

**ANALISIS POLIMORFISME Pro12Ala GEN PPAR- γ 2
(*PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR- γ 2*)
PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2
ETNIS MINANGKABAU**

SKRIPSI

untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar sarjana sains



**DEWI RAHMA PUTRI
NIM. 12690**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI PADANG
2013**

HALAMAN PENGESAHAN

**Dinyatakan Lulus setelah dipertahankan di depan Tim Penguji Skripsi
Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Negeri Padang**

Judul : Analisis Polimorfisme Pro12Ala Gen PPAR- γ 2
(*Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ 2*) pada
Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau

Nama : Dewi Rahma Putri

NIM/TM : 12690/2009

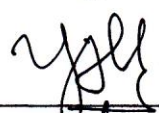
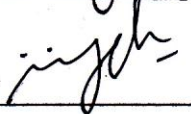
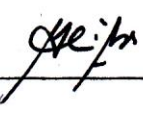
Program Studi : Biologi

Jurusan : Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Padang, 30 April 2013

Tim Penguji

	Nama	Tanda Tangan
1. Ketua	: Dr. Yuni Ahda, M. Si.	1. 
2. Sekretaris	: dr. Elsa Yuniarti, S. Ked.	2. 
3. Anggota	: Dr. Linda Advinda, M. Kes.	3. 
4. Anggota	: Irdawati, M. Si.	4. 
5. Anggota	: Dezi Handayani, M.Si.	5. 

ABSTRAK

Dewi Rahma Putri : Analisis Polimorfisme Pro12Ala Gen PPAR- γ 2 (Peroxisome Proliferator Activated Reseptor- γ 2) pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau

Diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah akibat kegagalan sekresi insulin atau tidak berfungsinya insulin. DM tipe 2 disebabkan oleh banyak faktor, diantaranya faktor genetik dan lingkungan. Polimorfisme Pro12Ala Gen PPAR- γ 2 telah diketahui mempengaruhi kerentanan terhadap DM tipe 2 pada beberapa populasi seperti populasi Kaukasia, Jepang dan Gujarat. Etnis Minangkabau merupakan populasi yang memiliki pola makan dan gaya hidup yang mendukung tingginya prevalensi DM tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan frekuensi polimorfisme Pro12Ala gen PPAR- γ 2 pada penderita DM tipe 2 dengan kontrol dan melihat hubungan polimorfisme dengan parameter klinik penderita DM tipe 2 etnis Minangkabau.

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Maret sampai Desember 2012 di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan Laboratorium Bioteknologi FMIPA UNP. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan melibatkan 29 orang sampel penderita DM tipe 2 dan 31 orang kontrol. Analisis polimorfisme Pro12Ala menggunakan metode PCR-RFLP. Fragmen DNA hasil amplifikasi didigesti dengan enzim restriksi *Bst*UI. Hasil amplifikasi dan restriksi kemudian divisualisasi di bawah sinar UV dari *illuminator* UV. Pengolahan data dilakukan dengan membandingkan frekuensi polimorfisme Pro12Ala antara penderita dan kontrol dengan uji *Chi-Square*, sedangkan untuk parameter klinik penderita DM tipe 2 dengan menggunakan ANOVA satu arah.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa amplifikasi gen PPAR- γ 2 menghasilkan fragmen DNA berukuran 270 bp. Hasil restriksi gen PPAR- γ 2 menunjukkan tiga fragmen berukuran 270 bp, 227 bp dan 43 bp. Frekuensi alel Ala gen PPAR- γ 2 penderita DM tipe 2 etnis Minangkabau (5,17%) tidak berbeda nyata bila dibandingkan dengan kontrol (9,67%). Begitu juga dengan frekuensi alel Pro dari kedua sampel tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (94,82% dan 90,32%). Hasil analisis hubungan parameter klinik penderita DM tipe 2 dengan polimorfisme Pro12Ala gen PPAR- γ 2 tidak berbeda nyata ($p > 0,05$). Oleh karena itu, polimorfisme Pro12Ala gen PPAR- γ 2 tidak berkontribusi terhadap munculnya DM tipe 2 pada etnis Minangkabau.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Polimorfisme Pro12Ala Gen PPAR- γ 2 (*Peroxisome Proliferator Activated Reseptor- γ 2*) pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau”. Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Sarjana Sains, pada Jurusan Biologi di Universitas Negeri Padang.

