

**IDENTIFIKASI JENIS POLIMORFISME GEN *ABCC8*
RS1799854 DAN GAMBARAN KARAKTERISTIK PASIEN
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI RSU HAJI MEDAN**

SKRIPSI



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

ANDIKA PRATISTA DERMAWAN LUBIS

2108260180

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
2025**

HALAMAN JUDUL

**IDENTIFIKASI JENIS POLIMORFISME GEN *ABCC8*
RS1799854 DAN GAMBARAN KARAKTERISTIK PASIEN
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI RSU HAJI MEDAN**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk
Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran**



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

ANDIKA PRATISTA DERMAWAN LUBIS

2108260180

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
2025**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah nyatakan benar.

Nama : Andika Pratista Dermawan Lubis
NPM : 2108260180
Judul Skripsi : IDENTIFIKASI JENIS POLIMORFISME GEN ABCC8
RS1799854 DAN KARAKTERISTIK PASIEN DIABETES
MELLITUS TIPE 2 DI RSU HAJI MEDAN

Demikianlah pernyataan yang saya buat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

Medan, 18 Februari 2025



Andika Pratista Dermawan Lubis

HALAMAN PENGESAHAN



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Andika Pratista Dermawan Lubis
NPM : 2108260180
Judul : IDENTIFIKASI JENIS POLIMORFISME GEN ABCC8 rs1799854 DAN GAMBARAN KARAKTERISTIK PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI RSU HAJI MEDAN

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Ismatul Fauziah Rambe, M, Biomed)

Penguji 1

(dr. Lita Septina Chanigo, Sp. PD(K))

Penguji 2

(Dr. Emni Purwoningsih, M. Kes)

Mengetahui,



(dr. Siti Maslana Siregar, Sp.THT-KL., Subsp. Rino(K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter
FK UMSU



(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan,
Tanggal : 15 Februari 2025

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh. Puji Syukur kepada Allah Subhanahu Wata'ala yang telah melimpahkan rahmat serta karunia-Nya hingga akhirnya saya dapat menyelesaikan tugas skripsi saya yang berjudul "*Identifikasi Jenis Polimorfisme Gen ABCC8 rs1799854 Dan Karakteristik Pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan*" dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk memperoleh Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Sholawat dan salam kita sampaikan kepada Nabi Besar, Muhammad saw. yang mana pertolongannya kita harapkan di yaumul akhir kelak. Dalam proses pengerjaan skripsi ini, saya menyadari bahwa tugas ini tak akan selesai tanpa dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua program studi pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. dr. Ismatul Fauziah Rambe M. Biomed sebagai dosen pembimbing skripsi saya, terima kasih tak terhingga karena telah membimbing, meluangkan waktu, memberikan ilmu dan membantu saya dalam menyelesaikan skripsi.
4. dr. Lita Septina, Sp. PD(K) selaku dosen penguji satu yang telah memberikan saran dan arahan yang baik dalam penelitian dan penyusunan skripsi.
5. Dr. Emni Purwoningsih, S. Pd. selaku dosen penguji dua yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
6. dr. Taya Elsa Savista, M. Si sebagai dosen pembimbing akademik saya yang telah memberikan berbagai arahan dan motivasi kepada saya dalam proses perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

7. Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah menyediakan sarana dan prasarana dalam melaksanakan penelitian ini.
8. Kedua orang tua saya Budi Dermawan Lubis dan Inggit Mayang Sari yang telah mendukung saya dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih yang tiada hentinya atas doa dan dukungan yang terus menerus yang telah mereka berikan.
9. Kepada keluarga besar saya, kakak, adik dan anggota keluarga lainnya yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungan, semangat dan do,a selama penulis mengerjakan skripsi ini.
10. Delviananda Harahap, yang senantiasa mendengarkan keluh kesah peneliti, memberi dukungan, motivasi, dan menemani peneliti sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
11. Pihak Rumah Sakit Umum Haji Medan dan Tenaga Kesehatan di Poli Endokrin yang telah membantu saya dalam menyelesaikan penelitian ini.

Saya sadar bahwa skripsi yang disusun ini masih belumlah sempurna, saya bersedia untuk menerima saran serta kritik yang membangun dari seluruh pihak agar skripsi bisa menjadi lebih baik lagi dan lebih bermanfaat bagi seluruh pembaca. Akhir kata, saya berharap Allah SWY senantiasa membalas segala kebaikan dari Semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi perkembangan ilmu.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Medan, 18 Februari 2025



Andika Pratista Dermawan Lubis

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Andika Pratista Dermawan Lubis
NPM : 2108260180
Fakultas : Fakultas Kedokteran

Saya telah setuju memberikan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non Eksklusif atau skripsi saya yang berjudul

IDENTIFIKASI JENIS POLIMORFISME GEN ABCC8 RS1799854 DAN KARAKTERISTIK PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI RSU HAJI MEDAN

dalam upaya untuk perkembangan ilmu pengetahuan. Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media, mengorganisasikan dalam bentuk pangkalan data, merawat, dan mempublikasikan karya saya selama tetap menunjukkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada Tanggal : 18 Februari 2025

Yang Menyatakan,



Andika Pratista Dermawan Lubis

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM Tipe 2) merupakan kelainan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin dan degenerasi sel beta pankreas. Penyakit ini memiliki berbagai faktor risiko, termasuk predisposisi genetik. Salah satu gen yang berperan dalam meningkatkan risiko DM Tipe 2 adalah ABCC8 (*ATP Binding Cassette Subfamily Member 8*), khususnya polimorfisme rs1799854. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme gen ABCC8 rs1799854 serta hubungannya dengan kejadian DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode purposive sampling dengan melibatkan pasien DM Tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien yang terdiagnosis DM Tipe 2 dengan usia ≥ 40 dan < 60 tahun di RSUD Haji Medan. Setelah mendapatkan persetujuan melalui informed consent, dilakukan pengambilan sampel darah yang disimpan dalam tabung EDTA. Selanjutnya, isolasi DNA dilakukan, diikuti dengan amplifikasi menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan siklus yang telah ditentukan. Produk PCR kemudian dianalisis menggunakan elektroforesis dan hasilnya diamati dengan *UV Reader*. Selanjutnya data akan dianalisis secara univariat. **Hasil:** Penelitian ini melibatkan 35 sampel pasien DMT2. Karakteristik pasien menunjukkan bahwa mayoritas adalah perempuan (62,86%) dan kelompok usia terbanyak adalah di atas 60 tahun (37,14%). Sebagian besar pasien memiliki kadar glukosa darah terkontrol (65,71%). Distribusi genotipe menunjukkan bahwa alel TT merupakan yang paling dominan (85,71%). **Kesimpulan:** Jenis polimorfisme gen ABCC8 rs1799854 TT didapatkan sebanyak 31 orang, CC 2 sebanyak orang dan CT sebanyak 2 orang. Disimpulkan bahwa jenis polimorfisme paling banyak pada pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan adalah TT. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang gen ini terhadap pasien DM Tipe 2.

Kata Kunci: Diabetes Mellitus Tipe 2, ABCC8 rs1799854, Polimorfisme

ABSTRACT

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia due to impaired insulin secretion and beta-cell degeneration in the pancreas. This disease has various risk factors, including genetic predisposition. One gene associated with an increased risk of T2DM is ABCC8 (ATP Binding Cassette Subfamily Member 8), particularly the rs1799854 polymorphism. This study aims to identify the ABCC8 rs1799854 polymorphism and its association with the incidence of T2DM at RSU Haji Medan. **Methods:** This study used a purposive sampling method involving T2DM patients who met the inclusion criteria, namely, patients diagnosed with T2DM aged ≥ 40 and < 60 years at RSU Haji Medan. After obtaining informed consent, blood samples were collected and stored in EDTA tubes. Subsequently, DNA isolation was performed, followed by amplification using the Polymerase Chain Reaction (PCR) method with predetermined cycles. The PCR products were then analyzed using electrophoresis and observed with a UV Reader. Data analysis was conducted univariately. **Results:** This study involved 34 T2DM patient samples. Patient characteristics showed that the majority were female (62.86%), and the most common age group was over 60 years (37.14%). Most patients had controlled blood glucose levels (65.71%). The genotype distribution indicated that the TT allele was the most dominant (85.71%). **Conclusion:** The ABCC8 gene polymorphism type rs1799854 was found in 31 individuals with the TT genotype, 2 individuals with the CC genotype, and 2 individuals with the CT genotype. It is concluded that the most common polymorphism type among Type 2 Diabetes Mellitus patients at Haji Medan General Hospital is TT. Further research is needed on this gene in relation to Type 2 Diabetes Mellitus patients.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, ABCC8 rs1799854, Polymorphism

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2	4
2.1 Glukosa.....	4
2.2 Diabetes Melitus	5
2.2.1 Definisi dan Epidemiologi Diabetes Melitus	5
2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	6
2.2.3 Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2	7
2.2.4 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2.....	9
2.2.5 Diagnosa Diabetes Melitus Tipe 2	9
2.2.1 Terapi Diabetes Melitus Tipe 2.....	11
2.3 ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8 (ABCC8).....	13
2.4 Kerangka Teori	17

2.5	Kerangka Konsep	18
BAB 3	19
3.1	Definisi Operasional	19
3.2	Jenis Penelitian	20
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian.....	20
3.3.1	Waktu Penelitian	20
3.3.2	Tempat Penelitian.....	21
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian.....	21
3.4.1	Populasi Penelitian	21
3.4.2	Sampel Penelitian.....	22
3.4.3	Besar Sampel.....	22
3.5	Teknik Pengumpulan Data	22
3.5.1	Alat dan Bahan.....	22
3.5.2	Pengumpulan Sampel.....	23
3.5.3	Isolasi DNA.....	24
3.5.4	Primer.....	26
3.5.5	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR).....	26
3.5.6	Elektroforesis	27
3.6	Pengolahan dan Analisa Data	28
3.6.1	Pengolahan Data.....	28
3.6.2	Analisis Data	29
3.7	Kerangka Kerja.....	30
BAB 4	31
HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1	Hasil Penelitian.....	31
4.1.1	Karakteristik Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan.....	31
4.1.2	Kadar Gula Darah (KGD) Ad Random Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan	32
4.1.3	Riwayat Penggunaan Obat Anti Diabetes (OAD) Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan.....	32
4.1.4	Gambaran Polimorfisme Gen ABCC8 rs1799854 Pada Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan	33
4.1.5	Gambaran Polimorfisme Gen ABCC8 rs1799854 Terhadap Pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan.....	33

4.1.6	Gambaran Riwayat Penggunaan Obat Terhadap KGD Ad Random pada Pasien DM Tipe 2 di RSU Haji Medan.....	34
4.2	Pembahasan	35
4.3	Keterbatasan Penelitian	39
	KESIMPULAN.....	40
5.1	Kesimpulan	40
5.2	Saran	40
	DAFTAR PUSTAKA	42
	LAMPIRAN.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.2 <i>Chromosome Band</i> dari Gen ABCC8	14
Gambar 2.3 Mekanisme sekresi insulin dengan Gen ABCC8	14
Gambar 2.4 Kerangka Teori.....	17
Gambar 2.4 Kerangka Konsep	18

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus	10
Tabel 2.2 Kadar Tes Laboratorium Diagnosis Diabetes dan Pre-Diabetes.....	11
Tabel 3.1 Definisi Operasional	19
Tabel 3.2 Waktu Penelitian	20
Tabel 3.3 Komponen Dalam 1 Tabung Reaksi PCT.....	26
Tabel 3.4 Siklus Operasional PCR.....	26
Tabel 4.1 Jenis Kelamin Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan.....	31
Tabel 4.2 Usia Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan	31
Tabel 4.3 KGD Ad Random Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan.....	32
Tabel 4.4 Riwayat Penggunaan OAD Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan	32
Tabel 4.5 Karakteristik Polimorfisme Gen ABCC8 Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan.....	33
Tabel 4.6 Hubungan Polimorfisme Gen ABCC8 Terhadap Kadar Gula Darah .	34

DAFTAR SINGKATAN

DM	: Diabetes Melitus
ABCC8	: <i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
GCK	: Glucokinase
HNF1A	: <i>Hepatocyte Nuclear Factor 1-Alpha</i>
WFS1	: <i>Wolframin ER Transmembrane Glycoprotein</i>
C	: Carbon/Karbon
H	: Hydrogen/Hidrogen
O	: <i>Oxygen/ Oksigen</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
TCA	: <i>Tricarboxylic Acid</i>
NADH	: <i>Nicotinamide Adenine Sinucleotide (NAD) + Hydrogen</i>
FADH ₂	: <i>Flavin adenine dinucleotide\</i>
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
SGLT-2	: <i>Sodium-Glucose Cotransporter-2</i>
GLP-1	: <i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
ABC	: <i>ATP Binding Cassette</i>
SUR1	: Sulfonylurea Reseptor 1
KATP	: <i>Inwardly rectifying K⁺ Channels/ATP-Sensitive Potassium Channel</i>
CHI	: <i>Congenital Hyperinsulinemia</i>
NDM	: <i>Neonatus Diabetes Melitus</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diaminete Traacetic acid</i>
TAE	: <i>Tris-Asetate-EDTA</i>
KGD	: Kadar Gula/Glukosa Darah
OAD	: Obat Anti Diabetes

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus merupakan istilah terhadap berbagai kelainan metabolik yang biasa ditemukan pada hiperglikemia kronis. Penyebab yang diketahui dapat merupakan gangguan sekresi insulin atau efek insulin yang menurun maupun keduanya.^{1,2} Secara garis besar, Diabetes dapat dibagi menjadi beberapa tipe, namun Diabetes Mellitus yang memiliki prevalensi yang paling tinggi adalah DM Tipe 2.³ DM tipe 2 merupakan DM yang lebih umum, dimana terdapat berbagai derajat dari disfungsi sel β pankreas dan resistensi terhadap insulin.⁴

