



UNIVERSITAS PERTAHANAN RI

**HUBUNGAN POLIMORFISME GENETIK PTP1B DENGAN NILAI
KADAR HBA1C PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2
YANG MENGGUNAKAN TERAPI ANTI DIABETES MELITUS**

NAFRIZAL FAKHRUZAIN

320200201017

**SKRIPSI YANG DITULIS UNTUK MEMENUHI SEBAGIAN
PERSYARATAN DALAM MENDAPATKAN GELAR SARJANA**

**FAKULTAS FARMASI MILITER
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
BOGOR 2024**

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : Nafrizal Fakhruzain
NIM : 320200201017
Program Studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Judul Skripsi : Hubungan Polimorfisme Genetik *PTP1B* dengan Nilai Kadar HbA_{1c} pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang Menggunakan Terapi Anti Diabetes Melitus

Dosen Pembimbing II

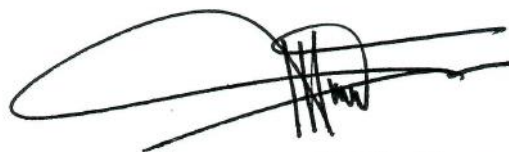


dr. Maria Rini Suryanti, Sp. PD

Kolonel Laut (K/W) / 10453/P

Tanggal: 8 Juli 2024

Dosen Pembimbing I



apt. Syahrul Tuba, M.Clin Pharm

NIDN 4725128901

Tanggal: 5 Juli 2024

Mengetahui,

Kepala Program Studi Sarjana Farmasi



apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han

Letnan Kolonel Kes NRP 527126

Tanggal: 10 Juli 2024

Dekan Fakultas Farmasi Militer



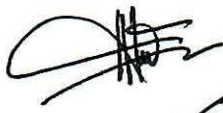
Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S

Pembina Utama IV/e

Tanggal: 11 Juli 2024

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Nama : Nafrizal Fakhruzain
 NIM : 320200201017
 Program Studi : Sarjana Farmasi
 Fakultas : Farmasi Militer
 Judul Skripsi : Hubungan Polimorfisme Genetik *PTP1B* dengan Nilai Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang Menggunakan Terapi Anti Diabetes Melitus

No	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
1.	Dosen Pembimbing I: apt. Syahrul Tuba, M.Clin Pharm NIDN 4725128901		5/7 24
2.	Dosen Pembimbing II: dr. Maria Rini Suryanti, Sp. PD Kolonel Laut (K/W) / 10453/P		8/7 24
3.	Ketua Sidang: Dr. apt. Widyati, M.Clin Pharm Laksma TNI NRP 9779/P		5/7 24
4.	Dosen Penguji II: Dr. apt. Bantari Wisynu Kusuma Wardhani, M.Biomed NIDN 4719128501		3/7 24
5.	Dosen Penguji III: apt. Martohap P Lumban, M.Sc Mayor Ckm NRP 11030006730277		5/7 24

PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya atau bagian karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan jenjang apapun disuatu perguruan tinggi; dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat istilah, frasa, kalimat, paragraf, subbab atau bab dari karya yang pernah ditulis atau diterbitkan; kecuali yang secara tertulis diajukan dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar referensi. Apabila dikemudian hari terbukti bahwa terdapat plagiat dalam skripsi ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan/undang undang yang berlaku.

Bogor, 9 Juli 2024



Nafrizal Fakhruzain

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas pertolongan, rahmat, dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Polimorfisme Genetik *PTP1B* dengan Nilai Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang Menggunakan Terapi Anti Diabetes Melitus” sebagai salah satu persyaratan dalam mendapatkan gelar Sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan RI. Perjalanan panjang dalam menyelesaikan skripsi ini tidak lepas berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, pada kesempatan ini dengan penuh hormat saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Letnan Jenderal TNI Jonni Mahroza, S.I.P., M.A., M.Sc., CIQnR., CIQaR., Ph.D., selaku Rektor Universitas Pertahanan RI.
2. Prof. Dr. apt. Yandiana Harahap, M.S, selaku Dekan Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan RI.
3. Laksamana Pertama TNI Dr. apt. Widyati, M.Clin Pharm, selaku Wakil Dekan 1 Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan RI sekaligus Ketua Sidang Skripsi.
4. Kolonel Kes Drs. apt. Nur Abdul Goni, M.Si., selaku Wakil Dekan 2 Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan RI.
5. Letnan Kolonel Kes apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han, selaku Kepala Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan RI.
6. Kolonel Ckm Dr. apt. Drs. Timbul Partogi Haposan Simorangkir, M.Si., CIT, selaku Dosen Wali Akademik yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan pendidikan sarjana.
7. Apt. Syahrul Tuba, M.Clin Pharm, selaku Dosen Pembimbing 1 dan Kolonel Laut (K/W) dr. Maria Rini Suryanti, Sp. PD., selaku Dosen Pembimbing 2 yang telah memberikan waktu, bimbingan, motivasi, dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Dr. apt. Bantari Wisynu Kusuma Wardhani, M.Biomed, selaku Dosen Penguji 2 Sidang Skripsi dan Mayor Ckm apt. Martohap P Lumban, M.Sc, selaku Dosen Penguji 3 Sidang Skripsi yang telah memberikan saran, kritik, dan bimbingan yang bermanfaat dalam menyelesaikan skripsi ini.

