

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME Glu298Asp (G894T) EKSON 7
GEN eNOS PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK
POPULASI MELAYU DI SUMATERA SELATAN**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi sebagian syarat-syarat guna
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

SURYA WIJAYA

04081001102

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2012

S
616. 465 981 607
Sur
i

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME Glu298Asp (G894T) EKSON 7
GEN eNOS PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK
POPULASI MELAYU DI SUMATERA SELATAN**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi sebagian syarat-syarat guna
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

SURYA WIJAYA

04081001102

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2012

HALAMAN PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME Glu298Asp (G894T) EKSON 7 GEN eNOS
PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK
POPULASI MELAYU DI SUMATERA SELATAN**

oleh:

SURYA WIJAYA

04081001112

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S. Ked)

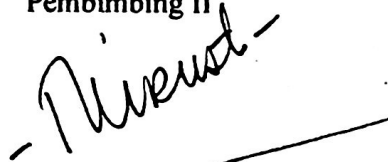
Palembang, 14 Januari 2012

Pembimbing I



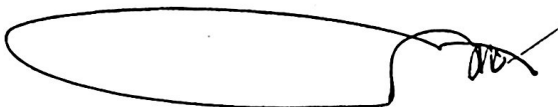
Dr. dr. H. Irsan Saleh, M. Biomed
NIP. 19660929 199601 1 001

Pembimbing II



drg. Nursiah Nasution, M.Kes
NIP. 1947121 197903 2 002

Mengetahui,
Pembantu Dekan I



dr. Erial Bahar, M.Sc
NIP. 19511114 197701 1 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister, dan/atau doktor~~*), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 14 Januari 2012
Yang membuat pernyataan

Surya Wijaya
NIM: 04081001102

*Coret yang tidak perlu

LEMBAR PERSEMBAHAN

Skripsi ini Ananda persembahkan dengan tulus untuk Ayahanda dan Ibunda tercinta, Effendi Wijaya dan Asian yang telah menjadi sosok teladan sebagai orang tua, tempat berbagi suka dan duka bagaikan saudara, dorongan semangat dan motivasi layak seorang sahabat, dan peran-peran lainnya yang terbaik dan tak tergantikan. Terima kasih Ayahanda dan Ibunda tercinta.

Ananda juga mempersembahkan skripsi untuk kedua adik terbaik Ananda, Okta Sari dan Rio Wijaya yang telah mengisi hari-hariku dalam menjalani suka, bahu-membahu mengatasi duka, dan berbagi dalam kebahagiaan dan keceriaan. Terima kasih untuk adikku tercinta.

Skripsi ini Ananda persembahkan kepada guru-guru Ananda dari awal duduk di bangku sekolah dasar hingga ke jenjang perguruan tinggi saat ini, terutama untuk kedua pembimbing skripsi Ananda, Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed yang telah mengenalkan Ananda ke bidang biomolekuler yang dashyat dan drg. Nursiah Nasution yang telah banyak membantu Ananda, bahkan hingga rela mencari bahan skripsi ini serta kedua penguji, dr. Safyudin, M.Biomed dan Dr. dr. H. Yuwono, M.Biomed yang telah memberikan saran-saran terbaik untuk penyempurnaan skripsi. Terima kasih semua guru-guruku tercinta, tanpa kalian Ananda bukanlah apa-apa.

Terakhir, Ananda persembahkan skripsi ini untuk teman-teman angkatan 2008-*Lameco* sekaligus rekan-rekan sejawat perjuangan meraih gelar S.Ked ini. Semoga kita dapat menjadi *seven-star doctor* kelak dan ilmu yang kita peroleh dapat diamalkan untuk kemasyalahatan orang banyak.

*-Do your best to get the best-
Keep spirit! JIA YOU!!!*

KATA PENGANTAR

Puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya laporan penelitian yang berjudul "Identifikasi Polimorfisme Glu298Asp (G894T) Ekson 7 Gen eNOS pada Penderita Nefropati Diabetik Populasi Melayu di Sumatera Selatan" yang disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dapat terselesaikan dengan baik.