Menurut WHO, prevalensi dari DM tipe 2 telah meningkat secara dramatis selama 3 dekade terakhir pada berbagai negara. Kurang lebih 422 juta orang di seluruh dunia mengalami diabetes, yang mana mayoritasnya terdapat pada negara-negara dengan pendapatan rendah hingga menengah.⁵ Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), di benua Asia Tenggara, angka penderita diabetes pada usia dewasa mencapai 90 Juta.⁶ Indonesia berada pada urutan ke-7 dari negara-negara dengan jumlah penderita diabetes Melitus hingga menyentuh angka 10,7 juta jiwa. Proyeksi data dari IDF, penderita Diabetes Melitus di Indonesia pada tahun 2045 akan terus meningkat hingga mencapai angka 16,6 juta.⁷

Mekanisme utama dari proses terjadinya DM tipe 2 berupa kelainan yang berhubungan dengan insulin, yaitu berupa resistensi insulin ataupun disfungsi sel β pankreas. Pada tahapan awal dari penyakit ini, menurunnya sensitivitas dari insulin merupakan hasil dari gangguan berbagai *pathway* selular pada berbagai jaringan pada tubuh. Beberapa dari komplikasi yang terjadi pada penderita DM dapat menyebabkan kondisi yang serius, bahkan kematian.⁸ Hal ini juga dibuktikan dengan data dari WHO dimana diabetes

menyumbangkan angka kematian hingga 1,5 juta jiwa.⁵

Proses kompleks dari terjadinya DM tipe 2 menyebabkan faktor risiko yang bervariasi, khususnya genetik.⁹ Adanya riwayat keluarga terkena DM dapat meningkatkan risiko terkena penyakit tersebut.¹⁰ Hal ini berkaitan dengan sifat yang diturunkan orang tua kepada anak melalui gen. Beberapa contoh dari gen yang terkait dengan DM tipe 2 yaitu Glucokinase (GCK), *Hepatocyte Nuclear Factor 1-Alpha* (HNF1A), *Wolframin ER Transmembrane Glycoprotein* (WFS1), *ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8* (ABCC8) dan lainnya.^{11,12,13,14} Beberapa penelitian oleh Jean-Pierre Riveline¹⁴, Xueyan Zhou¹⁵, dan Melika Azimi¹⁶ menunjukkan gen *ABCC8* memiliki keterkaitan terhadap DM. *ABCC8* berperan sebagai gen yang memberikan kode pada reseptor *sulfonylurea*, yang mana merupakan penyusun dari saluran KATP yang memiliki peran penting dalam homeostasis glukosa.¹⁷ Polimorfisme pada sebuah gen dapat menyebabkan perubahan dari fungsi gen tersebut, dan polimorfisme pada gen *ABCC8* yang sering diteliti dan memiliki keterkaitan yang kuat dengan DM Tipe 2, yaitu varian rs1799854 dan rs1801261. Akan tetapi, hasil dari penelitian ini masih belum mendapatkan hasil yang pasti.¹⁸ Di saat yang bersamaan, sebuah penelitian oleh Godwill A. E.¹⁹ mendapatkan alel TT pada variasi gen *ABCC8* menyebabkan risiko yang lebih tinggi untuk terkena DM tipe 2 dengan yang berhubungan dengan dislipidemia. Oleh karena itu peneliti bertujuan untuk melakukan identifikasi polimorfisme Gen *ABCC8* pada penderita DM tipe 2.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang, maka didapatkan rumusan masalah yaitu: Bagaimana hasil identifikasi jenis polimorfisme gen *ABCC8* rs1799854 dan gambaran karakteristik pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Haji Medan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi jenis polimorfisme gen ABCC8 rs1799854 dan gambaran karakteristik pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Haji Medan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi polimorfisme jenis TT/CC/CT pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Haji Medan.
2. Mengetahui gambaran karakteristik jenis kelamin pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Haji Medan.
3. Mengetahui gambaran karakteristik usia pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Haji Medan.
4. Mengetahui Kadar Gula Darah Ad Random pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Haji Medan.
5. Mengetahui gambaran riwayat penggunaan obat pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Haji Medan.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi dunia pendidikan. Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam bidang molekuler, terutama mengenai identifikasi polimorfisme gen ABCC8 dan hubungannya terhadap pasien Diabetes Melitus tipe 2.
2. Bagi peneliti. Penelitian ini dapat digunakan sebagai data primer untuk penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Glukosa

Glukosa memiliki struktur yang terdiri dari 6 karbon dengan rumus kimia $C_6H_{12}O_6$. Berbagai organisme di dunia memanfaatkan karbohidrat sebagai sumber energi dan berperan penting dalam proses aerob serta anaerob.²⁰ Glukosa memasuki tubuh dalam berbagai bentuk, seperti monosakarida, disakarida, dan polisakarida. Glukosa yang berlebih akan disimpan di dalam tubuh dalam bentuk polimer, yaitu glikogen yang mana akan digunakan ketika tubuh dalam kondisi puasa. Selain itu glukosa dapat diperoleh melalui proses glukoneogenesis, sebuah proses yang mengubah lemak dan protein menjadi glukosa.²¹

Dari berbagai proses metabolisme glukosa, homeostasis glukosa memiliki peran yang penting dalam menyeimbangkan kadar gula di dalam darah. Ketika kadar gula darah tinggi maka glikogenesis akan terjadi. Glikogenesis merupakan sebuah tahapan sintesis glikogen, sebuah polisakarida yang dibentuk dari glukosa.²² *Pathway* kompleks ini terjadi terutama pada hati dan otot dan biasanya terjadi setelah makan atau respons hormonal seperti insulin.²³ Glikogenesis melibatkan beberapa tahapan enzimatik. Pertama, perubahan *glucose-6-phosphate* menjadi hexokinase atau glukokinase. Kemudian kedua zat ini diubah menjadi *glucose-1-phosphate* oleh *phosphoglucomutase*. Selanjutnya enzim yang menjadi inti dari proses ini yaitu *Glycogen synthase*, memulai katalisasi dari formasi ikatan α -1,4 *glycosidic* menjadi molekul-molekul glukosa, membentuk rantai polimer glikogen. Sebuah enzim bercabang, α -1,6 *glucosyltransferase* membentuk sebuah ikatan glikogen.^{24,25} Glikogenesis memiliki fungsi sebagai cadangan energi, dan memastikan adanya persediaan glukosa dalam tubuh yang dapat digunakan dalam beberapa kondisi, seperti olahraga dan ketika berpuasa.²⁶

Dalam kondisi yang berlawanan, tubuh juga memiliki respons kompensasi di saat kadar gula darah tinggi berupa glikogenolisis.²⁷ Glikogen yang telah disetor oleh tubuh, terutama pada hati dan otot, dipecahkan untuk menaikkan kadar gula darah ketika rendah. Glikogenolisis diinisiasi oleh glukagon yang berasal dari pankreas ataupun *epinephrine* dari kelenjar adrenal.²⁸ *Glycogen phosphorylase* merupakan enzim yang menjadi kunci dan memiliki peran untuk memisahkan molekul-molekul glukosa dari rantai glikogen yang tadinya terbentuk dari glikogenesis dan membentuk *glucose-1-phosphate*.²⁹ Molekul ini nantinya akan diubah kembali menjadi *glucose-6-phosphate* dan akan mengalami glikolisis untuk membentuk energi ataupun melalui proses defosforilasi dan diubah menjadi *free glucose*.³⁰

Di saat kadar gula dan glikogen di dalam tubuh rendah, tubuh juga memiliki respons kompensasi berupa glukoneogenesis. Glukoneogenesis merupakan pembentukan glukosa dari prekursor non-karbohidrat.³¹ Glukoneogenesis terjadi pada hati dan terjadi dalam kondisi puasa, asupan karbohidrat yang rendah, ataupun kelaparan.²³ Glukoneogenesis melibatkan reaksi-reaksi enzimatik yang bekerja secara berlawanan terhadap glikolisis, namun juga disertai dengan beberapa reaksi yang *irreversible*. Glukoneogenesis dimulai dengan penggunaan derivat dari protein, yaitu laktat, gliserol dan asam amino diproses melalui beberapa molekul kompleks, yaitu *oxaloacetate* dan *phosphoenolpyruvate*. Molekul yang telah digunakan ini akan diubah menjadi *glucose-6-phosphate* dan akan diubah menjadi glukosa. Dapat disimpulkan bahwa glukosa merupakan sumber utama energi, yang mana gangguan pada metabolisme glukosa akan berdampak besar pada manusia.

2.2 Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi dan Epidemiologi Diabetes Melitus

Diabetes merupakan sebuah kondisi kronis yang terjadi ketika insulin tidak dapat diproduksi lagi oleh pankreas. Insulin memiliki peran sebagai kunci yang dapat membiarkan glukosa dari makanan bisa masuk

ke dalam sel tubuh dari aliran darah untuk digunakan menjadi energi. Ketika tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara efektif, ini akan menyebabkan glukosa di dalam darah meningkat dan kondisi ini disebut dengan hiperglikemi.³² Hiperglikemia yang kronis dari diabetes Melitus dalam jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai jaringan, seperti pada mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah.³³ Bahkan, dalam kasus DM yang tidak terkendali, lama dan memiliki beberapa kondisi tertentu dapat menyebabkan kematian.⁷

Peningkatan dari morbiditas dan mortalitas di dunia dipengaruhi oleh Diabetes Melitus. Diabetes Melitus yang tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan masalah kesehatan yang serius seperti neuropati, nefropati dan retinopati.³⁴ Prevalensi dari Diabetes Melitus dalam 30 tahun telah naik drastis pada berbagai benua dan pada negara manapun.⁵ Di Asia Tenggara, Diabetes Melitus telah mencapai 90 juta kasus.⁶ Urutan ke 7 dari negara yang memiliki tingkat penderita Diabetes Melitus diduduki oleh Indonesia dengan angka 10,7 juta jiwa. Angka ini akan terus meningkat pada tahun 2045 mencapai 16,6 juta jiwa.⁷ Menurut RISKESDAS pada tahun 2018, kasus Diabetes Melitus menyentuh angka 69.517 dan kota Medan mencapai 10.928.³⁵

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut IDF, Diabetes Melitus dapat dibagi menjadi 3 jenis³²:

a. Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 merupakan sebuah gangguan autoimun yang ditandai dengan kerusakan pada sel-sel penghasil insulin, yaitu sel β pankreas, dan menyebabkan defisiensi insulin.³⁶ Proses autoimun ini memiliki kemungkinan besar dipicu oleh faktor genetik dan lingkungan, seperti ketika orang dengan faktor-faktor tersebut mengalami infeksi, sel imun tubuh justru menyerang sel penghasil insulin yang terletak pada *Islet of Langerhans* pada pankreas.³⁷ Dampaknya, seseorang yang mengalami DM tipe 1 tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup untuk

homeostasis glukosa di dalam tubuh, yang mana akan mengarah pada kondisi hiperglikemia kronik dengan gejala klasik DM berupa *polyuria* (berkemih yang berlebihan), *polydipsia* (haus berlebihan), *polyphagia* (lapar berlebihan) dan penurunan berat badan.³⁸ Individu dengan DM tipe 1 akan memerlukan pengobatan insulin seumur hidup sebagai kompensasi atas hormon yang hilang untuk homeostasis dari glukosa. Walau DM tipe 1 umumnya muncul pada anak-anak atau remaja, kondisi ini dapat terjadi kapanpun sehingga menuntut *monitoring* yang teliti, penghitungan kadar gula darah dan pemberian insulin yang adekuat.³⁹

b. Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe 2 merupakan sebuah gangguan metabolik berupa resistensi insulin, dimana insulin yang dibutuhkan dalam jumlah banyak, namun tubuh tidak mampu memproduksi lebih. Hal ini menyebabkan meningkatnya kadar gula darah yang dapat diperberat dengan berbagai faktor risiko.⁴⁰ Dalam jangka panjang, fungsi dari sel β pankreas akan menurun karena hiperglikemi yang rendah dan stres metabolik.⁴⁰

c. Diabetes Gestasional

Diabetes Gestasional merupakan sebuah diabetes yang terjadi saat kehamilan, spesifiknya pada trimester ke-2 atau 3 dan hilang saat sudah melahirkan.⁴¹ Kondisi ini terjadi karena perubahan hormon yang meningkatkan resistensi dari insulin dan menyebabkan kenaikan kadar gula darah pada ibu yang sedang mengandung dan dapat diperberat dengan faktor risiko.⁴² Bila tidak ditangani dengan baik, maka dapat menyebabkan *macrosomia*, yaitu bayi dengan berat badan lahir yang tinggi dan dapat menyebabkan trauma jalan lahir, serta pre-eklamsia dan hipoglikemi neonatal.⁴³ Wanita yang mengalami Diabetes Gestasional juga memiliki risiko tinggi untuk terkena DM tipe 2 nantinya.⁴⁴

2.2.3 Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 memiliki proses yang kompleks namun dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko. Faktor risiko ini dapat dibagi menjadi 2, yaitu yang dapat diubah dan tidak dapat diubah. Seseorang dengan faktor genetik akan lebih mudah terkena DM tipe 2 dan termasuk menjadi faktor risiko yang tidak dapat diubah. Riwayat keluarga dengan diabetes menjadi indikator yang kuat terhadap risiko tersebut dan menjadi faktor predisposisi terjadinya gangguan pada sekresi insulin.⁴⁵ Variasi gen yang spesifik, sebagai contoh sekaligus fokus dari penelitian yaitu gen ABCC8. Gen ABCC8 memiliki peran dalam metabolisme glukosa dan variasi dari gen ini akan meningkatkan ataupun menurunkan risiko dari DM tipe 2, serta menyebabkan variasi dari hasil pengobatan.¹⁵ Selain itu, umur juga merupakan faktor risiko karena gabungan beberapa faktor, seperti menurunnya fungsi fisiologis dari pankreas, perubahan komposisi tubuh dan faktor risiko lainnya yang dialami dan dapat mempercepat proses terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2.⁴⁶

