



**IDENTIFIKASI POLIMORFISME GEN PPAR-GAMMA
PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2
ETNIS JAWA DI KOTA SEMARANG**

Skripsi
disusun sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains
Program Studi Biologi

oleh
Dyken Dwi Arlinda
4411414002

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG**

2018

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme Gen PPAR-Gamma pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Jawa di Kota Semarang” disusun berdasarkan hasil penelitian saya dengan arahan dosen pembimbing. Sumber informasi atau kutipan yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir skripsi ini. Skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar dalam program sejenis di perguruan tinggi manapun.

Semarang, 9 November 2018



Dyken Dwi Arlinda

4411414002

PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul

“Identifikasi Polimorfisme Gen PPAR-Gamma pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Jawa Kota Semarang”

disusun oleh

Dyken Dwi Arlinda

4411414002

telah dipertahankan di hadapan sidang Panitia Ujian Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang pada tanggal 16 November 2018.

Panitia:

Ketua



Prof. Dr. Sudarmin, M.Si.

NIP 196601231992031003

Sekretaris

Dra. Endah Peniati, M.Si.

NIP 196511161991032001

Ketua Penguji

Dr. Yustinus Ulung Anggraito, M.Si.

NIP 196404271990031003

Anggota Penguji/Pembimbing I

Dr. Ari Yuniastuti, S.Pt., M.Kes.

NIP 196806021998032002

Anggota Penguji/Pembimbing II

Dr. drh. R. Susanti, M.P.

NIP 196903231997032001

MOTTO

“Do all the good you can, by all the means you can, in all the ways you can, in all the places you can, at all the times you can, to all the people you can, as long as ever you can.”

(John Wesley)

PERSEMBAHAN

Untuk Ayahanda Waris Sugianto,
Ibunda Ipit Sugiani,
Adikku Della Narinda Putri
serta saudara dan sahabat tercinta

PRAKATA

Puji syukur dipanjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunianya serta kemudahan, sehingga skripsi yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme Gen PPAR-Gamma pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Jawa di Kota Semarang” dapat diselesaikan dengan baik. Skripsi ini disusun dalam rangka menyelesaikan studi Strata 1 untuk memperoleh gelar Sarjana Sains di Universitas Negeri Semarang.

Penyusunan skripsi ini tidak akan terselesaikan tanpa adanya bantuan serta kemurahan hati dari berbagai pihak. Oleh karena itu, disamping rasa syukur yang tak terhingga atas nikmat yang diberikan oleh Allah SWT, ucapan terima kasih juga disampaikan kepada :

1. Rektor Universitas Negeri Semarang, yang telah memberikan kesempatan untuk memperoleh pendidikan formal di Universitas Negeri Semarang
2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang, yang telah memberikan izin penelitian sehingga penelitian dapat dilakukan.
3. Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang, yang telah memberikan pengarahan selama menempuh studi di Universitas Negeri Semarang.
4. Dr. Ari Yuniastuti, S.Pt., M.Kes. dan Dr. drh. R. Susanti, M.P. sebagai dosen pembimbing skripsi yang selalu memberikan bimbingan, motivasi, dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini.
5. Dr. Yustinus Ulung Aggraito, M.Si. sebagai penguji yang telah memberikan kritik dan saran untuk menyelesaikan tugas akhir.
6. Seluruh dosen dan staf karyawan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam terutama Jurusan Biologi.
7. Kepala Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan izin penelitian.

8. Keluarga besar Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada yang telah membantu terlaksananya penelitian.
9. Teman seperjuangan selama penelitian, Rahmatika Saputri Rahayu, Irma Susanti, Husni Ahmad Sidiq, Agustin Dian Kartikasari, dan Vanesa Mutia Assofa.
10. Teman-teman seperjuangan satu angkatan 2014 di Jurusan Biologi, Rombel 1 Biologi 2014, keluarga besar Laboratorium Biokimia di Jurusan Biologi terutama Mbak Fitri Arum Sasi yang selalu memberikan dukungan dan doa.
11. Ibu, Ayah, Adik, dan keluarga besar yang telah memberikan doa, kasih sayang, dan dukungan moril dan materiil selama menempuh studi.
12. Seluruh pihak yang ikut membantu penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT memberikan imbalan pahala yang sebesar-besarnya atas yang telah diberikan selama ini, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca. Terima kasih.

Semarang, 9 November 2018

Penulis

ABSTRAK

Arlinda, D. D. 2018. *Identifikasi Polimorfisme Gen PPAR-Gamma pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Jawa di Kota Semarang*. Skripsi, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang. Dr. Ari Yuniastuti S.Pt., M.Kes. dan Dr. drh. R. Susanti M.P.

Diabetes mellitus (DM) tipe 2 didefinisikan sebagai suatu penyakit metabolik yang disebabkan oleh penggunaan insulin yang kurang efektif dalam tubuh. Prevalensi nasional penyakit DM tipe 2 pada tahun 2013 adalah 1,5%. Sementara itu, Provinsi Jawa Tengah merupakan salah satu provinsi yang memiliki prevalensi penyakit DM tipe 2 di atas prevalensi nasional yaitu sebesar 1,6%. Secara genetik, salah satu gen diduga sebagai faktor penyakit DM tipe 2 yaitu gen PPAR-Gamma. Gen PPAR-Gamma adalah gen yang mengkode protein PPAR-Gamma, yaitu sekelompok protein reseptor inti dalam metabolisme karbohidrat dan lipid. Polimorfisme Pro12Ala adalah hasil dari mutasi *missense* CCA menjadi GCA pada kodon 12 ekson B dari gen PPAR-Gamma. Penelitian polimorfisme gen PPAR-Gamma yang dilakukan di banyak negara menunjukkan adanya perbedaan hasil berdasarkan etnis yang diteliti. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji polimorfisme gen PPAR-Gamma pada penderita DM tipe 2 etnis Jawa di Kota Semarang. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan metode *purposive sampling* dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Polimorfisme gen PPAR-Gamma dianalisis menggunakan metode PCR-RFLP dengan primer spesifik dan enzim restriksi *BstUI*. Data dianalisis secara kualitatif dan kuantitatif. Secara kualitatif dengan melihat hasil PCR-RFLP gen PPAR-Gamma pada gel elektroforesis dan secara kuantitatif dengan menghitung frekuensi alel dan frekuensi genotipe, selanjutnya frekuensi polimorfisme dianalisis dengan *Chi Square*. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada frekuensi genotipe ($\chi^2 = 0,0127$; $P > 0,05$) dan frekuensi alel ($\chi^2 = 0,0001$; $P > 0,05$) antara pasien DM tipe 2 dan kontrol. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa gen PPAR-Gamma bukan merupakan gen utama untuk penyakit DM tipe 2 dan polimorfisme Pro12Ala gen PPAR-Gamma tidak berhubungan dengan kejadian penyakit DM tipe 2 pada etnis Jawa di Kota Semarang.

Kata kunci: DM tipe 2, etnis jawa, gen PPAR-Gamma, polimorfisme Pro12Ala.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	ii
PENGESAHAN	iii
MOTTO DAN PERSEMBAHAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Penegasan Istilah	3
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Diabetes Mellitus	5
2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2	6
2.3 Gen PPAR-Gamma	9
2.4 Polimorfisme Gen PPAR-Gamma	12
2.5 Etnis Jawa	13
2.6 Kerangka Berpikir	15
BAB 3 METODE PENELITIAN	16
3.1 Waktu dan Tempat	16
3.2 Jenis Penelitian	16
3.3 Fokus Penelitian	16
3.4 Populasi dan Sampel	16
3.5 Alat dan Bahan	18
3.6 Prosedur Penelitian	19

	Halaman
3.7 Teknik Analisis Data	23
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Hasil Penelitian	25
4.2 Pembahasan	29
4.3 Keterbatasan Penelitian	35
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	37
5.1 Kesimpulan	37
5.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	45

