

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit kronis yang ditunjukkan dari semakin tinggi kandungan glukosa dalam darah. Kondisi ini disebabkan oleh defisiensi dalam sekresi insulin, ketidakpekaan jaringan terhadap insulin, atau kombinasi dari kedua faktor tersebut. Diabetes mellitus adalah satu dari berbagai penyakit akut yang bisa dialami individu dari berbagai usia di seluruh dunia. Diperkirakan bahwa sekitar 537 juta orang dewasa secara global, yang sama 10,5% menurut banyak populasi dewasa, sangat rentan terhadap diabetes. Selain itu, proyeksi menunjukkan baanyaknya menderit diabetes mengalami kenaikan di tahun 2030 mencapai 643 juta dan di tahun 2045 mencapai 783 juta (Gayathri, A & Dhanushya,P, 2024).

Berdasarkan prediksi yang dikeluarkan oleh *Internasional Diabetes Federation* (IDF) jumlah penyandang diabetes melitus di Indonesia diperhitungkan dapat mengalami kenaikan di tahun 2014 sebanyak 9.1 juta dan di tahun 2025 mencapai 14.1 juta. Selain itu, laporan IDF tahun 2019 mengindikasikan bahwa Indonesia menempati peringkat ketujuh di antara 10 Negara dengan banyak penderita diabetes paling banyak, yakni kurang lebih 10,7 juta orang. Di tahun 2021, diperkirakan adanya kurang lebih 537 juta berumur 20 - 79 tahun di semua dunia yang menderit diabetes. Selanjutnya, laporan yang diterbitkan oleh Departemen Kesehatan tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi diabetes mellitus di Indonesia, yang mencapai 8,5% ataupun kurang lebih 20,4 juta orang yang terdiagnosis dengan kondisi tersebut (Susanti *et al.*, 2024).

Menurut Data Rinkes Kesehatan Dasar (Riskesdas), tingkat prevalensi penyakit Diabetes Melitus (DM) di Provinsi Sumatra Utara berbeda-beda berdasarkan kabupaten dan kota. Di antara daerah tersebut, prevalensi tertinggi ditemukan di Pakpak Barat sebesar 1,6%, diikuti oleh Kota Tebing Tinggi dengan 1,5%, Kota Medan sebesar 1,2%, Kota Padang Sidempuan dan Mandailing Natal masing-masing sebesar 1,3%. Sebaliknya, prevalensi terendah tercatat di Samosir, yaitu sebesar 0,2%. Selain itu, data dari Dinas Kesehatan Kota Medan menunjukkan bahwa pada tahun 2023, jumlah penderita Diabetes Melitus (DM) mencapai 1,71%. Dari total tersebut, prevalensi di kalangan laki-laki adalah 1,34%, sedangkan di kalangan perempuan mencapai 1,45% (Tambunan, H.T, 2024).

Polimorfisme genetik, khususnya yang berupa *Single Nucleotide Polymorphism* (NSP), memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko terjadinya diabetes melitus (DM). Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa variasi genetik yang terdapat pada gen-gen tertentu dapat meningkatkan kerentanan individu terhadap diabetes melitus. Pada penelitian sebelumnya mengindikasikan variasi genetik, khususnya dalam bentuk *Single Nucleotide Polymorphism* (NSP), memainkan peran yang signifikan dalam perkembangan diabetes melitus. Pada diabetes melitus tipe 1, polimorfisme yang terdapat pada gen *HLA*, *CTLA-4*, *PTPN22*, dan *IL2RA/CD25* dikaitkan dengan peningkatan resiko penyakit. Sedangkan, gen pada diabetes melitus tipe 2, seperti *ABCC8*, *KCNJ11*, *CYP2C9*, *TCF7L2* dan *CALPN10* memiliki hubungan yang erat dengan proses autoimun serta metabolisme insulin, yang pada gilirannya dapat

meningkatkan kemungkinan individu untuk mengalami diabetes (Azarova *et al.*, 2021 ; Yunita *et al.*, 2023).

