

**GAMBARAN VARIASI GENETIK SNP rs2075604 GEN *STK11*
DAN DISTRIBUSI KADAR GULA DARAH PADA PASIEN
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI INDONESIA**

SKRIPSI



Diajukan oleh:

ULFA KURNIATI

1900023078

Kepada:

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2023**

**GAMBARAN VARIASI GENETIK SNP rs2075604 GEN *STK11*
DAN DISTRIBUSI KADAR GULA DARAH PADA PASIEN
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI INDONESIA**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam
mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)**

Program Studi Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

Yogyakarta



Oleh :

Ulfa Kurniati

1900023078

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA**

2023

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**GAMBARAN VARIASI GENETIK SNP rs2075604 GEN *STK11*
DAN DISTRIBUSI KADAR GULA DARAH PADA PASIEN
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI INDONESIA**

Oleh :

Ulfa Kurniati

1900023078

Dipertahankan di hadapan Panitia Pengusul Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan



Pembimbing Utama

apt. Imaniar Noor Faridah., M.Sc



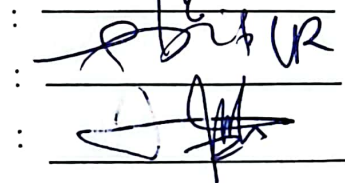
Dekan

Dr. apt. Lis Wahyuningsih, M.Si



Penguji:

1. apt. Imaniar Noor Faridah., M.Sc
2. apt. Lolita., M.Sc., Ph.D
3. apt. Lalu Muhammad Irham., M.Farm., Ph.D



PERNYATAAN TINDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ulfa Kurniati

NIM : 1900023078

Fakultas : Farmasi Program Studi : Farmasi

Judul tugas akhir : Gambaran Variasi Genetik SNP rs2075604 Gen *STK11*
Dan Distribusi Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes
Mellitus Tipe 2 Di Indonesia

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar kesarjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun di institusi pendidikan lainnya.
 2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/implementasi saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
 3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
 4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
- Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Ahmad Dahlan.

Yogyakarta, Agustus 2023



Ulfa Kurniati

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ulfa Kurniati

NIM : 1900023078

Fakultas : Farmasi

Program studi : S1 Farmasi

Judul tugas akhir : Gambaran Variasi Genetik SNP rs2075604 Gen STK11 Dan Distribusi Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut:

Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, Agustus 2023

Mengetahui,

Pembimbing

apt. Imaniar Noor Faridah.,M.Sc

Mahasiswa

Ulfa Kurniati

HALAMAN PERSEMBAHAN

Tidak ada sedikitpun usaha dan kebaikan yang sia-sia. Tidak pula ada sedikitpun keringat yang jatuh, kemudian Allah lupa menilainya. Karena Allah berkalam: “*Bekerjalah kamu, maka Allah dan rasul Nya serta orang-orang mukmin akan melihat pekerjaan mu itu dan kamu akan dikembalikan kepada Allah lalu diberitakan kepada Nya apa yang telah kamu kerjakan.*”

(QS. At-Taubah: 105)

“ Hanya Ada Dua Pilihan, Menjadi Apatis Atau Mengikuti Arus, Tetapi Saya Memilih Untuk Menjadi Manusia Merdeka”

-Soe Hok Gie-

Kupersembahkan untuk:

Kedua orangtua saya tercinta,

Bapak Sarmono dan Ibu Sri Ratna Dewi. Terimakasih yang seluas-luasnya untuk segala bentuk pengorbanan dan tulus kasih. Semoga kalian sehat dan bahagia selalu.

Saudara kandung saya,

Rykkoo Ardean Jayanto., S.T yang tanpa disadari menjadi panutan dalam kehidupan saya. Terimakasih telah menjadi sebenar-benarnya figur kakak yang baik.

Almh. Nenek saya tersayang,

Terimakasih telah menjadi manusia paling sabar di kehidupan saya dan menjadi motivator dalam segala bentuk kehidupan.

Dosen Pembimbing Skripsi

Apt. Imaniar Noor Faridah., M.Sc. yang tidak hanya sekedar membimbing terkait penulisan skripsi bagi penulis. Terimakasih untuk segala bentuk arahan dan motivasi.

