

**KORELASI POLIMORFISME *GHSR* C611A TERHADAP PREVALENSI  
DIABETES MELITUS PADA KELOMPOK BERAT BADAN BERLEBIH  
*STUDI IN VITRO***

**TUGAS AKHIR**



**UNIVERSITAS  
MA CHUNG**

**ARISAL P. S. PULUPINA**

**NIM : 612110008**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MA CHUNG  
MALANG**

**2025**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**TUGAS AKHIR**

**KORELASI POLIMORFISME *GHSR* C611A TERHADAP PREVALENSI  
DIABETES MELITUS PADA KELOMPOK BERAT BADAN BERLEBIH  
STUDI *IN VITRO***

Oleh:

**ARISAL P. S. PULUPINA**  
**NIM. 612110008**

dari:

**PROGRAM STUDI FARMASI**  
**FAKULTAS ILMU KESEHATAN**  
**UNIVERSITAS MA CHUNG**

Telah dinyatakan lulus dalam melaksanakan Tugas Akhir sebagai syarat kelulusan  
dan berhak mendapatkan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Dosen Pembimbing 1,



**apt. Martanty Aditya, M.farm-Klin**  
**NIP. 20150005**

Dosen Pembimbing 2,



**Michael Resta Surya Yanuar,**  
**S.Farm., M.Farm**  
**NIP. 20230010**

Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan,



**Dr. apt. Rollando, S.Farm., M.Sc.**  
**MA NIM 10160002**

### **Pernyataan Keaslian (Orisinalitas)**

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh isi dari Tugas Akhir yang berjudul: “Korelasi Polimorfisme *GHSR* C611A terhadap Prevalensi Diabetes Melitus pada Kelompok Berat Badan Berlebih: Studi *In Vitro*” adalah benar-benar hasil dari pemikiran dan kerja saya sendiri secara mandiri, diselesaikan tanpa menggunakan bantuan atau bahan-bahan yang tidak diizinkan, dan bukan merupakan hasil karya orang lain yang saya aku sebagai karya sendiri.

Segala kutipan dan referensi yang digunakan dalam penyusunan tugas akhir ini telah ditulis dan dicantumkan dengan lengkap sesuai dengan kaidah ilmiah dalam daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti bahwa pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik sesuai dengan ketentuan dan peraturan yang berlaku di Universitas Ma Chung.

Malang, 30 Juli 2025

**Arisal P. S. Pulupina**

**NIM. 612110008**

UNIVERSITAS  
MA CHUNG

# **KORELASI POLIMORFISME *GHSR* C611A TERHADAP PREVALENSI DIABETES MELITUS PADA KELOMPOK BERAT BADAN BERLEBIH STUDI *IN VITRO***

**Arisal P. S. Pulupina, Martanty Aditya, Michael Resta Surya Yanuar**

## **Abstrak**

Diabetes melitus dan berat badan berlebih merupakan dua masalah kesehatan global yang saling berkaitan, terutama melalui mekanisme resistensi insulin yang kompleks (Klein *et al.*, 2022a; Kumar *et al.*, 2021a). Salah satu jalur molekuler yang diduga berperan adalah ghrelin-GHSR, dengan fokus khusus pada polimorfisme gen *GHSR* C611A (Peris-Sampedro *et al.*, 2021; H. J. Wang *et al.*, 2004a). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah sampel yang mengalami mutasi *GHSR* C611A pada kelompok berat badan berlebih, serta menganalisis hubungan antara polimorfisme tersebut dan karakteristik responden terhadap prevalensi diabetes melitus. Sebanyak 108 responden dengan indeks massa tubuh  $>25 \text{ kg/m}^2$  dianalisis menggunakan metode PCR-RFLP untuk mendeteksi mutasi gen *GHSR* C611A, dan data dianalisis secara deskriptif serta menggunakan uji *Chi-Square* dan *Fisher's Exact Test*. Hasil menunjukkan bahwa tidak ditemukan mutasi gen *GHSR* C611A pada seluruh sampel, sehingga hubungan langsung antara polimorfisme ini dengan diabetes melitus tidak dapat dianalisis lebih lanjut. Namun, ditemukan hubungan signifikan antara beberapa karakteristik klinis dan demografis—seperti usia lanjut (51–75 tahun), kadar gula darah acak  $\geq 200 \text{ mg/dL}$ , tidak memiliki pekerjaan, serta adanya penyakit penyerta—dengan kejadian diabetes melitus ( $p < 0,05$ ). Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun mutasi gen *GHSR* C611A tidak terdeteksi, faktor lain tetap berperan dalam peningkatan risiko diabetes melitus pada individu dengan berat badan berlebih. Studi lanjutan diperlukan untuk mengeksplorasi peran varian *GHSR* lain dan memperluas pemahaman tentang mekanisme molekuler penyakit metabolik.

Kata Kunci : Berat Badan Berlebih, Diabetes Melitus, *GHSR* C611A, *In Vitro*, Polimorfisme Gen.

# **CORRELATION BETWEEN GHSR C611A POLYMORPHISM AND THE PREVALENCE OF DIABETES MELLITUS IN OVERWEIGHT INDIVIDUALS: AN IN VITRO STUDY**

**Arisal P. S. Pulupina, Martanty Aditya, Michael Resta Surya Yanuar**

## ***Abstract***

*Diabetes mellitus and overweight are two interrelated global health problems, primarily through complex insulin resistance mechanisms (Klein et al., 2022a; Kumar et al., 2021a). One of the molecular pathways that is thought to play a role is ghrelin-GHSR, with a special focus on the polymorphism of the GHSR C611A gene (Peris-Sampedro et al., 2021; H. J. Wang et al., 2004a). This study aims to determine the number of samples that have experienced the GHSR C611A mutation in the overweight group, as well as to analyze the relationship between these polymorphisms and the characteristics of respondents to the prevalence of diabetes mellitus. A total of 108 respondents with a body mass index of  $>25 \text{ kg/m}^2$  were analyzed using the PCR-RFLP method to detect the GHSR C611A gene mutation, and the data were analyzed descriptively and using the Chi-Square and Fisher's Exact Test tests. The results showed that no variation in the GHSR C611A gene mutation was found in the entire sample, so the analysis of the association with diabetes mellitus could not be performed. The results showed that no GHSR C611A gene mutation was found in the entire sample, so the direct relationship between this polymorphism and diabetes mellitus could not be further analyzed. However, a significant association was found between several clinical and demographic characteristics—such as old age (51–75 years), random blood sugar levels  $\geq 200 \text{ mg/dL}$ , lack of employment, and the presence of comorbidities—with the incidence of diabetes mellitus ( $p < 0.05$ ). These findings suggest that although the GHSR C611A gene mutation is undetectable, other factors remain a role in the increased risk of diabetes mellitus in overweight individuals. Further studies are needed to explore the role of other GHSR variants and expand our understanding of the molecular mechanisms of metabolic disease.*

**Keywords:** *Diabetes Mellitus, Gene Polymorphism, GHSR C611A, In Vitro, Overweight.*

## Kata Pengantar

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan kasih karunia sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan baik. Tugas akhir ini merupakan salah satu persyaratan kelulusan dan awal penulisan dari laporan tugas akhir yang harus dipenuhi oleh penulis. Penulisan tugas akhir ini dapat terselesaikan dengan baik karena adanya bantuan, bimbingan, dan saran dari pihak universitas dan orang-orang terdekat. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan dan bantuannya selama ini, yaitu kepada:

1. apt. Martanty Aditya, M.Farm-Klin, selaku Kepala Program Studi Farmasi dan dosen pembimbing pertama yang telah membimbing, mengarahkan, dan memberikan saran pada pembuatan tugas akhir.
2. Michael Resta Surya Yanuar, S.Farm., M.Farm., selaku dosen pembimbing kedua yang telah membimbing, mengarahkan, serta memberikan saran dalam pembuatan tugas akhir.
3. Kedua orang tua yang selalu memberikan dukungan, doa, dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan tepat waktu.
4. Teman-teman yang senantiasa memberikan semangat dan terus mendukung selama pembuatan tugas akhir.

Demikian tugas akhir ini dibuat dan diharapkan dapat bermanfaat bagi penulis dan khususnya kepada pembaca. Penulis menyampaikan permohonan maaf dengan penuh kerendahan hati kepada semua pihak apabila terdapat kekurangan dan kesalahan selama penyusunan tugas akhir. Oleh karena itu, penulis mengharapkan segala kritik dan saran yang membangun untuk membantu dalam menyempurnakan penulisan tugas akhir menjadi lebih baik.

Malang, 30 Juli 2025

Penulis



## Daftar Isi

Pernyataan Keaslian (Orisinalitas)	iii
Abstrak	iv
<i>Abstract</i>	v
Kata Pengantar	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	x
Daftar Tabel	xii
Bab I Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	3
1.3 Batasan Masalah	3
1.4 Perumusan Masalah	4
1.5 Tujuan Penelitian	4
1.6 Luaran	4
1.7 Manfaat Penelitian	5
1.8 Sistematika Penulisan	5
Bab II Tinjauan Pustaka	8
2.1 Berat Badan Berlebih	8
2.2 Diabetes Melitus	9
2.3 Hubungan Berat Badan Berlebih dengan Diabetes Melitus	11
2.4 Gen <i>GHSR</i> ( <i>Growth Hormone Secretagogue Receptor</i> )	12
2.4.1 Ekspresi Gen <i>GHSR</i> di Berbagai Jaringan dan Fungsinya	12
2.5 Protein GHSR dan Mekanisme Kerjanya	13
2.5.1 Struktur dan Fungsi Protein GHSR	13
2.5.2 Lokasi Ekspresi dan Mekanisme Kerja dalam Regulasi Energi	14
2.5.3 Interaksi GHSR dengan Ghrelin dalam Regulasi Metabolisme	14
2.5.4 Peran GHSR dalam Sekresi Insulin dan Glukoneogenesis	15
2.6 Hubungan <i>GHSR</i> dengan Berat Badan Berlebih dan Diabetes Melitus	15
2.6.1 <i>GHSR</i> dan Berat Badan Berlebih	15
2.6.2 <i>GHSR</i> dan Resistensi Insulin	16
2.6.3 Mutasi <i>GHSR</i> dan Dampaknya terhadap Diabetes Melitus	16

2.7	Efek jalur ghrelin-GHSR terhadap berat badan berlebih dan resistensi insulin	17
2.8	Ekstraksi	18
2.9	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR) - <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (RFLP)	21
2.10	Restriksi (Pemotongan)	24
2.11	Enzim Bp11 dalam Analisis Polimorfisme genetik	25
2.12	<i>Chi-Square</i>	25
2.13	<i>Fisher's Exact Test</i>	26
2.14	Kerangka Konsep	28
2.15	Penelitian Terdahulu tentang Mutasi Gen <i>GHSR</i> C611A	29
Bab III Metodologi Penelitian		32
3.1	Rancangan Penelitian	32
3.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	32
3.3	Populasi dan Sampel	32
3.3.1	Populasi	32
3.3.2	Sampel	32
3.4	Definisi Operasional	34
3.5	Alat dan Bahan	35
3.4.1	Alat	35
3.4.2	Bahan	35
3.6	Prosedur Penelitian	36
3.6.1	Pengumpulan Data	36
3.6.2	Ekstraksi DNA	36
3.6.3	Optimasi Suhu dan Kadar Primer	37
3.6.4	Amplifikasi DNA dengan <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR)	37
3.6.5	Restriksi (Pemotongan) DNA dengan Enzim Bp11	39
3.7	Analisis Data	39
3.8	Etika Penelitian	41
3.9	Alur Penelitian	41
Bab IV Hasil dan Pembahasan		42
4.1	Pengumpulan Data	42



4.2	Hasil Penelitian	43
4.2.1	Berapa Jumlah Sampel Yang Mengalami Variasi Mutasi Gen <i>GHSR</i> C611A Pada Kelompok Berat Badan Berlebih	43
4.2.2	Hubungan Antara Polimorfisme Gen <i>GHSR</i> C611A Dengan Prevalensi Diabetes Melitus Pada Kelompok Berat Badan Berlebih	43
4.2.3	Hubungan Antara Karakteristik Responden Dengan Diabetes Melitus	44
4.3	Pembahasan	49
Bab V	Penutup	64
5.1	Kesimpulan	64
5.2	Saran	64
	Daftar Pustaka	66
	Lampiran	77
A.	Lembar Pengumpul Data	77
B.	Persetujuan Setelah Penjelasan ( <i>Informed Consent</i> )	78
C.	Lembar Bimbingan	81
D.	Lembar Partisipasi Seminar Proposal Tugas Akhir	83
E.	Lembar Partisipasi Seminar Hasil Tugas Akhir	84
F.	Hasil Perhitungan Jumlah Sampel	85
G.	Hasil Perhitungan Suhu <i>Annealing</i>	85
H.	Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA	86
I.	Hasil Electroforesis PCR	89
J.	Hasil Elektroforesis Retriksi	92
K.	Hasil Analisis Data (R)	94

## Daftar Gambar

Gambar 2. 1 Struktur cryo-EM kompleks aktif GHS-R1a–Gi terikat ghrelin dan agonis sintetik (1KD), menunjukkan konformasi aktif reseptor dan interaksi dengan subunit G-protein (Liu <i>et al.</i> , 2024)	14
Gambar 2. 2 Kerangka Konsep Penelitian	28
Gambar 3. 1 Alur Penelitian	41
Gambar 4. 1 Distribusi Genotipe CC, CT, dan TT pada Sampel Penelitian	44
Gambar B. 1 Informed Consent	78
Gambar B. 2 Informed Consent (Lanjutan)	79
Gambar B. 3 Informed Consent (Lanjutan 2)	80
Gambar C. 1 Lembar Bimbingan	81
Gambar C. 2 Lembar Bimbingan (Lanjutan)	82
Gambar D. 1 Lembar Partisipasi Seminar Proposal Tugas Akhir	83
Gambar E. 1 Lembar Partisipasi Seminar Hasil Tugas Akhir	84
Gambar H. 1 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 10-15, 15-34	86
Gambar H. 2 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 35-49	86
Gambar H. 3 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 82-95	86
Gambar H. 4 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 96-108	87
Gambar H. 5 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 1-8, 15-20	87
Gambar H. 6 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 21-25, 50-59	87
Gambar H. 7 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 75-81	87
Gambar H. 8 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 60-74	88
Gambar I. 1 Hasil Electroforesis PCR 45-46, 54, 63-73	89
Gambar I. 2 Hasil Electroforesis PCR 36-53, 56, 60, 61, 64, 74, 75	89
Gambar I. 3 Hasil Electroforesis PCR 21-24, 26-30, 32, 34, 38-40, 43	89
Gambar I. 4 Hasil Electroforesis PCR 77, 78, 80-92	90
Gambar I. 5 Hasil Electroforesis PCR 1-15	90
Gambar I. 1 Hasil Electroforesis PCR 16-20, 25, 31, 33, 35, 41,42, 93-96	90
Gambar I. 7 Hasil Electroforesis PCR 97-108	91
Gambar J. 1 Hasil Elektroforesis Retriksi 1-14	92
Gambar J. 2 Hasil Elektroforesis Retriksi 15-28	92
Gambar J. 3 Hasil Elektroforesis Retriksi 53-55, 60-70	92

Gambar J. 4 Hasil Elektroforesis Retriksi 71-84	93
Gambar J. 5 Hasil Elektroforesis Retriksi 85-98	93
Gambar J. 6 Hasil Elektroforesis Retriksi 99-108	93
Gambar J. 7 Hasil Elektroforesis Retriksi 4, 5, 8, 10-13, 16,18, 28, 56-59	93
Gambar K. 1 Hasil Analisis (R) Usia	94
Gambar K. 2 Hasil Analisis (R) Usia (Lanjutan)	94
Gambar K. 3 Hasil Analisis (R) Jenis Kelamin	95
Gambar K. 4 Hasil Analisis (R) Jenis Kelamin (Lanjutan)	95
Gambar K. 5 Hasil Analisis (R) Indeks Massa Tubuh (IMT)	96
Gambar K. 6 Hasil Analisis (R) Indeks Massa Tubuh (IMT) Lanjutan	96
Gambar K. 7 Hasil Analisis (R) Gula Darah Acak (GDA)	97
Gambar K. 8 Hasil Analisis (R) Gula Darah Acak (GDA) (Lanjutan)	97
Gambar K. 9 Hasil Analisis (R) Kebiasaan Tidur	98
Gambar K. 10 Hasil Analisis (R) Kebiasaan Tidur (Lanjutan)	98
Gambar K. 11 Hasil Analisis (R) Pekerjaan	99
Gambar K. 12 Hasil Analisis (R) Pekerjaan (Lanjutan)	99
Gambar K. 13 Hasil Analisis (R) Status Perkawinan	100
Gambar K. 14 Hasil Analisis (R) Status Perkawinan (Lanjutan)	100
Gambar K. 15 Hasil Analisis (R) Status Perkawinan (Lanjutan 2)	100
Gambar K. 16 Hasil Analisis (R) Riwayat DM	101
Gambar K. 17 Hasil Analisis (R) Riwayat DM (Lanjutan)	101
Gambar K. 18 Hasil Analisis (R) Penyakit Penyerta	102
Gambar K. 19 Hasil Analisis (R) Penyakit Penyerta (Lanjutan)	102

## Daftar Tabel

Tabel 2.1 klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT), (Kemenkes RI, 2014)	9
Tabel 2.2 Tipe Diabetes Melitus	9
Tabel 2.3 Tipe Diabetes Melitus (Lanjutan)	10
Tabel 2.4 Tipe Diabetes Melitus	11
Tabel 2.5 Penelitian Terdahulu	29
Tabel 2.6 Penelitian Terdahulu (Lanjutan)	30
Tabel 3.1 Definisi Operasional	34
Tabel 3.2 Definisi Operasional (Lanjutan)	35
Tabel 3.3 Amplifikasi DNA	38
Tabel 3.4 Hubungan polimorfisme GH5R C611A dengan diabetes melitus	40
Tabel 4. 1 Karakteristik Responden Dengan Diabetes Melitus	45
Tabel 4. 2 Karakteristik Responden Dengan Diabetes Melitus (Lanjutan)	46

UNIVERSITAS  
MA CHUNG

## **Bab I**

### **Pendahuluan**

#### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes melitus dan berat badan berlebih merupakan permasalahan kesehatan global yang semakin meningkat, termasuk di Indonesia, dengan dampak serius bagi individu maupun sistem kesehatan nasional. Prevalensi berat badan berlebih meningkat secara signifikan, di mana 1 dari 3 orang dewasa di Indonesia mengalami berat badan berlebih pada tahun 2023, dengan angka lebih tinggi pada wanita (46,5%) dibandingkan pria (29,3%) (Colozza & Padmita, 2024). Diabetes melitus sendiri mengalami peningkatan dari 10,9% pada 2018 menjadi 11,7% pada 2023, menunjukkan tren yang mengkhawatirkan (Kemenkes, 2023). Lingkungan obesogenik, termasuk pertumbuhan gerai makanan cepat saji hingga 44,6% per tahun dan paparan iklan makanan tidak sehat, juga turut memperburuk situasi. Kondisi ini berdampak pada meningkatnya risiko penyakit tidak menular seperti hipertensi dan diabetes melitus tipe 2, serta menambah beban ekonomi akibat biaya pengobatan yang tinggi dan menurunnya produktivitas (Colozza & Padmita, 2024).

Berat badan berlebih merupakan faktor resiko yang berhubungan erat dalam meningkatkan prevalensi diabetes melitus. Penumpukan lemak tubuh yang berlebihan, terutama di jaringan adiposa *visceral*, memicu serangkaian mekanisme yang berkontribusi pada resistensi insulin (Klein *et al.*, 2022a). Peningkatan prevalensi berat badan berlebih secara global telah menyebabkan lonjakan serupa dalam kasus diabetes melitus, menyoroti hubungan linier antara kenaikan indeks massa tubuh (IMT) dan risiko diabetes melitus. Intervensi seperti pengurangan berat badan, aktivitas fisik, dan perbaikan pola makan dapat membantu mengurangi risiko dan meningkatkan kendali metabolik, menjadikan pen gendalian berat badan berlebih sebagai kunci utama dalam pencegahan dan manajemen diabetes melitus (Kumar *et al.*, 2021a).

Salah satu jalur molekuler yang berperan dalam regulasi nafsu makan, metabolisme energi, dan sekresi insulin adalah jalur ghrelin-GHSR. *Growth Hormone Secretagogue Receptor* (GHSR) adalah reseptor yang diaktifkan oleh hormon ghrelin, yang dikenal sebagai "hormon lapar". Aktivasi GHSR di

hipotalamus meningkatkan pelepasan *neuropeptida Y* (NPY) dan *Agouti-Related Peptide* (AgRP), yang berperan dalam stimulasi nafsu makan dan peningkatan asupan makanan (Peris-Sampedro *et al.*, 2021). Selain itu, aktivasi GHSR pada pankreas dan hati dapat menekan sekresi insulin dan meningkatkan produksi glukosa, yang berkontribusi terhadap resistensi insulin dan perkembangan diabetes melitus tipe 2 (Lindqvist *et al.*, 2020).

Mutasi pada gen *GHSR* dapat mempengaruhi fungsi reseptor ini. Mutasi yang meningkatkan aktivitas GHSR dapat menyebabkan *hiperfagia* (makan berlebihan), peningkatan akumulasi lemak, dan peningkatan risiko berat badan berlebih. Sebaliknya, mutasi yang mengurangi ekspresi atau sensitivitas GHSR dapat menyebabkan gangguan sekresi insulin dan memperburuk kontrol glukosa darah, yang meningkatkan risiko resistensi insulin dan diabetes melitus (Pradhan *et al.*, 2021). Mutasi ini juga dapat berdampak pada regulasi berat badan dengan memengaruhi nafsu makan dan oksidasi lemak. Selain itu, jalur ghrelin-GHSR diketahui berkontribusi dalam patofisiologi diabetes melitus tipe 2, di mana mutasi genetik dapat memperburuk resistensi insulin melalui inflamasi kronis tingkat rendah dan pelepasan adipokin seperti TNF- $\alpha$  dan leptin (Li *et al.*, 2022).

Masalah berat badan berlebih dan diabetes melitus menunjukkan keterkaitan dengan mutasi genetik, khususnya pada jalur ghrelin-GHSR, yang memiliki peran dalam regulasi energi, nafsu makan, dan metabolisme glukosa. Mutasi pada gen reseptor ghrelin (*GHSR*) dapat memengaruhi fungsi reseptor ini, seperti yang terlihat pada varian tertentu yang mengurangi kemampuan binding agonis GHSR atau mengubah aktivitas fungsionalnya (Peris-Sampedro *et al.*, 2021). Mutasi ini dapat berdampak pada regulasi berat badan dengan memengaruhi nafsu makan dan oksidasi lemak. Selain itu, jalur ghrelin-GHSR juga diketahui berkontribusi dalam patofisiologi diabetes melitus tipe 2, di mana mutasi genetik dapat memperburuk resistensi insulin melalui inflamasi kronis tingkat rendah dan pelepasan adipokin seperti TNF- $\alpha$  dan leptin (Li *et al.*, 2022). Dengan demikian, mutasi genetik pada jalur ini dapat memperkuat hubungan antara berat badan berlebih, resistensi insulin, dan komplikasi metabolik lainnya. Penting untuk terus mengembangkan penelitian guna memahami lebih dalam pengaruh varian genetik



terhadap berat badan berlebih dan diabetes melitus, serta mengeksplorasi potensi jalur ini sebagai target terapeutik.

Penelitian terkait mutasi C611A (Ala204Glu) pada gen *GHSR* (*Ghrelin Secretagogue Receptor*) telah dilakukan oleh Wang *et al.*, (2004) dalam jurnal *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Studi ini bertujuan untuk menganalisis variasi genetik *GHSR* pada individu dengan berat badan berlebih ekstrem, berat badan normal, serta anak-anak dengan tinggi badan pendek normal (*short normal stature/SNS*). Dalam penelitian ini, ditemukan tujuh varian genetik *GHSR*, termasuk mutasi *missense* C611A (Ala204Glu) yang hanya terdeteksi pada satu individu berat badan berlebih dan tidak ditemukan dalam kelompok kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa mutasi tersebut merupakan varian langka yang berpotensi memengaruhi fungsi reseptor ghrelin. Namun, penelitian ini tidak menemukan bukti yang cukup untuk menghubungkan variasi genetik *GHSR* dengan berat badan berlebih atau kondisi SNS secara signifikan. Oleh karena itu, meskipun mutasi C611A (Ala204Glu) ditemukan dalam individu berat badan berlebih, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengeksplorasi dampaknya terhadap fungsi *GHSR* serta hubungannya dengan metabolisme energi dan regulasi berat badan.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Hubungan antara berat badan berlebih dan diabetes melitus semakin kompleks dengan adanya kontribusi jalur ghrelin-*GHSR*, yang berperan dalam regulasi nafsu makan, metabolisme energi, dan sekresi insulin. Aktivasi *GHSR*-1a oleh ghrelin dapat memperburuk resistensi insulin pada kondisi hiperglikemia, sementara mutasi genetik pada gen *GHSR* C611A dapat memengaruhi fungsi reseptor ini, mengganggu metabolisme glukosa, dan meningkatkan inflamasi melalui pelepasan adipokin seperti TNF- $\alpha$ .

## 1.3 Batasan Masalah

- a. Subjek penelitian ini adalah pasien yang dirawat di unit penyakit dalam dan memiliki kriteria berat badan berlebih, yaitu Indeks Massa Tubuh (IMT)  $>25 \text{ kg/m}^2$ .

- b. Penelitian ini diamati dengan menggunakan sampel darah manusia untuk mendeteksi ada atau tidaknya mutasi pada gen *GHSR* C611A, yang diperoleh melalui pengambilan darah secara intravena oleh tenaga medis serta wawancara berbasis panduan.

#### **1.4 Perumusan Masalah**

- a. Berapa jumlah sampel yang mengalami variasi mutasi *GHSR* C611A pada kelompok berat badan berlebih?
- b. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih?
- c. Apakah terdapat hubungan antara karakteristik responden dengan diabetes melitus?

#### **1.5 Tujuan Penelitian**

- a. Menentukan jumlah sampel yang mengalami variasi mutasi *GHSR* C611A pada kelompok berat badan berlebih.
- b. Menganalisis hubungan antara polimorfisme *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih.
- c. Menganalisis hubungan antara karakteristik responden dengan diabetes melitus.

#### **1.6 Luaran**

- a. Identifikasi mutasi gen *GHSR* C611A pada pasien berat badan berlebih dengan dan tanpa diabetes melitus.
- b. Data kuantitatif tentang hubungan polimorfisme gen *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih.
- c. Laporan hasil penelitian yang memberikan wawasan baru mengenai mekanisme genetik terkait berat badan berlebih dan diabetes melitus.

- d. Rekomendasi untuk penelitian lanjutan mengenai potensi jalur ghrelin-GHSR sebagai target terapeutik dalam pengelolaan berat badan berlebih dan diabetes melitus.

## 1.7 Manfaat Penelitian

### a. Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dalam bidang kesehatan, khususnya mengenai hubungan antara berat badan berlebih dan diabetes melitus. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya yang berfokus pada upaya pencegahan dan pengelolaan berat badan berlebih untuk mengurangi risiko diabetes melitus. Selain itu, informasi yang diperoleh dapat digunakan oleh tenaga kesehatan dan pemangku kebijakan dalam merancang strategi yang lebih efektif untuk menangani permasalahan ini.

### b. Bagi Peneliti

Penelitian ini memberikan peluang untuk mendalami hubungan antara mutasi gen *GHSR* C611A dan komplikasi metabolik, serta memperluas pengetahuan tentang jalur molekuler yang terkait dengan berat badan berlebih dan diabetes melitus. Peneliti juga mendapatkan pengalaman dalam menerapkan metode analisis genetik dan wawasan baru untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut di bidang yang relevan.

### c. Bagi Universitas

Penelitian ini dapat meningkatkan reputasi akademik Universitas Ma Chung sebagai institusi yang berkontribusi dalam penelitian biomedis dan kesehatan. Hasil penelitian ini juga dapat memperkuat hubungan dengan institusi lain melalui kolaborasi dalam penelitian lanjutan, serta menjadi landasan untuk mengajukan hibah penelitian berikutnya.

## 1.8 Sistematika Penulisan

### Bab I : Pendahuluan

Bab ini berisi latar belakang penelitian yang menjelaskan pentingnya studi mengenai hubungan polimorfisme gen *GHSR* C611A dengan prevalensi

diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih. Selain itu, mencakup identifikasi masalah, batasan masalah, perumusan masalah, tujuan penelitian, luaran yang diharapkan, manfaat penelitian, serta sistematika penulisan laporan ini.

## Bab II : Tinjauan Pustaka

Bab ini menguraikan teori dan penelitian terdahulu yang relevan, termasuk definisi berat badan berlebih dan diabetes melitus, mekanisme resistensi insulin, peran gen *GHSR* dan hormon ghrelin dalam metabolisme, serta hubungan polimorfisme gen *GHSR* C611A dengan diabetes melitus. Selain itu, ditinjau berbagai studi yang telah dilakukan sebelumnya sebagai dasar teoritis penelitian ini.

## Bab III : Metodologi Penelitian

Bab ini menjelaskan rancangan penelitian yang bersifat observasional kuantitatif, lokasi dan waktu penelitian, populasi dan sampel beserta kriteria inklusi dan eksklusi, serta definisi operasional variabel penelitian. Selanjutnya, diuraikan prosedur penelitian, termasuk pengumpulan data, ekstraksi DNA, amplifikasi dengan PCR, restriksi DNA dengan enzim Bp11, dan analisis elektroforesis. Metode analisis data dijelaskan dengan penggunaan uji *Fisher's Exact Test* untuk menentukan hubungan antara polimorfisme gen *GHSR* C611A dan diabetes melitus. Bab ini juga mencakup aspek etika penelitian, seperti persetujuan etik, informed consent, dan perlindungan data partisipan.

