



Sistematik Review: Jenis-jenis Gen yang Berpengaruh terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Muhammad Fathurrahman^{1*}, Reski Mulia²

¹Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kartamulia, Purwakarta, Indonesia

²Fakultas Farmasi, STIKes Prima Indonesia, Bekasi, Indonesia

*Corresponding Author's e-mail: fathurrahman@univkartamulia.ac.id

Article History:

Received: December 2, 2025

Revised: December 29, 2025

Accepted: December 31, 2025

Keywords:

Blood Sugar Levels, Diabetes, Genes, T2DM

Abstract: Blood glucose reduction in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) varies considerably among individuals, largely due to genetic factors that influence responses to antidiabetic drug therapy. This interindividual variability affects both the effectiveness and safety of commonly prescribed oral antidiabetic agents. Therefore, understanding the genetic determinants of treatment response is essential for optimizing glycemic control in patients with T2DM. This systematic review aims to identify genetic polymorphisms associated with variations in blood glucose reduction, particularly in patients receiving metformin, sulfonylureas, and other oral antidiabetic drugs. A comprehensive literature search was conducted using the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. A total of 880 articles were initially identified, of which 760 articles passed the preliminary screening based on title and abstract relevance. Following full-text screening using predefined inclusion and exclusion criteria, five studies were deemed eligible and included in the final analysis. The findings indicate that several genes play a major role in determining glycemic response to oral antidiabetic therapy, including *SLC22A1* (*OCT1*), *SLC22A2* (*OCT2*), *SLC47A1* (*MATE1*), *CYP2C9*, *KCNJ11*, *ABCC8*, and *TCF7L2*. Genetic variations in these genes influence drug pharmacokinetics and pharmacodynamics, thereby contributing to differences in therapeutic effectiveness and glycemic outcomes among patients.

Copyright © 2025, The Author(s).

This is an open access article under the CC-BY-SA license



How to cite: Fathurrahman, M., & Mulia, R. (2025). Sistematik Review: Jenis-jenis Gen yang Berpengaruh terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah*, 4(12), 4295–4301. <https://doi.org/10.55681/sentri.v4i12.5148>

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Diabetes melitus merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang semakin mengkhawatirkan di Indonesia. Data dari *International Diabetes Federation* (IDF) menunjukkan bahwa pada tahun 2024, sekitar 20,4 juta orang dewasa di Indonesia hidup dengan diabetes, menempatkan negara ini di peringkat kelima tertinggi di dunia dalam jumlah kasus diabetes. Peningkatan ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk perubahan gaya hidup, urbanisasi, dan faktor genetik. Lebih dari 60% penderita tidak menyadari bahwa mereka mengidap diabetes, yang menyebabkan banyak kasus baru ditemukan dalam kondisi sudah parah. Komplikasi serius seperti kebutaan, gagal ginjal, penyakit jantung, dan amputasi anggota tubuh menjadi konsekuensi dari kurangnya deteksi dini dan pengelolaan yang tepat (Kemenkes RI, 2023).

Salah satu tantangan utama dalam penatalaksanaan DM T2 adalah variabilitas respons terhadap terapi antidiabetic oral, terutama metformin dan sulfonilurea, yang merupakan lini pertama dalam pengobatan DM T2 (Inzucchi et al., 2022). Variasi genetik individu diketahui memiliki peran penting dalam menentukan efektivitas terapi tersebut. Bidang farmakogenetika mempelajari hubungan antara variasi genetik dengan respons obat, dan telah memberikan wawasan baru terhadap pengobatan yang lebih personal (*personalized medicine*) (Florez, 2017).

Pemahaman mengenai variasi genetik tersebut menjadi dasar penting dalam pengembangan pendekatan terapi individual berbasis genetik, yang diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi risiko efek samping. Oleh karena itu, penelitian sistematis mengenai hubungan genetik antara gen-gen tersebut dan respons terapi DM T2 sangat diperlukan untuk mendukung penerapan praktik kedokteran presisi di bidang endokrinologi dan farmakoterapi.