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Alat Penelitian	18
3.2 Bahan Penelitian	19
3.3 Komposisi Komponen PCR	21
3.4 Sekuen Primer Gen PPAR-Gamma	22
3.5 Program <i>Running</i> PCR untuk Amplifikas Gen PPAR-Gamma	22
3.6 Komposisi Komponen RFLP	23
4.1 Karakteristik Responden Penelitian	25
4.2 Distribusi Genotipe	28
4.3 Frekuensi Alel	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Umpan balik putaran antara sel β dan jaringan sensitif insulin	8
2.2 Letak gen PPAR-Gamma pada kromosom	9
2.3 Hipotesis kerja PPAR-Gamma yang dimediasi untuk peningkatan sensitivitas insulin	11
2.4 Kerangka berpikir penelitian	15
4.1 Visualisasi hasil elektroforesis DNA genom	25
4.2 Hasil visualisasi produk PCR gen PPAR-Gamma	26
4.3 Hasil visualisasi restriksi gen PPAR-Gamma	27
4.4 Letak penempelan primer dan pemotongan enzim	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Daftar responden penderita DM tipe 2	45
2 Daftar responden non penderita DM tipe 2	47
3 Perhitungan frekuensi alel dan frekuensi genotipe	49
4 Hasil perhitungan <i>chi square</i> genotipe dengan <i>Microsoft Excel</i> 2010	50
5 Hasil perhitungan <i>chi square</i> alel dengan <i>Microsoft Excel</i> 2010	51
6 Dokumentasi penelitian	52

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit metabolik dengan ciri tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas atau gangguan kerja insulin pada jaringan target. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Diabetes mellitus dikenal sebagai *silent killer* karena sering tidak disadari oleh penderitanya dan saat diketahui sudah terjadi komplikasi (Kementerian Kesehatan, 2014).

Terdapat dua kategori utama diabetes mellitus yaitu tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1, dulu disebut *insulin-dependent* atau *juvenile/childhood-onset diabetes*, ditandai dengan kurangnya produksi insulin. Diabetes tipe 2, dulu disebut *non-insulin-dependent* atau *adult-onset diabetes*, disebabkan oleh penggunaan insulin yang kurang efektif dalam tubuh. Penderita diabetes tipe 2 lebih banyak daripada diabetes tipe 1, 90% dari seluruh penderita diabetes adalah penderita diabetes tipe 2 (Kementerian Kesehatan, 2014).

Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017, prevalensi penyakit diabetes mellitus di Indonesia menunjukkan kecenderungan meningkat yaitu dari peringkat tujuh dunia pada tahun 2015 menjadi peringkat enam dunia pada tahun 2017 dengan estimasi jumlah orang dengan diabetes sebesar 10,3 juta. Selanjutnya di Indonesia sendiri, IDF memprediksikan kenaikan jumlah penderita diabetes mellitus dari 10,3 juta pada tahun 2017 menjadi sekitar 16,7 juta pada tahun 2045. Sementara itu, Provinsi Jawa Tengah merupakan salah satu provinsi yang memiliki prevalensi penyakit diabetes mellitus tipe 2 di atas prevalensi nasional (1,5%) yaitu sebesar 1,6% (Risksdas, 2013). Menurut *World Health Organization* (WHO) tingginya prevalensi diabetes mellitus yang sebagian besar tergolong dalam diabetes mellitus tipe 2 disebabkan oleh interaksi antara faktor-faktor kerentanan genetik dan faktor lingkungan.

Secara genetis, salah satu gen yang diduga sebagai faktor penyakit diabetes mellitus tipe 2 adalah gen PPAR-Gamma. Gen PPAR-Gamma adalah gen yang mengkode protein PPAR-Gamma, yaitu sekelompok protein yang termasuk reseptor inti dalam metabolisme karbohidrat dan lipid (Priya *et al.*, 2016). Ekspresi tertinggi gen PPAR-Gamma ada di dalam jaringan adiposa dan berperan penting dalam regulasi adipogenesis, keseimbangan energi, dan biosintesis lipid (Medina-Gomez *et al.*, 2007).

Protein PPAR-Gamma terbentuk dari empat domain, yang paling penting adalah DNA *binding domain* (DBD) dan ligand *binding domain* (LBD) (Berger & Moller, 2002). DBD dapat mengatur transkripsi gen target dengan cara membentuk heterodimer dengan *retinoid X receptor* (RXR) yang merupakan pasangan ikatan DNA yang umum bagi reseptor inti dari superfamili reseptor steroid atau tiroid. Selanjutnya, DBD akan berikatan dengan *peroxisome proliferator reactive elements* (PPREs) di dalam daerah promotor dari gen target, sedangkan LBD akan berikatan dengan ligand yang dapat mengaktifkan protein PPAR-Gamma (Sokkar *et al.*, 2009).

Protein PPAR-Gamma dapat diaktifkan oleh asam lemak dan ligand yang lebih spesifik untuk protein PPAR-Gamma, yaitu prostaglandin J2. Ikatan PPAR-Gamma dengan ligand yang mengalami heterodimerisasi dengan RXR akan meningkatkan transkripsi *insulin sensitive genes*, termasuk gen lipoprotein lipase (LPL), *fatty acid transporter protein* (FATP), *adipocyte fatty acid binding protein* (aP2), *acil-CoA synthase*, *malic enzyme* dan GLUT4 (Berger & Moller, 2002).. Sebaliknya, ikatan heterodimer tersebut akan menekan ekspresi gen resistin dan TNF α yang berperan terhadap kejadian resistensi insulin (Marx *et al.*, 2003).

Polimorfisme gen PPAR-Gamma menyebabkan peningkatan ekspresi gen sensitif insulin (Berger & Moller, 2002; Priya *et al.*, 2016) dan penurunan ekspresi faktor resistensi insulin seperti resistin/TNF α (Berger & Moller, 2002). Ada beberapa polimorfisme pada gen PPAR-Gamma yang dikaitkan dengan diabetes mellitus tipe 2. Salah satunya adalah Pro12Ala. Polimorfisme Pro12Ala adalah hasil dari mutasi *missense* CCA menjadi GCA pada kodon 12 ekson B dari gen PPAR-Gamma (Priya *et al.*, 2016). Ada 3 macam genotipe yang terbentuk dari mutasi tersebut yaitu Pro/Pro (CC), Ala/Ala (GG), dan Pro/Ala (CG).

Genotipe Pro/Pro lebih banyak ditemukan pada penderita diabetes mellitus tipe 2 daripada genotipe Ala/Ala maupun Pro/Ala (Majid *et al.*, 2016).

Penelitian polimorfisme gen PPAR-Gamma yang dilakukan di banyak negara menunjukkan adanya perbedaan hasil berdasarkan etnis yang diteliti. Salah satu contohnya adalah penelitian Radha *et al.* (2006) mengenai peran polimorfisme Pro12Ala gen PPAR-Gamma terhadap kerentanan diabetes mellitus tipe 2 pada etnis Asia Selatan dan Kaukasia. Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah terdapat polimorfisme Pro12Ala gen PPAR-Gamma pada pasien diabetes mellitus tipe 2 etnis Kaukasia tapi tidak pada etnis Asia Selatan. Menurut Ludovico *et al.* (2007) heterogenitas genetik karena perbedaan etnis dapat berkontribusi terhadap perbedaan tersebut.

Sampai saat ini belum ada data tentang polimorfisme gen PPAR-Gamma pada penderita diabetes mellitus tipe 2 etnis Jawa. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengkaji polimorfisme gen PPAR-Gamma pada penderita diabetes mellitus tipe 2 etnis Jawa di Kota Semarang dengan metode PCR-RFLP.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimanakah polimorfisme gen PPAR-Gamma pada penderita diabetes mellitus tipe 2 etnis Jawa di Kota Semarang?

1.3 Penegasan Istilah

1. Gen PPAR-Gamma

Gen PPAR-Gamma terletak pada kromosom 3 pada posisi 3p25.2, yaitu gen yang mengkode protein PPAR-Gamma. Protein PPAR-Gamma merupakan sekelompok protein yang termasuk dalam reseptor inti dalam metabolisme karbohidrat dan lipid. Polimorfisme gen PPAR-Gamma sering dikaitkan dengan penyakit diabetes mellitus tipe 2 (Priya *et al.*, 2016). Gen PPAR-Gamma yang dimaksud dalam penelitian ini adalah gen hasil isolasi DNA penderita diabetes mellitus tipe 2 etnis Jawa di Kota Semarang yang kemudian dianalisis dengan metode PCR-RFLP dengan

primer spesifik menurut Priya *et al.* (2016). Produk PCR yang diharapkan dengan primer tersebut berukuran 270 bp.

2. Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit metabolik dengan ciri ditemukannya kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) akibat gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas atau gangguan kerja insulin pada jaringan target (Kementerian Kesehatan, 2014). Penderita diabetes mellitus tipe 2 yang dimaksud dalam penelitian ini adalah orang dengan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl.

3. Etnis Jawa

Etnis Jawa adalah salah satu etnis mayoritas yang ada di Indonesia yang berdomisili di pulau Jawa (Wijayanti & Nurwianti, 2010). Subyek yang digunakan dalam penelitian ini adalah etnis Jawa yang secara klinis dinyatakan menderita diabetes mellitus tipe 2 dan berdomisili di Kota Semarang, berdasarkan hasil wawancara menggunakan kuisioner.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji polimorfisme gen PPAR-Gamma pada penderita diabetes mellitus tipe 2 etnis Jawa di Kota Semarang dengan metode PCR-RFLP.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi penting tentang hubungan polimorfisme gen PPAR-Gamma dengan kejadian penyakit diabetes mellitus tipe 2 pada etnis Jawa di Kota Semarang, sehingga masyarakat dapat mengetahui bahwa faktor genetik menjadi salah satu faktor risiko terjadinya penyakit diabetes mellitus tipe 2.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) menurut *American Diabetes Association* (2014) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Sindrom metabolik atau dikenal dengan *metabolic syndrome* (*Mets*) atau sindrom resistensi adalah sebutan untuk beberapa kelainan dengan berbagai konsekuensi klinis, yang ditandai dengan adanya gangguan toleransi glukosa, resistensi insulin, dislipidemia, hipertensi, kelainan koagulasi, dan obesitas *visceral*. Sehingga sindrom metabolik merupakan kumpulan gangguan kesehatan yang bersifat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Chrisna & Martini, 2016).

Diagnosis klinis diabetes mellitus menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2015) ditegakkan bila ada gejala khas berupa poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Jika terdapat gejala khas dan pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dl diagnosis diabetes mellitus sudah dapat ditegakkan. Hasil pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl juga dapat digunakan untuk pedoman diagnosis diabetes mellitus. Untuk pasien tanpa gejala khas tersebut, hasil pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus. Diperlukan investigasi lebih lanjut yaitu GDP ≥ 126 mg/dl, GDS ≥ 200 mg/dl pada hari yang lain atau hasil Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) ≥ 200 mg/dl.

Klasifikasi etiologis diabetes mellitus menurut *American Diabetes Association* (2014), dibagi dalam empat jenis yaitu, Diabetes Mellitus Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* disebabkan oleh kurangnya produksi insulin akibat destruksi sel β pankreas, Diabetes Mellitus Tipe 2 atau *Insulin Non-dependent Diabetes Mellitus* disebabkan oleh penggunaan insulin yang kurang efektif dalam tubuh, Diabetes Mellitus Gestasional yang terjadi selama masa kehamilan, dan Diabetes Mellitus Tipe Lain yang disebabkan oleh etiologi lain.

Faktor risiko diabetes mellitus dapat dikelompokkan menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah ras dan etnis, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan diabetes mellitus, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lebih dari 4000 gram, dan riwayat lahir dengan berat lahir rendah (kurang dari 2500 gram). Faktor risiko yang dapat dimodifikasi erat kaitannya dengan perilaku hidup yang kurang sehat, yaitu berat badan lebih, obesitas abdominal/sentral, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, diet tidak sehat/tidak seimbang, riwayat Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Gula Darah Puasa terganggu (GDP terganggu), dan merokok (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan atau gangguan fungsi insulin atau disebut dengan resistensi insulin (Fatimah, 2015). Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Jika terjadi resistensi insulin, sel β pankreas akan menjaga toleransi glukosa normal dengan meningkatkan ekskresi insulin. Apabila sel β pankreas tidak bisa melepaskan cukup insulin, maka dengan adanya resistensi insulin konsentrasi glukosa akan meningkat (Kahn *et al.*, 2014).

Menurut Buraerah *et al.* (2010) defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu rusaknya sel-sel β pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia, dan lain-lain), desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas, dan desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer. Meskipun disfungsi sel β memiliki komponen genetik yang jelas, namun perubahan lingkungan juga memainkan peran penting. Pendekatan penelitian modern telah membantu membangun peran penting yang dimiliki heksosa, asam amino dan asam lemak terhadap resistensi insulin dan disfungsi sel β (Kahn *et al.*, 2014).

Dalam patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Diabetes mellitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun

disebabkan oleh sel-sel sasaran insulin yang gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal (Teixeira *et al.*, 2011). Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel β langerhans secara autoimun. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Harding *et al.*, 2004).

Pada awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel β pankreas. Kerusakan sel-sel β pankreas akan terjadi secara progresif seringkali menyebabkan defisiensi insulin, sehingga penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Wild *et al.*, 2004).

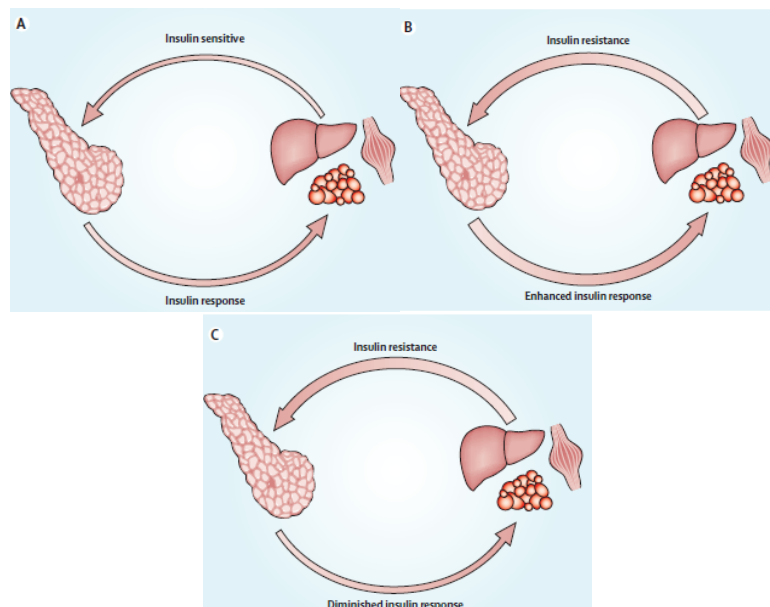
Penderita diabetes mellitus biasanya mengeluhkan gejala khas seperti poliphagia (banyak makan), polidipsia (banyak minum), poliuria (banyak kencing/sering kencing di malam hari) nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu) mudah lelah, dan kesemutan. Kejadian diabetes mellitus tipe 2 lebih banyak terjadi pada wanita sebab wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar (Fatimah, 2015). Proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes mellitus dan hanya 5% dari jumlah tersebut menderita diabetes mellitus tipe 1 (LeRoith *et al.*, 2008).

Pasien diabetes mellitus tipe 2 tidak merespon dengan baik insulin, dan dengan demikian dianggap insulin tidak sensitif. Ketidakpekaan insulin ini terbukti berkontribusi peningkatan produksi glukosa oleh hati dan penurunan serapan glukosa pada otot dan jaringan adiposa (Kahn *et al.*, 2014). Resistensi insulin terjadi jika gangguan toleransi glukosa meningkat, bahkan dalam kisaran normal, hal ini disebabkan oleh turunnya fungsi sel β secara terus-menerus. Kemunduran progresif lebih lanjut dari fungsi sel β menyumbang riwayat

alamiah penyakit ini, dari gangguan toleransi glukosa sampai diabetes tipe 2 (Kahn *et al.*, 2011).

