

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Profil Tempat Penelitian

Letak geografis Kabupaten Cirebon diantara $108^{\circ}40'$ - $108^{\circ}48'$ Bujur Timur dan $6^{\circ}30'$ - $7^{\circ}00'$ Lintang Selatan dengan luas wilayah sebesar $990,36 \text{ km}^2$ dan jarak terjauh antara Utara-Selatan 39 km^2 dan Barat-Timur 54 km^2 . Berdasarkan geografisnya, Puskesmas Plered berada di tanah Desa Tegalsari, tepatnya di Jalan Otto Iskandardinata Nomor 40 Plered. Batasan Puskesmas Plered Cirebon meliputi :

- a. Bagian Utara : berbatasan dengan wilayah kerja Puskesmas Gunungjati
- b. Bagian Selatan : berbatasan dengan wilayah kerja Puskesmas Karangsari
- c. Bagian Barat : berbatasan dengan wilayah kerja Puskesmas Plumbon
- d. Bagian Timur : berbatasan dengan wilayah kerja Puskesmas Kedawung/Astapada

Tahun 2018 Disdukcapil Kabupaten Cirebon mencatat jumlah penduduk Kabupaten Cirebon sebanyak 2.162.576 penduduk. Persebaran penduduk di Plered memiliki jumlah sebanyak 52.132 penduduk. Kecamatan Plered tercatat memiliki 6 desa yaitu Desa Panembahan, Desa Trusmi Wetan, Desa Trusmi Kulon, Desa Wotgali, Desa Kaliwulu, dan Desa Tegalsari. Menurut hasil laporan dari Sistem Pencatatan dan Pelaporan Puskesmas tahun 2018, sebanyak 10.605 tercatat sebagai kasus baru DM rawat jalan puskesmas di Kabupaten Cirebon. Jumlah kasus baru DM pada rawat inap di rumah sakit Kabupaten Cirebon berada di urutan ke 7 dalam kelompok umur diatas 45 tahun. Sedangkan jumlah kasus baru DM pada penderita Rawat Jalan Puskesmas terdapat 8.769 kasus baru. Tercatat sebanyak 335 kasus DM Tipe 2 yang berada di Puskesmas Plered.^(6,9)

2.1.2 Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes adalah kondisi serius yang terjadi saat pankreas tidak dapat memproduksi insulin atau pankreas memproduksi cukup insulin namun tubuh tidak dapat meregulasinya dengan efektif. Peningkatan glukosa darah merupakan dampak umum akibat diabetes tidak terkontrol, yang lambat laun akan menyebabkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf. ⁽¹⁾

The International Diabetes Federation (IFD) mengestimasi bahwa 1 dari 11 orang dewasa berusia 20-79 tahun (415 juta orang dewasa) mengalami diabetes melitus pada tahun 2015. Prediksi jumlah penderita diabetes meningkat hingga 642 juta pada tahun 2040, peningkatan dapat jelas terlihat pada lokalis ekonomi dari mulai tingkat pendapatan rendah ke sedang. Faktor risiko terjadinya diabetes melitus ada banyak, seperti pengaruh usia perkembangan ekonomi daerah, urbanisasi, pola kebiasaan makan, serta gaya hidup yang kurang baik. Sebanyak 90% dari kasus DM di dunia merupakan DMT2. ⁽¹⁰⁾

Diabetes melitus di klasifikasikan menjadi 2 bentuk utama, yang pertama adalah Diabetes Melitus Tipe 1 yang merupakan DM termasuk *independent*; kedua adalah Diabetes Melitus tipe 2 yang merupakan diabetes melitus *non insulin dependent*. *MODY* (*Maturity-Onset Diabetes if the Young*) yaitu gangguan monogenik yang biasanya muncul pada usia <25 tahun, dan bukan merupakan orang yang memiliki obesitas, serta pola pewarisannya adalah dominan autosomal. Kemudian ada juga *LADA* (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*) yaitu diabetes yang mirip seperti DM tipe 1 namun terjadi pada usia dewasa >18 tahun dengan perkembangan penyakit yang lebih lambat menuju kebutuhan insulin, dan ditemukannya antibodi. ^(2,3)