## Bab IV : Hasil dan Pembahasan

Bab ini menyajikan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, mulai dari proses pengumpulan data hingga analisis hubungan antara polimorfisme gen *GHSR* C611A dan prevalensi diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih. Data disajikan dalam bentuk tabel yang menggambarkan distribusi mutasi genetik serta prevalensi diabetes melitus. Selain itu, dibahas pula hubungan antara karakteristik subjek penelitian dengan kejadian diabetes melitus. Hasil penelitian dianalisis secara statistik menggunakan uji *Fisher's Exact Test* dan uji *Chi-Square*, disesuaikan

dengan karakteristik data. Temuan kemudian dibahas secara mendalam dengan mengacu pada teori dan penelitian sebelumnya.

#### Bab V : Penutup

Bab ini berisi simpulan dari seluruh rangkaian penelitian, yang merangkum hasil utama mengenai hubungan antara polimorfisme gen *GHSR* C611A dan prevalensi diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih. Selain itu, bab ini juga memuat saran-saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian, baik untuk pengembangan penelitian selanjutnya maupun untuk implikasi praktis dalam bidang klinis dan genetika molekuler.



UNIVERSITAS  
**MA CHUNG**

## **Bab II**

### **Tinjauan Pustaka**

#### **2.1 Berat Badan Berlebih**

Berat badan berlebih merupakan kondisi medis yang ditandai dengan penumpukan lemak tubuh secara berlebihan yang dapat meningkatkan risiko berbagai penyakit. Menurut *World Health Organization* (WHO), berat badan berlebih didefinisikan sebagai indeks massa tubuh (IMT) yang sama atau lebih dari 30 kg/m<sup>2</sup> (Lin & Li, 2021). Faktor penyebab berat badan berlebih sangat kompleks dan melibatkan interaksi antara faktor genetik, lingkungan, sosial, dan perilaku. Konsumsi makanan tinggi kalori, kurangnya aktivitas fisik, serta faktor hormonal dan metabolik berperan dalam perkembangan berat badan berlebih. Studi menunjukkan bahwa pola makan tinggi lemak dan gula serta rendah serat meningkatkan risiko berat badan berlebih, terutama di lingkungan dengan ketersediaan makanan cepat saji yang tinggi (Ella *et al.*, 2022).

Berat badan berlebih terjadi akibat ketidakseimbangan energi, di mana asupan kalori lebih besar daripada energi yang digunakan oleh tubuh. Mekanisme patofisiologi utama yang berkontribusi terhadap berat badan berlebih melibatkan beberapa faktor. Salah satunya adalah resistensi leptin, yaitu kondisi di mana hormon leptin yang diproduksi oleh jaringan adiposa gagal mengirim sinyal kenyang ke otak, sehingga individu tetap merasa lapar dan cenderung makan berlebihan (Lin & Li, 2021). Selain itu, berat badan berlebih juga berhubungan dengan resistensi insulin, di mana peningkatan jaringan lemak menghambat efektivitas insulin dalam mengatur kadar gula darah, yang pada akhirnya meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 dan gangguan metabolik lainnya. Gangguan kardiovaskular juga menjadi dampak serius dari berat badan berlebih, karena peningkatan volume darah dan curah jantung dapat menyebabkan hipertensi serta disfungsi endotel. Akumulasi lemak yang berlebihan juga berisiko menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri, yang dapat berujung pada gagal jantung. Selain itu, ketidakseimbangan mikrobiota usus juga berperan dalam patofisiologi berat badan berlebih, di mana perubahan komposisi bakteri usus dapat memicu



inflamasi sistemik dan meningkatkan akumulasi lemak dalam tubuh (Mauliza, 2021).

Tabel 2.1 klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT), (Kemenkes RI, 2014)

Kategori IMT	Nilai IMT (kg/m <sup>2</sup> )
Sangat Kurus (Kekurangan berat badan tingkat berat)	< 17,0
Kurus (Kekurangan berat badan tingkat ringan)	17,0 - < 18,5
Normal	18,5 - 25,0
Kelebihan berat badan tingkat ringan	> 25,0 - 27,0
Kelebihan berat badan tingkat berat	> 27,0

## 2.2 Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah suatu gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa darah. Kondisi ini terjadi akibat gangguan dalam produksi atau kerja insulin, hormon yang dihasilkan oleh pankreas untuk membantu sel-sel tubuh dalam menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Hiperglikemia kronis pada penderita DM dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius yang berdampak pada sistem kardiovaskular, ginjal, mata, serta sistem saraf (Perkeni, 2021).

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi beberapa tipe utama berdasarkan etiologinya (American Diabetes Association, 2021; Perkeni, 2021):

Tabel 2.2 Tipe Diabetes Melitus

Tipe Diabetes Melitus	Ciri Utama
Diabetes Melitus Tipe 1 (DMT1)	Autoimun, menghancurkan sel beta pankreas, terjadi pada usia muda, membutuhkan insulin seumur hidup.

Tabel 2.3 Tipe Diabetes Melitus (Lanjutan)

Tipe Diabetes Melitus	Ciri Utama
Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)	Resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin, umumnya terjadi pada orang dewasa, berkaitan dengan gaya hidup.
Diabetes Melitus Gestasional	Diabetes selama kehamilan yang biasanya hilang setelah persalinan, tetapi meningkatkan risiko DMT2 di masa depan.
Diabetes Tipe Spesifik Lainnya	Disebabkan oleh faktor genetik, penyakit pankreas, atau efek obat tertentu.

Patogenesis diabetes melitus bergantung pada tipe diabetesnya. Pada DMT1, respons autoimun yang keliru menyebabkan kerusakan progresif sel beta pankreas, sehingga insulin tidak dapat diproduksi. Akibatnya, glukosa dalam darah tidak bisa diolah oleh sel tubuh dan menumpuk dalam darah, menyebabkan hiperglikemia. Pada DMT2, patogenesisnya lebih kompleks dan melibatkan berbagai faktor. Salah satu konsep utama dalam mekanisme DMT2 adalah "*Egregious Eleven*", yang menggambarkan sebelas organ dan jaringan tubuh yang berperan dalam menyebabkan hiperglikemia. Ini mencakup gangguan pada pankreas (sel beta dan alfa), otot, hati, jaringan lemak, usus halus, ginjal, sistem saraf pusat, sistem imun, mikrobiota usus, dan pembuluh darah. Gangguan utama yang terjadi meliputi berkurangnya produksi insulin, peningkatan produksi glukagon, resistensi insulin di jaringan otot dan hati, serta peningkatan reabsorpsi glukosa oleh ginjal (Perkeni, 2021).

Diabetes melitus dapat dikenali melalui trias klasik diabetes, yaitu *poliuria* (sering buang air kecil), *polidipsia* (sering merasa haus), dan *polifagia* (sering merasa lapar). Gejala-gejala ini muncul akibat ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan glukosa, sehingga menyebabkan peningkatan ekskresi gula melalui urin dan dehidrasi (Perkeni, 2021). Selain itu, penderita DM juga dapat mengalami penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, kelelahan, penglihatan kabur, serta infeksi kulit yang sering terjadi. Jika tidak dikelola dengan baik, diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi serius seperti neuropati (kerusakan saraf),

nefropati (kerusakan ginjal), retinopati (kerusakan mata), serta peningkatan risiko penyakit jantung dan stroke (Elsayed *et al.*, 2023).

Diagnosis diabetes melitus dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium untuk mengukur kadar glukosa darah dan HbA1c. Berikut adalah kriteria yang digunakan dalam standar medis (Elsayed *et al.*, 2023; Perkeni, 2021):

Tabel 2.4 Tipe Diabetes Melitus

Parameter	Nilai
Glukosa Plasma Puasa	$\geq 126$ mg/dL
Glukosa Plasma 2 Jam <i>Post-Prandia</i>	$\geq 200$ mg/dL
Glukosa Plasma Sewaktu	$\geq 200$ mg/dL
HbA1c	$\geq 6,5\%$

### 2.3 Hubungan Berat Badan Berlebih dengan Diabetes Melitus

Berat badan berlebih dan diabetes melitus memiliki hubungan yang erat, terutama melalui mekanisme peradangan kronis dan resistensi insulin. Individu dengan berat badan berlebih cenderung mengalami peningkatan kadar sitokin proinflamasi, seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), yang dapat menghambat sinyal insulin dan memperburuk resistensi insulin (Alzamil, 2020). Selain itu, berat badan berlebih juga menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah, yang dapat mengganggu fungsi sel beta pankreas serta menurunkan efektivitas insulin dalam mengatur kadar glukosa darah (Klein *et al.*, 2022). Akumulasi lemak di berbagai organ, seperti hati dan otot, juga berkontribusi terhadap penurunan sensitivitas insulin, sehingga memperbesar risiko seseorang untuk mengembangkan diabetes melitus. Studi menunjukkan bahwa pengurangan berat badan melalui diet dan aktivitas fisik dapat meningkatkan sensitivitas insulin serta membantu mengontrol kadar glukosa darah, yang menunjukkan bahwa berat badan berlebih merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan diabetes melitus (Kumar *et al.*, 2021b).

## 2.4 Gen *GHSR* (*Growth Hormone Secretagogue Receptor*)

Gen *GHSR* adalah gen yang mengkode reseptor sekresi hormon pertumbuhan (*Growth Hormone Secretagogue Receptor*) yang berperan dalam berbagai proses fisiologis, terutama dalam regulasi nafsu makan, metabolisme energi, dan sekresi hormon pertumbuhan. Reseptor ini merupakan bagian dari jalur ghrelin yang berfungsi dalam modulasi homeostasis energi dan metabolisme glukosa (Sovetkina *et al.*, 2020). Gen *GHSR* terletak pada kromosom 3q26.31 dan terdiri dari dua ekson, yang dapat mengalami *splicing* alternatif untuk menghasilkan varian transkrip yang berbeda. Salah satu varian genetik yang sering diteliti adalah polimorfisme C611A, yang berperan dalam regulasi fungsi reseptor *GHSR* dan dapat berkontribusi terhadap berbagai kondisi metabolik seperti berat badan berlebih dan diabetes melitus (Lindqvist *et al.*, 2020).

### 2.4.1 Ekspresi Gen *GHSR* di Berbagai Jaringan dan Fungsinya

Gen *GHSR* diekspresikan di beberapa jaringan utama dalam tubuh dan memiliki fungsi spesifik dalam homeostasis energi dan metabolisme glukosa. Di hipotalamus, terutama di nukleus arkuata, *ventral tegmental area* (VTA), dan amigdala, *GHSR* berperan dalam pengaturan nafsu makan. Aktivasi *GHSR* oleh ghrelin meningkatkan pelepasan *Neuropeptide Y* (NPY) dan *Agouti-Related Peptide* (AgRP), yang mendorong rasa lapar dan meningkatkan asupan makanan. Individu dengan berat badan berlebih sering mengalami disregulasi jalur ini, yang menyebabkan hiperfagia (makan berlebihan) dan peningkatan akumulasi lemak (Sovetkina *et al.*, 2020).

Di pankreas, *GHSR* diekspresikan di sel beta pankreas, yang berperan dalam modulasi sekresi insulin. Aktivasi *GHSR* oleh ghrelin menekan sekresi insulin, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2, ditemukan penurunan ekspresi *GHSR* dan ghrelin, yang dapat mengganggu sekresi insulin dan memperburuk kontrol kadar gula darah (Lindqvist *et al.*, 2020).

Di hati, *GHSR* berkontribusi dalam pengaturan metabolisme glukosa, terutama dalam proses glukoneogenesis dan glikogenolisis, yang membantu menjaga keseimbangan kadar glukosa darah. Aktivasi *GHSR* meningkatkan

pelepasan glukagon, yang memperburuk resistensi insulin pada pasien diabetes. Selain itu, varian genetik pada *GHSR* dapat memperburuk resistensi insulin dengan meningkatkan kadar  $\text{TNF-}\alpha$  dan leptin, yang berkontribusi terhadap inflamasi kronis. Di otot rangka, ekspresi *GHSR* berhubungan dengan sensitivitas insulin dan metabolisme energi. Aktivasi *GHSR* meningkatkan AMPK (*AMP-activated protein kinase*), yang berperan dalam pemanfaatan glukosa dan asam lemak sebagai energi. Gangguan ekspresi *GHSR* di otot dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin, yang dapat memperburuk diabetes melitus tipe 2 dan meningkatkan risiko gangguan metabolik (Yuan & Wang, 2020).

## **2.5 Protein GHSR dan Mekanisme Kerjanya**

### **2.5.1 Struktur dan Fungsi Protein GHSR**

Protein GHSR (*Growth Hormone Secretagogue Receptor*) merupakan reseptor 7-transmembran yang termasuk dalam keluarga GPCR (*G-protein coupled receptor*). Struktur ini memungkinkan GHSR untuk berinteraksi dengan hormon ghrelin dan mengaktifkan jalur sinyal intraseluler yang mengatur metabolisme energi, keseimbangan glukosa, dan sekresi hormon pertumbuhan (Pocai, 2023). Aktivasi GHSR memicu pelepasan inositol fosfat (IP3) dan aktivasi protein kinase C (PKC), yang meningkatkan pelepasan kalsium dari retikulum endoplasma dan mempengaruhi metabolisme energi. Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa aktivasi GHSR juga melibatkan jalur PI3K-Akt, yang berperan dalam pertumbuhan sel dan homeostasis energi (Peris-Sampedro *et al.*, 2021).



Gambar 2. 1 Struktur cryo-EM kompleks aktif GHS-R1a–Gi terikat ghrelin dan agonis sintetik (1KD), menunjukkan konformasi aktif reseptor dan interaksi dengan subunit G-protein (Liu *et al.*, 2024)

### 2.5.2 Lokasi Ekspresi dan Mekanisme Kerja dalam Regulasi Energi

GHSR diekspresikan di berbagai jaringan tubuh, termasuk hipotalamus (nukleus arkuata, VTA, amigdala, hippocampus) yang mengatur nafsu makan dan keseimbangan energi, pankreas (sel beta pankreas) yang memengaruhi sekresi insulin, serta hati dan otot rangka yang berperan dalam metabolisme glukosa dan lemak. Aktivasi GHSR oleh ghrelin memicu jalur sinyal intraseluler yang melibatkan peningkatan inositol fosfat (IP3), aktivasi protein kinase C (PKC), dan pelepasan kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dari retikulum endoplasma. Efek dari mekanisme ini meliputi peningkatan produksi hormon pertumbuhan (GH), peningkatan lipolisis, serta peningkatan pemanfaatan energi (Peris-Sampedro *et al.*, 2021).

### 2.5.3 Interaksi GHSR dengan Ghrelin dalam Regulasi Metabolisme

Ketika ghrelin berikatan dengan GHSR, terjadi aktivasi jalur sinyal yang memicu berbagai mekanisme metabolik. Salah satunya adalah stimulasi neuropeptida Y (NPY) dan AgRP, yang bertanggung jawab atas peningkatan nafsu makan dan asupan makanan. Aktivasi GHSR juga memengaruhi jalur AMPK (AMP-activated protein kinase), yang berperan dalam pengaturan keseimbangan energi dengan meningkatkan pemanfaatan substrat metabolik (Pocai, 2023). Selain itu, interaksi antara ghrelin dan GHSR berkontribusi terhadap sekresi hormon pertumbuhan (GH), yang secara langsung berperan dalam metabolisme lipid dan



glukosa, meningkatkan lipolisis, serta mengurangi akumulasi lemak dalam jaringan adiposa. Jalur ini juga memiliki pengaruh pada ekspresi gen metabolisme, termasuk peningkatan ekspresi GLUT4 di otot rangka, yang berfungsi untuk meningkatkan penyerapan glukosa dan memperbaiki sensitivitas insulin (Peris-Sampedro *et al.*, 2021).

#### **2.5.4 Peran GHSR dalam Sekresi Insulin dan Glukoneogenesis**

Aktivasi GHSR di pankreas memiliki dampak signifikan terhadap sekresi insulin dan metabolisme glukosa. Aktivasi GHSR di sel beta pankreas menyebabkan penghambatan sekresi insulin, yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah dan dapat memperburuk kondisi hiperglikemia pada individu dengan resistensi insulin. Selain itu, GHSR juga diekspresikan di hati, di mana aktivasi reseptor ini berperan dalam meningkatkan produksi glukosa melalui glukoneogenesis dan glikogenolisis. Proses ini semakin memperburuk ketidakseimbangan metabolisme glukosa, terutama dalam kondisi puasa atau gangguan metabolik lainnya. Tidak hanya itu, ekspresi GHSR di jaringan perifer, seperti otot rangka dan jaringan adiposa, juga berkontribusi terhadap penurunan sensitivitas insulin, yang menjadi salah satu faktor utama dalam perkembangan diabetes melitus. Akumulasi lemak yang berlebihan akibat aktivasi GHSR juga memperparah resistensi insulin, menyebabkan gangguan dalam pemanfaatan glukosa oleh jaringan tubuh. Dengan demikian, GHSR berperan penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan menjadi target potensial dalam pengembangan terapi untuk mengatasi resistensi insulin dan diabetes (Peris-Sampedro *et al.*, 2021).

### **2.6 Hubungan GHSR dengan Berat Badan Berlebih dan Diabetes Melitus**

#### **2.6.1 GHSR dan Berat Badan Berlebih**

*GHSR* memiliki peran penting dalam regulasi nafsu makan dan metabolisme energi, yang menjadikannya target utama dalam studi berat badan berlebih. Salah satu faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko berat badan berlebih adalah polimorfisme *GHSR* C611A, yang dikaitkan dengan peningkatan nafsu makan dan hiperfagia akibat stimulasi yang lebih tinggi terhadap *neuropeptide Y* (NPY) dan *Agouti-Related Peptide* (AgRP) (Al-Nbaheen, 2023).

Studi menunjukkan bahwa aktivasi GHSR yang berlebihan berkontribusi pada peningkatan penyimpanan lemak *visceral*, yang pada akhirnya menyebabkan berat badan berlebih sentral (Peris-Sampedro *et al.*, 2021). Mutasi yang meningkatkan ekspresi GHSR juga ditemukan berkorelasi dengan risiko berat badan berlebih lebih tinggi, karena meningkatkan efisiensi metabolisme energi dan memperlambat laju pembakaran lemak (Al-Nbaheen, 2023).

### 2.6.2 *GHSR* dan Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan salah satu faktor utama dalam perkembangan Diabetes Mellitus Tipe 2 dan ditemukan memiliki hubungan erat dengan ekspresi *GHSR*. Overaktivasi *GHSR* dapat menyebabkan peningkatan pelepasan *Free Fatty Acids* (FFA) dari jaringan adiposa, yang berkontribusi pada gangguan metabolisme glukosa dan resistensi insulin (Peris-Sampedro *et al.*, 2021). Selain itu, aktivasi *GHSR* di pankreas menghambat sekresi insulin, sehingga meningkatkan kadar glukosa darah dalam jangka panjang.

### 2.6.3 Mutasi *GHSR* dan Dampaknya terhadap Diabetes Melitus

Mutasi pada *GHSR* memiliki pengaruh yang signifikan terhadap sensitivitas insulin dan regulasi glukosa darah. Beberapa mutasi yang menyebabkan penurunan aktivitas *GHSR* telah ditemukan dapat meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga membantu dalam regulasi kadar glukosa darah dan mengurangi risiko resistensi insulin (Al-Nbaheen, 2023). Sebaliknya, mutasi yang menyebabkan peningkatan ekspresi *GHSR* cenderung memperburuk resistensi insulin dan hiperglikemia, yang pada akhirnya meningkatkan risiko Diabetes Melitus Tipe 2 (Peris-Sampedro *et al.*, 2021).

Selain itu, beberapa mutasi *GHSR* juga ditemukan berkaitan dengan sindrom metabolik, yang melibatkan kombinasi berat badan berlebih, dislipidemia, dan hipertensi. Hal ini menunjukkan bahwa *GHSR* bukan hanya berperan dalam regulasi nafsu makan, tetapi juga memiliki dampak luas terhadap keseimbangan metabolisme dan risiko penyakit kardiovaskular (Al-Nbaheen, 2023).

## 2.7 Efek jalur ghrelin-GHSR terhadap berat badan berlebih dan resistensi insulin

### 1. Peningkatan Nafsu Makan dan Penyimpanan Lemak

Aktivasi GHSR di hipotalamus menyebabkan peningkatan produksi neuropeptida yang mendorong hyperphagia (makan berlebihan). Individu dengan berat badan berlebih sering mengalami disregulasi jalur ini, yang menyebabkan kesulitan dalam mengontrol asupan makanan dan meningkatkan akumulasi lemak.

### 2. Resistensi Insulin

Ghrelin memiliki efek kontra-regulator terhadap insulin dengan cara:

- a. Menghambat sekresi insulin, menyebabkan kadar glukosa darah tetap tinggi.
- b. Meningkatkan produksi glukosa di hati, yang memperburuk hiperglikemia
- c. Menghambat penggunaan glukosa oleh jaringan perifer, terutama otot rangka.

Akumulasi lemak di berbagai organ seperti hati dan otot juga berkontribusi pada penurunan sensitivitas insulin, yang semakin meningkatkan risiko resistensi insulin dan diabetes melitus.

### 3. Peran dalam Sindrom Metabolik

Berat badan berlebih yang terkait dengan jalur ghrelin-GHSR juga dikaitkan dengan sindrom metabolik, yang mencakup resistensi insulin, hipertensi, dan dislipidemia. Penelitian menunjukkan bahwa kadar ghrelin yang tidak terkontrol dapat memperburuk kondisi ini.

### 4. Dampak terhadap Lipid dan Glukosa

Aktivasi jalur ghrelin-GHSR juga berkaitan dengan peningkatan sintesis lipid dan penghambatan oksidasi lemak, yang menyebabkan akumulasi lemak berlebih di hati dan jaringan adiposa, memperparah resistensi insulin serta disfungsi metabolik (Li *et al.*, 2022; Lindqvist *et al.*, 2020; Peris-Sampedro *et al.*, 2021; Yuan & Wang, 2020).

## 2.8 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan suatu zat atau senyawa dari campuran atau matriks tertentu dengan menggunakan pelarut atau metode tertentu. Dalam bidang biologi molekuler, ekstraksi sering merujuk pada isolasi DNA dari sel suatu organisme, yang dilakukan dengan cara memisahkan DNA dari komponen sel lainnya seperti protein, polisakarida, dan lipid. Proses ini sangat penting dalam berbagai analisis molekuler, seperti *Polymerase Chain Reaction* (PCR), hibridisasi DNA, dan teknik sekuensing genom. Friedrich Miescher adalah ilmuwan pertama yang berhasil melakukan isolasi DNA pada tahun 1869, dan sejak saat itu, berbagai metode ekstraksi telah dikembangkan untuk meningkatkan efisiensi dan kemurnian hasil ekstraksi (Nugroho *et al.*, 2022a).

Fungsi utama dari ekstraksi adalah untuk mendapatkan zat tertentu dalam bentuk yang lebih murni dan terkonsentrasi, sehingga dapat digunakan dalam berbagai aplikasi penelitian dan industri. Dalam isolasi DNA, tujuan ekstraksi adalah memperoleh DNA berkualitas tinggi yang bebas dari kontaminan, seperti protein dan RNA, yang dapat mengganggu proses analisis selanjutnya. Ekstraksi juga bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi senyawa target, sehingga jumlah DNA yang diperoleh cukup untuk digunakan dalam berbagai teknik analisis molekuler. Selain itu, dengan metode yang tepat, ekstraksi dapat membantu menghilangkan kontaminan yang dapat menghambat reaksi enzimatik, seperti PCR dan elektroforesis DNA (Hutami *et al.*, 2018).

Secara umum, metode ekstraksi DNA terbagi menjadi dua pendekatan utama, yaitu metode fisik dan metode kimia. Metode ekstraksi fisik dilakukan dengan perlakuan mekanik untuk menghancurkan jaringan atau sel agar DNA dapat dilepaskan dari inti sel. Contoh dari metode fisik ini adalah penggunaan mortar dan pestle, sonikasi (gelombang ultrasonik), nitrogen cair, serta alat homogenisasi seperti *TissueLyser* (Nugroho *et al.*, 2022b). Sementara itu, metode kimia memanfaatkan bahan kimia seperti deterjen dan enzim untuk melisiskan membran sel, mendenaturasi protein, serta mengendapkan dan memurnikan DNA. Beberapa metode kimia yang umum digunakan adalah metode fenol-kloroform, metode CTAB (*Cetyltrimethylammonium bromide*), dan penggunaan deterjen seperti SDS (*Sodium Dodecyl Sulfate*). Metode fenol-kloroform, misalnya, menggunakan

pelarut organik seperti fenol dan kloroform untuk menghilangkan protein dari larutan DNA, kemudian DNA dipresipitasi dengan alkohol dingin dan dilarutkan kembali dalam buffer seperti TE (Tris-EDTA) (Gupta, 2019). Salah satu contoh metode kimia modern yang banyak digunakan dalam laboratorium saat ini adalah metode FABG Mini Column. Metode ini menggunakan prinsip adsorpsi di mana DNA akan berikatan dengan membran silika dalam kolom mini pada kondisi pH dan konsentrasi garam tertentu. Setelah proses lisis menggunakan buffer dan enzim seperti Proteinase K, larutan DNA ditempatkan ke dalam kolom, dicuci dengan buffer pencuci, dan kemudian DNA dielusi dengan buffer elusi (Putri Utama *et al.*, 2023a).

Hasil ekstraksi DNA manusia dapat dianalisis menggunakan teknik elektroforesis gel agarosa, yang merupakan metode standar untuk mengevaluasi keberhasilan ekstraksi berdasarkan ukuran dan integritas DNA. Dalam teknik ini, DNA dipisahkan berdasarkan ukuran fragmen di bawah pengaruh medan listrik, di mana fragmen DNA bermigrasi melalui gel agarosa menuju kutub positif. DNA dengan ukuran besar akan bergerak lebih lambat dan tertahan di bagian atas gel, sedangkan fragmen yang lebih kecil akan bermigrasi lebih jauh ke bawah. Keberhasilan ekstraksi ditunjukkan oleh terbentuknya pita DNA yang tajam dan konsisten, yang mencerminkan DNA genomik utuh dengan kualitas yang baik serta minim degradasi. Sebaliknya, jika pita tampak sangat samar atau tidak terbentuk, hal ini dapat mengindikasikan rendahnya konsentrasi DNA, degradasi akibat aktivitas nuklease, atau adanya kontaminan seperti protein, fenol, atau garam yang mengganggu visualisasi atau menghambat efisiensi pewarnaan DNA (Dilhari *et al.*, 2017).

Berikut adalah tahapan utama dalam proses ekstraksi yang harus dilakukan secara sistematis untuk memastikan DNA yang diperoleh memiliki kemurnian dan konsentrasi yang optimal:

1. Lisis Sel

Tahap pertama dalam ekstraksi adalah lisis sel, yaitu proses penghancuran dinding dan membran sel untuk melepaskan isi sel, termasuk DNA. Lisis dapat dilakukan dengan berbagai metode, tergantung pada jenis sampel yang digunakan. Pada sampel hewan atau bakteri, lisis sering dilakukan dengan

menggunakan enzim seperti proteinase K atau lisozim, yang berfungsi untuk memecah dinding sel dan membran plasma. Penggunaan buffer lisis yang mengandung detergen membantu melarutkan membran lipid, sehingga DNA dapat dilepaskan ke dalam larutan (Nugroho *et al.*, 2022a).

## 2. Pemisahan DNA dari Komponen Lain

Setelah sel berhasil dihancurkan dan DNA dilepaskan ke dalam larutan, tahap berikutnya adalah memisahkan DNA dari komponen seluler lainnya seperti protein, RNA, lipid, dan polisakarida. Salah satu metode yang umum digunakan adalah ekstraksi dengan pelarut organik seperti fenol-kloroform. Fenol membantu mengendapkan protein, sementara kloroform membantu meningkatkan efisiensi pemisahan antara fase organik dan fase berair. DNA yang berada dalam fase berair kemudian dapat diambil untuk tahap selanjutnya (Utama *et al.*, 2023).

## 3. Presipitasi DNA

Setelah DNA berhasil dipisahkan dari komponen lain, langkah selanjutnya adalah presipitasi atau pengendapan DNA. Presipitasi dilakukan dengan menambahkan alkohol seperti etanol atau isopropanol, yang menyebabkan DNA mengendap dari larutan karena perbedaan kelarutan. Biasanya, penambahan garam seperti natrium asetat atau amonium asetat dilakukan untuk membantu stabilisasi DNA selama proses ini. Setelah penambahan alkohol, larutan disentrifugasi untuk mengumpulkan endapan DNA dalam bentuk pelet di dasar tabung. DNA yang telah mengendap kemudian dapat diambil dan dipindahkan ke larutan baru untuk proses pencucian (Hutami *et al.*, 2018).

## 4. Pencucian dan Pemurnian DNA

Langkah terakhir dalam ekstraksi DNA adalah pencucian dan pemurnian untuk menghilangkan sisa kontaminan yang mungkin masih ada, seperti garam, protein, dan senyawa lain yang dapat mengganggu analisis lebih lanjut. Pencucian biasanya dilakukan dengan W1 dan Wash Buffer, yang berfungsi untuk menghilangkan residu garam dan kotoran tanpa melarutkan DNA. Setelah pencucian, DNA dikeringkan dengan cara membiarkan buffer menguap atau menggunakan pengering vakum. DNA yang sudah bersih kemudian dilarutkan kembali menggunakan *Elution Buffer*, yang berfungsi untuk



melepaskan DNA dari membran silika atau matriks pengikat lainnya, sehingga dapat diperoleh dalam bentuk larutan murni. Kualitas dan kuantitas DNA yang diperoleh dapat diuji menggunakan spektrofotometer atau elektroforesis gel agarosa untuk memastikan DNA yang diekstraksi memiliki kemurnian yang cukup untuk analisis molekuler lebih lanjut (Nugroho *et al.*, 2022a).

## **2.9 Polymerase Chain Reaction (PCR) - Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)**

*Polymerase Chain Reaction* (PCR) adalah teknik biologi molekuler yang digunakan untuk mengamplifikasi fragmen DNA secara eksponensial. PCR sangat berguna dalam diagnosis berbagai penyakit infeksius, terutama dalam mendeteksi DNA bakteri atau virus pada sampel yang sangat kecil. PCR bekerja dengan menggunakan enzim DNA polimerase yang memperbanyak urutan DNA target melalui siklus berulang yang terdiri dari *Denaturation*, penempelan primer (*Annealing*), dan *Extension*. Metode ini sangat sensitif dan dapat mendeteksi keberadaan materi genetik dengan presisi tinggi, bahkan dalam jumlah yang sangat kecil (Rohit *et al.*, 2016).