Insulin dilepaskan sebagai respons terhadap stimulasi sel β yang memediasi pengambilan glukosa, asam amino, dan asam lemak oleh jaringan sensitif insulin. Jaringan ini dapat memberikan informasi umpan balik ke sel β tentang kebutuhan insulin. Mediator dari proses ini belum diidentifikasi, namun mungkin mencakup integrasi antara sistem otak dan humoral. Jika resistensi insulin hadir, seperti yang sering terjadi pada orang dengan obesitas, sel β meningkatkan ekskresi insulin untuk mempertahankan toleransi glukosa normal. Namun, jika sel β tidak mampu melakukan tugas ini, konsentrasi glukosa akan meningkat (Kahn *et al.*, 2014).

Insulin berinteraksi di hati untuk menekan produksi glukosa, sedangkan pada otot dan jaringan adiposa insulin berinteraksi untuk merangsang pengambilan glukosa, asam amino, dan asam lemak. Jumlah insulin yang dilepaskan untuk mempertahankan homeostasis glukosa normal ditentukan oleh sensitivitas insulin yang ada. Umpan balik ini (Gambar 2.1 A) mungkin dimediasi melalui mekanisme neuronal dan humoral, namun mediator yang tepat masih belum dikenal.

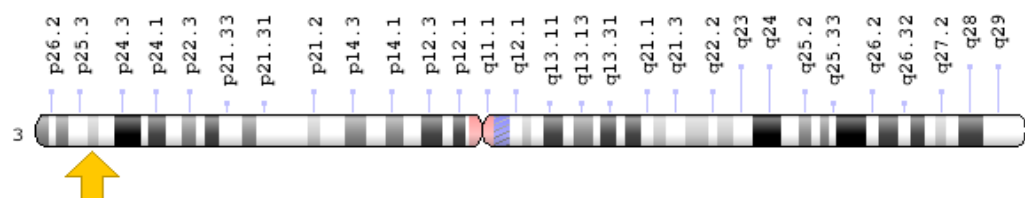


Gambar 2.1 Umpan balik putaran antara sel β dan jaringan sensitif insulin (A) Respon insulin. (B) Peningkatan respon insulin. (C) Penurunan respon insulin (Kahn *et al.*, 2014).

Ketika resistensi insulin berkembang di jaringan sensitif insulin, umpan balik terhadap sel β (Gambar 2.1 B) memastikan bahwa sel meningkatkan ekskresi insulin untuk mempertahankan toleransi glukosa normal. Bila sel β tidak mampu meningkatkan ekskresi insulin dengan adanya resistensi insulin (Gambar 2.1 C), hasilnya adalah pengembangan peningkatan konsentrasi glukosa, yang pada awalnya bermanifestasi sebagai gangguan toleransi glukosa. Karena disfungsi sel β berkembang, peningkatan glikemia lebih lanjut terjadi dan diabetes adalah hasil akhirnya.

2.3 Gen PPAR-Gamma

Gen PPAR-Gamma adalah gen yang mengkode protein PPAR-Gamma, yaitu sekelompok protein yang termasuk dalam reseptor inti dalam metabolisme karbohidrat dan lipid (Priya *et al.*, 2016). Gen PPAR-Gamma terletak pada kromosom 3 pada posisi 3p25.2 (Gambar 2.4) dengan rentang antara basa ke 12.287.850 sampai basa ke 12.471.054, dengan jumlah basa 153.507 bp. Gen PPAR-Gamma terdiri atas 11 ekson (NCBI, 2018, Gene ID: 5468). *Peroxisome proliferator-activated receptor* terdiri dari 3 isotipe, PPAR-Alfa, PPAR-Beta dan PPAR-Gamma. Ketiga isotipe tersebut memiliki peran terintegrasi dalam mengendalikan ekspresi gen-gen yang berperan dalam penyimpanan dan mobilisasi lipid, metabolisme glukosa, serta dalam morfogenesis dan respon peradangan (Janani & Kumari, 2014). Namun, ketiganya berbeda dalam hal distribusi jaringan, spesifitas molekul, dan peran fisiologi (Berger & Moller, 2002).



Gambar 2.2 Letak gen PPAR-Gamma pada kromosom (Berger & Moller, 2002).

PPAR-Gamma berperan penting dalam homeostasis glukosa dan merupakan target molekuler dari obat *insulin-sensitizing* yang disebut *thiazolidinediones* (TZDs), yaitu ligan PPAR-Gamma yang digunakan untuk

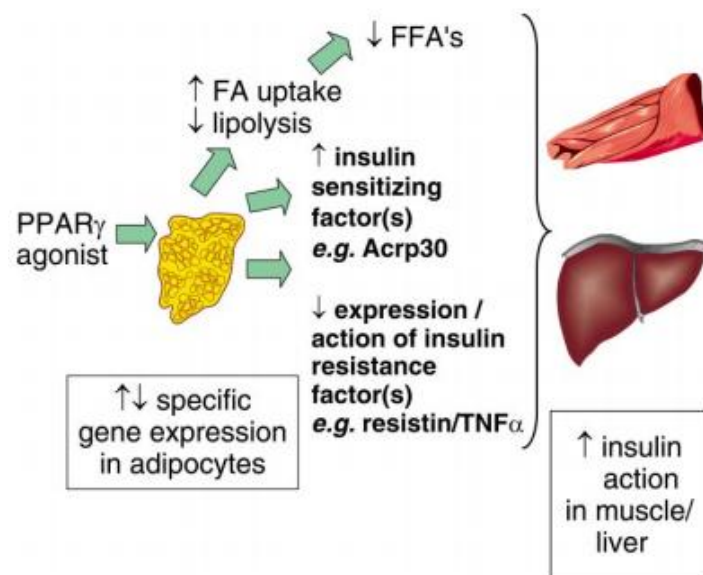
pengobatan diabetes mellitus tipe 2 (Blaschke *et al.*, 2006). Ligan PPAR-Gamma dapat meningkatkan pembuangan glukosa di jaringan perifer dengan meningkatkan ekspresi *Glucose Transporter 1* (GLUT1) dan *Glucose Transporter 4* (GLUT4). GLUT1 dan GLUT4 dapat mengubah ekspresi gen pada jaringan adiposa. Ekspresi resistin dan *Tumor Necrosis Factor* alfa (TNF α) yang menyebabkan resistensi insulin, dapat diturunkan oleh ligan PPAR-Gamma (Marx *et al.*, 2003), sedangkan ekspresi *Adipocyte-related complement protein 30* (Acrp30) dapat ditingkatkan oleh ligan PPAR-Gamma (Berger & Moller, 2002). TNF α merupakan sitokin pro-inflamasi yang diekspresikan oleh adiposit yang memiliki efek terhadap resistensi insulin dan berkurangnya transduksi sinyal insulin. Acrp30 adalah protein spesifik adiposit yang disekresikan dan terbukti memiliki efek *in vivo* terhadap penurunan glukosa, trigliserida, dan asam lemak bebas (Berger & Moller, 2002).

PPAR-Gamma tereksresi dalam jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*/WAT) dan jaringan adiposa coklat (*brown adipose tissue*/BAT), usus besar dan limpa. Namun, ekspresi tertinggi ada di dalam jaringan adiposa dan berperan penting dalam regulasi adipogenesis, keseimbangan energi, dan biosintesis lipid (Medina-Gomez *et al.*, 2007). Reseptor ini juga berperan dalam metabolisme lipoprotein dan sensitivitas insulin. PPAR-Gamma kini telah menjadi fokus penelitian di berbagai negara, karena molekul reseptor ini dapat digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus tipe 2 (Janani & Kumari, 2014).

PPAR-Gamma yang diaktifkan dalam adiposit dapat menjamin sekresi *adipocytokines* (adiponektin dan leptin) dengan seimbang dan memadai. *Adipocytokines* merupakan mediator kerja insulin dalam jaringan perifer (Kintscher & Law, 2005). Sensitivitas insulin tergantung pada pengikatan insulin terhadap reseptornya. PPAR-Gamma adalah regulator lipid dan metabolisme glukosa, oleh karena itu molekul sintesisnya seperti glitazone, turunan dari thiazolidinedione (misalnya : troglitazone, rosiglitazone dan pioglitazone) dapat memperbaiki parameter insulin dan glukosa serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin seluruh tubuh. PPAR-Gamma juga disebut sebagai *insulin-sensitizing*, yaitu obat-obatan yang digunakan dalam pengobatan diabetes (Elstner *et al.*, 1998).

