

**DISTRIBUSI VARIASI GENETIK GEN *IRS-1* rs1801278 DAN
KADAR GLUKOSA DARAH PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DI APOTEK RAMADHAN YOGYAKARTA**

SKRIPSI



Oleh:
Anisa
2000023260

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

**DISTRIBUSI VARIASI GENETIK GEN *IRS-1* rs1801278 DAN
KADAR GLUKOSA DARAH PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DI APOTEK RAMADHAN YOGYAKARTA**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam
Mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)
Program Studi Sarjana Farmasi
Universitas Ahmad Dahlan
Yogyakarta**



Oleh :
Anisa
2000023260

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**DISTRIBUSI VARIASI GENETIK GEN *IRS-1* rs1801278 DAN
KADAR GLUKOSA DARAH PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DI APOTEK RAMADHAN YOGYAKARTA**

Oleh:
Anisa
2000023260

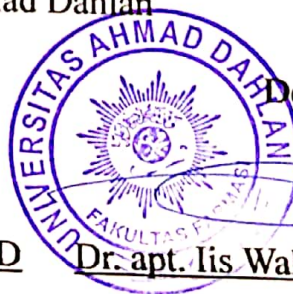
Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Pada tanggal: 14 Oktober 2024



Mengetahui
Fakultas Farmasi
Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing Utama

apt. Imaniar Noor Faridah, M.Sc., Ph.D



Dekan

Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si

Penguji:

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

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anisa

NIM : 2000023260

Fakultas : Farmasi

Program Studi : S-1 Farmasi

Judul tugas akhir :

Distribusi Variasi Genetik Gen *IRS-1* rs1801278 dan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Apotek Ramadhan Yogyakarta

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, 3 Oktober 2024


(ANISA)

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anisa

NIM : 2000023260

Fakultas : Farmasi

Program Studi : S-1 Farmasi

Judul tugas akhir :

Distribusi Variasi Genetik Gen *IRS-1* rs1801278 dan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Apotek Ramadhan Yogyakarta

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, 25 Oktober 2024

Mengetahui,
Pembimbing

(apt. Imaniar Noor Faridah, M.Sc., Ph.D)

Mahasiswa

(Anisa)

PERSEMBAHAN

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya.”

(QS. Al-Baqarah : 286)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan,” dan “sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan.” (QS. Al-Insyirah : 5 – 6)

Kupersembahkan untuk:

Kedua orangtua saya tercinta,

Bapak Yusuf dan Ibu Icoh, Terima kasih yang sebanyak-banyaknya untuk segala pengorbanan dan dukungan yang telah diberikan. Semoga Allah selalu memberikan keberkahan dalam hidup kalian.

Saudara kandung saya,

Nurdiki dan Husni. Terima kasih telah berperan sebagai kakak yang baik dalam mendukung proses studi penulis.

Dosen Pembimbing Skripsi,

apt. Imaniar Noor Faridah., M.Sc. Ph.D. yang tidak hanya sekedar membimbing selama proses penyusunan skripsi, namun juga berperan sebagai orangtua kedua bagi penulis selama proses penyelesaian studi ini. Terima kasih banyak atas segala bentuk dukungan yang diberikan.

Diri saya,

Terima kasih telah berusaha berjuang sekeras ini, berusaha sabar dan lapang menaiki tangga kegagalan demi kegagalan, berusaha tidak menyerah walau sesulit dan sesesak apapun itu. Semoga ilmu yang diperoleh selama menempuh pendidikan S1 Farmasi di Universitas Ahmad Dahlan dapat bermanfaat bagi masyarakat.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT. Dzat yang hanya kepada-Nya memohon pertolongan. Alhamdulillah berkat rahmat kasih dan ridanya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Distribusi Variasi Genetik Gen *IRS-1* rs1801278 dan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Apotek Ramadhan Yogyakarta”**. Shalawat dan salam semoga selalu tercurah kepada manusia terbaik, Rasulullah Saw yang senantiasa menjadi sumber inspirasi umat manusia.

