulin dari luar, karena sel-sel beta dari pulau-pulau langerhans telah mengalami kerusakan, sehingga pankreas berhenti memproduksi insulin. Diabetes tipe 2 terjadi jika insulin hasil produksi pankreas tidak cukup atau sel lemak dan otot tubuh menjadi kebal terhadap insulin, sehingga terjadilah gangguan pengiriman gula ke sel tubuh.

Menurut Federasi Diabetes Internasional (FDI), diabetes merupakan penyebab keempat terbesar kematian di dunia yang mengakibatkan lebih dari tiga juta kematian untuk setiap tahunnya. Pada tahun 2003, terdapat 194 juta penderita diabetes di dunia, dan diperkirakan meningkat menjadi 333 juta pada tahun 2025. Menurut hasil survei *World Health Organization* (WHO), Indonesia menduduki ranking ke-4 terbesar di dunia, setelah Cina, India dan Amerika Serikat. Pada tahun 2000, tercatat sekitar 5,6 juta penduduk Indonesia yang mengidap diabetes meningkat dan untuk sepuluh tahun kedepan akan menjadi 250 persen.

Sebagian besar kasus diabetes adalah diabetes tipe 2, jenis diabetes ini mewakili sekitar 90 persen dari seluruh kasus diabetes. Diabetes tipe ini

disebabkan oleh faktor keturunan, akan tetapi selain dari faktor keturunan diabetes juga dapat disebabkan oleh faktor lingkungan, ditunjukkan dengan semakin meningkatnya prevalensi penderita diabetes dari tahun ketahun, terutam di negara-negara berkembang. Hal ini disebabkan karena pola gaya hidup yang tidak sehat, sehingga dewasa ini diabetes tipe 2 lebih banyak menyerang orang-orang yang terkena obesitas. Dibuktikan dengan adanya penelitian yang dilakukan oleh badan penelitian Diab Care Asia pada tahun 2001 di beberapa puskesmas lima kota besar Indonesia yang menunjukkan bahwa 58% penderita diabetes tipe 2 kelebihan berat badan (obesitas).

Obesitas berkaitan erat dengan keadaan resisten insulin. Di dalam tubuh sel lemak selain berfungsi untuk menyimpan kelebihan energi dalam bentuk lemak, juga merupakan sel yang aktif mengeluarkan berbagai komponen baik hormon, sitokin, asam lemak bebas (ALB) ataupun lipoprotein lainnya. ALB merupakan salah satu mediator penting yang disekresi dari sel adiposa, yang menghubungkan antara obesitas dengan resisten insulin/DM tipe 2. Peningkatan ALB dalam tubuh dapat menstimulasi timbulnya senyawa oksigen reaktif (ROS) di dalam sel, baik sel otot, hati, ataupun sel endotel melalui peningkatan respirasi mitokondria.

Mitokondria merupakan salah satu organel seluler tempat dihasilkan energi, berupa adenosin trifosfat (ATP). Mitokondria terlibat langsung dalam proses termogenesis, sintesis protein serta terjadinya apoptosis. Peningkatan ROS dapat menyebabkan kelainan pada mitokondria dan yang terparah adalah menyebabkan terjadinya mutasi pada DNA mitokondria (mtDNA). Salah satu daerah mtDNA yang mengalami laju mutasi paling tinggi dan menjadi fokus studi

dalam pemeriksaan keterkaitan mutasi genetik dan berbagai jenis penyakit adalah daerah D-loop. Dahulu D-loop digunakan hanya untuk penelitian dibidang forensik dan penelusuran garis keturunan, akan tetapi dengan semakin berkembang pesatnya ilmu pengetahuan, mutasi yang terjadi di daerah D-loop mtDNA mulai dikaitkan dengan berbagai macam penyakit yang ada. Hal ini disebabkan karena D-loop merupakan bagian mtDNA yang memiliki laju mutasi paling tinggi. Selain itu daerah D-loop juga memiliki beberapa urutan nukleotida penting yang bertindak sebagai daerah promotor dalam replikasi rantai berat maupun rantai ringan. Beberapa penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan D-loop mtDNA manusia dan penyakit telah dilakukan oleh Zhao, *et al.* (2004) yang meneliti variasi mutasi daerah D-loop mtDNA pada penderita kanker lambung, Himani, *et al.* (2005) yang meneliti tentang kanker *cervic*. Oleh sebab itu pada penelitian ini akan diteliti variasi genetik DNA mitokondria manusia khususnya pada daerah D-loop pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yang dipicu oleh obesitas.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan sebelumnya, maka yang menjadi masalah utama dalam penelitian ini adalah bagaimana kandidat varian genetik daerah D-loop mtDNA manusia pada posisi nukleotida (nt) 16024-16569 pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Adapun sub-sub masalahnya adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana variasi mutasi daerah D-loop mtDNA pada posisi nt 16024-16569 pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yang diteliti?
2. Mutasi apa yang memiliki laju mutasi tertinggi pada daerah D-loop mtDNA pada posisi nt 16024-16569 pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yang diteliti ?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandidat varian genetik daerah D-loop mtDNA manusia pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Adapun tujuan lebih lanjut dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengidentifikasi variasi mutasi yang terjadi pada daerah D-loop mtDNA pada posisi nt 16024-16569 pada penderita diabetes mellitus tipe 2.
2. Mengetahui mutasi apa yang memiliki laju mutasi tertinggi pada daerah D-loop mtDNA pada posisi nt 16024-16569 pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2.

1.4. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil genetik pada varian penderita diabetes mellitus tipe 2 yang dipicu oleh obesitas, sehingga dapat diketahui marker biologis yang dapat memicu terjadinya penyakit diabetes mellitus tipe 2 pada manusia, tidak hanya yang disebabkan faktor keturunan tetapi juga yang dipicu oleh faktor lingkungan dalam hal ini obesitas. Temuan yang diperoleh diharapkan dapat memberikan kontribusi pada

pengumpulan *database* varian genetik DNA mitokondria manusia khususnya yang berhubungan dengan penyakit, sehingga kedepannya dapat dimanfaatkan untuk bidang-bidang lainnya terutama dalam bidang kedokteran.

1.5. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di empat tempat, yaitu di Laboratorium Riset Jurusan Pendidikan Kimia FPMIPA UPI gedung JICA lantai lima, Laboratorium Mikrobiologi Jurusan Pendidikan Biologi FPMIPA UPI gedung JICA lantai dua, Laboratorium Biokimia ITB, dan Laboratorium DNA Forensik Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Hasan Sadikin Bandung.

