

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

SKRIPSI

untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar sarjana sains



**RISA UKHTI MUSLIMA
1101344/2011**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI PADANG
2016**

PERSETUJUAN SKRIPSI

ANALISIS POLIMORFISME GEN RESEPTOR ESTROGEN
PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 ETNIS
MINANGKABAU

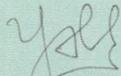
Nama : Risa Ukhti Muslima
NIM/TM : 1101344/2011
Program Studi : Biologi
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Padang, 02 Februari 2015

Disetujui Oleh:

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. Yuni Ahda, S.Si, M.Si
NIP. 19690629 199403 2 003



Dezi Handayani, S.Si, M.Si
NIP. 19770126 200604 2 002

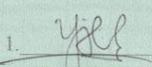
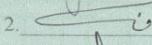
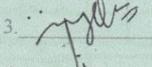
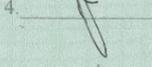
PENGESAHAN LULUS UJIAN SKRIPSI

**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 Estrogen pada
Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau
Nama : Risa Ukhti Muslima
NIM : 1101344
Program Studi : Biologi
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Padang, 02 Februari 2016

Tim Penguji

	Nama	Tanda Tangan
Ketua	: Dr. Yuni Ahda, S.Si, M.Si	1. 
Sekretaris	: Dezi Handayani, S.Si, M.Si	2. 
Anggota	: dr. Elsa Yuniarti, S.Ked, M. Biomed	3. 
Anggota	: Fitri Arsih, S.Si, M. Pd	4. 

SURAT PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Risa Ukhti Muslima
NIM/BP : 1101344/2011
Program Studi : Biologi
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya dengan judul **Analisis Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau** adalah benar merupakan hasil karya sendiri, bukan hasil plagiat dari hasil karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanggung jawab sebagai anggota masyarakat ilmiah.

Padang, Februari 2016

Diketahui oleh,
Ketua Jurusan Biologi



Dr. Azwir Anhar, M.Si.
NIP.19561231 198803 1 009

Saya yang menyatakan,



Risa Ukhti Muslima
NIM.1101344

ABSTRAK

Risa Ukhti Muslima : Analisis Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau

Setiap tahunnya, prevalensi diabetes mellitus di dunia mengalami peningkatan, termasuk di Indonesia. Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan kasus tertinggi dari kejadian penyakit diabetes dengan persentase mencapai 90% hingga 95%. Diabetes mellitus diketahui merupakan penyakit multifaktorial dimana lingkungan dan faktor genetik berperan dalam patogenesisnya. Hormon seks adalah salah satu komponen yang dapat berperan penting pada pasien diabetes mellitus. Gen yang mengkode gen ESR1 pada reseptor estrogen adalah kandidat gen potensial untuk kerentanan terhadap DMT2. *Restriction fragment length polymorphism* (RFLP) PvuII adalah *marker* umum untuk analisis genetik dari ESR1 tersebut. Sejak studi ini dilakukan di berbagai negara dan dengan kelompok etnik yang berbeda, ketidaksamaan hasil memberitahukan bahwa ada hubungan timbal balik antara reseptor estrogen dengan kejadian DMT2 spesifik pada geografis dan etnis. Minangkabau adalah salah satu suku di Indonesia yang memiliki prevalensi diabetes mellitus yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan frekuensi polimorfisme PvuII gen reseptor estrogen antara pasien DMT2 dengan yang bukan pasien pada etnis Minangkabau.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif, yang dilaksanakan dari bulan Juni sampai November 2015 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang dan Laboratorium Bioteknologi FMIPA, UNP. Penelitian melibatkan 50 sampel orang penderita DMT2 dan 40 orang bukan penderita (non-pasien) dengan menggunakan metode PCR-RFLP. Data hasil perbandingan frekuensi gen yang mengalami mutasi pada penderita dan bukan penderita dianalisis dengan rumus *Chi Square*.

