



UNIVERSITAS PERTAHANAN RI

SEBARAN POLIMORFISME GENETIK GEN *PPAR-γ*
TERHADAP TERAPI ANTI-DIABETES MELITUS PADA
PASIENT DIABETES MELITUS TIPE 2

A.THAFIDA KHALISA (320200201001)

Skripsi yang Ditulis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan dalam
Mendapatkan Gelar Sarjana

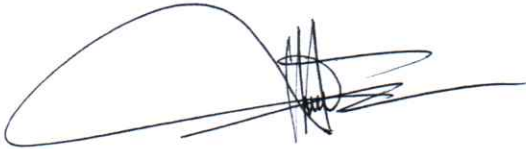
FAKULTAS FARMASI MILITER
PROGRAM STUDI FARMASI MILITER

BOGOR 2024

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : A. Thafida Khalisa
NIM : 320200201001
Program Studi : Ilmu Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Judul Skripsi : Sebaran Polimorfisme Genetik Gen *PPAR-γ*
Terhadap Terapi Anti-Diabetes Melitus Pada
Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Dosen Pembimbing 1,



apt. Syahrul Tuba, M.Clin Pharm

NIDN. 4725128901

Tanggal : 06 Juli 2024

Dosen Pembimbing 2,



dr. Maria Rini Suryanti, Sp. PD.

Kolonel Laut (K/W)/NRP. 10453/P

Tanggal : 08 Juli 2024

Mengetahui,

Kepala Program Studi

Sarjana Farmasi,



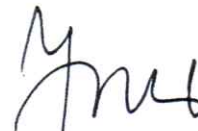
Budi Sumaryono, S.Si M.Farm

Letkol Kes NRP. 527126

Tanggal : 10 Juli 2024

Dekan

Fakultas Farmasi Militer



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

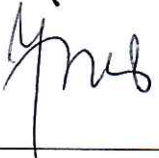
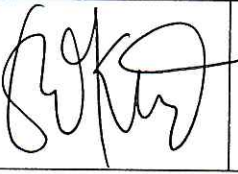
Pembina Utama IV/e

NIP. 196409121990032003

Tanggal :

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Nama : A. Thafida Khalisa
NIM : 320200201001
Program Studi : Ilmu Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Judul Skripsi : Sebaran Polimorfisme Genetik Gen *PPAR-γ*
Terhadap Terapi Anti-Diabetes Melitus Pada
Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

No	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
1	Dosen Pembimbing I : apt. Syahrul Tuba, M. Clin Pharm NIDN 4725128901		05/07/2024
2	Dosen Pembimbing II : dr. Maria Rini Suryanti, Sp. PD Kolonel Laut (K/W) NRP. 10453/P		02/07/2024
3	Ketua Sidang : Prof. Dr. apt. Yahdiana Harahap, M.S Pembina Utama IV/e NIP. 196409121990032003		02/07/2024
4	Dosen Penguji II : Mayor Ckm apt. Martohap P Lumban, M. Sc Mayor CKM NRP. 11030006730277		01/07/2024
5.	Dosen Penguji III: Dr. apt. Bantari W.K. Wardhani, M.Biomed NIDN 4719128501		03/07/2024

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 di suatu 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 di kemudian hari terbukti bahwa terdapat plagiat dalam skripsi ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan/undang-undang yang berlaku.

Bogor, 10 Juli 2024



A. Thafida Khalisa

KATA PENGANTAR

Puji syukur peneliti panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulisan skripsi dengan judul: “Sebaran Polimorfisme Genetik Gen *PPAR-γ* Terhadap Terapi Anti-Diabetes Melitus Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2” dapat diselesaikan.

Penyusunan skripsi ini ditujukan sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Farmasi Militer, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan RI.

Penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Untuk itu, pada kesempatan ini peneliti 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 Republik Indonesia sekaligus, Dosen Pembimbing Akademik dan Ketua Penguji yang telah memberikan saran, masukan dan dukungan kepada peneliti dalam proses penyelesaian skripsi ini;
3. Laksma TNI Dr. apt. Widyati, M.Clin Pharm, selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia;
4. Kolonel Kes. Drs. Nur Abdul Goni, M.Si, selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia;
5. Letkol Kes Budi Sumaryono, S.Si M.Farm, selaku Ketua Program Studi Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia;
6. apt. Syahrul Tuba, M. Clin Pharm, selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, arahan saran, dan dukungan dalam proses penyelesaian skripsi ini;
7. dr. Maria Rini Suryanti, Sp. PD, selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan topik penelitian, bimbingan, arahan saran, dan dukungan dalam proses penyelesaian skripsi ini;
8. Mayor Ckm apt. Martohap P Lumban, M.Sc, selaku dosen penguji II yang telah memberikan saran dan masukan kepada peneliti, baik pada saat seminar proposal maupun sidang hasil skripsi;
9. Dr. apt. Bantari Wisynu Kusuma Wardhani, M. Biomed, selaku dosen penguji III yang telah memberikan bimbingan, saran dan masukan kepada peneliti dalam proses penyelesaian skripsi ini;
10. Seluruh Dosen Program Studi Farmasi Militer, Fakultas Farmasi Militer, yang telah berjasa memberikan ilmu, wawasan, pengalaman,

dan keterampilan di bidang biologi, serta para staf yang banyak membantu peneliti sampai dengan akhir;

11. Ayahanda (alm.) Tanwir Nurdin dan Ahmad Sofyan, ibunda Andi Nurul Alfiah dan (almh.) Niarza Yunita, serta saudara penulis Andi Thufaila Annisa Safana, Andi Ghina Aniqah Nurfatiha, El Javas Islam dan Tazya Indah Pratiwi yang selalu memberikan semangat dan motivasi selama penyusunan skripsi ini;
12. Suluruh Pihak dari Rumah Sakit Pusrehab Kemhan RI dr.Suyoto, Pasien dari dr. Maria Rini Suryanti, Sp. PD dan dr. Ricky Cornelius Tarigan, Sp.PD beserta tim laboratorium dan pihak penelitian dari Rumah Sakit Kemhan RI dr.Suyoto yang telah membantu dalam proses pemenuhan Sampel Penelitian dan memberikan semangat selama penyusunan skripsi ini;
13. Rekan seperjuangan Prodi Farmasi Millter Cohort 1, grup 'STIN', sekaligus Sahabat Komang Bramantara dan Hammada yang selalu memberikan semangat dan apresiasi terkait skripsi.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas kebaikan-kebaikan berbagai pihak atas bantuannya. Saya menyadari bahwa skripsi ini masih kurang sempurna, oleh karena itu dengan kerendahan hati mengharapkan kritik dan saran yang konstruktif demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat terhadap pengembangan ilmu pertahanan dan bermanfaat bagi *stakeholder* terkait dalam upaya pengembangan strategi pengembangan farmakogenetik dalam bidang genetik yang efektif terhadap pengembangan terapi Anti-Diabetes untuk Pasien Diabetes Melitus Tipe-2.

Bogor, 10 Juli 2024

A.Thafida Khalisa
NIM.320200201001

ABSTRAK

Sebaran Polimorfisme Genetik Gen *PPAR-γ* Terhadap Terapi Anti-Diabetes Melitus Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

DM Tipe-2 (T2DM) merupakan penyakit kronis yang disebabkan oleh ketidakefektifan penggunaan insulin. Gen *PPAR-γ* merupakan reseptor inti yang berperan dalam metabolisme karbohidrat dan lipid. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara polimorfisme Gen *PPAR-γ* dengan pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 yang mengonsumsi obat Anti-Diabetes pada Pasien DM Tipe-2. Penelitian ini dilakukan dengan *Cross-Sectional* dengan 36 pasien T2DM untuk menganalisis kadar HbA1c dan glukosa darah pasien, serta informasi demografis mereka. Polimorfisme gen *PPAR-γ* dianalisis menggunakan metode PCR-RFLP dan enzim restriksi BstUI. Urutan primer yang digunakan untuk *PPAR-γ* adalah primer *reverse* 5'-CCAATTCAAGCCGAGTCCTTTC-3' dan primer *forward* 5'-CAGTGAAGGAATCGCTTTCCG-3'. Data dianalisis menggunakan HWE dan Fisher's Exact. Hasil frekuensi alel C = 8,23 dan alel G = 9,3 dengan HET 49,96% dan PICR 37,48% dan Chi-Square dengan Fisher's Exact $p=0,109$ dengan $p>0,05$ dan tidak ada hubungan antara polimorfisme *PPAR-γ* yang dikelompokkan berdasarkan genotipe mereka dan HbA1c. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami disparitas terkait SNP dan interaksi antara faktor gaya hidup dan latar belakang genetik. Dari penelitian ini, ditemukannya hasil yang tidak signifikan terhadap sebaran polimorfisme gen *ppar-γ* terhadap pasien DM Tipe-2 yang mengonsumsi Terapi Anti-Diabetes. Selain itu, penelitian lebih lanjut diperlukan tentang mekanisme molekuler yang terlibat. Polimorfisme *PPAR-γ2* terkait dengan biomarker HbA1c pada pasien T2DM memerlukan sampel studi yang lebih besar.

