

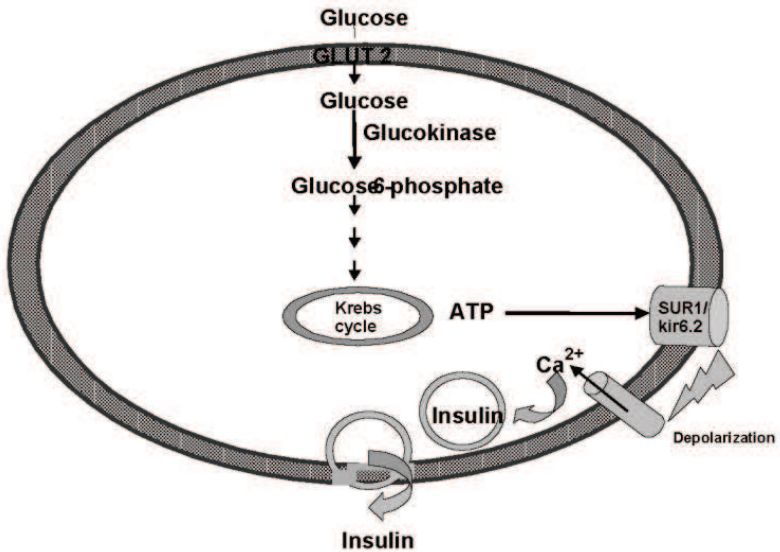
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)

Diabetes melitus tipe 2 atau DMT2 merupakan salah satu bentuk dari penyakit diabetes melitus yang erat kaitannya dengan peningkatan kadar glukosa darah dalam tubuh. DMT2 atau disebut *non-insulin dependent diabetes mellitus* (NIDMM) disebabkan oleh penurunan sensitivitas insulin sehingga insulin menjadi resistan terhadap reseptornya. Insulin merupakan salah satu hormon yang berperan dalam proses metabolisme glukosa, ketika kadar glukosa dalam darah meningkat maka sel-sel β pankreas akan menyekresikan insulin untuk didistribusikan ke beberapa jaringan tubuh seperti hepar, otot dan adiposa. Sekresi insulin ini bertujuan untuk menjaga kadar glukosa darah tetap dalam batas normal. 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).

Diabetes melitus tipe 2 termasuk dalam penyakit genetik yang disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya yaitu gangguan sekresi insulin, resistansi insulin dan faktor lingkungan seperti obesitas, gaya hidup, kurang berolahraga dan tingkat stres (Kaku, 2010). Kunci penting dari mekanisme terjadinya DMT2 adalah bagaimana sel, dapat meregulasi kadar glukosa yang diimbangi dengan sekresi insulin. Dalam keadaan normal, sinyal yang diterima oleh insulin yaitu berupa masuknya glukosa ke dalam sel melalui salah satu reseptor yang disebut dengan GLUT atau *glucose transporter*. GLUT merupakan protein transport yang secara struktural terdiri dari 12 domain hidrofobik. Salah satunya yaitu GLUT2 merupakan protein yang berperan dalam pengenalan molekul glukosa yang akan mengalami fosforilasi untuk selanjutnya memungkinkan konversi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat oleh enzim glukokinase (Joost dkk., 2002) (Gambar 1). Pada penderita DMT2 kerusakan pada GLUT2 menjadi salah satu mekanisme patofisiologi yang paling banyak terjadi. Beberapa studi telah mengkaji keterkaitan dari ekspresi gen yang bertanggungjawab terhadap disfungsi GLUT2. Nessa dkk. (2016) menyebutkan gen tersebut adalah *Hnf1a* atau

hepatocyte nuclear factor 1a dengan mekanisme yang lebih detail akan dijelaskan pada sub-bab selanjutnya.