Obesitas merupakan salah satu dari faktor risiko dari DM tipe 2 yang dapat diubah. Jaringan lemak yang berlebih pada kondisi obesitas dapat menyebabkan inflamasi ringan namun kronis dan menyebabkan gangguan pada sekresi *adipokine* dan memperburuk resistensi insulin.⁴⁷ Selain itu, aktivitas fisik yang kurang juga dapat meningkatkan risiko terjadinya DM tipe 2. Aktivitas fisik yang reguler dapat meningkatkan penggunaan glukosa, terutama pada otot dan menurunkan kadar gula di dalam darah. Sebaliknya, gaya hidup yang sedentari akan menyebabkan obesitas dan mempercepat proses dari resistensi insulin.⁴⁸ Selain itu, pola makan yang tinggi akan karbohidrat olahan, gula dan lemak jenuh juga akan memberikan dampak yang sama.⁴⁹ Faktor terakhir namun memiliki dampak yang luas yaitu faktor sosial dan ekonomi. Hal ini meliputi tingkat penghasilan, edukasi dan aksesibilitas seseorang untuk mendapatkan perawatan kesehatan. Sosial dan ekonomi yang rendah akan menyebabkan seseorang memiliki pilihan makanan yang terbatas,

kurangnya waktu untuk berolahraga, dan kesempatan yang kecil dalam mendapatkan pelayanan kesehatan yang masih bersifat preventif, baik berupa pemeriksaan gula darah maupun edukasi kesehatan.⁵⁰

2.2.4 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Patofisiologi dari DM tipe 2 berkaitan dengan berbagai aspek, mulai dari faktor genetik, lingkungan, hingga metabolisme yang terganggu. Proses utama yang terjadi pada DM tipe 2 merupakan perubahan pada metabolisme insulin, yang mana akan mengganggu berbagai jaringan. Dalam situasi tubuh normal, insulin akan mengatur masuknya glukosa ke dalam sel, namun gangguan pada proses ini akan menyebabkan gula darah yang tinggi atau hiperglikemi.⁵¹ Menurunnya sensitivitas insulin menyebabkan tubuh mengalami hiperglikemi dan memunculkan respon kompensasi dengan peningkatan sekresi insulin oleh sel β pankreas agar tubuh normoglikemi. Kemudian dari proses ini, berbagai jaringan tubuh semakin resisten terhadap insulin dan kinerja dari sel β pankreas mulai menurun dan pada akhirnya terjadi defisiensi insulin.⁹

2.2.5 Diagnosa Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut PERKENI Tahun 2021, Diabetes Melitus tipe 2 dapat di diagnosa dengan pemeriksaan Kadar Gula Darah dan HbA1c. Dala pemeriksaan KGD direkomendasikan dengan cara enzimatik terhadap plasma darah vena. Dalam pemantauan rutin dari hasil terapi terhadap pasien DM dapat menggunakan Glukometer. Glukosuria merupakan salah satu gejala yang dapat muncul pada pasien DM, namun tidak dapat dijadikan dasar dalam diagnosa.² DM memiliki keluhan klasik, yaitu poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan tanpa alasan atau penyebab yang jelas.⁵² Gejala-gejala ini juga bisa disertai dengan gejala tidak khas berupa tubuh terasa lemah, paresthesia, pruritus, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus di area vulva pada wanita.² Berikut adalah Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus:

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus²

Pemeriksaan Glukosa Plasma Puasa ≥ 126 mg/dL
Atau
Pemeriksaan Glukosa Plasma Sewaktu (KGD Ad Random) ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
Atau
Pemeriksaan Glukosa Plasma ≥ 200 mg/dL dalam kurun waktu 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral dengan beban glukosa 75 gram.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complication Trial Assay</i> (DCCT).

Terdapat beberapa metode dalam melakukan diagnosa ataupun *monitoring* terhadap seseorang yang menderita DM Tipe 2. Glukosa Plasma Puasa merupakan Kadar Gula Darah (KGD) seseorang yang diperiksa dengan terlebih dahulu dilakukan puasa minimal selama 8 jam. Puasa ini dilakukan biasanya pada malam hari dan KGD pasien diperiksa pada pagi hari sebelum sarapan. Sedangkan Glukosa Plasma Sewaktu ataupun KGD Ad Random merupakan pemeriksaan KGD tanpa memperhatikan waktu makan. Ada banyak faktor yang perlu diperhatikan dalam melakukan pemeriksaan Glukosa Plasma sewaktu, sehingga bila ingin menegakkan DM Tipe 2 melalui pemeriksaan ini akan diperlukan gejala diabetes lainnya.^{2,5} Pemeriksaan lainnya yaitu pemeriksaan KGD melalui Tes Toleransi Glukosa Oral yang dilaksanakan dengan

memberikan gula secara oral dengan takaran tertentu dan diperiksa sekitar 2 jam setelahnya. Hal ini dilaksanakan untuk mengetahui bagaimana sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa seseorang.⁵³ Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan HbA1c. HbA1c ataupun *Glycated Hemoglobin* merupakan protein darah yang diperiksa untuk menentukan bagaimana gambaran KGD dari seseorang dalam kurun waktu 2-3 bulan terakhir. Pemeriksaan ini juga dapat dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui tingkat kepatuhan pasien DM Tipe 2 terhadap terapi yang telah diberikan oleh dokter terkait.^{54,55} Berikut ini adalah uraian Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Pre-Diabetes:

Tabel 2.2 Kadar Tes Laboratorium Untuk Diagnosis Diabetes dan Pre-Diabetes²

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 300
Pre-Diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	70-99	70-139

2.2.1 Terapi Diabetes Melitus Tipe 2

Farmakoterapi DM tipe 2 menggunakan obat bervariasi dengan pendekatan yang bertujuan dalam mengendalikan kadar gula darah. Beberapa golongan obat yang terkait dengan DM tipe 2 dan digunakan sebagai obat lini pertama, yaitu: Metformin, *Sulfonylurea*, *Meglitinides*, *Thiazolidinediones*, dengan tambahan golongan terbaru yaitu *sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors* dan *glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists*. Metformin bekerja dengan meningkatkan

sensitivitas insulin dan menurunkan glukosa produksi *hepatic glucose*. *Sulfonylurea* dan *meglitinides* menstimulasi sekresi insulin, sedangkan *thiazolidinediones* meningkatkan reaksi insulin pada jaringan-jaringan perifer.^{56,57} SGLT-2 inhibitor menaikkan ekskresi glukosa melalui ginjal dan GLP-1 receptor agonist memiliki efek *sulfonylurea*, namun juga menghambat sekresi dari glukagon.^{58,59} Selain menurunkan kadar gula darah, obat-obat ini juga dapat memberikan efek potensial berupa penurunan berat badan, perbaikan kardiovaskular dan kesehatan ginjal. Pada beberapa pasien dilakukan terapi menggunakan insulin dengan tujuan meniru pola fisiologis dari sekresi insulin normal dan mengatasi kadar gula darah yang meningkat sesudah makan. Tidak jarang dilakukan terapi kombinasi dengan indikasi yang sesuai dan beragam pada masing-masing individu, namun masih dengan prinsip yang sama.

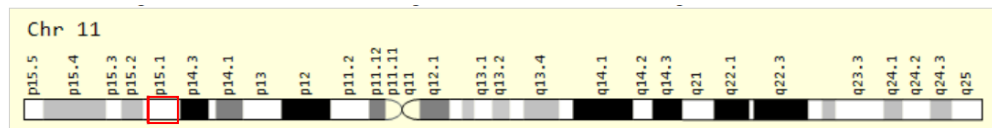
Pelaksanaan terapi terhadap pasien DM Tipe 2 didasarkan pada kadar HbA1c. Bila kadar HbA1c berada dibawah 7,5%, maka dapat dilaksanakan terapi tunggal dengan pilihan obat lini pertama. Apabila kadar HbA1c yang diinginkan tidak tercapai dalam 3 bulan maka akan perlu dilakukan terapi ganda dengan menggunakan 2 obat dengan mekanisme dan golongan yang berbeda. Terapi ganda juga dilaksanakan pada pasien DM Tipe 2 dengan kadar HbA1c diantara 7,5% dan 9%. Bagi pasien dengan kadar HbA1c diatas 9% dapat menggunakan dua terapi berdasarkan gejala. Pasien dengan kadar HbA1c diatas 9% tanpa gejala hanya perlu melakukan terapi ganda ataupun terapi dengan 3 obat. Terapi dengan 3 obat juga dilakukan pada pasien dengan respon yang kurang baik terhadap terapi ganda selama 3 bulan. Untuk pasien dengan kadar HbA1c diatas 9% dan disertai gejala perlu dilakukan terapi insulin dan kombinasi obat dan penyesuaian kadar insulin yang diberikan berdasarkan respon dari pasien.^{2,60}

Pertimbangan dalam memilih terapi dengan melibatkan berbagai sudut pandang dan bidang perlu dilakukan untuk mencapai tatalaksana

yang optimal dalam menangani DM tipe 2. Prinsip dalam terapi DM tipe 2 adalah mengendalikan kadar gula darah dalam batas normal dengan meminimalkan risiko dari terjadinya komplikasi. Beberapa strategi inti dari terapi yaitu: perubahan gaya hidup, memulai kebiasaan aktivitas fisik atau olahraga dengan ringan namun teratur, dan pola serta pilihan menu makan seimbang yang sesuai dengan kebutuhan dan pilihan.⁶¹ Berbagai *Guideline* yang membahas pola makan pada pasien DM tipe 2 sering berfokus pada buah, sayur, biji-bijian seperti sereal dan protein dengan indeks glikemik yang rendah serta pembatasan dari lemak jenuh dan produk gula olahan.⁶² Kontrol yang teratur dari kadar gula darah, tekanan darah dan *lipid profile*, terutama pada kadar kolesterol menjadi poin penting untuk deteksi dini dari berbagai kelainan dari masing-masing pemeriksaan, yang mana dapat digunakan sebagai acuan dalam pemilihan dari terapi farmakologi dan non-farmakologi yang akan diberikan.^{63,64} Edukasi yang baik kepada pasien, seperti dalam cara pemakaian insulin, akan memperkuat dari pengendalian kondisi pasien. Perawatan intensif mungkin perlu dilakukan karena berbagai komorbiditas yang dapat menyertai DM tipe 2, sebagai contoh: hipertensi dan dislipidemia. Pendekatan yang bersifat pribadi terhadap pasien yang mengikut sertakan preferensi dari pasien, faktor sosial ekonomi, dan pertimbangan budaya dapat meningkatkan kualitas hidup serta efektivitas dari manajemen DM tipe 2.

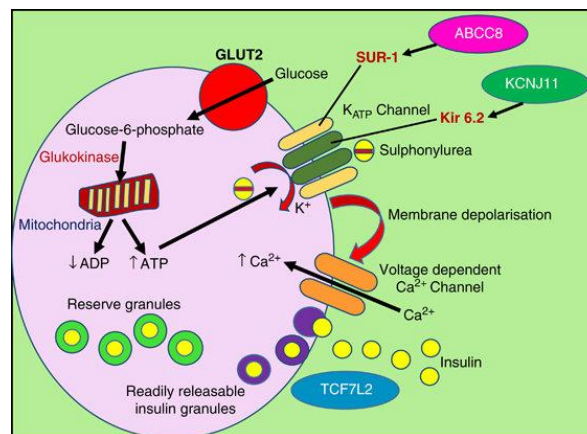
2.3 ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8 (ABCC8)

Gen ABCC8 merupakan bagian dari kelompok gen ABC (ATP *Binding Cassette*) yang mengkodekan *cassette transporters* yang mengikat ATP.⁶⁵ Kelompok gen ABC merupakan gen yang memiliki peran dalam melakukan transportasi dari berbagai molekul, keluar ataupun masuk ke dalam membran sel.⁶⁶



Gambar 2.1 *Chromosome Band* dari Gen ABCC8.⁶⁷

Gen ABCC8 terletak pada kromosom 11p15,1 dan memiliki ekson yang dapat ditranslasikan menjadi 1581 atau 1582 asam amino.⁶⁵ *Pathway* yang terkait dengan gen ini yaitu *Inwardly rectifying K⁺ Channels* (KATP *Channel*) dan integrasi dari metabolisme energi.⁶⁷



Gambar 2.2 Mekanisme sekresi insulin dan Gen ABCC8.⁶⁸ Produk dari gen ABCC8 yang dikenal dengan SUR1 (Sulfonylurea Reseptor 1), merupakan bagian dari pembentuk kompleks saluran KATP.¹⁷ Kompleks ini akan berfungsi sebagai gerbang, dimana saat kadar ATP tinggi, saluran KATP menutup, dan ini menyebabkan depolarisasi membran.⁶⁹ Perubahan pada potensial membran akan memicu *Calcium Channel* untuk terbuka dan menyebabkan Kalsium masuk ke sel β pankreas.⁷⁰ Peningkatan kalsium Intraseluler akan menstimulasi eksositosis dari vesikel yang mengandung insulin, dan menyebabkan insulin masuk ke aliran darah. Dan sebaliknya, ketika kadar gula darah tubuh rendah, kadar ATP yang rendah menyebabkan saluran KATP terbuka. Hal ini menyebabkan hiperpolarisasi dari membran sel yang mencegah kalsium masuk ke dalam sel dan mengurangi sekresi dari insulin.⁷¹ Peran saluran KATP dalam homeostasis glukosa yang penting