Dalam penyelesaian penulisan skripsi ini, penulis banyak mendapat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Yuni Ahda, M. Si., selaku Pembimbing I atas komentar, saran, masukan, dan nasehat selama proses penelitian dan proses pembuatan skripsi ini.
2. Ibu dr. Elsa Yuniarti, S. Ked., selaku Pembimbing II atas komentar, saran, masukan, dan nasehat selama proses penelitian dan proses pembuatan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Linda Advinda, M. Kes., Ibu Irdawati, M. Si., dan Ibu Dezi Handayani, M.Si., selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan, kritikan dan saran dalam penulisan skripsi ini.
4. Bapak Dr. Azwir Anhar, M. Si., dan Bapak Dr. Abdul Razak, M. Si., selaku Ketua dan Sekretaris Jurusan Biologi FMIPA UNP.
5. Ibu Dra. Moralita Chatri, M. P., selaku Penasehat Akademik.

6. Bapak Dr. Ramadhan Sumarmin, M. Si., selaku Ketua Program Studi Biologi sekaligus Koordinator Seminar Biologi.
7. Bapak/Ibu staf pengajar Jurusan Biologi FMIPA UNP.
8. Para Dokter dan Petugas Rumah Sakit RSUP Dr. M. Djamil Padang yang membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.
9. Seluruh mahasiswa Jurusan Biologi FMIPA UNP dan seluruh pihak yang telah membantu dan memberikan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu, penulis menerima kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan penelitian ini dan penelitian penulis lainnya di masa yang akan datang. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan sumbangan pikiran bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, khususnya dibidang biologi. Amin

Padang, Mei 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Batasan Masalah.....	4
C. Rumusan Masalah	5
D. Tujuan Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II KAJIAN TEORI	
A. Pengertian Polimorfisme.....	6
B. Gen <i>Peroxisome Proliferator Activated Reseptor-γ2</i> (PPAR- γ 2).....	7
C. Diabetes Mellitus Tipe 2	10
D. Karakteristik Etnis Minangkabau.....	13
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Jenis Penelitian.....	15
B. Waktu dan Tempat Penelitian	15

C. Alat dan Bahan.....	15
D. Prosedur Kerja.....	16
E. Teknik Analisis Data.....	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	22
B. Pembahasan.....	26
BAB V PENUTUP	
A. Kesimpulan	30
B. Saran.....	30
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN.....	35

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Diabetes Mellitus	10
2. Frekuensi Genotip dan Alel Gen PPAR- γ 2.....	24
3. Analisis Parameter Klinik Gen PPAR- γ 2 Penderita DM Tipe 2 Etnis Minangkabau.....	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Dampak dari Makanan dan Gaya Hidup pada Aktivitas PPAR- γ 2 dan Tindakan Penyeimbangan Lipid dan Jaringan dalam Homeostasis Energi	7
2. Hasil Visualisasi Produk PCR Gen PPAR- γ 2.....	22
3. Hasil Visualisasi pada Sampel Penderita DM Tipe 2	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Kuisioner Penelitian Data Klinik Pasien dan Riwayat Keluarga yang Menderita Penyakit Gula (DM)	35
2. Surat Persetujuan Pengambilan Darah.....	36
3. Tabel Data Klinik Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2	37
4. Tabel Data Bukan Penderita (Kontrol)	38
5. Analisis Frekuensi Polimorfisme antara Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 (Pasien) dengan Bukan Penderita (Kontrol) Menggunakan Uji <i>Chi-Square</i>	39
6. Menghitung Frekuensi Genotip dan Alel.....	40
7. Analisis Parameter Klinik Gen PPAR- γ 2 Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau Menggunakan ANOVA satu arah	41
8. Hasil Analisis Data Frekuensi Genotip dan Alel antara Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan bukan Penderita (kontrol) Menggunakan Program SPSS 16.0	47
9. Hasil Analisis Parameter Klinik Gen PPAR- γ 2 Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Menggunakan Program SPSS 16.0	48
10. Dokumentasi Beberapa Tahapan Kerja Penelitian.....	50
11. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik Penelitian Kesehatan dari RSUP. M. Djamil Padang.....	53