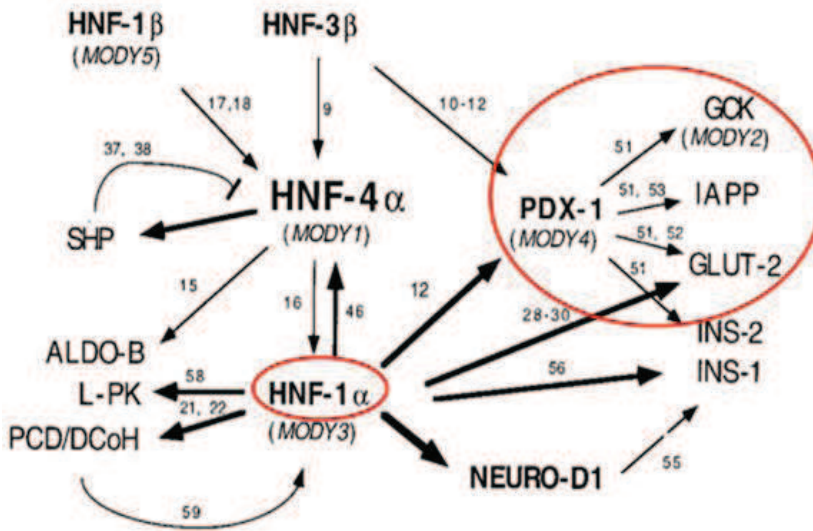
(Fernandez-Mejia, 2006)

Gambar 1. GLUT2 merupakan protein transport molekul glukosa ke dalam sel

2.2 Hepatocyte Nuclear Factor 1a (*Hnf1a*)

Berbagai penelitian telah mengungkapkan bahwa fungsi dari gen *Hnf1a* ini adalah sebagai faktor transkripsi beberapa gen di pankreas (Mendel & Crabtree, 1991). Salah satunya adalah *pancreatic and duodenal homeobox 1* (PDX1) yang merupakan insulin promoter, gen tersebut juga berperan selama perkembangan dan maturasi sel-sel β pankreas. Gen target selanjutnya adalah gen insulin, glukokinase, *islet amyloid polipeptide* (IAPP) dan *glucose transporter 2* (GLUT2) (Shih dkk., 2001). Gen-gen tersebut berperan dalam mengontrol kadar gula darah sesuai dengan asupan makanan yang diperoleh tubuh (Gambar 2). Apabila gen *Hnf1a* mengalami

kerusakan sehingga tidak bisa bekerja dengan normal, maka akan dapat memengaruhi ekspresi dari ke-empat gen yang telah disebutkan sebelumnya.



(Shih dkk., 2001)

Gambar 2. Jalur mekanisme patofisiologi DMT2 dengan melibatkan kerusakan pada gen *Hnf1a*. Kerusakan gen *Hnf1a* berakibat pada terhambatnya proses transkripsi protein untuk aktivasi gen *downstream* yang diregulasi oleh *Hnf1a*.

Menurut Nessa dkk. (2016) disfungsi gen *Hnf1a* dapat memicu terjadinya hipoinsulinemia dan hiperglikemia dimana hal ini terjadi karena penurunan ekspresi GLUT2. Sementara diketahui bahwa GLUT2 merupakan protein transport tempat masuknya glukosa sehingga kadar glukosa dalam sel yang tinggi akan memicu sekresi hormon insulin. Penurunan ekspresi GLUT2 akan berimbas pada penurunan masuknya glukosa dalam sel serta penurunan sekresi insulin. Akibatnya kadar glukosa dalam darah akan semakin tinggi.

Das Bild zeigt eine Person, die in einem dunklen Raum steht. Die Person ist im Vordergrund zu sehen und scheint eine dunkle Kleidung zu tragen. Der Hintergrund ist sehr dunkel und unklar, was die Identifizierung erschwert. Die Person hat die Hände in den Taschen und blickt nach unten. Die Beleuchtung ist sehr gering, was zu einer hohen Kontrastwirkung führt.

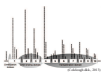


Figure 1. Mass spectrum of the sample. The x-axis represents the mass-to-charge ratio (m/z) and the y-axis represents the relative intensity. The base peak is at m/z 43.

© 2004 Wiley Periodicals, Inc. *Journal of Mass Spectrometry* 39: 1000–1005, 2004
Published online 2004 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/jms.1000

baik digunakan sebagai bahan alami untuk mengatasi masalah metabolik pada penderita DMT2.