Dalam proses penyusunan laporan penelitian ini, banyak sekali kendala yang harus dihadapi oleh penulis. Namun, berkat bantuan dan dorongan semangat dari berbagai pihak, akhirnya laporan penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

Untuk itu, penulis menghaturkan terima kasih dengan setulus hati kepada semua pihak yang telah banyak memberikan bantuan, khususnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Dr. dr. M. Zulkarnain, M.MedSc yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian. Penulis juga mengucapkan kepada Direktur Rumah Sakit Umum Muhammad Hoesin Palembang yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian di RSMH, Kepala Departemen Penyakit Dalam RSMH Palembang beserta staff dokter, terutama dr. Ety Febrianti, dan Kepala Bagian Rekam Medik RSMH Palembang beserta staff yang telah berkenan untuk memberikan izin dalam penggunaan rekam medik.

Ucapan terima kasih sebesar-besarnya dan penghormatan yang setinggi-tingginya juga ingin penulis haturkan kepada DR. Dr. H. Mgs Irsan Saleh, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan drg. Nursiah Nasution, M.Kes selaku dosen pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu di sela padatnya kesibukan untuk memberikan bimbingan, saran, dan masukan, yang dengan penuh kesabaran tidak pernah letih untuk memberikan bimbingan. Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada DR. dr. H. Yuwono, M.Biomed dan dr. Safyudin M. Biomed selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan ilmu, bimbingan,

dan masukan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memberikan rezeki, berkah, dan rahmat-Nya kepada dokter-dokter semua.

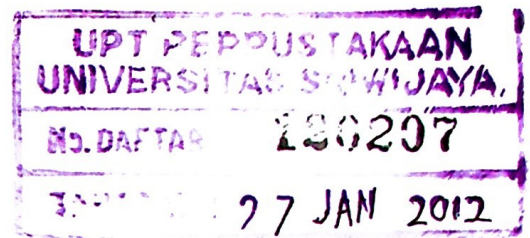
Tak lupa penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para sahabat dalam penelitian ini, Syarifah Nurlaila, Fajriani Kurnia Rosdi, Rahman Setiawan, Franz Sinatra Yoga, M. Dani Hamid Arma, Annisa Nurhasana, Aviandini Toga Putri, Zyska Novya Putri, dan Desi Oktariana, yang telah memberikan banyak bantuan dalam suka maupun duka, yang selalu berbagi di kala bahagia dan menghibur di kala duka, terlebih kepada Venny Patricia, S.Pd, M.Kes, pendamping penelitian dan dr. Indri, dr. Lenny, dr. Firda, dr. Ida, dan dr. Edi, dokter seperjuangan penelitian yang membantu dalam penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih bagi teman-teman angkatan 2008 yang telah mengisi lembar-lembar kehidupan kuliah bersama, terutama Nia Savitri Tamzil, Isnugraika H. Utami, R.A. Gita Tanelvi, Mitha Yuniaty, dan Rani Febria Ganovianti. Semoga persahabatan ini selalu terjalin hingga maut memisahkan kita.

Terakhir penulis persembahkan laporan penelitian ini, kepada orang-orang yang sangat penulis cintai, kedua orang tua, Effendi Wijaya dan Asian serta kedua adik penulis, Rio Wijaya dan Okta Sari karena atas cinta, kasih sayang, semangat, dan perhatian mereka, saya tidak pernah letih berjuang untuk tetap tegak dan tegar, serta bisa selalu kuat dan berusaha memberikan yang terbaik dalam kehidupan.

Penulis sangat menyadari bahwa masih terdapat banyak sekali kekurangan dalam laporan penelitian ini, baik dalam segi substansial maupun cara penulisan. Oleh karena itu, penulis menerima semua saran dan kritik yang membangun dalam rangka penyempurnaan laporan penelitian yang lebih baik. Akhir kata, penulis berharap semoga laporan penelitian ini dapat memberikan manfaat dan kebaikan bagi kita semua.