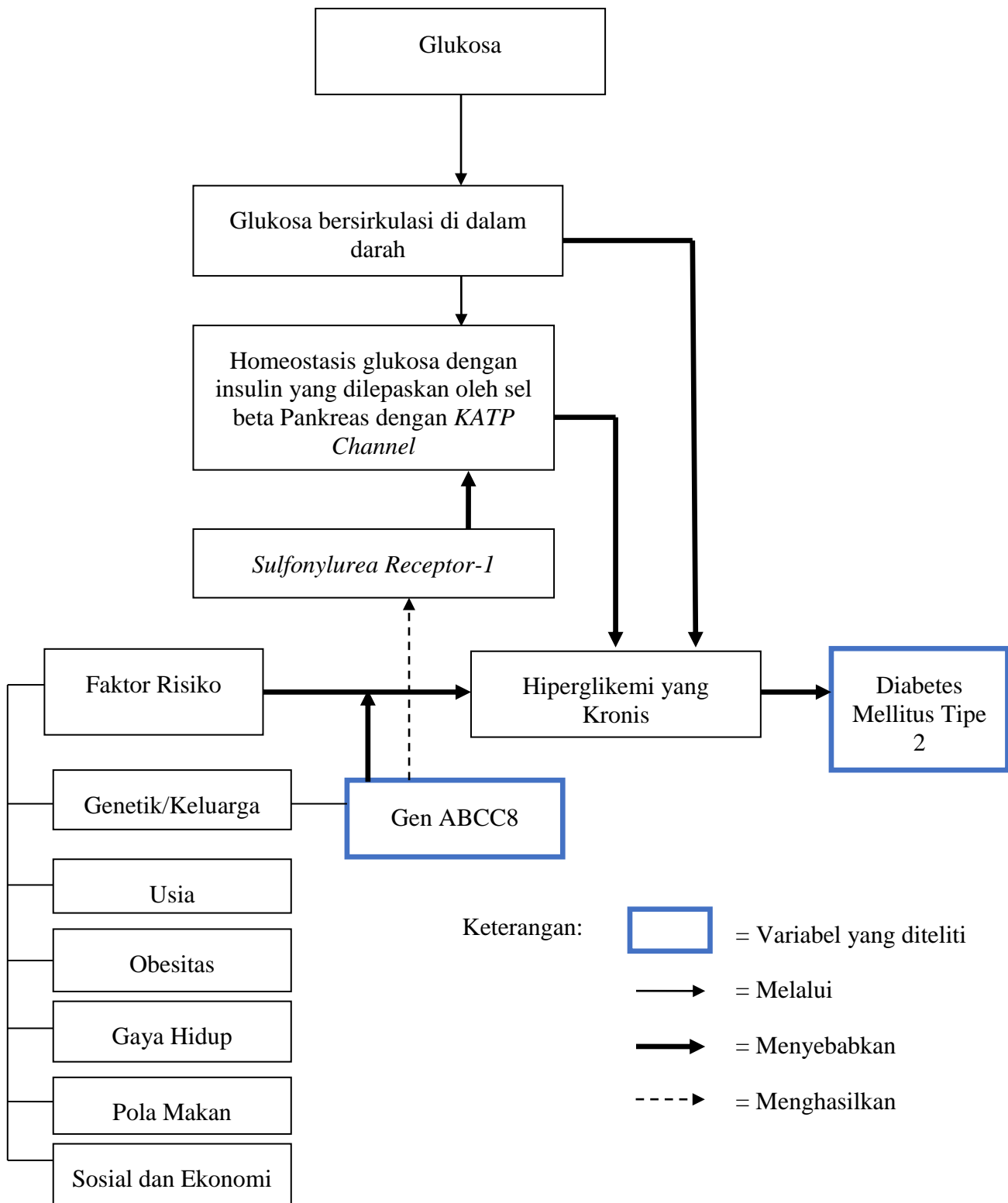
menunjukkan tingginya pengaruh gen ABCC8 dalam terjadinya kelainan metabolisme glukosa pada manusia.

Bila terjadi polimorfisme ataupun mutasi pada gen ABCC8 akan mempengaruhi, bahkan menyebabkan kelainan pada fungsi saluran KATP. Variasi gen ABCC8 yang sering diteliti adalah $3c \rightarrow t$ (rs1799854) dan Thr759Thr (rs1801261). Hasil elektroforesis dari penelitian ini ditemukan Alel T memiliki nilai 248 bp (*base pair*) dan Alel C memiliki nilai 188 bp. Akan tetapi, hasil penelitian dari penelitian ini tidaklah konsisten.¹⁸ Dalam kasus lain, terjadi mutasi yang cenderung menaikkan fungsi dari ABCC8 dan memberi efek pada sekresi insulin yang berlebihan dan menyebabkan hipoglikemi yang berat. Kasus yang berkaitan yaitu *Congenital Hyperinsulinemia* (CHI).⁷² Sebaliknya, bila mutasi bersifat menurunkan fungsi, maka akan menyebabkan penurunan dari sekresi insulin, dan kondisi ini akan bermanifestasi menjadi Diabetes Melitus, dan khususnya pada neonatus atau disebut dengan *Neonatus Diabetes Melitus* (NDM).⁶⁵ Gen ABCC8 juga memiliki peran dalam menyebabkan hipoglikemi hiperinsulinemia pada bayi yang bersifat menetap yang mana merupakan sebuah gangguan pada regulasi sekresi insulin yang disebabkan oleh kelainan autosomal yang bersifat resesif.⁷³ Memahami variasi gen, relevansi klinis dan pengaruhnya terhadap fungsi saluran KATP akan menjadi kunci dalam manajemen klinis dari berbagai kelainan tersebut.

Aspek farmakologi dari perkembangan dan penelitian dari gen ABCC8 memunculkan terapi tertarget. Sebagai contoh, salah satu dari penanganan dari CHI yang disebabkan oleh mutasi dari gen ABCC8 adalah golongan *sulfonylurea*. Obat golongan *sulfonylurea* bekerja dengan berikatan dengan SUR1 dan meningkatkan sekresi dari insulin dengan menutup saluran KATP serta mengatasi kelainan yang disebabkan dari mutasi gen ABCC8.⁷⁴ Selain itu, terdapat sebuah kemungkinan variasi dari respon penggunaan obat golongan *sulfonylurea*

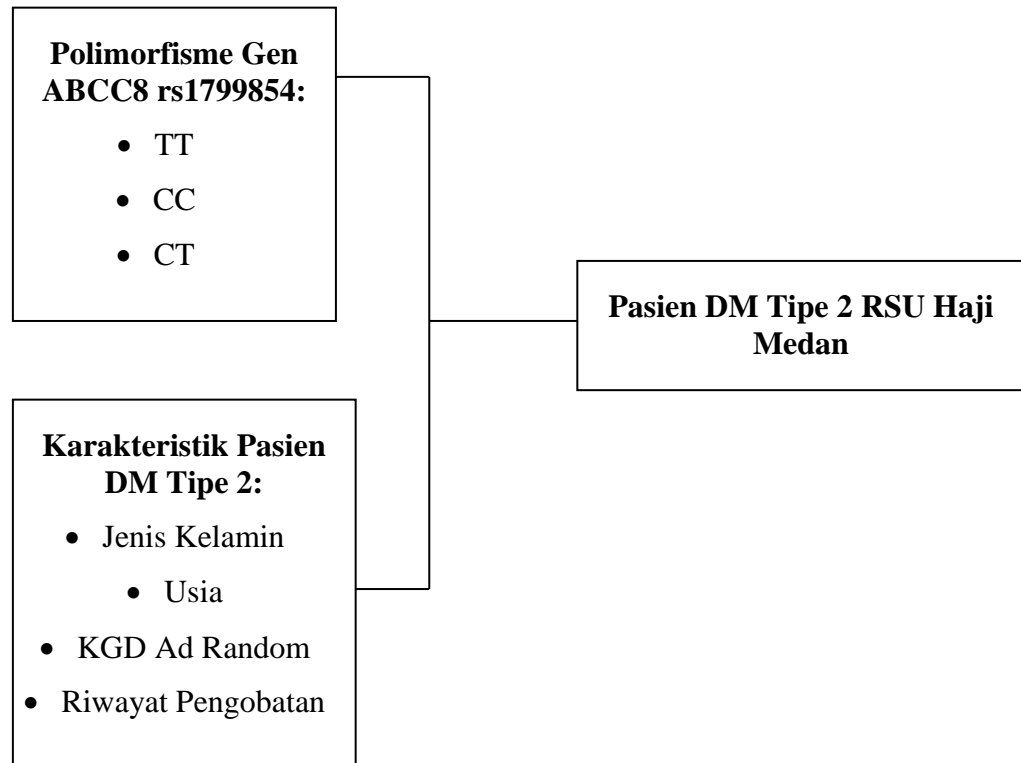
bila terjadi polimorfisme dari gen ABCC8. Variasi hasil dari efek pengobatan dengan *sulfonylurea* bisa disebabkan oleh perubahan pada proses perikatan dari obat pada SUR1 ataupun fungsi dari saluran KATP yang telah terganggu.¹⁵ Penelitian secara “*Pharmacogenetic*” dapat menangani masalah ini dan mampu memberikan pilihan terapi yang lebih efektif.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Pengukuran
Gen ABCC8 rs1799854	Gen ATP Binding Cassette Sub Family C Member 8 yang terletak pada kromosom 11p15,1 dan memiliki peran dalam homeostasis glukosa yang diambil dari darah	<i>Polymerase Chain Reaction</i> dan Elektroforesis	Nominal	1. TT: 248 bp 2. CC: 188 bp 3. CT: 188 & 248 bp
Jenis Kelamin Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan	Jenis kelamin dari pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan	Observasi	Nominal	1. Laki-laki 2. Perempuan
Usia Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan	Usia dari pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan yang didapatkan melalui wawancara	Wawancara	Ordinal	Rentang usia dihitung melalui rumus Strogers, dan terbagi atas: 1. 40-43 tahun 2. 44-47 tahun 3. 48-51 tahun 4. 52-55 tahun

				5. 56-60 tahun
KGD Ad Random Pasien DM Tipe 2 RSU Haji Medan	Kadar Gula Darah yang diperiksa langsung tanpa memperhatikan waktu makan terakhir	<i>Glucometer Autocheck</i>	Nominal	1. Tidak terkontrol jika KGD ad Random ≥ 200 mg/dL Terkontrol jika KGD ad Random < 200 mg/dL
Riwayat Penggunaan Obat Pasien DM Tipe 2 RSU Haji Medan	Riwayat penggunaan obat dari pasien DM Tipe 2 di RSU Haji Medan yang didapatkan melalui wawancara	Wawancara	Nominal	1. Biguanide 2. Sulfonylurea 3. Kombinasi 4. Insulin 5. Tidak mengonsumsi obat

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian Deskriptif Observasional untuk melihat gambaran polimorfisme gen ABCC8 pada pasien DM tipe 2.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

No	Jenis Kegiatan	Bulan (2024)				
		Agustus	September	Oktober	November	Desember
1	Pembuatan Proposal					

2	Sidang Proposal					
3	Pengurusan etik penelitian, persiapan sampel penelitian, Penelitian					
4	Penyusunan data dan hasil Penelitian					
5	Analisis data					
6	Pembuatan laporan hasil Penelitian					

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi dari penelitian ini adalah pasien DM Tipe 2 rawat jalan Poli Endokrin di RSUD Haji Medan.

3.4.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah darah yang diambil dari pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang datang untuk kontrol ke Poli Endokrin yang memenuhi Kriteria Inklusi.

A. Kriteria Inklusi

1. Pasien yang terdiagnosis DM tipe 2.
2. Usia pasien ≥ 40 dan < 60 tahun.
3. Pasien yang bersedia diambil darahnya dan telah menandatangani *Informed Consent* dengan materai.

B. Kriteria Eksklusi

1. Pasien DM tipe 1 usia tua dan *Maturity Onset Diabetes In The Young* (MODY).
2. Memiliki penyakit komorbid, seperti gagal ginjal, gagal jantung, dan pemakaian obat kemoterapi.

3.4.3 Besar Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan *Purposive Sampling*. Besar sampel dihitung menggunakan aplikasi *Gpower* dengan perhitungan sebagai berikut:

α error probability: 5%

Effect Size : 0,3

Power : 95%

Constant Proportion : 0,5

Hasil yang didapatkan adalah 28 sampel

3.5 Teknik Pengumpulan Data

3.5.1 Alat dan Bahan

a. Alat

1. *Centrifuge*
2. *Thermocycler*
3. Elektroforesis
4. Water Bath
5. *Micropipette*
6. Erlenmeyer
7. *Automatic Hot Stirrer*
8. *PCR Tube*
9. Tabung *Microcentrifuge* 1,5 ml

b. Bahan

1. Wizard Genomic DNA Extraction Kit
2. Gotaq Mastermix M7122
3. Isopropanol, disimpan pada suhu ruangan
4. Etanol 70%, disimpan pada suhu ruangan
5. Spuit 2 cc
6. Alcohol Swab
7. Tabung EDTA (*Ethylene Diaminete Traacetic acid*) Vaculab 3 mL
8. Agarose
9. Buffer TAE 1x
10. *Gel Red Solution*

3.5.2 Pengumpulan Sampel

1. Siapkan alat dan bahan yang diperlukan
2. Lakukan *Informed Consent* serta Wawancara kepada sampel
3. Telah menentukan vena dimana darah diambil

4. Dengan menggunakan torniket, lakukan pembendungan agar pembuluh darah dari vena lebih menonjol dan melebar agar lokasi pengambilan darah menjadi jelas
5. Lakukan tindakan aseptis pada daerah pengambilan darah dengan swab alkohol secara sentrifugal
6. Masukkan spuit 3 cc dan lakukan pengambilan darah sebanyak 2 cc dari masing -masing sampel
7. Masukkan ke dalam tabung yang telah berisi EDTA, lalu goyang perlahan agar homogen.

3.5.3 Isolasi DNA

Tahapan pelaksanaan Isolasi DNA mengikuti langsung protokol dari *Wizard Genomic Extraction Kit*, yaitu:⁷⁵

1. Masukkan 900 μ l *Cell Lysis Solution* ke tabung *Microcentrifuge* 1,5 ml yang steril.
2. Dengan perlahan, goyangkan tabung yang berisi darah sampai homogen, kemudian pindahkan darah ke tabung yang sebelumnya yang sudah diisi *Cell Lysis Solution*. Balikkan tabung 5-6 kali supaya tercampur.
3. Campuran diinkubasi pada suhu ruangan selama 10 menit agar lisis dari sel darah merah terjadi. Sentrifugasi pada kecepatan 13.000-16.000 x g selama 20 detik pada suhu ruangan.
4. Buang sebanyak mungkin supernatant tanpa mengganggu pelet putih yang tampak pada tabung. Diperkirakan 10-20 μ l dari cairan yang tersisa tetap ada dalam tabung 1,5 ml.
5. Resuspensi kembali sel darah putih dengan melakukan vortex pada tabung dengan waktu sekitar 10-15 detik.
6. Tambahkan 300 μ l *Nuclei Lysis Solution* ke tabung dengan sel yang telah ter-resuspensi. Pipet larutan sebanyak 5-6 kali untuk

melisiskan sel darah putih. Larutan telah tampak kental.