9. Rumah Sakit Pusat Pertahanan Negara (RSPPN) Panglima Besar Soedirman yang telah memberikan masukan, bimbingan, dan bantuannya selama proses menyelesaikan skripsi ini.
10. Dosen, Laboran, dan Tenaga Kependidikan Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan RI yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. Siti Hariyati dan Mujayin, S.Sos., M.Si, selaku ibunda dan ayahanda tercinta, terimakasih atas dorongan doa, semangat, dan kasih sayang yang senantiasa mengiringi setiap langkah.
12. Apt. Alfia Septiana Mutiasari, S.Farm, selaku kakak tersayang, terimakasih atas dukungan dan motivasi yang selalu mengiringi untuk mencapai pendidikan yang lebih tinggi.
13. Kadet Mahasiswa Cohort 1 Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan RI sebagai rekan seperjuangan dalam pendidikan dan telah bersama selama 4 tahun.
14. Keluarga Asuh Farmasi *Aquadest*, Keluarga Asuh Resimen Korps Kadet Mahasiswa *Niwatakawaca*, dan Keluarga Besar Resimen Korps Kadet Mahasiswa yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam proses penyusunan skripsi.

Saya menyadari banyak pihak yang memberikan dukungan dan bantuan selama menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya, saya mengharapkan skripsi ini dapat memberikan manfaat terhadap pengembangan ilmu pertahanan dan bermanfaat bagi *stakeholder* terkait dalam upaya pengobatan secara kemandirian (*personalize medicine*) melalui pemeriksaan genetik dalam ilmu farmakogenetik dan farmakogenomik.

Bogor, 9 Juli 2024

Nafrizal Fakhruzain

ABSTRAK

HUBUNGAN POLIMORFISME GENETIK *PTP1B* DENGAN NILAI KADAR HbA1c PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 YANG MENGGUNAKAN TERAPI ANTI DIABETES MELITUS

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia akibat reseptor insulin mengalami gangguan fungsi sel. *Protein Tyrosin Phosphatase-1B (PTP1B)* bertanggungjawab dalam gangguan fungsi sel dengan menghambat reseptor insulin untuk menerima sinyal insulin ketika *PTP1B* diekspresikan secara berlebihan di dalam sel tubuh. Nilai kadar HbA1c menggambarkan indeks kontrol jumlah glukosa dalam darah. Penelitian ini menganalisis pengaruh polimorfisme genetik *PTP1B* dengan nilai kadar HbA1c pada 35 pasien DMT2 yang menggunakan terapi anti diabetes melitus. Sebaran polimorfisme genetik *PTP1B* diidentifikasi menggunakan metode PCR-RFLP dengan menganalisis nilai distribusi alel dan distribusi genotipe untuk menguji nilai *Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE)*. Nilai kadar HbA1c diidentifikasi dengan pemeriksaan profil glukosa darah. Lokus 467 T>C pada promotor gen *PTP1B* bersifat polimorfik karena terdapat TT homozigot (321 bp dan 83 bp; 82,9%) dengan alel T (85,71%) non-resiko yang lebih dominan dibandingkan dengan genotipe CC homozigot (83 bp; 11,4%) dan CT heterozigot (431 bp, 321 bp, dan 83 bp; 5,7%) dengan alel C (14,29%). Nilai Chi-Square (X^2) hitung (20,559) lebih besar daripada nilai Chi-Square (X^2) tabel (5,991) dan nilai signifikansi (0,031) lebih kecil daripada derajat kemaknaan 5% menunjukkan terjadi sebaran polimorfisme genetik *PTP1B*, tetapi dengan tingkatan polimorfisme yang rendah (Heterozigositas=24,50%, PIC=21,50%). Polimorfisme genetik *PTP1B* tidak mempengaruhi nilai kadar HbA1c (Fisher Exact 0,717>0,05). Namun, seluruh subjek penelitian yang memiliki polimorfisme mempunyai nilai kadar HbA1c yang tidak terkontrol.

