

**ANALISIS POLIMORFISME GEN RESEPTOR VITAMIN D
PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2
ETNIS MINANGKABAU**

SKRIPSI

***Diajukan Sebagai Salah Satu Persyaratan Guna
Memperoleh Gelar Sarjana Sains***



**Oleh
ELHASNI PUTRI
NIM. 12688**

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

PENGESAHAN LULUS UJIAN SKRIPSI

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

Judul : Analisis Polimorfisme Gen Reseptor Vitamin D pada
Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau

Nama : Elhasni Putri

NIM : 12688

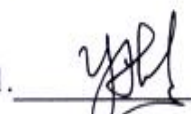
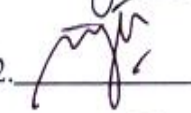
Program Studi : Biologi

Jurusan : Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Padang, 21 Januari 2013

Tim Penguji

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

ABSTRAK

Elhasni Putri : Analisis Polimorfisme Gen Reseptor Vitamin D pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau

Diabetes mellitus tipe 2 (DM 2) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai meningkatnya kadar glukosa darah akibat kegagalan sekresi insulin atau tidak berfungsinya insulin. Jumlah pasien DM 2 meningkat dua kali lipat setiap 12-15 tahun diseluruh dunia. DM 2 merupakan penyakit yang disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan. Polimorfisme pada gen reseptor vitamin D (VDR) telah diketahui mempengaruhi kerentanan terhadap DM 2 pada beberapa populasi seperti populasi Kaukasian, Afrika dan Amerika. Etnis Minangkabau merupakan salah satu populasi yang memiliki pola makan dan gaya hidup yang mendukung tingginya prevalensi diabetes mellitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan frekuensi polimorfisme gen VDR terhadap penderita DM 2 etnis Minangkabau dengan bukan penderita.

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Maret sampai November 2012 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang dan Laboratorium Bioteknologi FMIPA UNP. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan melibatkan 40 orang sampel pasien dan 39 orang sampel bukan penderita. Analisis polimorfisme gen VDR menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphisms* (PCR-RFLP). Fragmen DNA hasil amplifikasi didigesti dengan enzim restriksi BsmI (Fermentas). Hasil amplifikasi dan restriksi kemudian divisualisasi melalui gel agarosa di bawah sinar UV dari *illuminator UV*. Pengolahan data kuantitatif dilakukan dengan membandingkan frekuensi polimorfisme antara penderita dan bukan penderita dengan uji *Chi-Square*.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gen VDR berhasil teramplifikasi dengan menghasilkan produk spesifik yaitu pita dengan panjang 825 bp. Hasil restriksi gen VDR dengan enzim BsmI (Fermentas) menunjukkan tiga macam fragmen yaitu 825 bp, 650 bp dan 175 bp. Frekuensi alel b gen VDR penderita DM 2 etnis Minangkabau (18,8%) tidak berbeda nyata ($p>0,05$) bila dibandingkan dengan bukan penderita (16,76%). Hasil analisis komparatif hubungan jenis kelamin dan parameter klinik penderita DM2 dengan frekuensi polimorfisme gen VDR tidak berbeda nyata ($p>0,05$). Oleh karena itu, polimorfisme gen VDR tidak berkontribusi terhadap kehadiran DM 2 pada pasien DM 2 etnis Minangkabau.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur bagi Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Analisis Polimorfisme Gen Reseptor Vitamin D pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau”** ini sebagai salah satu persyaratan guna mendapatkan gelar Sarjana Sains.