LANDASAN TEORI

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM T2) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat kombinasi resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin (Nurjannah et al, 2023). Kondisi ini berkembang secara progresif dan sering kali tidak terdiagnosis pada tahap awal, sehingga banyak pasien baru teridentifikasi setelah muncul komplikasi. Hiperglikemia kronis yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, termasuk retinopati, nefropati, neuropati, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Purwandari et al, 2022). Oleh karena itu, pengendalian kadar glukosa darah menjadi tujuan utama dalam penatalaksanaan DM T2 guna mencegah komplikasi jangka panjang dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Penatalaksanaan DM T2 melibatkan intervensi non-farmakologis dan farmakologis, dengan obat antidiabetic oral seperti metformin dan sulfonilurea sebagai terapi lini pertama. Meskipun obat-obatan tersebut telah terbukti efektif secara klinis, respons penurunan kadar glukosa darah menunjukkan variasi yang signifikan antarindividu (Silviani et al, 2023). Perbedaan respons ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk usia, pola makan, kepatuhan terapi, kondisi komorbid, serta faktor genetik. Variabilitas respons terhadap terapi antidiabetic menjadi tantangan tersendiri dalam praktik klinis karena dapat menyebabkan kegagalan mencapai target glikemik meskipun pasien telah menjalani terapi sesuai pedoman.

Faktor genetik memiliki peran penting dalam menentukan efektivitas dan keamanan terapi antidiabetic melalui pengaruhnya terhadap proses farmakokinetik dan farmakodinamik obat (Putra, 2022). Bidang farmakogenetika mempelajari hubungan antara variasi genetik dengan respons obat, termasuk peran polimorfisme gen yang terlibat dalam transporter obat, enzim metabolisme, dan target molekuler obat. Pemahaman terhadap variasi genetik ini menjadi dasar bagi pengembangan pendekatan terapi individual berbasis genetik (*personalized medicine*), yang diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan pengobatan, mengurangi risiko efek samping, serta mendukung penerapan kedokteran presisi dalam pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menerapkan desain *systematic review* yang disusun sesuai dengan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) tahun

2020, guna menjamin transparansi, replikasi, serta validitas dalam proses penelaahan literatur (Page et al., 2021). Metode ini digunakan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi secara kritis, dan mensintesis berbagai bukti ilmiah terbaru mengenai jenis-jenis gen yang memengaruhi penurunan kadar glukosa darah pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.

Sumber Data

Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis pada tiga basis data elektronik utama, yaitu PubMed, Scopus dan Google Scholar, yang dipilih karena memiliki cakupan luas terhadap publikasi ilmiah di bidang farmasi dan ilmu kesehatan. Proses penelusuran dilakukan hingga Oktober 2025, dengan memperhatikan publikasi dalam kurun waktu 2010–2025.

Strategi dan Kata Kunci Pencarian

Strategi pencarian disusun menggunakan kombinasi kata kunci dengan operator Boolean (AND, OR) untuk meningkatkan sensitivitas hasil pencarian. Kata kunci yang digunakan meliputi: “*pharmacogenetics*”, *type 2 diabetes mellitus*, *metformin*, *sulfonylurea*, *gene polymorphism*, *SLC22A1*, *OCT1*, *CYP2C9*, *KCNJ11*, *TCF7L2*.

Kata kunci tersebut disesuaikan pada setiap basis data menggunakan *Medical Subject Headings (MeSH)* dan *synonym terms* yang relevan, untuk memastikan cakupan pencarian yang komprehensif terhadap literatur terkait jenis-jenis Gen yang berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi; Artikel penelitian eksperimental maupun tinjauan pustaka (*review articles*) yang berfokus pada formulasi tablet lepas lambat (*sustained/controlled release*).

1. Publikasi dalam rentang waktu 2010–2025.
2. Artikel berbahasa Inggris atau Indonesia.
3. Artikel penelitian asli atau review sistematis yang mengevaluasi hubungan antara variasi genetik dan respons terhadap terapi antidiabetik oral pada DM T2.
4. Penelitian yang melibatkan populasi manusia
5. Studi yang melaporkan outcome berupa penurunan kadar glukosa darah, HbA1c, atau kontrol glikemik.

Sementara itu, kriteria eksklusi terdiri dari:

1. Artikel non-bahasa Inggris atau Indonesia.
2. Studi pada hewan atau *in vitro*.
3. Penelitian tanpa data genetik atau outcome klinis yang jelas.

