

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes adalah penyakit kronis akibat gangguan metabolik yang terjadi saat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang telah di produksi secara efektif. Diabetes melitus dibagi menjadi 2 kategori utama, diantara lain diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 dengan nama lain *insulin dependent* atau *juvenile/childhood-onset diabetes* yang ditandai dengan kurangnya produksi insulin. Diabetes melitus tipe 2 disebut dengan *non-insulin-dependent* atau *adult-onset-diabetes* disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh. Macam lainnya adalah *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.^(1,2,3)

International Diabetes Federation (IDF) mencatat 463 juta orang diusia 20-79 tahun merupakan penyandang diabetes pada tahun 2019 atau sebanyak 9,3%. Prevalensi terbesar ditetapkan pada kasus DM tipe 2 yang terhitung >95% kasus dari seluruh penderita DM, melebihi DM tipe 1 dengan persentasi sekitar 5% dari pasien DM. Sebanyak 1%-5% kasus DM telah didiagnosis sebagai kasus DM tipe *MODY* dan Diabetes Tipe *LADA* tercatat sekitar 4%-14% dari semua kasus diabetes dengan populasi orang dewasa. Menurut WHO, Indonesia tercatat angka penderita DM tipe 2 sebanyak 8,4 juta penduduk positif di tahun 2000 dan diprediksikan meningkat hingga 21,3 juta penduduk yang menderita DM tipe 2 di tahun 2030. Selain itu

berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), pada tahun 2018 oleh departemen kesehatan, terjadi peningkatan prevalensi DM tipe 2 menjadi 8,5% setara dengan sekitar 20,4 juta orang Indonesia yang menyandang DM tipe 2. Sesuai dengan laporan SP3 Puskesmas pada tahun 2018, terdapat sebanyak 10.605 kasus baru penyandang diabetes melitus yang berkunjung ke rawat jalan puskesmas. Tercatat sebanyak 335 kasus DM Tipe 2 yang berada di Puskesmas Plered^(3,4,5,6)

Lingkungan dan genetika termasuk dalam bentuk faktor yang terlibat dalam patofisiologi terjadinya Diabetes Melitus tipe 2. Salah satunya adalah gen *TCF7L2*. Gen *TCF7L2* berlokasi di kromosom 10q.25.2-25.3, juga dikenal sebagai lokus TCF4. Gen *TCF7L2* adalah faktor transkripsi yang berperan dalam *Wnt-signaling pathway* yang meregulasi fungsi pulau sel pancreas, seperti proliferasi dan adaptasi sel. Sesuai dengan studi, peningkatan apoptosis sel beta berhubungan dengan penurunan aktivitas *TCF7L2*, akibatnya terjadi penurunan sekresi insulin. *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 di produksi sel K intestinal. Adanya mutasi pada gen *TCF7L2* juga menurunkan ekspresi gen proglukagon dan akibatnya, produksi peptida-1 seperti glukagon berkurang.⁽⁷⁾

Wnt signaling pathway pada gen *TCF7L2* berperan penting dalam perkembangan sel β -pankreas seperti kerja dalam proliferasi sel, polarisasi, embryogenesis, dan homeostasis jaringan. *Wnt signalin 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 granul insulin. Telah ditemukan

bahwa perubahan *Wnt signaling pathway* mengubah kerja insulin dan resistensi insulin yang menyebabkan DM2. ⁽⁸⁾

Single Nucleotide Polymorphism rs7895340 pada gen *TCF7L2* merupakan lokus yang paling sering muncul pada klinis pasien DM Tipe 2. Terdapat beberapa penelitian terkait asosiasi antara Gen *TCF7L2* dengan munculnya pasien DM Tipe 2. Belum ada penelitian lanjutan yang dilakukan untuk mengidentifikasi asosiasi dari gen *TCF7L2* varian rs7895340 di kasus DM Tipe 2 yang dilakukan di Indonesia terutama Cirebon. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melihat asosiasi polimorfisme gen *TCF7L2* rs7895340 sebagai faktor risiko kejadian diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Plered Cirebon.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat diajukan rumusan masalah sebagai berikut :