PPAR-Gamma adalah modulator fungsional yang tidak hanya ditemukan di jaringan adiposa, tetapi juga dalam sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah. Dalam sel endotel, PPAR-Gamma mengatur target yang relevan dengan peradangan dan aterosklerosis (Marx *et al.*, 1999). Peningkatan kadar asam lemak bebas dan akumulasi lipid dalam jaringan non adiposa telah terlibat dalam pengembangan resistensi insulin. Menurut Janani & Kumaari (2014), PPAR-Gamma berperan dalam regulasi ekspresi gen dari beberapa penyakit termasuk obesitas, diabetes dan kanker. Gen PPAR-Gamma terlibat dalam mekanisme peningkatan sensitivitas insulin (Gambar 2.3) (Berger & Moller, 2002; Priya *et al.*, 2016) dan penurunan ekspresi faktor resistensi insulin seperti resistin/TNF α (Berger & Moller, 2002).

Majithia *et al.* (2014) telah mengidentifikasi 49 mutasi yang mengubah protein yang tidak dikenal sebelumnya, menandai fungsi seluler pada sel manusia, dan menemukan bahwa sembilan dari mutasi ini menyebabkan *loss of function* (LOF). Individu yang membawa sembilan mutasi LOF ini memiliki peningkatan risiko diabetes tipe 2 tujuh kali lipat, sedangkan individu yang membawa mutasi yang diklasifikasi jinak tidak memiliki peningkatan risiko diabetes tipe 2. Efek metabolik yang menguntungkan dari penurunan berat badan atau pengurangan lemak tubuh juga bergantung pada mutasi PPAR-Gamma (Black *et al.*, 2015).



Gambar 2.3 Hipotesis kerja PPAR-Gamma yang dimediasi untuk peningkatan sensitivitas insulin (Berger & Moller, 2002).

2.4 Polimorfisme Gen PPAR-Gamma

Polimorfisme terjadi ketika dua atau lebih fenotipe jelas berbeda hadir dalam populasi yang sama dari suatu spesies. Dengan kata lain, polimorfisme adalah kehadiran lebih dari salah satu bentuk morfisme di habitat yang sama pada saat yang bersamaan. Polimorfisme merupakan hasil dari proses evolusi dan dapat diwariskan secara genetik dan dimodifikasi oleh seleksi alam (Yuniastuti *et al.*, 2017).

Gen PPAR-Gamma berperan spesifik untuk jaringan adiposa dalam adipogenesis dan merupakan mediator penting dari sensitivitas insulin (Priya *et al.*, 2016). PPAR-Gamma adalah salah satu kandidat gen utama yang terlibat dalam diabetes mellitus tipe 2. Polimorfisme Pro12Ala yang umum terjadi di PPAR-Gamma telah terbukti berkaitan dengan diabetes mellitus tipe 2 (Majid *et al.*, 2016).

Beberapa penelitian genetik menyatakan bahwa polimorfisme Pro12Ala dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada manusia (Stumvoll *et al.*, 2001). Ada kemungkinan bahwa perubahan aktivitas transkripsi gen polimorfik terutama pada jaringan adiposa akan meningkatkan sensitivitas insulin (Stumvoll & Haring, 2002). Polimorfisme Pro12Ala adalah hasil dari mutasi *missense* CCA menjadi GCA pada kodon 12 ekson B dari gen PPAR-Gamma. Polimorfisme ini diketahui berkaitan dengan peningkatan sensitivitas insulin (Priya *et al.*, 2016). Telah dilaporkan bahwa frekuensi alel Alanin lebih tinggi dalam subyek non-diabetes, hal ini menjelaskan fakta bahwa polimorfisme ini dikaitkan dengan penurunan risiko diabetes mellitus tipe 2 (Hara *et al.*, 2000).

Sebuah analisis menemukan bahwa polimorfisme Pro12Ala pada gen PPAR-Gamma secara positif berkaitan dengan penurunan risiko diabetes mellitus tipe 2 (Gouda *et al.*, 2010). Studi lain menemukan bahwa alel Prolin pada Pro12Ala gen PPAR-Gamma dapat meningkatkan risiko diabetes pada orang dengan gangguan toleransi glukosa (Florez *et al.*, 2007), sedangkan beberapa penelitian telah membuktikan bahwa polimorfisme Pro12Ala dapat mengurangi risiko diabetes mellitus tipe 2 (Dubinina *et al.*, 2014).

Berbagai penelitian yang dilakukan pada populasi etnis yang berbeda telah membuktikan bahwa efek polimorfisme Pro12Ala terhadap Indeks Massa

Tubuh (IMT) sangat kompleks. IMT yang lebih tinggi telah ditunjukkan pada populasi tertentu seperti populasi orang kulit putih Amerika, Iran dan Kaukasia lainnya (Fornage *et al.*, 2004; Mirzaei *et al.*, 2009). Sementara beberapa penelitian juga menunjukkan IMT yang lebih rendah pada individu polimorfik Pro12Ala. Heterogenitas genetik karena perbedaan etnis dapat berkontribusi terhadap perbedaan tersebut (Ludovico *et al.*, 2007). Hasil yang berbeda dikaitkan dengan keragaman dalam etnisitas sub-populasi (Sanghera *et al.*, 2010).

Radha *et al.* (2006) meneliti mengenai peran polimorfisme Pro12Ala gen PPAR-Gamma terhadap kerentanan diabetes mellitus tipe 2 pada etnis Asia Selatan dan Kaukasia. Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah terdapat polimorfisme Pro12Ala gen PPAR-Gamma pada pasien diabetes mellitus tipe 2 etnis Kaukasia tapi tidak pada etnis Asia Selatan. Menurut Ludovico *et al.* (2007) heterogenitas genetik karena perbedaan etnis dapat berkontribusi terhadap perbedaan tersebut.

Menurut Jacob *et al.* (2016) polimorfisme Pro12Ala gen PPAR-Gamma seharusnya merupakan gen yang rentan terhadap *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS). Alel Ala dari polimorfisme Pro12Ala yang umum di dalam isoform PPAR-Gamma menjadi pusat banyak perdebatan di beberapa populasi, karena telah diamati bahwa polimorfisme tersebut berkaitan dengan kejadian penyakit diabetes mellitus tipe 2 atau obesitas pada satu individu tetapi tidak pada individu lain. Polimorfisme Pro12Ala gen PPAR-Gamma mungkin tidak selalu berkaitan dengan diabetes mellitus tipe 2 dan obesitas. Hal ini menunjukkan bahwa, PPAR-Gamma mungkin bukan gen utama untuk obesitas atau diabetes mellitus tipe 2 (Mato *et al.*, 2016).