Keberhasilan PCR sangat bergantung pada perancangan primer yang tepat, karena primer berfungsi sebagai penanda awal bagi enzim DNA polimerase dalam proses sintesis DNA. Oleh karena itu, beberapa parameter penting perlu diperhitungkan agar primer memiliki efisiensi optimal dalam menempel pada DNA target dan menghasilkan amplifikasi yang spesifik. Parameter tersebut meliputi panjang primer, temperatur *Annaeling* ( $T_m$ ), kandungan GC, panjang produk PCR, dan konsentrasi primer dalam reaksi PCR (Perry *et al.*, 2012).

Dalam perancangan primer untuk PCR, terdapat beberapa parameter penting yang perlu diperhitungkan agar primer memiliki efisiensi optimal dalam menempel pada DNA target. Beberapa parameter yang dihitung meliputi (Perry *et al.*, 2012):

1. Panjang Primer (bp)

Panjang primer umumnya berkisar antara 18-25 bp untuk memastikan spesifisitas yang baik terhadap target DNA.

2. Temperatur *Annaeling* ( $T_m$ )

Temperatur *Annaeling* ( $T_m$ ) dihitung menggunakan rumus berikut:

$$T_m = ((nG + nC) \times 4) + ((nA + nT) \times 2) \quad (1)$$

Keterangan:

$T_m$  = Temperatur *Annaeling*

$n$  = Jumlah

$G$  = basa Guanin

$C$  = basa Sitosin

$A$  = basa Adenin

$T$  = basa Timin

### 3. Kandungan GC (%GC Content)

Kandungan GC dihitung dengan rumus:

$$\% = \left( \frac{G + C}{A + T + G + C} \right) \times 100 \quad (2)$$

Keterangan:

%GC = Kandungan GC

$G$  = basa Guanin

$C$  = basa Sitosin

$A$  = basa Adenin

$T$  = basa Timin

Kandungan GC yang ideal adalah 40-60% untuk meningkatkan kestabilan primer.

### 4. Panjang Produk PCR

Panjang produk PCR ditentukan berdasarkan jarak antara primer forward dan primer reverse dalam urutan DNA target, yang dapat dihitung sebagai:

*Panjang Produk PCR*

$$= \text{Posisi Primer Reverse} - \text{Posisi Primer Forward} \quad (3)$$

## 5. Konsentrasi Primer dalam PCR

Konsentrasi primer yang umum digunakan berkisar antara 0,1 - 0,5  $\mu\text{M}$ , dan dapat dihitung menggunakan rumus:

$$C1 \cdot V1 = C2 \cdot V2 \quad (4)$$

Keterangan:

$C1$  = Konsentrasi stok primer ( $\mu\text{M}$ )

$V1$  = Volume stok primer yang diambil ( $\mu\text{L}$ )

$C2$  = Konsentrasi akhir dalam reaksi PCR ( $\mu\text{M}$ )

$V2$  = Volume total reaksi PCR ( $\mu\text{L}$ )

Setelah DNA berhasil diamplifikasi menggunakan PCR, teknik *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) dapat digunakan untuk menganalisis variasi dalam urutan DNA berdasarkan pola pemotongan oleh enzim restriksi. RFLP bekerja dengan cara memotong DNA menggunakan enzim restriksi yang mengenali urutan nukleotida spesifik, menghasilkan fragmen DNA dengan panjang yang bervariasi di antara individu atau spesies yang berbeda. Fragmen DNA ini kemudian dipisahkan melalui elektroforesis gel untuk dianalisis. Teknik ini sering digunakan dalam pemetaan genetik, analisis forensik, dan identifikasi organisme patogen (Tarach, 2021).

Berikut adalah tahapan utama dalam proses PCR yang harus dilakukan secara sistematis untuk memastikan fragmen DNA terbentuk dengan sempurna (Rohit *et al.*, 2016):

### 1. *Denaturation* (94–98°C, 20–30 detik)

Pada tahap ini, untai ganda DNA dipanaskan hingga suhu tinggi untuk memutus ikatan hidrogen antar basa nitrogen. Proses ini mengubah DNA ganda menjadi untai tunggal, sehingga enzim DNA polymerase dapat mengakses urutan nukleotida yang akan direplikasi.

### 2. *Annealing* (50–65°C, 20–40 detik)

Setelah DNA terpisah, primer akan menempel pada urutan spesifik DNA target. Primer ini berfungsi sebagai titik awal bagi enzim DNA polymerase dalam sintesis DNA baru. Suhu *Annealing* yang tepat sangat penting untuk

memastikan primer menempel secara spesifik pada DNA target. Jika suhu terlalu rendah, primer dapat berikatan secara tidak spesifik, sedangkan jika terlalu tinggi, primer tidak dapat menempel dengan baik.

3. *Extension* (72°C, 30 detik)

Pada tahap ini, enzim DNA polymerase akan menambahkan nukleotida baru (dNTPs) ke ujung 3' primer sesuai dengan urutan DNA cetakan. Proses ini terjadi pada suhu 72°C, yang merupakan suhu optimal bagi Taq polymerase—enzim yang diisolasi dari bakteri termofilik *Thermus aquaticus*. Kecepatan sintesis tergantung pada jenis enzim yang digunakan, tetapi secara umum, Taq polymerase dapat memperbanyak sekitar 1000 nukleotida dalam 10 detik. Jika fragmen DNA yang diperbanyak cukup panjang, waktu *Extension* dapat diperpanjang untuk memastikan sintesis berlangsung sempurna.

4. *Final Extension* (72°C, 5 menit)

Tahap ini dilakukan untuk memastikan bahwa semua fragmen DNA yang telah diperbanyak dalam siklus sebelumnya telah mengalami sintesis sempurna. Setelah tahap ini selesai, produk PCR siap untuk dianalisis lebih lanjut, misalnya melalui elektroforesis gel agarosa.

## 2.10 Restriksi (Pemotongan)

Restriksi dalam biologi molekuler adalah proses pemotongan DNA menggunakan enzim restriksi endonuklease. Enzim ini bekerja dengan mengenali urutan spesifik pada DNA yang disebut *restriction site* dan kemudian memotongnya di lokasi tertentu. Pemotongan ini dapat menghasilkan ujung tumpul (*blunt ends*) atau ujung lengket (*sticky ends*), tergantung pada jenis enzim yang digunakan. Enzim restriksi terbagi menjadi tiga tipe utama, yaitu tipe I, II, dan III. Enzim restriksi tipe I mengenali urutan DNA tertentu tetapi memotongnya di lokasi yang jauh dari situs pengenalan dan memerlukan ATP untuk berfungsi. Sementara itu, enzim restriksi tipe II, yang paling umum digunakan dalam penelitian biologi molekuler, memotong DNA tepat pada situs pengenalannya dan hanya memerlukan ion magnesium sebagai kofaktor. Adapun enzim restriksi tipe III memiliki karakteristik kombinasi dari tipe I dan II, di mana pemotongan terjadi di dekat tetapi tidak tepat pada situs pengenalannya, serta membutuhkan ATP untuk aktivitasnya.

Enzim restriksi ini secara alami diproduksi oleh bakteri sebagai mekanisme pertahanan terhadap DNA asing, seperti DNA virus. Dalam bioteknologi, enzim restriksi banyak digunakan dalam teknik rekayasa genetika, seperti dalam pembuatan DNA rekombinan, analisis variasi genetik, dan identifikasi sidik jari DNA (Farid *et al.*, 2021).

### 2.11 Enzim Bp11 dalam Analisis Polimorfisme genetik

Enzim Bp11 merupakan salah satu jenis enzim restriksi yang berfungsi sebagai "gunting molekuler" dalam memotong DNA pada sekuens spesifik. Enzim ini mengenali situs tertentu dalam rantai DNA dan memotongnya, menghasilkan fragmen dengan ujung tumpul atau lengket yang dapat digunakan untuk berbagai analisis, termasuk studi polimorfisme genetik (Putu & Septiasari, 2024). Salah satu penerapan enzim Bp11 adalah dalam mendeteksi mutasi pada gen *Growth Hormone Secretagogue Receptor* (GHSR) C611A. Teknik yang digunakan dalam analisis ini adalah *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP), di mana fragmen DNA yang mengandung gen *GHSR* C611A pertama-tama diperbanyak menggunakan PCR. Produk PCR tersebut kemudian dipotong dengan enzim Bp11. Jika terdapat mutasi pada situs pengenalan enzim, pola pemotongan akan mengalami perubahan, menghasilkan fragmen DNA dengan ukuran yang berbeda. Variasi ukuran fragmen ini dapat dianalisis lebih lanjut menggunakan teknik elektroforesis gel untuk menentukan adanya mutasi pada gen *GHSR* C611A (Mahama & Suryandari, 2023).

### 2.12 *Chi-Square*

Uji *Chi-Square* ( $\chi^2$ ) adalah metode statistik yang digunakan untuk menguji hubungan antara dua variabel kategorik dalam suatu populasi. Uji ini membandingkan frekuensi yang diamati dengan frekuensi yang diharapkan berdasarkan hipotesis nol untuk menentukan apakah terdapat perbedaan yang signifikan. Terdapat tiga jenis utama dari uji *Chi-Square*, yaitu uji *Goodness of Fit* untuk mengukur seberapa baik distribusi sampel sesuai dengan distribusi yang diharapkan, uji Independensi untuk menguji hubungan antara dua variabel dalam

tabel kontingensi, dan uji Homogenitas untuk membandingkan distribusi antara dua atau lebih populasi (Nihan, 2020).

Nilai yang diperoleh dalam uji *Chi-Square* dibandingkan dengan nilai kritis dalam tabel distribusi *Chi-Square* berdasarkan derajat kebebasan tertentu. Jika nilai yang dihitung lebih besar dari nilai kritis, hipotesis nol ( $H_0$ ) ditolak, yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Sebaliknya, jika nilai yang dihitung lebih kecil atau sama dengan nilai kritis, maka  $H_0$  diterima, yang berarti tidak ada hubungan yang signifikan (Shen *et al.*, 2022). Agar hasil uji *Chi-Square* valid, beberapa asumsi harus dipenuhi, antara lain bahwa data harus berupa variabel kategorik, observasi harus independen, tidak boleh ada kategori dengan frekuensi harapan terlalu kecil, serta sampel harus dipilih secara acak. Dalam penelitian farmasi dan kesehatan, uji ini sering digunakan untuk menganalisis hubungan antara faktor risiko dengan hasil klinis atau efektivitas terapi obat. Salah satu contoh penerapan uji *Chi-Square* adalah dalam analisis hubungan antara jenis kelamin dengan preferensi terhadap obat generik atau bermerek (Khatun, 2021).

Keunggulan uji *Chi-Square* antara lain mudah diterapkan, tidak memerlukan asumsi distribusi normal, dan dapat digunakan dalam berbagai bidang penelitian. Namun, kelemahannya adalah tidak dapat digunakan untuk variabel kontinu serta tidak memberikan informasi mengenai arah hubungan antara variabel. Beberapa penelitian yang membahas penerapan uji *Chi-Square* di antaranya adalah studi oleh Nihan, (2020) yang menjelaskan perbandingan antara uji *Goodness of Fit*, Independensi, dan Homogenitas, serta penelitian oleh Shen *et al.* (2022) yang mengusulkan metode *Chi-Square* untuk pengujian korelasi jarak yang lebih efisien.

### 2.13 *Fisher's Exact Test*

*Fisher's Exact Test* adalah metode statistik yang digunakan untuk menguji hubungan antara dua variabel kategorik dalam tabel kontingensi, terutama ketika ukuran sampel kecil atau ketika asumsi uji *Chi-Square* tidak terpenuhi, seperti terdapatnya nilai frekuensi harapan  $<5$ . Berbeda dengan uji *Chi-Square* yang menggunakan pendekatan distribusi, *Fisher's Exact Test* menghitung probabilitas eksak dari distribusi hipergeometrik berdasarkan nilai-nilai yang diamati dan total margin, sehingga sangat akurat dalam kondisi data terbatas (Mckinney *et al.*, 1998).

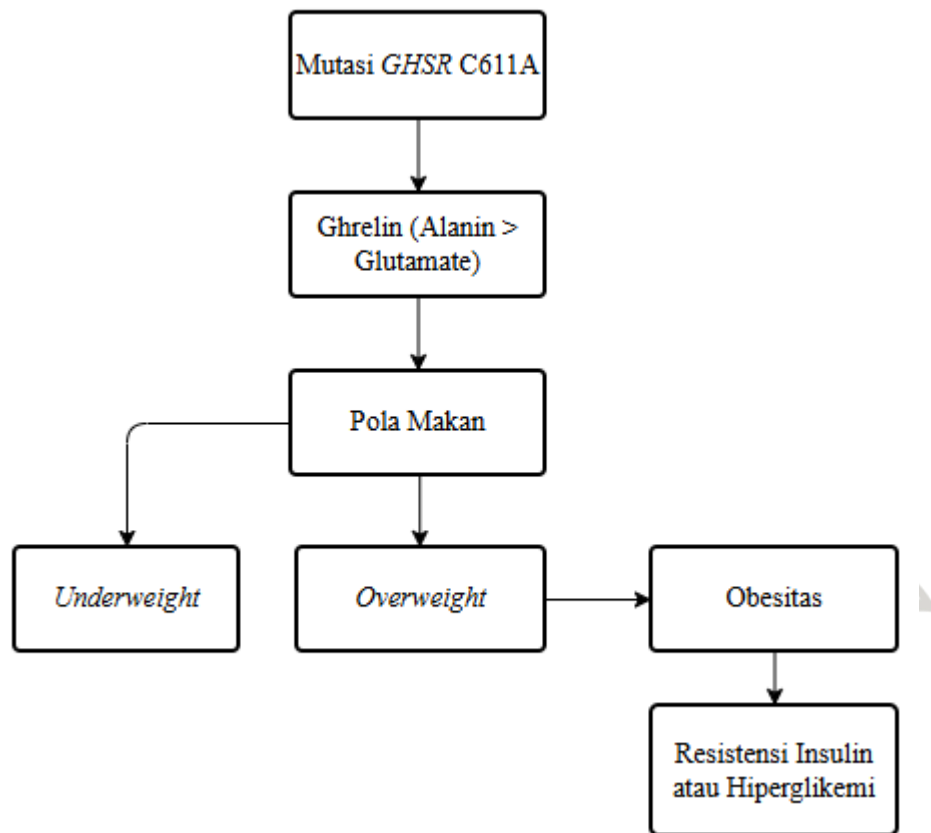
*Fisher's Exact Test* paling umum digunakan untuk tabel kontingensi 2x2, dan dapat dilakukan sebagai uji satu arah maupun dua arah tergantung pada hipotesis penelitian. Jika p-value yang diperoleh dari hasil perhitungan lebih kecil dari tingkat signifikansi (misalnya  $\alpha = 0,05$ ), maka hipotesis nol ( $H_0$ ) ditolak, yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel kategorik. Sebaliknya, jika nilai  $p \geq 0,05$ , maka  $H_0$  diterima, yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik (Nowacki, 2017)

Agar *Fisher's Exact Test* valid, data yang digunakan harus berupa frekuensi (bukan persentase), bersifat kategorik, dan tiap pengamatan harus saling independen. Uji ini sangat bermanfaat dalam penelitian biomedis, farmasi, dan epidemiologi, khususnya ketika menganalisis hubungan antara faktor risiko dengan status klinis, atau antara terapi dengan hasil pengobatan, dalam kelompok pasien yang kecil. Misalnya, *Fisher's Exact Test* digunakan untuk menganalisis hubungan antara kejadian efek samping obat dengan jenis kelamin pasien dalam studi uji klinis berskala kecil (Glannini, 2005)

Keunggulan *Fisher's Exact Test* meliputi akurasi tinggi untuk sampel kecil, tidak memerlukan asumsi distribusi normal, serta dapat digunakan ketika frekuensi harapan sangat rendah. Namun, kelemahannya adalah perhitungan menjadi sangat kompleks jika digunakan untuk tabel yang lebih besar dari 2x2 dan membutuhkan komputasi intensif. Beberapa penelitian yang membahas penerapan *Fisher's Exact Test* antara lain studi oleh McKinney *et al.* (1998) yang membandingkan efektivitas uji ini dengan uji *Chi-Square* dalam penelitian klinis, serta Nowacki (2017) yang menekankan pentingnya uji ini dalam interpretasi data dengan distribusi kecil dan tidak seimbang.



## 2.14 Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep Penelitian

UNIVERSITAS  
MA CHUNG

## 2.15 Penelitian Terdahulu tentang Mutasi Gen *GHSR* C611A

Tabel 2.5 Penelitian Terdahulu

Peneliti dan Tahun	Jurnal/Publikasi	Tujuan Penelitian	Metode	Hasil
Wang <i>et al.</i> , (2004b)	<i>Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> (JCEM)	Mengidentifikasi beberapa varian urutan dalam gen reseptor ghrelin pada anak-anak dan remaja yang sangat berat badan berlebih, siswa dengan berat badan normal dan kurang, serta anak-anak dengan tinggi badan pendek normal.	Analisis polimorfis me nukleotida tunggal (SNP), uji asosiasi, <i>Sequencing</i>	Ditemukan tujuh varian genetik, termasuk mutasi gen <i>GHSR</i> C611A (Ala204Glu), yang hanya ditemukan pada satu individu berat badan berlebih
Pantel <i>et al.</i> , (2006)	<i>The Journal of Clinical Investigation</i> (JCI)	Meneliti hilangnya aktivitas konstitutif reseptor sekretoagog hormon pertumbuhan (GHSR) pada individu dengan perawakan pendek dalam keluarga.	<i>Sequencing</i> DNA, analisis fenotip/genotip, uji ekspresi seluler	Mutasi <i>GHSR</i> menyebabkan gangguan ekspresi reseptor dan aktivitas konstitutifnya

Tabel 2.6 Penelitian Terdahulu (Lanjutan)

Peneliti dan Tahun	Jurnal/Publikasi	Tujuan Penelitian	Metode	Hasil
Kasasia h <i>et al.</i> , (2024)	Jurnal Biota	Membandingkan dua set primer PCR untuk validasi <i>in-house</i> dalam mendeteksi variasi gen GHSR menggunakan pendekatan plasmid rekombinan buatan.	PCR primer, rekombinasi DNA plasmid buatan, <i>Sequencing</i>	Mengembangkan kombinasi primer baru yang efektif untuk mendeteksi variasi gen <i>GHSR</i>

Selain tiga penelitian utama di atas, ada beberapa studi lain yang memberikan wawasan penting terkait mutasi *GHSR*:

1. Feighner *et al.*, (1998) dalam *Molecular Endocrinology*

Studi ini membahas persyaratan struktural untuk aktivasi GHSR oleh agonis peptida dan non-peptida. Penelitian ini menunjukkan bahwa GHSR merupakan reseptor *G protein-coupled receptors* (GPCRs) dengan tujuh transmembran (*seven transmembrane domains/7TM*). Dengan pendekatan mutagenesis situs-terarah, studi ini mengidentifikasi beberapa daerah penting dalam GHSR yang berperan dalam interaksi dengan ligand ghrelin, termasuk transmembran 3 (TM-3), transmembran 5 (TM-5), dan *loop ekstraseluler*. Mengingat mutasi Ala204Glu terletak pada loop ekstraseluler kedua, studi ini memberikan wawasan penting bahwa perubahan struktural pada domain ini dapat memengaruhi kemampuan GHSR dalam berikatan dengan ghrelin dan menjalankan fungsinya dalam stimulasi nafsu makan serta sekresi hormon pertumbuhan.

2. (Miyazaki *et al.*, 2002) dalam *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*  
Penelitian ini mengidentifikasi distribusi ekspresi mRNA ghrelin dan sub tipe reseptornya GHSR (*growth hormone secretagogue receptor*) pada berbagai jaringan manusia. Studi ini menemukan bahwa GHSR diekspresikan tidak hanya di hipotalamus, tetapi juga di pankreas dan jaringan lain yang berperan dalam metabolisme energi. Hasil penelitian ini penting untuk memahami bagaimana mutasi pada GHSR, termasuk C611A (Ala204Glu), dapat memengaruhi regulasi metabolisme dan pertumbuhan.
3. (Pacak *et al.*, 2001) dalam *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*  
Studi ini meneliti variasi genetik pada gen ghrelin dan reseptornya dalam berat badan berlebih. Hasilnya menunjukkan bahwa beberapa polimorfisme dalam sistem ghrelin-GHSR dapat berkontribusi terhadap metabolisme energi dan kecenderungan berat badan berlebih. Meskipun hubungan langsung antara mutasi C611A (Ala204Glu) dan berat badan berlebih belum sepenuhnya dipahami, penelitian ini memperkuat hipotesis bahwa perubahan pada jalur ghrelin-GHSR dapat berdampak pada regulasi berat badan dan metabolisme glukosa.

Dalam penelitian ini, keterbaruan yang ditawarkan adalah analisis spesifik hubungan antara mutasi *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus pada individu dengan berat badan berlebih. Selain itu, penelitian ini akan menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) untuk mendeteksi adanya mutasi tersebut, yang belum banyak diterapkan dalam penelitian sebelumnya. Dengan demikian, penelitian ini akan memberikan wawasan baru mengenai potensi mutasi *GHSR* C611A dalam memengaruhi risiko diabetes melitus dan memperdalam pemahaman tentang mekanisme genetik yang mendasari kondisi metabolik ini.

## **Bab III**

### **Metodologi Penelitian**

#### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini termasuk dalam penelitian observasional kuantitatif yang bertujuan untuk mengetahui berapa jumlah sampel yang mengalami variasi mutasi GHSR C611A. Pengambilan sampel dilakukan secara purposive sampling, yaitu dengan memilih sampel berdasarkan kriteria tertentu yang telah ditetapkan. Selanjutnya, data dianalisis secara kuantitatif untuk melihat hubungan antara variasi mutasi dengan kejadian diabetes melitus menggunakan uji *Fisher's Exact Test* dan uji *Chi-Square*, tergantung pada distribusi data dan jumlah frekuensi pada masing-masing sel. Uji *Fisher's Exact Test* digunakan bila terdapat frekuensi harapan yang kecil ( $< 5$ ), sedangkan uji *Chi-Square* digunakan untuk data dengan distribusi yang lebih merata. Kedua uji ini juga digunakan untuk mengetahui hubungan antara karakteristik responden dengan variasi mutasi serta kejadian diabetes melitus.

#### **3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di IHC RS Lavalette dan Laboratorium Bioteknologi Universitas Ma Chung. Pengambilan data dan sampel darah dilakukan di laboratorium IHC RS Lavalette pada bulan september-oktober 2024, yang selanjutnya akan dianalisis di Laboratorium Bioteknologi Universitas Ma Chung mulai bulan desember 2024.

#### **3.3 Populasi dan Sampel**

##### **3.3.1 Populasi**

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien rawat jalan di Rumah Sakit Lavalette dengan indeks massa tubuh (IMT)  $> 25 \text{ kg/m}^2$  yang menjalani perawatan pada bulan September hingga Oktober.

##### **3.3.2 Sampel**

Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh populasi rawat jalan pada bulan September yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi individu berusia  $> 18$  tahun dengan indeks massa tubuh (IMT)  $> 25$

kg/m<sup>2</sup> yang termasuk dalam kategori kelebihan berat badan tingkat ringan atau berat. Subjek dapat memiliki atau tidak memiliki komorbiditas yang relevan seperti hipertensi atau gangguan metabolik lainnya. Selain itu, subjek harus memiliki catatan medis dan hasil laboratorium yang memadai untuk dianalisis serta bersedia menjalani prosedur pengambilan sampel darah dan wawancara. Partisipan juga harus bersedia mengikuti seluruh rangkaian penelitian dan telah menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*).

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini mencakup individu yang tidak bersedia berpartisipasi atau mengundurkan diri selama proses penelitian berlangsung, wanita yang sedang hamil atau menyusui, serta subjek yang memiliki data medis atau hasil laboratorium yang tidak lengkap sehingga dapat memengaruhi validitas hasil analisis.

Jumlah sampel dalam penelitian ini diperoleh sebanyak 91 responden, yang ditentukan menggunakan rumus Slovin dengan asumsi populasi sebesar 1000 orang dan margin of error 10%.

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2} \quad (5)$$

(Mukti, 2025)

Keterangan:

n = jumlah sampel

N = jumlah populasi

e = margin of error (tingkat kesalahan yang diinginkan)

Dalam penelitian ini, populasi (N) diasumsikan sebanyak 1000 orang dan margin of error (e) sebesar 10% atau 0,1. Dengan demikian, diperoleh ukuran sampel (n) sebesar 91 responden.

### 3.4 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel Bebas	Definisi	Hasil Ukur	Tipe Data
<i>GHSR</i> C611A	Metode PCR-RFLP dengan enzim Restriksi Bp11	Mutasi : CT, TT Tidak Mutasi : CC	Nominal
Variabel Terikat			
Prevalensi DM	Terdiagnosis DM	DM : 0 Non-DM : 1	Nominal
Variabel Kendali			
Jenis Kelamin	Berdasarkan rekam medis atau konfirmasi dari pasien	Laki-laki : 0 Perempuan : 1	Nominal
Gula Darah Acak	Hasil pengukuran oleh laboratorium IHC RS Lavalette dimana bila <200mg/dL dikatakan normal, sedangkan $\geq 200$ mg/dL dikatakan hiperglikemia	Terkontrol : 0 Hiperglikemi : 1	Nominal
Riwayat Penyakit	Riwayat penyakit yang dilihat melalui rekam medis pasien	Ada : 0 Tidak Ada : 1	Nominal
Riwayat Pengobatan	Riwayat pengobatan yang diperoleh selama 1 bulan terakhir	Ada : 0 Tidak Ada : 1	Nominal
Riwayat DM Orang Tua	Riwayat DM yang dikonfirmasi melalui wawancara	Ada : 0 Tidak Ada : 1	Nominal



Tabel 3.2 Definisi Operasional (Lanjutan)

Variabel Kendali	Definisi	Hasil Ukur	Tipe Data
Kebiasaan Tidur 3 Hari Terakhir	Tidur normal berlangsung selama 6-8 jam, sedangkan tidur yang tidak normal kurang dari 6 jam atau disertai kegelisahan/sering terbangun	Normal : 0 Tidak Normal : 1	Nominal
Berat Badan Berlebih	Kondisi di mana seseorang memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) $>25 \text{ kg/m}^2$ , yang dihitung dengan rumus berat badan (kg) dibagi kuadrat tinggi badan ( $\text{m}^2$ ).	IMT 25,0 - 27,0 $\text{kg/m}^2$ (Tidak Berlebih): 0 IMT $>27,0 \text{ kg/m}^2$ (Berlebih): 1	Nominal

### 3.5 Alat dan Bahan

#### 3.4.1 Alat

Lembar Pengumpul Data, *Informed Consent*, timbangan, pengukur tinggi badan, tensi meter, Rekam Medis (RM), buku obat pasien, tabung EDTA, elution tube, collection tube, mini column FABG, oven, mini centrifuge (*OHAUS Frontier 5306*), vortex, mikropipet 0,5–2  $\mu\text{L}$ , mikropipet 20–100  $\mu\text{L}$ , mikropipet 100–1000  $\mu\text{L}$ , blue tip, yellow tip, white tip, elektroforesis horizontal, power supplies (Bio-Rad PowerPac Basic), freezer (Polytron), ultra-low temperature freezer (U101 Inova), neraca analitik (Shimadzu AUW220D), microwave, rak PCR, labu ukur 1000 mL, erlenmeyer 100 mL, gelas ukur 100 mL, beaker glass 500 mL (2), beaker glass 100 mL (2).

#### 3.4.2 Bahan

Sampel darah, lembar pengumpul data, FABG, Proteinase K, etanol, W1 buffer, wash buffer, elution buffer, agarose gel, gel stain, loading dye, DNA ladder,

TBE buffer (Tris-Borate-EDTA), air demineralisata, GoTaq, NFW (Nuclease-Free Water), primer (reverse dan forward), enzim Bp11, buffer Tango, SAM.

### **3.6 Prosedur Penelitian**

#### **3.6.1 Pengumpulan Data**

Pengambilan data dilakukan di IHC RS Lavalette dengan penjarangan responden berdasarkan kriteria inklusi, yaitu individu dengan IMT  $> 25 \text{ kg/m}^2$ , baik dengan maupun tanpa diabetes melitus melitus. Sebelum pengambilan sampel darah dilakukan, responden diberikan penjelasan terkait tujuan, prosedur, serta manfaat penelitian. Responden yang bersedia berpartisipasi diwajibkan menandatangani *Informed Consent* sebagai bukti persetujuan mereka. Selain itu, dilakukan wawancara terstruktur menggunakan panduan yang telah disediakan untuk mengumpulkan informasi terkait riwayat kesehatan, pola makan, kebiasaan tidur, dan kadar gula darah.

Setelah wawancara selesai, dilakukan pengambilan sampel darah melalui vena (*Vena Median Cubiti*) oleh tenaga medis RS Lavalette. Sampel darah yang diperoleh kemudian dikirim ke Laboratorium Bioteknologi Universitas Ma Chung untuk dilakukan analisis lebih lanjut.

#### **3.6.2 Ekstraksi DNA**

Ekstraksi DNA dilakukan di laboratorium bioteknologi Univesitas Ma Chung menggunakan metode FABG Mini Column untuk memperoleh DNA berkualitas tinggi. Proses diawali dengan pencampuran 200  $\mu\text{L}$  sampel darah dengan 20  $\mu\text{L}$  Proteinase K dan 200  $\mu\text{L}$  buffer FABG, kemudian diinkubasi pada suhu  $60^\circ\text{C}$  selama 15 menit untuk melisis sel dan melepaskan DNA. Setelah itu, 200  $\mu\text{L}$  etanol ditambahkan ke dalam campuran untuk membantu pengikatan DNA pada FABG Mini Column. Larutan kemudian dipindahkan ke dalam kolom dan disentrifugasi selama 1 menit agar DNA dapat menempel pada membran kolom.