Kata Kunci: T2DM, anti-diabetes, polimorfisme, *PPAR-γ*, PCR-RFLP

ABSTRACT

Distribution of Genetic Polymorphism of *PPAR-γ* Gene in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Taking Anti-Diabetes Mellitus Therapy

Diabetes Mellitus type 2 (T2DM) is a chronic disease caused by the ineffective use of insulin. The *PPAR-γ* gene is a nuclear receptor that plays a role in carbohydrate and lipid metabolism. This study aims to see the relationship between the *PPAR-γ* gene polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus patients who take anti-diabetes drugs in Type 2 DM patients. This study was conducted cross-sectionally with 36 T2DM patients to analyze the patients' HbA1c and blood glucose levels, as well as their demographic information. *PPAR-γ* gene polymorphism was analyzed using the PCR-RFLP method and BstUI restriction enzyme. The primer sequences used for *PPAR-γ* were the reverse primer 5'-CCAATTCAAGCCGAGTCCCTTTC-3' and the forward primer 5'-CAGTGAAGGAATCGCTTTCCG-3'. Data were analyzed using HWE and Fisher's Exact. The results of the frequency of the C allele = 8.23 and the G allele = 9.3 with HET 49.96% and PCR 37.48% and Chi-Square with Fisher's Exact $p = 0.109$ with $p > 0.05$ and there is no relationship between *PPAR* polymorphisms - γ grouped based on their genotype and HbA1c. Further research is needed to understand SNP-related disparities and interactions between lifestyle factors and genetic background. From this study, insignificant results were found regarding the distribution of the *par-γ* gene polymorphism in Type 2 DM patients who were taking anti-diabetic therapy. In addition, further research is needed on the molecular mechanisms involved. *PPAR-γ* polymorphism associated with HbA1c biomarkers in T2DM patients requires a larger study sample.

Keywords: T2DM, anti-diabetic, polymorphism, *PPAR-γ*, 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 LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	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 Mellitus Tipe 2	4
2.1.2 Epidemiologi Diabetes Mellitus	6
2.1.3 Farmakoterapi Diabetes Mellitus Tipe 2	7
2.1.4 Farmakokinetika	9
2.1.5 Farmakogenetik	10
2.1.6 Gen <i>PPAR-γ</i>	11
2.1.7 Polimorfisme Gen <i>PPAR-γ</i>	14
2.1.8 Enzim Bst UI	16
2.1.9 PCR-RFLP	17
2.2 Hipotesis	20
2.3 Hasil Penelitian Terdahulu	21
2.4 Kerangka Berpikir	26

BAB III METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1 Metode dan Desain Penelitian	27
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	27
3.2.1 Tempat Penelitian.....	27
3.2.2 Waktu Penelitian.....	27
3.3 Alat dan Bahan Penelitian	28
3.3.1 Alat Penelitian	28
3.3.2 Bahan Penelitian.....	28
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	29
3.4.2 Variabel Bebas.....	29
3.4.3 Variabel Terikat.....	29
3.4.4 Definisi Operasional	29
3.5 Populasi dan Sampel Penelitian	30
3.5.1 Populasi Penelitian & Batasan Populasi.....	30
3.6 Populasi dan Sampel	30
3.7 Prosedur penelitian	31
3.7.1 Etik penelitian	31
3.7.2 Pengambilan Sampel.....	31
3.7.3 Pengambilan Darah	31
3.7.4 Isolasi DNA.....	32
3.7.5 Analisis Kuantitatif DNA Hasil Isolasi.....	33
3.7.6 Prosedur PCR dan RFLP	34
3.7.7 Prosedur Elektroforesis Gel	35
3.8 Metode Analisis	36
3.9 Alur Penelitian	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	38
4.1 Hasil	38
4.1.1 Data Karakteristik Demografi Responden.....	38
4.1.2 Data Karakteristik Penggolongan DM Tipe-2.....	40
4.1.3 Hasil Isolasi DNA dari Sel Darah (<i>whole blood</i>)	40
4.1.4 Hasil Elektroforesis UV.....	41

