

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Diabetes melitus yang juga dikenal masyarakat sebagai kencing manis, termasuk kategori salah satu penyakit yang tidak menular (PTM). Menurut *World Health Organization* (WHO), setiap tahunnya ada sekitar 422 juta orang di dunia yang menderita penyakit diabetes. Secara garis besar, masyarakat yang menderita diabetes terjadi di negara yang berpenghasilan menengah kebawah, serta diprediksi sebanyak 2,2 juta orang meninggal dunia akibat Diabetes Mellitus sebelum mencapai usia 70 tahun, menunjukkan beban penyakit ini yang signifikan pada kelompok usia produktif (Luther, Haskas, dan Kadrianti, 2022). Data yang diperoleh dari *Internasional Diabetes Federation* (IDF) menunjukkan data tahun 2021 mengindikasikan bahwa terdapat 537 juta penderita diabetes melitus di seluruh dunia. Jumlah tersebut diprediksi akan mengalami peningkatan pada tahun 2030 mencapai 643 juta dan 783 juta pada tahun 2045.

Indonesia berada di urutan kelima sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia pada tahun 2021 mencapai 19,5 juta serta diprediksi akan meningkat menjadi 28,6 juta pada 2045 (IDF, 2021). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 bahwa 10,5% dari populasi dewasa yang berusia 20-79 tahun yang menderita diabetes di dunia, Jenis Diabetes Mellitus yang paling umum ditemukan adalah tipe 2, yang menyumbang mayoritas kasus secara global, mencakup sekitar 90% dari total kasus diabetes melitus. Di Indonesia kasus diabetes menurut Riset Kesehatan Dasar, tercatat prevalensi diabetes melitus

pada tahun 2018 mencapai 10,9%, sedangkan hingga tahun 2023 terjadi peningkatan hingga 11,7% (Risikesdas, 2018).

Provinsi Bali memiliki prevalensi penduduk yang menderita diabetes mencapai 1,74% dan kelompok usia yang banyak menderita diabetes di Bali yaitu kelompok usia 55-64 tahun dengan persentase 6,1% (Risikesdas Bali, 2018), dan berdasarkan data dari Profil Bidang P2P Dinkes Kota Denpasar, Kecamatan Denpasar Barat menempati peringkat pertama dalam kasus penderita diabetes melitus (DM) terbanyak (Dinkes Kota Denpasar, 2024).

Diabetes Mellitus merupakan penyakit akibat gangguan metabolik kronis yang terjadi saat pankreas tidak mampu memproduksi hormon insulin, yaitu hormon yang berperan dalam mengatur kadar glukosa dalam darah. Kondisi ini mengakibatkan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah, atau yang dikenal sebagai hiperglikemia (Mustofa, Purwono, dan Ludiana, 2022). Diabetes melitus dibagi menjadi 3 tipe yaitu, DM tipe 1 (Ketiadaan produksi insulin oleh pankreas), DM tipe 2 (tidak efektifnya kerja insulin), dan DM gestasional (kenaikan gula darah selama masa kehamilan). Meningkatnya angka kejadian diabetes dari tahun ke tahun menjadikan penyakit ini sebagai salah satu prioritas utama dalam penanganan masalah kesehatan masyarakat (Ramadhani dan Khotami, 2023).

Tingginya prevalensi diabetes melitus tipe II dikarenakan oleh beberapa penyebab seperti usia, jenis kelamin, genetik, pola makan, obesitas dan aktivitas fisik (Imelda, 2019). Pola makan tidak terkontrol akan menyebabkan obesitas yang dimana merupakan faktor yang paling berisiko terhadap kejadian diabetes melitus tipe II (Quraisy dan Mulyani, 2021). Berat badan lebih atau obesitas tidak hanya

dapat dipengaruhi oleh pola makan yang tidak seimbang, namun dapat terjadi pada seseorang yang kurang melakukan aktifitas fisik. Seseorang yang memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT)  $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$  tergolong gemuk dan obesitas. Diabetes Mellitus kini tidak terbatas pada populasi dewasa, melainkan mulai muncul pula pada usia remaja akibat berbagai faktor risiko (Qifti, Malini, dan Yetti, 2020).