2.5 Etnis Jawa

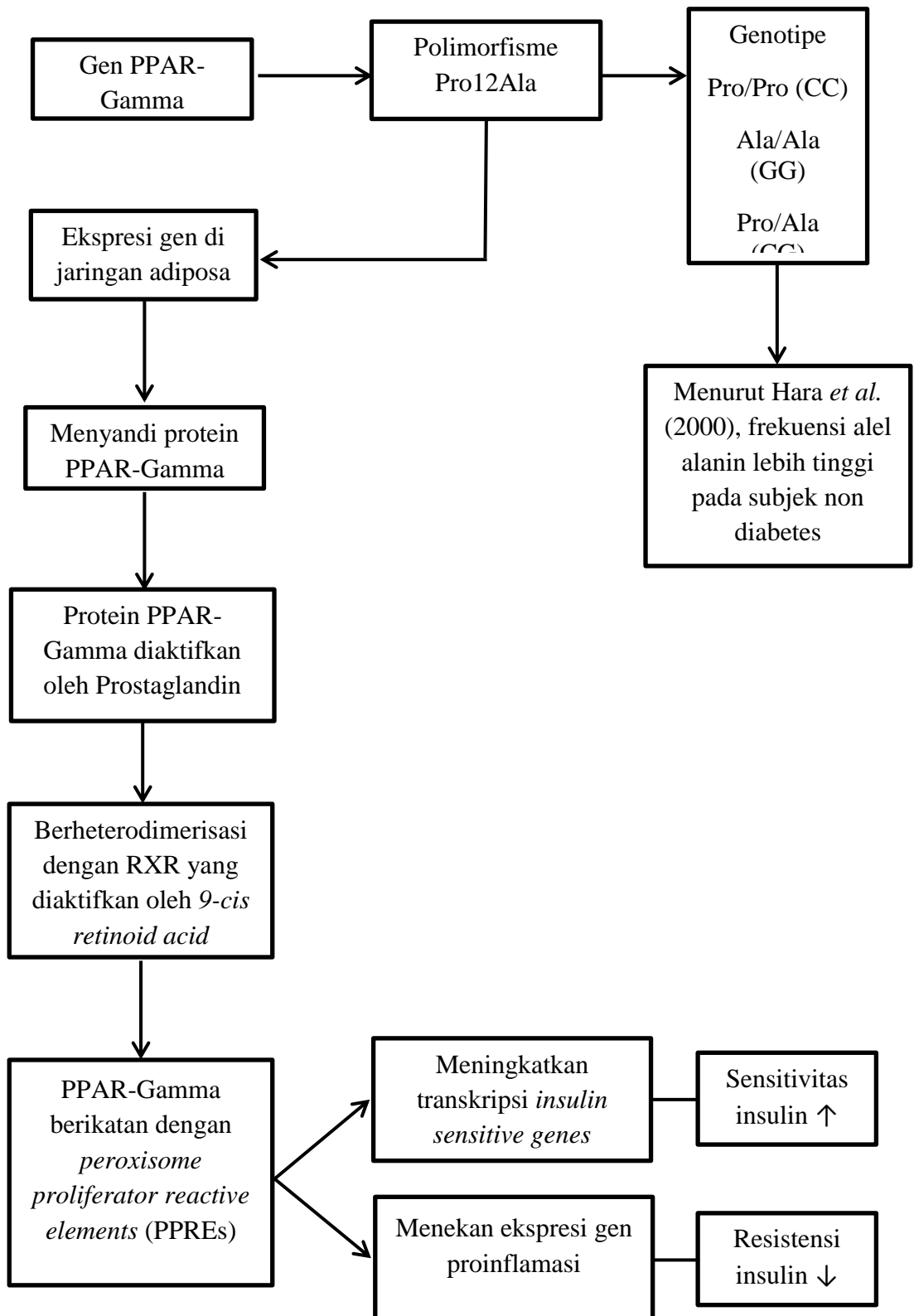
Indonesia sebagai kepulauan nusantara terdiri dari berbagai pulau, daerah dan suku bangsa. Tidak dapat dipungkiri setiap suku mempunyai ciri khas tersendiri dibandingkan suku yang lain (Mastuti, 2005). Kelompok masyarakat di Indonesia pada awalnya terbentuk dengan adanya suku-suku bangsa beserta daerahnya. Salah satu suku bangsa di Indonesia adalah suku Jawa. Suku Jawa merupakan suku bangsa yang terbesar jumlah anggotanya di antara 500-an suku

bangsa yang ada di Indonesia. Orang Jawa dan budayanya telah menarik banyak perhatian dari para peneliti di berbagai bidang ilmu pengetahuan sejak masa yang lalu. Bahkan sampai masa terakhir ini, kebudayaan Jawa tak lepas dari para pemerhatinya (Wijayanti & Nurwianti, 2010).

Menurut Antropologi Budaya, etnis Jawa adalah orang-orang yang secara turun temurun menggunakan bahasa Jawa, bertempat tinggal di Jawa Tengah dan Jawa Timur serta mereka yang berasal dari daerah-daerah tersebut. Penduduk pulau Jawa khususnya Jawa Tengah merupakan sebuah masyarakat yang kompleks dan homogen dan telah menghasilkan pula kebudayaan masyarakat Jawa Tengah yang bersifat spesifik dan membedakannya dengan kebudayaan lain di Indonesia. Etnis Jawa mempunyai kekhasan tersendiri dalam tradisi dan budayanya. Etnis Jawa mempunyai makanan tradisional yang kaya santan seperti gudeg. Santan yang digunakan sebagai bahan utama membuat gudeg merupakan sumber utama kaya asam lemak jenuh atau SAFA (*saturated fatty acid*) (Sulastri *et al.*, 2012).

Etnis merupakan salah satu faktor risiko terjadinya obesitas. Etnis dapat mempengaruhi pola genetik, distribusi lemak, kebiasaan makan, jumlah keluaran energi, dan kecenderungan seseorang untuk menderita obesitas. Obesitas menyebabkan banyak masalah kesehatan seperti penyakit jantung, diabetes, gangguan muskuloskeletal, beberapa jenis kanker, yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas di masa dewasa (Murti, 2013).

2.6 Kerangka Berpikir



Gambar 2.4 Kerangka berpikir penelitian tentang hubungan polimorfisme gen PPAR-Gamma dengan penyakit DM tipe 2.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa genotipe terbesar pada kelompok kasus maupun kontrol adalah CC, sedangkan genotipe GG tidak ditemukan pada kelompok kasus maupun kontrol. Secara statistik tidak terdapat perbedaan frekuensi polimorfisme Pro12Ala (C/G) gen PPAR-Gamma antara penderita DM tipe 2 dan kontrol. Polimorfisme Pro12Ala gen PPAR-Gamma tidak berhubungan dengan kejadian penyakit DM tipe 2 pada etnis Jawa di Kota Semarang dan gen PPAR-Gamma bukan merupakan gen utama untuk penyakit DM tipe 2.

5.2 Saran

Perlunya penelitian lebih lanjut dengan cakupan penelitian yang lebih luas mengenai perbedaan frekuensi polimorfisme Pro12Ala gen PPAR-Gamma agar hasil yang didapatkan lebih valid sehingga memberikan informasi yang dapat dimanfaatkan dalam usaha mengurangi prevalensi DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Abate, N. & Chandalia, M.. 2003. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 17 (1): 39-58.
- Ahda, Y., Putri, D. R. & Yuniarti, E.. 2013. Analisis Polimorfisme Pro12Ala Gen PPAR- γ 2 pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau. *Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia*. Padang. 7 Desember 2013. 295-300.
- American Diabetes Association. 2014. Diagnosis and Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 34 (1): 81-90.
- Ali, O.. 2013. Genetics of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*. 4 (4): 114-123.
- Arnaiz-Villena, A., Fernandez-Honrado, M., Areces, C., Enriquez-de-Salamanca, M., Abd-El-Fatah-Khalil, S., Coca, C., Arribas, I., Algora, M. & Rey, D.. 2013. Amerindians Show no Association of PPAR-c2 Gene Ala12 Allele and Obesity: an “Unthrifty” Variant Population Genetics. *Molecular Biology Reports*. 40 (2): 1767-1774.
- Banfi, G., Salvagno, G. L. & Lippi, G.. 2007. The role of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) as in vitro anticoagulant for diagnostic purposes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 45 (5): 565-576.
- Berger, J. & Moller, D. E.. 2002. The Mechanisms of Action of PPARs. *Annual Review of Medicine*. 53: 409-435.
- Bernig, T. & Chanock, S. J.. 2006. Challenges of SNP Genotyping and Genetic Variation: its Future Role in Diagnosis and Treatment of Cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 6 (3): 319-331.
- Black, M. H., Wu, J., Takayanagi, M., Wang, N., Taylor, K. D., Haritunians, T., Trigo, E., Lawrence, J. M., Watanabe, R. M., Buchanan, T. A. & Xiang, A. H.. 2015. Variation in PPARG Is Associated With Longitudinal Change in Insulin Resistance in Mexican Americans at Risk for Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 100 (3): 1187-1195.
- Blaschke, F., Takata, Y., Caglayan, E., Law, R. E. & Hsueh, W. A.. 2006. Obesity, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 26 (1): 28-40.
- Bonofiglio, D., Gabriele, S., Aquila, S., Catalano, S., Gentile, M., Middea, E., Giordano, F. & Ando, S.. 2005. Estrogen Receptor A Binds to Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Response Element and Negatively Interferes with Peroxisome Proliferator Activated Receptor ; Signaling in Breast Cancer Cells. *Clinical Cancer Research*. 11 (17): 6139-6147.