Setelah proses pengikatan, DNA yang telah tertahan di kolom dicuci menggunakan W1 Buffer sebanyak 400  $\mu\text{L}$ , lalu disentrifugasi selama 30 detik. Pencucian dilanjutkan dengan Wash Buffer sebanyak 750  $\mu\text{L}$  untuk menghilangkan kontaminan yang tidak diinginkan, kemudian disentrifugasi kembali selama 30

detik. Untuk memastikan kolom benar-benar kering dari sisa buffer pencucian, dilakukan sentrifugasi ulang selama 3 menit.

DNA kemudian dielusi dengan menambahkan 100  $\mu$ L Elution Buffer ke dalam kolom, lalu disentrifugasi untuk mengumpulkan DNA murni. DNA hasil ekstraksi kemudian diverifikasi kemurniannya menggunakan metode elektroforesis gel agarosa 1%, yang dijalankan pada tegangan 110 volt selama 30 menit. Hasil elektroforesis ini digunakan untuk memastikan bahwa DNA yang diperoleh bebas dari kontaminan dan memiliki kualitas yang baik untuk analisis lebih lanjut.

### 3.6.3 Optimasi Suhu dan Kadar Primer

Setelah proses elektroforesis hasil ekstraksi DNA selesai dan dinyatakan memenuhi kualitas yang baik, tahapan selanjutnya adalah optimasi suhu annealing dalam reaksi PCR untuk memperoleh kondisi terbaik dalam proses amplifikasi DNA. Optimasi suhu annealing dilakukan dengan menggunakan tiga variasi suhu, yaitu 63°C, 64°C, dan 65°C, guna menentukan suhu yang paling optimal untuk pengikatan primer secara spesifik pada template DNA. Tujuan dari optimasi ini adalah untuk menghasilkan pita DNA yang tajam, jelas, dan spesifik, serta meminimalkan pembentukan produk non-spesifik yang dapat mengganggu analisis lanjutan.

Selain suhu, dilakukan pula optimasi konsentrasi primer sebagai bagian penting dalam pengaturan komponen reaksi PCR. Variasi volume primer yang diuji meliputi 0,5  $\mu$ L, 1,0  $\mu$ L, dan 1,5  $\mu$ L, guna mengetahui konsentrasi paling efisien yang menghasilkan amplifikasi maksimal tanpa kelebihan primer yang dapat menyebabkan pembentukan dimer atau pita-pita non-spesifik. Optimasi kedua komponen ini—suhu dan konsentrasi primer—merupakan langkah krusial sebelum pelaksanaan PCR utama, karena akan menentukan keberhasilan proses amplifikasi fragmen target dengan kualitas hasil yang tinggi dan reproduktif.

### 3.6.4 Amplifikasi DNA dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Setelah DNA berhasil diekstraksi, dilakukan amplifikasi menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk memperbanyak fragmen DNA target. Proses ini terdiri dari beberapa tahap, mulai dari *Pre-denaturation*, siklus

PCR (*Denaturation*, *Annaeling*, dan *Extension*), hingga final *Extension*. Setiap tahap memiliki suhu dan durasi yang berbeda sesuai dengan kebutuhan amplifikasi DNA.

Berikut adalah perhitungan suhu *Annaeling* ( $T_m$ ) untuk primer *forward* dan *reverse* menggunakan rumus:

$$T_m = ((nG + nC) \times 4) + ((nA + nT) \times 2) \quad (6)$$

Tabel 3.3 Amplifikasi DNA

Tahap	Suhu (°C)	Waktu	Tujuan
<i>Pre-denaturation</i>	95°C	5 menit	Memisahkan untai DNA ganda menjadi untai tunggal
<i>Denaturation</i>	95°C	30 detik	Memisahkan untai DNA pada setiap siklus PCR
<i>Annealing</i>	64°C	30 detik	Menempelkan primer spesifik pada DNA target
<i>Extension</i>	72°C	30 detik	Sintesis DNA baru oleh enzim DNA polymerase
Siklus PCR	-	35 siklus	Mengulang proses <i>Denaturation</i> , <i>Annealing</i> , dan <i>Extension</i> untuk memperbanyak DNA
Final <i>Extension</i>	72°C	5 menit	Memastikan semua fragmen DNA telah diperbanyak sempurna

Hasil PCR diverifikasi dengan elektroforesis gel agarosa 1,5%, yang dijalankan pada tegangan 110 volt selama 30 menit. Gel agarosa ditambahkan gel stain sebagai pewarna DNA untuk memvisualisasikan pita DNA setelah elektroforesis. Hasilnya kemudian dibandingkan dengan DNA ladder 5 µL sebagai penanda ukuran fragmen. Proses ini bertujuan untuk memastikan keberhasilan amplifikasi, menentukan ukuran fragmen DNA target, serta mendeteksi kemungkinan adanya amplifikasi non-spesifik atau kontaminasi.

### 3.6.5 Restriksi (Pemotongan) DNA dengan Enzim Bp11

Berdasarkan hasil optimasi kadar enzim restriksi, diperoleh bahwa volume 0,5 µl enzim Bp11 merupakan konsentrasi paling efektif untuk pemotongan fragmen DNA, ditandai dengan hasil restriksi yang jelas dan spesifik pada pita DNA. Setelah proses PCR, dilakukan pemotongan (restriksi) fragmen DNA menggunakan enzim Bp11 yang bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme pada gen *GHSR* C611A. Campuran reaksi yang mengandung DNA hasil PCR, enzim restriksi Bp11, dan buffer restriksi diinkubasi pada suhu 37°C. Setelah inkubasi selesai, dilakukan inaktivasi enzim dengan pemanasan pada suhu 65°C selama 20 menit untuk menghentikan aktivitas enzim restriksi.

Hasil restriksi dianalisis menggunakan elektroforesis gel agarosa 1,5% yang telah ditambahkan gel stain untuk memvisualisasikan pola pemotongan DNA yang dihasilkan. Elektroforesis dijalankan pada tegangan 110 volt selama 30 menit, kemudian pola pita DNA dibandingkan dengan DNA ladder guna mengidentifikasi adanya mutasi pada sampel yang diperiksa. Selanjutnya, dilakukan analisis data untuk mengevaluasi hubungan antara mutasi dengan kejadian berat badan berlebih dan diabetes melitus pada responden penelitian.

### 3.7 Analisis Data

Analisis data dilakukan untuk menjawab masing-masing rumusan masalah sebagai berikut:

#### 1. Analisis Deskriptif

Data mengenai jumlah sampel yang mengalami variasi mutasi *GHSR* C611A pada kelompok berat badan berlebih akan dianalisis secara deskriptif. Hasil analisis disajikan dalam bentuk jumlah dan persentase individu yang mengalami mutasi dibandingkan dengan total sampel.

#### 2. Analisis Hubungan Polimorfisme Gen *GHSR* C611A dengan Prevalensi Diabetes Melitus

- a. Untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme gen *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih, digunakan uji *Chi-Square* atau *Fisher's Exact Test* (jika frekuensi sel <5).

b. Hipotesis yang diuji

$H_0$ : Tidak terdapat hubungan antara polimorfisme gen *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus.

$H_1$ : Terdapat hubungan antara polimorfisme gen *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus.

c. Analisis dilakukan menggunakan tabel kontingensi 2x2 sebagai berikut:

Tabel 3.4 Hubungan polimorfisme *GHSR* C611A dengan diabetes melitus

	DM	Non-DM
Mutasi		
Tidak Mutasi		

d. Jika  $p\text{-value} < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak dan disimpulkan terdapat hubungan yang signifikan.

e. Selanjutnya, analisis *Odd Ratio* (OR) digunakan untuk menilai tingkat risiko:

OR > 1: Mutasi *GHSR* C611A meningkatkan risiko diabetes melitus.

OR < 1: Mutasi *GHSR* C611A menurunkan risiko diabetes melitus.

3. Analisis Hubungan Karakteristik Responden dengan Variasi Mutasi *GHSR* C611A

a. Hubungan antara karakteristik responden (misalnya usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh) dengan variasi mutasi *GHSR* C611A dianalisis menggunakan uji *Chi-Square* atau *Fisher's Exact Test* (bergantung pada distribusi data).

b. Hipotesis yang diuji:

$H_0$ : Tidak ada hubungan antara karakteristik responden dengan variasi mutasi *GHSR* C611A.

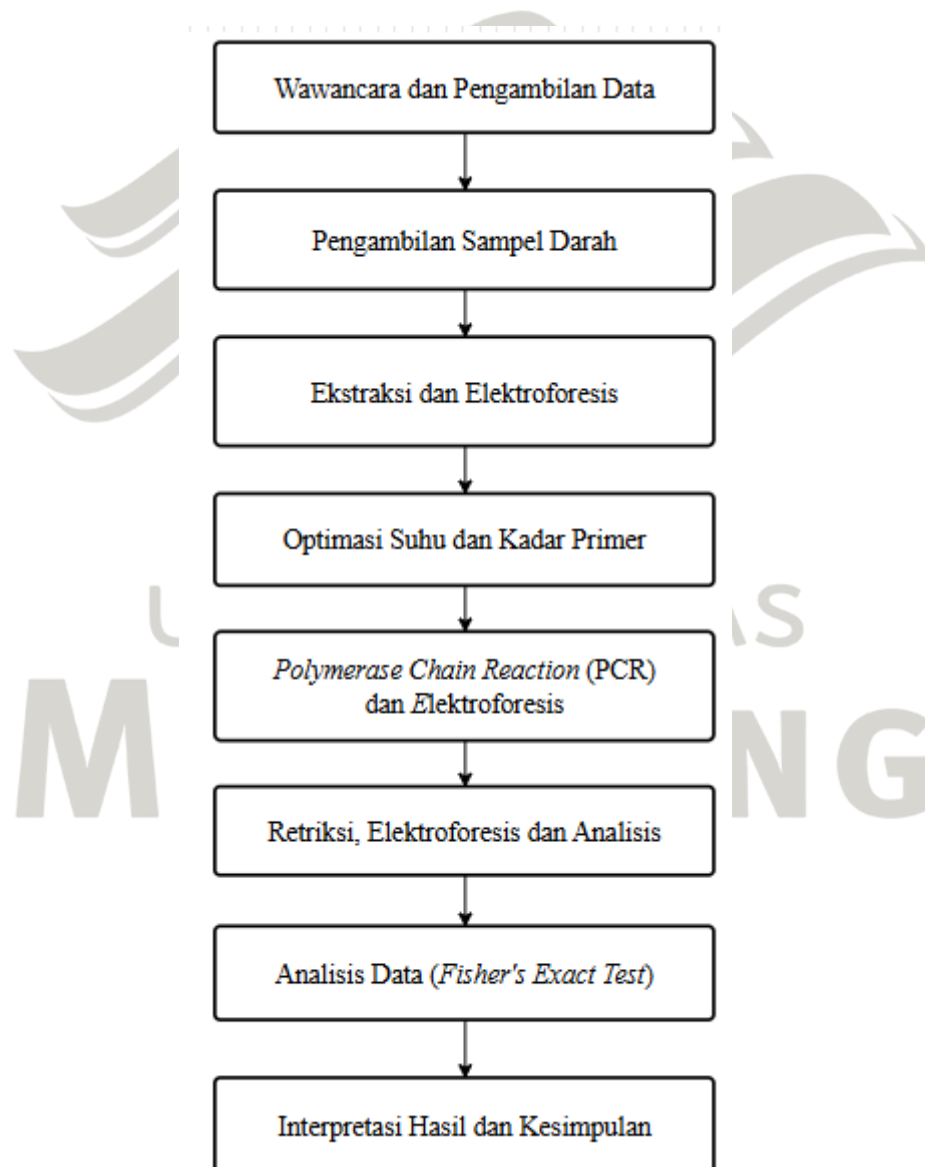
$H_1$ : Ada hubungan antara karakteristik responden dengan variasi mutasi *GHSR* C611A.

c. Jika  $p\text{-value} < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak, menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara karakteristik responden dengan variasi mutasi *GHSR* C611A.

### 3.8 Etika Penelitian

Penelitian ini akan mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang untuk memastikan bahwa seluruh prosedur yang dilakukan memenuhi standar etika penelitian.

### 3.9 Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian



## **Bab IV**

### **Hasil dan Pembahasan**

#### **4.1 Pengumpulan Data**

Penjaringan data dalam penelitian ini dilakukan secara sistematis untuk memperoleh sampel yang sesuai dengan tujuan studi, yaitu menganalisis hubungan antara polimorfisme gen *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus pada individu dengan berat badan berlebih. Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Lavalette, Malang, dengan populasi target berupa pasien rawat jalan yang memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) lebih dari 25 kg/m<sup>2</sup>. Penjaringan dimulai dengan pemilihan subjek berdasarkan kriteria inklusi, yaitu berusia lebih dari 18 tahun, memiliki IMT > 25 kg/m<sup>2</sup>, bersedia mengikuti seluruh rangkaian penelitian, memiliki catatan medis yang lengkap, dan telah menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*). Subjek yang sedang hamil atau menyusui, mengundurkan diri selama penelitian, atau memiliki data yang tidak lengkap dikeluarkan berdasarkan kriteria eksklusi.

Setelah subjek memenuhi kriteria, dilakukan wawancara terstruktur untuk mengumpulkan data karakteristik seperti riwayat penyakit, riwayat diabetes melitus keluarga, kebiasaan tidur, dan kadar gula darah acak. Selanjutnya, dilakukan pengambilan sampel darah secara intravena oleh tenaga medis, yang kemudian dianalisis di Laboratorium Bioteknologi Universitas Ma Chung. Analisis meliputi ekstraksi DNA, amplifikasi menggunakan metode PCR, dan identifikasi mutasi gen *GHSR* C611A melalui teknik PCR-RFLP dengan enzim restriksi Bp11. Setelah proses pengumpulan data selesai, dilakukan ekstraksi DNA terhadap seluruh sampel darah yang telah dihimpun. Dari total 125 sampel, hanya 108 sampel yang berhasil diekstraksi dan dianalisis lebih lanjut. Sebanyak 17 sampel lainnya tidak dapat melalui proses ekstraksi karena mengalami kendala, yaitu sampel tidak dapat mencair dari tabung EDTA. Kondisi ini diduga disebabkan oleh proses pembekuan atau koagulasi darah yang terjadi selama penyimpanan, sehingga sampel menjadi padat dan tidak dapat diambil menggunakan pipet untuk tahapan lisis dan pemurnian DNA. Akibatnya, DNA tidak dapat diisolasi dari sampel tersebut dan tidak dapat dilanjutkan ke tahap analisis PCR-RFLP. Seluruh data yang berhasil dikumpulkan kemudian dianalisis secara statistik untuk mengetahui hubungan

antara polimorfisme genetik dengan diabetes melitus serta keterkaitannya dengan karakteristik subjek penelitian.

## **4.2 Hasil Penelitian**

### **4.2.1 Berapa Jumlah Sampel Yang Mengalami Variasi Mutasi Gen *GHSR* C611A Pada Kelompok Berat Badan Berlebih**

Mutasi genetik pada jalur ghrelin-GHSR telah diketahui berperan dalam regulasi metabolisme energi, nafsu makan, dan sekresi insulin. Salah satu varian penting adalah polimorfisme C611A pada gen *GHSR*, yang berpotensi memengaruhi fungsi reseptor dan berdampak pada risiko metabolik seperti berat badan berlebih dan diabetes melitus. Oleh karena itu, identifikasi jumlah sampel yang mengalami variasi mutasi ini di antara individu dengan berat badan berlebih menjadi penting untuk memahami sejauh mana varian genetik tersebut tersebar dalam populasi dan potensinya sebagai faktor risiko penyakit metabolik.

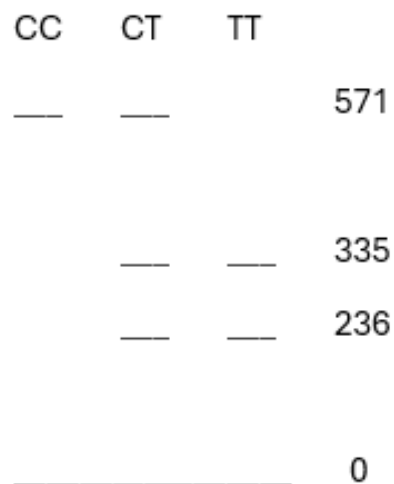
Dalam penelitian ini, tidak ditemukan adanya mutasi pada gen *GHSR* C611A pada kelompok subjek dengan berat badan berlebih. Hasil restriksi dan elektroforesis menunjukkan pola pita tunggal berukuran 571 bp pada seluruh sampel yang dianalisis.

### **4.2.2 Hubungan Antara Polimorfisme Gen *GHSR* C611A Dengan Prevalensi Diabetes Melitus Pada Kelompok Berat Badan Berlebih**

Polimorfisme genetik *GHSR* C611A diduga memiliki kontribusi terhadap kerentanan seseorang mengalami diabetes melitus, khususnya pada individu dengan berat badan berlebih yang memiliki kecenderungan resistensi insulin. Jalur ghrelin-GHSR berperan dalam pengaturan metabolisme glukosa, sehingga mutasi pada gen tersebut dapat memengaruhi keseimbangan glukosa darah dan fungsi insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi apakah terdapat hubungan yang signifikan antara keberadaan polimorfisme *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih.

Berdasarkan hasil penelitian, tidak ditemukan adanya mutasi pada gen *GHSR* C611A pada kelompok subjek dengan berat badan berlebih. Seluruh sampel menunjukkan pola pita yang konsisten dengan genotipe normal, sehingga tidak

memungkinkan dilakukan analisis hubungan antara polimorfisme gen tersebut dengan prevalensi diabetes melitus dalam kelompok ini.



Gambar 4. 1 Distribusi Genotipe CC, CT, dan TT pada Sampel Penelitian

Gambar hasil elektroforesis merupakan metode visual yang digunakan untuk membaca dan menganalisis genotipe berdasarkan pola pita DNA. Dalam penelitian ini, seluruh sampel menunjukkan satu pita berukuran 571 bp, yang menandakan genotipe normal (CC) tanpa adanya mutasi pada gen *GHSR* C611A. Tidak ditemukannya pita lain yang menunjukkan bahwa tidak ada variasi genetik, sehingga hasil ini membantu memastikan bahwa semua responden memiliki genotipe yang sama dan analisis hubungan genetik tidak dapat dilanjutkan.

#### 4.2.3 Hubungan Antara Karakteristik Responden Dengan Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit multifaktorial yang dipengaruhi oleh berbagai faktor karakteristik individu, seperti usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, kebiasaan tidur, dan status berat badan. Karakteristik ini berperan dalam memodulasi risiko metabolik melalui mekanisme hormonal, inflamasi, dan gaya hidup. Oleh karena itu, analisis hubungan antara karakteristik responden dengan kejadian diabetes melitus diperlukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor risiko yang dominan dalam populasi berat badan berlebih, sekaligus sebagai bahan

pertimbangan dalam upaya pencegahan dan penatalaksanaan yang lebih tepat sasaran.

Tabel 4. 1 Karakteristik Responden Dengan Diabetes Melitus

Karakteristik Responden	Status DM		N=108 (%)	<i>p-value</i>	OR (95% CI)
	DM (n=23) (%)	Non-Dm (n=85) (%)			
Usia					
25-50	5 (4.6)	71 (65.7)	76 (60.8)	0.000 <sup>a</sup>	0.056 (0.014
51-75	18 (16.7)	14 (13)	32 (25.6)		−0.191)
Jenis Kelamin					
Laki-laki	6 (5.6)	29 (26.9)	35 (28)	0.617 <sup>b</sup>	0.683 (0.198
Perempuan	17 (15.7)	56 (51.9)	73 (58.4)		−2.072)
Indeks Massa Tubuh					
25,0 - 27,0	8 (7.4)	22 (20.4)	30 (24)	0.436 <sup>a</sup>	1.520 (0.487 - 4.477)
>27,0	15 (13.9)	63 (58.3)	78 (62.4)		
GDA					
<200mg/dL	5 (4.6)	1 (0.9)	6 (4.8)	0.002 <sup>a</sup>	22.383 (2.313 -
≥200mg/dL	18 (16.7)	84 (77.8)	102 (81.6)		1108.42)

\* Fisher Test;  $p > 0.05$  = not significantly correlated. CI, confidence interval; OR, odds ratio; a = Chi-Square; b = Fisher Exact Test.

Tabel 4. 2 Karakteristik Responden Dengan Diabetes Melitus (Lanjutan)

Karakteristik Responden	Status DM		N=108	p-value	OR (95% CI)
	DM (n=23)	Non-Dm (n=85)			
Kebiasaan Tidur					
<6 jam atau gelisah	3 (2.8)	26 (24.1)	29 (23.2)	0.115 <sup>a</sup>	0.343 (0.060 - 1.312)
6-8 jam	20 (18.5)	59 (54.6)	79 (63.2)		
Pekerjaan					
Bekerja	9 (8.3)	73 (67.6)	82 (65.6)	0.000 <sup>a</sup>	0.108 (0.032 - 0.335)
Tidak Bekerja	14 (13.0)	12 (11.1)	26 (20.8)		
Status Perkawinan					
Menikah	17 (15.7)	75 (69.4)	92 (73.6)	0.103 <sup>a</sup>	0.381 (0.107 - 1.460)
Tidak Menikah	6 (5.6)	10 (9.3)	16 (12.8)		
Riwayat DM					
Ada	11 (10.2)	31 (28.7)	42 (33.6)	0.347 <sup>b</sup>	1.589 (0.562 - 4.474)
Tidak Ada	12 (11.1)	54 (50.0)	66 (52.8)		
Penyakit Penyerta					
Ada	23 (21.3)	35 (32.4)	58 (46.4)	0.000 <sup>a</sup>	NA
Tidak Ada	0 (0.0)	50 (46.3)	50 (40.0)		

\* Fisher Test;  $p > 0.05$  = not significantly correlated. CI, confidence interval; OR, odds ratio; NA, Not Available; a = Chi-Square; b = Fisher Exact Test.

Hasil pengamatan terhadap beberapa variabel berikut memberikan gambaran mengenai faktor-faktor yang mungkin mempengaruhi kejadian diabetes melitus di populasi tersebut. Analisis terhadap usia menunjukkan adanya hubungan yang signifikan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0.000$ ). Responden berusia 51-75 tahun memiliki proporsi penderita diabetes melitus yang lebih tinggi dibandingkan kelompok usia 25-50 tahun. Odd Ratio (OR) sebesar 0.056 (95% CI: 0.014–0.191) menunjukkan bahwa risiko diabetes melitus meningkat seiring bertambahnya usia. Temuan ini mengindikasikan bahwa usia lanjut merupakan salah satu faktor risiko penting terhadap kejadian diabetes melitus pada individu dengan berat badan berlebih.

Selanjutnya, hasil analisis terhadap jenis kelamin menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0.617$ ). Walaupun secara deskriptif jumlah penderita diabetes melitus lebih banyak ditemukan pada responden perempuan dibandingkan laki-laki, nilai OR sebesar 0.683 (95% CI: 0.198–2.072) menunjukkan bahwa perbedaan ini tidak bermakna secara statistik dalam penelitian ini.

Pada variabel indeks massa tubuh (IMT), hasil analisis tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0.436$ ). Meskipun responden dengan IMT  $>27,0$  tampak lebih banyak menderita diabetes melitus dibandingkan kelompok dengan IMT 25,0-27,0, nilai OR sebesar 1.520 (95% CI: 0.487–4.477) menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik dalam populasi penelitian ini.

Berbeda dengan IMT, kadar gula darah acak (GDA) menunjukkan hubungan yang sangat signifikan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0.002$ ). Responden dengan kadar GDA  $\geq 200$  mg/dL memiliki risiko jauh lebih tinggi untuk menderita diabetes melitus dibandingkan mereka yang memiliki GDA  $< 200$  mg/dL. Hal ini tercermin dari nilai OR sebesar 22.383 (95% CI: 2.313–1108.42), yang menandakan bahwa kadar GDA merupakan indikator kuat dalam mengidentifikasi individu dengan diabetes melitus.

Sementara itu, hubungan antara kebiasaan tidur dengan kejadian diabetes melitus tidak ditemukan signifikan secara statistik ( $p = 0.115$ ). Walaupun proporsi penderita diabetes lebih tinggi pada kelompok dengan kebiasaan tidur normal (6-8

jam) dibandingkan mereka yang tidur <6 jam atau sering gelisah, nilai OR sebesar 0.343 (95% CI: 0.060–1.312) menunjukkan bahwa perbedaan ini tidak bermakna secara statistik.

Variabel pekerjaan juga menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0.000$ ). Responden yang tidak bekerja memiliki risiko lebih tinggi menderita diabetes melitus dibandingkan mereka yang bekerja. Nilai OR sebesar 0.108 (95% CI: 0.032–0.335) menunjukkan bahwa memiliki pekerjaan cenderung memberikan efek protektif terhadap kejadian diabetes melitus di populasi ini.

Variabel status pernikahan tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0.103$ ). Dari total 125 responden, proporsi penderita diabetes lebih tinggi pada kelompok menikah (15,7%) dibandingkan kelompok tidak menikah (5,6%). Namun demikian, nilai  $p\text{-value} > 0,05$  menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Nilai OR sebesar 0,381 (95% CI: 0,107–1,460) mengindikasikan bahwa individu yang tidak menikah memiliki kecenderungan lebih rendah untuk mengalami diabetes, meskipun hasil ini belum cukup kuat untuk disimpulkan sebagai hubungan yang signifikan.

Variabel riwayat diabetes melitus dalam keluarga juga tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0.347$ ). Proporsi penderita diabetes melitus lebih tinggi pada responden yang memiliki riwayat DM (10,2%) dibandingkan yang tidak memiliki riwayat DM (11,1%), namun perbedaannya tidak signifikan. Nilai OR sebesar 1,589 (95% CI: 0,562–4,474) menunjukkan bahwa meskipun terdapat kecenderungan peningkatan risiko pada kelompok dengan riwayat DM, hasil ini tidak bermakna secara statistik.

Variabel penyakit penyerta menunjukkan hubungan yang sangat signifikan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0.000$ ). Semua penderita diabetes tercatat memiliki penyakit penyerta (21,3%), sedangkan tidak ditemukan satupun kasus diabetes pada responden tanpa penyakit penyerta. Hal ini mengindikasikan bahwa keberadaan penyakit penyerta berkorelasi kuat dengan kejadian diabetes melitus, meskipun nilai OR tidak tersedia karena ketidakseimbangan data (sel



kosong). Meskipun demikian, kekuatan hubungan ini sangat tinggi dan secara statistik signifikan.

### 4.3 Pembahasan

Penelitian yang dilakukan pada periode Oktober–November 2024 terhadap 125 responden menunjukkan bahwa seluruh partisipan berada dalam kondisi kelebihan berat badan, dengan rincian 97 responden (77,6%) tergolong obesitas (berat badan tingkat berat) dan 28 responden (22,4%) termasuk dalam kategori *overweight* (berat badan tingkat ringan). Dari keseluruhan responden, sebanyak 34 orang (27,2%) telah terdiagnosis menderita diabetes melitus, sedangkan 91 orang (72,8%) tidak memiliki riwayat atau diagnosis diabetes. Temuan ini mengindikasikan bahwa meskipun seluruh responden memiliki faktor risiko berupa kelebihan berat badan, mayoritas dari mereka belum mengalami diabetes melitus. Hal ini menjadi dasar penting dalam meninjau hubungan antara karakteristik individu dengan potensi risiko metabolik yang lebih lanjut.

Dari total responden tersebut, sebanyak 108 sampel darah berhasil diekstraksi dan digunakan untuk proses analisis genetik. Tahapan awal dimulai dengan amplifikasi DNA menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Proses PCR berjalan dengan baik tanpa hambatan teknis yang berarti. Seluruh sampel menunjukkan pita DNA yang jelas dan spesifik pada hasil elektroforesis, sesuai dengan ukuran target yang diharapkan. Hal ini menunjukkan bahwa kualitas DNA hasil ekstraksi cukup baik untuk dilakukan amplifikasi, serta bahwa protokol PCR yang digunakan telah berhasil mengamplifikasi fragmen gen *GHSR* C611A secara konsisten di semua sampel. Keberhasilan ini menjadi dasar penting untuk melanjutkan tahapan analisis genetik selanjutnya, yaitu restriksi dan visualisasi mutasi guna mengidentifikasi adanya variasi genetik dalam populasi tersebut.

Setelah proses amplifikasi DNA selesai dan menghasilkan fragmen yang jelas serta spesifik, penelitian dilanjutkan ke tahap restriksi untuk mendeteksi adanya mutasi pada gen *GHSR* C611A. DNA hasil PCR dipotong menggunakan enzim restriksi *BpII* yang seharusnya mengenali dan memotong fragmen DNA pada situs tertentu jika tidak terdapat mutasi. Namun, hasil yang diperoleh menunjukkan

bahwa seluruh sampel menampilkan pola pita tunggal berukuran 571 bp (gambar 4.1). Secara teori, ini mengindikasikan genotipe TT atau *homozygot mutan*—yakni kondisi di mana kedua salinan gen telah mengalami mutasi dan tidak dapat dipotong oleh enzim. Menariknya, dalam interpretasi hasil, justru disimpulkan bahwa tidak ada mutasi yang terdeteksi pada semua sampel. Ini menimbulkan pertanyaan dan membuka kemungkinan bahwa hasil tersebut bisa merupakan *false Negatif*—yakni hasil yang tampaknya menunjukkan adanya mutasi, padahal sebenarnya tidak ada.

