

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) menurut *American Diabetes Association* merupakan berbagai gangguan metabolisme yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi atau kondisi hiperglikemia akibat masalah produksi insulin, fungsi insulin, atau kombinasi keduanya sehingga memerlukan pemantauan dan pengendalian yang tepat (ADA, 2013). Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) disebabkan oleh resistensi insulin, dimana sel target insulin tidak dapat merespon insulin seperti normalnya (Tan et al., 2019). Menurut *atlas International Diabetes Federation* (IDF) edisi ke-10, Indonesia menempati peringkat kelima dunia dengan 19,5 juta kasus diabetes pada 2021, yang diperkirakan meningkat menjadi 28,6 juta pada 2045 (IDF, 2021). Perkumpulan Endokrinologi Indonesia melaporkan peningkatan signifikan pasien DMT2, dengan jumlah penderita DMT2 lebih banyak daripada DMT1 (PERKENI, 2021). *World Health Organization* (WHO) juga memprediksi pasien DMT2 di Indonesia meningkat dari 8,4 juta pada 2000 menjadi 21,3 juta pada 2030.

Meningkatnya kasus diabetes melitus di Indonesia dapat berdampak negatif terhadap upaya peningkatan kualitas kesehatan masyarakat. Oleh karena itu, upaya pencegahan perlu dilakukan untuk menekan penyebaran penyakit ini. Faktor genetik merupakan komponen penting dalam penanganan DMT2, karena mempengaruhi metabolisme dan respons individu terhadap obat (Sirdah & Reading, 2020). Variasi genetik diketahui menyumbang 20–30% variabilitas metabolisme obat (Goh et al., 2017), bahkan mencapai 95% pada terapi tertentu (Li et al., 2023). Identifikasi variasi ini dapat meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi efek samping (Principi et al., 2023). Salah satu gen yang berperan adalah *PTP1B*, yang keragamannya perlu diteliti lebih lanjut melalui studi

farmakogenetik untuk menyesuaikan terapi berdasarkan profil genetik masing-masing individu (Mackawy, 2017).

Proses fosforilasi dan defosforilasi tirosin penting dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel, diatur oleh protein tirosin kinase (PTK) yang menambah gugus fosfat dan protein tirosin fosfatase (PTP) yang menghilangkannya (Yamakage et al., 2021). *Protein Tyrosine Phosphatase 1B* (*PTP1B*) mengontrol jalur sinyal insulin dan leptin dengan mendefosforilasi reseptor insulin (IR) atau substratnya (IRS), sehingga menghambat aktivasi insulin dan menurunkan respons sinyal insulin (Jiang et al., 2012). *PTP1B* menjadi target terapi DMT2 karena inhibitorynya dapat memperbaiki resistensi insulin dan menormalkan gula darah tanpa risiko hipoglikemia (Sun et al., 2024). Oleh karena itu, *PTP1B* menjadi target terapi yang perlu dikembangkan dalam pengobatan DMT2 (Sun et al., 2024).

Variasi genetik *PTP1B* dapat diidentifikasi menggunakan berbagai metode sekuensing. Salah satunya adalah metode *nanopore*, teknologi inovatif sekuensing generasi keempat yang memungkinkan analisis DNA atau RNA secara cepat dan efisien. Metode ini berbeda dari generasi sebelumnya, seperti *Sanger*, *Next Generation Sequencing* (NGS), dan sekuensing generasi ketiga (*PacBio*, *Ion Torrent*) (Lin et al., 2021). Penelitian ini menggunakan *adaptive sampling nanopore sequencing*, yang memungkinkan penambahan atau pengurangan urutan DNA tertentu selama proses sekuensing (Naarmann-De Vries et al., 2023). Dengan cara ini, beberapa ratus basa awal dari molekul dianalisis untuk menentukan kesesuaiannya dengan target, dan molekul yang tidak sesuai akan dikeluarkan agar pori dapat menangkap molekul baru (Martin et al., 2022).

Berdasarkan uraian latar belakang, penelitian ini merujuk pada polimorfisme gen *PTP1B* yang berkaitan erat dengan DMT2 dalam perannya terkait regulasi sinyal dan sensitivitas insulin. Keterbaruan penelitian ini terletak pada penggunaan metode *adaptive sampling nanopore sequencing* untuk identifikasi polimorfisme gen. Metode ini

diharapkan dapat memberikan informasi genetik pasien guna mendukung terapi yang lebih efektif. Sampel DNA pasien berupa bahan biologi tersimpan di laboratorium dianalisis secara deskriptif untuk mengamati polimorfisme genetik *PTP1B* pada pasien DMT2. Oleh karena itu, penelitian ini penting untuk mendukung efektivitas terapi pasien.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, adapun rumusan masalah dari penelitian ini yaitu apakah terdapat polimorfisme genetik *PTP1B* pada pasien diabetes melitus tipe 2 dari RSPPN Soedirman Kemhan Jakarta?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan identifikasi polimorfisme genetik *PTP1B* pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSPPN Soedirman Kemhan Jakarta.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah

a. Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan mampu menjadi salah satu acuan dalam perkembangan ilmu farmakogenetika dan terapi diabetes melitus tipe 2 yang berbasis profil genetik di masa yang akan datang (*personalized medicine*).

b. Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan mampu menjadi salah satu acuan bagi peneliti, para tenaga kesehatan dan medis, serta pasien yang memiliki diabetes melitus tipe 2 mengenai keterkaitan hubungan ilmu farmakogenetika dengan manajemen pencegahan diabetes melitus tipe 2 agar tercipta terapi yang efektif.