POLIMORFISME GEN APOLIPOPROTEIN E PADA PASIEN INFARK MIOKARD AKUT (IMA) DI RUMAH SAKIT dr. SAIFUL ANWAR MALANG

SKRIPSI

Oleh :

CITA KHOIRUN NADA

NIM. 09620085

JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2014

POLIMORFISME GEN APOLIPOPROTEIN E PADA PASIEN INFARK MIOKARD AKUT (IMA) DI RUMAH SAKIT dr. SAIFUL ANWAR MALANG

SKRIPSI

Diajukan Kepada:
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Oleh:
CITA KHOIRUN NADA
NIM. 09620085

JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2014

POLIMORFISME GEN APOLIPOPROTEIN E PADA PASIEN INFARK MIOKARD AKUT (IMA) DI RUMAH SAKIT dr. SAIFUL ANWAR MALANG

SKRIPSI

Oleh:
Cita Khoirun Nada
NIM. 09620085

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal: 3 September 2014

Dosen Pembimbing I,

Dr. Hj.Ulfah Utami, M. Si
NIP. 19650509 199903 2 002

Dosen Pembimbing II,

Dr. H. Munirul Abidin, MA
NIP.19720420 200212 1 003

Mengetahui
Ketua Jurusan Biologi

Dr. Evika Sandi Savitri, M. P
NIP. 19741018 200312 2 002

POLIMORFISME GEN APOLIPOPROTEIN E
PADA PASIEN INFARK MIOKARD AKUT (IMA)
DI RUMAH SAKIT dr. SAIFUL ANWAR MALANG

SKRIPSI

Oleh:
CITA KHOIRUN NADA
NIM. 09620085

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan
Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 16 September 2014

Susunan dewan Penguji:		**Tanda Tangan**
1. Penguji Utama	**: Widodo, S.Si, M.Si, Ph.D MedSc** **19730811 200003 1 002**	(.....)
2. Ketua	**: Dr. Bayyinatul Muchtaromah, drh.M.Si** **19710919 20003 2 001**	(.....)
3. Sekretaris	**: Dr. Hj.Ulfah Utami, M. Si** **19710420 200003 1 003**	(.....)
4. Anggota	**: Dr. H.Munirul Abidin, MA** **19720420 200212 1 003**	(.....)

Mengesahkan,
Ketua Jurusan Biologi

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI JURUSAN BIOLOGI

Dr. Evika Sandi Savitri, M. P
NIP. 19741018 200312 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : CITA KHOIRUN NADA

NIM : 09620085

Jurusan : BIOLOGI

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Polimorfisme Gen Apolipoprotein E pada Pasien Infark Miokard Akut (IMA) di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencatumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 03 September 2014

Yang membuat pernyataan,

METERAI TEMPEL
E7936ACF492436587
6000 DJP

CITA KHOIRUN NADA
NIM. 09620085

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, dengan mengucap segala puji bagi Allah dan penuh rasa bangga penulis mempersembahkan skripsi ini kepada

Ayahanda H. Syamsul Huda (Alm) dan Mama Hj Maslikhah tercinta yang selalu mendukung, memberi nasihat,motivasi serta kakak-kakak tersayang. Kalian adalah keluarga terbaik dalam hidupku

Teman-teman seperjuangan biologi 2009

dan para guru penulis yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat

MOTTO

فَإِنَّ مَعَ ٱلْعُسْرِ يُسْرًا ۝٥

Artinya: Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan (Q.S. Al-Insyirah:5)

Kita hidup kita berproses

Tetap optimis dan terus berkarya

To get a success, your courage must be greater than your fear

Succes is not final and failure is not an initial

Talk less do more

KATA PENGANTAR

السَّلاَمُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللهِ وَبَرَكَاتُهُ

Puji syukur penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufiq dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini dengan judul "Polimorfisme Gen Apolipoprotein E pada pasien IMA (Infark Miokard Akut) di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang" Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW. Selanjutnya penulis skripsi ini tidak lupa mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada :

1. Prof. Dr. H. Mudjia Rahardjo, M.Sc, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Hj. Bayyinatul M., drh., M.Si, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr.Evika Sandi Savitri, M.P, selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Hj. Ulfah Utami, M. Si dan Dr. H. Munirul Abidin, MA selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan arahan kepada penulis.
5. Widodo S.Si, M.Si, Ph.D Med.Sc dan dr. M. Saifur Rohman Sp.JP, Ph.D selaku dosen dan ketua Tim penelitian kardiovaskular Universitas Brawijaya Malang yang memberikan kepercayaan, bimbingan dan dukungan kepada penulis dalam penelitian ini.
6. Seluruh Tim penelitian kardiovaskular Universitas Brawijaya Malang yang telah membantu dan memberikan support kepada penulis.

7. Segenap sivitas akademika Jurusan Biologi, terutama seluruh dosen terimakasih atas segenap ilmu dan bimbingannya serta staff admin yang banyak membantu keperluan kami sebagai mahasiswa.
8. Kedua orang tua penulis Drs. H. Syamsul Huda (Alm) dan Hj. Maslikhah S.Ag yang senantiasa memberikan kasih sayang, dorongan, motivasi, dan do'a serta keenam saudara penulis yang memberi semangat selama ini.
9. Seluruh teman-teman Biologi angkatan 2009, khususnya kelas Biologi C.
10. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa materiil maupun moril.

Semoga Allah SWT, melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan skripsi ini jauh dari kata sempurna yang tidak luput dari kekurangan dan kesalahan.Oleh karena itu, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun.

Akhirnya, penulis berharap semoga dengan rahmat dan izin-Nya mudah-mudahan skripsi ini bermanfaat bagi penulis dan bagi pembaca.

Amin ya Robbal 'alamiin...

وَسَّلاَمُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللهِ وَبَرَكَاتُهُ

Malang, 1 September 2014

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL

HALAMAN PENGAJUAN

HALAMAN PERSETUJUAN

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PERNYATAAN

HALAMAN MOTTO

HALAMAN PERSEMBAHAN

KATA PENGANTAR i

DAFTAR ISI iii

DAFTAR TABEL..... v

DAFTAR GAMBAR..... vi

DAFTAR LAMPIRAN..... vii

ABSTRAK viii

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 5
1.3 Tujuan Penelitian 5
1.4 Batasan Masalah 5
1.5 Manfaat Penelitian 6

BAB II KAJIAN PUSTAKA
2.1 Infark Miokard Akut..... 7
2.2 Aterosklerosis..... 8
2.3 Kromosom..... 9
2.3.1 Morfologi Kromosom..... 9
2.3.2 Bahan Penyusun Kromosom 10
2.4 Gen..... 11
2.5 DNA..... 12
2.6 Apolipoprotein 13
2.4.1 Apolipopretein E..... 14
2.4.2 Gen Apolipoprotein E 15
2.7 Polymerase Chain Reaction (PCR)..... 16
2.8 Amplification Refractory Mutation System (ARMS)..... 20
2.9 Elektroforesis 21
2.10 Perintah dalam Islam untuk Menjaga Kesehatan Jantung 22

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian 25
3.2 Variabel Penelitian 25
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian 25
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian 25
3.4.1 Populasi Penelitian 25
3.4.2 Subyek Penelitian 26
3.5 Instrumen Penelitian
3.5.1 Alat 26
3.5.2 Bahan 26
3.6 Kegiatan Penelitian
3.6.1 Diagnosa Pasien IMA 27
3.6.2 Pengambilan Sampel Darah 27
3.6.3 Sterilisasi Alat 28
3.6.4 Isolasi DNA 28
3.6.5 Amplifikasi Gen Apopoliprotein E 28
3.6.6 Deteksi polimorfisme Gen Apo E 30
3.7 Analiss Data 30

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Isolasi DNA 31
4.2 Idenrifikasi dan Deteksi Polimorfisme Gen Apo E 32
4.3 Hubungan Polimorfisme Gen Apo E dengan IMA 36

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan 43
5.2 Saran 43

DAFTAR PUSTAKA 44

LAMPIRAN -LAMPIRAN 48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kromosom 9