Hasil penelitian menunjukkan terdapatnya perbedaan frekuensi polimorfisme PvuII gen reseptor estrogen antara pasien DMT2 dengan yang bukan pasien pada etnis Minangkabau. Hal ini mengindikasikan bahwa polimorfisme gen reseptor estrogen PvuII berkaitan dengan kejadian diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) pada etnis Minangkabau.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah *ahirabbil'aalamin*. Segala puji hanya bagi Allah SWT. yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "*Analisis Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau*". Selanjutnya, sholawat dan salam semoga tetap tercurah kepada Nabi Muhammad SAW. *Allaahumma Sholli 'alaa Muhammad wa 'alaa Ali Muhammad*.

Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Sarjana Sains di Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang. Keberhasilan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini tidak terlepas dari bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Yuni Ahda, S.Si, M.Si, sebagai dosen pembimbing I.
2. Ibu Dezi Handayani, S.Si, M.Si, sebagai dosen pembimbing II.
3. Ibu Dr. Dwi Hilda Putri, M. Biomed, Ibu dr. Elsa Yuniarti, S.Ked, M.Biomed dan Ibu Fitri Arsih, S.Si, M.Pd, sebagai dosen penguji.
4. Ibu Dr. Moralita Chatri, M.P sebagai penasehat akademik.
5. Bapak Dr. Azwir Anhar, M.Si sebagai Ketua Jurusan Biologi FMIPA UNP.
6. Bapak Dr. Ramadhan Sumarmin, M.Si sebagai Ketua Program Studi Biologi.
7. Bapak/Ibu staf pengajar Jurusan Biologi, Universitas Negeri Padang.
8. Bapak/Ibu staf pegawai Jurusan Biologi, Universitas Negeri Padang.
9. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga semua bimbingan, bantuan, dan doa yang diberikan menjadi amal ibadah yang diridhoi Allah SWT. Peneliti sangat mengharapkan kritik dan saran dari berbagai pihak untuk perbaikan skripsi ini. Selanjutnya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan Jurusan Biologi FMIPA UNP serta pembaca pada umumnya.

Padang, Februari 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Batasan Masalah	5
D. Tujuan Penelitian.....	6
E. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Diabetes Mellitus.....	7
B. Diabetes Mellitus Tipe 2	7
C. Gen Reseptor Estrogen	12
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Jenis penelitian	20
B. Waktu dan Tempat	20
C. Alat dan bahan	20
D. Prosedur Penelitian.....	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil.....	27
B. Pembahasan	30
BAB V PENUTUP	
A. Kesimpulan.....	35
B. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Komposisi PCR <i>mix</i>	23
2. Proses Amplifikasi Gen PCR	24
3. Frekuensi Genotip dan Alel Gen Reseptor Estrogen.....	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Representasi struktur domain ESR1	14
2. Model sederhana kerja estrogen melalui reseptornya	16
3. Struktur polimorfisme PvuII pada gen reseptor estrogen.....	18
4. Hasil visualisasi elektroforesis produk PCR gen ER	27
5. Hasil pemotongan gen ER dengan enzim restriksi PvuII.....	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Tabel Data Umur dan Genotip Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2	40
2. Tabel Data Umur dan Genotip Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2	41
3. Analisis Frekuensi Polimorfisme antara Pasien DMT2 dengan Bukan Pasien (Kontrol) Menggunakan Uji <i>Chi-Square</i>	42
4. Menghitung Frekuensi Genotip dan Alel	43
5. Dokumentasi Penelitian.....	45

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit Tidak Menular (PTM) adalah penyebab kematian terbanyak di Indonesia. Adapun PTM yang menjadi penyebab tertinggi kematian di Indonesia diantaranya: stroke, hipertensi, diabetes, kanker dan penyakit paru obstruktif kronis. Kematian akibat PTM tidak hanya terjadi di perkotaan melainkan juga di pedesaan (Kemenkes RI, 2012).

Penyakit diabetes merupakan salah satu PTM yang mengalami peningkatan terus menerus dari tahun ke tahun. Diabetes merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia) yang diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin, dan resistensi insulin atau keduanya. Hiperglikemia yang berlangsung lama (kronik) pada diabetes mellitus akan menyebabkan gangguan atau kegagalan fungsi berbagai organ, terutama mata, organ, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah lainnya (ADA, 2012).