Fenomena *false negatif* dalam analisis PCR-RFLP dapat terjadi akibat beberapa faktor teknis, salah satunya adalah *allelic dropout*, yaitu kondisi di mana salah satu alel gagal teramplifikasi selama proses PCR. Hal ini biasanya disebabkan oleh adanya variasi nukleotida pada lokasi pengikatan primer, sehingga primer tidak menempel dengan sempurna dan hanya satu alel yang teramplifikasi. Akibatnya, genotipe heterozigot dapat keliru terbaca sebagai homozigot karena hanya satu pita yang muncul pada elektroforesis. Dalam penelitian ini, metode PCR yang digunakan telah divalidasi dengan baik, termasuk primer dan enzim restriksi yang digunakan. Primer yang dirancang menargetkan ekson 1\_2 dari gen GHSR dan menghasilkan produk PCR sepanjang 571 bp, seperti dilaporkan dalam studi H. J. Wang *et al.* (2004a). Primer forward (5'-CAGTGAGAGCTGCACCTACG-3') dan reverse (5'-GAGAGACAGAGGCCAGAGA-3') masing-masing memiliki panjang 20 pasangan basa dengan temperatur aneling yang sama, yaitu 64°C. Kesamaan  $T_m$  ini sangat penting untuk efisiensi amplifikasi dan meminimalkan risiko amplifikasi tidak seimbang antar alel. Kandungan GC pada primer forward sebesar 60% dan primer reverse 80%, yang meskipun tinggi tetap dapat ditoleransi dengan optimasi kondisi PCR.

Selain itu, pemotongan produk PCR dalam penelitian ini dilakukan menggunakan enzim restriksi tipe IIS seperti BpII, yang memiliki mekanisme pemotongan khas. Enzim tipe IIS seperti BpII tidak memotong tepat di dalam sekuens pengenalannya, melainkan memotong di luar situs pengenalan, setelah sejumlah basa tertentu. Berdasarkan karakteristiknya, enzim ini mengenali sekuens spesifik seperti GAG(N)<sub>5</sub>CTC, namun pemotongan terjadi di luar situs tersebut, yakni pada posisi 8 nukleotida dari ujung 5' dan 13 nukleotida dari ujung 3'. Pola pemotongan ini menghasilkan fragmen DNA dengan panjang spesifik hanya jika

mutasi menciptakan situs pengenalan tersebut. Dengan kata lain, hanya alel mutan (C611A) yang menciptakan situs pengenalan BpII, sehingga memungkinkan pemotongan dan menghasilkan dua fragmen berukuran 335 bp dan 236 bp. Sementara itu, alel normal (C) tidak memiliki situs pengenalan BpII, sehingga tetap menghasilkan satu fragmen utuh sepanjang 571 bp.

Namun demikian, dalam penelitian ini, desain primer telah divalidasi dan digunakan dengan tepat. Produk PCR yang dihasilkan memiliki panjang 571 bp, dan pemotongan oleh enzim BpII dilakukan secara spesifik terhadap varian 611A. Oleh karena itu, apabila tidak ditemukan pita hasil potongan, besar kemungkinan hal tersebut bukan disebabkan oleh kesalahan enzim, melainkan karena tidak adanya mutasi (*wildtype*), atau dalam kasus yang jarang, karena kegagalan amplifikasi salah satu alel. Dengan demikian, hasil yang diperoleh dalam penelitian ini kemungkinan besar mencerminkan kondisi genetik sebenarnya, dan bukan kesalahan prosedural.

Studi oleh Askree *et al.* (2011) *allelic dropout* dapat disebabkan oleh keberadaan varian nukleotida tunggal (*single nucleotide polymorphism*, SNP) pada lokasi pengikatan primer. Ketika terjadi *mismatch* pada situs tersebut, primer tidak akan menempel dengan sempurna, sehingga amplifikasi alel tertentu gagal. Pada studi penelitian sebelumnya terhadap pasien dengan diagnosis Prader-Willi syndrome, ditemukan bahwa perubahan satu nukleotida di situs primer menyebabkan kegagalan amplifikasi pada alel paternal, menghasilkan hasil positif palsu terhadap penyakit tersebut. Sementara itu, McCall *et al.* (2014) menemukan bahwa dalam metode multiplex PCR berbasis NGS, *mispriming primer* dapat menghasilkan amplifikasi non-spesifik yang menyerupai mutasi, padahal sebenarnya tidak ada perubahan genetik pada lokasi tersebut. Lebih lanjut, Stevens *et al.* (2017) mengungkapkan bahwa selain SNP, struktur sekunder DNA seperti *G-quadruplex* (G4) dan tingkat metilasi yang tinggi pada DNA juga dapat menyebabkan *allelic dropout*. Struktur G4 yang terbentuk pada daerah kaya guanin bisa menghalangi kerja enzim Taq polimerase selama PCR, terlebih jika wilayah tersebut juga mengalami metilasi. Dalam penelitian mereka, fenomena ini ditemukan secara konsisten pada sejumlah gen imprinting seperti *MEST* dan

*PLAGL1*, menunjukkan bahwa ADO bersifat sistemik di wilayah genom tertentu dan dapat menyebabkan kesalahan genotipe yang serius.

Sementara itu, Wang *et al.* (2012) menekankan bahwa *allelic dropout* juga sering terjadi dalam analisis mikrosatelit, terutama pada sampel dengan kualitas DNA yang rendah. Mereka menunjukkan bahwa dropout bisa disebabkan oleh dua faktor utama: faktor spesifik individu (misalnya degradasi DNA atau konsentrasi rendah) dan faktor spesifik lokus (misalnya efisiensi pengikatan primer atau struktur DNA yang mengganggu). Dalam konteks ini, *allelic dropout* dapat menyebabkan estimasi yang bias dalam parameter genetik, seperti penurunan nilai heterozigositas yang teramati dan peningkatan nilai *inbreeding* secara keliru, yang pada akhirnya bisa menimbulkan hasil *false positive* jika tidak diperbaiki melalui pendekatan statistik atau replikasi eksperimen. Selain karena *allelic dropout*, tidak ditemukannya mutasi juga dapat disebabkan oleh rendahnya prevalensi mutasi gen *GHSR* C611A dalam populasi, sebagaimana ditunjukkan dalam studi Wang *et al.* (2004a), yang hanya menemukan mutasi C611A pada satu individu obesitas dari total 93 sampel. Hal ini juga menunjukkan adanya kemungkinan perbedaan ras atau etnis, mengingat penelitian tersebut dilakukan pada populasi anak-anak Jerman, sementara prevalensi mutasi dapat berbeda pada populasi lain.

Berdasarkan hasil restriksi dan elektroforesis, seluruh sampel dalam kelompok berat badan berlebih menunjukkan pola pita tunggal berukuran 571 bp. Pola ini, secara teoritis, identik dengan genotipe TT (*homozygot mutan*) yang mengindikasikan tidak adanya pemotongan oleh enzim restriksi *BpII*. Namun, setelah dilakukan analisis lebih lanjut dengan mempertimbangkan kendala teknis seperti kemungkinan *allelic dropout* dan efisiensi enzim yang mungkin tidak optimal, hasil tersebut lebih tepat diinterpretasikan sebagai tidak menunjukkan mutasi yang sebenarnya. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa tidak ada variasi mutasi gen *GHSR* C611A yang terdeteksi pada kelompok berat badan berlebih dalam penelitian ini.

Karena seluruh sampel menunjukkan pola genetik yang seragam, maka tidak memungkinkan dilakukan analisis hubungan antara polimorfisme gen *GHSR* C611A dengan prevalensi diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih. Tidak ditemukannya variasi genetik mengindikasikan bahwa gen ini kemungkinan

tidak berperan secara langsung dalam perbedaan status diabetes pada subjek yang diteliti, setidaknya dalam populasi dan metode yang digunakan. Dengan demikian, berdasarkan hasil yang tersedia, tidak ditemukan bukti adanya keterkaitan antara polimorfisme *GHSR* C611A dan prevalensi diabetes melitus dalam kelompok berat badan berlebih.

Analisis dilanjutkan untuk mengevaluasi hubungan antara karakteristik responden dengan status diabetes melitus. Variabel yang dianalisis meliputi usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), gula darah acak (GDA), kebiasaan tidur, pekerjaan, status perkawinan, riwayat diabetes melitus, dan penyakit penyerta. Dari hasil analisis, diketahui bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar GDA, dan riwayat diabetes melitus dengan status diabetes pada responden. Sementara itu, variabel lain seperti usia, jenis kelamin, IMT, kebiasaan tidur, pekerjaan, dan status perkawinan tidak menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa faktor klinis seperti kadar gula darah dan penggunaan obat, serta faktor hereditas, lebih berperan dalam menentukan status diabetes pada kelompok berat badan berlebih dibandingkan faktor demografis atau gaya hidup lainnya.

Mayoritas responden berada pada kelompok usia 25–50 tahun (66,4%) dan berjenis kelamin perempuan (65,6%). Berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), sebagian besar responden memiliki IMT 25,0–27,0 (61,6%), namun proporsi DM lebih banyak ditemukan pada kelompok dengan IMT >27,0. Sebagian besar responden memiliki kadar gula darah acak (GDA) <200 mg/dL (92,8%), tidur malam cukup (6–8 jam) sebanyak 72,8%. Dari sisi pekerjaan, responden yang bekerja mendominasi (75,2%), namun penderita DM lebih banyak ditemukan pada kelompok tidak bekerja. Status pernikahan didominasi oleh responden yang menikah (84,3%), yang ternyata memiliki kaitan signifikan dengan kejadian DM. Riwayat keluarga dengan DM juga ditemukan pada sebagian besar penderita DM (26,4%), yang menunjukkan faktor keturunan sebagai faktor risiko kuat dalam kejadian diabetes melitus.

Hasil analisis menunjukkan bahwa usia merupakan faktor yang berhubungan signifikan dengan kejadian diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih. Proporsi penderita diabetes tertinggi ditemukan pada kelompok

usia 51–75 tahun, yaitu sebesar 20,8%, sedangkan pada kelompok usia 25–50 tahun hanya sebesar 6,4%. Sebaliknya, kelompok non-diabetes didominasi oleh responden berusia 25–50 tahun (60,0%). Uji statistik menunjukkan ( $p=0.000$ ), yang menandakan hubungan yang sangat bermakna antara usia dan status diabetes. Nilai OR sebesar 0,066 (CI 95%: 0,025–0,171) mengindikasikan bahwa responden usia 25–50 tahun memiliki risiko jauh lebih rendah untuk mengalami diabetes dibandingkan kelompok usia 51–75 tahun. Temuan ini sejalan dengan penelitian Frimantama` *et al.*, (2024) yang melaporkan bahwa risiko diabetes meningkat pada individu dengan usia di atas 45 tahun. Peningkatan risiko ini diduga berkaitan dengan penurunan fungsi metabolik tubuh yang terjadi secara fisiologis seiring bertambahnya usia, termasuk peningkatan resistensi insulin serta gangguan keseimbangan hormon metabolik. Penelitian lain oleh (Listia *et al.*, 2024) juga mengungkapkan bahwa kelompok usia dewasa akhir hingga lanjut usia lebih berisiko mengalami diabetes melitus tipe 2, terutama karena penurunan aktivitas fisik dan perubahan pola hidup yang kurang sehat.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan status diabetes melitus ( $p = 0,617$ ). Nilai OR sebesar 2,037 (CI 95%: 0,198–2,072) mengindikasikan adanya kecenderungan perbedaan risiko antara jenis kelamin, namun hubungan tersebut tidak signifikan secara statistik karena interval kepercayaan mencakup nilai 1 dan p-value berada jauh di atas ambang batas signifikansi. Hal ini menunjukkan bahwa dalam penelitian ini, jenis kelamin bukan merupakan faktor yang secara bermakna memengaruhi kejadian diabetes melitus. Temuan ini diperkuat oleh beberapa studi lain. Penelitian oleh Susilawati & Rahmawati (2021) menemukan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dan kejadian diabetes tipe 2, dengan nilai ( $p = 0,519$ ) dan OR = 1,222 (CI 95%: 0,736–2,029), yang mendukung hasil penelitian ini. Hal serupa juga ditemukan dalam studi Hafizi *et al.* (2024) yang melaporkan bahwa jenis kelamin tidak berhubungan signifikan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0.336$ ) di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Husada. Selain itu, penelitian oleh Rahayu (2020) juga menyatakan bahwa jenis kelamin tidak memiliki hubungan signifikan dengan kadar gula darah puasa pada pasien DM tipe



2 ( $p = 0,331$ ), meskipun mereka menemukan bahwa sebagian besar pasien yang diteliti adalah perempuan.

Meskipun demikian, penting untuk dipahami bahwa secara teoritis, jenis kelamin tetap memiliki peran dalam patofisiologi diabetes tipe 2, meskipun tidak selalu tampak signifikan secara statistik dalam setiap populasi. Penelitian dari Kautzky-Willer *et al.* (2016) memperkuat bahwa perbedaan biologis dan jenis kelamin memang memengaruhi risiko dan manifestasi diabetes melitus tipe 2, namun pengaruhnya sangat kompleks dan tidak selalu signifikan dalam setiap populasi. Misalnya, laki-laki cenderung didiagnosis pada usia lebih muda dan dengan indeks massa tubuh (IMT) yang lebih rendah, sementara perempuan sering kali memiliki beban risiko yang lebih tinggi saat diagnosis, terutama terkait obesitas, hipertensi, dislipidemia, dan stres psikososial. Selain itu, perbedaan hormon seks seperti estrogen dan testosteron memainkan peran penting dalam metabolisme glukosa, distribusi lemak tubuh, serta sensitivitas dan sekresi insulin. Estrogen, misalnya, memberikan perlindungan terhadap resistensi insulin dan disfungsi sel beta pada perempuan pramenopause, sedangkan kelebihan androgen pada perempuan (misalnya pada PCOS) justru meningkatkan risiko diabetes. Namun demikian, perbedaan biologis ini dapat saling menutupi atau berubah seiring bertambahnya usia, terutama pasca-menopause, atau tergantung kondisi metabolik lainnya, sehingga risiko diabetes antara laki-laki dan perempuan bisa menjadi setara dalam kondisi tertentu (Kautzky-Willer *et al.*, 2023).

Berdasarkan hasil penelitian, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dan kejadian diabetes melitus ( $p = 0,436$ ). Meskipun demikian, proporsi kejadian diabetes lebih tinggi pada kelompok dengan IMT  $>27,0$  yaitu sebesar 18,4%, dibandingkan dengan kelompok IMT 25,0–27,0 yang hanya sebesar 8,8%. Nilai *OR* sebesar 1,520 (CI 95%: 0,487–4,477) menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan risiko diabetes melitus pada kelompok obesitas, namun belum mencapai signifikansi secara statistik. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun obesitas sering dihubungkan dengan peningkatan risiko diabetes melitus, dalam populasi ini faktor IMT saja belum cukup kuat untuk menjelaskan perbedaan status diabetes secara signifikan, sehingga kemungkinan adanya kontribusi faktor lain seperti genetik, aktivitas fisik, atau kebiasaan makan



perlu ditelusuri lebih lanjut. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan sejumlah penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara obesitas dan kejadian diabetes melitus. Lebih lanjut, Bai *et al* (2022) dalam jurnal *BMC Geriatrics* menyebutkan bahwa obesitas, khususnya obesitas abdominal, meningkatkan risiko resistensi insulin dan mengganggu homeostasis glukosa. Penelitian ini menekankan bahwa lemak visceral menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, yang menghambat sinyal insulin dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Temuan ini juga menguatkan dugaan bahwa IMT tinggi bukan hanya terkait dengan akumulasi energi, tetapi juga dengan disregulasi hormonal dan inflamasi kronis.

Namun demikian, tidak semua penelitian menemukan hubungan yang bermakna antara obesitas dan kejadian diabetes melitus. Penelitian oleh Negara (2024) di RSUD Banjarmasin menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara obesitas dan kejadian diabetes melitus ( $p = 0,185$ ). Meskipun proporsi DM lebih tinggi pada responden obesitas (36,8%) dibandingkan yang tidak obesitas (19,4%), perbedaan ini tidak cukup kuat untuk dinyatakan signifikan secara statistik. Hal serupa juga ditemukan dalam penelitian oleh Silveira *et al* (2020) yang dipublikasikan dalam *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Penelitian ini melibatkan 150 individu dengan obesitas kelas II dan III, dan hasilnya menunjukkan tidak terdapat korelasi signifikan antara BMI dan parameter glikemik seperti kadar glukosa darah puasa, HbA1c, HOMA-IR, dan kadar insulin. Temuan ini menegaskan bahwa peningkatan BMI tidak selalu berkaitan langsung dengan gangguan regulasi glukosa darah pada populasi dengan obesitas berat. Menariknya, Blüher (2020) memperkenalkan konsep *Metabolically Healthy Obesity* (MHO), yaitu suatu kondisi di mana sebagian individu dengan obesitas tidak menunjukkan kelainan metabolik yang signifikan, seperti resistensi insulin, hipertensi, atau dislipidemia. Individu dengan MHO memiliki distribusi lemak yang lebih menguntungkan (misalnya lebih banyak lemak subkutan daripada visceral), sensitivitas insulin yang terjaga, serta tingkat kebugaran jantung yang lebih baik. Meski demikian, MHO dianggap sebagai fenotipe yang bersifat sementara, karena seiring waktu banyak individu dalam kategori ini dapat berkembang menjadi obesitas yang tidak sehat secara metabolik.

Oleh karena itu, konsep MHO menjelaskan bahwa tidak semua orang dengan obesitas otomatis memiliki risiko tinggi terhadap diabetes melitus, dan ini dapat menjadi salah satu alasan mengapa hubungan antara obesitas dan diabetes tidak selalu signifikan secara statistik dalam beberapa studi.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar gula darah acak (GDA) dan status diabetes melitus, ( $p = 0,002$ ). Dari total responden, proporsi penderita diabetes melitus dengan kadar GDA  $\geq 200$  mg/dL adalah 16,7%, jauh lebih tinggi dibandingkan mereka yang memiliki kadar GDA  $< 200$  mg/dL, yang hanya sebesar 4,6%. Sebaliknya, pada kelompok non-diabetes, sebagian besar (77,8%) memiliki kadar GDA  $\geq 200$  mg/dL. Nilai OR yang tercatat sebesar 22,383 (CI 95%: 2,313 – 1108,42) mengindikasikan bahwa individu dengan kadar GDA  $\geq 200$  mg/dL memiliki kemungkinan sekitar 22 kali lebih besar untuk mengalami diabetes melitus dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar GDA  $< 200$  mg/dL. Meskipun rentang *confidence interval* (CI) cukup lebar, nilai batas bawah (2,313) masih menunjukkan peningkatan risiko yang signifikan secara statistik. Hal ini menguatkan bahwa kadar gula darah acak yang tinggi merupakan indikator klinis yang kuat untuk mendeteksi atau memprediksi adanya diabetes melitus.

Berdasarkan penelitian oleh Yim *et al.*, (2018) dalam *Frontiers in Endocrinology*, kadar glukosa darah (baik puasa maupun acak) yang meningkat menunjukkan hubungan yang erat dengan kadar hormon-hormon inflamasi dan penanda resistensi insulin. Studi tersebut menunjukkan bahwa kadar glukosa acak yang tinggi sejalan dengan peningkatan konsentrasi biomarker seperti netrin-1 yang berperan dalam proses inflamasi dan gangguan metabolik pada diabetes. Selanjutnya, studi oleh Shita & Muluneh, (2021) yang dilakukan di Ethiopia mengonfirmasi bahwa kadar glukosa darah yang tinggi secara signifikan meningkatkan risiko komplikasi vaskular pada pasien diabetes tipe 2. Meskipun fokus utama studi ini adalah glukosa darah puasa, mereka mencatat bahwa pasien dengan kadar glukosa tinggi secara umum, termasuk GDA, memiliki progresi yang lebih cepat terhadap komplikasi seperti nefropati, retinopati, dan penyakit jantung koroner.

Dalam penelitian yang dilakukan di *Felege Hiwot Referral Hospital*, sekitar 23,3% pasien dengan diabetes tipe 2 mengalami komplikasi vaskular dalam waktu kurang dari dua tahun sejak diagnosis. Hal ini berkorelasi dengan kadar glukosa darah tinggi yang berulang, termasuk nilai GDA yang tidak terkendali. Selain itu, mereka yang memiliki GDA atau FBS (*Fasting Blood Sugar*) lebih dari 200 mg/dL memiliki *hazard ratio* (HR) sebesar 1,45, yang menunjukkan peningkatan risiko komplikasi sebesar 45% dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar glukosa yang lebih rendah (Shita & Muluneh, 2021). Peningkatan GDA mencerminkan kegagalan tubuh dalam mengatur glukosa melalui sekresi insulin yang cukup atau melalui sensitivitas insulin di jaringan perifer. Ini menunjukkan adanya gangguan baik di tingkat pankreas (penurunan fungsi sel beta) maupun di tingkat sel target (resistensi insulin), dua kondisi yang menjadi ciri khas dari diabetes tipe 2. Inflamasi kronis tingkat rendah, yang umum terjadi pada individu dengan obesitas atau sindrom metabolik, juga berkontribusi terhadap peningkatan kadar glukosa darah acak. Ini didukung oleh temuan Yim *et al.* (2018) yang menunjukkan hubungan antara GDA tinggi dan penanda inflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$ , yang mengganggu jalur sinyal insulin.

Berdasarkan hasil uji statistik antara kebiasaan tidur dan diabetes melitus ( $p = 0.115$ ), yang mengindikasikan bahwa hubungan antara kualitas tidur dan kejadian diabetes belum signifikan secara statistik pada. Meskipun demikian, nilai *OR* sebesar 0,343 (CI 95%: 0.060 - 1.312) memberikan gambaran bahwa terdapat kecenderungan perbedaan risiko antara kelompok tidur buruk dan tidur cukup. Namun, karena rentang interval yang lebar dan mencakup nilai netral (1), maka interpretasi hasil ini harus dilakukan dengan hati-hati. Temuan ini membuka ruang bagi eksplorasi lebih lanjut mengenai peran kualitas tidur terhadap risiko diabetes melitus, terutama dengan melibatkan jumlah sampel yang lebih besar dan desain studi yang lebih terkontrol. Namun, hasil penelitian yang dilakukan Darraj (2023) dalam kajian sistematisnya menyatakan bahwa tidur yang kurang dari 6 jam per malam berhubungan dengan peningkatan kadar insulin puasa, glukosa darah, dan resistensi insulin. Meta-analisis oleh Liu *et al.* (2025) juga menegaskan adanya hubungan *U-shaped* antara durasi tidur dan risiko diabetes tipe 2, dengan risiko meningkat baik pada durasi tidur yang terlalu pendek maupun terlalu panjang.

Selain itu, penelitian oleh Setianingsih *et al.*, (2022) menemukan hubungan bermakna antara kualitas tidur dan kadar glukosa darah dengan ( $p = 0,006$ ), sedangkan Azizah *et al.*, (2022) dalam ulasan sistematisnya menyimpulkan bahwa buruknya kualitas tidur berkaitan erat dengan peningkatan kadar HbA1c.

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hubungan antara kebiasaan tidur dan kejadian diabetes melitus tidak selalu signifikan secara statistik. Studi oleh Wang *et al.*, (2020) yang dipublikasikan dalam jurnal *Diabetologia* menemukan bahwa meskipun terdapat peningkatan risiko mortalitas pada individu dengan diabetes tipe 2 yang memiliki durasi tidur sangat pendek ( $\leq 5$  jam) atau sangat panjang ( $\geq 10$  jam), interaksi antara durasi tidur dan keberadaan diabetes tidak signifikan ( $p$  for interaction = 0,08). Hasil serupa juga ditunjukkan dalam meta-analisis oleh Shan *et al.* (2015) dalam jurnal *Diabetes Care*, yang mengidentifikasi hubungan berbentuk U antara durasi tidur dan risiko diabetes tipe 2, namun dengan tingkat heterogenitas yang tinggi antar studi ( $I^2 = 63,5\%$ ), sehingga kesimpulan yang diperoleh tidak sepenuhnya konsisten dan generalisasi menjadi terbatas. Sebagai catatan tambahan, Rahmawati *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa intervensi *sleep hygiene* secara signifikan meningkatkan kualitas tidur penderita DM tipe 2 ( $p = 0,000$ ). Temuan ini menekankan bahwa meskipun ada indikasi peran tidur dalam patogenesis diabetes, hubungan tersebut tidak selalu dapat dibuktikan secara statistik dan kemungkinan dipengaruhi oleh faktor-faktor lain seperti pola makan, aktivitas fisik, atau predisposisi genetik.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pekerjaan dengan kejadian diabetes melitus ( $p = 0,000$ ), yang menandakan hubungan ini sangat signifikan secara statistik. Selain itu, diperoleh nilai OR sebesar 0,108 (CI 95%: 0,032–0,335), yang mengindikasikan bahwa individu yang memiliki pekerjaan justru memiliki kemungkinan yang jauh lebih rendah untuk mengalami diabetes dibandingkan dengan mereka yang tidak bekerja. Nilai OR yang kurang dari 1 ini mencerminkan bahwa keterlibatan dalam aktivitas ekonomi atau pekerjaan dapat menjadi faktor protektif terhadap kejadian diabetes, meskipun perlu ditinjau lebih lanjut faktor-faktor lain yang memengaruhi hubungan ini. Temuan ini sejalan dengan beberapa hasil penelitian sebelumnya, yang dilakukan oleh Arania *et al.* (2021) di Klinik Mardi Waluyo menunjukkan bahwa sebanyak

89,4% penderita diabetes tidak memiliki pekerjaan, dan hal ini menunjukkan hubungan yang bermakna antara pekerjaan dan kejadian diabetes ( $p = 0,002$ ). Hal ini mungkin disebabkan karena individu yang tidak bekerja cenderung memiliki aktivitas fisik yang lebih rendah, pola makan yang kurang teratur, serta gaya hidup sedentari yang berisiko terhadap gangguan metabolik. Selain itu, meta-analisis oleh Xie *et al.* (2024) menegaskan bahwa *shift work* dan pekerjaan malam juga dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2. Dalam meta-analisis tersebut, pekerja shift malam memiliki risiko 30% lebih tinggi mengalami diabetes dibandingkan dengan pekerja siang (HR = 1,30; 95% CI: 1,18–1,43), dan risikonya meningkat signifikan jika durasi kerja malam lebih dari 10 tahun Gan *et al.* (2015). Sementara itu, Wnuk *et al.* (2023) dalam ulasan sistematisnya menyebutkan bahwa intervensi berbasis tempat kerja, seperti peningkatan aktivitas fisik dan edukasi gaya hidup sehat, mampu menurunkan kadar gula darah, berat badan, dan risiko diabetes secara bermakna, terutama pada kelompok pekerja dengan risiko tinggi.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status pernikahan dengan kejadian diabetes melitus ( $p\text{-value} = 0,103$ ). Dari total 125 responden, kelompok menikah mencakup 73,6% ( $n = 92$ ) dengan 15,7% ( $n = 17$ ) di antaranya merupakan penderita diabetes, sementara kelompok tidak menikah berjumlah 12,8% ( $n = 16$ ), dengan 5,6% ( $n = 6$ ) menderita diabetes. Nilai *OR* sebesar 0,381 (CI 95%: 0,107–1,460) menunjukkan bahwa individu yang tidak menikah memiliki kecenderungan lebih rendah untuk mengalami diabetes dibandingkan yang menikah. Namun, karena interval kepercayaan mencakup angka 1 dan  $p\text{-value}$  berada di atas ambang batas signifikansi, maka hubungan ini tidak bermakna secara statistik. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian Damayanti *et al.* (2023) di RS “X” Kabupaten Tanah Bumbu, yang menyatakan bahwa status pernikahan tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan karakteristik kesehatan pasien diabetes, termasuk kualitas hidup mereka. Dalam penelitian tersebut, status menikah atau tidak tidak berpengaruh secara signifikan terhadap domain kepuasan maupun dampak yang dirasakan oleh pasien diabetes tipe 2. Hal ini memperkuat kesimpulan bahwa status pernikahan bukanlah faktor utama yang menentukan risiko atau kondisi klinis diabetes melitus,



dan perbedaan status tersebut tidak selalu mencerminkan perbedaan dalam kejadian penyakit.

Penelitian oleh Rahmanian *et al.* (2015) dalam *Global Journal of Health Science* pada populasi urban di Iran menunjukkan bahwa tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara status pernikahan dan pre-diabetes, baik pada laki-laki maupun perempuan. Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa variabel usia dan obesitas lebih berperan dalam peningkatan risiko pre-diabetes, sedangkan status menikah, tidak menikah, atau cerai/janda tidak berpengaruh secara statistik terhadap kadar gula darah puasa atau status pre-diabetes. Hal ini diperkuat oleh hasil dari *Baependi Heart Study* Oliveira *et al.* (2020) yang dilakukan di Brazil, di mana meskipun status pernikahan pada awalnya tampak berkaitan dengan kejadian diabetes tipe 2, analisis lanjutan menunjukkan bahwa hubungan tersebut lebih kuat dipengaruhi oleh perubahan indeks massa tubuh (IMT) selama masa tindak lanjut 5 tahun. Dalam studi ini, meskipun individu yang menikah menunjukkan peningkatan berat badan, mereka tidak menunjukkan peningkatan signifikan dalam risiko diabetes dibandingkan kelompok lain, setelah dikontrol dengan variabel konfunder seperti usia dan jenis kelamin. Artinya, status menikah bukanlah faktor independen yang menentukan terjadinya diabetes melitus tipe 2.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat keluarga diabetes melitus dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 ( $p = 0,347$ ). Nilai OR sebesar 1,589 (CI 95%: 0,562–4,474) menunjukkan bahwa individu dengan riwayat keluarga DM memiliki kemungkinan sekitar 1,6 kali lebih besar untuk mengalami diabetes dibandingkan yang tidak memiliki riwayat keluarga, namun karena rentang kepercayaan mencakup angka 1 dan nilai  $p > 0,05$ , maka hubungan ini tidak signifikan secara statistik. Temuan ini berbeda dengan hasil beberapa studi sebelumnya, misalnya Smith *et al.*, (2024) dalam *Chronic Diseases and Translational Medicine* menyebutkan bahwa individu yang memiliki dua atau lebih kerabat tingkat pertama (orang tua atau saudara kandung) dengan diabetes memiliki risiko 3,31 kali lebih tinggi terkena diabetes tipe 2 dibandingkan mereka tanpa riwayat keluarga ( $RR = 3.31$ ; CI 95%: 3.16–3.48). Selain itu, penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa risiko lebih tinggi dialami oleh laki-laki dibanding perempuan, dan bahwa obesitas berperan sebagai

mediator dalam hubungan antara riwayat keluarga dan kejadian diabetes. Sementara itu, meta-analisis oleh Moosazadeh *et al.* (2017) menyimpulkan bahwa riwayat keluarga diabetes merupakan faktor risiko penting untuk diabetes gestasional, dengan OR sebesar 3,46 (CI 95%: 2,80–4,27). Hal ini mendukung bahwa pengaruh genetik terhadap gangguan metabolik, termasuk diabetes, tidak terbatas pada tipe tertentu, melainkan bersifat lintas kondisi. Lebih lanjut, penelitian oleh (Rathod *et al.*, 2025) dalam *The Lancet Regional Health – Southeast Asia* mengidentifikasi bahwa sejumlah varian genetik (SNPs) yang terkait dengan diabetes tipe 2 secara signifikan lebih sering ditemukan pada individu dengan riwayat keluarga diabetes, terutama pada gen TCF7L2, yang memiliki OR sebesar 1,56 untuk varian rs7903146. Sementara itu, di kawasan Afrika seperti Nigeria, (Olamoyegun *et al.*, 2024) juga menemukan bahwa riwayat keluarga merupakan salah satu faktor risiko paling kuat dengan OR sebesar 9,73 untuk kejadian diabetes melitus tipe 2.