Dalam penyelesaian skripsi ini penulis menyadari bahwa skripsi ini tidaklah mungkin terwujud tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan banyak terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Yuni Ahda, S.Si, M.Si sebagai Pembimbing I yang telah memberikan kesempatan, bimbingan, saran dan arahan selama penelitian dan penulisan skripsi ini.
2. Ibu dr. Elsa Yuniarti, S.Ked. sebagai Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, saran dan arahan selama penelitian dan penulisan skripsi ini.
3. Bapak Dr. Azwir Anhar, M. Si., Ibu Irdawati, S.Si, M.Si dan Ibu Dezi Handayani S.Si, M.Si sebagai dosen Penguji yang telah memberikan masukan, kritikan dan saran dalam penulisan skripsi ini.
4. Dr. Moralita Chatri, M.P sebagai Penasehat Akademik.
5. Para Dokter dan Petugas Rumah Sakit RSUP Dr. M. Djamil Padang yang membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.
6. Kak Nia yang membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

7. Orang tua dan keluarga besar yang telah mendukung penulis dalam penulisan skripsi ini
8. Ketua dan Sekretaris Jurusan Biologi FMIPA-UNP.
9. Koordinator Seminar Jurusan Biologi FMIPA-UNP.
10. Bapak/Ibu staf pengajar Jurusan Biologi FMIPA-UNP.
11. Seluruh mahasiswa Jurusan Biologi FMIPA-UNP dan seluruh pihak yang telah membantu peneliti selama perkuliahan, penelitian, dan penulisan skripsi ini.

Penulis mengharapkan skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi peneliti dan pembaca. Oleh karena itu saran dan kritikan sangat diperlukan demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat menambah pengetahuan semua pihak yang membacanya dan semoga Allah SWT memberikan kemampuan kepada kita untuk bekerja dan memberi nilai manfaat kepada orang lain.

Padang, Januari 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	5
C. Rumusan Masalah	5
D. Tujuan Penelitian.....	5
E. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
A. Definisi Polimorfisme	7
B. Gen Reseptor Vitamin D (VDR)	7
C. Diabetes Mellitus.....	10
D. Karakteristik Diabetes Millitus Tipe 2	12
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Jenis Penelitian	15
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	15
C. Alat dan Bahan	15
D. Prosedur Penelitian	17
E. Teknik Analisis Data	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	23
B. Pembahasan	27
BAB V PENUTUP	
A. Kesimpulan	32

B. Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	37

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Frekuensi Genotip dan Alel Gen Reseptor Vitamin D.....	25
2. Frekuensi Genotip dan Jenis Kelamin.....	26
3. Analisis Parameter Klinik Gen Reseptor Vitamin D Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2	27
4. Tabel Data Klinik Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2	39
5. Tabel Data Bukan Penderita (Kontrol)	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Ekson-Intron Gen VDR dan Posisi Polimorfisme yang Diketahui	8
2. Hormon Insulin dan Kaitannya dengan Kadar Gula dalam Darah	13
3. Hasil Visualisasi Elektroforesis Produk PCR Gen Reseptor Vitamin D	23
4. Elektroforegram Hasil Digesti Gen Reseptor Vitamin D	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Kuisioner Penelitian Data Klinik Pasien dan Riwayat Keluarga yang Menderita Penyakit Gula (DM)	37
2. Surat Persetujuan Pengambilan Darah	38
3. Tabel Data Klinik Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2	39
4. Tabel Data Bukan Penderita (Kontrol)	40
5. Analisis Frekuensi Polimorfisme antara Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 (Pasien) dengan Bukan Penderita (Kontrol) Menggunakan Uji <i>Chi-Square</i>	41
6. Menghitung Frekuensi Genotip dan Alel	42
7. Analisis Parameter Klinik Gen Reseptor Vitamin D Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Menggunakan ANOVA satu arah	44
8. Contoh Sampel Analisis Data Frekuensi Genotip Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 dan bukan Penderita (Kontrol) dengan Program SPSS 16.0	54
9. Contoh Sampel Hasil Analisis Parameter Klinik Gen Reseptor Vitamin D Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Program SPSS 16.0.....	55
10. Dokumentasi Beberapa Tahapan Kerja Penelitian	56

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Masyarakat Minangkabau merupakan kelompok masyarakat yang kaya dengan budaya, adat-istiadat dan kekhasan aneka ragam makanannya. Salah satu kekhasan makanan Minangkabau adalah makanan dengan tinggi lemak dan karbohidrat akan tetapi sangat rendah serat. Hasil dari beberapa penelitian melaporkan bahwa etnis Minangkabau mempunyai pola makan tinggi lemak jenuh dan rendah sayur-sayuran serta buah-buahan sebagai sumber antioksidan dan serat (Liputo, 2004). Sulastri dkk. (2005) melaporkan asupan asam lemak secara keseluruhan masih sesuai dengan anjuran yaitu 25%, tetapi asupan asam lemak jenuh (ALJ) 23% melebihi batas anjuran yang diberikan oleh National Cholesterol Education Program (NCEP). Hal ini diperkirakan berkaitan dengan pola makan yang tinggi lemak hewani dan makanan yang banyak mengandung santan.