Terdapat hubungan antara polimorfisme gen dan efikasi terapi antidiabetik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2, di mana polimorfisme gen dapat memengaruhi farmakokinetik antidiabetik oral dan respons terapeutik pada pasien diabetes melitus tipe 2. Pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan obat golongan sulfonilurea (*glibenklamid*, *gliklazid*, *glimepiride*, *glikuidon*), polimorfisme gen yang terjadi adalah gen *ABCC8*, *KCNQ1*, *KCNJ*, *CYP2C9*, dan *TCF7L2*. Sedangkan pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan obat golongan biguanide (metformin, buformin), polimorfisme yang terjadi adalah *SLC22A1*, *SLC22A2*, *SLC22A3*, dan *TCF7L2* (Hidayati *et al.*, 2025).

Telah teridentifikasi mutasi gen *TCF7L2* yang mempunyai korelasi yang sangat kuat dengan diabetes melitus tipe 2. Korelasi antar gen *TCF7L2* dan diabetes melitus II adalah satu dari sejumlah asosiasi genetik yang paling signifikan, yang telah teridentifikasi di berbagai sumber populasi dengan latar belakang genetik yang beragam. Meskipun mekanisme yang mendasari hubungan ini belum sepenuhnya dipahami, varian genetik yang berhubungan dengan diabetes tipe 2 pada gen *TCF7L2* diketahui dapat mempengaruhi efektifitas terapi awal menggunakan obat hipoglikemik oral, khususnya sulfonilurea dan metformin. Pada penelitian sebelumnya terdapat variasi gen *TCF7L2* yang berkaitan pada diabetes melitus tipe 2 seperti *rs12255372*, *rs7901695*, *rs35198068*, dan *rs7903146*. Kehadiran dari gen tersebut dianggap penting yang berpengaruh pada diabetes melitus tipe 2 (Hidayati *et al.*, 2025 ; Husein *et al.*, 2023).

Pada polimorfisme gen *TCF7L2*, khususnya varian *rs7903146* dan *rs12255372*, memiliki hubungan yang signifikan terhadap respons terapi diabetes melitus tipe 2 dengan penggunaan metformin maupun sulfonilurea. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa individu dengan genotipe tertentu pada *TCF7L2* cenderung mengalami resistensi terhadap efektivitas metformin, sementara variasi genetik ini juga dapat memengaruhi respons terhadap sulfonilurea, sehingga berdampak pada tingkat kontrol glukosa darah. Selain itu, varian *rs12255372* TT dilaporkan berhubungan dengan peningkatan risiko kegagalan terapi dan kejadian efek samping, termasuk hipoglikemia, pada pasien yang menggunakan sulfonilurea (Ding *et al.*, 2018 ; Karkhaneh *et al.*, 2022).

Berbagai studi menunjukkan bahwa polimorfisme pada gen *CYP2C9*, seperti varian *CYP2C9* *2 dan *CYP2C9* *3 telah terbukti memiliki dampak signifikan terhadap farmakokinetik sulfonilurea. Varian genetik ini dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi obat serta memperpanjang durasi aktifitas obat, yang berpotensi memengaruhi risiko kegagalan terapi dan meningkatkan kontrol glikemik pada pasien yang menjalani pengobatan ini. Temuan tersebut menyoroti pentingnya profil genetik dalam upaya mengoptimalkan pengelolaan diabetes melitus tipe 2 dengan menggunakan sulfonilurea. Pada penelitian sebelumnya mengidentifikasi hubungan antara gen *CYP2C9* dan diabetes melitus tipe 2 memiliki relevansi yang signifikan, terutama dalam konteks pengaruh genetik terhadap respons individu terhadap obat sulfonilurea diterapkan dalam mengatur kandungan glukosa darah. *CYP2C9* adalah enzim yang termasuk pada keluarga *P450*, yang memainkan peran krusial dalam metabolisme berbagai jenis obat, termasuk sulfonilurea. Variasi genetik yang

terdapat pada *CYP2C9*, seperti variasi *CYP2C9* varian 2 menunjukkan aktivitas enzim yang lebih rendah dibandingkan dengan varian 1, menjadi lebih lambat. Individu yang memiliki varian *CYP2C9* varian 2 beresiko lebih tinggi mengalami hipoglikemia (Samajdar *et al.*, 2024 ; Jan *et al.*, 2023).