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang sangat signifikan antara penyakit penyerta dan kejadian diabetes melitus ( $p = 0,000$ ). Dari data yang diperoleh, seluruh responden yang menderita diabetes melitus tercatat memiliki penyakit penyerta (21,3%), sementara tidak ditemukan kasus diabetes pada kelompok yang tidak memiliki penyakit penyerta. Meskipun nilai OR tidak dapat dihitung secara numerik akibat adanya sel kosong (*zero frequency*), kekuatan hubungan ditunjukkan secara jelas melalui nilai *p-value* yang sangat kecil. Hasil ini menegaskan bahwa kehadiran penyakit penyerta memiliki hubungan erat dan bermakna secara statistik terhadap kejadian diabetes melitus dalam populasi ini. Penelitian oleh Aulia *et al.* (2024) menunjukkan bahwa pada lansia dengan diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung dan pembuluh darah (terutama hipertensi) menempati urutan tertinggi sebagai penyakit penyerta (23,2%), diikuti oleh penyakit infeksi (20,1%) dan kelainan darah (13,1%). Kondisi ini menunjukkan bahwa komplikasi vaskular dan sistemik sangat lazim terjadi bersamaan dengan DM tipe 2, memperkuat pentingnya pengelolaan komorbid dalam tatalaksana diabetes. Sebagai tambahan, Pambudi *et al.* (2019) pidemia (16,22%) dan stroke (5,4%). Mekanisme fisiologis yang menjelaskan hal ini berkaitan dengan resistensi



insulin dan hiperinsulinemia, yang memengaruhi regulasi tekanan darah dan metabolisme lipid, serta menyebabkan gangguan fungsi endotel.

Dari sisi patofisiologi, Chengrosha *et al.* (2019) dalam ulasannya menyatakan bahwa komorbiditas pada diabetes melitus tipe 2, khususnya yang melibatkan sistem kardiovaskular, ginjal, dan metabolik, umumnya disebabkan oleh inflamasi kronis, stres oksidatif, serta disregulasi hormonal. Kombinasi dari proses patologis ini mempercepat terjadinya kerusakan organ-organ tubuh dan secara signifikan meningkatkan risiko timbulnya komplikasi, baik yang bersifat akut maupun kronik, sehingga memperberat beban penyakit dan memperumit tatalaksana klinis. Lebih lanjut, Pearson-Stuttard *et al.* (2022) melalui studi kohort populasi besar di Inggris menyebutkan bahwa dalam 10 tahun setelah diagnosis diabetes tipe 2, 60% pasien mengalami tiga atau lebih komorbiditas. Beberapa penyakit penyerta yang paling sering ditemukan meliputi hipertensi, osteoarthritis, nyeri punggung kronis, dan gangguan mental seperti depresi, yang secara signifikan berdampak pada kualitas hidup dan beban sistem kesehatan. Penelitian oleh Barrio-Cortes *et al.* (2024) juga menegaskan bahwa keberadaan penyakit penyerta, khususnya kardiovaskular dan ginjal, sangat berkorelasi dengan tingginya angka mortalitas dan beban perawatan jangka panjang pada pasien diabetes, serta meningkatkan risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular yang memerlukan pendekatan terapi yang lebih komprehensif.

UNIVERSITAS  
MA CHUNG

## **Bab V**

### **Penutup**

#### **5.1 Kesimpulan**

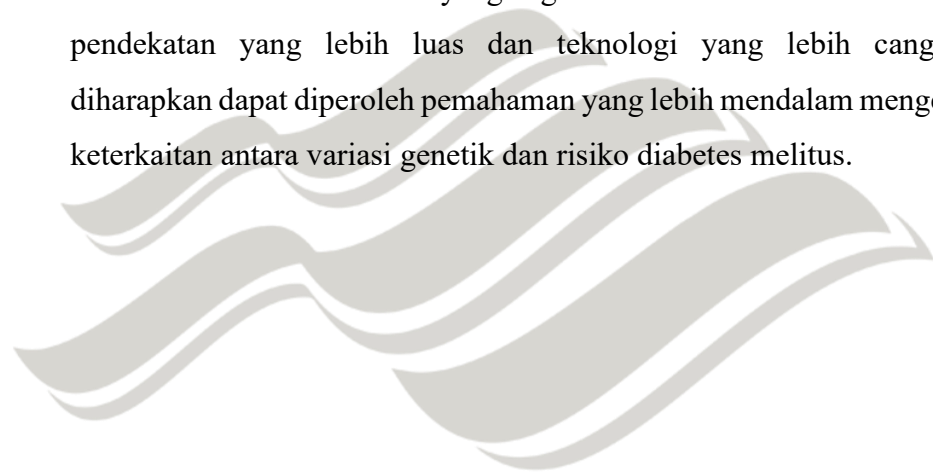
Kesimpulan pada penelitian ini sebagai berikut:

- a. Tidak ditemukan variasi mutasi gen *GHSR* C611A pada seluruh sampel dengan berat badan berlebih.
- b. Analisis hubungan antara polimorfisme *GHSR* C611A dan prevalensi diabetes melitus tidak dapat dilakukan karena tidak terdapat variasi genetik pada seluruh sampel.
- c. Karakteristik yang memiliki hubungan signifikan dengan prevalensi kejadian diabetes melitus pada kelompok berat badan berlebih meliputi responden berusia 51–75 tahun, kadar gula darah acak  $\geq 200$  mg/dL, status pekerjaan tidak bekerja, serta adanya penyakit penyerta. Keempat faktor ini menunjukkan keterkaitan yang nyata dalam meningkatkan kemungkinan terjadinya diabetes pada individu dengan berat badan berlebih.

#### **5.2 Saran**

- a. Untuk memperoleh hasil yang lebih representatif dan dapat digeneralisasikan, disarankan agar jumlah sampel diperbanyak serta diambil dari beberapa rumah sakit atau pusat layanan kesehatan di berbagai wilayah. Pendekatan ini akan memperluas cakupan populasi penelitian, mengurangi potensi bias lokasi, serta meningkatkan validitas eksternal dari temuan yang diperoleh. Dengan jumlah sampel yang lebih besar dan distribusi geografis yang beragam, kemungkinan untuk menemukan variasi genetik seperti mutasi gen *GHSR* C611A juga akan meningkat, sehingga analisis hubungan antara polimorfisme gen tersebut dengan kejadian diabetes melitus dapat dilakukan secara lebih akurat.
- b. Berdasarkan hasil penelitian ini, tampaknya gen *GHSR* C611A tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kejadian diabetes melitus dalam populasi subjek dengan berat badan berlebih di lokasi

studi. Hal ini membuka peluang untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut di wilayah atau populasi lain yang memiliki prevalensi mutasi gen *GHSR* C611A yang lebih tinggi. Studi lanjutan di daerah dengan tingkat variasi genetik yang lebih besar dapat membantu menjawab apakah polimorfisme gen *GHSR* C611A memang memiliki peran dalam patogenesis diabetes melitus atau tidak. Selain itu, penggunaan metode molekuler yang lebih sensitif, seperti sekuensing genetik, juga dapat dipertimbangkan untuk menghindari kemungkinan *false negative* akibat keterbatasan teknik deteksi yang digunakan dalam studi ini. Dengan pendekatan yang lebih luas dan teknologi yang lebih canggih, diharapkan dapat diperoleh pemahaman yang lebih mendalam mengenai keterkaitan antara variasi genetik dan risiko diabetes melitus.



UNIVERSITAS  
MA CHUNG

## Daftar Pustaka

- Al-Nbaheen, M. S. (2023). Relationship between single nucleotide polymorphism studies in ghrelin gene with obesity subjects. *Journal of King Saud University - Science*, 35(1). <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102393>
- Alzamil, H. (2020). Elevated Serum TNF-  $\alpha$  Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5076858>
- American Diabetes Association. (2021). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44, S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Arania, R., Triwahyuni, T., Prasetya, T., & Cahyani, S. D. (2021). Hubungan Antara Pekerjaan Dan Aktivitas Fisik Dengan Kejadian Diabetes Mellitus Di Klinik Mardi Waluyo Kabupaten Lampung Tengah. In *Jurnal Medika Malahayati* (Vol. 5, Issue 3).
- Askree, S. H., Hjelm, L. N., Pervaiz, M. A., Adam, M., Bean, L. J. H., Hedge, M., & Coffee, B. (2011). Allelic dropout can cause false-positive results for prader-willi and Angelman syndrome testing. *Journal of Molecular Diagnostics*, 13(1), 108–112. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2010.11.006>
- Aulia, S. S., Decroli, E., & Nurhayati, N. (2024). Gambaran Penyakit Penyerta pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe-2 Lanjut Usia di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode Januari 2020 – Januari 2021. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 5(2), 163–169. <https://doi.org/10.25077/jikesi.v5i2.1281>
- Azizah, U. N., Wurjanto, M. A., Kusariana, N., & Setyawan Susanto, H. (2022). *Hubungan Kualitas Tidur dengan Kontrol Glikemik pada Penderita Diabetes Melitus : Systematic Review*.
- Bai, K., Chen, X., Song, R., Shi, W., & Shi, S. (2022). Association of body mass index and waist circumference with type 2 diabetes mellitus in older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03145-w>
- Barrio-Cortes, J., Mateos-Carchenilla, M. P., Martínez-Cuevas, M., Beca-Martínez, M. T., Herrera-Sancho, E., López-Rodríguez, M. C., Jaime-Sisó, M. Á., &

- Ruiz-López, M. (2024). Comorbidities and use of health services in people with diabetes mellitus according to risk levels by adjusted morbidity groups. *BMC Endocrine Disorders*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01634-0>
- Blüher, M. (2020). Metabolically healthy obesity. *Endocrine Reviews*, 41(3), 405–420. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>
- Chengrosha, H., Khamseh, M. E., Malek, M., Hosseinpanah, farhad, Ismail-Beigi, & Faramarz. (2019). A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Therapy*, 10. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.7977311>
- Colazza, D., & Padmita, A. C. (2024). Analisis Lanskap Kelebihan Berat Badan Dan Obesitas Di Indonesia. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Colozza, D., & Padmita, A. C. (2024). Analisis Lanskap Kelebihan Berat Badan Dan Obesitas Di Indonesia.
- Damayanti, A., Mahdi, N., Sultang, A., Azhar Batulicin, D., & Selatan, K. (2023). Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RS “X” Kabupaten Tanah Bumbu. *Borneo Journal of Pharmascientech*, 07(02). <https://doi.org/10.51817/bjp.v7i1.498>
- Darraj, A. (2023). The Link Between Sleeping and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.48228>
- Dilhari, A., Sampath, A., Gunasekara, C., Fernando, N., Weerasekara, D., Sissons, C., McBain, A., & Weerasekera, M. (2017). Evaluation of the impact of six different DNA extraction methods for the representation of the microbial community associated with human chronic wound infections using a gel-based DNA profiling method. *AMB Express*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s13568-017-0477-z>
- Ella, Y., Noor, I., Sugiarto, E., Fatimah, A. S., Kesehatan, F., Universitas, M., & Surabaya, A. (2022). *The Description of Obesity Among Housewives in The World* (Vol. 14, Issue 1).
- Elsayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Kosiborod, M., Leon, J., Lyons, S. K., Murdock, L., Perry, M. Lou,

- Prahalad, P., Pratley, R. E., ... Gabbay, R. A. (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46, S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
- Farid, I. N., Prita Sari Dewi, Ms., Nugroho, S., & Dyah Susanti, Mb. (2021). *Teknik-Teknik Dasar Bioteknologi*.
- Feighner, S. D., Howard, A. D., Prendergast, K., Palyha, O. C., Hreniuk, D. L., Nargund, R., Underwood, D., Tata, J. R., Dean, D. C., Tan, C. P., McKee, K. K., Woods, J. W., Patchett, A. A., Smith, R. G., & Van Der Ploeg, L. H. T. (1998). Structural requirements for the activation of the human growth hormone secretagogue receptor by peptide and nonpeptide secretagogues. *Molecular Endocrinology*, 12(1), 137–145. <https://doi.org/10.1210/me.12.1.137>
- Frimantama, Y. P., Widodo, T., Widodo, F., Yuliani, N. N. S., & Lestaris, T. (2024). Hubungan pola makan, umur, dan jenis kelamin dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 di wilayah kerja Puskesmas Buntok. *Barigas: Jurnal Riset Mahasiswa*, 2(2). <https://doi.org/10.37304/barigas.v2i2.11488>
- Gan, Y., Yang, C., Tong, X., Sun, H., Cong, Y., Yin, X., Li, L., Cao, S., Dong, X., Gong, Y., Shi, O., Deng, J., Bi, H., & Lu, Z. (2015). Shift work and diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. In *Occupational and Environmental Medicine* (Vol. 72, Issue 1, pp. 72–78). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102150>
- Glannini, E. H. (2005). Design, measurement, and analysis of clinical investigations. In *Textbook of Pediatric Rheumatology* (pp. 142–173). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-0246-8.50012-7>
- Gupta, N. (2019). DNA extraction and polymerase chain reaction. *Journal of Cytology*, 36(2), 116–117. [https://doi.org/10.4103/JOC.JOC\\_110\\_18](https://doi.org/10.4103/JOC.JOC_110_18)
- Hafizi, A., Hasbie, N. F., Febriyani, A., & Kurniati, M. (2024). Hubungan Antara Usia, Jenis Kelamin Dan Indeks Massa Tubuh Dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Husada. In *Jurnal Medika Malahayati* (Vol. 8, Issue 4).
- Hutami, R., Bisyrri, H., Nuraini, H., Ranasasmita, R., Teknologi Pangan dan Gizi, J., & Ilmu Pangan Halal, F. (2018). *Ekstraksi DNA dari Daging Segar untuk*

*Analisis dengan Metode Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) DNA Extraction from Raw Meat for Analysis with the Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Method* (Vol. 4).

- Kasasiah, A., Malau, J., Tresnawati, S. A., Debora, P. C., Fitri, N. K., Hamidah, S., Indratno, A., Hitopik, A., Astika, E., Rahma, A. A., Mukhlas, A., & 5\*, F. (2024). Comparison of Two PCR Primer Sets for In-House Validation of GHSR Gene Variation Detection Employing Artificial Recombinant Plasmid Approach. *Open Access Jurnal Biota*, 10(2). <https://doi.org/10.19109/Biota.v10i2>
- Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. In *Endocrine Reviews* (Vol. 37, Issue 3, pp. 278–316). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>
- Kautzky-Willer, A., Leutner, M., & Harreiter, J. (2023). Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x/Published>
- Kemenkes. (2023). Kejadian Diabetes Di Indonesia. *Laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Kemenkes RI. (2014). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 41 Tahun 2014 tentang Pedoman Gizi Seimbang*.
- Khatun, N. (2021). Applications of Normality Test in Statistical Analysis. *Open Journal of Statistics*, 11(01), 113–122. <https://doi.org/10.4236/ojs.2021.111006>
- Klein, S., Gastaldelli, A., Yki-Järvinen, H., & Scherer, P. E. (2022a). Why does obesity cause diabetes? In *Cell Metabolism* (Vol. 34, Issue 1, pp. 11–20). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.012>
- Klein, S., Gastaldelli, A., Yki-Järvinen, H., & Scherer, P. E. (2022b). Why does obesity cause diabetes? In *Cell Metabolism* (Vol. 34, Issue 1, pp. 11–20). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.012>
- Kumar, S., Behl, T., Sachdeva, M., Sehgal, A., Kumari, S., Kumar, A., Kaur, G., Yadav, H. N., & Bungau, S. (2021a). Implicating the effect of ketogenic diet



- as a preventive measure to obesity and diabetes mellitus. In *Life Sciences* (Vol. 264). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118661>
- Kumar, S., Behl, T., Sachdeva, M., Sehgal, A., Kumari, S., Kumar, A., Kaur, G., Yadav, H. N., & Bungau, S. (2021b). Implicating the effect of ketogenic diet as a preventive measure to obesity and diabetes mellitus. In *Life Sciences* (Vol. 264). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118661>
- Li, R., Yao, G., Zhou, L., Zhang, M., & Yan, J. (2022). The ghrelin-GHSR-1a pathway inhibits high glucose-induced retinal angiogenesis in vitro by alleviating endoplasmic reticulum stress. *Eye and Vision*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40662-022-00291-5>
- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Lindqvist, A., Shcherbina, L., Prasad, R. B., Miskelly, M. G., Abels, M., Martínez-López, J. A., Fred, R. G., Nergård, B. J., Hedenbro, J., Groop, L., Hjerling-Leffler, J., & Wierup, N. (2020). Ghrelin suppresses insulin secretion in human islets and type 2 diabetes patients have diminished islet ghrelin cell number and lower plasma ghrelin levels. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 511. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110835>
- Listia, C. A. P., Yaqin, N., Nur Rachmawati, A., Made Kumara Danta, I., Sahadewa, S., Studi Pendidikan Dokter, P., Kedokteran, F., Wijaya Kusuma Surabaya, U., & Ilmu Kesehatan Masyarakat, B. (2024). *Hubungan Antara Usia, Tingkat Pendidikan Dan Kepatuhan Kontrol Ke Puskesmas Terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Wilayah Kerja Puskesmas Ngoro Bulan Januari-April 2024*.
- Liu, H. ;, Sun, D. ;, Sun, J. ;, & Zhang, C. (2024). *Structures of human ghrelin receptor-Gi complexes with ghrelin and a synthetic agonist*. <https://www.wwpdb.org/validation/2017/EMValidationReportHelp>
- Liu, H., Zhu, H., Lu, Q., Ye, W., Huang, T., Li, Y., Li, B., Wu, Y., Wang, P., Chen, T., Xu, J., & Ji, L. (2025). Sleep features and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 57(1). <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2447422>

- Mahama, C. N., & Suryandari, D. A. (2023). Analisis Polimorfisme Gen dan Aplikasinya Dalam Klinik. *JURNAL BIOLOGI PAPUA*, 15(1), 88–98. <https://doi.org/10.31957/jbp.2479>
- Mauliza. (2021). Obesitas dan Pengaruhnya Terhadap Kardiovaskular. In *Jurnal Averrous* (Vol. 4, Issue 2).
- McCall, C. M., Mosier, S., Thiess, M., Debeljak, M., Pallavajjala, A., Beierl, K., Deak, K. L., Datto, M. B., Gocke, C. D., Lin, M. T., & Eshleman, J. R. (2014). False positives in multiplex PCR-based next-generation sequencing have unique signatures. *Journal of Molecular Diagnostics*, 16(5), 541–549. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2014.06.001>
- Mckinney, W. P., Young, M. J., Hartz, A., Martha, ;, & Lee, B.-F. (1998). *The Inexact Use of Fisher's Exact Test in Six Major Medical Journals*. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Miyazaki, Y., Mahankali, A., Matsuda, M., Mahankali, S., Hardies, J., Cusi, K., Mandarino, L. J., & Defronzo, R. A. (2002). *Effect of Pioglitazone on Abdominal Fat Distribution and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients*.
- Moosazadeh, M., Asemi, Z., Lankarani, K. B., Tabrizi, R., Maharlouei, N., Naghibzadeh-Tahami, A., Yousefzadeh, G., Sadeghi, R., Khatibi, S. R., Afshari, M., Khodadost, M., & Akbari, M. (2017). Family history of diabetes and the risk of gestational diabetes mellitus in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 11, S99–S104. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.016>
- Mukti, B. H. (2025). Sample size determination: Principles and applications for health research. *Health Sciences International Journal*, 3(1), 127–143. <https://doi.org/10.71357/hsij.v3i1.63>
- Negara, C. K. (2024). Factors Related To Hypertension And Obesity And The Incidence Of Diabetes Mellitus At The Banjarmasin Hospital. *Journal of Health*, 3, 40–46.
- Nihan, S. T. (2020). Karl Pearsons chi-square tests. *Educational Research and Reviews*, 15(9), 575–580. <https://doi.org/10.5897/err2019.3817>
- Nowacki, A. (2017). Chi-square and Fisher's exact tests. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84, 20–25. <https://doi.org/10.3949/CCJM.84.S2.04>

- Nugroho, K., Satyawan, D., Tasma, I. M., & Lestari, P. (2022a). Genomic DNA Extraction: The Critical Stage in Plant Molecular Analysis Activities. *Jurnal AgroBiogen*, 18(1), 33. <https://doi.org/10.21082/jbio.v18n1.2022.p33-44>
- Nugroho, K., Satyawan, D., Tasma, I. M., & Lestari, P. (2022b). Genomic DNA Extraction: The Critical Stage in Plant Molecular Analysis Activities. *Jurnal AgroBiogen*, 18(1), 33. <https://doi.org/10.21082/jbio.v18n1.2022.p33-44>
- Olamoyegun, M. A., Alare, K., Afolabi, S. A., Aderinto, N., & Adeyemi, T. (2024). A systematic review and meta-analysis of the prevalence and risk factors of type 2 diabetes mellitus in Nigeria. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 10(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s40842-024-00209-1>
- Oliveira, C. M. de, Tureck, L. V., Alvares, D., Liu, C., Horimoto, A. R. V. R., Balcells, M., De Oliveira Alvim, R., Krieger, J. E., & Pereira, A. C. (2020). Relationship between marital status and incidence of type 2 diabetes mellitus in a Brazilian rural population: The Baependi Heart Study. *PLoS ONE*, 15(8 August). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236869>
- Pacak, K., Goldstein, D. S., Doppman, J. L., Shulkin, B. L., Udelsman, R., & Eisenhofer, G. (2001). A “Pheo” Lurks: Novel Approaches for Locating Occult Pheochromocytoma. In *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (Vol. 86, Issue 8). <http://www.>
- Pambudi, D. B., Safitri, W. A., Muthoharoh, A., Sekolah, F., Ilmu, T., Muhammadiyah, K., & Pekalongan, P. (2019). Potensi Penyakit Penyerta Pada Pengobatan Pasien Diabetes Mellitus Perspektif Terhadap Antidiabetik Oral The Potential Of Disease In Patients Of Diabetes Mellitus Perspective Towards Oral Antidiabetics. *Jurnal Ilmiah Kesehatan (JIK)*, XII.
- Pantel, J., Legendre, M., Cabrol, S., Hilal, L., Hajaji, Y., Morisset, S., Nivot, S., Vie-Luton, M. P., Grouselle, D., De Kerdanet, M., Kadiri, A., Epelbaum, J., Le Bouc, Y., & Amselem, S. (2006). Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. *Journal of Clinical Investigation*, 116(3), 760–768. <https://doi.org/10.1172/JCI25303>
- Pearson-Stuttard, J., Holloway, S., Polya, R., Sloan, R., Zhang, L., Gregg, E. W., Harrison, K., Elvidge, J., Jonsson, P., & Porter, T. (2022). *Variations in*

- comorbidity burden in people with type 2 diabetes over disease duration: A population-based analysis of real world evidence.* <https://doi.org/10.1016/j>
- Peris-Sampedro, F., Stoltenberg, I., Le May, M. V., Zigman, J. M., Adan, R. A. H., & Dickson, S. L. (2021). Genetic deletion of the ghrelin receptor (GHSR) impairs growth and blunts endocrine response to fasting in Ghsl-IRES-Cre mice. *Molecular Metabolism*, 51. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101223>
- Perkeni. (2021). *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia*.
- Perry, R. T., Dwivedi, H., & Aissani, B. (2012). A simple PCR-RFLP method for genetic phase determination in compound heterozygotes. *Frontiers in Genetics*, 2(JAN). <https://doi.org/10.3389/fgene.2011.00108>
- Pocai, A. (2023). G protein-coupled receptors and obesity. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1301017>
- Pradhan, G., Wu, C. S., Villarreal, D., Lee, J. H., Han, H. W., Gaharwar, A., Tian, Y., Fu, W., Guo, S., Smith, R. G., & Sun, Y. (2021).  $\beta$  Cell GHS-R Regulates Insulin Secretion and Sensitivity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8). <https://doi.org/10.3390/ijms22083950>
- Putri Utama, Y., Achyar, A., Wahyuni, I., Hamka Air Tawar Barat, J., Padang Utara, K., & Padang, K. (2023a). *Produktivitas dan Pelestarian Biodiversitas Lahan Basah dalam Perwujudan Ekonomi Rendah Karbon menuju SDGs*. 1259.
- Putri Utama, Y., Achyar, A., Wahyuni, I., Hamka Air Tawar Barat, J., Padang Utara, K., & Padang, K. (2023b). *Produktivitas dan Pelestarian Biodiversitas Lahan Basah dalam Perwujudan Ekonomi Rendah Karbon menuju SDGs*. 1259.
- Putu, N., & Septiasari, S. (2024). *ANALISIS PCR-RFLP ENZIM HaeIII SECARA IN SILICO PADA FRAGMENT D-Loop DNA MITOKONDRIA DEMI KEPENTINGAN FORENSIK*.
- Rahayu, S. (2020). Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Indeks Massa Tubuh Dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Klinik Pratama Rawat Jalan Proklamasi, Depok, Jawa Barat. In *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada-Januari*.