Kata Kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, *PTP1B*, Polimorfisme, HbA1c, PCR-RFLP

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN *PTP1B* GENETIC POLYMORPHISM AND HbA1c LEVEL VALUES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS USING ANTI DIABETES MELITUS THERAPY

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia due to insulin receptors experiencing impaired cell function. Protein Tyrosine Phosphatase-1B (*PTP1B*) is responsible for disrupting cell function by inhibiting insulin receptors from receiving insulin signals when *PTP1B* is overexpressed in body cells. The HbA1c level value describes control index for amount of glucose in the blood. This study analyzes the influence of *PTP1B* genetic polymorphisms on HbA1c levels in 35 T2DM patients using anti diabetes mellitus therapy. The distribution of *PTP1B* genetic polymorphisms was identified using the PCR-RFLP method by analyzing the allele distribution and genotype distribution values to test the *Hardy-Weinberg Equilibrium* (HWE). The HbA1c level value is identified by examining the blood glucose profile. The 467 T>C locus in the *PTP1B* gene is polymorphic because there is homozygous TT (321 bp and 83 bp; 82.9%) with the non-risk T allele (85.71%) being more dominant compared to the homozygous CC genotype (83 bp; 11.4%) and CT heterozygotes (431 bp, 321 bp, and 83 bp; 5.7%) with the C allele (14.29%). The calculated Chi-Square (X^2) value (20.559) is greater than the table Chi-Square (X^2) value (5.991) and the significance value (0.031) is smaller than the 5% degree of significance indicating that there is a distribution of *PTP1B* genetic polymorphism, but with a low polymorphism level (Heterozygosity=24.50%; PIC=21.50%). *PTP1B* genetic polymorphism did not affect the value of HbA1c levels (Fisher-Exact 0.717>0.05). However, all research subjects with polymorphisms had uncontrolled HbA1c levels.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, *PTP1B*, polymorphism, HbA1c, PCR-RFLP

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR BAGAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Landasan Teori	4
2.1.1 Diabetes Melitus.....	4
2.1.1.1 Definisi Diabetes Melitus	4
2.1.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	5
2.1.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2.....	7
2.1.1.4 Farmakoterapi Diabetes Melitus Tipe 2	8
2.1.1.5 <i>Outcome</i> Klinis Diabetes Melitus Tipe 2	10
2.1.2 Farmakokinetika.....	10
2.1.3 Farmakogenetik	13
2.1.3.1 Enzim	15
2.1.3.2 Transporter Protein dan Reseptor	16
2.1.4 Polimorfisme <i>PTP1B</i>	17
2.1.5 Metode PCR-RFLP	19

2.1.6	Elektroforesis	22
2.1.7	Prinsip <i>Hardy-Weinberg Equilibrium</i>	23
2.2	Hasil Penelitian Terdahulu	26
2.3	Kerangka Berpikir.....	30
2.4	Hipotesis	31
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		32
3.1	Metode dan Desain Penelitian.....	32
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.3	Alat dan Bahan Penelitian	34
3.3.1	Alat Penelitian	34
3.3.2	Bahan Penelitian	34
3.4	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	35
3.4.1	Variabel Bebas.....	35
3.4.2	Variabel Terikat.....	35
3.4.3	Definisi Operasional	35
3.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	36
3.6	Populasi dan Sampel	36
3.6.1	Besar Sampel	36
3.6.2	Cara Pengambilan Sampel	37
3.7	Prosedur Penelitian	38
3.7.1	Subjek Penelitian	38
3.7.2	Pengambilan Sampel Darah	38
3.7.3	Prosedur Pemeriksaan Nilai Kadar HbA1c	38
3.7.4	Prosedur Isolasi DNA.....	39
3.7.5	Prosedur Menentukan Konsentrasi dan Kemurnian DNA	40
3.7.6	Prosedur Amplifikasi DNA	41
3.7.7	Prosedur Pemotongan Fragmen Genetik Spesifik.....	42
3.7.8	Prosedur Elektroforesis Gel	42
3.8	Metode Analisis.....	43
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		44
4.1	Hasil Penelitian	44
4.1.1	Keterangan Lolos Kaji Etik	44