Penelitian mengenai hubungan antara variasi genetik dan efek samping terapi obat metformin dan sulfonilurea masih tergolong terbatas terhadap pasien diabetes melitus tipe 2. Dalam konteks pengelolaan diabetes, efek samping dari terapi obat menjadi tantangan utama. Dampak lainnya ini mampu mengakibatkan ketidaktaatan pada pengobatan dan berpotensi memperburuk prognosis pasien. Beberapa temuan telah mengidentifikasi bahwa variasi genetik pada transporter dan enzim metabolisme obat memiliki peran penting dalam menentukan risiko efek samping tertentu, seperti hipoglikemia dan edema (Baye *et al.*, 2021).

Dari latar belakang tersebut, penting dilakukan penelitian mengenai **pengaruh polimorfisme gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* terhadap efek samping penggunaan metformin dan sulfonilurea pada pasien diabetes melitus tipe 2: tinjauan literatur**, sebagai langkah awal dalam mendukung pengobatan yang lebih aman, efektif, berbasis genetik.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang sudah disampaikan, rumusan permasalahan bisa diidentifikasi yaitu dengan berikut:

- a. Adakah pengaruh polimorfisme gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* terhadap efek samping penggunaan metformin dan sulfonilurea?
- b. Apa sajakah jenis - jenis varian gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* yang dominan ditemukan pada penggunaan metformin dan sulfonilurea?

- c. Apa sajakah jenis - jenis efek samping variasi *CYP2C9* dan *TCF7L2* pada penggunaan metformin dan sulfonilurean?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun penelitian ini bertujuan dengan berikut:

- a. Mengkaji hubungan antara polimorfisme gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* dengan efek samping terapi metformin dan sulfonilurea.
- b. Mengidentifikasi jenis – jenis varian gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* pada penggunaan metformin dan sulfonilurea.
- c. Mengidentifikasi jenis efek samping berdasarkan varian genetik pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun penelitian ini bermanfaat dengan berikut:

a. Untuk Instansi Pendidikan

Dapat memberikan referensi ilmiah terkini mengenai pengaruh polimorfisme gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* dan varian gennya terhadap efek samping penggunaan metformin dan sulfonilurea, dan mendorong pengembangan kurikulum pendidikan kesehatan, terutama dalam bidang genetik dan farmakogenetik.

b. Untuk Instansi Kesehatan

Membantu tenaga kesehatan dalam mengembangkan pengobatan yang lebih efektif dan aman untuk pasien diabetes mellitus, dan dengan mengetahui varian genetik yang berisiko terhadap efek samping, dapat menghindari pemberian obat yang berpotensi menimbulkan reaksi merugikan.

c. Untuk Masyarakat

Meningkatkan kesadaran masyarakat tentang pentingnya genetik dalam pengobatan diabetes melitus, dan membantu masyarakat memahami pentingnya pengobatan personal berdasarkan profil genetik individu.