Hasil penelitian Aziz (2012) mengenai pola makan etnis Minangkabau berdasarkan tingkat konsumsi energi didapatkan bahwa persentase terbanyak adalah pasien dengan pola makan tinggi energi yaitu sebesar 79%, sedangkan yang normal 7% dan yang rendah 14%. Menurut Almatsier (2009) makanan yang tinggi energi ini berasal dari karbohidrat, protein dan lemak yang tinggi sehingga menghasilkan energi yang tinggi pula. Purwastyastuti dalam Sulastri (2005) juga melaporkan bahwa asupan lemak pada etnis Minangkabau di Jakarta adalah 36% dengan asam lemak jenuh (ALJ) 22%. Semua penelitian di atas menunjukkan

bahwa asupan asam lemak jenuh (ALJ) pada etnis Minangkabau lebih tinggi dari yang dianjurkan. Pengkonsumsian jenis makanan dengan karakteristik tinggi lemak dan karbohidrat secara terus menerus dan dalam jangka waktu lama tanpa diimbangi dengan pola hidup sehat dan teratur seperti melakukan aktivitas fisik yang cukup, tentu saja akan memicu resiko menderita penyakit kronis dan salah satunya adalah diabetes mellitus. Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia kronis berupa gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat cacat pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (WHO, 1999:2). Diabetes mellitus tipe 2 merupakan kelompok diabetes mellitus dimana jumlah insulin yang dihasilkan normal akan tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat di permukaan sel berkurang sehingga glukosa yang masuk ke dalam sel sedikit dan glukosa dalam darah meningkat. Diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan tipe diabetes yang lebih umum, dimana penderita diabetes mellitus tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes mellitus (Togana, 2008).

Menurut *World Health Organization* (WHO) (Slominsky *et al.*, 2009), kejadian diabetes mellitus tipe 2 saat ini dapat dikelompokkan sebagai epidemik noninfeksi. Jumlah pasien diabetes mellitus tipe 2 meningkat dua kali lipat setiap 12-15 tahun diseluruh dunia dan pada tahun 2025, diperkirakan sebanyak 300 juta orang diseluruh dunia akan menderita penyakit ini. Jumlah penderita diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia menempati posisi keempat teratas setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. *World Health Organization* memperkirakan sampai tahun 2030 jumlah penderita diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia meningkat mencapai

21,3 % dari jumlah populasi (PERKENI, 2006). Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) (2007), diketahui bahwa prevalensi nasional penyakit diabetes melitus adalah 1,1% (berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan gejala) dan provinsi Sumatera Barat merupakan salah satu dari 17 provinsi yang mempunyai prevalensi penyakit diabetes melitus diatas prevalensi nasional.

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit akibat kelainan banyak gen yang disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan (Stumvoll *et al.*, 2005). Polimorfisme dari beberapa gen terbukti mempengaruhi aktivitas protein yang dihasilkannya. Ketidaksesuaian ekspresi protein yang dihasilkan akan merubah struktur dan mengganggu kerja jaringan yang terlibat dalam sekresi insulin dan pada akhirnya berdampak pada patogenesis diabetes mellitus tipe 2. Adanya hubungan antara polimorfisme pada gen tertentu dengan parameter diabetes mellitus tipe 2 sangat tergantung dari populasi atau etnis yang diteliti sehingga tidak dapat dijadikan marker secara universal. Salah satu gen yang diduga terlibat dalam patogenesis diabetes mellitus tipe 2 adalah gen reseptor vitamin D.