Diri saya,

Terimakasih telah mampu berusaha keras dan berjuang sejauh ini. Mampu mengendalikan diri dari berbagai tekanan diluar keadaan dan tak pernah memutuskan untuk menyerah sesulit apapun itu. Ini merupakan pencapaian awal yang patut dibanggakan untuk diri sendiri. Terimakasih sudah berusaha kuat, jangan lupa untuk terus bergerak

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum wr.wb

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan proposal skripsi ini. Shalawat beserta salam semoga senantiasa terlimpah curahkan kepada Junjungan kami Nabi Muhammad SAW, keluarganya, para sahabatnya, dan umatnya hingga hari akhir zaman. Penulisan proposal skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mengerjakan skripsi pada program Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Judul proposal skripsi yang penulis ajukan adalah **Gambaran Variasi Genetik SNP rs2075604 Gen *STK11* Dan Distribusi Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia.**

Penulis menyadari bahwa dalam keberhasilan penelitian dan penyusunan proposal skripsi ini tidak terlepas dari dukungan, bimbingan, penyediaan fasilitas dan bantuan lainnya dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Muchlas Arkanudin, M.T selaku Rektor Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
2. Dr. apt. Iis Wahyuningsih.,M.Si, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
3. apt. Lolita.,M.Sc.,Ph.D selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
4. apt. Imaniar Noor Faridah.,M.Sc, selaku Dosen Pembimbing skripsi yang telah memberikan banyak arahan, bimbingan, dan pencerahan dalam penyusunan skripsi. Terimakasih atas bimbingan dan kepercayaan dalam mengikut sertakan penulis dalam pengerjaan proyek farmakogenetik ini hingga menjadi sebuah karya skripsi.
5. apt. Lolita.,M.Sc.,Ph.D selaku Dosen Penguji I dan apt. Lalu Muhammad Irham., M.Farm., Ph.D selaku Dosen Penguji II.
6. Dr. drh. Sapto Yuliani, M.P selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam proses perkuliahan.
7. Pimpinan dan staf karyawan Laboratorium Terpadu Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, yang telah memberikan fasilitas dan pengarahan dalam pelaksanaan penelitian farmakogenetik.
8. Teman-teman terbaik saya angkatan 2019 yang saling mendukung dan menyemangati dalam penyelesaian studi dan skripsi ini.

Semoga segala bantuan dan bimbingan yang diberikan menjadi amal ibadah dan mendapatkan balasan serta Rahmat Allah SWT. Penulis menyadari bahwa dalam

penyusunan proposal skripsi ini jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis memohon maaf setulus-tulusnya. Akhir kata, semoga proposal skripsi ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum wr,wb

Yogyakarta, Agustus 2023

Penulis



Ulfa Kurniati

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN TINDAK PLAGIAT	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI.....	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Diabetes Mellitus	5
1. Definisi	5
2. Faktor Genetika Pasien Diabetes Mellitus	10
B. Gen <i>STK11</i> (<i>Serin Threonine Kinase 11</i>).....	12
C. Ekstraksi/ Isolasi DNA.....	14
D. Elektroforesis dan Penentuan konsentrasi DNA.....	15
E. Amplifikasi Gen.....	15
F. Pemetaan Kode DNA (<i>sequencing</i>)	17
G. Penelitian yang Relevan.....	17
H. Kerangka Berfikir.....	18
BAB III METODE PENELITIAN.....	21
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	21
B. Tempat dan Waktu Penelitian	21
C. Sampel.....	21

1. Kriteria Inklusi	21
2. Kriteria Eksklusi.....	21
D. Alat dan Bahan.....	22
1. Alat	22
2. Bahan.....	22
E. Variabel Penelitian	23
1. Klasifikasi Variabel	23
2. Definisi Operasional.....	23
F. Prosedur Penelitian.....	24
1. Pengumpulan Data Rekam Medik.....	24
2. Penyiapan Sampel <i>Whole Blood</i>	24
3. Tahapan Isolasi DNA	24
4. Tahapan Elektroforesis	26
5. Penentuan Konsentrasi DNA.....	27
6. Amplifikasi Gen <i>STK11</i>	27
7. Pemetaan Kode DNA (<i>Sequencing DNA</i>)	28
G. Analisis Data	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	30
A. Karakteristik Pasien	30
B. Penatalaksanaan DMT2	32
C. Profil Gen <i>STK11</i>	34
D. Uji Kualitatif Isolat DNA.....	36
E. Uji Kuantitatif DNA.....	37
F. Amplifikasi Gen <i>STK11</i>	38
G. Identifikasi Gambaran Variasi Genotipe SNP rs2075604 Gen <i>STK11</i>	39
H. Distribusi Frekuensi Genotipe dan Alel rs2075604 Gen <i>STK11</i>	42
I. Luaran Terapi Berdasarkan Genotipe dan Jenis Terapi	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	46
A. Kesimpulan	46
B. Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47