7. **Opsional:** Tambahkan larutan RNase sebanyak 1,5 μl ke campuran dan campurkan dengan membalikkan tabung sebanyak 2-5 kali. Inkubasi campuran pada suhu 37°C selama 15 menit, kemudian sesuaikan suhunya kembali pada suhu ruangan.
8. Kemudian, Tambahkan larutan Presipitasi Protein sebanyak 100 μl ke dalam larutan yang telah dilisiskan, kemudian vortex selama 10-20 detik. Setelah vortex, telah tampak gumpalan-gumpalan kecil dari protein.
9. Sentrifugasi pada 13.000-16.000 x g selama 3 menit pada suhu ruangan.
10. Pindahkan supernatant ke tabung *microcentrifuge* yang bersih dan mengandung 300 μl isopropanol dalam suhu ruangan.
11. Dengan perlahan, campur larutan dengan membalikkannya sampai tampak struktur seperti benang, yang mana merupakan DNA.
12. Sentrifugasi pada kecepatan 13.000-16.000 x g selama 1 menit pada suhu ruangan. DNA telah tampak sebagai suatu pelet putih.
13. Tuang supernatan, dan tambahkan 300 μl dari etanol 70% ke DNA. Dengan perlahan bolak-balikkan tabung agar pelet DNA terletak pada bagian samping dari tabung. Sentrifugasi kembali seperti pada langkah 12.
14. Aspirasi etanol dengan hati-hati dengan menggunakan pipet pastur atau *micropipette*. Pada tahapan ini, pelet DNA mudah berpindah dan ketelitian sangat diperlukan untuk menghindari aspirasi dari pelet ke dalam pipet. Balikkan tabung dan bersihkan dengan kertas hisap dan *air-dry* pelet DNA selama 10-15 menit.
15. Tambahkan larutan DNA *Rehydration* sebanyak 100 μl ke tabung dan DNA di rehidrasi dengan inkubasi pada suhu 65°C selama 1

jam. Secara berkala, ketuk dengan perlahan tabung untuk mencampurkannya. Sebagai alternatif, DNA dapat di-rehidrasi dengan inkubasi pada suhu ruangan atau 4°C dalam satu malam.

16. Simpan DNA pada suhu 2-8°C.

3.5.4 Primer

Primer yang telah digunakan dalam penelitian ini yaitu: forward, 5'-GAG CCA GAG GAG GAT GTT GA-3', reverse 5'-GGC TAG AAG GAG CGA GGA CT-3'.¹⁸

3.5.5 Polymerase Chain Reaction (PCR)

Metode PCR telah dilaksanakan dengan mengikuti protokol *Gotaq Green Mastermix* dan menggunakan 1 volume 25 µl campuran reaksi PCR yang mengandung:⁷⁶

Tabel 3.3 Komponen dalam 1 Tabung reaksi PCR

Komponen	1 reaksi(µl)
Go Taq Green Master Mix	12,5
Primer upstream	1
Primer downstream	1
Nucleus Free water	5,5
DNA template	5
Total Volume pada 1 tabung Reaksi	25

Setelah tabung tersebut diisi, setiap tabung dimasukkan ke dalam *Thermal Cycler* dengan siklus sebagai berikut:

Tabel 3.4 Siklus Operasional PCR

Proses	Suhu	Durasi	Siklus
Denaturasi Awal	95°C	5 Menit	1
Denaturasi	95°C	30 Detik	34
Annealing	59°C	30 Detik	34
Ekstensi	72°C	30 Detik	34
Ekstensi Akhir	72°C	9 Menit	1
Hold	4°C	-	-

3.5.6 Elektroforesis

a. Pembuatan Gel Elektroforesis⁷⁷

1. Cetakan (*Casting Tray*) disiapkan dengan memasang sepasang *comb* (sisir) pada pertengahan dan ujung dari cetakan.
2. Ke dalam erlenmeyer 250 ml, masukkan 2g agarose dengan penambahan 100 ml larutan *buffer Tris-Asetate-EDTA* (TAE).
3. Erlenmeyer ditutup dengan *aluminium foil* dengan menyisakan sedikit celah untuk mencegah terjadinya penguapan.
4. Panaskan sampai mendidih dan aduk hingga larutan tampak jernih.
5. Dinginkan pada suhu ruang dan tambahkan 2,8µL *Gel Red Solution*.
6. Tuangkan ke dalam cetakan.

b. Tahapan Pengerjaan Elektroforesis⁷⁷

1. Lepaskan *comb* bila gel sudah beku dengan hati-hati.
2. Sediaan gel dimasukkan ke dalam tank elektroforesis yang telah diisi dengan larutan buffer TAE. Bila perlu, tambahkan larutan buffer

TAE sampai sediaan gel terbenam.

3. Sediakan *Parafilm Plastic* dan teteskan 2 μ L *loading dye* di atasnya sebanyak 2 tetes. Pipet larutan marker sebanyak 5 μ L di atas tetesan sebelumnya dan homogenkan dengan tip dari *micropipette* yang masih menempel dan pipet berulang-ulang.
4. Hisap 7 μ L dari sampel DNA dengan menggunakan *micropipette* dan masukkan ke dalam *well* atau sumur pada elektroforesis. Pastikan ujung dari *micropipette* masuk sedikit pada lubang *well* elektroforesis.
5. Masukkan DNA *ladder* pada *well* paling kiri diikuti dengan sampel pada *well* berikutnya sampai selesai.
6. Mesin elektroforesis dihidupkan dengan durasi 45 menit dengan tegangan 100 V 150 mA. Sampel DNA yang bermuatan negatif telah bergerak ke katode.
7. Matikan mesin elektroforesis.
8. Keluarkan gel dan pindahkan ke *tray* yang telah disediakan. Untuk membaca hasil lebih jelas lagi, pindah ke *UV Reader*.

3.6 Pengolahan dan Analisa Data

3.6.1 Pengolahan Data

a. Pemeriksaan Data (*Editing*)

Pemeriksaan Data (*Editing*) dilaksanakan dengan tujuan agar data yang telah dikumpulkan sudah lengkap, tepat dan akurat untuk menghindari kesalahan data.

b. Pemberian Kode (*Coding*)

Pemberian Kode (*Coding*) pada data dilaksanakan setelah *Editing*. Peneliti telah memberikan kode pada data sebelum dimasukkan ke komputer secara manual.

c. Memasukkan Data (*Entry*)

Data yang telah diberi kode kemudian dimasukkan ke dalam komputer untuk diolah nantinya.

d. Pembersihan Data (*Cleaning*)

Pemeriksaan kembali data agar kesalahan ketika memasukkan data terhindari.

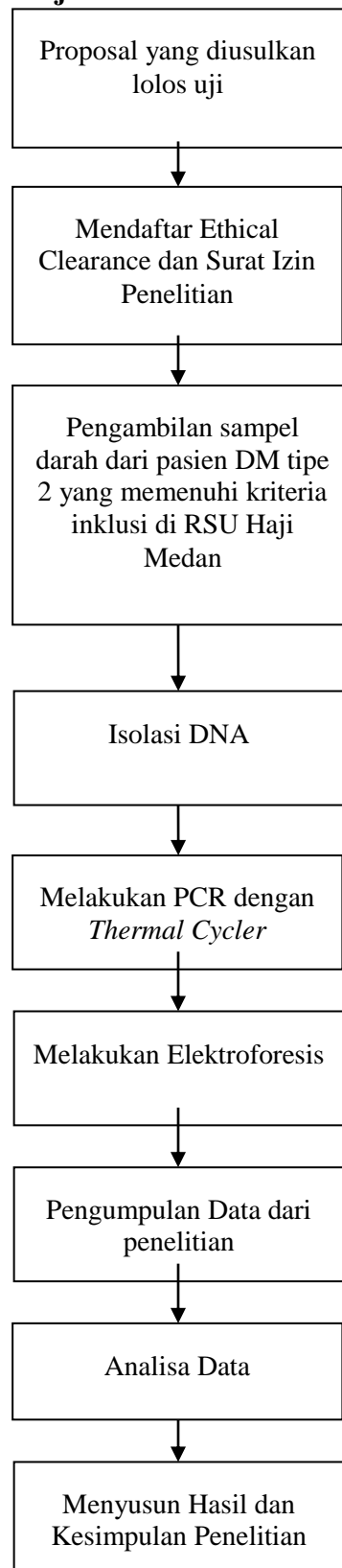
e. Menyimpan Data (*Saving*)

Kemajuan dan hasil dari data yang telah diolah disimpan untuk dianalisis.

3.6.2 Analisis Data

Data yang didapatkan dari penelitian ini telah dianalisis secara univariat dengan tujuan untuk mendapatkan distribusi dari setiap variabel penelitian. Beberapa variabel yang telah dianalisis antara lain: usia, jenis kelamin, riwayat penggunaan obat, kadar gula darah ad random, dan jenis polimorfisme gen ABCC8 yang didapatkan. Analisa univariat dilakukan untuk mengetahui distribusi frekuensi variabel dan akan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi beserta deskripsinya

3.7 Kerangka Kerja



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan setelah persetujuan dari Komite Etik dengan nomor 1374/KEPK/FKUMSU/2024. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross-sectional* tentang hubungan antara polimorfisme Gen ABCC8 rs1799854 terhadap pasien DM tipe 2 yang sedang rawat jalan di RSUD Haji Medan. Penelitian mulai dilaksanakan pada bulan September sampai Desember tahun 2024 dengan total sampel sebanyak 35 pasien DM tipe 2.

4.1.1 Karakteristik Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan

Tabel 4.1 Jenis Kelamin Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan

Jenis Kelamin	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Laki-laki	13	37,14%
Perempuan	22	62,86%
Total	35	100%

Berdasarkan tabel 4.1 didapatkan bahwa penderita DM tipe 2 di RSUD Haji Medan dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 22 orang (62,86%), lebih banyak daripada pasien laki-laki yang berjumlah 13 orang (37,14%).

Tabel 4.2 Usia Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan

Usia	Frekuensi (n)	Persentase (%)
40-43	2	5,71%
44-47	2	5,71%
48-51	3	8,57%
52-55	11	31%
56-60	17	48,57%
Total	35	100%

Berdasarkan Tabel 4.2 didapatkan bahwa pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan dengan rentang usia 56-60 tahun memiliki jumlah paling banyak, yaitu 17

orang (48,57%) dan jumlah pasien dengan rentang usia 40-43 dan 44-47 merupakan paling sedikit, yaitu sebanyak 2 orang (5,71 %) pada kedua rentang usia.

4.1.2 Kadar Gula Darah (KGD) Ad Random Pasien DM Tipe 2 RSU Haji Medan

Tabel 4.3 KGD Ad Random Pasien DM Tipe 2 RSU Haji Medan

KGD Ad Random	Frekuensi (n)	Persentase
KGD Terkontrol (<200 mg/dL)	23	65,71%
KGD Tidak Terkontrol (>200 mg/dL)	12	34,29%
Total	35	100%

Berdasarkan Tabel 4.3 didapatkan bahwa pasien DM Tipe 2 di RSU Haji Medan lebih banyak memiliki KGD Ad Random yang terkontrol sebanyak 23 orang (65,71%) dibandingkan dengan KGD Ad Random yang tidak terkontrol sebanyak 12 orang (34,29%).

4.1.3 Riwayat Penggunaan Obat Anti Diabetes (OAD) Pasien DM Tipe 2 RSU Haji Medan

Tabel 4.4 Riwayat Penggunaan OAD Pasien DM Tipe 2 RSU Haji Medan

Golongan Obat	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Biguanide	9	25,71%
Sulfonylurea	1	2,85%
Kombinasi	7	20,00%
Insulin	16	45,71%
Tidak Mengonsumsi Obat Anti Diabetes	2	5,71%
Total	35	100%

Berdasarkan Tabel 4.4, didapatkan bahwa pasien DM Tipe 2 di RSU Haji Medan paling banyak menggunakan insulin berjumlah 16 orang (45,71%). Golongan obat yang paling sedikit digunakan adalah golongan sulfonylurea sebanyak 1 orang (2,85%).

4.1.4 Gambaran Polimorfisme Gen ABCC8 rs1799854 Pada Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan

Tabel 4.5 Gambaran Polimorfisme Gen ABCC8 Pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan

	SNP	Frekuensi (n)	Persentase (%)
ABCC8 rs1799854	TT	31	88,57%
	CC	2	6%
	CT	2	6%
Total		35	100%

Berdasarkan Tabel 4.5, didapatkan Polimorfisme Gen ABCC8 rs1799854 pada pasien DM tipe 2 di RSUD Haji Medan paling banyak adalah genotipe T Homozigot (TT) sebanyak 31 orang (88,57%). Polimorfisme paling sedikit adalah genotipe C Homozigot (CC) sebanyak 2 dan genotipe CT dengan jumlah yang sama yaitu sebanyak 2 orang (6%).

4.1.5 Gambaran Polimorfisme Gen ABCC8 rs1799854 Terhadap Pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan

Tabel 4.6 Hubungan Polimorfisme Gen ABCC8 rs1799854 Terhadap Pasien DM Tipe 2

Polimorfisme ABCC8 rs1799854	KGD Ad Random Pasien DM Tipe 2		Total
	Terkontrol	Tidak Terkontrol	
TT	19 (61,3%)	12 (38,7%)	31 (100%)
CC	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
CT	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)

Berdasarkan Tabel 4.6 didapatkan bahwa pasien dengan polimorfisme gen ABCC8 rs1799854 jenis TT paling banyak memiliki KGD yang terkontrol yang berjumlah 19 orang (61,3%). Pasien dengan polimorfisme jenis CC hanya memiliki KGD yang terkontrol sebanyak 2 orang (100%). Pasien dengan polimorfisme gen jenis CT hanya memiliki KGD yang

terkontrol sebanyak 2 orang (100%).