- Rahmanian, K., Shojaei, M., Sotoodeh Jahromi, A., & Madani, A. (2015). The Association Between Pre-Diabetes With Body Mass Index and Marital Status in an Iranian Urban Population. *Global Journal of Health Science*, 8(4), 95–101. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n4p95>
- Rahmawati, F., Rizona, F., & Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, B. (2021). *Pengaruh Sleep Hygiene Terhadap Kualitas Tidur Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2* (Vol. 8, Issue 1).
- Rathod, L., Khan, S., Mishra, S., Das, D., Bora, K., Shubham, S., Singh, S., Kumar, M., Tiwari, R. R., Tiwari, A., Mishra, P. K., & Sarma, D. K. (2025). Genetic variants and type 2 diabetes in India: a systematic review and meta-analysis of associated polymorphisms in case-control studies. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*, 32. <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2024.100518>
- Rohit, A., Maiti, B., Shenoy, S., & Karunasagar, I. (2016). Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) for rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Journal of Medical Research*, 143(JANUARY), 72–78. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.178613>
- Setianingsih, A., Diani, N., & Rahmayanti, D. (2022). Hubungan Kualitas Tidur Dengan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Berita Ilmu Keperawatan*, 15(1), 2022.
- Shan, Z., Ma, H., Xie, M., Yan, P., Guo, Y., Bao, W., Rong, Y., Jackson, C. L., Hu, F. B., & Liu, L. (2015). Sleep duration and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 38(3), 529–537. <https://doi.org/10.2337/dc14-2073>
- Shen, C., Panda, S., & Vogelstein, J. T. (2022). The Chi-Square Test of Distance Correlation. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 31(1), 254–262. <https://doi.org/10.1080/10618600.2021.1938585>
- Shita, N. G., & Muluneh, E. K. (2021). Predictors of blood glucose change and vascular complication of type 2 diabetes mellitus patients in Felege Hiwot Referral Hospital, North West Ethiopia. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92367-w>
- Silveira, E. A., Rosa, L. P. de S., Santos, A. S. e. A. de C., Cardoso, C. K. de S., & Noll, M. (2020). Type 2 diabetes mellitus in class II and III obesity: Prevalence,



- associated factors, and correlation between glycemic parameters and body mass index. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph17113930>
- Smith, K. R., Meeks, H., Curtis, D., Brown, B. B., Kole, K., & Kowaleski-Jones, L. (2024). Family history of type 2 diabetes and the risk of type 2 diabetes among young and middle-aged adults. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. <https://doi.org/10.1002/cdt3.147>
- Sovetkina, A., Nadir, R., Fung, J. N. M., Nadjarpour, A., & Beddoe, B. (2020). The Physiological Role of Ghrelin in the Regulation of Energy and Glucose Homeostasis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.7941>
- Stevens, A. J., Taylor, M. G., Pearce, F. G., & Kennedy, M. A. (2017). Allelic dropout during polymerase chain reaction due to G-quadruplex structures and DNA methylation is widespread at imprinted human loci. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 7(3), 1019–1025. <https://doi.org/10.1534/g3.116.038687>
- Susilawati, & Rahmawati, R. (2021). *Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Tugu Kecamatan Cimanggis Kota Depok*. 6.
- Tarach, P. (2021). Application of polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (RFLP-PCR) in the analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs). *Acta Universitatis Lodzianis. Folia Biologica et Oecologica*, 17, 48–53. <https://doi.org/10.18778/1730-2366.16.14>
- Wang, C., Schroeder, K. B., & Rosenberg, N. A. (2012). A maximum-likelihood method to correct for allelic dropout in microsatellite data with no replicate genotypes. *Genetics*, 192(2), 651–669. <https://doi.org/10.1534/genetics.112.139519>
- Wang, H. J., Geller, F., Dempfle, A., Schäuble, N., Friedel, S., Lichtner, P., Fontenla-Horro, F., Wudy, S., Hagemann, S., Gortner, L., Huse, K., Remschmidt, H., Bettecken, T., Meitinger, T., Schäfer, H., Hebebrand, J., & Hinney, A. (2004a). Ghrelin Receptor Gene: Identification of Several Sequence Variants in Extremely Obese Children and Adolescents, Healthy Normal-Weight and Underweight Students, and Children with Short Normal

- Stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(1), 157–162.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2003-031395>
- Wang, H. J., Geller, F., Dempfle, A., Schäuble, N., Friedel, S., Lichtner, P., Fontenla-Horro, F., Wudy, S., Hagemann, S., Gortner, L., Huse, K., Remschmidt, H., Bettecken, T., Meitinger, T., Schäfer, H., Hebebrand, J., & Hinney, A. (2004b). Ghrelin Receptor Gene: Identification of Several Sequence Variants in Extremely Obese Children and Adolescents, Healthy Normal-Weight and Underweight Students, and Children with Short Normal Stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(1), 157–162.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2003-031395>
- Wang, Y., Huang, W., O'Neil, A., Lan, Y., Aune, D., Wang, W., Yu, C., & Chen, X. (2020). Association between sleep duration and mortality risk among adults with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*, 63(11), 2292–2304. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05214-4>
- Wnuk, K., Świtalski, J., Tatara, T., Miazga, W., Jopek, S., Augustynowicz, A., Religioni, U., & Gujski, M. (2023). Workplace Interventions for Type 2 Diabetes Mellitus Prevention—an Umbrella Review. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 23, Issue 10, pp. 293–304). Springer.  
<https://doi.org/10.1007/s11892-023-01521-3>
- Xie, F., Hu, K., Fu, R., Zhang, Y., Xiao, K., & Tu, J. (2024). Association between night shift work and the risk of type 2 diabetes mellitus: a cohort-based meta-analysis. In *BMC Endocrine Disorders* (Vol. 24, Issue 1). BioMed Central Ltd.  
<https://doi.org/10.1186/s12902-024-01808-w>
- Yim, J., Kim, G., Lee, B. W., Kang, E. S., Cha, B. S., Kim, J. H., Cho, J. W., Lee, S. G., & Lee, Y. H. (2018). Relationship between circulating netrin-1 concentration, impaired fasting glucose, and newly diagnosed type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00691>
- Yuan, M. J., & Wang, T. (2020). The new mechanism of Ghrelin/GHSR-1a on autophagy regulation. In *Peptides* (Vol. 126). Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170264>




## Lampiran

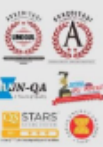


### A. Lembar Pengumpul Data

Tanggal Pengumpulan :		
Data		
Nama Pengumpul Data :		
No Rekam medis :		
Tanggal Lahir :		
IMT (berat badan (kg)/ tinggi badan (m <sup>2</sup> )) saat ini :		
Jenis Kelamin	:	a. Laki-laki      b. Perempuan
Gula Darah Acak	:	(mg/dl)
Pekerjaan	:	Tidak bekerja      Bekerja
Status perkawinan	:	Menikah      Belum menikah
Janda/duda		
Diagnosis saat ini :		
Riwayat penyakit :		
Obat yang rutin : dikonsumsi		
Orang tua dengan :	Tidak	Ya
Riwayat DM		
Kebiasaan tidur di malam hari (3 hari terakhir)	(6-8 jam)	(<6 jam) atau gelisah dan sering terbangun

## B. Persetujuan Setelah Penjelasan (*Informed Consent*)



UNIVERSITAS  
MUHAMMADIYAH  
MALANG



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**FAKULTAS ILMU KESEHATAN**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

fikes.umm.ac.id | fikes@umm.ac.id

**Persetujuan Setelah Penjelasan (Informed Consent)**


Kami adalah peneliti dari S-1 Prodi Farmasi Universitas Ma Chung Malang, dengan ini meminta anda untuk berpartisipasi dengan suka rela dalam penelitian yang berjudul "Korelasi Polimorfisme GHRS terhadap Prevalensi Diabetes Mellitus pada Kelompok Obesitas: Studi In Silico dan In Vitro"

dengan beberapa penjelasan sebagai berikut :


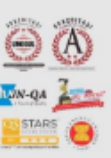
1. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui ada dan tidaknya hubungan antara polimorfisme GHRS terhadap prevalensi diabetes mellitus pada kelompok obesitas dengan metode/prosedur penelitian observasional kuantitatif.
2. Anda dilibatkan dalam penelitian karena telah memenuhi kriteria. Keterlibatan anda dalam penelitian ini bersifat sukarela.
3. Seandainya anda tidak menyetujui metode ini maka anda dapat memilih cara lain yaitu mengundurkan diri atau anda boleh tidak mengikuti penelitian ini sama sekali. Untuk itu anda tidak akan dikenai sanksi apapun
4. Penelitian ini akan berlangsung selama 4 minggu dengan sampel total sampling.
5. Anda akan diberikan imbalan pengganti/ kompensasi berupa uang tunai dengan nominal 100.000 sebagai tanda terima kasih.
6. Setelah selesai penelitian, anda akan diberikan informasi tentang hasil penelitian secara umum melalui laporan tertulis.
7. Anda akan mendapatkan informasi tentang kadar gula darah acak selama pengambilan data/sampel.
8. Anda akan mendapatkan informasi bila ditemukan temuan yang tidak diharapkan selama penelitian ini.
9. Anda juga akan diinformasikan data lain yang berhubungan dengan keadaan anda yang kemungkinan ditemukan saat pengambilan sampel/data berlangsung.
10. Prosedur pengambilan sampel melalui dua cara yaitu sampel darah secara iv oleh petugas lab IHC RS LAvalette serta wawancara. Sara ini mungkin menyebabkan rasa tidak nyaman yang kemungkinan dialami oleh subjek, akibat keikutsertaan dalam penelitian.
11. Keuntungan yang anda peroleh dengan keikutsertaan anda adalah mendapatkan informasi terkait kadar gula darah sesaat serta ada tidaknya mutasi ghrelin yang terdeteksi melalui sampel darah saudara.
12. Penelitian dilakukan dengan harapan dapat memberikan manfaat bagi responden dengan obese terkait dengan kemungkinan mutase ghrelin terhadap prevalensi kejadian diabetes mellitus.
13. Anda tidak memerlukan perawatan setelah penelitian karena tidak terdapat intervensi dalam penelitian ini
14. Anda tidak mendapatkan intervensi dengan risiko tertentu yang memerlukan pengobatan atau tindakan kesehatan setelah penelitian ini karena penelitian ini mengambil sampel darah oleh tenaga teknis yang memiliki kompetensi dalam pengambilan sampel darah dan selanjutnya dilakukan wawancara dengan panduan yang telah dibuat.
15. Anda tidak memerlukan pengobatan atau tindakan tertentu karena Teknik pengambilan darah dilakukan oleh tenaga yang memiliki kompetensi serta wawancara dengan panduan

<b>Kampus I</b> Jl. Bendungan 1 Malang, Jawa Timur P: +62 341 551 253 (Hunting) F: +62 341 480 435	<b>Kampus II</b> Jl. Bendungan Sutani No 188 Malang, Jawa Timur P: +62 341 551 149 (Hunting) F: +62 341 582 080	<b>Kampus III</b> Jl. Raya Triopomas No 246 Malang, Jawa Timur P: +62 341 466 319 (Hunting) F: +62 341 480 435 E: webmaster@umm.ac.id
---	--	---

Gambar B. 1 *Informed Consent*



UNIVERSITAS  
MUHAMMADIYAH  
MALANG

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**FAKULTAS ILMU KESEHATAN**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

fikes.umm.ac.id | fikes@umm.ac.id

---

16. Anda akan diberikan informasi bila didapatkan informasi baru dari penelitian ini ataupun dari sumber lain.
17. Semua data dalam penelitian ini akan disimpan oleh peneliti (tim peneliti) dalam bentuk hard file dan soft file selama 6 bulan
18. Semua informasi yang anda berikan dalam penelitian ini tidak akan disebar luaskan sehingga kerahasiaannya akan terjamin.
19. Penelitian ini merupakan penelitian yang didanai oleh pemerintah melalui hibah DRTPM Fundamental tahun 2024
20. Peneliti menjadi peneliti sepenuhnya dalam penelitian ini.
21. Peneliti tidak memberikan jaminan kesehatan atau perawatan kepada subyek karena penelitian ini tidak mengandung unsur intervensi dan terdapat tenaga yang ahli dalam pengambilan sampel darah
22. Tidak ada pengobatan atau rehabilitasi dan perawatan kesehatan pada individu / subyek karena penelitian ini tidak mengandung unsur intervensi terhadap subyek.
23. Peneliti tidak menjamin apabila terjadi resiko pada subyek karena penelitian ini non intervensi dan tidak ada organisasi yang bertanggung jawab
24. Penelitian ini tidak melibatkan unsure-unsur yang membahayakan kepada individu/subyek sehingga tidak ada jaminan hukum untuk hal tersebut
25. Penelitian ini telah mendapat persetujuan laik etik dari KEPK Fikes UMM
26. Anda akan diberikan informasi apabila terjadi pelanggaran pelaksanaan protokol penelitian ini; dan jika terjadi pelanggaran, maka ketua peneliti akan menerima konsekuensi baik dari pihak IHC RS Lavalette maupun Instansi Asal yakni Universitas Ma Chung Malang
27. Anda akan diberi tahu bagaimana prosedur penelitian ini berlangsung dari awal sampai selesai penelitian.
28. Semua informasi penting akan diungkapkan selama penelitian berlangsung dan anda berhak untuk menarik data/informasi selama penelitian berlangsung
29. Penelitian ini observasional menggunakan hasil tes genetik saudara serta wawancara dengan panduan.
30. Penelitian ini observasional menggunakan sampel darah dan catatan rekam medis milik anda.
31. Penelitian ini menggunakan catatan medis dan hasil laboratorium perawatan klinis milik anda, sehingga diperlukan pengumpulan, penyimpanan, dan penggunaan bahan biologi.
32. Penelitian ini observasional menggunakan panduan wawancara, semua responden mendapat perlakuan yang sama dan apabila ada yang membutuhkan tentang informasi tentang kesehatan akan dijelaskan oleh peneliti, termasuk bila ada wanita usia subur.
33. Penelitian ini observasional menggunakan instrument kuisioner, semua responden mendapat perlakuan yang sama dan apabila ada yang membutuhkan tentang informasi tentang kesehatan akan dijelaskan oleh peneliti, tidak termasuk bila ada wanita hamil/menyusui
34. Penelitian ini tidak dilakukan secara online dan tidak menggunakan alat online atau digital.

---

**Kampus I**  
 Jl. Bandung 1 Malang, Jawa Timur  
 P: +62 341 551 253 (Hunting)  
 F: +62 341 480 435

**Kampus II**  
 Jl. Bendungan Sutani No.188 Malang, Jawa Timur  
 P: +62 341 551 149 (Hunting)  
 F: +62 341 582 083

**Kampus III**  
 Jl. Raya Triogomas No.286 Malang, Jawa Timur  
 P: +62 341 464 318 (Hunting)  
 F: +62 341 480 435  
 E: webmaster@umm.ac.id

Gambar B. 2 *Informed Consent* (Lanjutan)



UNIVERSITAS  
MUHAMMADIYAH  
MALANG




**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**FAKULTAS ILMU KESEHATAN**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

fikes.umm.ac.id | fikes@umm.ac.id

Saya berharap Saudara bersedia untuk menjadi responden dalam penelitian ini dimana saudara akan diambil sampel darah serta wawancara dengan panduan yang terkait dengan penelitian. Setelah Saudara membaca maksud dan tujuan penelitian diatas maka saya mohon untuk mengisi nama dan tanda tangan dibawah ini.

Saya setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini.

Nama : \_\_\_\_\_

Tanda tangan : \_\_\_\_\_

Terimakasih atas kesediaan anda untuk ikut serta di dalam penelitian ini.

Saksi

.....

Dengan hormat

Peneliti

.....




**Kampus I**  
 Jl. Bandung 1 Malang, Jawa Timur  
 P: +62 341 551 253 (Hunting)  
 F: +62 341 480 435

**Kampus II**  
 Jl. Bendungan Sutarni No.188 Malang, Jawa Timur  
 P: +62 341 551 149 (Hunting)  
 F: +62 341 582 003

**Kampus III**  
 Jl. Raya Tlogomas No.246 Malang, Jawa Timur  
 P: +62 341 464 318 (Hunting)  
 F: +62 341 480 435  
 E: webmaster@umm.ac.id

Gambar B. 3 *Informed Consent* (Lanjutan 2)

### C. Lembar Bimbingan



**UNIVERSITAS  
MA CHUNG**

**FAKULTAS  
ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MA CHUNG**





Villa Puncak Tidar N-01 Malang 65151  
 fik@machung.ac.id  
 +62 341 550171 www.machung.ac.id

FORM TA\_FIK04






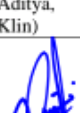
**LEMBAR BIMBINGAN TUGAS AKHIR**

Nama Mahasiswa	:	Arisal P. S. Pulupina
NIM	:	612110008
Program Studi	:	Farmasi
Judul Tugas Akhir	:	Korelasi Polimorfisme <i>Ghsr</i> C611a Terhadap Prevalensi Diabetes Melitus Pada Kelompok Berat Badan Berlebih Studi In Vitro

No	Hari, tanggal	Topik Bimbingan	Paraf Dosen Pembimbing
1	Senin, 17 Februari 2025	Konsultasi dan bimbingan terkait Bab 1 dan Bab 2	 (Michael Surya Yanuar, S.Farm., M.Farm)
2	Rabu, 19 Februari 2025	Konsultasi dan bimbingan terkait Bab 1 dan Bab 2	 (apt. Aditya Martanty, M.Farm-Klin)
3	Senin, 24 Februari 2025	Konsultasi dan bimbingan terkait hasil revisi Bab 1 dan 2, serta konsultasi Bab 3	 (Michael Surya Yanuar, S.Farm., M.Farm)
4	Kamis, 27 Februari 2025	Konsultasi dan bimbingan terkait hasil revisi Bab 1 dan 2, serta konsultasi Bab 3	 (apt. Aditya Martanty, M.Farm-Klin)


Gambar C. 1 Lembar Bimbingan

No	Hari, tanggal	Topik Bimbingan	Paraf Dosen Pembimbing
5	Jumat, 2 Mei 2025	Bimbingan hasil Penelitian	 (apt. Maganty Aditya, M.Farm- Klin)
6	Rabu, 7 Mei 2025	Bimbingan hasil revisi dan pembahasan	 (apt. Maganty Aditya, M.Farm- Klin)
7	Selasa, 20 Mei 205	Bimbingan hasil Penelitian	 (Michael Resta Surya Yanuar, S.Farm., M.Farm)
8	Jumat, 23 Mei 2025	Bimbingan hasil revisi dan pembahasan	 (Michael Resta Surya Yanuar, S.Farm., M.Farm)
9	Senin, 9 juni 2025	Bimbingan Bab 4 dan bab 5	 (apt. Maganty Aditya, M.Farm- Klin)
10	Jumat, 20 juni 2025	Bimbingan Bab 4 dan bab 5	 (Michael Resta Surya Yanuar, S.Farm., M.Farm)

Gambar C. 2 Lembar Bimbingan (Lanjutan)



### D. Lembar Partisipasi Seminar Proposal Tugas Akhir



**UNIVERSITAS  
MA CHUNG**

**FAKULTAS  
ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MA CHUNG**







Villa Puncak Tidar N-01 Malang 65151  
fa@machung.ac.id  
+62 341 550171 www.machung.ac.id

FORM TA\_FIK08

**LEMBAR PARTISIPASI KEHADIRAN  
SEMINAR PROPOSAL TUGAS AKHIR**

Nama Mahasiswa	: Arisal P. S. Pulupina
NIM	: 612110002
Program Studi	: Farmasi/2021


  

No	Hari, tanggal	Nama Pemateri Seminar Proposal	Judul Tugas Akhir	TTD Dosen Pembimbing Pemateri
1	Pabu. 3 April 2024	Yohanni Ayu Gimartanti	Formulasi dan Evaluasi Body Lotion Tahir Surya yang mengandung Tangerin oil (Citrus reticulata) sebagai Antifolatid	
2	Pabu 5 April 2024	Pemula Kumala Sari	Di Aktivitas Ekstet Kulit Telang (Clitoria ternatea L.) Sebagai Penghambat Enzim α-Amylase dan α-glucosidase secara in vitro	
3	Pabu 3 April 2024	NKO Hendri Sutawo	Pengaruh dari Efektivitas Sifat-faktor dengan Aromatisasi dalam Menurunkan Kadar Kolesterol Basal BPS yang Jarak di DC 6442 Satu, Jawa Timur	
4	Jumat, 5 April 2024	Betha Sagat Santi	Komposisi Citronella oil dan Sausur sebagai Aktivitas Antimikroba Staphylococcus Epidermidis dan Antifungus dalam Formulasi Sediaan Spray	
5	Jumat, 5 Juli 2024	Muyida Nur Farrakani	Pengaruh Kadar Quercetin dari Lengkuas (Alpinia galangana) dan Temu Kaya (Curcuma aerohabata) serta uji Aktivitas Antifolatid dengan Metode DPPH	
6	Jumat, 5-07-2024	Riva Aulia Herizka	Analisis Faktor Risiko Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) pada Mahasiswa di Malang Raya.	
7				
8				
9				
10				

Gambar D. 1 Lembar Partisipasi Seminar Proposal Tugas Akhir



## E. Lembar Partisipasi Seminar Hasil Tugas Akhir



**UNIVERSITAS  
MA CHUNG**






**FAKULTAS  
ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MA CHUNG**

Villa Puncak Tidar Rt-01 Malang 65151  
 fkm@machung.ac.id  
 +62 341 550171 www.machung.ac.id

FORM TA\_FIK11

**LEMBAR PARTISIPASI KEHADIRAN  
SEMINAR HASIL TUGAS AKHIR**

Nama Mahasiswa : Arisal P. S. Pulupina  
 NIM : 612110008  
 Program Studi : Farmasi

No	Hari, tanggal	Nama Pemateri Seminar Hasil	Judul Tugas Akhir	TTD Dosen Pembimbing Pemateri
1	Rabu 23/24/20	Glendeth Arlina Widya Christianto	uji Antiksidan Isolat Lada Hitam (Piper Nigrum L.) secara in vitro dan in silico	
2	Kamis 24/24/20	Fausiah Noerdiana Putri	Evaluasi Ketepatan Dosis dan Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gangguan Ginjal Kronis	
3	Senin 04/24/20	Rosa Ana Lw Kurni Puji	Formulasi dan Evaluasi Sediaan Kim Anti jamur Ekstak Etanol Pimpang Kunyit Putih (Curcuma zedoaria) Terhadap jamur candida albicans	
4	Senin 17/20/03	Rosa Louisa Subagyo	uji antiksidan ekstrak etanol daun jambu ketok (calophyllum inophyllum L.) secara in vitro dan in silico	
5	Jumat, 27/20/03	Belia Bernadine F. D	uji Aktivitas antioksidan pada ekstrak etanol kulit jeruk keprok (Citrus reticulata)	
6				
7				
8				
9				
10				

Gambar E. 1 Lembar Partisipasi Seminar Hasil Tugas Akhir

#### F. Hasil Perhitungan Jumlah Sampel

$$n = \frac{1000}{1 + 1000 (0.1)^2} = 91$$

Jadi, jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 91 responden.

#### G. Hasil Perhitungan Suhu *Annealing*

Sekuens primer yang digunakan:

1. *Primer Forward*: 5'-CAGTGAGAGCTGCACCTACG-3'

$$Tm = ((6 + 6) \times 4) + ((5 + 3) \times 2) = 64$$

2. *Primer Reverse*: 5'-GAGAGACAGAGGCCCGAGAGA-3'

$$Tm = ((8 + 4) \times 4) + (8 \times 2) = 64$$

Jadi, Temperatur *Annealing* :

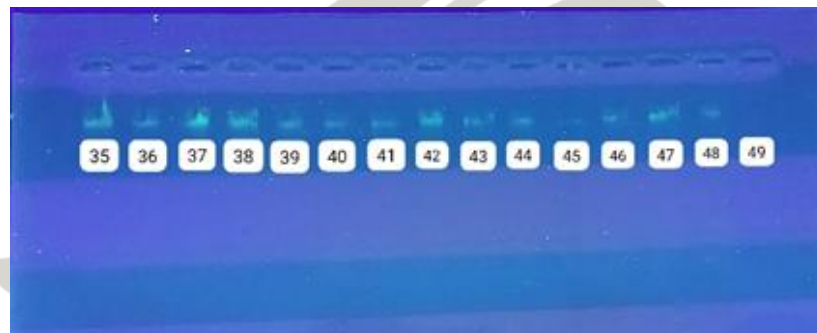
1. *Primer Forward*: 64°C
2. *Primer Reverse*: 64°C

UNIVERSITAS  
MA CHUNG

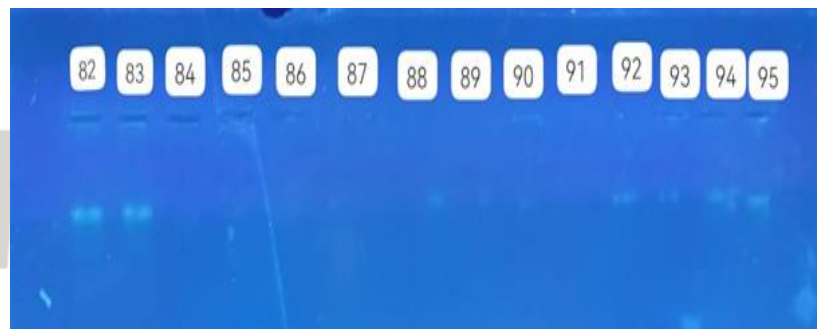
## H. Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA



Gambar H. 1 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 10-15, 15-34



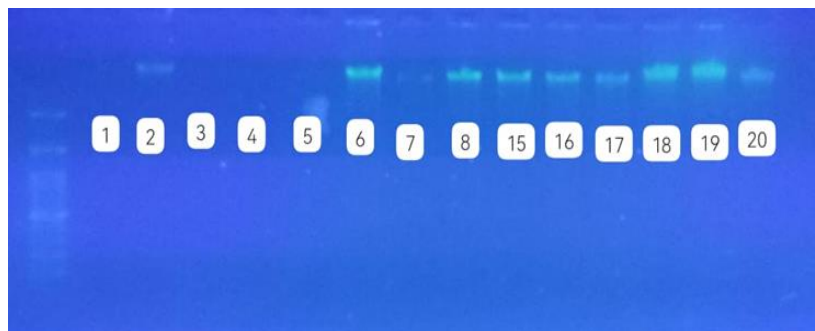
Gambar H. 2 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 35-49



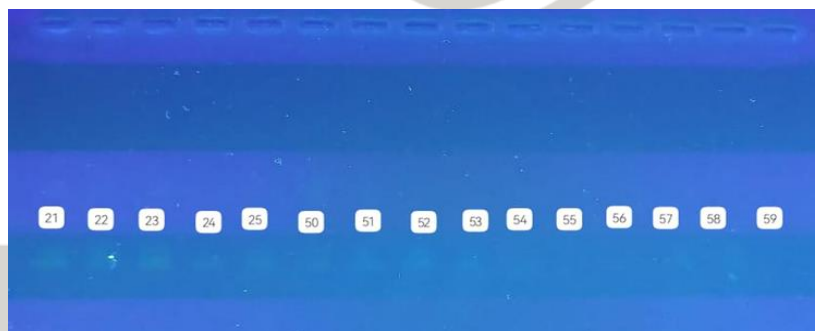
Gambar H. 3 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 82-95



Gambar H. 4 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 96-108



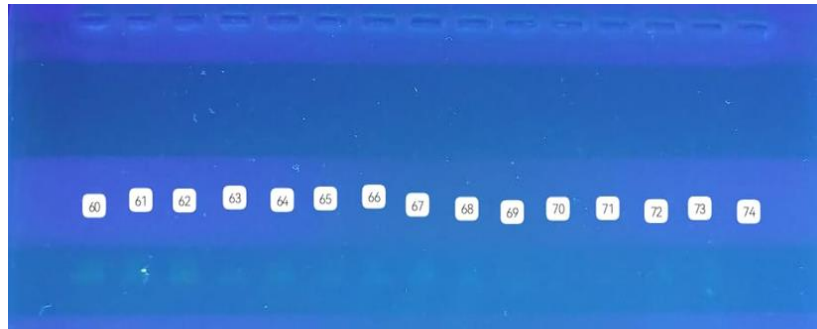
Gambar H. 5 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 1-8, 15-20