Masa remaja adalah fase transisi krusial dari masa kanak-kanak menuju kedewasaan, yang terbagi menjadi tiga tahap, yaitu: remaja awal (*early adolescence*) pada rentang usia 12–14 tahun, remaja madya (*middle adolescence*) pada usia 15–18 tahun, dan remaja akhir (*late adolescence*) pada usia 19–21 tahun (Rusuli, 2022). Pada masa ini, kebutuhan energi meningkat, dan remaja berisiko mengalami obesitas akibat konsumsi makanan tinggi kalori, kebiasaan mengonsumsi makanan cepat saji, serta kurangnya aktivitas fisik (Qifti, Malini, dan Yetti, 2020). Masalah kesehatan seperti obesitas, gangguan tidur, hiperlipidemia, hingga gangguan psikis seperti depresi dan kecemasan juga berkaitan erat dengan diabetes tipe 2. Kualitas tidur turut berperan dalam pengaturan glukosa. Kurang tidur atau tidur yang terganggu dapat memicu resistensi insulin (Umam dkk., 2020).

Faktor genetik berperan dalam meningkatkan potensi terkena penyakit diabetes melitus, dan kondisi ini dapat memburuk akibat gaya hidup yang tidak sehat. Diabetes melitus memiliki hubungan erat dengan faktor keturunan, di mana gen berfungsi sebagai pembawa sifat yang diwariskan dari orang tua ke anak secara turun-temurun (Jannah dan Putro, 2021). Diabetes Mellitus tipe 2, yang juga disebut sebagai diabetes *non-insulin dependent diabetes*, merupakan jenis diabetes yang tidak tergantung insulin, penyebab utama kondisi ini adalah resistensi terhadap

insulin atau kelainan sekresi insulin yang berujung pada kekurangan insulin (Destura, Riza, dan Sukarni, 2018).

Beberapa gen yang terkait dengan diabetes melitus tipe 2 diantaranya adalah gen *KCNJ11*, Gen *VDR*, dan gen *MTNR1B*. Salah satu gen yang berperan penting dalam regulasi sekresi insulin dan resistensi insulin adalah Gen *Melatonin Receptor 1B* (*MTNR1B*). Melatonin adalah hormon neuroendokrin yang disekresikan oleh kelenjar pineal, yang memainkan peran regulasi dalam ritme sirkadian biologis, pematangan seksual dan respons imun reproduksi, tumor, penuaan, dan sebagainya. Oleh karena itu, melatonin memiliki berbagai efek fisiologis dan farmakologis. melatonin tidak hanya mengatur tidur, tetapi juga sekresi insulin. Tidur yang kurang berkualitas atau kurang singkat dapat menyebabkan penurunan toleransi glukosa, sehingga meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 (Li, Wang, and Zhang, 2022). *MTNR1B* adalah mediator penting dalam pensinyalan melatonin yang menghubungkan ritme sirkadian dengan diabetes melitus tipe 2 (Zhu *et al.*, 2023).

Penelitian yang dilakukan oleh Li, Wang and Zhang (2022) menunjukkan bahwa polimorfisme gen *MTNR1B* berhubungan secara signifikan dengan diabetes melitus tipe 2 pada populasi Tionghoa, perubahan atau variasi dalam gen ini dapat mempengaruhi produksi insulin dan kadar gula darah, sehingga meningkatkan kemungkinan seseorang terkena diabetes. Penelitian lainnya yang dilakukan pada individu diabetes melitus tipe 2 dari etnis Jawa, yang merupakan kelompok etnis terbesar di Indonesia, menunjukkan bahwa polimorfisme gen *MTNR1B* berhubungan dengan risiko obesitas pada pasien diabetes melitus tipe 2 di pulau Jawa (Tursinawati dkk., 2021).

Pemeriksaan laboratorium memainkan peran krusial dalam mendukung proses diagnosis penyakit serta memastikan hasil yang tepat. Beberapa metode yang umum digunakan dalam mendiagnosis penyakit diabetes melitus meliputi: pengukuran glukosa darah sewaktu, pengukuran glukosa darah puasa, penilaian glukosa darah dua jam setelah makan, tes toleransi glukosa oral (TTGO) yang melibatkan pemeriksaan glukosa darah kedua, dan pengukuran hemoglobin glikosilat (HbA1c) (Kumalasari, Widyantara, dan Novalina, 2024). Selain pemeriksaan kadar glukosa darah tersebut, terdapat metode *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) yang bisa digunakan untuk mendeteksi variasi gen tertentu yang berhubungan dengan resiko diabetes melitus tipe 2, serta membantu individu yang memiliki risiko lebih tinggi dan memungkinkan untuk melakukan pencegahan lebih awal. Teknik *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) digunakan untuk mendeteksi variasi genetik yang berkaitan dengan risiko diabetes, sehingga memungkinkan deteksi dini pada individu berisiko tinggi (Angria dan Susanti, 2024).