2.1.1.1 Faktor Risiko

American Diabetes Association (ADA) menyampaikan bahwa DM berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan DM (*first degree relative*), umur ≥ 45 tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM Gestasional dan riwayat lahir dengan berat badan rendah (< 25 kg). Faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas berdasarkan IMT $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ atau lingkar perut ≥ 80 cm pada wanita dan ≥ 90 cm pada laki-laki, kurang aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia dan diet tidak sehat.⁽¹¹⁾

Tingginya prevalensi DM yang sebagian besar tergolong dalam DM tipe 2 disebabkan oleh interaksi antara faktor-faktor rentan genetik dan paparan terhadap lingkungan. Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes adalah penderita *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS), sindrom metabolik memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya, memiliki riwayat penyakit kardiovaskular seperti stroke, PJK, atau *Peripheral Arterial Disease* (PAD), konsumsi alkohol, faktor stres, kebiasaan merokok, jenis kelamin, konsumsi kopi dan kafein.⁽¹¹⁾

1. Faktor lingkungan

Faktor lingkungan diperkirakan dapat meningkatkan risiko DMT2 adalah karena perpindahan dari pedesaan ke perkotaan atau urbanisasi yang kemudian menyebabkan perubahan gaya hidup seseorang. Diantaranya adalah kebiasaan memakan yang tidak seimbang akan menyebabkan obesitas. Meskipun posisi individu terhadap DMT2 memiliki dasar genetik yang kuat, bukti dari studi epidemiologi menunjukkan bahwa banyak kasus DMT2 dapat dicegah dengan modifikasi gaya hidup.^(11,12)

2. Obesitas (kegemukan)

Terdapat korelasi bermakna antara obesitas dengan kadar glukosa darah, pada derajat kegemukan dengan IMT > 23 dapat

menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi 200mg%. Kondisi obesitas akan memicu timbulnya DM tipe 2. Pada orang dewasa, obesitas akan memiliki risiko timbulnya DM tipe 2 empat kali lebih besar dibandingkan dengan orang dengan status gizi normal.⁽¹²⁾

3. Riwayat Keluarga Diabetes Melitus

Gen diabêtes mellitus melekat pada seseorang yang terdiagnosis menderita diabetes mellitus. Diabetes diprediksikan merupakan gen resesif. Sifat homozigot gen resesif tersebut yang menyebabkan penderita menderita diabetes mellitus.⁽¹¹⁾

4. Genomik

Dalam tiga dekade terakhir, kemajuan dalam penelitian epidemiologi tentang DMT2 telah meningkatkan pemahaman kita tentang berbagai faktor risiko untuk pengembangan DMT2. Faktor penentu DMT2 terdiri dari matriks faktor genetik, epigenetik dan gaya hidup yang berinteraksi satu sama lain dan beroperasi dalam lingkungan fisik sosial budaya yang lebih besar.⁽¹⁰⁾

Manusia tidak bisa mengubah struktur gen, namun manusia bisa mempengaruhi hasil dari ekspresi gen; misalnya, melalui modulasi epigenetik transkripsi (pengembangan/perlindungan penyakit, metabolisme dan tindakan obat) dan melalui gaya hidup kita, untuk mencegah atau menunda timbulnya gangguan.⁽¹¹⁾

2.1.1.2 Patofisiologi

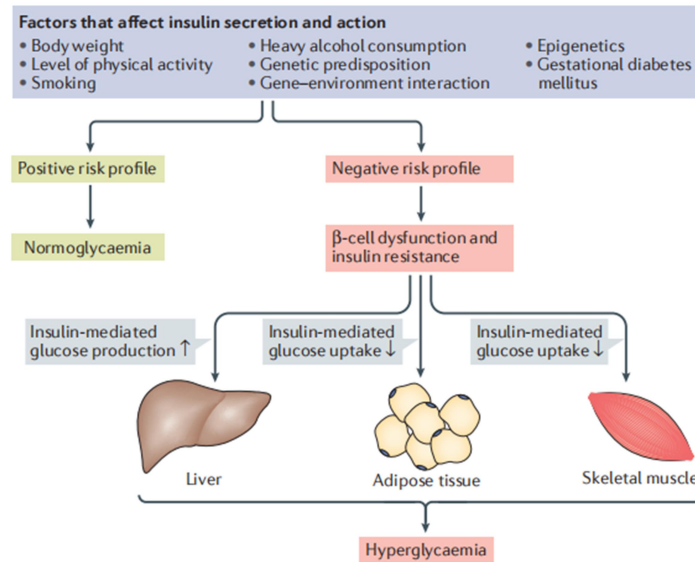
Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi

glukosa. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari ominous octet yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (*egregious eleven*) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep:⁽⁵⁾

1. Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki alfa pankreas gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja
2. Pengobatan kombinasi yang diperlukan sesuai harus didasarkan pada kinerja obat dengan patofisiologi DM tipe 2.
3. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kegagalan sel beta yang sudah terjadi pada penyandang gangguan toleransi glukosa.

Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penyandang DM tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan disebut sebagai *the egregious eleven*.⁽⁵⁾

Saat *cycle* umpan balik antara aksi insulin dan sekresi insulin tidak bekerja dengan baik, aksi insulin pada jaringan sensitive insulin seperti hepar, otot, dan jaringan adipose (resistensi insulin pada DM2) dan sekresi insulin dari pulau sel beta pankreas (disfungsi sel beta pancreas pada DM2) terpengaruh, yang menyebabkan abnormalitas glukosa darah. Pada DM2, resistensi insulin menyebabkan peningkatan produksi glukosa pada hepar dan menurunkan uptake glukosa pada otot dan jaringan lemak. Ditambah lagi, disfungsi sel beta menyebabkan penurunan pelepasan insulin yang tidak cukup untuk mempertahankan kadar glukosa normal. Keduanya menimbulkan munculnya patogenesis DM2 dan kepentingan kritis mereka telah diverifikasi secara longitudinal pada orang India Pima yang berkembang dari glukosa normal toleransi menjadi gangguan toleransi glukosa terhadap DM2.⁽¹⁰⁾



Gambar 1. Patofisiologi Hiperglikemia dalam DM tipe 2.⁽¹⁰⁾

Sekresi insulin dari sel beta pancreas normalnya mengurangi *output* glukosa dari hati dan meningkatkan uptake glukosa ke musculoskeletal dan jaringan adiposa. Namun pada suatu saat, sel beta pankreas mengalami disfungsi dan/atau adanya insulin resisten dalam jantung, musculoskeletal atau jaringan adiposa, sehingga menyebabkan perkembangan dari hiperglikemia yang akan mengarah pada kelebihan jumlah dari glukosa yang bersirkulasi di darah.⁽¹⁰⁾

2.1.1.3 Diagnosis

Diagnosis DM dikategorikan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan *glucometer*. Berbagai keluhan ditemukan penyandang DM. kecurigaan pasien DM bila didapatkan :⁽⁵⁾

1. Keluhan klasik
 - a. Polyuria
 - b. Polidipsia
 - c. Polifagia
 - d. Nafsu makan bertambah namun, berat badan menurun yang tidak jelas penyebabnya
2. Keluhan lain
 - a. lemah badan
 - b. kesemutan, panas, kebas, kram
 - c. gatal
 - d. mata kabur
 - e. disfungsi ereksi pada pria
 - f. pruritus vulva pada wanita

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa tergantung (TGT) dan glukosa darah puasa tergantung (GDPT):⁽⁵⁾

- a. Glukosa darah puasa tergantung (GDPT) : hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plas 2-jam <140 mg/dL
- b. Toleransi Glukosa terganggu (TGT) : hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO anatar 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL
- c. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
- d. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c

Tabel 2. Nilai Gula Darah dalam Diagnosis DM tipe 2.⁽⁵⁾

	HbA1C	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	<5,7	70-99	70 - 139

2.1.2 Genetik

Setelah melewati fase klasik genetik monogenik, saat ini merupakan era genetik modern yaitu genomik yang berfokus pada interaksi lingkungan dan warisan gen. Menurut Prigogine (ahli fisika tahun 1977, Nobel laureate), saat ini adalah “*an open system*” yang merupakan hasil dari komunikasi konstan antara gen dan lingkungan-*Biological and Psychological*. Manusia tidak bisa mengubah struktur gen, namun manusia bisa mempengaruhi hasil dari ekspresi gen; misalnya, melalui modulasi epigenetik transkripsi (pengembangan / perlindungan penyakit, metabolisme dan tindakan obat) dan melalui gaya hidup kita, untuk mencegah atau menunda timbulnya gangguan. *Environmental Genome Project* (EGP) dimulai pada tahun 1998 oleh *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) sebagai kelanjutan dari *Human Genome Project* (HGP).⁽¹³⁾