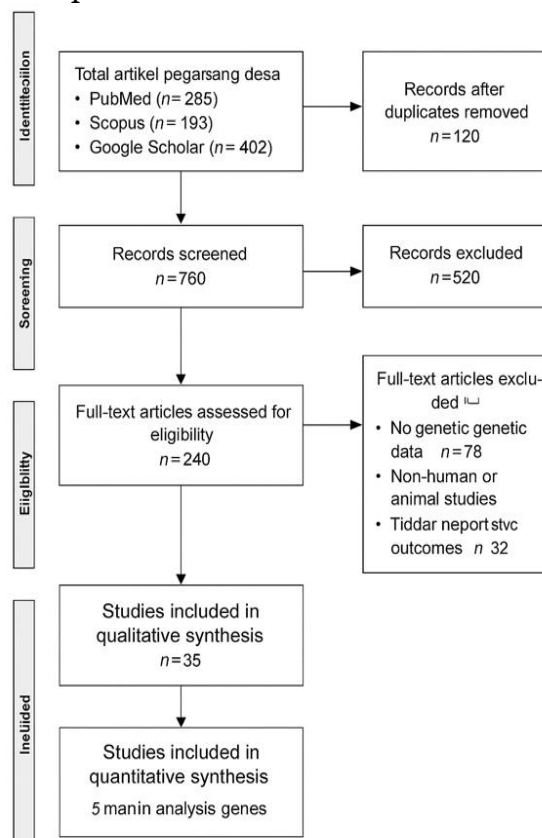
Proses Seleksi dan Sintesis Data

Proses seleksi artikel dilakukan dalam beberapa tahap, meliputi:

1. **Tahap Identifikasi:** 880 artikel diperoleh dari tiga database besar, kemudian dihapus duplikat sebanyak 120.
2. **Tahap Penyaringan:** 760 artikel disaring berdasarkan judul dan abstrak; sebagian besar dikeluarkan karena tidak relevan dengan genetik atau fokus pada DM tipe lain.

3. **Tahap Kelayakan:** 240 artikel ditelaah teks lengkap, hanya 88 yang memenuhi syarat genetik & outcome penurunan glukosa darah.
4. **Tahap Inklusi:** 35 studi relevan dimasukkan dalam analisis kualitatif; 5 studi dengan data genetik paling kuat digunakan dalam analisis sistematik utama.

Proses seleksi literatur digambarkan dalam diagram alur PRISMA untuk menunjukkan tahapan inklusi dan eksklusi secara transparan. Artikel terpilih kemudian dianalisis secara kualitatif dengan fokus pada factor-faktor gen yang berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah pasien DMT 2



Gambar 1. Diagram Prisma Alur Seleksi Literatur Sistematik Review

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari total 880 artikel yang teridentifikasi melalui proses pencarian literatur pada basis data PubMed, Scoppus dan Google Scholar, sebanyak 760 artikel lolos tahap penyaringan awal berdasarkan relevansi judul dan abstrak. Setelah dilakukan evaluasi teks lengkap (*full-text screening*) menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, diperoleh 5 artikel yang memenuhi kelayakan dan dimasukkan ke dalam analisis akhir. Proses seleksi ini mengikuti alur PRISMA 2020 untuk memastikan transparansi dan keterlacakan tahapan penyaringan literatur (Page *et al.*, 2021).

Tabel 1. Berikut ringkasan hasil penelitian yang menunjukkan pengaruh variasi gen terhadap penurunan kadar gula darah: (2010–2025)

No	Peneliti (Tahun)	Jenis Studi	Subjek	Outcome Utama	Kelemahan Penelitian
1	Florez et al. (2017)	Kohort observasional	1.200 pasien DM T2 pengguna metformin	Varian <i>SLC22A1 (OCT1)</i> berhubungan dengan penurunan HbA1c lebih kecil dibandingkan tipe wild-type	Tidak semua populasi etnis terwakili; variasi diet dan kepatuhan obat tidak dikontrol.
2	Damanhour et al. (2023)	Review sistematis	25 studi metformin-PGx	Polimorfisme <i>SLC22A2 (OCT2)</i> dan <i>SLC47A1 (MATE1)</i> meningkatkan konsentrasi plasma metformin dan memperkuat efek glikemik	Heterogenitas metodologi antar studi tinggi, sulit generalisasi hasil.
3	Yee et al. (2021)	Studi klinis retrospektif	856 pasien pengguna sulfonilurea	Varian <i>CYP2C9 *2/*3</i> memperlambat metabolisme obat, meningkatkan risiko hipoglikemia namun memperbaiki kontrol glikemik	Tidak dilakukan follow-up jangka panjang; pengaruh politerapi belum dianalisis.
4	Karkhaneh et al. (2021)	Review sistematis	18 studi PGx sulfonilurea	Polimorfisme <i>KCNJ11 E23K</i> dan <i>ABCC8</i> berhubungan dengan penurunan efektivitas terapi	Tidak semua studi melaporkan ukuran efek; desain penelitian sebagian besar retrospektif.
5	Nasykhova et al. (2020)	Studi genetik populasi	612 pasien DM T2 dari populasi Eropa Timur	Varian <i>TCF7L2 rs7903146</i> terkait peningkatan risiko DM T2 dan respons buruk terhadap terapi metformin & sulfonilurea	Populasi terbatas pada etnis tertentu; variasi lingkungan tidak dievaluasi.

