

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Seiring dengan perkembangan zaman, prevalensi diabetes melitus cenderung mengalami peningkatan baik di negara maju maupun di negara berkembang. Menurut DEPKES RI, hal ini berhubungan dengan jumlah populasi yang meningkat, urbanisasi yang merubah pola hidup tradisional ke pola hidup modern, prevalensi obesitas meningkat dan kegiatan fisik berkurang (Hasdianah, 2012). Menurut data World Health Organization (WHO) pada tahun 2004, diperkirakan 3,4 juta orang di dunia meninggal akibat gula darah puasa tinggi. Lebih dari 80% kematian yang disebabkan diabetes melitus terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Faktanya dari data WHO pada tahun 2011, penyakit diabetes melitus di Indonesia menduduki peringkat keenam sebagai penyakit penyebab kematian tertinggi.

Berdasarkan penelitian epidemiologis di Indonesia, jumlah prevalensi diabetes melitus di daerah urban mencapai 14,7% dan di daerah rural mencapai sebesar 7,2%. Prevalensi tersebut meningkat 2-3 kali dibandingkan negara maju, sehingga diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan yang harus ditangani, dan dapat terjadi pada segala usia (Hadisaputro dalam Hasdianah, 2012).

Diabetes melitus adalah penyakit metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat kekurangan sekresi insulin, kerusakan fungsi insulin, ataupun keduanya (Lamster, *et al*, 2008). Berdasarkan pada sekresi insulin, diabetes melitus dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) atau *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). DMT1 ditandai dengan kekurangan produksi insulin dan memerlukan tambahan insulin setiap hari. Penyebab DMT1 tidak diketahui dan tidak dapat dicegah hingga saat ini.

DMT2 merupakan kombinasi dari resistensi insulin dan kelainan produksi insulin pada sel β pankreas (Kurniali, 2013). Menurut data WHO 2004 dari seluruh penderita diabetes di dunia, 90% diantaranya mengidap DMT2.

Diabetes melitus tidak hanya dipengaruhi oleh satu faktor, melainkan disebabkan oleh banyak faktor. Beberapa faktor yang berperan dalam diabetes melitus tipe 2, antara lain obesitas ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), kurangnya aktivitas fisik, serta faktor keturunan (Pouwer, 2005). Faktor keturunan terjadi karena adanya kelainan genetik yang diturunkan dari orang tua kepada anaknya. Kelainan genetik 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, beberapa diantaranya telah ditetapkan sebagai varian genetik penyebab diabetes melitus tipe 2 (Indriani, 2010). Disisi lain, beberapa hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan penyakit diabetes melitus tipe 2 dengan mutasi genetik pada DNA mitokondria (Alcolade *et al.*, 1994; Alcolade dan Thomas, 1995; Gerbitz *et al.*, 1996).

Mitokondria merupakan organel semiotonom, yang memiliki DNA dan ribosom sendiri (Shamsi *et al.*, 2008). Mitokondria berfungsi untuk menghasilkan energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP) (Wallace, 1999). DNA mitokondria (mtDNA) bersama-sama dengan DNA inti berperan dalam menyandi kompleks enzim respirasi yang sangat diperlukan untuk transfer elektron pada proses fosforilasi oksidasi dalam menghasilkan energi ATP. Hasil samping dari fosforilasi oksidatif berupa radikal oksigen. Radikal oksigen ini bersifat mutagenik sehingga memicu terjadinya mutasi. Mutasi pada mtDNA dapat menyebabkan berbagai jenis penyakit genetik yang dikenal dengan penyakit mitokondria (Berdanier, 2007). DNA mitokondria hanya diwariskan dari ibu (*maternally inherited*), sedangkan DNA inti merupakan hasil rekombinasi DNA (Sudoyo, 2003).

Pada penelitian-penelitian terbaru, varian mtDNA biasa digunakan untuk mempelajari keterkaitan antara mutasi genetik dengan berbagai jenis penyakit,

terutama varian pada daerah D-Loop. D-Loop merupakan daerah *non coding* (bukan pengkode) pada bagian mtDNA yang memiliki laju mutasi paling tinggi, sehingga urutan nukleotida pada daerah D-Loop sangat bervariasi antar individu. D-Loop terdiri dari dua daerah, yaitu *Hypervariabel I* (HVI) yang terletak pada nukleotida 16024-16383 dan *Hypervariabel II* (HVII) yang terletak pada nukleotida 57-372.

Beberapa penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan daerah HVI mtDNA dan penyakit diabetes melitus tipe 2 telah dilakukan oleh Poulton *et al.* (2002). Selain itu, Liou *et al.* (2007) meneliti tentang keterkaitan antara diabetes melitus tipe 2 dengan varian mtDNA dan kenaikan indeks massa tubuh, Sari (2009) meneliti tentang penderita diabetes melitus tipe 2 yang memiliki riwayat obesitas, serta Indriani (2010) meneliti tentang penderita diabetes melitus tipe 2 dalam satu garis keturunan. Namun, penelitian yang berkaitan dengan varian HVI mtDNA pada empat generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 belum pernah diteliti. Berdasarkan hal tersebut, maka pada penelitian ini diteliti variasi mutasi genetik daerah HVI mtDNA pada empat generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan pada latar belakang yang telah dikemukakan, rumusan masalah dalam penelitian ini dirumuskan dalam bentuk pertanyaan sebagai berikut: “Bagaimana varian genetik daerah HVI mtDNA pada empat generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2?”. Untuk menentukan langkah-langkah penelitian, maka rumusan masalah tersebut dijabarkan menjadi sub-sub masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana variasi mutasi daerah HVI mtDNA pada setiap generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 ?
2. Mutasi jenis apa saja yang sama pada keempat generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 di daerah HVI mtDNA?

3. Apakah kandidat mutasi penyebab penyakit diabetes melitus tipe 2 diwariskan terhadap generasi lainnya?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil genetik daerah HVI mtDNA pada empat generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2. Adapun tujuan lebih lanjut dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengidentifikasi varian mutasi yang terjadi pada daerah HVI mtDNA pada empat generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2.
2. Mengetahui kesamaan mutasi yang dimiliki keempat generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 di daerah HVI mtDNA.
3. Mengetahui pewarisan kandidat mutasi di daerah HVI mtDNA penyebab diabetes melitus tipe 2 pada empat generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2.

1.4. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Dapat memberikan informasi tentang pewarisan genetik daerah HVI mtDNA pada empat generasi dengan riwayat diabetes melitus tipe 2.
2. Dapat mengetahui kandidat *marker* genetik yang dapat memicu terjadinya penyakit diabetes melitus tipe 2.
3. Dapat memberi kontribusi pada pengumpulan *database* varian genetik mtDNA manusia yang berhubungan dengan penyakit, sehingga ke depannya dapat dimanfaatkan dalam berbagai bidang, terutama kedokteran.