4.1.2	Karakteristik Subjek Penelitian	44
4.1.3	Pemeriksaan Nilai Kadar HbA1c	46
4.1.4	Visualisasi Elektroforesis Gel	46
4.1.5	Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Alel	48
4.1.6	Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Genotipe	49
4.1.7	Analisis Data Penelitian	49
4.1.6.1	Uji Sebaran Polimorfisme Genetik <i>PTP1B</i>	49
4.1.6.2	Uji Pengaruh Polimorfisme Genetik <i>PTP1B</i> Dengan HbA1c	50
4.2	Pembahasan	51
4.2.1	Karakteristik Subjek Penelitian	52
4.2.2	Pemeriksaan Nilai Kadar HbA1c	54
4.2.3	Karakteristik Sampel DNA	54
4.2.4	Amplifikasi DNA Menggunakan Metode PCR-RELP	55
4.2.5	Pemeriksaan Fragmen DNA Menggunakan Elektroforesis Gel ...	56
4.2.6	Distribusi Alel dan Distribusi Genotipe Genetik <i>PTP1B</i>	57
4.2.7	Sebaran Polimorfisme Genetik <i>PTP1B</i>	58
4.2.8	Pengaruh Polimorfisme Genetik <i>PTP1B</i> Dengan Nilai HbA1c	60
BAB V	KESIMPULAN	61
5.1	Kesimpulan	61
5.2	Saran	61
DAFTAR PUSTAKA		62
LAMPIRAN		71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jumlah Kejadian Diabetes Melitus Wilayah IDF	5
Gambar 2.2 Mekanisme Diabetes Melitus	5
Gambar 2.3 Jalur Sinyal Fisiologis <i>PTP1B</i>	18
Gambar 2.4 Metode PCR-RFLP dan Elektroforesis Gel	21



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Profil Obat Antidiabetika Oral	9
Tabel 2.2 Nilai Persyaratan Kadar Glukosa Darah.....	10
Tabel 2.3 Profil Farmakokinetika Insulin	12
Tabel 2.4 Hasil Penelitian Terdahulu Polimorfisme Gen <i>PTP1B</i>	26
Tabel 3.1 Jadwal Penelitian	33
Tabel 3.2 Primer PCR Sekuens pada Gen <i>PTP1B</i> Setelah Optimasi	34
Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	44
Tabel 4.2 Hasil Visualisasi Elektroforesis Gel.....	47
Tabel 4.3 Distribusi Alel Polimorfisme 467T>C Promoter <i>PTP1B</i>	49
Tabel 4.4 Distribusi Genotipe Polimorfisme 467T>C Promoter <i>PTP1B</i>	49
Tabel 4.5 Hasil Analisis Sebaran Polimorfisme Genetik <i>PTP1B</i>	50
Tabel 4.6 Pengaruh Polimorfisme Genetik <i>PTP1B</i> Dengan HbA1c.....	51



DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1 Derajat Kesehatan Berdasarkan Nilai Kadar HbA1c	46
--	----



DAFTAR BAGAN

Bagan 2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2	8
Bagan 2.2 Kerangka Berpikir Penelitian.....	30



DAFTAR SINGKATAN



The logo of Universitas Pertaahanan Republik Indonesia is a circular emblem. It features a blue outer ring with the text 'UNIVERSITAS PERTAHANAN' at the top and 'REPUBLIK INDONESIA' at the bottom. Inside the ring is a red field with a white horizontal stripe. Overlaid on this is a white book with a golden eagle emblem on its cover. A golden sword is positioned diagonally across the book. The motto 'PRADITYA - WIRATAMA - NAGARA BHAKTI' is written in white on a red banner at the bottom of the emblem.

ADME	: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi
DM	: Diabetes Melitus
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GDA	: Gula Darah Acak
GDP	: Gula Darah Puasa
GLUT4	: <i>Glucose Transporter Type 4</i>
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HWE	: <i>Hardy-Weinberg Equilibrium</i>
IR/IRS	: <i>Insulin Receptor/Insulin Receptor Substrate</i>
OAD	: Obat Anti Diabetes
PCR-RFLP	: <i>Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
PIC	: <i>Polymorphism Information Content</i>
PTP1B	: <i>Protein Tyrosine Phosphatase 1B</i>
SNPs	: <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Pertahanan Republik Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nafrizal Fakhruzain
NIM : 320200201017
Program Studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pertahanan Republik Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Hubungan Polimorfisme Genetik *PTP1B* dengan Nilai Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang Menggunakan Terapi Anti Diabetes Melitus

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Pertahanan Republik Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Bogor
Pada tanggal : 10 Juli 2024
Yang menyatakan



Nafrizal Fakhruzain
NIM. 320200201017