Metode PCR-RFLP bekerja dengan memperbanyak segmen DNA target menggunakan primer spesifik, lalu memotongnya menggunakan enzim restriksi. Hasil potongan akan menghasilkan pola pita berbeda tergantung ada tidaknya mutasi. Hasil pemotongan dapat berupa fragmen DNA dengan ukuran yang berbeda-beda (Erwanto dkk., 2012). Hasil pemotongan tersebut dapat dilihat dari potongan pita DNA pada elektroforesis, yang dimana apabila suatu individu memiliki pasangan alel yang sejenis, genotipe tersebut dikatakan bergenotipe homozigot dan apabila sebaliknya dimana pasangannya berbeda disebut heterozigot (Angria dan Susanti, 2024). Pada Alel homozigot atau mutan yang memiliki situs

pemotongan, produk PCR akan terpotong oleh enzim restriksi tertentu (atau sebaliknya). Sementara itu, pada alel heterozigot, produk PCR yang dihasilkan merupakan kombinasi antara fragmen yang terpotong dan yang tidak terpotong (Puspitaningrum, Adhiyanto, dan Solihin, 2018).

Kespesifikan primer merupakan kunci keberhasilan amplifikasi dengan PCR. Sebagai langkah awal dalam penelitian ini, telah dilakukan uji pendahuluan terhadap desain primer PCR untuk gen *MTNR1B* guna memastikan spesifisitas, efisiensi, serta keberhasilannya dalam mengamplifikasi target DNA nantinya, dengan hasil yang didapatkan yaitu sepasang primer *forward* dan *reverse*. Primer yang tepat akan menempel pada DNA target untuk berikutnya diperpanjang menjadi untai DNA baru (Pranata dan Ahda, 2022).

Berdasarkan pemaparan di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait “Polimorfisme Gen *Melatonin Receptor 1B* Sebagai Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II Pada Kasus Obesitas Dengan Menggunakan Metode PCR-RFLP” sebagai upaya skrining dini berbasis genetika untuk mendeteksi resiko dari diabetes melitus tipe 2 pada individu obesitas, sehingga memungkinkan untuk melakukan pencegahan lebih awal.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka didapatkan suatu rumusan masalah yaitu, “ Bagaimanakah Polimorfisme Gen *Melatonin Receptor 1B* Sebagai Faktor Resiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II pada Kasus Obesitas dengan Menggunakan Metode PCR-RFLP?”.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan umum**

Mengetahui polimorfisme gen *melatonin receptor 1B* sebagai faktor resiko kejadian diabetes melitus tipe II pada kasus obesitas dengan menggunakan metode PCR-RFLP.

### **2. Tujuan khusus**

- a. Mengidentifikasi karakteristik responden berdasarkan identitas jenis kelamin, usia, indeks masa tubuh (IMT), pola tidur, pola makan, dan Riwayat keluarga terkait diabetes melitus tipe 2.
- b. Mengidentifikasi polimorfisme gen *MTNR1B* pada sampel obesitas.
- c. Mengidentifikasi polimorfisme gen *MTNR1B* berdasarkan karakteristik identitas jenis kelamin, usia, indeks masa tubuh (IMT) pola tidur, pola makan, dan riwayat keluarga terkait diabetes melitus tipe 2.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi penelitian terkait dan memberikan informasi ilmiah di bidang pengembangan ilmu genetika mengenai polimorfisme gen *melatonin receptor 1B* sebagai faktor resiko kejadian diabetes melitus tipe II pada kasus obesitas dengan menggunakan metode PCR-RFLP.

## **2. Manfaat Praktis**

### **a. Bagi peneliti**

Peneliti dapat mengembangkan keterampilan penelitian dalam bidang genetika sekaligus memperdalam kemampuan dalam teknik laboratorium dan metodologi ilmiah, khususnya dalam studi polimorfisme genetik serta keterkaitannya dengan obesitas dan resiko diabetes melitus tipe 2.

### **b. Bagi institusi**

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan ajar atau referensi dalam mata kuliah yang berhubungan dengan genetika, bioteknologi, atau kesehatan masyarakat. Selain itu, dapat menjadi acuan dan bahan masukan mengenai hasil polimorfisme gen *melatonin receptor 1B* sebagai faktor resiko kejadian diabetes melitus tipe 2 pada kasus obesitas dengan menggunakan metode PCR-RFLP.

### **c. Bagi masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu masyarakat memahami peran faktor genetik terhadap resiko diabetes tipe 2, terutama pada individu obesitas. Dengan skrining berbasis PCR-RFLP, deteksi dini dapat dilakukan untuk mengidentifikasi individu yang beresiko tinggi, serta memungkinkan penerapan strategi pencegahan yang lebih efektif. Hasil penelitian ini juga dapat berkontribusi dalam pengembangan kedokteran berbasis genetika, yang dapat meningkatkan akurasi diagnosis serta membantu dalam perencanaan terapi yang lebih spesifik dan tepat sasaran.