Polimorfisme pada gen reseptor vitamin D berkaitan dengan kemunculan vitamin D. Perubahan susunan nukleotida akibat terjadi polimorfisme akan mengubah produk asam amino yang dihasilkan. Ketidaksesuaian ekspresi protein pada gen reseptor vitamin D, mengakibatkan perubahan struktur dari reseptor vitamin D itu sendiri sehingga vitamin D tidak bisa berikatan dengan reseptornya. Akibat dari hal tersebut adalah defisiensi vitamin D. Vitamin D dan reseptornya merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam regulasi sel β dalam sekresi insulin. Defisiensi vitamin D dapat meningkatkan prevalensi diabetes mellitus

tipe 2 karena penurunan sekresi insulin dan pemberian asupan vitamin D dapat meningkatkan sekresi insulin.

Reseptor vitamin D (VDR) adalah kelompok reseptor hormon steroid/tiroid. Gen reseptor vitamin D ini terdapat dalam sel β pankreas dan polimorfisme pada gen reseptor vitamin D telah diketahui mempengaruhi kerentanan terhadap diabetes mellitus tipe 2 pada populasi Kaukasian (Speer *et al.*, 2001). Hasil penelitian Chiu *et al.* (2004) pada populasi Kaukasian, Afrika dan Amerika menunjukkan bahwa terdapat asosiasi antara kekurangan vitamin D dengan resistensi insulin dan disfungsi sel-sel beta pankreas. Selain itu, hasil penelitian menggunakan hewan model dengan reseptor vitamin D termutasi menunjukkan kegagalan sekresi insulin akibat terhambatnya sistem sinyal vitamin D. Akibatnya mencit tersebut menjadi tidak toleran terhadap glukosa oral dan kegagalan ekspresi gen yang mengkode insulin dan sekresi insulin. Dampak defisiensi vitamin D pada fungsi sel β hewan model secara *in vitro* dan *in vivo* berkorelasi positif dengan manusia (Mathieu & Badenhoop, 2005). Korelasi antara sekresi insulin yang diinduksi glukosa dan status vitamin D juga terlihat pada laki-laki berusia 70-80 tahun, dimana 39% di antaranya adalah yang kekurangan vitamin D. Nilai glukosa 1 jam mereka berkorelasi negatif dengan konsentrasi vitamin D (Baynes *et al.*, 1997). Oleh karena itu defisiensi vitamin D diduga berkontribusi terhadap patogenesis penyakit diabetes mellitus tipe 2.

Berdasarkan paparan diatas, penulis telah melakukan penelitian dengan judul penelitian mengenai **“Analisis Polimorfisme Gen Reseptor Vitamin D pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau”**.

B. Batasan Masalah

1. Analisis polimorfisme gen reseptor vitamin D dilakukan dengan metode *Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphisms* (PCR-RFLP).
2. Pasien diabetes mellitus tipe 2 yang dimaksud yaitu penderita diabetes mellitus tipe 2 dengan etnis Minangkabau 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 gen reseptor vitamin D antara pasien diabetes mellitus tipe 2 etnis Minangkabau dan kontrol (bukan penderita)?
2. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen reseptor vitamin D dengan parameter klinik pasien diabetes mellitus tipe 2 etnis Minangkabau yang diteliti?

D. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui ada tidaknya perbedaan frekuensi polimorfisme gen reseptor vitamin D terhadap penderita diabetes mellitus tipe 2 etnis Minangkabau dengan bukan penderita.

2. Mengetahui hubungan polimorfisme gen reseptor vitamin D dengan parameter klinik pasien diabetes mellitus tipe 2 etnis Minangkabau yang diteliti.

3. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai prevalensi polimorfisme gen reseptor vitamin D pada penderita diabetes tipe 2 etnis Minangkabau.
2. Bagi Peneliti, menambah pengetahuan dan pengalaman dibidang penelitian serta dapat meningkatkan kemampuan untuk menerapkan ilmu pengetahuan yang diperoleh.
3. Sebagai masukan bagi penelitian selanjutnya.