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit tidak menular yang prevalensinya semakin meningkat dari tahun ke tahun, bahkan penyakit diabetes atau dikenal dengan kencing manis merupakan penyebab kematian ketiga terbesar di Indonesia setelah stroke dan hipertensi. Hal ini dikemukakan oleh Menteri Kesehatan, Endang Rahayu pada saat membuka Temu Nasional Strategi Kemitraan Pengendalian Penyakit Tidak Menular dalam Penguatan Sistem Kesehatan pada Era Desentralisasi, di Jakarta Kamis 18 Agustus 2011.

Diabetes melitus didefinisikan sebagai suatu penyakit metabolik yang mempunyai ciri ditemukannya kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) akibat adanya gangguan dalam sekresi insulin oleh sel β pankreas atau gangguan kerja insulin pada jaringan target (Susmiarsih, 2005). Salah satu variasi dari diabetes mellitus adalah DM tipe 2, yang terjadiannya lebih dari 90% dari populasi diabetes (Syah, 2010).

Menurut *World Health Organization* (WHO), kejadian DM tipe 2 saat ini dapat dikelompokkan sebagai epidemik noninfeksi. Jumlah pasien DM tipe 2 meningkat dua kali lipat setiap 12–15 tahun, dan pada tahun 2025 diperkirakan sebanyak 300 juta orang di seluruh dunia akan menderita penyakit DM tipe 2. Jumlah penderita DM tipe 2 di Indonesia menempati posisi keempat teratas setelah India, Cina, dan Amerika Serikat (Slominsky *et al.*, 2009). Selanjutnya di Indonesia sendiri, *World Health Organization*

(WHO) memprediksikan kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Berdasarkan pola pertambahan penduduk pada tahun 2030, akan ada 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM pada urban (14,7%) dan rural (7,2%), maka diperkirakan terdapat 12 juta penyandang diabetes di daerah urban dan 8,1 juta di daerah rural (PERKENI, 2006).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2007, prevalensi nasional penyakit DM tipe 2 adalah 1,1%. Sementara itu Provinsi Sumatera Barat merupakan salah satu dari 17 provinsi yang memiliki prevalensi diatas prevalensi nasional menderita penyakit DM tipe 2.

Lin *et al.*, (2012) menyebutkan penyebab peningkatan prevalensi DM tipe 2 adalah faktor usia dan gaya hidup yang tidak sehat. Misalnya kurang aktivitas fisik, kebiasaan merokok, minum alkohol, dan melakukan diet yang tidak sehat. Selain itu, Wicaksono (2011) menyatakan bahwa tingginya prevalensi DM tipe 2 disebabkan oleh interaksi antara faktor-faktor kerentanan genetis dan paparan terhadap lingkungan. Faktor lingkungan yang dimaksud adalah perpindahan dari pedesaan ke perkotaan atau urbanisasi yang menyebabkan perubahan gaya hidup seseorang. Diantaranya adalah kebiasaan makan yang tidak seimbang akan menyebabkan obesitas dan nantinya dapat memicu timbulnya risiko DM tipe 2.

Sebagian besar wilayah Sumatera Barat terdiri dari etnis/suku Minangkabau. Masyarakat Minangkabau sangat terkenal dengan karakteristik pengkonsumsi makanan yang tinggi lemak, karbohidrat tetapi rendah serat.

Hasil penelitian Liputo (2002) menunjukkan bahwa pola makan etnis Minangkabau cenderung tinggi lemak jenuh dan rendah sayur-sayuran dan buah-buahan sebagai sumber serat dan antioksidan. Pola makan seperti ini jika dilakukan secara terus menerus dalam jangka waktu yang lama tanpa diimbangi dengan aktivitas fisik yang cukup, dapat berisiko menderita penyakit DM tipe 2.

