

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan global darurat terbesar pada abad ke-21 dan menjadi salah satu dari 10 penyebab utama kematian di dunia bersama dengan tiga penyakit mayor *Non Communicable Diseases* (NCDs) lainnya, yaitu penyakit kardiovaskuler, kanker, dan penyakit pernapasan.<sup>1</sup> Jumlah pasien diabetes melitus menjadi empat kali lipat dalam tiga dekade terakhir ini, dimana sekitar 90% kasusnya adalah diabetes melitus tipe 2.<sup>2</sup> Data *Global Report on Diabetes* WHO pada tahun 2014 terdapat 422 juta orang dewasa menderita diabetes melitus dengan angka kejadian tertinggi pada Asia Tenggara 96 juta jiwa dan wilayah Pasifik Barat 131 juta jiwa.<sup>3</sup> Data *International of Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017, Indonesia menduduki posisi ke-6 dengan angka kejadian DM 10,3 juta orang dengan rentang umur 20-79 tahun dan diperkirakan pada tahun 2045 Indonesia menduduki posisi ke-7 dengan peningkatan angka kejadian sekitar 6,4 juta jiwa. Data Riskesdas 2013 menunjukkan prevalensi pasien yang didiagnosis diabetes melitus yaitu 1,5 % dengan angka tertinggi yaitu di Daerah Istimewa Yogyakarta sebesar 2,6 %, sedangkan di Sumatera Barat sebesar 1,3 %.<sup>4</sup> Pada tahun 2017, 4 juta orang meninggal dunia karena diabetes melitus, yang berarti setiap 8 detik terdapat 1 pasien diabetes melitus meninggal dunia dengan penyebab terbanyak karena adanya komplikasi kardiovaskuler dan ginjal.<sup>4</sup>

Data laporan tahunan Dinas Kesehatan Kota Padang menunjukkan pada tahun 2017 jumlah kasus baru diabetes melitus sebanyak 3.514 kasus dengan kasus tertinggi berada di wilayah kerja Puskesmas Andalas yaitu 527 orang dan kasus terendah di Puskesmas Ambacang yaitu 20 orang.<sup>5</sup> Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya.<sup>6</sup> Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 4 kelompok yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lain. DM tipe 2 merupakan kasus terbanyak yaitu 90-95 %.<sup>7</sup>

Diabetes melitus tipe 2 disebut juga dengan *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) yang terjadi karena resistensi insulin dan umumnya pasien DM tipe 2 mengalami *overweight* atau obesitas.<sup>8</sup> Diabetes melitus tipe 2 ini merupakan penyakit kronis yang memerlukan terapi seumur hidup. Penatalaksanaan pada pasien DM tipe 2 bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan menghilangkan keluhan terkait DM, mengurangi resiko komplikasi akut, mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati, dengan tujuan akhir yaitu menurunnya morbiditas dan mortalitas akibat DM dengan cara pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan profil lipid melalui penatalaksanaan secara komprehensif.<sup>6</sup>

Pengendalian glukosa darah pasien DM tipe 2 salah satunya dengan terapi farmakologi. Berdasarkan konsensus PERKENI 2015, metformin menjadi pilihan pertama pada sebagian kasus DM tipe 2. Metformin merupakan obat antihiperqlikemik oral yang menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menurunkan produksi glukosa hepatic dan meningkatkan kerja insulin di otot dan lemak.<sup>9</sup> Selain itu, metformin juga bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus dan meningkatkan ambilan glukosa dan pemakaiannya. Metformin, di samping efeknya dalam menurunkan glukosa darah, obat tersebut juga dapat menurunkan berat badan, menurunkan kadar lipid dalam plasma dan mencegah komplikasi vaskuler.<sup>10</sup>

Metformin di absorpsi di usus halus, bersifat stabil dan tidak berikatan dengan protein plasma.<sup>9</sup> Distribusi metformin di jaringan dan eliminasinya melalui ginjal dipengaruhi oleh transporter obat. Metformin tidak di metabolisme dengan bantuan enzim yang ada di hati, tetapi di eliminasi dalam bentuk utuh di ginjal.<sup>11</sup> *Organic Cation Transporter 1* (OCT1) merupakan transporter yang berperan dalam *uptake* metformin di hepatosit, sehingga penting dalam menurunkan produksi glukosa hati. *Organic Cation Transporter 1* pada manusia di sandi oleh gen *Solute Carrier Family 22 Anion 1* (SLC22A1) yang berlokasi di kromosom 6q25.3.