- a. Apakah polimorfisme gen *TCF7L2* rs7895340 dapat diidentifikasi dari populasi Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Plered?
- b. Apakah terdapat asosiasi antara Polimorfisme Gen *Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2)* rs7895340 Sebagai Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui ada atau tidaknya asosiasi Polimorfisme Gen *Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2)* rs7895340 sebagai Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi polimorfisme Gen *Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2)* rs7895340 pada populasi diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Plered.

2. Menganalisis asosiasi polimorfisme Gen *Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) rs7895340* sebagai faktor risiko kejadian diabetes melitus tipe 2 melalui kelompok kasus dan kontrol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberi tambahan pengetahuan untuk melihat apakah pemeriksaan polimorfisme Gen *TCF7L2 rs7895340* dapat dijadikan *level marker* untuk kejadian diabetes melitus tipe 2.

1.4.2 Manfaat untuk pelayanan masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pemeriksaan konseling genetik pada pasien dengan polimorfisme Gen *TCF7L2 rs7895340* terhadap faktor risiko untuk terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2.

1.4.3 Manfaat untuk masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada masyarakat mengenai risiko yang diakibatkan oleh polimorfisme Gen *TCF7L2 rs7895340* terhadap kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 serta dapat di jadikan perhatian masyarakat yang menderita polimorfisme Gen *TCF7L2 rs7895340* Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap pola hidup menjadi lebih baik.

1.4.4 Manfaat untuk peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan wawasan dan pengetahuan untuk peneliti mengenai polimorfisme Gen *TCF7L2 rs7895340* sebagai faktor risiko terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2.

1.5 Orisinalitas Penelitian yang Terkait

Keaslian penelitian terlihat pada table di bawah ini :

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Jurnal	Judul	Hasil
Syamsurizal, Yanwirasti, Manaf A., <i>et al.</i> (2014)	<i>Universa Medicina</i>	<i>Transcription factor 7-like 2 as type-2 diabetes mellitus diagnostic marker in ethnic Minangkabau</i>	Gen TFC7L2 rs7895340 diidentifikasi sebagai penyebab DMT2 dengan hasil 42,42% grup kasus dan 22,72% grup control.

Perbedaan : berdeda dari populasi, sampel serta kriteria inklusi serta eksklusinya.

Ahmed N, Hadi YA, Dhefer IH. (2019)	<i>Research Journal of Science and Technology</i>	<i>Polymorphism Study of TCF7L2 gene and related to some biochemical parameters in DM2 females Iraqi patients</i>	Penelitian ini melakukan genotipe pada 5 polimorfisme nukleotida tunggal (rs7895340, rs12255372, rs11196205, rs7895340 dan rs7901695) pada wanita di Iraq.
---	---	---	---

Perbedaan : fokus utama pada lokus yang diteliti serta populasi yang di gunakan sebagai sampel adalah wanita di Iraq.

Syamsurizal, Yanwirasti, Manaf A., <i>et al.</i> (2014)	Universitas Andalas	Konstruksi Primer untuk Deteksi SNP rs7895340 pada Gen <i>TCF7L2</i> penyebab Biabetes Melitus Tipe-2 Dengan Metode ARMS-PCR	Peneliti berhasil dikonstruksi tiga buah primer yaitu primer forward RS78F, primer reverse RS78R dan primer forward RS78C. Ketiga primer yang dikonstruksi mampu mengenal SNP rs7895340 gen <i>TCF7L2</i> dengan metode ARMS- PC.
---	---------------------	--	--

Perbedaan : penelitian memiliki kesamaan dalam beberapa variabelnya namun dapat dibedakan dengan tujuan penelitian yang dilakukan. Penelitian ini berfokus pada proses amplifikasi DNA yang akhirnya menghasilkan 3 konstruksi primer.