4.1.5 Frekuensi Genotipe dan Fenotipe dari Gen <i>PPAR-γ</i>	42
4.1.6 Hubungan Polimorfisme Gen <i>PPAR-γ</i> terhadap HbA1c.....	44
4.2 Pembahasan	44
4.2.1 Perolehan dan Pendataan Sampel darah	44
4.2.2 Sampel Darah, Isolasi dan Optimasi Kerja	45
4.2.3 Isolasi DNA Sampel.....	45
4.2.4 Pengukuran Konsentrasi Isolasi DNA.....	47
4.2.5 Amplifikasi dengan PCR.....	49
4.2.6 RFLP dari sampel PCR	50
4.2.7 Analisis Data PCR-RFLP	50
4.2.7 Hubungan HbA1c terhadap Polimorfisme <i>PPAR-γ</i>	53
BAB V KESIMPULAN.....	55
5.1 Kesimpulan.....	55
5.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN.....	63



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Umpan balik putarn antara sel β dan jaringan sensitif insulin (A) Respon insulin. (B) Peningkatan respon insulin. (C) Penurunan respon insulin.	5
Gambar 2. 2 Letak Gen PPAR- γ	13
Gambar 2. 3 Mekanisme dari PPAR- γ ligan	14
Gambar 2. 4 Kerangka Berpikir	26
Gambar 3. 1 Alur Penelitian	37
Gambar 4. 1 Hasil RFLP akan memberikan gambaran pita pada Genotipe GG (270bp,43bp), GC (270 bp,227 bp, 43bp), CC (270bp/43bp) dari sampel pasien Diabetes Melitus Tipe-2.	42



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Macam sediaan insulin yang ada di Indonesia	7
Tabel 2. 2 Penelitian Terdahulu terkait Polimorfisme Gen PPAR- γ	21
Tabel 3. 1 Gen <i>PPAR</i> - γ dengan Primer, Enzim dan Ukuran Produk	29
Tabel 4. 1 Karakteristik demografi responden	38
Tabel 4. 2 Karakteristik Diabetes	40
Tabel 4. 3 Kategori Konsentrasi DNA Genom	40
Tabel 4. 4 Hasil analisis Genotyping PCR-RFLP	42
Tabel 4. 5 Hasil Analisis Fenotipe gen <i>PPAR</i> - γ menggunakan HWE	43
Tabel 4. 6 Hasil Analisis Fenotipe gen <i>PPAR</i> - γ menggunakan Chi-Square	43
Tabel 4. 7 Hasil Analisis Sebaran Polimorfisme Gen <i>PPAR</i> - γ terhadap HbA1c menggunakan Fisher's Exact Test	44



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Proses Isolasi DNA	63
Lampiran 2 PCR Hingga Analisis Data.....	63
Lampiran 3. Persetujuan Kaji Etik, Izin Penelitian, dan Informed Consent	64
Lampiran 4 Primer Gen PPAR- γ	76
Lampiran 5 Proses Penelitian	77
Lampiran 6 Jadwal Penelitian	80
Lampiran 7. Data sosiodemografi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSPPN Soedirman	81
Lampiran 8 Hasil Isolasi DNA dan Kadar HbA1c	84
Lampiran 9 Frekuensi Subjek Penelitian Diabetes Melitus Tipe-2.....	85
Lampiran 10 Hasil Frekuensi Alel Polimorsme Gen PPAR- γ menggunakan Chi-Square.....	87
Lampiran 11 Hasil Polimorsme Gen PPAR- γ terhadap HbA1c pada pasien DM Tipe-2 menggunakan Fisher's Exact Text.....	87



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 white field with a red horizontal stripe. In the center is a golden Garuda, the national symbol of Indonesia, standing on a white book. A red banner at the bottom of the emblem contains the motto 'PRADITYA - WIRATAMA - NAGARA BHAKTI'.

DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GLUT	: Glucose Transporter
HET	: Heterozigot
HWE	: Hardy-Weinberg Equilibrium
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
NCBI	: <i>National Center for Biotechnology Information</i>
NFW	: <i>Nucleus Free Water</i>
PPAR- γ	: <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma</i>
PCR-RFLP	: <i>Polymerase chain reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
PIC	: <i>Polymorphism Information Content</i>
OAD	: Oral Anti Diabetic
RT-PCR	: <i>Real-Time Polymerase Chain Reaction</i>
SNPs	: Single Nucleotide Polymorphisms
SPSS	: Statistical Program for Social Science
TNF α	: Tumor necrosis factor alpha