Dari tabel tersebut, terlihat bahwa variasi genetik pada transporter metformin (*SLC22A1*, *SLC22A2*, *SLC47A1*), enzim metabolisme sulfonilurea (*CYP2C9*), dan gen regulator sekresi insulin (*KCNJ11*, *ABCC8*, *TCF7L2*) memiliki peran penting dalam memengaruhi efektivitas obat penurun glukosa darah. Perbedaan varian gen dapat

menjelaskan mengapa sebagian pasien menunjukkan respon terapi yang kurang optimal meskipun menggunakan dosis dan obat yang sama.

KESIMPULAN

Farmakogenetika memberikan wawasan penting mengenai variasi genetik yang berpengaruh terhadap efektivitas terapi antidiabetik. Gen SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1, CYP2C9, KCNJ11, ABCC8, dan TCF7L2 merupakan gen utama yang memengaruhi penurunan kadar gula darah pada pasien DM Tipe 2. Pemahaman terhadap gen-gen tersebut dapat membantu dalam personalisasi terapi untuk mencapai kontrol glikemik optimal dengan risiko efek samping minimal.

Saran

Perlu adanya penelitian terkait pengaruh varian pada Gen SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1, CYP2C9, KCNJ11, ABCC8, dan TCF7L2 terhadap penurunan nilai HbA1c

DAFTAR REFERENSI

- Asykhova, Y. A., et al. (2020). *Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes—Progress and Perspectives*. International Journal of Molecular Sciences, 21(18), 6842.
- Damanhour, Z. A., et al. (2023). *A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on Metformin Response*. Pharmaceuticals, 16(2), 210.
- Florez, J. C. (2017). The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1648–1655. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4312-7>
- Florez, J. C. (2017). *The pharmacogenetics of metformin*. *Diabetologia*, 60(10), 1648–1655.
- Hatmal, M. M., et al. (2025). *Influence of OCT2 Gene Variants on Metformin Efficacy in Type 2 Diabetes*. Journal of Diabetes Research.
- International Diabetes Federation (IDF). (2024). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- Inzucchi, S. E., Lipska, K. J., Mayo, H., Bailey, C. J., & McGuire, D. K. (2022). Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: A systematic review. *JAMA*, 327(24), 2380–2390. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.6542>
- Karkhanav, L., et al. (2021). *Pharmacogenomics of sulfonylureas in type 2 diabetes*. Frontiers in Pharmacology, 12, 678901.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 – Profil kesehatan Indonesia*. https://kemkes.go.id/app_asset/file_content_download/17169067256655eae5553985.98376730.pdf
- Maruthur, N. M., et al. (2014). *The pharmacogenetics of type 2 diabetes: a systematic review*. Diabetes Care, 37(3), 876–884.
- Nurjannah, M., & Wiwin Asthiningsih, N. W. (2023). Hipoglikemi pada penderita diabetes melitus tipe 2.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Purwandari, C. A. A., Wirjatmadi, R. B., & Mahmudiono, T. (2022). Faktor Risiko Terjadinya Komplikasi Kronis Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pra Lansia. *Amerta Nutrition*, 5(3).
- Putra, O. N. (2022). Review Article Pengaruh Obat Antituberkulosis Terhadap Perubahan Parameter Farmakokinetik Dan Farmakodinamik Obat Oral Antidiabetes. *JURNAL FARMASI GALENIKA*, 9(1), 48-70.
- Silviani, I., Sibarani, J. P., & M Ked PD, S. (2023). Komunikasi kesehatan pada pasien diabetes melitus tipe 2. Scopindo Media Pustaka.
- Yee, J., et al. (2021). *Association Between CYP2C9 Genotype and Sulfonylurea-Associated Hypoglycemia*. *Clinical Therapeutics*, 43(4), 769–777.