Respon metformin pada setiap individu berbeda-beda, hal ini disebabkan adanya perbedaan profil genetik dimana terjadi variasi atau polimorfisme pada gen yang berperan dalam sintesis protein yang diperlukan untuk transpor

metformin ke dalam sel. Variasi yang terjadi tidak selalu mengakibatkan perubahan asam amino, namun jika mengakibatkan perubahan pada asam amino (*Nonsynonymous variant*) maka akan berpengaruh terhadap kerja transporter obat dimana efek tersebut dapat dilihat pada profil glukosa darah ataupun HbA1c pasien. Variasi atau polimorfisme pada gen SLC22A1 berhubungan dengan efek metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian yang dilakukan oleh Becker, dkk. pada varian rs622342 ditemukan kurang efektifnya kerja metformin dalam menurunkan glukosa darah dan HbA1c pada pasien yang membawa alel minor C dibandingkan *wildtype*. Penelitian yang dilakukan Umamaheswaran, dkk. menemukan adanya hubungan yang signifikan antara rs622342 dengan respon metformin dimana pasien dengan genotip AA 5,6 kali lebih baik responnya terhadap metformin dibandingkan dengan genotip CC.<sup>12</sup>

Polimorfisme gen SLC22A1 pada manusia sangat tinggi. Penelitian Kerb, dkk. pada tahun 2002 pertama kali menjelaskan bahwa terdapat 25 variasi polimorfisme pada ras kaukasia pada gen SLC22A1 dan sampai sekarang telah ditemukan lebih dari 1000 polimorfisme OCT1 pada manusia. Variasi tersebut diantaranya rs34447885, rs35888596, rs12208357, rs55918055, rs200684404, rs683369, rs34104736, rs36103319, rs4646277, rs2282143, rs34205214, rs34130495, rs628031,rs202220802, rs34305973, rs35191146, rs35167514, rs72552763, rs35956182, rs34295611, rs34059508, rs35270274, rs78899680, dan rs622342.<sup>13,14</sup> Pada rs683369 ditemukan pada hampir semua etnik dengan ras Kaukasia, Afrika, Asia dan Amerika memiliki frekuensi alel lebih dari 1%.<sup>13</sup> *Organic Cation Transporter 1* dikenal sebagai *the largest superfamily of transporter* yang banyak diekspresikan di hati sehingga variasi gen penyandi OCT 1 juga mempengaruhi respon obat lain seperti imatinib, levodopa, dan 5-hydroxytryptamine receptor antagonist (5-HT<sub>2A</sub>).<sup>15,12</sup>

Dengan ditemukannya polimorfisme gen SLC22A1 rs683369 di Asia dan belum adanya data mengenai gambaran polimorfisme gen SLC22A1 rs683369 pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi metformin di Kota Padang, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang “Gambaran Polimorfisme Gen SLC22A1 rs683369 pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang Mendapatkan Terapi Metformin”.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana gambaran polimorfisme gen SLC22A1 rs683369 pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi metformin ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian adalah untuk mengetahui gambaran polimorfisme gen SLC22A1 rs683369 pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi metformin.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik penderita diabetes melitus tipe 2 yang berobat di Puskesmas Kota Padang yang mendapatkan terapi metformin.
2. Mengetahui polimorfisme gen SLC22A1 rs683369 pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi metformin.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat pada:

### **1.4.1 Bagi Instansi Pendidikan**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi dan referensi kepustakaan dibidang ilmu pengetahuan tentang gambaran polimorfisme gen SLC22A1 rs683369 pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi metformin.

### **1.4.2 Bagi Puskesmas**

Memberikan sumbangan pemikiran bagi kalangan kesehatan dan instansi terkait khususnya di Puskesmas mengenai gambaran polimorfisme gen SLC22A1 rs683369 pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi metformin.

### **1.4.3 Bagi Peneliti**

Memberikan pengalaman bagi peneliti dalam menambah ilmu pengetahuan, merencanakan, melaksanakan penelitian, dan menyajikan data hasil penelitian dengan tepat dan sistematis. Penelitian ini juga diharapkan dapat digunakan sebagai dasar bagi penelitian selanjutnya.