Sejak publikasi GWAS pertama pada tahun 2007, penggunaan model ini telah menjadi alat penting dalam identifikasi lokus kerentanan dan SNP yang terkait dengan DMT2 seperti *KCNJ11* (*potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11*), *PPARG* (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), *TCF7L2* (*transcription factor 7-like 2*). GWAS mengungkapkan bahwa gen diabetes monogenik dikaitkan dengan DMT2, tetapi tidak DMT1. Misalnya, hingga saat ini, 35 gen terlibat dalam diabetes monogenik, termasuk *KCNJ11*, *PPARG*,

HNF1A (*hepatocyte nuclear factor 1 homeobox A1 gene*) berkaitan dengan DMT2 dan komplikasinya pada observasi kohort. DMT2 adalah contoh klasik dari kondisi poligenik yang kompleks. Ini hasil dari interaksi multifaktorial faktor lingkungan/gaya hidup, seperti lingkungan "*obesogenic*" dan variasi genetik pada beberapa lokus kromosom.⁽¹³⁾

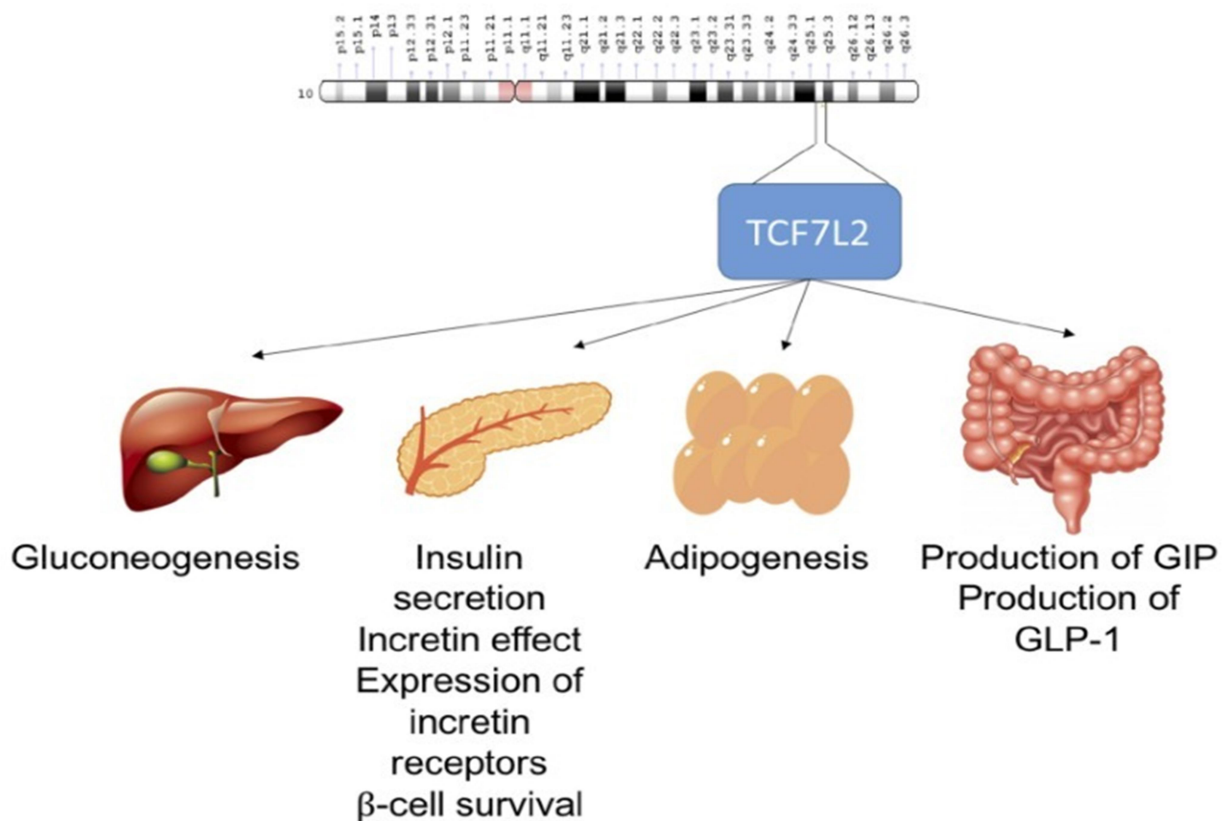
2.1.2.1 Gen *TCF7L2*

Peneliti bernama Grant *et al*, menemukan bahwa terdapat suatu mikrosalelit DG10S478 yang berlokasi di intron 3 dari gen *TCF7L2* berhubungan dengan keberadaan penyakit DM Tipe 2. Beberapa SNPs yang berhubungan dengan DM tipe 2 antara lain adalah rs12255372, rs7903146, rs7901695, rs11196205 and rs7895340. Gen ini telah di teliti berberbagai Negara.⁽¹⁴⁾

Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) (sebelumnya *TCF4-Transcription factor 4*) adalah bagian dari faktor sel T/ *Lymphoid Enhancer binding Factor Family (TCF/LEF)*, sekelompok faktor transkripsi yang mengikat DNA melalui domain *high-mobility group (HMG)*. Gen *TCF7L2* telah menjadi objek banyak perhatian karena hubungan genetik yang kuat dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Gen *TCF7L2* membentuk bagian dasar dari *Wnt signaling pathway* yang terdiri dari interaksi dari jaringan kompleks protein yang memiliki komunikasi seluler yang diatur pada berbagai tingkat, menghasilkan banyak efek. Protein yang terlibat dalam jaringan *Wnt*, seperti halnya *TCF7L2*, telah dikaitkan dengan berbagai dan beragam penyakit umum, serta berbagai model kanker, sehingga mencerminkan pentingnya jalur perkembangan ini dalam patogenesis penyakit manusia.⁽¹⁵⁾

