

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan masalah global dalam kesehatan karena prevalensinya cenderung meningkat dari tahun ke tahun dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. *The International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan 642 juta orang akan menderita DM pada tahun 2040 mendatang. Diperkirakan prevalensinya akan meningkat 55% dari jumlah penderita yang ada sekarang baik di negara maju maupun di negara berkembang. Sebesar 85-95% dari prevalensi yang ada adalah diabetes melitus tipe 2. (*International Diabetes Federation*, 2009). Meningkatnya prevalensi diabetes melitus tipe 2 ini disebabkan oleh pengaruh faktor lingkungan yaitu gaya hidup, diet tidak seimbang dan aktivitas fisik, sehingga akan menyebabkan berat badan berlebih (Aguiree et al., 2013).

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2013 menunjukkan bahwa 52 juta jiwa yang berusia diatas 15 tahun berisiko menderita DM, 15 – 30% orang dengan prediabetes akan menjadi diabetes. Sebanyak 12.191.564 jiwa penduduk Indonesia usia 15 tahun keatas menderita diabetes. Menurut WHO (*World Health Organization*) jumlah penderita DM di Indonesia akan mengalami kenaikan dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,4 juta pada tahun 2030. Tingginya angka kesakitan tersebut menjadikan Indonesia menduduki peringkat ke-4 dunia setelah Cina, India, dan Amerika Serikat. Tanpa upaya pengendalian yang efektif, maka prevalensi DM akan meningkat terus. Penderita DM berpotensi menderita berbagai komplikasi diantaranya yaitu penyakit makrovaskuler dan mikrovaskuler. Berbagai

komplikasi DM ini menyebabkan angka harapan hidup penderita berkurang 15 tahun, 75% penderita meninggal karena komplikasi makrovaskuler (Levitan, Song, Ford, & Liu, 2004, Nakagami et al., 2006).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu sindrom yang ditandai oleh peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) kronik akibat gangguan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan kerja insulin atau kombinasi keduanya (Inzucchi et al., 2012). Sampai sekarang masih disepakati bahwa diabetes melitus tipe 2 terjadi melalui dua pilar patogenesis yang berkaitan yaitu gangguan sekresi insulin oleh sel beta dan resistensi insulin. Kedua pilar tersebut masing-masing memiliki basis kerentanan genetik yang kuat dengan komponen genetik yang bersifat poligenik. Selain faktor diatas, faktor lingkungan seperti faktor nutrien, gaya hidup, usia yang kian meningkat dan rendahnya aktivitas fisik mempunyai peran yang penting terjadinya diabetes melitus tipe 2 (S. E. Kahn, Cooper, & Del Prato, 2014). Faktor hereditas juga berpengaruh dalam penyebaran jumlah penderita diabetes melitus tipe 2.

Metformin merupakan obat lini pertama untuk pengobatan DM yang digunakan di berbagai konsensus yaitu *The American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD)/Asia Diabetes Foundation (ADF)*, (DeFronzo & Goodman, 1995; Nathan et al., 2009). Metformin bekerja meningkatkan sensitivitas insulin dan menekan produksi glukosa di hati. Metformin dibawa secara aktif oleh *Organic Cation Transporter 1 (OCT1)* masuk ke dalam hati sehingga dapat menurunkan kadar gula darah. Respons tersebut bekerja melalui mekanisme protein spesifik yaitu OCT1 yang disandi oleh gen *Solute Carrier Family 22 Anion 1 (SLC22A1)*. Bila terjadi polimorfisme pada gen SLC22A1 maka

metformin tidak dapat bekerja seperti penelitian yang dilakukan oleh Kerb *et al.*, (2002), dimana ditemukan 25 polimorfisme dari suku *Causian* 8 non-sinonim, tiga di antaranya memperlihatkan aktivitas yang menurun aktifitas obat. Sedangkan Shu *et al.* (2003) mendapatkan 15 polimorfisme non-sinonim dari 5 kelompok etnis yang berbeda. Pada populasi Jepang ditemukan 4 variasi non sinonim, 5 protein varian menunjukkan penurunan aktivitas metformin (Saito *et al.*, 2002).