- Buraerah, H., Zulkifli, A. & Hanis, M.. 2010. Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreng Rappang. *Jurnal Ilmiah Nasional*. 35 (4): 228-237.
- Chrisna, F. F. & Martini, S.. 2016. Hubungan Antara Sindroma Metabolik dengan Kejadian Stroke. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 4 (1): 25-36.
- Chuang, L. Y., Lin, Y. D., Chang, H. W. & Yang, C. H.. 2011. An Improved Natural PCR-RFLP Primer Design Method. *11th IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering*. 92-99.
- Costa, V., Casamassimi, A., Esposito, K., Villani, A., Capone, M., Iannella, R., Schisano, B., Ciotola, M., Di Palo, C., Corrado, F. C., Santangelo, F., Giugliano, D. & Ciccodicola, A.. 2009. Characterization of a Novel Polymorphism in PPARG Regulatory Region Associated with Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy in Italy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 1-7.
- Deeb, S. S., Fajas, L., Nemoto, M., Pihlajamaki, J., Mykkanen, L., Kuusisto, J., Laakso, M., Fujimoto, W. & Auwerx, J.. 1998. A Pro12Ala Substitution in PPAR γ 2 Associated with Decreased Receptor Activity, Lower Body Mass Index and Improved Insulin Sensitivity. *Nature Genetics*. 20 (3): 284-287.
- Diamanti-Kandarakis, E., Argyrakopoulou, G., Economou, F., Kandaraki, E. & Koutsilieris, M.. 2008. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 109: 242-246.
- Divne, A. M. & Allen, M.. 2005. A DNA Microarray System for Forensic SNP Analysis. *Forensic Science International*. 154 (2-3): 111-121.
- Dubinina, I. A., Chistiakov, D. A., Eremina, I. A., Brovkin, A. N., Zilberman, L. I., Nikitin, A. G., Kuraeva, T. L., Nosikov, V. V., Peterkova, V. A. & Dedov, I. I.. 2014. Studying progression from glucose intolerance to type 2 diabetes in obese children. *Diabetes Metabolic Syndrome*. 8 (3): 133-137.
- Duggirala, R., Blangero, J., Almasy, L., Dyer, T. D., Williams, K. L., Leach, R. J., O'Connell, P. & Stern, M. P.. 1999. Linkage of Type 2 Diabetes Mellitus and of Age at Onset to a Genetic Location on Chromosome 10q in Mexican Americans. *American Journal of Human Genetics*. 64 (4): 1127-1140.
- Elstner, E., Muller, C., Koshizuka, K., Williamson, E. A., Park, D., Asou, H., Shintaku, P., Said, J. W., Heber, D., Koeffler, H. P.. 1998. Ligands for peroxisome proliferator activated receptor γ and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BXN mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 95 (15): 8806-8811.
- Fatimah, R. N.. 2015. Artikel Review Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Majority*. 4 (5): 93-101.

- Florez, J. C., Jablonski, K. A., Sun, M. W., Bayley, N., Kahn, S. E., Shamon, H., Hamman, R. F., Knowler, W. C., Nathan, D. M. & Altshuler, D.. 2007. Effects of the Type 2 Diabetes-Associated PPAR γ P12A Polymorphism on Progression to Diabetes and Response to Troglitazone. *American Journal of Epidemiology*. 92 (4): 1502-1509.
- Fornage, M., Jacobs, D. R., Steffes, M. W., Gross, M. D., Bray, M. S. & Schreiner, P. J.. 2005. Inverse effects of the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites. *Metabolism Clinical and Experimental*. 54 (7): 910-917.
- Gaulton, K. J., Willer, C. J., Li, Y., Scott, L. J., Conneely, K. N., Jackson, A. U., Duren, W. L., Chines, P. S., Narisu, N., Bonnycastle, L. L., Luo, J., Tong, M., Sprau, A. G., Pugh, E. W., Doheny, K. F., Valle, T. T., Abecasis, G. R., Tuomilehto, J., Bergman, R. N., Collins, F.S., Boehnke, M. & Mohlke, K. L.. 2008. Comprehensive Association Study of Type 2 Diabetes and Related Quantitative Traits With 222 Candidate Genes. *Diabetes*. 57 (11): 3136-3144.
- Gibson, G.. 2011. Rare and Common Variants: Twenty arguments. *Nature Reviews Genetics*. 13 (2): 135-145.
- Gouda, H. N., Sagoo, G. S., Harding, A. H., Yates, J., Sandhu, M. S. & Higgins, J. P. T.. 2010. The Association Between the Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma2 (PPAR γ 2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A Huge Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 171 (6): 645-655.
- Hanis, C. L., Boerwinkle, E., Chakraborty, R., Ellsworth, D. L., Concannon, P., Stirling, B., Morrison, V. A., Wapelhorst, B., Spielman, R. S., Gogolin-Ewens, K. J., Shephard, J. M., Williams S. R., Risch, N., Hinds, D., Iwasaki, N., Ogata, M., Omori, Y., Petzold, C., Rietzsch, H., Schroder, H. E., Shculze, J., Cox, N. J., Menzel, S., Boriraj, V. V., Chen, X., Lim, L. R., Lindner, T., Mereu, L. E., Wang, Y. Q., Xiang, K., Yamagata, K., Yang, Y. & Bell, G. I.. 1996. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nature Genetics*. 13 (2): 161-166.
- Hara, K., Okada, T., Tobe, K., Yasuda, K., Mori, Y., Kadowaki, H., Hagura, R., Akanuma, Y., Kimura, S., Ito, C. & Kadowaki T.. 2000. The Pro12Ala Polymorphism in PPAR-gamma 2 May Confer Resistance to Type 2 Diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 271 (1): 212-216.
- Harding, A. H., Day, N. E., Khaw, K. T., Bingham, S., Luben, R., Welsh, A. & Wareham, N. J.. 2004. Dietary Fat and Risk of Clinic Type Diabetes: The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study. *American Journal of Epidemiology*. 159 (1): 73-82.
- International Diabetes Federation. 2015. *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015*. ISBN: 978-2-930229-81-2.

- International Diabetes Federation. 2017. *IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017*. ISBN: 978-2-930229-87-4.
- Jacob, R., Ramachandran, C., Jude, C., Venkatachalam, U. & Rao, S. K.. 2016. Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Polymorphism Pro12Ala in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) of South Indian Population. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 5 (3): 210-213.
- Janani, C. & Kumari, B. D. R.. 2014. PPAR gamma Gene – A review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Review*. 9 (1): 46-50.
- Kahn, S. E., Lachin, J. M., Zinman, B., Haffner, S. M., Aftring, R. P., Paul, G., Kravitz, B. G., Herman, W. H., Viberti, G., Holman, R. R., & the ADOPT Study Group. 2011. Effects of Rosiglitazone, Glyburide, and Metformin on β -cell Function and Insulin Sensitivity in ADOPT. *Diabetes*. 60: 1552-1560.
- Kahn, S. E., Cooper, M. E. & Prato, S. D.. 2014. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 383: 1068-1083.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Situasi dan Analisis Diabetes*. Pusat Data dan Informasi. Jakarta Selatan.
- Kintscher, U. & Law, R. E.. 2005. PPAR γ mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 288 (2): 287-291.
- Kusmaedi, N.. 2012. Pembelajaran Gaya Hidup Sehat Menuju Tingkat Sehat Prima Terpadu Sepanjang Hayat. *Cakrawala Pendidikan*. 31 (2): 323-335.
- LeRoith, D., Novosyadlyy, R., Gallagher, E. J., Vijayakumar, A. & Yakar, S.. 2008. Obesity and Type 2 Diabetes are Associated with an Increased Risk of Developing Cancer and a Worse Prognosis, Epidemiological and Mechanistic Evidence. *Clinical Endocrinol Diabetes*. 116 (1): S4-S6.
- Li, S., Chen, W., Srinivasan, S. R., Boerwinkle, E. & Berenson, G. S.. 2003. The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ 2 Gene Polymorphism (Pro12Ala) Beneficially Influences Insulin Resistance and Its Tracking From Childhood to Adulthood. *Diabetes*. 52: 1265-1269.
- Lima-Oliveira, G., Volanski, W., Lippi, G., Picheth, G. & Guidi, G. C.. 2017. Pre-analytical phase management: a review of the procedures from patient preparation to laboratory analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 77 (3): 153-163.
- Ludovico, O., Pellegrini, F., Di Paola, R., Minenna, A., Mastroianno, S., Cardellini, M., Marini, M. A., Andreozzi, F., Vaccaro, O., Sesti, G. & Trischitta, V.. 2007. Heterogeneous effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Ala12 variant on type 2 diabetes risk. *Obesity*. 15 (5): 1076-1081.
- Majid, M., Masood, A., Kadla, S. A., Hameed, I. & Ganai, B. A.. 2016. Association of Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-