2.1.3 Gen *TCF7L2* dengan DM Tipe 2

TCF7L2 (*Transcription Factor 7 –like2*) adalah faktor transkripsi yang memainkan peran pada *Wnt-signaling pathway*, yang berfungsi untuk meregulasi sel pulau pankreas seperti proliferasi sel dan adaptasi sel. Beberapa studi menjelaskan bahwa peningkatan apoptosis sel beta berkaitan dengan penurunan aktivitas *TCF7L2*, yang menyebabkan penurunan kerja regulasi sekresi insulin. Gen *TCF7L2* berlokasi di kromosom 10.q25.2-25.3, juga disebut sebagai lokus *TCF4*. Studi sebelumnya mengindikasikan bahwa orang dengan DM2 lebih mungkin untuk membawa variasi genetik rs7895340 pada gen ini. Selanjutnya, studi pada berbagai populasi etnik membuktikan bahwa mutasi gen terkait dengan *TCF7L2* dalam regulasi pengikatan kompleks protein transkripsi di rs7895340.⁽⁷⁾



Gambar 2. Peran Gen *TCF7L2* dalam patogenesis DM2.⁽⁷⁾

Gen *TCF7L2* mengkode faktor transkripsi yang terlibat dalam *Wnt signaling pathway* yang berperan penting dalam perkembangan sel pulau pankreas seperti kerja dalam proliferasi sel, polarisasi, embryogenesis, dan homeostasis jaringan. *Wnt signaling pathway* meregulasi sel β -pankreas dalam proliferasi dan kerja dari sekresi insulin. Protein gen *TCF7L2* membentuk heterodimer dengan β -catenin yang menginduksi disfungsi sel β -pankreas yang merupakan etiologi utama DMT2. Hal ini menyebabkan ekspresi gen yang beragam antara lain hormon insulinotropik gen *glucagon-like peptide 2*, gen insulin, gen lain yang mengkode protein yang terlibat dalam proses eksositasi dari granula insulin. Telah ditemukan bahwa perubahan *wnt signaling pathway* mengubah kerja insulin dan resistensi insulin yang menyebabkan DMT2.⁽⁸⁾