4.1.6 Gambaran Riwayat Penggunaan Obat Terhadap KGD Ad Random pada Pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan

Tabel 4.7 Gambaran Riwayat Penggunaan Obat Terhadap KGD Ad Random pada Pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan

Riwayat Penggunaan Obat	KGD Ad Random Pasien DM Tipe 2		Total
	Terkontrol	Tidak Terkontrol	
Biguanide	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9 (100%)
Sulfonylurea	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Kombinasi	2 (33,3%)	4 (66,6%)	6 (100%)
Insulin	14 (82,4%)	3 (17,6%)	17 (100%)
Tidak Mengonsumsi Obat	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)

Berdasarkan tabel 4.7, didapatkan Pasien DM Tipe 2 dengan Riwayat penggunaan biguanide paling banyak memiliki KGD Ad Random terkontrol sebanyak 5 orang (55,6%). Pasien dengan riwayat penggunaan obat sulfonylurea memiliki KGD Ad Random yang terkontrol sebanyak 1 orang (100%). Pasien dengan terapi kombinasi paling banyak memiliki KGD Ad Random yang tidak terkontrol sebanyak 4 orang (66,6%). Pasien dengan terapi insulin paling banyak memiliki KGD Ad Random yang terkontrol sebanyak 14 orang (82,4%). Pasien yang tidak mengonsumsi obat memiliki KGD Ad Random yang terkontrol dan tidak terkontrol masing-masing sebanyak 1 orang (50%).

4.2 Pembahasan

Berdasarkan hasil yang telah didapatkan, jenis Kelamin pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan ditemukan pasien Perempuan (62,86%) lebih banyak dibandingkan dengan pria (37,14%). Hasil ini didukung dengan penelitian lainnya yang meneliti tentang berbagai faktor risiko yang terdapat pada pasien DM Tipe 2 dengan hasil yang menunjukkan bahwa perempuan lebih banyak menderita DM Tipe 2.⁷⁸ Beberapa hal yang dapat menyebabkannya yaitu perubahan hormonal ketika menopause yang menyebabkan penurunan kadar estrogen dan menaikkan risiko terjadinya DM Tipe 2. Selain itu, distribusi lemak tubuh lebih banyak pada area abdominal pada saat menopause.⁷⁹ Akan tetapi, data RISKESDAS Sumatera Utara menunjukkan hal sebaliknya, dimana lebih banyak penderita DM Tipe 2 dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan.³⁵ Dapat dikatakan bahwa jenis kelamin bukanlah penentu utama penyebab DM Tipe 2, namun dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti kebiasaan, gaya hidup, daerah, budaya dan lainnya.

Usia pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan, didapatkan rentang 56-60 tahun merupakan golongan usia paling banyak dengan jumlah 17 orang (48,57%). Hal ini dapat terjadi dikarenakan hiperglikemia yang sudah berlangsung lama sehingga proses degeneratif pada sel beta pankreas dan resistensi insulin yang sudah berat.⁸⁰ Selain itu, penurunan aktivitas pada lansia dapat menjadi faktor risiko tambahan.⁸¹ Kedua hal ini mempercepat kejadian DM tipe 2 pada populasi lansia dengan drastis.

Berdasarkan data KGD Ad Random, didapatkan Pasien DM tipe 2 RSUD Haji Medan memiliki KGD ad random yang terkontrol yaitu berjumlah 23 orang (65,71%). Beberapa hal yang dapat mempengaruhi KGD berupa kuantitas dari asupan karbohidrat serta nilai *glycemic index* dari pilihan menu makan tiap individu.⁸² Aktivitas fisik yang cukup membantu dalam utilisasi energi di dalam tubuh dan menurunkan gula yang ada di dalam darah yang mana bila dilakukan dengan rutin dapat mencegah seseorang terkena DM Tipe 2.⁸³ Resistensi ataupun penurunan produksi insulin tentu akan menyebabkan tingginya KGD pada pasien

DM tipe 2.⁵¹ Namun dengan intervensi yang tepat, KGD terkontrol pada pasien DM Tipe 2 dapat dicapai dengan faktor berupa pilihan terapi dan tingkat kepatuhan pasien terhadap terapinya.⁸⁴

Data polimorfisme dari gen ABCC8 rs1798854 pada Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan didapatkan Genotipe TT paling banyak, yaitu sebanyak 30 orang (85,71%). Temuan ini didukung dengan sebuah penelitian tentang Identifikasi ABCC8 *SNP* rs1799854 dan Kadar Gula Darah pada Pasien DM Tipe 2 yang dilaksanakan di Solo dimana genotipe TT merupakan genotipe yang paling banyak ditemukan.⁸⁵ Penelitian lainnya yang telah dilakukan Azimi M *et al.* mendapatkan hasil yang berbeda, dimana alel heterozigot yang lebih banyak ditemukan pada populasi Pasien DM Tipe 2 di Iran.¹⁶

Data Riwayat Penggunaan Obat menunjukkan obat yang paling banyak digunakan adalah golongan Insulin yang digunakan oleh 16 orang (45,71%). Insulin digunakan sebagai terapi pilihan dapat disebabkan oleh beberapa hal, salah satunya adalah *onset of action* yang lebih cepat bila dibandingkan dengan obat anti Diabetes Oral.⁸⁶ Insulin juga dapat diberikan dalam bentuk dosis yang disesuaikan dengan kebutuhan tiap pasien, sehingga dapat memberikan manfaat yang lebih dan meningkatkan kualitas hidup pasien.⁸⁷ Bila dikaitkan dengan usia pasien yang dominan lansia, penggunaan insulin dapat menyederhanakan terapi DM dengan mengurangi jumlah obat, terutama obat anti diabetes dalam bentuk oral.⁸⁸

Pada penelitian ini didapatkan gambaran jenis polimorfisme TT terhadap KGD pasien DM Tipe 2 paling banyak adalah KGD terkontrol dengan jumlah 19 orang (61,3%). Jenis polimorfisme CC dan CT hanya ditemukan pasien dengan KGD yang terkontrol, masing-masing sebanyak 2 orang. Polimorfisme dari gen ABCC8 akan memberi dampak pada fungsi KATP Channel yang memiliki peran penting dalam homeostasis glukosa.⁶⁸ Akan tetapi, penelitian yang dilakukan oleh Venkatesan R. menyimpulkan bahwa dua Polimorfisme Gen ABCC8, yaitu rs1799854 dan rs1801261 tidak memiliki hubungan pada penderita DM Tipe 2 dengan populasi penduduk India bagian Selatan dengan temuan polimorfisme T

homozigot yang sedikit.¹⁸ Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Estela A *et al.* menemukan kaitan antara Polimorfisme ABCC8 rs1799854 dengan DM Tipe 2 pada populasi warga negara Brazil, uji *Cohort* dilakukan dengan hasil yang menunjukkan bahwa sampel dengan polimorfisme alel T cenderung lebih mungkin untuk terkena DM dengan progresifitas komplikasi yang lebih cepat. Namun, untuk mekanisme spesifik dari peristiwa tersebut belum diketahui.⁸⁹ Sebuah penelitian yang dilakukan di Turki menemukan bahwa terdapat kemungkinan adanya sifat protektif pada jenis polimorfisme TT dan alel Terhadap retinopati diabetik yang mana merupakan salah satu dari berbagai komplikasi DM Tipe 2.⁹⁰ Hasil dari penelitian yang dilaksanakan di Solo menunjukkan adanya kemungkinan terjadinya perubahan homeostasis glukosa di darah yang disebabkan oleh Polimorfisme gen ABCC8 rs1799854, namun untuk pengaruh maupun hubungan spesifik dari tiap alel masih belum rinci.⁸⁵ Dampak masing-masing alel dari polimorfisme gen ABCC8 rs1779854 terhadap KGD masih belum pasti dan dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait topik ini.

Gambaran riwayat penggunaan obat terhadap KGD Ad Random Pasien DM Tipe 2 di RSUD Haji Medan menunjukkan pasien yang mengonsumsi biguanide paling banyak memiliki KGD Ad Random yang terkontrol sebanyak 5 orang (55,6%). Biguanide memiliki efek yang bekerja pada 3 titik dari metabolisme glukosa, yaitu menurunkan *hepatic* yang diperoleh dari glukoneogenesis dan glikogenolisis, menurunkan peningkatan glukosa dari otot dan meningkatkan lipolisis.⁹¹ Didapatkan pasien dengan riwayat penggunaan obat sulfonilurea hanya 1 orang dengan KGD Ad Random yang terkontrol (100%). Bila dibandingkan dengan jumlah pasien yang menggunakan biguanide yang mana juga merupakan OAD dalam bentuk oral, pasien yang menggunakan sulfonilurea lebih sedikit. Hal ini dapat disebabkan penggunaan biguanide dapat memberikan efek penurunan berat badan dan jarang menyebabkan hipoglikemia dimana sebaliknya, penggunaan sulfonilurea dapat menyebabkan kenaikan berat badan beserta hipoglikemia.^{92,93} Untuk pasien dengan riwayat pengobatan menggunakan terapi kombinasi paling banyak dengan KGD Ad Random yang tidak terkontrol sebanyak 4 orang (66,6%). Sebaliknya, beberapa penelitian menunjukkan

penggunaan kombinasi dari beberapa obat memberikan efek yang baik pada pengendalian HbA1c, KGD pasca makan dan KGD puasa pada pasien DM Tipe 2. Akan tetapi, hal ini disertai dengan beberapa penyulit dalam pelaksanaan terapi ini berupa peningkatan kemungkinan dari terjadinya berbagai efek samping.^{94,95,96} Pemilihan obat dari terapi kombinasi juga harus disesuaikan dengan kebutuhan pasien, seperti efek samping yang perlu diperhatikan, kecocokan obat dan preferensi pasien.⁹⁷ Pasien dengan riwayat penggunaan obat berupa terapi insulin kebanyakan memiliki KGD Ad Random yang terkontrol berjumlah 14 orang (82,4%). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa terapi insulin bersifat efektif dalam menangani DM Tipe 2, terutama bila dikombinasikan dengan OAD lainnya. Keefektifan terapi ini tampak melalui penurunan KGD pasca makan, dan akan memperlambat berbagai komplikasi DM Tipe 2, terutama komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular.^{98,99} Selain itu, terapi insulin yang intensif dalam waktu singkat pada kasus DM Tipe 2 yang baru dapat menginduksi *glycemic remission*, yaitu suatu kondisi dimana pasien memiliki KGD yang terkontrol tanpa menggunakan obat, yang mana hal ini dapat meningkatkan fungsi sel beta pankreas dan menurunkan resistensi insulin.^{100,101} Kemudian, didapatkan pasien yang tidak mengonsumsi obat dengan KGD Ad Random terkontrol dan tidak terkontrol masing-masing sebanyak 1 orang (50%). Sebuah penelitian menemukan bahwa pasien dengan yang mengonsumsi OAD memiliki KGD yang mirip dengan mereka yang berhenti mengonsumsi OAD. Kedua kelompok dari penelitian tersebut juga mencapai target KGD normal. Walau penelitian ini secara tidak langsung menunjukkan bahwa KGD normal dapat dicapai tanpa pengobatan, penelitian lebih lanjut juga perlu dilakukan.¹⁰² Bila dikaitkan dengan gen ABCC8, maka golongan obat yang berhubungan dengan gen ini adalah golongan sulfonilurea dimana obat ini akan bekerja pada *SUR-1* yang merupakan produk gen ABCC8 dan merupakan penyusun *KATP Channel*, yaitu Channel yang akan menyeimbangkan pengeluaran dan ditahannya insulin melalui tinggi rendahnya KGD.^{56,68} Namun penelitian sebelumnya menunjukkan tidak adanya hubungan antara Polimorfisme Gen ABCC8 terhadap respon terapi Sulfonilurea yang dilakukan di Iran.¹⁶

4.3 Keterbatasan Penelitian

Dalam melaksanakan penelitian, untuk mencari referensi spesifik dari variasi genetik ini dengan kondisi-kondisi terkait masih terbatas, sehingga peneliti kesulitan dalam mencari rujukan. Terdapat kesulitan dalam pengambilan sampel karena sampel berupa darah, sehingga beberapa pasien tidak bersedia. Pada penelitian ini, sample yang digunakan masih belum mencakup kriteria spesifik misalkan ras, etnik maupun populasi tertentu. Penelitian ini juga menggunakan sumber DNA dari darah, sehingga dalam pengumpulan sampel terkesan sulit dan diperlukan ketelitian tinggi dalam pengerjaannya.

BAB 5

KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, maka didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Pasien DM Tipe 2 dengan Jenis Polimorfisme TT berjumlah 31 orang.
2. Pasien DM Tipe 2 dengan Jenis Polimorfisme CC berjumlah 2 orang.
3. Pasien DM Tipe 2 dengan Jenis Polimorfisme CT berjumlah 2 orang.
4. Berdasarkan Polimorfisme Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan didapatkan Genotipe terbanyak adalah jenis TT.
5. Berdasarkan Jenis Kelamin Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan, didapatkan jumlah terbanyak adalah perempuan.
6. Berdasarkan Usia Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan, didapatkan rentang usia terbanyak adalah pasien dengan rentang usia adalah 56-60 tahun.
7. Berdasarkan Pemeriksaan KGD Ad Random Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan didapatkan yang terbanyak adalah KGD yang terkontrol.
8. Berdasarkan Riwayat Penggunaan Obat Pasien DM Tipe 2 RSUD Haji Medan yang terbanyak adalah Insulin.

5.2 Saran

1. Diharapkan jumlah responden atau sampel lebih banyak untuk penelitian-penelitian selanjutnya.
2. Penelitian berikutnya bisa dilakukan dalam cakupan wilayah yang lebih luas.
3. Berbagai karakteristik lainnya dapat ditambahkan dan dikembangkan dari penelitian ini.

4. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap gen ini dengan sampel yang lebih homogen, seperti pada suku ataupun etnis tertentu.
5. Dapat dilakukan penelitian lanjut tentang gen ini terhadap riwayat pengobatan yang homogen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(Suppl 1):S1-S7. doi:10.1055/a-1018-9078
2. Soelistijo S. *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia 2021.*; 2021. www.ginasthma.org.
3. Egan AM, Dinneen SF. What is diabetes? *Med (United Kingdom)*. 2019;47(1):1-4. doi:10.1016/j.mpmed.2018.10.002
4. World Health Organization. *Classification of Diabetes Mellitus.*; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf>
5. World Health Organization. Diabetes. 10 November. Published 2021. Accessed June 23, 2024. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
6. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Published 2021. Accessed June 24, 2024. <https://diabetesatlas.org/>
7. Oktora SI, Butar DB, Info A. Determinants of Diabetes Mellitus Prevalence in Indonesia. 2022;18(2):266-273.
8. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications : a review of current evidence. Published online 2019:3-16.
9. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes : An overview. Published online 2021. doi:10.4103/ajm.ajm
10. Asiimwe D, Mauti GO, Kiconco R. Prevalence and Risk Factors Associated with Type 2 Diabetes in Elderly Patients Aged 45-80 Years at Kanungu District. *J Diabetes Res*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/5152146
11. Alhujaily M, Jeelani M, Marakala V, Alharthi MH, Shahrani AMAL. Potential impact of GCK , MIR-196A-2 and MIR-423 gene abnormalities

- on the development and progression of type 2 diabetes mellitus in Asir and Tabuk regions of Saudi Arabia. 2022;2:1-14. doi:10.3892/mmr.2022.12675
12. Li L, Jiang B, Sun L. HNF1A : From Monogenic Diabetes to Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus. 2022;13(March):1-15. doi:10.3389/fendo.2022.829565
 13. Chapla A, Johnson J, Korula S, et al. WFS1 Gene – associated Diabetes Phenotypes and Identification of a Founder Mutation in Southern India. 2022;(November 2023).
 14. Jean-Pierre Riveline et al. Clinical and Metabolic Features of Adult-Onset Diabetes Caused by ABCC8 Mutations. 2012;35. doi:10.2337/dc11-1469
 15. Zhou X, Chen C, Yin D, et al. A variation in the ABCC8 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and repaglinide efficacy in chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Intern Med*. 2019;58(16):2341-2347. doi:10.2169/internalmedicine.2133-18
 16. Azimi M, Paseban M, Ghareh S, Sharifi F, Bandarian F, Hasanzad M. Association of ABCC8 gene variants with response to sulfonylurea in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;22(1):649-655. doi:10.1007/s40200-023-01189-2
 17. Walczewska-Szewc K, Nowak W. Structural Determinants of Insulin Release: Disordered N-Terminal Tail of Kir6.2 Affects Potassium Channel Dynamics through Interactions with Sulfonylurea Binding Region in a SUR1 Partner. *J Phys Chem B*. 2020;124(29):6198-6211. doi:10.1021/acs.jpcc.0c02720
 18. Venkatesan R, Bodhini D, Narayani N, Mohan V. Association study of the ABCC8 gene variants with type 2 diabetes in south Indians. *Indian J Hum Genet*. 2014;20(1):37-42. doi:10.4103/0971-6866.132752
 19. Engwa GA, Nwalo FN, Chikezie CC, et al. Possible association between ABCC8 C49620T polymorphism and type 2 diabetes in a Nigerian

- population. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):1-7. doi:10.1186/s12881-018-0601-1
20. Paris J. Hantzidiamantis; Ayoola O. Awosika; Sarah L. Lappin. Physiology, Glucose. Europe PMC. Published 2023. Accessed June 29, 2024. <https://europepmc.org/article/NBK/nbk545201#article-22310.r3>
 21. Yu EYW, Ren Z, Mehrkanoon S, et al. Plasma metabolomic profiling of dietary patterns associated with glucose metabolism status: The Maastricht Study. *BMC Med.* 2022;20(1):1-16. doi:10.1186/s12916-022-02653-1
 22. Nawaz A, Zhang P, Li E, Gilbert RG, Sullivan MA. The importance of glycogen molecular structure for blood glucose control. *iScience.* 2021;24(1):101953. doi:10.1016/j.isci.2020.101953
 23. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: An integrative approach. *Nutrients.* 2021;13(1):1-33. doi:10.3390/nu13010159
 24. Peter J. Kennelly P, Kathleen M. Botham, PhD Ds, Owen P. McGuinness P, Victor W. Rodwell P, P. Anthony Weil P. *Harper's Illustrated Biochemistry.* 32nd ed. Mc Graw Hill, LLC.; 2023.
 25. Salih KJ, Sabir DK, Abdoul HJ. Glycolysis Regulation to Maintain Blood Glucose Homeostasis. *Kurdistan J Appl Res.* 2022;7(1):114-124. doi:10.24017/scince.2022.1.10
 26. Rich LR, Harris W, Brown AM. The Role of Brain Glycogen in Supporting Physiological Function. *Front Neurosci.* 2019;13(November):1-13. doi:10.3389/fnins.2019.01176
 27. Melkonian EA, Asuka E, Schury MP. Physiology, Gluconeogenesis. *Eur PMC.* Published online 2019. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk541119>
 28. Huising MO. Paracrine regulation of insulin secretion. *Diabetologia.* 2020;63(10):2057-2063. doi:10.1007/s00125-020-05213-5

29. Manuel A., Paredes-Flores, Rahimi N, Mohiuddin. SS. *Biochemistry, Glycogenolysis*. Statpearl Publishing; 2024.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554417/>
30. Rajas F, Gautier-Stein A, Mithieux G. Glucose-6 phosphate, A central hub for liver carbohydrate metabolism. *Metabolites*. 2019;9(12).
doi:10.3390/metabo9120282
31. Anjum. MNNRHWF. Physiology, Glucose Metabolism. NCBI. Published 2023. Accessed June 29, 2024.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560599/>
32. International Diabetes Federation. What Is Diabetes. Accessed June 6, 2024. <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/>
33. Schuster DP, Duvuuri V. Diabetes mellitus. *Clin Podiatr Med Surg*. 2002;19(1):79-107. doi:10.1016/S0891-8422(03)00082-X
34. Alanazi M. Determinants of successful diabetes self-management behaviors among women of Arab descent with Type 2 Diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(2):306-313. doi:10.1016/j.pcd.2020.10.009
35. Tim RISKESDAS 2018. Laporan Provinsi Sumatera Utara RISKESDAS 2018. *Lemb Penerbit Badan Penelit dan Pengemb Kesehatan*. Published online 2019.
36. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):349-362. doi:10.1038/s41574-020-0355-7
37. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):150-161. doi:10.1038/s41574-020-00443-4
38. Chetan MR, Thrower SL, Narendran P. What is type 1 diabetes? *Med (United Kingdom)*. 2019;47(1):5-9. doi:10.1016/j.mpmed.2018.10.006
39. R K, P S, Al E. A Review on Diabetes Mellitus : Type1 & Type2. *World J*

- Pharm Pharm Sci.* 2020;9(10):838-850. doi:10.20959/wjpps202010-17336
40. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118-127.
doi:10.1177/1479164119827611
 41. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;(March 2020).
doi:10.1038/s41572-019-0098-8
 42. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Review Article Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy : An Updated Overview. 2019;2019(Figure 1). doi:10.1155/2019/5320156
 43. Parveen N, Hassan S, Zahra A, Iqbal N, Batool A. Early-Onset of Gestational Diabetes vs . Late-Onset : Can We Revamp Pregnancy Outcomes ? 2022;51(5):1030-1039.
 44. You H, Hu J, Liu Y, Luo B, Lei A. Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus : A systematic review & meta-analysis. 2021;(July):62-77. doi:10.4103/ijmr.IJMR
 45. Rachdaoui N. Insulin: The friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1-21.
doi:10.3390/IJMS21051770
 46. Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, et al. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: A narrative review with emphasis on data from Europe. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(Suppl 1):1-13. doi:10.1186/s12902-019-0463-3
 47. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021;137(December 2020):111315.
doi:10.1016/j.biopha.2021.111315
 48. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin

- resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;62(2):98-103.
doi:10.1016/j.rehab.2018.11.001
49. Gołabek KD, Regulska-Ilow B. Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(11).
doi:10.17219/ACEM/109976
50. Tatulashvili S, Fagherazzi G, Dow C, Cohen R, Fosse S, Bihan H. Socioeconomic inequalities and type 2 diabetes complications: A systematic review. *Diabetes Metab.* 2020;46(2):89-99.
doi:10.1016/j.diabet.2019.11.001
51. Khalid M, Alkaabi J, Khan MAB, Adem A. Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):1-17.
doi:10.3390/ijms22168590
52. Yamamoto-Honda R, Akanuma Y. Classification of diabetes mellitus. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med.* 2002;60 Suppl 7(1):363-371.
53. Benedé-Ubieto R, Estévez-Vázquez O, Ramadori P, Cubero FJ, Nevzorova YA. Guidelines and considerations for metabolic tolerance tests in mice. *Diabetes, Metab Syndr Obes.* 2020;13:439-450.
doi:10.2147/DMSO.S234665
54. Pohanka M. Glycated hemoglobin and methods for its point of care testing. *Biosensors.* 2021;11(3). doi:10.3390/bios11030070
55. Huang JH, Lin YK, Lee TW, et al. Correlation between short- and mid-term hemoglobin A1c and glycemic control determined by continuous glucose monitoring. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):1-8.
doi:10.1186/s13098-021-00714-8
56. Sarnobat D, Moffett RC, Flatt PR, Tarasov AI. Effects of first-line diabetes therapy with biguanides, sulphonylurea and thiazolidinediones on the differentiation, proliferation and apoptosis of islet cell populations. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):95-103. doi:10.1007/s40618-021-01620-6

57. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep.* 2019;19(12):1-13. doi:10.1007/s11892-019-1270-y
58. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease. *Diabetes.* 2019;68(2):248-257. doi:10.2337/dbi18-0007
59. Ahrén B. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: A rational drug development. *J Diabetes Investig.* 2019;10(2):196-201. doi:10.1111/jdi.12911
60. Suastika K, Eliana F, Kshanti IAM, et al. Expert Opinion on Diabetes Management Challenges and Role of Basal Insulin/GLP-1 RA Fixed-Ratio Combination in People with Type 2 Diabetes from Indonesia. *Diabetes, Metab Syndr Obes.* 2022;15(July 2022):2977-2990. doi:10.2147/DMSO.S367153
61. Lambrinou E, Hansen TB, Beulens JWJ. Lifestyle factors, self-management and patient empowerment in diabetes care. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2_suppl):55-63. doi:10.1177/2047487319885455
62. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes Dietary Approaches to Stop Hypertension. *Diabetologia.* 2023;66:965-985.
63. Cai X, Hu D, Pan C, et al. The risk factors of glycemic control, blood pressure control, lipid control in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes _ A nationwide prospective cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-14. doi:10.1038/s41598-019-44169-4
64. Jia W, Weng J, Zhu D, et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(6):1-26. doi:10.1002/dmrr.3158
65. Karunakaran V, Wei C, Bano G. Monogenic Diabetes due to. 2020;1(1):1-16.

66. ABCC8 ATP binding cassette subfamily C member 8 [Homo sapiens (human)]. National Institute of Health.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=6833>
67. GeneCards. <https://www.genecards.org/>
68. Loganadan NK, Huri HZ, Vethakkan SR, Hussein Z. Genetic markers predicting sulphonylurea treatment outcomes in type 2 diabetes patients: Current evidence and challenges for clinical implementation. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(3):209-219. doi:10.1038/tpj.2015.95
69. Jacobson DA, Shyng SL. Ion Channels of the Islets in Type 2 Diabetes. *HHS Public Access.* Published online 2020. doi:10.1016/j.jmb.2019.08.014
70. Gil-Rivera M, Medina-Gali RM, Martínez-Pinna J, Soriano S. *Physiology of Pancreatic β -Cells: Ion Channels and Molecular Mechanisms Implicated in Stimulus-Secretion Coupling.* Vol 359. 1st ed. Elsevier Inc.; 2021. doi:10.1016/bs.ircmb.2021.02.006
71. Tuluc P, Theiner T, Jacobo-Piqueras N, Geisler SM. Role of high voltage-gated ca^{2+} channel subunits in pancreatic β -cell insulin release. From structure to function. *Cells.* 2021;10(8). doi:10.3390/cells10082004
72. Demirbilek H, Galcheva S, Vuralli D, Al-Khawaga S, Hussain K. Ion transporters, channelopathies, and glucose disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10). doi:10.3390/ijms20102590
73. Chang G, Ying L, Zhang Q, et al. Genetic variants of ABCC8 and clinical manifestations in eight Chinese children with hyperinsulinemic hypoglycemia. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):4-9. doi:10.1186/s12902-023-01527-8
74. De Cosio AP, Thornton P. Current and Emerging Agents for the Treatment of Hypoglycemia in Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Pediatr Drugs.* 2019;21(3):123-136. doi:10.1007/s40272-019-00334-w

75. Promega. Technical Manual Wizard® Genomic DNA Purification Kit
Wizard® Genomic DNA Purification Kit. *Tech Bull.* Published online
2019:1-19. www.promega.com
76. Promega. Gotaq Green Master Mix. *Sigma-Aldrich.* 2019;(281):1.
<https://cellgenix.com/products/gmp-scgm/>
77. Gel Electrophoresis Protocol. :5.
78. Saberi-Karimian M, Mansoori A, Bajgiran MM, et al. Data mining
approaches for type 2 diabetes mellitus prediction using anthropometric
measurements. *J Clin Lab Anal.* 2023;37(1):1-10. doi:10.1002/jcla.24798
79. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2
diabetes. *Diabetologia.* 2023;66(6):986-1002. doi:10.1007/s00125-023-
05891-x
80. Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older
adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol.*
2021;17(9):534-548. doi:10.1038/s41574-021-00512-2
81. Janssen JAMJL. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging, obesity,
type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. *Int J Mol Sci.*
2021;22(15). doi:10.3390/ijms22157797
82. Martinsson J, Schliep A, Eliasson B, Mogren O. Blood Glucose Prediction
with Variance Estimation Using Recurrent Neural Networks. *J Healthc
Informatics Res.* 2020;4(1):1-18. doi:10.1007/s41666-019-00059-y
83. Loh R, Stamatakis E, Folkerts D, Allgrove JE, Moir HJ. *Effects of
Interrupting Prolonged Sitting with Physical Activity Breaks on Blood
Glucose, Insulin and Triacylglycerol Measures: A Systematic Review and
Meta-Analysis.* Vol 50. Springer International Publishing; 2020.
doi:10.1007/s40279-019-01183-w
84. Jiang Q, Li JT, Sun P, Wang LL, Sun LZ, Pang SG. Effects of lifestyle
interventions on glucose regulation and diabetes risk in adults with