Palembang, 14 Januari 2012

Penulis



DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
PERNYATAAN	iii
LEMBAR PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	.
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	-
2.1 Nefropati Diabetik	5
2.1.1 Faktor Risiko	5
2.1.2 Klasifikasi	8
2.1.3 Patofisiologi	10
2.2 Nitrit Oksida	13
2.2.1 Nitrit Oksida dan Nefropati Diabetik	16
2.3 Gen <i>Endothelial Nitrite Oxide Synthase</i> (eNOS)	17
2.4 Polimorfisme	17
2.5 Polimorfisme Gen <i>Endothelial Nitrite Oxide Synthase</i> (eNOS)	18
2.5.1 Nefropati Diabetik dan Polimorfisme Gen eNOS	19
2.6 Kerangka Teori	21
BAB III METODE PENELITIAN	

3.1 Jenis Penelitian	22
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	22
3.3 Populasi dan Subjek/Sampel Penelitian	22
3.3.1 Populasi dan Sampel	22
3.3.2 Perhitungan Besar Sampel	23
3.3.3 Kriteria Penerimaan (Inklusi) Sampel	23
3.3.4 Kriteria Penolakan (Ekslusi) Sampel	24
3.4 Variabel Penelitian	24
3.5 Definisi Operasional Penelitian	24
3.6 Kerangka Operasional Penelitian	29
3.7 Cara Kerja dan Bahan Penelitian	29
3.7.1 Prosedur Pengambilan Sampel Darah	29
3.7.2 Isolasi DNA	29
3.7.3 <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR)	30
3.7.4 Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarose	32
3.7.5 Deteksi Polimorfisme Gen eNOS dengan Teknik RFLP	33
3.8 Analisis Data	33
3.9 Alur Kerja Penelitian	34

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1 Karakteristik Subjek Penelitian	35
4.1.1 Distribusi Penderita Nefropati Berdasarkan Umur	35
4.1.2 Distribusi Penderita Nefropati Diabetik Berdasarkan Jenis Kelamin	36
4.1.3 Distribusi Penderita Nefropati Diabetik Berdasarkan Lama Menderita Diabetes Mellitus tipe 2	37
4.1.4 Distribusi Penderita Nefropati Diabetik Berdasarkan Lokasi	38
4.1.5 Distribusi Pasien Nefropati Diabetik Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Urin	40
4.2 Gambaran Alel Varian Glu298Asp (G894T) Ekson 7 Gen eNOS pada Penderita Nefropati Diabetik Populasi Melayu	40