Penderita diabetes mellitus di dunia setiap tahun mengalami peningkatan, termasuk di Indonesia. Data statistik Riskesdas menunjukkan adanya peningkatan kejadian diabetes di Indonesia dari 1,1% pada tahun 2007 hingga menjadi 2,7% pada tahun 2013 (Balitbang Kemenkes RI, 2013). Prevalensi diabetes mellitus di dunia tahun 2000 sebesar 2,8% (171 juta orang) dan proyeksi pada tahun 2030 sebanyak 4,4% (366 juta orang). Estimasi jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia tahun 2000

sebesar 4,1% (8,4 juta dari 205.132.000 orang penduduk Indonesia). Proyeksi pada tahun 2030 jumlah kasus diabetes mellitus di Indonesia akan meningkat mencapai 7,8% (21,3 juta dari 273.219.200 orang). Estimasi jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia menempati posisi keempat terbanyak di dunia setelah India, Cina dan Amerika (Wild *et al.*, 2004).

Secara klinis, diabetes ini dibagi menjadi 4 kategori umum diantaranya, DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe spesifik lainnya. Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan kasus tertinggi dari kejadian penyakit diabetes dengan persentase mencapai 90% hingga 95% (ADA, 2012). DMT2 terjadi karena hormon insulin yang ada dalam darah tidak bekerja secara efektif, meskipun jumlah insulin yang diproduksi sel beta pankreas normal. Glukosa yang masuk ke dalam sel berkurang sehingga sel kekurangan sumber energi sehingga glukosa darah meningkat (Syamsurizal *et al.*, 2014).

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insiden dan prevalensi DMT2 di seluruh dunia. WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien diabetes yang cukup besar untuk tahun-tahun mendatang. Prevalensi DMT2 meningkat secara dramatis, sebagian besar karena perubahan gaya hidup, peningkatan prevalensi obesitas dan proses degeneratif (Siswanto, 2009).

Diabetes mellitus adalah penyakit multifaktorial dimana lingkungan dan faktor genetik berperan dalam patogenesisnya. Identifikasi gen yang rentan untuk DMT2 ini dapat menuntun pada usaha pencegahan. Pada kebanyakan pasien, DMT2 adalah hasil dari perubahan genetik. Pola warisan yang

sedemikian kompleks dan faktor lingkungan memainkan peranan penting dalam mendukung atau menunda ekspresi penyakit (Huang *et al.*, 2006). Oleh karena itu, penting mengenali penduduk dengan kecenderungan genetik untuk melindungi mereka dari faktor lingkungan yang menyebabkan diabetes (Mohammadi *et al.*, 2013).

Hormon seks adalah salah satu komponen yang dapat berperan penting pada pasien diabetes mellitus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa estrogen dapat memodulasi sekresi insulin, mengatur sinyal kalsium melalui reseptor membran plasma, dan mengatur aktivitas saluran K-ATP (Mohammadi *et al.*, 2013).

Estrogen menunjukkan efek fisiologis melalui reseptor estrogen yang dapat mencegah osteoporosis, sindrom menopause, diabetes, arteriosklerosis dan lainnya (Yaich *et al.*, 1992). Gen yang mengkode gen ESR1 (*Era*, gen peta lokus 6q25.1) pada reseptor estrogen adalah kandidat gen potensial untuk kerentanan terhadap DM2. Beberapa *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang diidentifikasi dalam gen reseptor estrogen dan hubungannya dengan peningkatan atau penurunan frekuensi berbagai penyakit telah ditunjukkan dalam berbagai kasus (Jeong *et al.*, 2012). Sejumlah polimorfisme pada gen ESR1 telah dilaporkan. *Restriction fragment length polymorphism* (RFLP) PvuII adalah *marker* umum untuk analisis genetik dari gen reseptor estrogen tersebut; keduanya terletak di intron 1 dari ESR1 (Huang *et al.*, 2006).