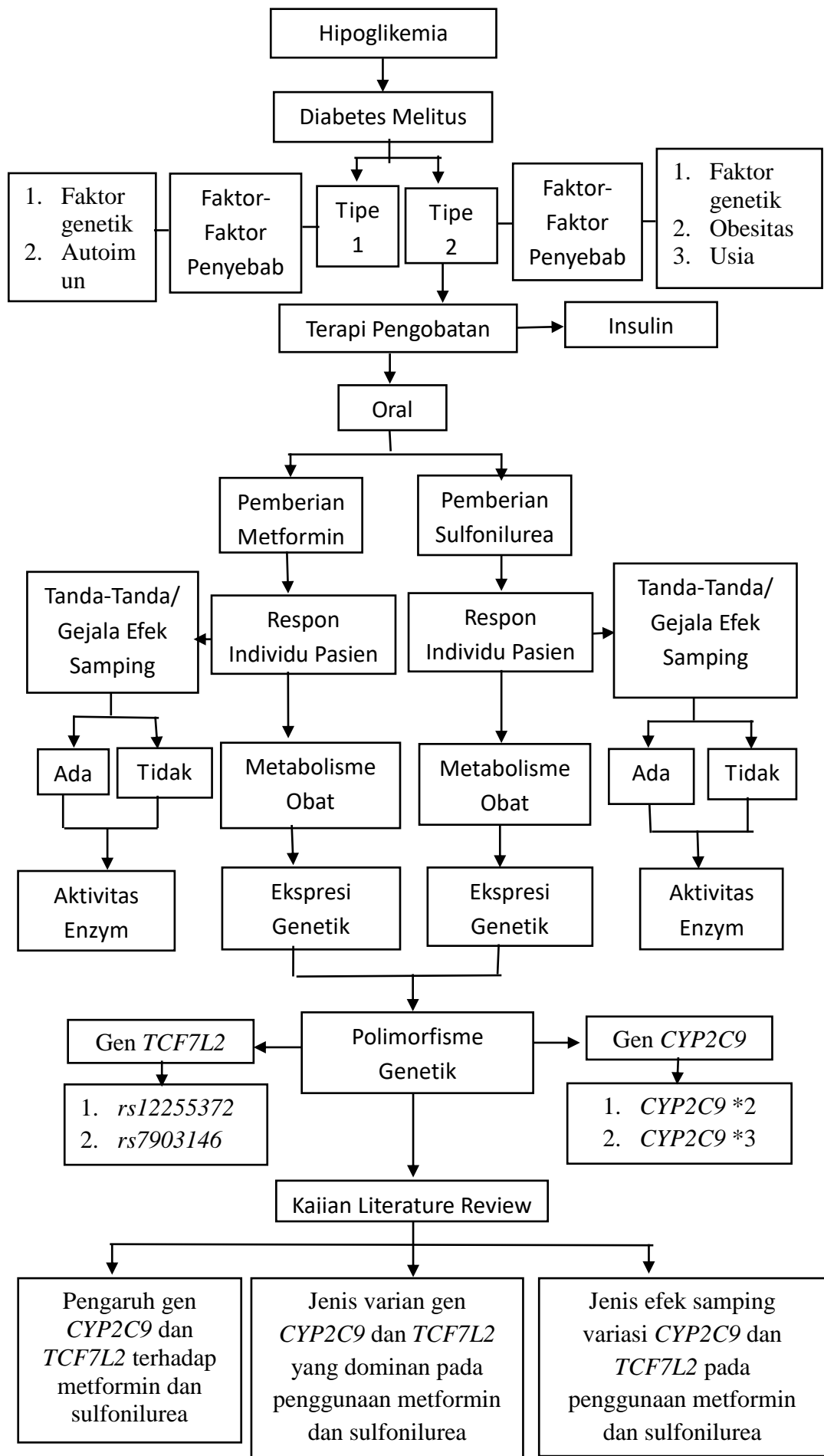
d. Untuk Peneliti

Menjadikan dasar untuk peneliti lebih lanjut tentang pengaruh polimorfisme gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* dengan efek samping terapi metformin dan sulfonilurea, dan meningkatkan reputasi peneliti dalam bidang genetik dan farmakogenetik.

1.5 Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh polimorfisme gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* terhadap efek samping penggunaan metformin dan sulfonilurea pada pasien diabetes melitus tipe 2. Pada konteks penelitian ini, hipoglikemia merupakan salah satu kondisi yang sering terjadi pada pasien diabetes melitus, yang terdiri dari dua tipe utama, yaitu tipe 1 dan tipe 2, masing-masing memiliki faktor penyebab yang berbeda. Penatalaksanaan terapi pengobatan diabetes melitus tipe 2 dapat dilakukan dengan pemberian insulin dan secara oral, seperti metformin dan sulfonilurea. Respons individu terhadap pemberian kedua jenis obat ini dapat berbeda-beda dan menimbulkan gejala efek samping yang dipengaruhi oleh metabolisme obat dalam tubuh. Metabolisme ini berkaitan erat dengan aktivitas enzim dan ekspresi genetik seseorang, yang kemudian mengarah pada adanya polimorfisme genetik. Dalam konteks penelitian ini, polimorfisme yang dikaji adalah gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* yang kemudian dilakukan kajian *literature review* untuk menelusuri jenis varian gen dan jenis

efek samping yang mungkin timbul akibat perbedaan polimorfisme genetik *CYP2C9* dan *TCF7L2* pada pasien yang menerima terapi metformin dan sulfonilurea. Kerangka pikir penelitian ini dapat dilihat pada **Gambar 1.1**



Gambar 1.1 Kerangka Pikir Penelitian