4.3 Distribusi Genotip Gen eNOS pada Penderita Nefropati Diabetik Populasi Melayu.....	43
4.4 Distribusi Frekuensi Alel Gen eNOS pada Penderita Nefropati Diabetik Populasi Melayu.....	44
4.5 Gambaran Alel Gen eNOS pada Penderita Nefropati Diabetik Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Urin.....	44
4.7 Gambaran Alel Gen eNOS pada Penderita Nefropati Diabetik Berdasarkan Lokasi.....	46
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Reliabilitas dan Relevansi Teknik Penelitian	48
5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	49
5.3 Polimorfisme Glu298Asp (G894T) Ekson 7 Gen eNOS.....	51
5.4 Temuan Baru Pada Penelitian Ini.....	53
5.5 Keterbatasan Penelitian	53
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	55
6.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN.....	61
BIODATA PENULIS.....	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Progresivitas Kerusakan Ginjal Kronik.....	10
2. Sintesis Nitrit Oksida	13
3. Perubahan Produksi NO dalam Nefropati Diabetik	16
4. Lokasi polimorfisme gen eNOS pada pasien nefropati diabetik	20
5. Kondisi PCR	32
6. Distribusi sampel menurut umur.....	36
7. Distribusi sampel menurut jenis kelamin	37
8. Distribusi sampel menurut lama menderita diabetes mellitus tipe 2	38
9. Distribusi sampel menurut lokasi.....	39
10. Peta Sebaran Penderita Nefropati Diabetik Populasi Melayu di Sumatera Selatan.....	39
11. Distribusi sampel menurut hasil pemeriksaan urin	40
12. Gambaran Alel Gen eNOS setelah dilakukan RFLP (sampel Mi1, Mi2, Ma1, Ma2).....	42
13. Distribusi genotipe gen eNOS	43
14. Distribusi frekuensi alel gen eNOS.....	44
15. Distribusi genotipe berdasarkan hasil pemeriksaan urin	45
16. Distribusi genotipe berdasarkan lokasi	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Hasil Penelitian	61
2. Hasil Visualisasi Sampel Penelitian.....	64
3. Formulir Isian Pasien Diabetes Mellitus	67
4. Informasi untuk Pasien.....	68
5. Lembar <i>Informed Consent</i>	69
6. Gambar Tempat dan Alat Penelitian	70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Beberapa kelainan gen yang berhubungan dengan nefropati diabetik.....	6
2. Tahapan Nefropati Diabetik oleh Mogensen.....	10
3. Pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme Glu298Asp	31
4. Kondisi PCR untuk masing-masing analisis.....	31
5. Distribusi sampel menurut umur.....	35
6. Distribusi sampel menurut jenis kelamin.....	36
7. Distribusi sampel menurut lama menderita diabetes mellitus tipe 2.....	37
8. Distribusi sampel menurut lokasi.....	38
9. Distribusi sampel menurut hasil pemeriksaan urin.....	40
10. Distribusi genotif gen eNOS.....	43
11. Distribusi frekuensi alel gen eNOS.....	44
12. Distribusi genotip berdasarkan hasil pemeriksaan urin.....	45
13. Distribusi genotif berdasarkan suku.....	46

IDENTIFIKASI POLIMORFISME Glu298Asp (G894T) EKSON 7 GEN eNOS PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK POPULASI MELAYU DI SUMATERA SELATAN

ABSTRAK

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang dapat berujung ke gagal ginjal kronik. Komplikasi ini terkait dengan polimorfisme Glu298Asp (G894T) gen eNOS pada beberapa populasi di dunia karena polimorfisme ini menurunkan aktivitas eNOS dan produksi NOS3 yang merupakan faktor protektif terhadap gagal ginjal kronik hingga 1/2x dari normal. Namun, belum ada penelitian tentang itu populasi Melayu, khususnya di Sumatera Selatan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme ekson 7 (Glu298Asp/G894T) gen eNOS yang dipotong dengan enzim *DpnII* pada penderita nefropati diabetik populasi Melayu di Sumatera Selatan.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan cross sectional terhadap 40 sampel penderita nefropati diabetik. Identifikasi polimorfisme Glu298Asp (G894T) dilakukan dengan teknik PCR amplifikasi dan RFLP (*restriction fragmen length polymorphism*) menggunakan enzim *DpnII*.

Hasil penelitian ini adalah ditemukan adanya polimorfisme Glu298Asp (G894T) pada ekson 7 gen eNOS dengan gambaran alel mutan homozigot (Asp-Asp/TT) sebanyak 0%, alel mutan heterozigot (Glu-Asp/TT) sebanyak 30%, dan alel *wild type* (Glu-Glu/GG) sebanyak 70% di mana jumlah alel T dan G gen eNOS yang ditemukan masing-masing sebanyak 15% dan 85% pada penderita nefropati diabetik populasi Melayu di Sumatera Selatan.

Berdasarkan hasil penelitian, disimpulkan bahwa gambaran alel G dan genotipe *wild type* lebih banyak ditemukan pada penderita nefropati populasi Melayu di Sumatera Selatan.