Penelitian farmakokinetik dan farmakodinamik terkini mengungkapkan peran penting transporter dalam memberikan profil farmakokinetik atau farmakodinamik (PK/PD). Polimorfisme dalam gen transporter tidak hanya berhubungan dengan perbedaan antar-individu tetapi juga perbedaan antar-etnik dalam profil PK/PD dari metformin (Ichiro *et al.*, 2009). Bertambahnya pengetahuan farmakokinetik dan kemajuan dalam keterampilan teknik untuk pengukuran konsentrasi obat memungkinkan untuk menghubungkan perubahan respons farmakologik dengan profil farmakokinetik yaitu konsentrasi obat maksimum (C_{maks}), waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak (t_{maks}) dan *Area under the curve* (AUC) (Shargel & Andrew, 1993). Mutasi *single nucleotide polymorphism* (SNP) dari gen SLC22A1 memberikan efek terhadap aktivitas transportasi, selektivitas, dan sensitifitas dari protein OCT1 dalam proses distribusi senyawa-senyawa ionik. (Hediger, Cl  men  on, Burrier, & Bruford, 2013; Jonker & Schinkel, 2004). Dampak perubahan efek senyawa ionik mempengaruhi profil farmakokinetik dan farmakodinamik dari obat (Ichiro *et al.*, 2009).

Berdasarkan hasil penelitian dari *The Framingham Offspring Study*, prevalensi yang memiliki risiko tinggi menderita diabetes melitus tipe 2 adalah *offspring* yang memiliki ayah/ibu penderita diabetes melitus tipe 2 atau bila kedua

orang tua penderita diabetes melitus tipe 2 maka *offspring* akan mendapat kemungkinan 2-6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan orang tua yang tidak menderita diabetes melitus tipe 2 (Meigs *et al.*, 2000). Salah satu pencegahan diabetes melitus tipe 2 adalah dengan memberikan terapi metformin. Ramachandran *et al.* (2006) memperlihatkan efek penurunan risiko insidensi relatif diabetes sebesar 28.5% dengan kombinasi perlakuan pemberian metformin dan *Life Style Modification* (LSM). Kedua kombinasi ini secara efektif mampu menurunkan risiko insiden diabetes. Menurut hasil penelitian Mainous, Tanner, Scuderi, Porter, and Carek (2016), penggunaan metformin sesuai panduan nasional untuk pencegahan diabetes pada skrining menunjukkan hasil yang bermakna.

Untuk melihat apakah metformin itu efektif untuk mencegah diabetes melitus tipe 2, maka perlu diketahui variasi genetik dan respons metformin dari kelompok yang berisiko tinggi tersebut yaitu kelompok *offspring*. Sejauh ini belum ada data tentang informasi variasi genetik gen SLC22A1 pada *offspring* diabetes melitus tipe 2 pada populasi di Indonesia. Disamping itu sampai sekarang belum ada data efikasi yang menunjukkan pengaruh polimorfisme gen SLC22A1 *wild type* dan alel mutan pada *offspring* diabetes melitus tipe 2 terhadap kerja metformin di dalam tubuh. Berdasarkan hal tersebut di atas, maka diteliti efek perbedaan profil farmakokinetik metformin antara *wild type* dengan alel mutan gen SLC22A1 pada *offspring* penderita diabetes melitus tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian ini sebagai berikut :

1. Apakah ada variasi genetik gen SLC22A1 *offspring* penderita diabetes melitus tipe 2?
2. Apakah ada perbedaan farmakokinetik kadar metformin pada *wild type* dengan alel mutan pada *offspring* diabetes melitus tipe 2 meliputi C_{max} , t_{max} dan AUC?.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum :

Diharapkan setelah dilakukan penelitian ini akan didapatkan gambaran data variasi genetik gen SLC22A dan data efikasi yang menunjukkan pengaruh polimorfisme gen SLC22A1 *wild type* dan alel mutan pada *offspring* diabetes melitus tipe 2 terhadap kerja metformin.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Menganalisa variasi genetik gen SLC22A1 *offspring* pada penderita diabetes melitus tipe 2.
2. Mengetahui perbedaan farmakokinetik (C_{max} , t_{max} dan AUC) metformin setelah pemberian metformin 500 mg pada *offspring* penderita diabetes melitus tipe 2 terhadap polimorfisme gen SLC22A1.

1.4 Manfaat Penelitian

Bila penelitian ini berhasil, maka penelitian ini dapat memberi manfaat pada:

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Memberikan informasi ilmiah mengenai adanya hubungan variasi genetik gen SLC22A1 dengan profil efek farmakokinetik metformin pada *offspring* penderita diabetes melitus tipe 2.

1.4.2 Terapan

Dengan ditemukan variasi genetik gen SLC22A1 dan hubungannya dengan profil farmakokinetik metformin dapat memberikan petunjuk kepada klinisi dalam menentukan terapi yang tepat untuk *offspring* penderita diabetes melitus tipe 2.