Penulis menyadari bahwa penulis masih jauh dari kata sempurna, sehingga dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, masukan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, sudah sepatutnya penulis dengan penuh hormat mengucapkan terima kasih dan mendo'akan semoga Allah memberikan balasan terbaik kepada :

1. Prof. Dr. Muchlas, 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., Ph.D selaku Dosen Pembimbing skripsi yang selalu memberikan dukungan secara mental bagi penulis, juga memberikan arahan, masukan, dan saran dalam penyusunan naskah skripsi ini
5. apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D selaku Dosen Penguji I dan Dr. apt. Adnan, M.Sc selaku Dosen Penguji II
6. apt. Zainab, M.Sc selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah banyak memberikan arahan dan bimbingan selama penulis menempuh proses pendidikan
7. Dr. apt. Haafizah Dania, M.Sc bersama apt. Imaniar Noor Faridah, M.Sc., Ph.D selaku Dosen pada proyek penelitian genetik yang selalu memberikan arahan dan masukan selama penelitian

8. Pimpinan dan staf karyawan Laboratorium Farmakogenomik Fakultas Farmasi dan Laboratorium Riset Biologi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta yang banyak membantu dan memberikan fasilitas yang mendukung bagi penulis dalam proses penelitian berlangsung
9. Sahabat dan teman-teman terdekat yang sama-sama berjuang dalam proses penyelesaian studi ini. Terima kasih banyak telah memberikan dukungan mental bagi penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini

Terima kasih juga penulis haturkan kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Yogyakarta, 25 Oktober 2024

Mahasiswa



Anisa

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI.....	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
BAB 1 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 Melitus (DM).....	5
1. Definisi.....	5
2. Penatalaksanaan terapi	6
3. Luaran terapi	11
B. Faktor Genetik Pada Pasien DM	12
C. Gen <i>IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1)</i> rs1801278	13
1. Mekanisme <i>IR (Insulin Receptor)</i>	13
2. Distribusi genotip <i>IRS-1</i>	14
3. Hubungan polimorfisme gen <i>IRS-1</i> rs1801278 dan resistensi insulin	15
D. Hasil Penelitian yang Relevan	16
E. Kerangka Berpikir	17

BAB III METODE PENELITIAN.....	19
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	19
B. Sampel	19
C. Bahan dan Alat.....	19
1. Bahan	19
2. Alat.....	20
D. Variabel Penelitian	21
1. Klasifikasi variabel	21
2. Definisi operasional	21
3. Prosedur penelitian.....	22
4. Analisis data.....	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
A. Karakteristik Pasien	28
B. Penatalaksanaan DMT2	32
C. Profil Gen <i>IRS-1</i>	33
D. Uji Kualitatif Isolat DNA	35
E. Uji Kuantitatif DNA	36
F. Amplifikasi Gen <i>IRS-1</i>	37
G. Identifikasi Gambaran Variasi Genotipe SNP rs1801278 Gen <i>IRS-1</i>	41
H. Distribusi Frekuensi Genotipe dan Alel rs1801278 Gen <i>IRS-1</i>	45
I. Distribusi Frekuensi Genotipe dengan Luaran Terapi	46
BAB V KESIMPULAN	48
A. Kesimpulan	48
B. Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Jenis-Jenis Insulin	9
Tabel 2. Sasaran Pengendalian DM	11
Tabel 3. Penelitian yang Relevan	16
Tabel 4. Karakteristik Pasien DMT2.....	29
Tabel 5. Analisis Parameter Kadar Glukosa Darah Pasien DMT2.....	31
Tabel 6. Distribusi Frekuensi Terapi yang Diberikan	32
Tabel 7. Rasio Kemurnian DNA Pasien DMT2 Apotek Ramadhan	37
Tabel 8. Hasil Analisis <i>BLAST</i> (<i>Basic Local Alignment Search Tool</i>)	43
Tabel 9. Distribusi Genotipe dan Frekuensi Alel <i>IRS-1</i> Pasien DMT2.....	46
Tabel 10. Distribusi Genotipe Gen <i>IRS-1</i> Pasien DMT2	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Kerangka Berpikir	18
Gambar 2 Tahapan Prinsip Isolasi DNA	23
Gambar 3 Distribusi Frekuensi Alel rs1801278 di Berbagai Populasi Dunia.....	34
Gambar 4 Hasil Uji Kualitatif DNA Pasien DMT2 Apotek Ramadhan.....	36
Gambar 5 Hasil Optimasi PCR PCR Gen <i>IRS-1</i>	38
Gambar 6 Hasil Elektroforesis Produk PCR Pertama Gen <i>IRS-1</i> rs1801278	40
Gambar 7 Hasil Elektroforesis Produk PCR Kedua Gen <i>IRS-1</i> rs1801278.....	41
Gambar 8 Elektroforesis Produk PCR Ketiga Gen <i>IRS-1</i> rs1801278	41
Gambar 9 Analisis Sekuen Pada Sampel DNA Gen <i>IRS-1</i>	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Pasien DMT2 dan Analisis Luaran Terapinya	53
Lampiran 2. Hasil Analisis <i>BLAST</i> (<i>Blast Local Alignment Search Tool</i>) Sampel Darah Pasien DMT2 dibandingkan dengan data <i>GeneBank</i>	54
Lampiran 3. Gambar Hasil Distribusi Genotipe Sampel Pasien DMT2	64
Lampiran 4. Tabel Hasil Identifikasi dan Distribusi Genotipe.....	74
Lampiran 5. Uji Etik Penelitian	75