Kata kunci : *Nefropati Diabetik, Polimorfisme, eNOS, Glu298Asp, G894T*

IDENTIFICATION OF Glu294Asp (G894T) POLYMORPHISM OF EXON 7 eNOS GENE IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY OF MELAYU POPULATION IN SOUTHS SUMATERA

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is one of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus which can cause chronic kidney failure. This complication has a significant correlation with Glu298Asp (G894T) polymorphism of exon 7 eNOS gene in several of global population because this type of polymorphism reduces eNOS gene activity and NOS3 production until 1/2x fewer than normal, the protective factor of chronic kidney failure. Nevertheless, until now there is not a research about this fact in Melayu population, especially in South Sumatera. Because of that, the aim of this research is identifying Glu298Asp (G894T) polymorphism of exon 7 eNOS gene which is cut by enzyme *DpnII* in patients with nephropathy diabetic of Melayu population in South Sumatera.

This research was done in a descriptive study with cross sectional sample of 30 patients with diabetic nephropathy. Identification of Glu298Asp (G894T) polymorphism was done by using PCR and RFLP (restriction fragment length polymorphism) using enzyme *DpnII*.

This research found Glu298Asp (G894T) polymorphism of exon 7 eNOS gene with 0% homozygote mutant allele genotype (Asp-Asp/TT), 30%, heterozygote mutant allele (Glu-Asp/GT), and 70% wild type allele genotype (Glu-Glu/GG) where the amount of T and G allele is 15% and 85% in patients with diabetic nephropathy of Melayu population in South Sumatera

The conclusion of this research is the overview of allele G and wild-type genotype was more common in patients with diabetic nephropathy of Melayu population in South Sumatera.

Key words: *diabetic nephropathy, polymorphism, eNOS, Glu294Asp, G894T*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif tidak menular yang kian meningkat jumlahnya.¹ Peningkatan prevalensi DM ini akan menimbulkan masalah yang cukup pelik.² Masalah yang akan dihadapi oleh penderita DM cukup kompleks sehubungan dengan terjadinya komplikasi kronis, baik mikro maupun makroangiopati.³ Salah satu komplikasi yang tersering diderita oleh pasien diabetes mellitus adalah nefropati diabetik.⁴

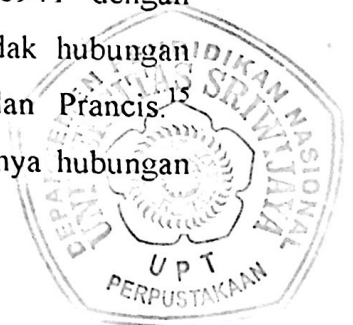
Nefropati Diabetik (ND) merupakan kelainan degeneratif vaskuler ginjal yang mempunyai hubungan dengan gangguan metabolisme karbohidrat atau intoleransi glukosa.⁵ ND sesungguhnya merupakan komplikasi mikrovaskular kronis pembuluh darah kapiler ginjal pada penderita DM yang paling sering terjadi, terutama pada kalangan lansia.⁴ Angka kejadian ND diduga tidak berbeda secara signifikan pada kedua jenis kelamin. ND berkaitan erat dengan proteinuria, hipertensi, dan gangguan fungsi ginjal yang progresif dengan ekskresi protein pada urin yang berlanjut dengan penurunan fungsi ginjal. Selanjutnya, keadaan di atas akan berujung pada gagal ginjal kronik.⁶ Di Indonesia, ND menempati posisi kedua sebagai penyebab gagal ginjal kronik dengan persentase 23%.⁷

Beberapa faktor telah diidentifikasi terlibat dalam patogenesis ND, yaitu predisposisi genetik, hipertensi, hiperlipidemia, kepekaan dan tipe diabetes mellitus, keadaan hiperglikemia, dan konsumsi protein hewani.⁵ Salah satu predisposisi genetik yang berperan memicu ND adalah kelainan gen *endothelial-nitric oxide synthase* (eNOS).⁸ Gen ini terletak pada lokus lengan panjang kromosom 7, tersusun atas 26 ekson dan 25 intron dengan panjang keseluruhan 21 kilo basa, dan diekspresikan di endotelium.^{8,9} Polimorfisme gen ini berperan dalam patogenesis ND karena memicu

disfungsi endotel.⁸ Disfungsi endotel menyebabkan terjadinya penurunan kadar nitrit oksida (NO) karena menurunkan sintesis dan mempercepat metabolisme NO.¹⁰ Penurunan kadar NO akan meningkatkan zat proinflamasi, adhesi leukosit ke sel endotel, dan mengurangi vasodilator. Keadaan ini selanjutnya memperburuk aterosklerosis pada pasien ND.¹¹ Selain itu, penurunan kadar NO juga memicu terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus, peningkatan proteinuria, dan glumerosklerosis pada pasien ND.¹⁰