Gambar 2.2 Struktur DNA 13

Gambar 2.3 Proses Amplifikasi DNA dengan PCR 17

Gambar 3.1 Siklus PCR 29

Gambar 4.1 DNA Whole Genom 31

Gambar 4.2 Posisi Sistein dan Arginin Alel e2,e3 dan e4
pada Asam Amino 112 dan 158 33

Gambar 4.3 Hasil Elektroforesis PCR sampel A04, A07, B06, B07, B08,
D03 dan H02 33

Gambar 4.4 Hasil Elektroforesis PCR sampel I03, I04 dan J03. 34

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Primer Spesifik ARMS untuk Polimorfisme Apo E 29

Tabel 4.1 Alel Apo E pada Pasien IMA 35

Tabel 4.2 Genotip Apo E pada Pasien IMA 36

Tabel 4.3 Hubungan antara Kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL sampel dibandingkan dengan kontrol 37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Pemeriksaan Pasien IMA di CVCU RSSA Malang..... 48

Lampiran 2. Hasil Pemeriksaan Kontrol IMA di CVCU RSSA Malang 49

Lampiran 3 Kode Etik Penelitian 50

Lampiran 4. Kerangka Penelitian 51

Lampiran 5. Skema kerja Isolasi DNA 52

Lampiran 6. Skema kerja ARM-PCR 54

Lampiran 7. Skema Kerja Pembuatan Agarose 2% 55

Lampiran 8. Skema kerja Elektroforesis dan UV transiluminator 56

Lampiran 9. Komposisi Bahan 57

Lampiran 10. Dokumentasi Penelitian 58

Lampiran 11. Perhitungan SPSS 59

Lampiran 12. Analisis Korelasi Antar Kelompok Data Sampel dan Kontrol (Kolesterol, Trigliserida, HDL dan LDL)..... 60

ABSTRAK

Nada, Cita Khoirun. 2014**. Polimorfisme Gen Apolipoprotein E pada Pasien Infark Miokard Akut (IMA) di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.** Skripsi, Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Hj. Ulfah Utami, M. Si (II) Dr. H. Munirul Abidin, MA.

Kata kunci: *Infark Miokard Akut, Polimorfisme, Apolipoprotein E*

Apolipoprotein E (Apo E) memiliki peran yang penting dalam metabolisme lipid dalam plasma. Kadar lipid sangat dipengaruhi oleh polimorfisme gen Apo E. Apo E terdiri dari tiga macam alel, yaitu ε2, ε3, and ε4 yang membentuk 6 genotip E2/E2, E3/E3, E4/E4, E4/E2, E4/E3, dan E3/E2. Sehingga polimorfisme gen Apo E mempunyai hubungan yang erat dengan aterosklerosis. Aterosklerosis dapat menyebabkan nekrosis miokard akut yang mengakibatkan *Infark Miokard Akut*. *Infark Miokard Akut* (IMA) merupakan salah satu penyebab utama kematian di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui variasi genetik (polimorfisme) gen Apo E pada pasien IMA di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.

Sample darah diambil dari 10 pasien IMA dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian dilakukan isolasi DNA menggunakan *Geneaid DNA Ekstraction Kit.* Identifikasi polimorfisme dilakukan dengan menggunakan metode *Amplification Refractory Mutation System* (ARMS) dengan single PCR.

Hasil ARMS-PCR menunjukkan bahwa terdapat polimorfisme gen Apo E pada pasien IMA di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang. Genotip Apo E yang diperoleh adalah E4/E3 dan E4/E2, dengan pembawa alel ε2 sebanyak 4 orang, alel ε3 sebanyak 6 orang dan ε4 sebanyak 10 orang pasien IMA.

ABSTRACT

Nada, Cita Khoirun. 2014. **Apolipoprotein E Gene Polymorphism in Patients with Acute Myocardial Infarction (AMI) at dr. Saiful Anwar Hospital Malang.** Thesis, Biology Department, Science and Technology Faculty, State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang. 1st Supervisor: Dr. Hj. Ulfah Utami, M. Si. 2nd Supervisor: Dr. H. Munirul Abidin, MA.