Wnt-signaling Pathway juga mengontrol transkripsi dari gen proglukagon, yang berfungsi untuk meregulasi hormon inkretin seperti *glucagon-like peptide-1* yang menghambat kerja glukagon dan mempertahankan jalannya makanan dari lambung ke duodenum, dan *gastric inhibitory polypeptide* yang diproduksi sel K intestinal. Adanya mutasi pada gen *TCF7L2* juga menurunkan ekspresi gen proglukagon dan akibatnya, produksi peptida-1 seperti glukagon berkurang.⁽⁷⁾

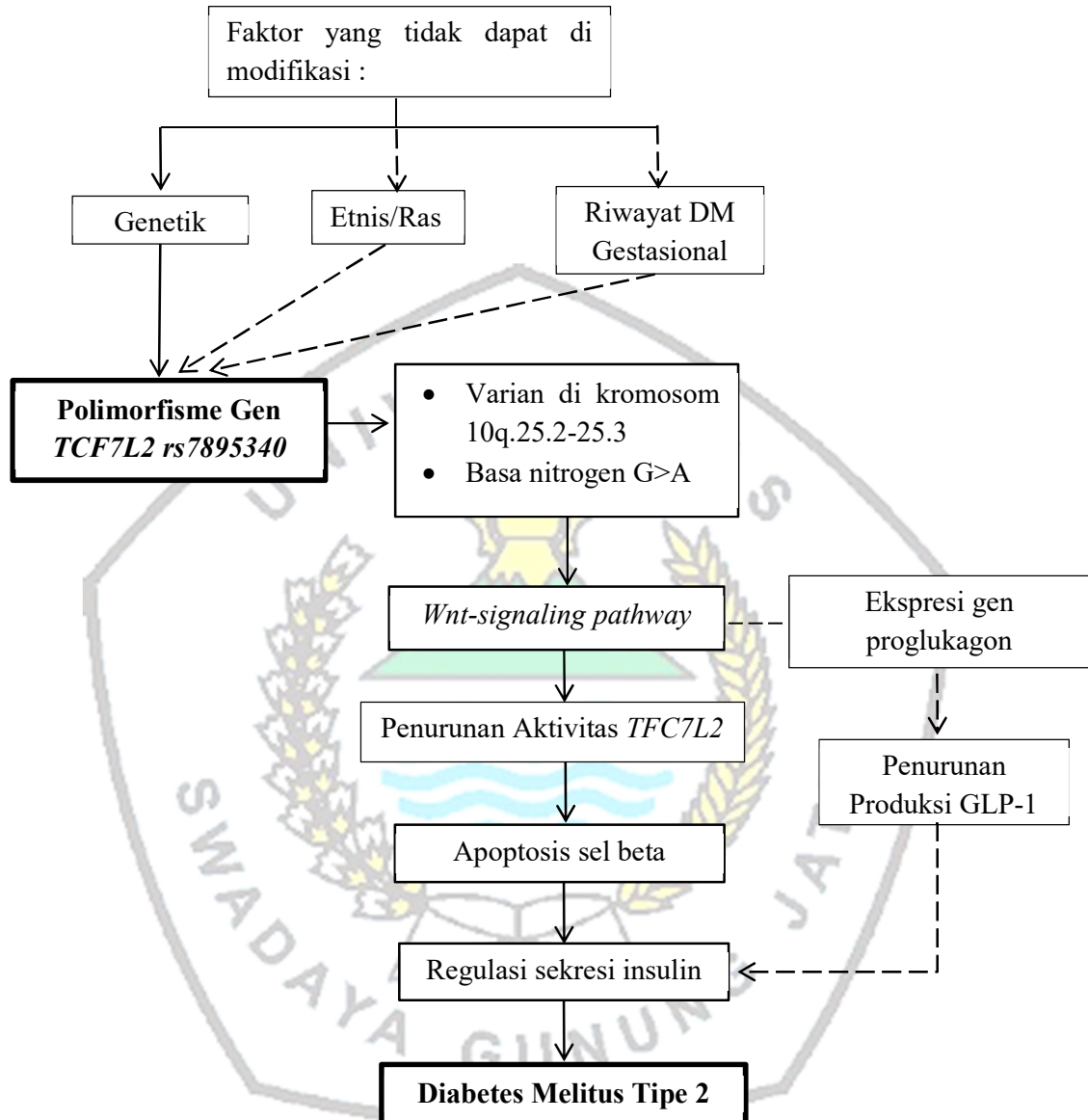
TCF7L2 diekspresikan di organ lain, seperti otot rangka, usus, lemak, dan hati, yang semuanya juga terlibat dalam mediasi homeostasis metabolik. Ekspresi berlebihan β -katalase menghasilkan efek timbal balik pada glukoneogenesis hati. Di sisi lain, *Wnt-signaling pathway* secara negatif mengatur adipogenesis, dan ligan Wnt yang diproduksi oleh adiposit juga dapat berfungsi sebagai faktor endokrin dan parakrin.⁽⁷⁾