- impaired glucose tolerance or prediabetes: a meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(2). doi:10.20945/2359-3997000000441
85. Lestari MP, Faridah IN, Maliza R, Widianingrum M, Perwitasari DA. Identification of SNP rs1799854 ABCC8 gene and blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus at Moewardi hospital Surakarta Solo. *Pharmaciana.* 2021;11(3):338. doi:10.12928/pharmaciana.v11i3.19100
 86. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev.* 2021;41(5):733-755. doi:10.1210/ENDREV/BNAA015
 87. Kramer CK, Retnakaran R, Zinman B. Insulin and insulin analogs as antidiabetic therapy: A perspective from clinical trials. *Cell Metab.* 2021;33(4):740-747. doi:10.1016/j.cmet.2021.03.014
 88. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, et al. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2022;13(4):619-634. doi:10.1007/s13300-022-01222-2
 89. de Souza AES, da Silva CHS, de Oliveira R de CS, et al. Investigation of genetic markers associated to type 2 diabetes mellitus in Santarém-Pará. *Genet Mol Biol.* 2024;47(3). doi:10.1590/1678-4685-GMB-2023-0107
 90. Supplement Table S1 . Oligonucleotide primers , restriction endonucleases , conditions used in PCR amplifications and RFLP fragments C / T)
Supplemental Table S2 . Estimated ABCC8 -3 C / T , Thr759Thr , and frequencies Controls DR Cases Haplotype Frequen. Published online 2018:71.
 91. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110708. doi:10.1016/j.biopha.2020.110708
 92. Haq FU, Siraj A, Ameer MA, et al. Comparative Review of Drugs Used in Diabetes Mellitus—New and Old. *J Diabetes Mellit.* 2021;11(04):115-131.

doi:10.4236/jdm.2021.114009

93. Cernea S, Dima L, Correll CU, Manu P. Pharmacological Management of Glucose Dysregulation in Patients Treated with Second-Generation Antipsychotics. *Drugs*. 2020;80(17):1763-1781. doi:10.1007/s40265-020-01393-x
94. Li C, Luo J, Jiang M, Wang K. The Efficacy and Safety of the Combination Therapy With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13(February):1-11. doi:10.3389/fphar.2022.838277
95. Park J-Y, Lee J, et al. Efficacy and Safety of Alogliptin-Pioglitazone Combination for Type 2 Diabetes Mellitus Poorly Controlled with Metformin: A Multicenter, Double-Blind Randomized Trial. *Diabetes Metab J*. Published online 2024:915-928. doi:10.4093/dmj.2023.0259
96. Cai Y, Shi W, Xu G. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors combined with ACEI/ARBs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(11):1497-1504. doi:10.1080/14740338.2020.1817378
97. Xie X, Wu C, Hao Y, et al. Benefits and risks of drug combination therapy for diabetes mellitus and its complications: a comprehensive review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(December):1-17. doi:10.3389/fendo.2023.1301093
98. Gendeleka G, Gendeleka A. Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus. *Miznarodnij Endokrinol Z*. 2020;16(1):63-68. doi:10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130
99. Azodo CC, Omuemu VO. Perception of spirituality, spiritual care, and barriers to the provision of spiritual care among undergraduate nurses in the University of Lagos, Nigeria. *J Clin Sci*. 2017;14(1):119-125. doi:10.4103/jcls.jcls
100. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: Definition and

- interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2438-2444. doi:10.2337/dci21-0034
101. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1645-1666. doi:10.1007/s13300-020-00855-5
102. Maryam Amir M, Vaishali Sinha M, Gaurav Kistangari, MD M, M. Cecilia Lansang, MD M. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS CONTINUED ON ORAL ANTIDIABETES MEDICATIONS IN THE HOSPITAL. *Endocr Pract*. Published online 2020. [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)35097-7/abstract](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)35097-7/abstract)

LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Penjelasan

LEMBAR PENJELASAN KEPADA CALON RESPONDEN PENELITIAN

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Nama Andika Pratista Dermawan Lubis, sedang menjalankan program studi S1 di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya sedang melakukan penelitian yang berjudul “**Identifikasi Jenis Polimorfisme Gen ABCC8 rs1779854 dan Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUD Haji Medan**”. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana hubungan polimorfisme gen ABCC8 rs1799854 terhadap penderita DM tipe 2.

Pertama saudara akan mengisi data pribadi pada halaman lembar persetujuan sebagai sampel penelitian dan selanjutnya saudara akan kami ambil darahnya sebanyak 5 ml. Hasil darah yang diambil akan dilakukan dimasukkan ke dalam tabung yang berisi EDTA, isolasi DNA dan dilakukan pengolahan data untuk mendapatkan hasilnya.

Partisipasi saudara bersifat sukarela dan tanpa adanya paksaan. Setiap data yang ada dalam penelitian ini akan dirahasiakan dan digunakan untuk kepentingan penelitian. Untuk penelitian ini saudara/saudari tidak dikenakan biaya apapun, apabila membutuhkan penjelasan maka dapat menghubungi saya:

Nama : Andika Pratista Dermawan Lubis

Alamat : Jalan Bromo Perumahan Griya Bromo 2 Nomor 15

No. HP : 082197250805

Terimakasih saya ucapkan kepada saudara yang telah ikut berpartisipasi pada penelitian ini. Keikutsertaan saudara dalam penelitian ini akan menyumbangkan sesuatu yang berguna bagi ilmu pengetahuan.

Setelah memahami berbagai hal, menyangkut penelitian ini diharapkan saudara bersedia mengisi lembar persetujuan yang telah kami persiapkan.

Medan,

2024

Peneliti

Andika Pratista Dermawan Lubis

Lampiran 2. Informed Consent**INFORMED CONSENT
(LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN)**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Usia :

Alamat :

No.HP :

Menyatakan bersedia menjadi responden kepada:

Nama : Andika Pratista Dermawan Lubis

NPM : 2108260180

Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Untuk melakukan penelitian dengan judul “Identifikasi Jenis Polimorfisme Gen ABCC8 rs1779854 dan Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUD Haji Medan”. Dan setelah mengetahui dan menyadari risiko yang bisa terjadi, dengan ini saya menyatakan bersedia dengan sukarela menjadi subjek penelitian tersebut. Jika sewaktu-waktu ingin berhenti, saya berhak untuk tidak melanjutkan keikutsertaan saya terhadap penelitian ini tanpa ada sanksi apapun.

Medan,

2024

Materai Rp.10.000,00

Responden

Lampiran 3. Ethical Clearance



UMSU
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
 No : 1374/KEPK/FKUMSU/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
 The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : dr. Ismatul Fauziah Rambe, M. Biomed
Principal in investigator

Anggota : Andika Pratista Dermawan Lubis, Fittahul Jannah, Intan Rahmatul Aina
Member

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution : Faculty of Medicine University of Muhammadiyah of Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"HUBUNGAN POLIMORFISME GEN ABCC8, GEN FTO DAN GEN LCAT TERHADAP OBESITAS PADA PASIEN DM TIPE 2"
" THE ASSOCIATION OF ABCC8, FTO, AND LCAT GENE POLYMORPHISM WITH OBESITY ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS "

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Perseujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 25 November 2024 sampai dengan tanggal 25 November 2025
The declaration of ethics applies during the periode 25 November, 2024 until November 25, 2025



Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfady, MKT

Lampiran 4. Surat Izin Rumah Sakit



MAJELIS PENYIKHAK TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU Terakreditasi Unggul Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 174/SK/AN-PT/RA.Pj/PT/18/2024
 Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7330163, 7333162, Fax. (061) - 7363408
 © <https://rs.umsu.ac.id> rs@umsu.ac.id umsu.ac.id [umsuamedan](https://www.instagram.com/umsuamedan) [umsuamedan](https://www.facebook.com/umsuamedan) [umsuamedan](https://www.youtube.com/umsuamedan)

Nomor : 1899 /IL.3.AU/UMSU-08/F/2024
 Lamp. : -
 Hal : **Mohon Izin Penelitian**

Medan, 24 Jumadil Awal 1446 H
 26 November 2024 M

Kepada : Yth. **Direktur RSU. Haji Medan**
 di
 Tempat

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan hormat, dalam rangka penyusunan Skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU) Medan, maka kami mohon bantuan Bapak/Ibu untuk memberikan informasi, data dan fasilitas seperlunya kepada mahasiswa kami yang akan mengadakan penelitian sebagai berikut:

N a m a : Andika Pratista Dermawan Lubis (2108260180)
 Fittahul Jannah (2108260205)
 Intan Rahmatul Aina (2108260182)

Semester : VII(Tujuh)
Fakultas : Kedokteran
Jurusan : Pendidikan Dokter
Pembimbing : dr. Ismatul Fauziah Rambe, M.Biomed
Judul : Hubungan Polimorfisme Gen ABBC8, Gen FTO dan Gen LCAT Terhadap Obesitas Pada Pasien DM Tipe 2

Demikianlah hal ini kami sampaikan, atas kerjasama yang baik kami ucapkan terima kasih. Semoga amal kebaikan kita diridhai oleh Allah SWT. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb





dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)
 NIDN : 0106098201

Tembusan :

1. Wakil Rektor 1 UMSU
2. Ketua Skripsi FK UMSU
3. Pertinggal



Lampiran 5. Surat Izin Laboratorium



Nomor : 2023/II.3.AU/UMSU-08/F/2024
Lampiran : -
Perihal : Peminjaman Tempat Penelitian

Medan, 15 Jumadil Akhir 1446 H
16 Desember 2024 M

Kepada Yth.
Kepala Bagian Biokimia
Fakultas Kedokteran UMSU
di-
Tempat

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu:

Nama : Andika Pratista Dermawan Lubis
NPM : 2108260180
Judul Penelitian : Hubungan Polimorfisme Gen ABCC8 rs 1799854 Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2

maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggung jawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.
Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh



Dekan,
dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)

NIDN: 0106098201

Tembusan Yth :
1. Ad hoc KTI Mahasiswa FK UMSU
2. Peringgal



Lampiran 6. Surat Persetujuan Rumah Sakit



PEMERINTAH PROVINSI SUMATERA UTARA
UPTD KHUSUS RSU. HAJI MEDAN
 Jalan Rumah Sakit H. Nomor 47, Deli Serdang, Kode Pos 20371
 Telepon (061) 6619520
 Pos-el rsuhajimedan@gmail.com, Laman rsuhajimedan.sumutprov.go.id

Nomor : 280/PSDM/RSUHM/XII/2024
 Lamp : --
 Hal. : Izin Penelitian

Medan, 09 Desember 2024

Kepada Yth :
 DEKAN FK UMSU
 di,-

Tempat.

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Menindak lanjuti surat Saudara/i No. 1899/II.3.AU/UMSU-08/F/2024 tentang izin penelitian di UPTD Khusus Rumah Sakit Umum Haji Medan Pemerintah Provinsi Sumatera Utara, a.n:

NAMA : dr. ISMATUL FAUZIAH RAMBE, M.Biomed.
 JUDUL : HUBUNGAN POLIMORFISME GEN ABBC8, GEN FTO DAN GEN LCAT TERHADAP OBESITAS PADA PASIEN DM TIPE 2.

Bersama ini disampaikan bahwa pada prinsipnya kami dapat menyetujui dilaksanakan kegiatan tersebut, semoga dapat dilaksanakan dengan baik.

Demikian disampaikan, atas kerja sama yang baik diucapkan terima kasih.

Wassalam,
 Ka. Bagian PSDM
 UPTD. Khusus RSU. Haji Medan

drg. AFRIDHA ARWI
 NIP. 19770403 200604 2 012

Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian



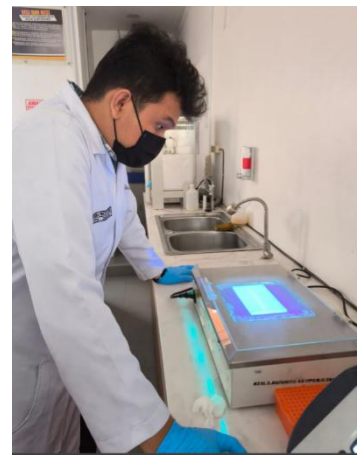
Wawancara dan Pengambilan Sampel di Poli Endokrin RSU Haji Medan



Melakukan Isolasi DNA

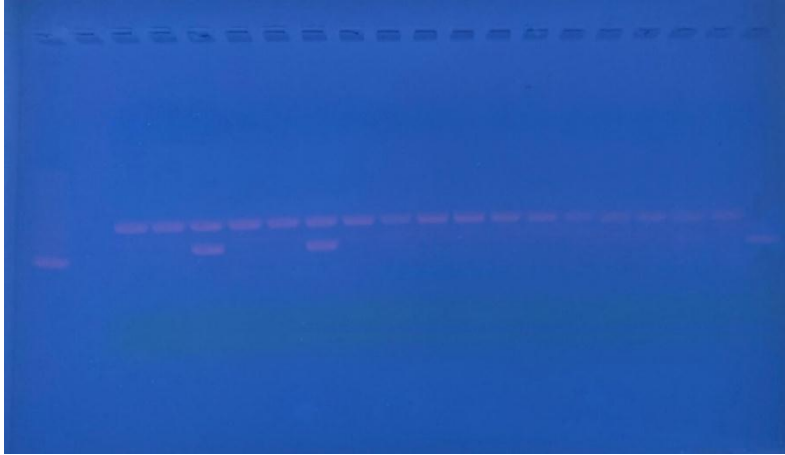


Memasukkan Hasil PCR ke Dalam *Well* Elektroforesis



Melakukan Interj
Elektrofo

Lampiran 8. Hasil Elektroforesis



Keterangan: Hasil Elektroforesis Pasien 1-18



Keterangan: Hasil Elektroforesis Pasien 19-35