Polimorfisme, termasuk polimorfisme gen eNOS sering dikaitkan dengan penyakit pada populasi tertentu. Polimorfisme itu sendiri merupakan variasi genetik yang amat besar di dalam-dalam populasi yang paling alamiah. Variasi tersebut terjadi pada tingkat DNA dan protein, serta sering kali terekspresikan dalam bentuk fenotipe-fenotipe yang berbeda dalam populasi tersebut. Polimorfisme itu dipengaruhi oleh keadaan geografis dan pengaruh lingkungan di mana etnis itu menetap dalam waktu yang cukup rentan sehingga menjadi suatu kerentanan populasi karena polismorfisme ini mempengaruhi metabolisme dalam tubuh, termasuk metabolisme obat, aktivitas enzim, dan sintesis zat.¹²

Kajian tentang polimorfisme gen eNOS telah banyak dilakukan oleh berbagai peneliti. Salah satu bentuk polimorfisme yang disering dijumpai adalah polimorfisme gen eNOS Glu298Asp (G894T). Young, dkk (2004) menemukan adanya hubungan polimorfisme gen eNOS Glu298Asp (G894T) dengan progresivitas ND pada pasien DM tipe 2 populasi Korea.¹³ Penelitian lain dari Tarunveer (2008), dkk membuktikan adanya korelasi positif antara polimorfisme gen eNOS G894T dengan kejadian nefropati diabetik pada populasi Asia India.¹⁴ Penelitian dari Zanchi, dkk (2000) melaporkan adanya pengaruh polimorfisme gen eNOS G894T dengan kejadian ND tahap lanjut pada populasi Jepang, namun tidak hubungan antara kedua variabel tersebut pada populasi Amerika dan Prancis.¹⁵ Penelitian lain dari Yanming, dkk (2010) menunjukkan adanya hubungan



polimorfisme gen eNOS G894T pada pasien DM ras Mongoloid di Asia Timur dengan kerentanan terhadap ND, namun tidak korelasi positif antara polimorfisme gen eNOS G894T pada pasien DM ras Kaukasoid dengan kerentanan terhadap ND.⁸

Walaupun demikian, sejauh ini belum ada penelitian tentang hubungan polimorfisme gen eNOS G894T dengan kejadian ND pada populasi Melayu, khususnya di Sumatera Selatan. Mengingat pentingnya penelitian hubungan varian-varian gen eNOS pada penderita ND, diperlukan suatu penelitian yang mengidentifikasi polimorfisme gen eNOS G894T pada ras Melayu, khusus di Sumatera Selatan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

Bagaimana pola distribusi polimorfisme gen eNOS Glu298Asp (G894T) pada penderita ND populasi Melayu di Sumatera Selatan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi polimorfisme gen eNOS Glu298Asp (G894T) pada penderita ND populasi Melayu di Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Mendeskripsikan karakteristik penderita ND populasi Melayu di Sumatera Selatan
2. Menentukan distribusi alotipe dan genotipe gen eNOS Glu298Asp (G894T) pada penderita ND populasi Melayu di Sumatera Selatan
3. Menentukan pola distribusi polimorfisme gen eNOS Glu298Asp (G894T) pada penderita ND penderita Melayu di Sumatera Selatan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi teoritis tentang frekuensi alotipe dan genotipe polimorfisme gen eNOS Glu298Asp (G894T) pada penderita ND populasi Melayu di Sumatera Selatan