Gambar H. 6 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 21-25, 50-59



Gambar H. 7 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 75-81

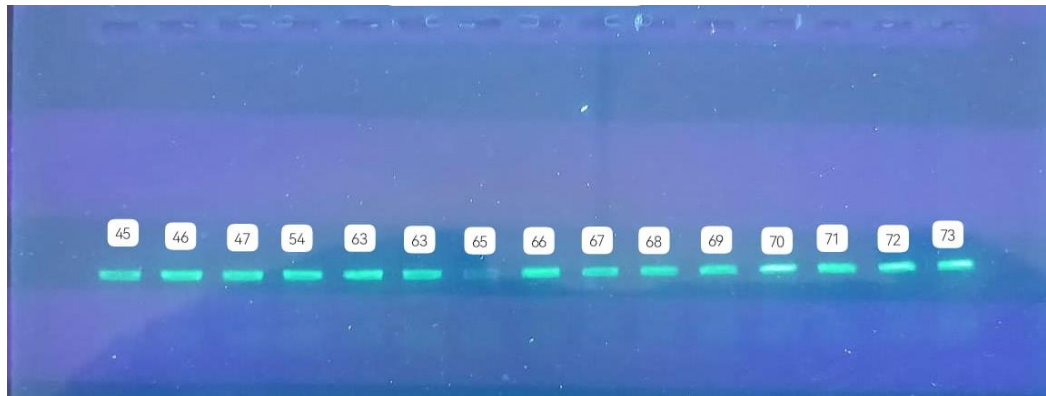


Gambar H. 8 Hasil Elektroforesis Ekstraksi DNA 60-74

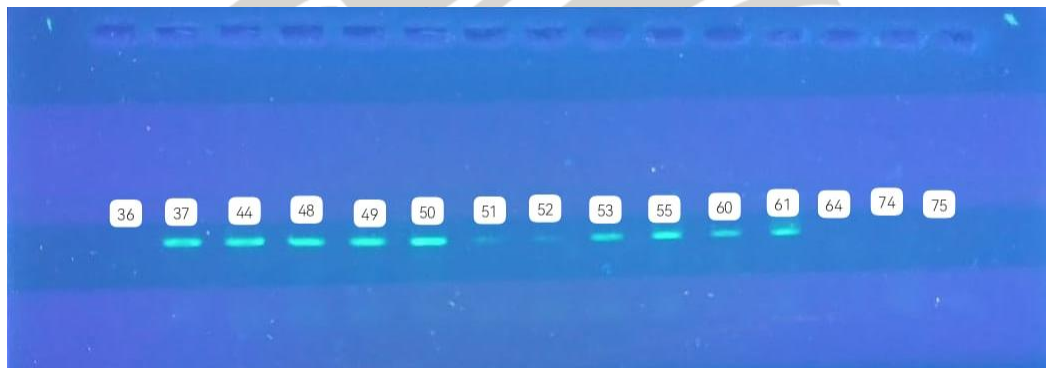


UNIVERSITAS  
**MA CHUNG**

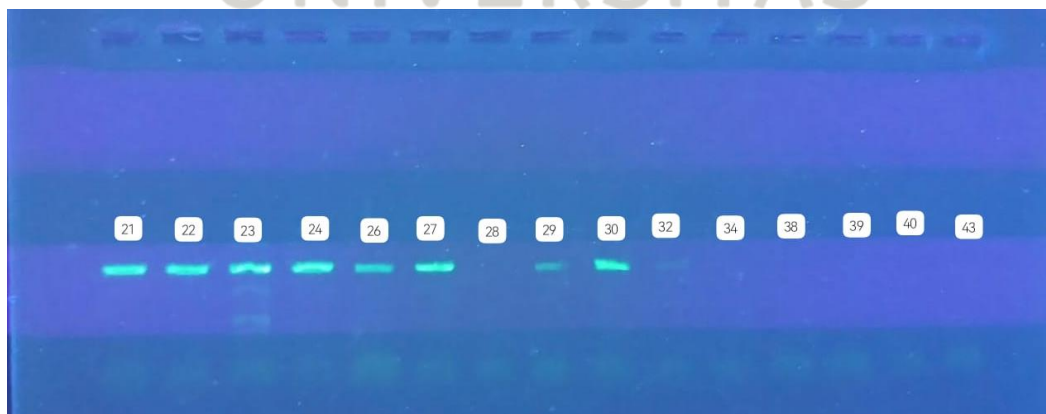
## I. Hasil Electroforesis PCR



Gambar I. 1 Hasil Electroforesis PCR 45-46, 54, 63-73

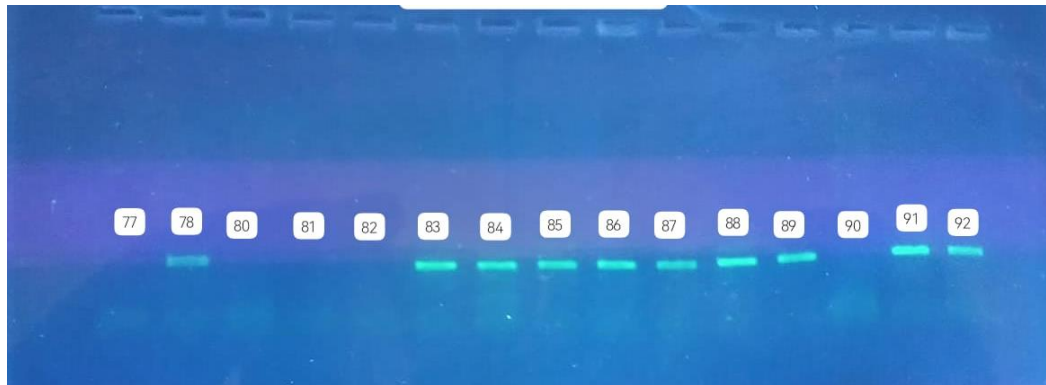


Gambar I. 2 Hasil Electroforesis PCR 36-53, 56, 60, 61, 64, 74, 75

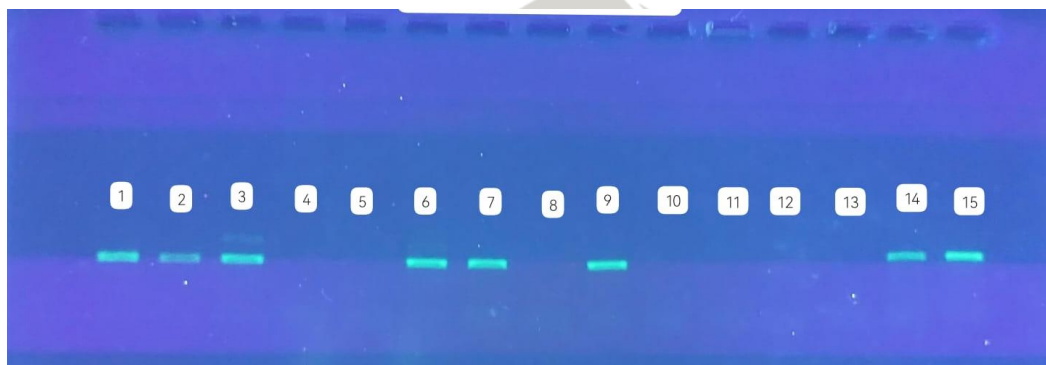


Gambar I. 3 Hasil Electroforesis PCR 21-24, 26-30, 32, 34, 38-40, 43

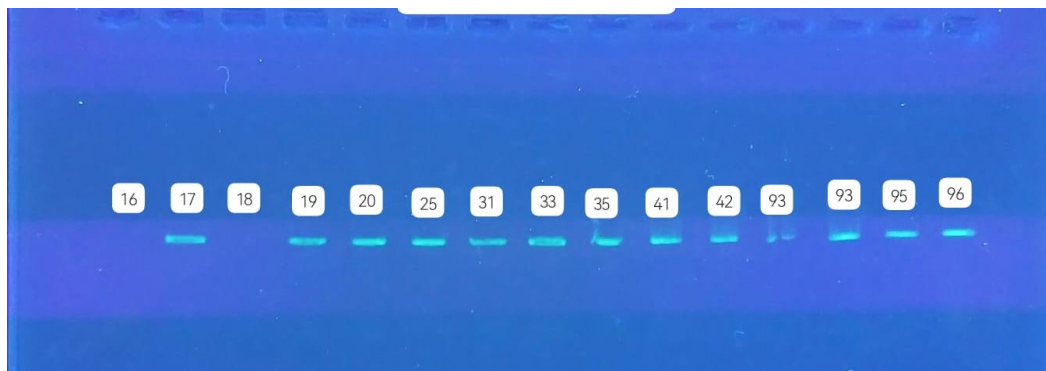




Gambar I. 4 Hasil Electroforesis PCR 77, 78, 80-92

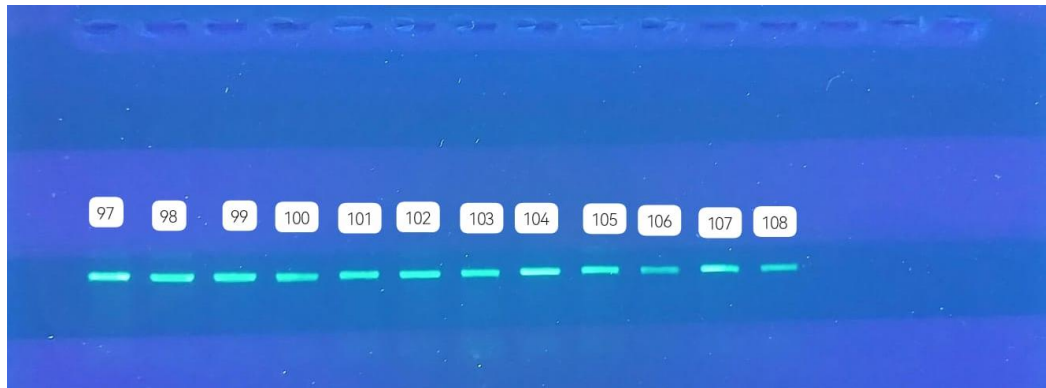


Gambar I. 5 Hasil Electroforesis PCR 1-15



Gambar I. 6 Hasil Electroforesis PCR 16-20, 25, 31, 33, 35, 41,42, 93-96



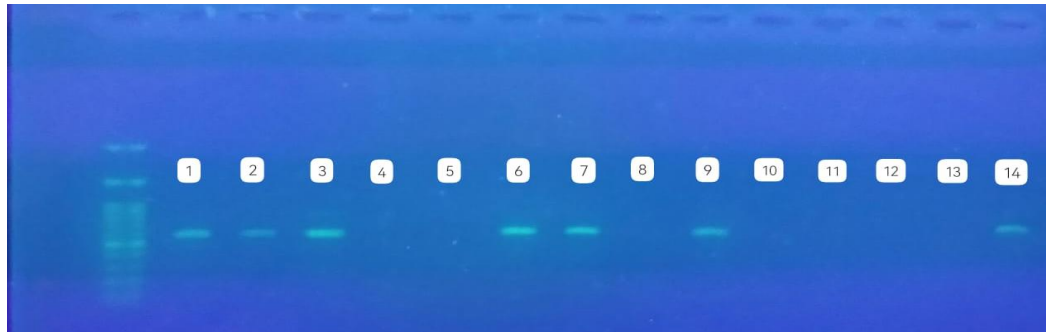


Gambar I. 7 Hasil Electroforesis PCR 97-108

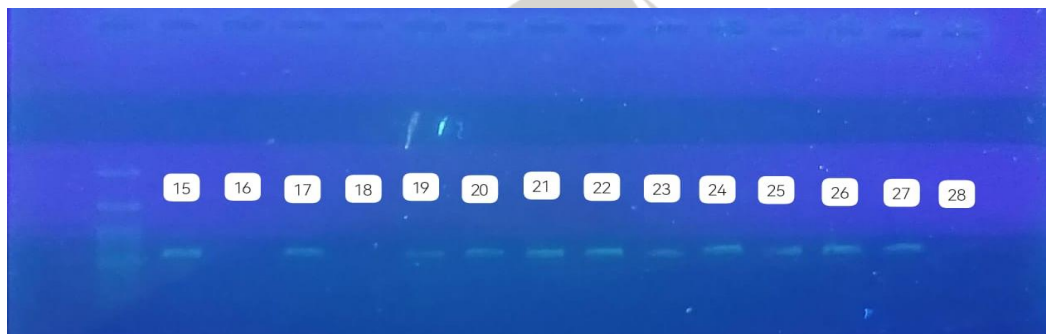


UNIVERSITAS  
**MA CHUNG**

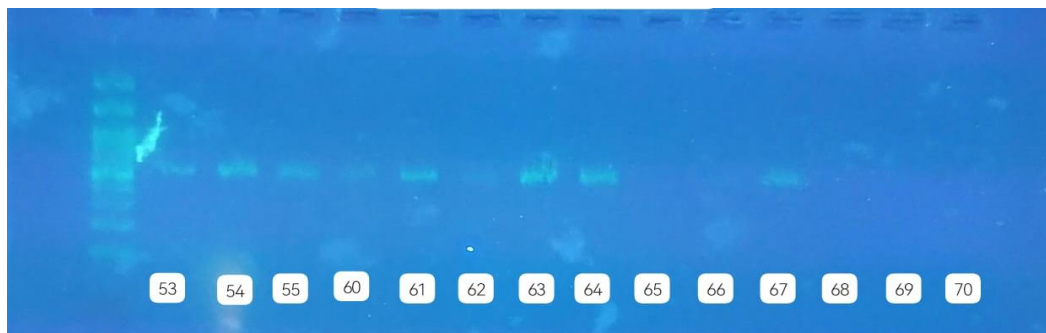
## J. Hasil Elektroforesis Retriksi



Gambar J. 1 Hasil Elektroforesis Retriksi 1-14



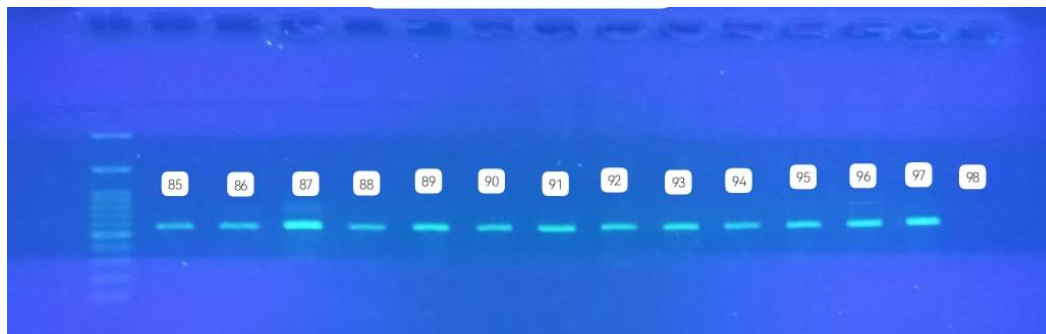
Gambar J. 2 Hasil Elektroforesis Retriksi 15-28



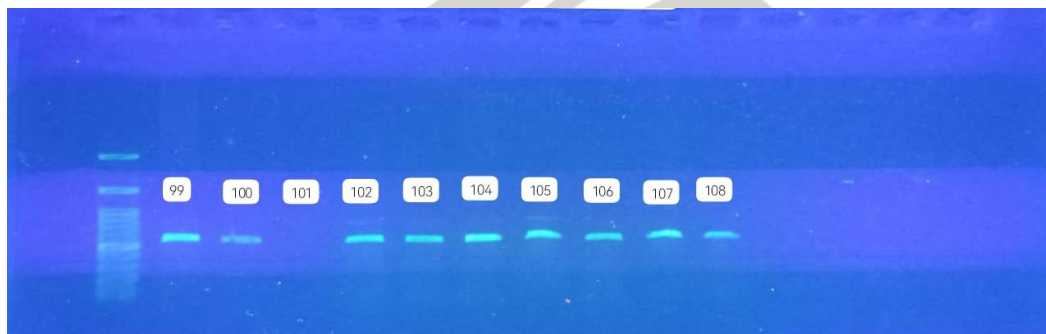
Gambar J. 3 Hasil Elektroforesis Retriksi 53-55, 60-70



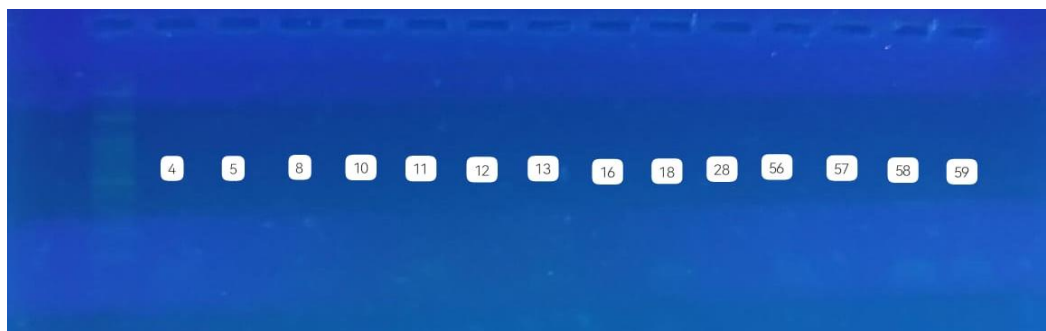
Gambar J. 4 Hasil Elektroforesis Retriksi 71-84



Gambar J. 5 Hasil Elektroforesis Retriksi 85-98



Gambar J. 6 Hasil Elektroforesis Retriksi 99-108



Gambar J. 7 Hasil Elektroforesis Retriksi 4, 5, 8, 10-13, 16,18, 28, 56-59

## K. Hasil Analisis Data (R)

```
> Usia <- as.table(rbind(c(5, 71),c(18, 14)))
> dimnames(Usia) <- list(Usia = c("25-50", "51-75"),Status_DM = c("DM", "Non-DM"))
> as.table(rbind(c(5,71),c(18,14)))
  A  B
A 5 71
B 18 14
> chisq.test(Usia)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data: Usia
X-squared = 30.25, df = 1, p-value = 3.798e-08

> chisq.test(Usia)$expected
      Status_DM
Usia      DM   Non-DM
25-50 16.185185 59.81481
51-75  6.814815 25.18519
> fisher.test(Usia)

Fisher's Exact Test for Count Data

data: Usia
p-value = 5.042e-08
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.01409551 0.19137482
sample estimates:
odds ratio
0.05697912
```

Gambar K. 1 Hasil Analisis (R) Usia

```
> Usia_dm <- c(5, 18)
> Usia_non_dm <- c(71, 14)
> total_all <- sum(Usia_dm) + sum(Usia_non_dm)
> persen_dm <- round(Usia_dm / total_all * 100, 1)
> persen_non_dm <- round(Usia_non_dm / total_all * 100, 1)
> format_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Usia_dm, persen_dm)
> format_non_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Usia_non_dm, persen_non_dm)
> tabel_Usia <- data.frame(
+   Usia = c("25-50", "51-75"),
+   `DM (n=23)` = format_dm,
+   `Non-DM (n=85)` = format_non_dm,
+   check.names = FALSE)
> print(tabel_Usia, row.names = FALSE)
  Usia DM (n=23) Non-DM (n=85)
25-50  5 (4.6%)   71 (65.7%)
51-75 18 (16.7%)   14 (13.0%)
```

Gambar K. 2 Hasil Analisis (R) Usia (Lanjutan)

```

> Jenis_Kelamin <- as.table(rbind(c(6,29),c(17,56)))
> dimnames(Jenis_Kelamin) <- list(Jenis_Kelamin = c("Laki-Laki", "Perempuan"), Status_DM = c("DM", "Non-DM"))
> as.table(rbind(c(6,29),c(17,56)))
  A  B
A  6 29
B 17 56
> chisq.test(Jenis_Kelamin)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data:  Jenis_Kelamin
X-squared = 0.22938, df = 1, p-value = 0.632

> chisq.test(Jenis_Kelamin)$expected
      Status_DM
Jenis_Kelamin  DM  Non-DM
Laki-Laki    7.453704 27.5463
Perempuan   15.546296 57.4537
> fisher.test(Jenis_Kelamin)

Fisher's Exact Test for Count Data

data:  Jenis_Kelamin
p-value = 0.6169
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.1987102 2.0725203
sample estimates:
odds ratio
0.6838705

```

Gambar K. 3 Hasil Analisis (R) Jenis Kelamin

```

> Jenis_Kelamin_dm <- c(6, 17)
> Jenis_Kelamin_non_dm <- c(29, 56)
> total_all <- sum(Jenis_Kelamin_dm) + sum(Jenis_Kelamin_non_dm)
> persen_dm <- round(Jenis_Kelamin_dm / total_all * 100, 1)
> persen_non_dm <- round(Jenis_Kelamin_non_dm / total_all * 100, 1)
> format_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Jenis_Kelamin_dm, persen_dm)
> format_non_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Jenis_Kelamin_non_dm, persen_non_dm)
> tabel_Jenis_Kelamin <- data.frame(
+   Jenis_Kelamin = c("Laki-Laki", "Perempuan"), `DM (n=110)` =
+   format_dm, `Non-DM (n=11)` = format_non_dm, check.names = FALSE)
> print(tabel_Jenis_Kelamin, row.names = FALSE)
Jenis_Kelamin DM (n=110) Non-DM (n=11)
Laki-Laki 6 (5.6%) 29 (26.9%)
Perempuan 17 (15.7%) 56 (51.9%)
> |

```

Gambar K. 4 Hasil Analisis (R) Jenis Kelamin (Lanjutan)

```

> IMT <- as.table(rbind(c(8,22),c(15,63)))
> dimnames(IMT) <- list(IMT = c("25,0 - 27,0", ">27,0"), Status_DM = c("DM", "Non-DM"))
> as.table(rbind(c(8,22),c(15,63)))
  A  B
A 8 22
B 15 63
> chisq.test(IMT)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data:  IMT
X-squared = 0.33996, df = 1, p-value = 0.5599

> chisq.test(IMT)$expected
      Status_DM
IMT      DM Non-DM
25,0 - 27,0 6.388889 23.61111
>27,0      16.61111 61.38889
> fisher.test(IMT)

Fisher's Exact Test for Count Data

data:  IMT
p-value = 0.4362
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.488414 4.477165
sample estimates:
odds ratio
 1.520973

```

Gambar K. 5 Hasil Analisis (R) Indeks Massa Tubuh (IMT)

```

> IMT_dm      <- c(8, 15)
> IMT_non_dm  <- c(22, 63)
> total_all   <- sum(IMT_dm) + sum(IMT_non_dm)
> persen_dm   <- round(IMT_dm / total_all * 100, 1)
> persen_non_dm <- round(IMT_non_dm / total_all * 100, 1)
> format_dm   <- sprintf("%d (%.1f%%)", IMT_dm, persen_dm)
> format_non_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", IMT_non_dm, persen_non_dm)
> tabel_IMT <- data.frame(
+   IMT = c("25,0 - 27,0", ">27,0"), `DM (n=23)` =
+   format_dm, `Non-DM (n=85)` = format_non_dm, check.names = FALSE)
> print(tabel_IMT, row.names = FALSE)
      IMT  DM (n=23) Non-DM (n=85)
25,0 - 27,0   8 (7.4%)   22 (20.4%)
>27,0   15 (13.9%)   63 (58.3%)
> |

```

Gambar K. 6 Hasil Analisis (R) Indeks Massa Tubuh (IMT) Lanjutan



```

> GDA <- as.table(rbind(c(5,1),c(18,84)))
> dimnames(GDA) <- list(GDA = c("<200mg/dL", ">200mg/dL"), Status_DM = c("DM", "Non-DM"))
> as.table(rbind(c(5,1),c(18,84)))
  A  B
A  5  1
B 18 84
> chisq.test(GDA)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data:  GDA
X-squared = 10.932, df = 1, p-value = 0.0009454

warning message:
In chisq.test(GDA) : Chi-squared approximation may be incorrect
> chisq.test(GDA)$expected
      Status_DM
GDA          DM Non-DM
<200mg/dL  1.277778 4.722222
>200mg/dL 21.722222 80.277778
warning message:
In chisq.test(GDA) : Chi-squared approximation may be incorrect
> fisher.test(GDA)

Fisher's Exact Test for Count Data

data:  GDA
p-value = 0.001547
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 2.313423 1108.420022
sample estimates:
odds ratio
 22.38347

```

Gambar K. 7 Hasil Analisis (R) Gula Darah Acak (GDA)

```

> GDA_dm      <- c(5, 18)
> GDA_non_dm  <- c(1, 84)
> total_all   <- sum(GDA_dm) + sum(GDA_non_dm)
> persen_dm   <- round(GDA_dm / total_all * 100, 1)
> persen_non_dm <- round(GDA_non_dm / total_all * 100, 1)
> format_dm    <- sprintf("%d (%.1f%%)", GDA_dm, persen_dm)
> format_non_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", GDA_non_dm, persen_non_dm)
> tabel_GDA <- data.frame(
+   GDA = c("<200mg/dL", ">200mg/dL"), `DM (n=23)` =
+   format_dm, `Non-DM (n=85)` = format_non_dm, check.names = FALSE)
> print(tabel_GDA, row.names = FALSE)
      GDA  DM (n=23) Non-DM (n=85)
<200mg/dL   5 (4.6%)         1 (0.9%)
>200mg/dL  18 (16.7%)        84 (77.8%)

```

Gambar K. 8 Hasil Analisis (R) Gula Darah Acak (GDA) (Lanjutan)



```

> Kebiasaan_Tidur <- as.table(rbind(c(3,26),c(20,59)))
> dimnames(Kebiasaan_Tidur) <- list(Kebiasaan_Tidur = c("<6 jam atau gelisah", "6-8 jam"), Status_DM = c("DM", "Non-DM"))
> as.table(rbind(c(3,26),c(20,59)))
  A  B
A  3 26
B 20 59
> chisq.test(Kebiasaan_Tidur)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data:  Kebiasaan_Tidur
X-squared = 2.0139, df = 1, p-value = 0.1559

> chisq.test(Kebiasaan_Tidur)$expected

Kebiasaan_Tidur      Status_DM
      <6 jam atau gelisah      DM      Non-DM
      6-8 jam      16.824074 62.17593

> fisher.test(Kebiasaan_Tidur)

Fisher's Exact Test for Count Data

data:  Kebiasaan_Tidur
p-value = 0.1153
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.06011499 1.31231931
sample estimates:
odds ratio
 0.3432918

```

Gambar K. 9 Hasil Analisis (R) Kebiasaan Tidur

```

> Kebiasaan_Tidur_dm <- c(3, 20)
> Kebiasaan_Tidur_non_dm <- c(26, 59)
> total_all <- sum(Kebiasaan_Tidur_dm) + sum(Kebiasaan_Tidur_non_dm)
> persen_dm <- round(Kebiasaan_Tidur_dm / total_all * 100, 1)
> persen_non_dm <- round(Kebiasaan_Tidur_non_dm / total_all * 100, 1)
> format_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Kebiasaan_Tidur_dm, persen_dm)
> format_non_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Kebiasaan_Tidur_non_dm, persen_non_dm)
> tabel_Kebiasaan_Tidur <- data.frame(
+   Kebiasaan_Tidur = c("<6 jam atau gelisah", "6-8 jam"), `DM (n=23)` =
+   format_dm, `Non-DM (n=85)` = format_non_dm, check.names = FALSE)
> print(tabel_Kebiasaan_Tidur, row.names = FALSE)
  Kebiasaan_Tidur  DM (n=23) Non-DM (n=85)
<6 jam atau gelisah    3 (2.8%)    26 (24.1%)
6-8 jam                20 (18.5%)    59 (54.6%)

```

Gambar K. 10 Hasil Analisis (R) Kebiasaan Tidur (Lanjutan)

```

> Pekerjaan <- as.table(rbind(c(9,73),c(14,12)))
> dimnames(Pekerjaan) <- list(Pekerjaan = c("Iya", "Tidak"), Status_DM = c("DM", "Non-DM"))
> as.table(rbind(c(9,73),c(14,12)))
  A  B
A 9 73
B 14 12
> chisq.test(Pekerjaan)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data: Pekerjaan
X-squared = 19.164, df = 1, p-value = 1.2e-05

> chisq.test(Pekerjaan)$expected

Pekerjaan
Iya\
Tidak
Status_DM
DM Non-DM
17.462963 64.53704
5.537037 20.46296

> fisher.test(Pekerjaan)

Fisher's Exact Test for Count Data

data: Pekerjaan
p-value = 1.719e-05
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.03292436 0.33574553
sample estimates:
odds ratio
0.1088583

```

Gambar K. 11 Hasil Analisis (R) Pekerjaan

```

> Pekerjaan_dm <- c(9, 14)
> Pekerjaan_non_dm <- c(73, 12)
> total_all <- sum(Pekerjaan_dm) + sum(Pekerjaan_non_dm)
> persen_dm <- round(Pekerjaan_dm / total_all * 100, 1)
> persen_non_dm <- round(Pekerjaan_non_dm / total_all * 100, 1)
> format_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Pekerjaan_dm, persen_dm)
> format_non_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Pekerjaan_non_dm, persen_non_dm)
> tabel_Pekerjaan <- data.frame(
+   Pekerjaan = c("Iya", "Tidak"), `DM (n=23)` =
+   format_dm, `Non-DM (n=85)` = format_non_dm, check.names = FALSE)
> print(tabel_Pekerjaan, row.names = FALSE)
Pekerjaan DM (n=23) Non-DM (n=85)
Iya 9 (8.3%) 73 (67.6%)
Tidak 14 (13.0%) 12 (11.1%)

```

Gambar K. 12 Hasil Analisis (R) Pekerjaan (Lanjutan)

```

> Status_Perkawinan <- as.table(rbind(c(17,75),c(6,10)))
> dimnames(Status_Perkawinan) <- list(Status_Perkawinan = c("Iya", "Tidak"), Status_DM = c("DM", "Non-DM"))
> as.table(rbind(c(17,75),c(6,10)))
  A  B
A 17 75
B  6 10
> chisq.test(Status_Perkawinan)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data:  Status_Perkawinan
X-squared = 1.9168, df = 1, p-value = 0.1662

warning message:
In chisq.test(Status_Perkawinan) :
  chi-squared approximation may be incorrect

```

Gambar K. 13 Hasil Analisis (R) Status Perkawinan

```

> chisq.test(Status_Perkawinan)$expected

Status_Perkawinan      Status_DM
      Iya\n            DM      Non-DM
      Tidak            19.592593 72.40741
                   3.407407 12.59259

warning message:
In chisq.test(Status_Perkawinan) :
  chi-squared approximation may be incorrect
> fisher.test(Status_Perkawinan)

Fisher's Exact Test for Count Data

data:  Status_Perkawinan
p-value = 0.1029
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.1071692 1.4606334
sample estimates:
odds ratio
 0.3818862

```

Gambar K. 14 Hasil Analisis (R) Status Perkawinan (Lanjutan)

```

> Status_Perkawinan_dm <- c(17, 6)
> Status_Perkawinan_non_dm <- c(75, 10)
> total_all <- sum(Status_Perkawinan_dm) + sum(Status_Perkawinan_non_dm)
> persen_dm <- round(Status_Perkawinan_dm / total_all * 100, 1)
> persen_non_dm <- round(Status_Perkawinan_non_dm / total_all * 100, 1)
> format_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Status_Perkawinan_dm, persen_dm)
> format_non_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Status_Perkawinan_non_dm, persen_non_dm)
> tabel_status_Perkawinan <- data.frame(
+   Status_Perkawinan = c("Iya", "Tidak"), `DM (n=23)` =
+   format_dm, `Non-DM (n=85)` = format_non_dm, check.names = FALSE)
> print(tabel_status_Perkawinan, row.names = FALSE)
  Status_Perkawinan  DM (n=23) Non-DM (n=85)
      Iya 17 (15.7%)    75 (69.4%)
      Tidak  6 (5.6%)    10 (9.3%)

```

Gambar K. 15 Hasil Analisis (R) Status Perkawinan (Lanjutan 2)

```

> Riwayat_DM <- as.table(rbind(c(11,31),c(12,54)))
> dimnames(Riwayat_DM) <- list(Riwayat_DM = c("Iya", "Tidak"), Status_DM = c("DM", "Non-DM"))
> as.table(rbind(c(11,31),c(12,54)))
  A  B
A 11 31
B 12 54
> chisq.test(Riwayat_DM)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data: Riwayat_DM
X-squared = 0.56247, df = 1, p-value = 0.4533

> chisq.test(Riwayat_DM)$expected
      Riwayat_DM
      Iya\n      Tidak
Status_DM
      DM      Non-DM
      8.944444 33.05556
      14.05556 51.94444
> fisher.test(Riwayat_DM)

Fisher's Exact Test for Count Data

data: Riwayat_DM
p-value = 0.3438
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.5620999 4.4742198
sample estimates:
odds ratio
 1.589592

```

Gambar K. 16 Hasil Analisis (R) Riwayat DM

```

> Riwayat_DM_dm <- c(11, 12)
> Riwayat_DM_non_dm <- c(31, 54)
> total_all <- sum(Riwayat_DM_dm) + sum(Riwayat_DM_non_dm)
> persen_dm <- round(Riwayat_DM_dm / total_all * 100, 1)
> persen_non_dm <- round(Riwayat_DM_non_dm / total_all * 100, 1)
> format_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Riwayat_DM_dm, persen_dm)
> format_non_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Riwayat_DM_non_dm, persen_non_dm)
> tabel_Riwayat <- data.frame(
+   Riwayat = c("Iya", "Tidak"), `DM (n=23)` =
+   format_dm, `Non-DM (n=85)` = format_non_dm, check.names = FALSE)
> print(tabel_Riwayat, row.names = FALSE)
Riwayat  DM (n=23) Non-DM (n=85)
      Iya 11 (10.2%)      31 (28.7%)
      Tidak 12 (11.1%)      54 (50.0%)
> |

```

Gambar K. 17 Hasil Analisis (R) Riwayat DM (Lanjutan)



```

> Penyakit_Penyerta <- as.table(rbind(c(23,35),c(0,50)))
> dimnames(Penyakit_Penyerta) <- list(Penyakit_Penyerta = c("Iya", "Tidak"), Status_DM = c("DM", "Non-DM"))
> as.table(rbind(c(23,35),c(0,50)))
  A B
A 23 35
B  0 50
> chisq.test(Penyakit_Penyerta)

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data: Penyakit_Penyerta
X-squared = 22.882, df = 1, p-value = 1.722e-06

> chisq.test(Penyakit_Penyerta)$expected
      Status_DM
Penyakit_Penyerta  DM   Non-DM
Iya\              12.35185 45.64815
Tidak             10.64815 39.35185
> fisher.test(Penyakit_Penyerta)

Fisher's Exact Test for Count Data

data: Penyakit_Penyerta
p-value = 7.727e-08
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 7.417167      Inf
sample estimates:
odds ratio
      Inf

```

Gambar K. 18 Hasil Analisis (R) Penyakit Penyerta

```

> Penyakit_Penyerta_dm <- c(23, 0)
> Penyakit_Penyerta_non_dm <- c(35, 50)
> total_all <- sum(Penyakit_Penyerta_dm) + sum(Penyakit_Penyerta_non_dm)
> persen_dm <- round(Penyakit_Penyerta_dm / total_all * 100, 1)
> persen_non_dm <- round(Penyakit_Penyerta_non_dm / total_all * 100, 1)
> format_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Penyakit_Penyerta_dm, persen_dm)
> format_non_dm <- sprintf("%d (%.1f%%)", Penyakit_Penyerta_non_dm, persen_non_dm)
> tabel_Penyakit_Penyerta <- data.frame(
+   Penyakit_Penyerta = c("Iya", "Tidak"), `DM (n=23)` =
+   format_dm, `Non-DM (n=85)` = format_non_dm, check.names = FALSE)
> print(tabel_Penyakit_Penyerta, row.names = FALSE)
Penyakit_Penyerta  DM (n=23) Non-DM (n=85)
Iya 23 (21.3%)    35 (32.4%)
Tidak 0 (0.0%)   50 (46.3%)

```

Gambar K. 19 Hasil Analisis (R) Penyakit Penyerta (Lanjutan)