Kelainan genetik yang banyak terjadi pada penderita DM tipe 2 adalah polimorfisme satu nukleotida (*Single Nucleotide Polymorphism* = SNP) yang terjadi pada berbagai gen yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan lemak, salah satunya adalah gen *peroxisome proliferator-activated reseptor- γ 2* (PPAR- γ 2). Gen PPAR- γ 2 merupakan faktor transkripsi yang berfungsi meningkatkan kepekaan sekelompok reseptor fungsional untuk hormon insulin (Soriguer *et al.*, 2006).

Ada beberapa polimorfisme pada gen PPAR- γ 2 yang telah diketahui antara lain C896G (polimorfisme Pro12Ala), C1431T dan C344T (Pro115Gln), tetapi yang banyak dikaitkan dengan obesitas dan diabetes adalah Pro12Ala (mutasi C896G). Pro12Ala terjadi karena substitusi basa C menjadi G pada nukleotida (nt) 34 kodon inisiasi translasi pada ekson B yang mengubah asam amino prolin kodon ke-12 menjadi alanin (Susmiarsih, 2005). Polimorfisme pada gen diatas terbukti mempengaruhi aktivitas protein yang dihasilkannya. Ketidaksesuaian ekspresi protein yang dihasilkan akan merubah struktur dan mengganggu kerja jaringan yang terlibat dalam sekresi

insulin, pada akhirnya berdampak pada pathogenesis DM tipe 2 (Sokkar *et al.*, 2009).

Beberapa penelitian yang menghubungkan polimorfisme Pro12Ala dengan frekuensi kejadian DM tipe 2 pada beberapa populasi yang berbeda menunjukkan hasil yang berbeda. Pada populasi Kaukasia didapatkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara subjek diabetes dan non diabetes dalam hal frekuensi polimorfisme. Frekuensi polimorfisme Pro12Ala subjek diabetes lebih rendah dari kontrol (bukan diabetes), namun di Asia Selatan tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara diabetes dan kontrol (Radha *et al.*, 2006). Adanya hubungan antara polimorfisme pada gen tertentu dengan parameter DM tipe 2 sangat tergantung dari populasi atau etnis yang diteliti sehingga tidak dapat dijadikan marker secara universal. Karena latar belakang itulah dilakukan penelitian dengan judul Analisis Polimorfisme Pro12Ala Gen PPAR- γ 2 (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ 2*) pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau.

B. Batasan Masalah

1. Analisis polimorfisme dilakukan dengan metode *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP).
2. Penderita DM tipe 2 etnis Minangkabau yang dimaksud yaitu penderita yang berobat di Poliklinik Khusus Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang.

C. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan frekuensi polimorfisme Pro12Ala gen PPAR- γ 2 antara penderita DM tipe 2 etnis Minangkabau dengan bukan penderita (kontrol).
2. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme Pro12Ala gen PPAR- γ 2 dengan parameter klinik penderita DM tipe 2 etnis Minangkabau yang diteliti ?

D. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui ada atau tidaknya perbedaan frekuensi polimorfisme Pro12Ala gen PPAR- γ 2 antara penderita DM tipe 2 dengan kontrol.
2. Mengetahui hubungan polimorfisme Pro12Ala gen PPAR- γ 2 dengan parameter klinik penderita DM tipe 2 etnis Minangkabau yang diteliti.

E. Manfaat Penelitian

1. Bagi peneliti diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman belajar mengenai polimorfisme Pro12Ala gen PPAR- γ 2 DM tipe 2 pada etnis Minangkabau.
2. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi untuk pengembangan penelitian lebih lanjut dalam rangka mengurangi faktor risiko menderita penyakit DM tipe 2.
3. Bagi masyarakat, menjadi pedoman bagi keluarga yang mempunyai riwayat DM tipe 2 dalam mengontrol pola makan dan gaya hidup dalam upaya mencegah atau menunda terkena DM tipe 2.