1.4.2 Manfaat Terapan

1. Melengkapi data identifikasi polimorfisme gen eNOS Glu298Asp (G894T) pada berbagai ras dan populasi yang telah ada
2. Mengevaluasi polimorfisme gen eNOS Glu298Asp (G894T) sebagai faktor predisposisi genetik yang mempengaruhi kerentanan populasi terhadap ND dan menjadi salah satu acuan dalam menentukan langkah penatalaksanaan pasien diabetes mellitus (DM) dan ND.
3. Memberikan informasi mengenai karakteristik pasien ND yang penting dalam upaya pencegahan ND dan gagal ginjal kronik oleh masyarakat, terutama pasien diabetes mellitus tipe 2 dan pemerintah.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. 2008. *Diabetes*. (Online) (http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/, diakses 25 September 2009)
2. Powers, Alvin C. 2008. *Diabetes Mellitus* in Harrison's Principle of Internal Medicine 17th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies.
3. Sujono, Slamet. 2007. *Diabetes Melitus di Indonesia* dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi IV. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
4. Arsono, Soni. 2009. *Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Kejadian Gagal Ginjal Terminal (Studi Kasus Pada Pasien RSUD Prof.Dr. Margono Soekarjo Purwokerto)* (online). (<http://www.mep.undip.ac.id/tesis/59-diabetes-melitus-sebagai-faktor-risiko-kejadian-gagal-ginjal-terminal>, diakses pada tanggal 24 Desember 2011)
5. Sukandar, Enday. 2006. *Tinjauan Umum Nefropati Diabetik* dalam Nefrologi Klinik Edisi III. Bandung: Pusat Informasi Ilmiah Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNPAD/RS. Dr. Hasan Sadikin. Halaman 325-326.
6. Sunaryanto, Andik. 2010. *Tinjauan Kasus: Penatalaksanaan Penderita dengan Diabetik Nefropathy*. Arsip Bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Sanglah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
7. Roseli, R. 2008. *Hipertensi, Diabetes, dan Gagal Ginjal*. Dalam: Lubis, H.R., et.al (ed). 2008. *Hipertensi dan Ginjal*. Medan: USU Press. Halaman 95-108.
8. Yanming He, dkk. 2010. Polymorphisms of eNOS gene are associated with diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Mutagenesis* pp. 1-11, 2010 <http://mutage.oxfordjournals.org/content/26/2/339.abstract>, diakses pada tanggal 27 Juli 2011)
9. Sharma S. Prabhakar. 2008. Role of Nitric Oxide in Diabetic Nephropathy. *Seminars in Nephrology*, Vol 24, No 4 (July), 2004: pp 333-344

10. Zintzaras E, Papathanasious AA, Stefanidis I. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and diabetic nephropathy: A huge review and meta-analysis. *Genetic Medicine* 2009, 11 (10): 695-706.
11. Young Shin Shin, dkk. 2004. *Relations between eNOS Glu298Asp polymorphism and progression of diabetic nephropathy*. ([http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(04\)00043-9/ppt](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(04)00043-9/ppt), diakses pada tanggal 27 Juli 2011)
12. Elrod, Susan dan William Stansfield. 2007. *Schaum's Outlines: Genetika Edisi Keempat*. Jakarta: Erlangga.
13. Tarunveer Singh Ahluwalia, 2008. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes and diabetic nephropathy among Asian Indians. *Mol Cell Biochem* (2008) 314:9-17.
14. Shaw, KM and Cummings MH. 2005. *Diabetes Chronic Complications. 2nd edition*. West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd.
15. Zanchi, Anne, dkk. 2000. Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric synthase gene polymorphism. *Kidney International*, Vol. 57 (2000), pp. 405-413.
16. Hendromartono. *Nefropati Diabetik* dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi IV. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
17. Lewis, Julia B. dan Eric G. Neilson. 2008. *Diabetic Nephropathy* dalam Harrison's Principle of Internal Medicine 17th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies. Halaman 1791-1792
18. Di Landro, D., Catalano, C., Lambertini, D., Bordin, V., Fabbian, F., Naso, A., dan Romagnoli, G. 1998. The effect of metabolic control on development and progression of diabetic nephropathy. Dalam : *Nephrology Dial Transplant*, 13(Suppl 8),35-43
19. Mehler, P., Jeffers, B., Biggerstaff, S., dan Schrier, R. 1998. Smoking as a risk factor for nephropathy in non-insulin-dependent diabetics. Dalam : *Journal Gen Internal Medicine*, 13, 842-45.

