

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok penyakit gangguan metabolik dimana terjadi kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya menyebabkan peningkatan gula darah (Perkeni 2021a). Kejadian resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kerusakan pada sel β -pankreas disebut DM tipe 2 (DMT2) (Perkeni 2021a). Peningkatan kadar glukosa darah terjadi ketika tidak ada produksi insulin karena rusaknya sel β -pankreas, atau jumlah insulin cukup namun aktivitasnya tidak mencukupi (resistensi) (Kemenkes 2019).

DMT2 adalah jenis diabetes paling umum, sekitar lebih dari 90% dari seluruh kasus di seluruh dunia (International Diabetes Federation 2021). *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa perkiraan kenaikan penderita diabetes pada tahun 2021 meningkat tiga kali lipat dari tahun 2000 yaitu diperkirakan 537 juta orang. Pada tahun 2030, jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta dan pada tahun 2045, menjadi 783 juta (International Diabetes Federation 2021).

Pola makan, jenis kelamin, genetik, serta kepatuhan merupakan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kontrol glikemik pasien DMT2. Kepatuhan menjadi salah satu faktor terkontrol atau tidaknya glukosa darah. Kepatuhan pasien diketahui memiliki hubungan terhadap nilai HbA1c dan Gula Darah Puasa (GDP), namun tidak dengan Gula Darah Sewaktu (GDS) (Fathurrahman et al. 2023). Selain itu, genetik juga memberikan pengaruh terhadap kontrol

glikemik pasien DMT2. Pada pencarian DMT2 di PharmGKB (PharmGKB browser <https://www.pharmgkb.org/>) ditemukan 5 gen teratas yang berhubungan dengan DMT2 yaitu *KCNJ11*, *SLC22A1*, *KCNQ1*, *ABCC8*, dan *IRS1*. Berdasarkan anotasi variannya, gen *IRS1* berada pada peringkat terakhir dari kelima gen tersebut, serta pada pencarian varian, rs1801278 gen *IRS1* dengan genotipe tipe CT + TT secara signifikan ($p = 0,001$) dikaitkan dengan respons tubuh terhadap obat diabetes yang lebih rendah dibandingkan tipe CC pada orang dengan DMT2. Namun, varian rs1801278 gen *IRS1* tersebut belum pernah diteliti pada populasi Asia khususnya Indonesia, dibuktikan dengan jumlah kasus 0 dan status *unknown* pada *biogeographical groups* pada data PharmGKB.

IRS adalah protein molekuler penting dalam jalur pensinyalan insulin, di mana *IRS-1* adalah substrat endogen dari reseptor insulin yang berperan dalam sensitivitas insulin sel. Modifikasi protein molekuler dapat menyebabkan penurunan insulin dan penurunan sensitivitas insulin (Albegali et al. 2019). Sebelumnya dalam penelitian Albegali, dijelaskan bahwa adanya perbedaan yang signifikan dalam distribusi genotipe polimorfisme *IRS-1 Gly972Arg* antara pasien kontrol dengan pasien DMT2 dari populasi Pakistan. Genotipe AA minor dan kombinasi GA/AA dari *IRS-1 Gly972Arg* pada pasien DMT2 beresiko tinggi terjadi resisten insulin (Albegali et al. 2019).

Sebetulnya, sifat-sifat yang diturunkan orangtua kepada anaknya tidak dipengaruhi oleh kromosom, melainkan gen (Hasbullah 2017). Hal tersebut, terdapat dalam hadis Nabi Saw yang diriwayatkan oleh Imam al-Bukhari. Beliau Saw. bersabda.

حَدَّثَنَا يَحْيَى بْنُ قَزَعَةَ حَدَّثَنَا مَالِكٌ عَنْ ابْنِ شِهَابٍ عَنْ سَعِيدِ بْنِ الْمُسَيَّبِ عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ أَنَّ رَجُلًا أَتَى النَّبِيَّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ فَقَالَ يَا رَسُولَ اللَّهِ وُلِدَ لِي غُلَامٌ أَسْوَدُ فَقَالَ هَلْ لَكَ مِنْ إِبِلٍ قَالَ نَعَمْ قَالَ مَا أَلْوَأْنَهَا قَالَ قَالَ هَلْ فِيهَا مِنْ أَوْرَقٍ قَالَ نَعَمْ قَالَ فَأَتَى ذَلِكَ قَالَ لَعَلَّهُ نَزَعَهُ عِرْقٌ قَالَ فَالْعَلَّ ابْنُكَ هَذَا نَزَعَهُ

Artinya :

Telah menceritakan kepada kami Yahya bin Quza'ah telah menceritakan kepada kami Malik dari Ibn Syihab dari Sa'id bin al-Musayyab dari Abu Hurairah bahwa seorang laki-laki datang kepada Nabi Saw. lalu berkata, "Wahai Rasulullah, istriku telah melahirkan anak yang berkulit hitam." Beliau bertanya: "Apakah kamu memiliki beberapa ekor unta?", laki-laki tersebut menjawab "Ya." Beliau bertanya lagi: "Lalu apa saja warna kulitnya?", ia menjawab "Merah." Beliau bertanya lagi: "Apakah di antara unta itu ada yang berkulit keabu-abuan?", laki-laki itu menjawab, "Ya." Beliau bertanya: "Kenapa bisa seperti itu?", laki-laki itu menjawab, "Mungkin itu berasal dari faktor keturunan." Beliau Saw bersabda: "Mungkin juga anakmu seperti itu (karena faktor keturunan)."

Pada penelitian ini, peneliti melihat distribusi variasi genetik gen *IRS-1* rs1801278 dengan kadar glukosa darah pasien DMT2 di Apotek Ramadhan Yogyakarta yang diberi terapi tunggal maupun kombinasi.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran variasi genetik gen *IRS-1* rs1801278 pada pasien DMT2?
2. Bagaimana distribusi parameter gula darah berdasarkan variasi genetik gen *IRS-1* rs1801278 pada pasien DMT2?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui gambaran variasi genetik gen *IRS-1* rs1801278 pada pasien DMT2.
2. Untuk mengetahui distribusi parameter gula darah berdasarkan variasi genetik gen *IRS-1* rs1801278 pada pasien DMT2.

D. Kegunaan Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi dasar terkait gambaran distribusi variasi genetik pada pasien DMT2, baik oleh akademisi, peneliti, dan praktisi di bidang kesehatan.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai tambahan informasi bagi praktisi terkait prosedur penelitian genetik di bidang kesehatan.