INTISARI

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok penyakit gangguan metabolik dimana terjadi kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya menyebabkan peningkatan gula darah. Mutasi genetik merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kontrol glikemik pasien DM tipe 2. Modifikasi protein molekuler dapat menyebabkan penurunan insulin dan penurunan sensitivitas insulin. Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran variasi genetik pada gen *IRS-1* rs1801278 pada pasien DMT2 dan distribusi parameter gula darah berdasarkan variasi genetik pada gen *IRS-1* rs1801278 pada pasien DMT2.

Penelitian observasional dengan pengambilan data secara retrospektif pada rekam medis pasien rawat jalan tahun 2022 di Apotek Ramadhan Yogyakarta. Sampel darah (*whole blood*) diambil dari 10 pasien yang menerima terapi insulin. Isolasi DNA *whole blood* menggunakan FavorPrep™ *Blood Genomic DNA Extraction Mini Kit* (Favorgen Biotech Corp.) metode kolom, amplifikasi gen *IRS-1* dengan metode *polymerase chain reaction* (PCR), dan analisis pemetaan kode DNA dengan metode *sanger sequencing*.

Hasil penelitian menunjukkan frekuensi genotipe gen *IRS-1* rs1801278 pada seluruh sampel pasien DMT2 Apotek Ramadhan Yogyakarta 10/10 (100%) ditemukan alel C dan tipe CC (*wild type*) dengan distribusi luaran terapi nilai GDP tidak terkontrol 6/10 (60%) dan nilai HbA1c tidak terkontrol 6/8 (75%).

Kesimpulan penelitian gen *IRS-1* rs1801278 pada pasien DMT2 di Apotek Ramadhan Yogyakarta hanya ditemukan alel C dan genotipe CC (*wild type*) pada seluruh sampel, serta distribusi parameter gula darah pasien didominasi oleh luaran terapi tidak terkontrol baik pada nilai GDP maupun HbA1c.

Kata Kunci: DMT2, Insulin, *IRS-1*, rs1801278, PCR, Sekuensing

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disorders characterized by abnormalities in insulin secretion, insulin action, or both, leading to increased blood sugar levels. Genetic mutations are one of the factors that can affect glycemic control in type 2 DM patients. Molecular protein modifications can lead to decreased insulin and decreased insulin sensitivity. This study aims to examine the genetic variation of the IRS-1 gene rs1801278 in T2DM patients and the distribution of blood sugar parameters based on the genetic variation of the IRS-1 gene rs1801278 in T2DM patients.

Observational research with retrospective data collection from outpatient medical records in 2022 at Apotek Ramadhan Yogyakarta. Blood samples (whole blood) were taken from 10 patients receiving insulin therapy. Isolation of whole blood DNA using the FavorPrep™ Blood Genomic DNA Extraction Mini Kit (Favorgen Biotech Corp.) column method, amplification of the IRS-1 gene using the polymerase chain reaction (PCR) method, and analysis of DNA code mapping using the Sanger sequencing method.

The research results show the frequency of the IRS-1 gene rs1801278 genotype in all samples of T2DM patients at Apotek Ramadhan Yogyakarta, with 10/10 (100%) finding the C allele and CC type (wild type), with a distribution of therapy outcomes uncontrolled GDP value in 6/10 (60%) and uncontrolled HbA1c value in 6/8 (75%).

Conclusion of the IRS-1 gene rs1801278 study on T2DM patients at Apotek Ramadhan Yogyakarta found only the C allele and CC genotype (wild type) in all samples, and the distribution of patients' blood sugar parameters was dominated by uncontrolled therapy outcomes in both GDP and HbA1c values.

Keywords: T2DM, Insulin, IRS-1, rs1801278, PCR, Sequencing