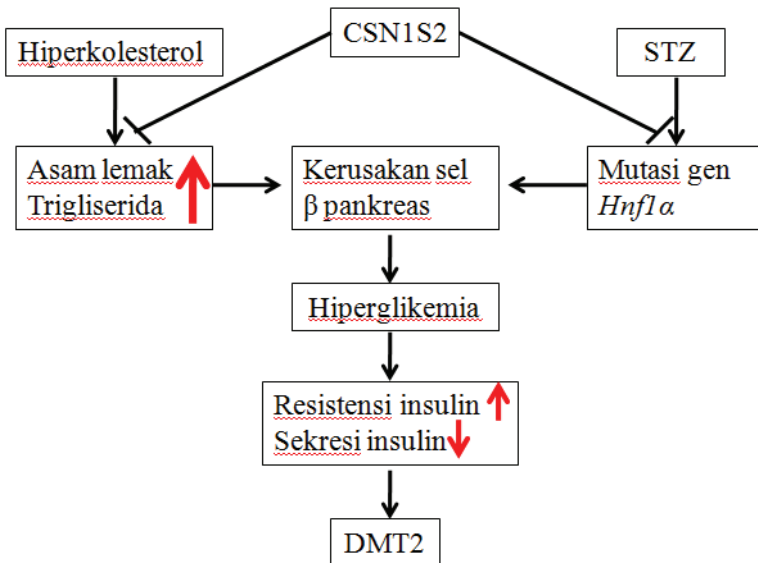
Peptida aktif pada protein kasein susu kambing, sebagai anti inflamator yang dapat menjadi salah satu penyebab berkurangnya kemampuan sekresi insulin oleh sel β pankreas (Cornier dkk., 2008). Selain itu protein kasein juga dapat memberikan perbaikan pada struktur sel yang mengalami kerusakan dikarenakan adanya zat-zat toksik tertentu pada penyakit metabolik (Rohmah dkk., 2015b). Untuk menanggulangi berbagai gejala pada penderita penyakit metabolik, penggunaan protein pada susu kambing dapat meningkatkan aktivitas selular dalam tubuh. Sehingga dapat meningkatkan perbaikan sel dan menunjang sistem ketahanan tubuh.

2.4 Kerangka Konsep

Hiperkolesterol merupakan suatu keadaan dimana tubuh mengalami peningkatan asam lemak dan trigliserida dalam darah. Asam lemak dan trigliserida dapat berperan sebagai radikal bebas. Melalui induksi *streptozotocin* (STZ) pada dosis rendah yaitu 25 mg/kg BB akan menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas dan memicu kondisi hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa dalam darah. Kondisi hiperglikemia akan menstimuli sel β pankreas untuk melakukan sekresi insulin dengan cepat dan dalam jumlah yang banyak sehingga memicu resistensi insulin. Secara bersamaan adanya induksi STZ yang berperan sebagai *chemical agent* dapat melakukan interaksi dengan DNA dan menghasilkan berbagai senyawa toksik bahkan bersifat mutagenik bagi DNA. Peningkatan senyawa toksik dalam tubuh akan memengaruhi metabolisme menjadi tidak normal dan sebagai efek dari kondisi tersebut adalah adanya kerusakan DNA. Pada dasarnya kerusakan DNA yang terjadi dapat diperbaiki melalui mekanisme DNA *repair*, akan tetapi adanya STZ dapat menghambat DNA polimerase untuk melakukan *repairing* sehingga terjadi kesalahan saat proses sintesis DNA yang berakibat pada perubahan struktur DNA atau mutasi. Melalui penelitian yang dilakukan oleh Colclough dkk., (2013) dilaporkan bahwa pada penderita DMT2 telah terjadi mutasi pada gen *Hnf1a* terutama pada exon 2 dan 4 yang disebut sebagai daerah yang mengalami *high mutation*. Mutasi pada gen *Hnf1a* sebagai faktor transkripsi akan mengakibatkan proses sintesis insulin tidak normal

yang ditandai dengan peningkatan resistensi insulin atau penurunan kadar insulin.

Perbaikan kerusakan gen pada penderita DMT2 dapat dilakukan melalui pendekatan nutrigenomik yang menekankan pada hubungan penggunaan nutrisi alami dan komponen bioaktif dengan interaksi gen. Protein CSN1S2 memiliki delapan bioaktif peptida yang setelah melalui proses proteolisis enzimatik dalam usus, berbagai peptida tersebut akan diedarkan ke organ target dan bekerja sesuai mekanismenya sebagai immuno-modulator, anti-osteoporosis dan anti-oksidan. Melalui penelitian ini diharapkan penggunaan protein CSN1S2 dalam menghambat mutasi gen *Hnfla* dapat menjadi alternatif nutrisi alami untuk mengobati penyakit DMT2. Peranan CSN1S2 sebagai anti-oksidan diharapkan mampu menghambat akumulasi STZ dan kolesterol atau zat-zat radikal bebas dalam darah. Gambar 4 menunjukkan kerangka konsep yang menjadi dasar dalam pelaksanaan penelitian ini.



Gambar 4. Rancangan konsep penelitian