20. Nguyen, T. Q., Tarnow, L., Jorsal, A., Oliver, N., Roestenberg, P., Ito, Y., et al. 2008. Plasma Connective Tissue Growth Factor Is an Independent Predictor of ESRD and Mortality in Type 1 Diabetic Nephropathy : *Diabetes Care*, 31, 1177-82
21. Eisei, Noiri. 2002. Association of eNOS Glu298Asp Polymorphism With End-Stage Renal Disease. *Hypertension*; 40; 535-540
22. Stryer Lubert. 1996. *Biochemistry 4th Edition*. New York: W.H. Freeman and Company, 732.
23. Maneb, Elame N. 1998. *Anatomy dan Physiology 4th Edition*. California: Benjamin Cumming Science Publishing. 391, 533, 826-27, 859.
24. Alwi, Shahab. 2009. Rahasia di Balik Selapis Sel Endotel. (<http://dokter-alwi.com/endotel1.html>, diakses pada tanggal 17 Agustus 2011)
25. Keefer, Lary K. 1998. NO-releasing compounds: from basic research to promoting drugs. *Modern Drug Discovery*. 20-29.
26. Hui John, Zhao et.al. 2006. Endothelial Nitric Oxide Synthase Deficiency Produces Accelerated Nephropathy in Diabetic Mice. *J Am Soc Nephrol* 17: 2664-2669
27. Sugiyono. 2011. *Statistika untuk Penelitian*. Bandung: CV. Alfa Beta. Hal. 67.
28. Purwanto, Edy. 2009. Korelasi Jumlah Netrofil, Limfosit, dan Monosit dengan Kadar Albumin Urin pada Pasien DM Tipe 2 dengan Mikroalbuminuria. *Jurnal Biomedika I* (1): 7,10.
29. Liong, Liew Kok. 2011. *Prevalensi Nefropati pada Penderita Diabetes Mellitus tipe II yang Dirawat Inap dan Dirawat Jalan di Subbagian Endokrinologi Penyakit Dalam, RSUP H. Adam Malik, Medan pada tahun 2009*. Skripsi: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
30. New England Biolabs. 2011. *DpnII (R0543) Restriction Endonuclease*. (<http://www.neb.com/nebecomm/products/productR0543.asp>, diakses pada tanggal 5 Januari 2012)
31. Anonim. 2009. *Pipette Calibration*. (http://www.pipettecalibration.net/pipette_calibration_full.html, diakses pada tanggal 15 Januari 2012)

32. NewsMedical. 2010. *Apa Nefropati Diabetik?* (Online). (<http://www.news-medical.net/health/What-is-Diabetic-Nephropathy-%28Indonesian%29.aspx>, diakses pada tanggal 24 Desember 2011)
33. Adam, J.M.F., 2005, Komplikasi Kronik Diabetik Masalah Utama Penderita Diabetes dan Upaya Pencegahan. Bidang Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. *Suplement*, 26 (3), 53-61
34. Batuman, Vehici. 2011. *Diabetic Nephropathy* (Online). (<http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview#a0156>), diakses pada tanggal 24 Desember 2011.
35. Marcia Murussi, et.al. 2002. Risk Factor for Microalbuminuria and Macroalbuminuria in Type 2 Diabetic Patients, A 9-year follow-up study. *Diabetes Care Journal* 25 (VI): 1101-03.
36. Marroni, Aline S., et.al. 2005. Consistent interethnic differences in the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms. *Nitric Oxide* 12 (2005) 177-182.
37. Angeline, T., et.al. 2011. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism (G894T) and Diabetes Mellitus (Type II) among South Indians. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2011 (2011): 1-4