Sejak studi ini dilakukan di berbagai negara dan dengan kelompok etnik yang berbeda, ketidaksamaan hasil memberitahukan bahwa ada hubungan

timbangan antara reseptor estrogen dengan kejadian DMT2 spesifik pada geografis dan etnis. Pada populasi Kaukasia Hungaria, Speer *et al.* (2001) melaporkan adanya keterkaitan antara polimorfisme PvuII dengan kejadian DMT2. Xiang *et al.* (2004) juga mendapatkan hasil yang sama dalam penelitian terkait pada populasi etnis Han di China, begitu juga pada populasi Guangzhou di China Selatan (Huang *et al.*, 2006). Kebalikannya, pada populasi Swedia, Dahlman *et al.* (2008) dalam Mohammadi *et al.* (2013) menyimpulkan tidak adanya kaitan antara polimorfisme pada PvuII dengan kejadian DMT2. Golkhu *et al.* (2009) juga mendapatkan hasil yang sama pada populasi Iran begitu juga dengan populasi Pradesh di India (Ganasyam *et al.*, 2012). Sementara hasil penelitian terkait yang menunjukkan adanya hubungan polimorfisme pada gen reseptor estrogen dengan kejadian DMT2 juga dilaporkan pada populasi Jahrom, Iran Selatan (Mohammadi *et al.*, 2013) dan populasi Mesir (Motawi *et al.*, 2015).

Suku Minangkabau adalah salah satu dari lebih 140 kelompok etnis yang tersebar pada ribuan pulau di Indonesia. Suku ini mendominasi sebagian besar wilayah di provinsi Sumatera Barat. Riskesdas pada tahun 2007 menyatakan Provinsi Sumatera Barat merupakan salah satu dari 17 provinsi yang memiliki prevalensi diatas prevalensi nasional menderita penyakit DMT2 (Balitbang Kemenkes RI, 2007). Sementara itu, data Riskesdas pada tahun 2013 menyatakan bahwa jumlah penderita diabetes di Provinsi Sumatera Barat mengalami peningkatan sebanyak 0,6% jika dibandingkan dengan hasil survei pada tahun 2007 (Balitbang Kemenkes RI. 2013). Potensi cukup tinggi ini

terjadi karena masyarakat Sumatera Barat khususnya etnis Minangkabau memiliki pola makan yang kurang baik dengan asupan banyak mengandung karbohidrat, lemak, garam dan sedikit serat. Disamping itu, gaya hidup yang serba praktis juga menjadi pemicu meningkatkan resiko penyakit DM (Syamsurizal *et al.*, 2013). Untuk etnis Minangkabau ini, beberapa peneliti telah melaporkan asosiasi polimorfisme berbagai gen-gen terkait DMT2 dengan kejadian DM, diantaranya pada gen *transcription factor 7-like 2* (TCF7L2) (Syamsurizal *et al.*, 2014), gen *Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ 2* (PPAR- γ 2) (Putri, 2013a), gen *Adrenergic Receptor β -3* (ADRB3) (Habibah, 2013) dan gen Reseptor Vitamin D (Putri, 2013b). Sementara itu, informasi terkait asosiasi polimorfisme PvuII pada gen reseptor estrogen dengan kejadian DMT2 masih belum diketahui pada etnis Minangkabau. Berdasarkan uraian diatas maka penulis melakukan penelitian dengan judul “ **Analisis Polimorfisme Gen Reseptor Estrogen pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau**”.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan frekuensi polimorfisme gen reseptor estrogen antara pasien DMT2 dengan yang bukan pasien pada etnis Minangkabau?

C. Batasan Masalah

1. Sampel penderita DMT2 etnis Minangkabau yang digunakan merupakan pasien yang berobat ke Poliklinik Khusus Penyakit Dalam di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang.

2. Analisis polimorfisme PvuII pada gen reseptor estrogen dilakukan dengan menggunakan metode PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism*).

D. Tujuan Penelitian

Mengetahui ada tidaknya perbedaan frekuensi polimorfisme PvuII gen reseptor estrogen antara pasien DMT2 dengan yang bukan pasien pada etnis Minangkabau.

E. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah perbendaharaan ilmu pengetahuan tentang DMT2 dan *genetic marker*-nya untuk masyarakat etnis Minangkabau.
2. Menjadi sumber informasi untuk penelitian terkait selanjutnya.