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit degeneratif yang akan muncul pada individu yang membawa cacat genetik setelah perubahan genetik jangka panjang. Dengan penanda diagnostik yang tepat, mungkin dapat memprediksi kemungkinan berkembangnya penyakit pada tahap awal, yang akan membantu dalam pencegahan dan pengobatan penyakit. DMT2 merupakan penyakit yang kuat dalam komponen genetiknya.

Dikarenakan DMT2 merupakan penyakit multifaktorial, manifestasi DMT2 dipicu oleh interaksi antara faktor lingkungan, faktor genetic, serta predisposisinya. Pada DMT2 mengalami gangguan kerja insulin di jaringan target seperti otot, hati, dan lemak, pada umumnya disebut dengan resistensi insulin dan didukung dengan adanya sekresi insulin yang kurang dari sel β -pankreas. Akibatnya terjadi gangguan kompensasi tubuh yang disebabkan oleh sekresi insulin yang tidak adekuat saat terjadinya resistensi insulin. ⁽¹⁵⁾

Berdasarkan data yang diperoleh, varian gen *TCF7L2* rs7895340 dapat digunakan sebagai penanda diagnostik pada etnis Minangkabau. Diagnosis kerentanan DMT2 dapat ditegakkan dengan mendeteksi polimorfisme di rs7895340. Deteksi dapat dilakukan oleh ARMS-PCR yang secara khusus dapat mengenali wilayah bantalan SNP. Penanda atau haplotipe yang tepat dapat memberikan indikasi peningkatan kerentanan seseorang terhadap DMT2, yang ditandai dengan risiko relatif minimum 1,2-1,4. Salah satu varian dari gen *TCF7L2* yang diyakini terkait dengan DMT2 adalah rs7895340, dengan ACAGTTCTAGACACCTAGAGAGTAAA[G/A]TGAAGAAGCCTGTTTTCAGGTTTCC sebagai motif urutan. Kehadiran alel A di rs7895340 merupakan indikasi peningkatan kerentanan terhadap DMT2. SNP dari gen *TCF7L2* akan merubah basa nukleotida G menjadi A. Perubahan basa nukleotida ini tidak menimbulkan perubahan pada asam amino protein yang diproduksi, karena SNP gen *TCF7L2* rs7895340 merupakan *Intron Variant*. ⁽¹⁶⁾

2.2 Kerangka Teori



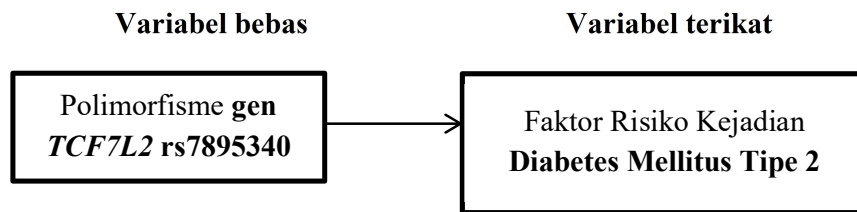
Keterangan :

————> Diteliti

- - - - -> Tidak diteliti

Gambar 3. Skema Kerangka Teori.

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 4. Skema Kerangka Konsep.

2.4 Hipotesis

Terdapat asosiasi Polimorfisme Gen *TCF7L2* rs7895340 sebagai Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2.