Key word : *Acute Myocardial Infarction, Polymorphism, Apopoliprotein E*

Apolipoprotein E (Apo E) has an important role in the metabolism of lipids in plasma. Lipid levels are strongly influenced by the Apo E gene polymorphisms. Apo E consists of three kinds of alleles, i.e. ε2, ε3 and ε4, which form 6 genotip E2/E2, E3/E3, E4/E4, E4/E4, E2/E3 and E2/E3. So Apo E gene polymorphisms have relation with atherosclerosis. Atherosclerosis can lead to acute myocardial necrosis resulting in Acute Myocardial Infarction. Acute Myocardial Infarction (AMI) is one of the leading causes of death in Indonesia. This research aims to find out genetic variation (polymorphism) of the Apo E gene in patients with AMI at dr. Saiful Anwar Hospital Malang.

Blood samples taken from 10 patients of AMI and selected by the criteria of inclusion and exclusion. DNA samples extracted from white blood cells (leukocytes) by using Geneaid DNA Ekstraction Kit. Apo E gene polymorphism identificated using Amplification Refractory Mutation System (ARMS) method with a single PCR.

The results of ARMS-PCR showed there were Apo E gene polymorphisms in patients AMI at dr. Saiful Anwar Hospital Malang. Genotype Apo E that obtained is E4/E3 and E4/2, with total 4 patient of ε2 allele carriers, 6 person of ε3 allele carriers and 10 AMI patient of ε4 allele carriers.

مستخلص البحث

نادى ، جيتى خيرون . 2014 . **آبو ئي (E) تعدد الأشكال الجيني في المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد(AMI) في المستشفى الدكتور سيف أنور مالانج.** البحث ، القسم البيولوجيا، الكلية العلوم والتكنولوجيا في الجامعة الحكمية الإسلامية مولانا مالك إبراهيم مالانج. المشرف الأول : الدكتيرة الحاجة عولفة يوتامي الماجستيرة ، المشرف الثاني : الدكتور الحاج منير العابدين الماجستير.

الكلمات الرئيسية : احتشاء عضلة القلب الحاد، تعدد الأشكال، آبو ئي(E)

آبو ئي (E) دورا هاما في عملية التمثيل الغذائي للدهون في البلازما. وتتأثر مستويات الدهون بقوة الأشكال في آبو E . آبو E الجين يتكون من ثلاثة أنواع من الأليلاتε2 ، ε3، وتشكلت ε4 راثى E2/E2, E3/E3, E4/E4, E4/E2, E4/E3, E3/E2. ولذلك فإن تعدد الأشكال الجيني آبو E لديه علاقة وثيقة مع بتصلب الشرايين. تصلب الشرايين يمكن أن يؤدي إلى نخر عضلة القلب الحاد مما أدى إلى احتشاء عضلة القلب الحاد. احتشاء عضلة القلب الحاد (AMI)هي واحدة من الأسباب الرئيسية للوفاة في اندونيسيا. وتهدف هذه الدراسة إلى تحديد الاختلاف الجيني (التعدد) آبو E الجينات في المرضى AMI الذين يعانون من المستشفى الدكتور سيف أنور في مالانج .

تم أخذ عينات دم من 10 مريضا تم اختيارهم وفقا لمعايير التضمين والاستثناء AMI . ثم يقوم عزل الحمض النووي DNA باستخدام استخراج كيت Geneaid. تحديد الأشكال يتم ذلك باستخدام أسلوب التضخيم حرارية نظام الطفرة (ARMS) مع PCR واحد .

النتائج ARMS-PCR أظهرت أن هناك آبو E تعدد الأشكال الجيني في المرضى الذين يعانون من AMI في مستشفى الدكتور سيف أنور مالانج. تم الحصول على المورثات E آبو E4/E3 و E4/E2 ، مع شركات ε2 أليل من 4 أشخاص، ε3 أليل 6 و ε4 ما لا يقل عن أشخاص كانوا 10 مرضى AMI