- Activated Receptor gamma 2 (PPARY2) Gene with Type 2 Diabetes Mellitus in Ethnic Kashmiri Population. *Biochemical Genetics*. 55 (1): 10-21.
- Majithia, A. R., Flannick, J., Shahinian, P., Guo, M., Bray, M. A., Fontanillas, P., Gabriel, S. B., GoT2D Consortium, NHGRI JHS/FHS Allelic Spectrum Project, SIGMA T2D Consortium, T2D-GENES Consortium, Rosen, E. D. & Altshuler, D.. 2014. Rare variants in PPARG with decreased activity in adipocyte differentiation are associated with increased risk of type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 111 (36): 13127-13132.
- Marx, N., Bourcier, T., Sukhova, G. K., Libby, P., Plutzky, J.. 1999. PPARgamma Activation in Human Endothelial Cells Increases Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 Expression: PPARgamma as a Potential Mediator in Vascular Disease. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 19 (3): 546-551.
- Marx, N., Froehlich, J., Siam, L., Ittner, J., Wierse, G., Schmidt, A., Scharnagl, H. & Hombach, V.. 2003. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 23 (2):283–288.
- Mastuti, E.. 2005. Analisis Faktor Alat Ukur Kepribadian *Big Five* (Adaptasi dari IPIP) pada Mahasiswa Suku Jawa. *INSAN*. 7 (3): 264-276.
- Mato, E. P. M., Pokam-Fosco, P. E., Atogho-Tiedeu, B., Noubiap, N., Evehe, M. S., Djokam-Dadjeu, R., Donfack, O. V., Ngwa, E. N., Guewo-Fokeng, M., Mbacham, W. F., Sobngwi, E. & Mbanya, J. C.. 2016. The Pro12Ala Polymorphism in the PPAR- γ 2 Gene is not Associated to Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in a Cameroonian. *Biomed Central Obesity*. 3: 26.
- Medina-Gomez, G., Gray, S. & Vidal-Puig, A.. 2007. Adipogenesis and lipotoxicity: role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) and PPAR gamma coactivator-1 (PGC1). *Public Health Nutrition*. 10 (10A): 1132-1137.
- Mirzaei, H., Akrami, S. M., Golmohammadi, T., Doosti, M., Heshmat, R., Nakhjavani, M. Amiri, P.. 2009. Polymorphism of Pro12Ala in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma2 Gene in Iranian Diabetic and Obese Subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 7 (5): 453-458.
- Murti, Z. P.. 2013. Perbedaan Prevalensi Obesitas Antara Etnis Jawa, Etnis Tionghoa, dan Etnis Arab pada Anak Sekolah Menengah Pertama di Surakarta. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret.
- Norman, R. J., Hickey, T., Boyle, J., Wang, J. & Davies, M.. 2004. Polycystic ovary syndrome—diagnosis and etiology. *International Congress Series*. 1266: 225-232.
- Notoatmodjo, S.. 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta. Rineka Cipta.

- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta.
- Priya, S. S., Sankaran, R., Ramalingam, S., Sairam, T. & Somasundaram, L.. 2016. Genotype Phenotype Correlation of Genetic Polymorphism of PPAR Gamma Gene and Therapeutic Response to Pioglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus-A Pilot Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 10 (2): 11- 14.
- Radha, V., Vimalaswaran, K. S., Babu, H. N., Abate, N., Chandalia, M., Satija, P., Grundy, S. M., Ghosh, S., Majumder, P. P., Deepa, R., Rao, S. M. & Mohan, V.. 2006. Role of Genetic Polymorphism Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma-2 Pro12Ala on Ethnic Susceptibility to Diabetes in South-Asian and Caucasian Subjects: evidence for Heterogeneity. *Diabetes Care*. 29 (5): 1046-1051.
- Regier, J. L., Shen, F. & Triezenberg, S. J.. 1993. Pattern of aromatic and hydrophobic amino acids critical for one of two subdomains of the VP16 transcriptional activator. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 90 (3): 883-887.
- Riset Kesehatan Dasar. 2013. Laporan Kesehatan Nasional 2007. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Rudinger, J.. 1976. Characteristics of the amino acids as components of a peptide hormone sequence. *Peptide Hormones*. 1-7.
- Sanghera, D. K., Demirci, F. Y., Been, L., Ortega, L., Ralhan, S., Wand, G. S., Mehra, N. K., Singh, J., Aston, C. E., Mulvihill, J. J. & Kamboh, I. M.. 2010. PPAR γ and ADIPOQ gene polymorphisms increase type 2 diabetes mellitus risk in Asian Indian Sikhs: Pro12Ala still remains as the strongest predictor. *Metabolism Clinical and Experimental*. 59 (4): 492-501.
- Shai, I., Jiang, R., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Colditz, G. A. & Hu, F. B.. 2006. Ethnicity, Obesity, and Risk of Type 2 Diabetes in Women: A 20-year follow-up study. *Diabetes Care*. 29 (7): 1585-1590.
- Sokkar, S., El-Sharnouby, J. A., Helmy A., El-Bendary, A., Ahmad, L S., & Okasha, K.. 2009. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma 2 (PPAR-Gamma 2) Gene Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus. *European Journal of General Medicine*. 6 (2) 78-86.
- Speakman, J. R.. 2006. Thrifty Genes for Obesity and the Metabolic Syndrome – Time to Call off the Search?. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 3 (1): 7-11.
- Stumvoll, M., Wahl, H. G., Lohlein, K., Becker, R., Machicao, F., Jacob, S. & Haring, H.. 2001. The Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ 2 Gene is Associated With Increased Antilipolytic Insulin Sensitivity. *Diabetes*. 50 (4): 876-881.

- Stumvoll, M. & Haring, H.. 2002. Reduced lipolysis as possible cause for greater weight gain in subjects with the Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2. *Diabetologia*. 45 (1): 152-153.
- Sudjana. 2002. *Metoda Statistika*. Bandung. Tarsito.
- Sugama, K., Haryanti & Cholik, F., 1996. Biochemical genetics of tiger shrimp *Panaeus monodon*, description of electrophoretic detectable loci. *IFR Journal*. 11 (1): 19-27.
- Sulastrri, D., Elmatris & Ramadhani, R. 2012. Hubungan Obesitas dengan Kejadian Hipertensi pada Masyarakat Etnik Minangkabau di Kota Padang. *Majalah Kedokteran Andalas*. 36 (2): 188-201.
- Teixeira, L., Nunes, S., Teixeira, F. & Reis, F.. 2011. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular Diabetology*. 10 (2): 1-15.
- Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D. M. & Pratley, R. E.. 1999. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*. 104 (6): 787-794.
- Wicaksono, R. P.. 2011. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Diponegoro.
- Wijayanti, H. & Nurwianti, F. 2010. Kekuatan Karakter dan Kebahagiaan pada Suku Jawa. *Jurnal Psikologi*. 3 (2): 114-122.
- Wild, S. H., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. & King, H.. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetic Care*. 27 (10): 1047-1053.
- World Health Organization. 2016. Diabetes Fakta dan Angka.
- Yuniastuti, A., Susanti, R. & Mustikaningtyas, D.. 2017. Polymorphism of Glutamate-Cysteine Ligase Subunit Catalytic (GCLC) Gene in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 20: 397-402.