DAFTAR TABEL

Tabel I Target Gula Darah Setelah Penatalaksanaan Terapi.....	10
Tabel II Gen Yang Berhubungan Dengan DMT2.....	12
Tabel III Penelitian Yang Relevan.....	18
Tabel IV Karakteristik Pasien	30
Tabel V Analisis Luaran Terapi.....	22
Tabel VI Distribusi Frekuensi Terapi yang Diberikan.....	33
Tabel VII Rasio Kemurnian DNA	37
Tabel VIII Hasil Analisa BLAST (<i>Basic Local Alignment Search Tool</i>).....	41
Tabel IX Distribusi Genotipe dan Frekuensi Alel <i>STK11</i> Pasien DM Tipe	43
Tabel X Distribusi Genotipe Gen <i>STK11</i> Pasien DM Tipe 2.....	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Kerangka Berfikir.....	20
Gambar 2 Tahapan Prinsip Isolasi DNA.....	25
Gambar 3 Distribusi Frekuensi Alel rs2075604 Di Berbagai Populasi Dunia.	35
Gambar 4 Hasil Uji Kualitatif DNA	37
Gambar 5 Hasil Elektroforesis Gen <i>STK11</i> Pada Ukuran Pita DNA 422bp....	40
Gambar 6 Analisis Sekuen Pada Sampel DNA Gen <i>STK11</i>	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Pasien dan Pengobatannya	52
Lampiran 2. Hasil Analisis BLAST	52
Lampiran 3. Hasil Distribusi Genotipe	56
Lampiran 4. Hasil Identifikasi dan Distribusi Genotipe	60
Lampiran 5. Uji Etik Penelitian	60

INTISARI

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit metabolit yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah yang disebabkan karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Faktor genetik berperan dalam perkembangan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2), yaitu mengganggu produksi dan sekresi hormon insulin oleh sel β pankreas. Adanya mutasi gen yang mempengaruhi risiko terkena diabetes adalah gen yang mengontrol produksi gula darah dan insulin serta pendeteksian kadar gula darah dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran profil frekuensi alel gen *STK11* rs2075604 pada pasien DMT2 untuk orang Indonesia, mengetahui gambaran variasi genetik gen *STK11* rs2075604 dan mengetahui distribusi luaran terapi gen *STK11* rs2075604 pada pasien DMT2 yang menggunakan terapi antidiabetik oral metformin.

Penelitian *cross-sectional* analitik dengan melibatkan 5 pasien DMT2 yang mendapat terapi tunggal metformin. DNA diisolasi dari sampel darah pasien DMT2. Metode PCR digunakan untuk amplifikasi gen *STK11*, kemudian dilakukan analisa sanger sekuensing. Parameter yang diperoleh dari data rekam medik seperti GDP dan HbA1c diukur sebagai hasil terapeutik.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa frekuensi genotipe ke-5 sampel *mutant homozygote* (TT) 100% atau frekuensi alel T pada ke-5 sampel adalah 100%, GDP terkontrol pada tipe TT 60% dan tidak terkontrol tipe TT 40% sedangkan HbA1c terkontrol tipe TT 20% dan tidak terkontrol tipe TT 80%.

Penelitian ini menunjukkan SNP rs2075604 gen *STK11* terjadi mutasi dengan perubahan basa G>T. Profil frekuensi alel pasien DMT2 di Indonesia dengan alel G sebesar 0,87 (87%) dan alel T 0,13 (13%). Distribusi genotipe *mutant homozygote* (TT) sebesar 5 (100%) dan luaran terapi diperoleh ke-5 sampel TT menunjukkan GDP terkontrol 60% dan HbA1c terkontrol 10%.

Kata Kunci : DMT2, Metformin, *STK11*, rs2075604, PCR-Sekuensing.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the metabolite diseases characterized by increased blood sugar levels caused by abnormalities in insulin secretion, insulin work or both. Genetic factors play a role in the development of type 2 diabetes mellitus (DMT2), which interferes with the production and secretion of the hormone insulin by pancreatic β cells. The existence of gene mutations that affect the risk of developing diabetes are genes that control the production of blood sugar and insulin and the detection of blood sugar levels in the body. This study aims to determine the frequency profile of the STK11 rs2075604 gene allele in DMT2 patients for Indonesians, determine the genetic variation of the STK11 rs2075604 gene and determine the output distribution of STK11 rs2075604 gene therapy in DMT2 patients using metformin oral antidiabetic therapy.

Analytical cross-sectional study involving 5 T2DM patients who received metformin single therapy. DNA was isolated from blood samples of T2DM patients. The PCR method was used for STK11 gene amplification, then sanger sequencing analysis was carried out. Parameters obtained from medical record data such as GDP and HbA1c were measured as therapeutic outcomes.

The results of this study showed that the genotype frequency of the 5th mutant homozygote (TT) sample was 100% or the T allele frequency in the 5 samples was 100%, GDP controlled in TT type 60% and uncontrolled TT type 40% while HbA1c controlled TT type 20% and uncontrolled TT type 80%.

This study showed SNP rs2075604 STK11 gene mutation with changes in G>T bases. Allele frequency profile of DMT2 patients in Indonesia with G allele of 0.87 (87%) and T allele of 0.13 (13%). The distribution of mutant homozygote (TT) genotypes was 5 (100%) and the therapeutic output obtained by all 5 TT samples showed controlled GDP of 60% and controlled HbA1c of 10%.

Keywords: T2DM, Metformin, STK11, rs2075604, PCR-Sequencing.