

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang saat ini perlu diperhatikan secara global, karena di beberapa negara kasus penyakit diabetes menjadi penyebab utama peningkatan jumlah kematian (Zimmet dkk., 2014). Kebanyakan kasus diabetes terjadi di negara-negara berkembang dengan tingkat pendapatan yang rendah. Berdasarkan laporan yang dilansir oleh WHO (*World Health Organization*), penderita diabetes meningkat dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta di tahun 2014. Tidak hanya itu *International Diabetes Federation* (2015) memprediksikan bahwa pada tahun 2040 akan terjadi peningkatan jumlah penderita diabetes sebanyak 642 juta. Kenyataan ini tentunya perlu untuk diwaspadai terutama di Indonesia, karena menurut data *International Diabetes Federation* Indonesia telah menempati urutan ketujuh dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia. Hal ini membuktikan bahwa pengobatan penyakit diabetes belum sepenuhnya ampuh mengatasi penyakit tersebut.

Penyakit DM secara garis besar dibagi menjadi 2 tipe yaitu tipe 1 dan 2. Meskipun demikian, bentuk lain dari diabetes diantaranya *gestational diabetes*, MODY (*maturity onset of diabetes young*) dan beberapa bentuk lainnya (*American Diabetes Association*, 2010). Diabetes melitus tipe 2 atau DMT2 disebut juga *non-insulin dependent diabetes melitus* (NIDDM) disebabkan oleh penurunan sensitivitas insulin, sehingga insulin menjadi resistan terhadap glukosa. Pada kasus DMT2, insulin yang resistan menyebabkan glukosa tidak dapat memasuki sel secara efektif sehingga kembali ke aliran darah dan berakibat pada peningkatan kadar glukosa dalam darah (Guyton & Hall, 2006).

Pada penderita DMT2 secara genetik, ditengarai adanya mutasi pada salah satu gen yaitu *Hnf1 α* (Drong dkk., 2012). Mutasi yang terjadi pada gen *Hnf1 α* dapat menyebabkan terjadinya penghambatan proses sekresi insulin (Shih dkk., 2001). Terlebih, *Hnf1 α* merupakan faktor transkripsi yang menentukan aktivasi dari beberapa gen spesifik yang berperan dalam proses metabolisme glukosa dan

terdapat di hepar, pankreas dan ginjal (Kirkpatrick dkk., 2011; Harries dkk., 2009). Kajian ilmiah yang dilakukan pada pasien penderita DMT2 telah teridentifikasi terjadi mutasi paling banyak pada exon 2 dan 4. Kedua exon tersebut, mengalami berbagai jenis mutasi (Colclough dkk., 2013). Exon 2 dan 4 sebagaimana yang dilaporkan dalam penelitian Colclough dkk. (2013) merupakan DNA *binding domain* dan *transactivation domain* yang berperan dalam proses transkripsi suatu gen. Agar dapat memperoleh suatu optimasi pengobatan maka diperlukan identifikasi mutasi yang mendasari bentuk dari penyakit DMT2. Kajian ilmiah mengenai pembuatan hewan model DMT2 menggunakan induksi *streptozotocin* (STZ) telah dapat dibuktikan oleh Damasceno dkk. (2014) akan tetapi masih belum ada kajian lebih lanjut yang menyebutkan bahwa penggunaan hewan model DMT2 dengan induksi STZ dapat menyebabkan mutasi pada gen *Hnf1a*.

Selama ini pengobatan penyakit diabetes berbasis pada penggunaan bahan kimia dalam obat yang tidak secara nyata mampu memberikan hasil yang baik dengan dikonsumsi secara terus-menerus. Oleh sebab itu perlu adanya upaya atau tindak lanjut untuk menghentikan pemakaian obat-obatan dengan bahan kimia dan menggantinya dengan alternatif yang lebih aman. Penelitian yang telah dilakukan oleh Fatchiyah dkk. (2015a), mengenai penggunaan susu kambing peranakan ethawah memberikan cakrawala baru di dunia kesehatan. Protein spesifik dalam susu kambing peranakan ethawah (PE) yaitu As2-kasein (CSN1S2) memiliki banyak manfaat karena dapat berperan sebagai anti-inflamasi, imunomodulator dan antioksidan seperti yang berhasil dibuktikan oleh Chotimah dkk., 2015; Rohmah dkk., 2015a; Bia dkk., 2015 melalui penggunaan tikus model *rheumatoid arthritis* (RA). Rohmah dkk. (2015a), menyimpulkan bahwa mutasi gen STAT3 pada penderita RA dapat diperbaiki melalui perlakuan menggunakan protein CSN1S2. Mengingat susu kambing merupakan salah satu jenis susu yang belum dikonsumsi secara luas, penting dilakukan penelitian lanjutan untuk menggali lebih banyak lagi potensi dari protein tersebut terutama pada penderita DMT2.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah terjadi mutasi pada gen *Hnf1α* melalui hewan coba DMT2 dengan induksi STZ?
2. Apa saja jenis mutasi yang terjadi pada sekuen gen *Hnf1α* exon 2 dan 4 pada hewan coba DMT2?
3. Apakah pemberian protein CSN1S2 dari susu kambing PE dapat memengaruhi mutasi yang terjadi pada sekuen gen *Hnf1α* exon 2 dan 4 pada hewan coba DMT2?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengidentifikasi adanya mutasi pada gen *Hnf1α* melalui hewan coba DMT2 dengan induksi STZ
2. Mengidentifikasi jenis mutasi yang terjadi pada sekuen gen *Hnf1α* exon 2 dan 4 pada hewan coba DMT2
3. Menganalisis pengaruh pemberian protein CSN1S2 dari susu kambing PE pada mutasi yang terjadi pada sekuen gen *Hnf1α* exon 2 dan 4 pada hewan coba DMT2

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai dasar ilmiah aplikasi protein CSN1S2 sebagai treatment untuk memperbaiki kerusakan tingkat gen pada penderita DMT2. Informasi lain yang akan didapat dari penelitian ini mampu menambah kekayaan potensi dari penggunaan bahan alami seperti protein CSN1S2.