

**IDENTIFIKASI GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)
INSERSI/DELESI (I/D) PADA PENDERITA HIPERTENSI DI RUMAH
SAKIT dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

SKRIPSI

**Oleh :
Maulidiyatun Nuril Faizah
NIM. 09620070**



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

2015

**IDENTIFIKASI GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)
INSERSI/DELESI (I/D) PADA PENDERITA HIPERTENSI 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 :
Maulidiyatun Nuril Faizah
NIM. 09620070**

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

2015

**IDENTIFIKASI GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)
INSERSI/DELESI (I/D) PADA PENDERITA HIPERTENSI DI RUMAH
SAKIT dr. SAIFUL ANWAR MALANG**

SKRIPSI

Oleh :

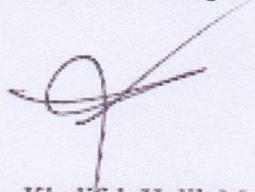
Maulidiyatun Nuril Faizah

NIM. 09620070

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji :

Tanggal 12 Januari 2015

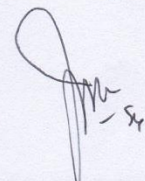
Pembimbing I



Kholifah Holil, M.Si

NIP. 19751106 200912 2 002

Pembimbing II

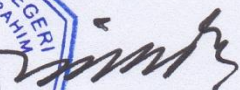


Umaiatus Syarifah, M.A

NIP.19820925 200901 2 005

Mengetahui

Ketua Jurusan Biologi



Dr. Evika Sandi Savitri, M. P

NIP. 19741018 200312 2 002

**IDENTIFIKASI GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)
INSERSI/DELESI (I/D) PADA PENDERITA HIPERTENSI DI RUMAH
SAKIT SAIFUL ANWAR MALANG**

SKRIPSI

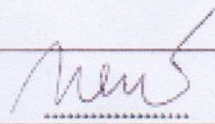
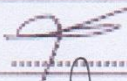
Oleh :

Maulidiyatun Nuril Faizah

NIM. 09620070

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

Tanggal : 12 Januari 2015

Penguji Utama :	<u>Widodo S.Si, M.Si, Ph.D. Med.Sc</u> NIP. 19730811 200003 1 002	
Ketua Penguji :	<u>Dr.drh. Bayyinatul M. M.Si</u> NIP. 19710919 200003 2 001	
Sekretaris Penguji :	<u>Kholifah Holil, M.Si</u> NIP. 19751106 200912 2 002	
Anggota Penguji :	<u>Umaivatus Svarifah, M.A</u> NIP.19820925 200901 2 005	

Mengesahkan,

Ketua Jurusan Biologi



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Maulidiyatun Nuril Faizah

NIM : 09620070

Jurusan : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Identifikasi Gen Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inseri /
Delesi (I/D) pada Penderita Hipertensi 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 pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 12 Januari 2015
Yang Membuat Pernyataan

Materai Rp.6000

Maulidiyatun Nuril Faizah
NIM.09620070

MOTTO

Al Qur'an Surah Ar Ra'd ayat 11 :

...إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّى يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ وَإِذَا أَرَادَ اللَّهُ بِقَوْمٍ سُوءًا فَلَا مَرَدَّ لَهُ وَمَا

لَهُمْ مِنْ دُونِهِ مِنَ الْوَالِيْنَ

Artinya : *“..Sesungguhnya Allah tidak mengubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri. Dan apabila Allah menghendaki keburukan terhadap sesuatu kaum, maka tak ada yang dapat menolaknya; dan sekali-kali tak ada pelindung bagi mereka selain Dia“*

You are what you think

If you think you cant, you won't. If you think you can, you will

The way to get started is to quit talking and begin doing

Do more, talk less

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah.. Since over the last 23 years, there has been so many amazing experience and so many memories I have gathered. There has also been so many people I have met, worked with and shared memories with. Many of you have come in and out of my life bringing messages, others giving love and support, but most of all by helping me in some way. I wanna take this time to remember and would like to thank the people who have helped me and been there for me along the way.

My parents

Yang selalu ada dan percaya. Untuk cinta dan semua yang telah kalian berikan sampai hari ini dan hari-hari berikutnya. Thank you for every pray and tears that dropped for me. Love you, more and more each day...

My husband (Ulil Fahrozi)

A million thank's words for every little thing you have done, you are doing, and you will do. Not even a million words would explain what I feel for you, stay amazing like you've always been.

My sisters (Naili & Ayu)

Thanks for always being there whenever I need a hand or even just an ears and every time whenever we hang out together, it's been a pleased moment for me.

My college mates

Especially for Cita KN, Setiyorini, Johan A, Atdit, Mas Dian, Mbak Jaya. Thank you for always remind me how to keep laugh although the world doesn't as beautiful as heaven. My life is more fun because of you all. I will never forget you all..

*Finally, thank you to you all for being on this life changing my journey
- no matter how big or small part you played -
words can't express my gratitude*

KATA PENGANTAR

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ 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 “Identifikasi Gen Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Insersi / Delesi (I/D) pada Penderita Hipertensi 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. Kholifah Holil, M.Si dan Umaiatus Syarifah, M.A selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan arahan.
5. Widodo S.Si, M.Si, Ph.D. Med, Sc selaku penguji sekaligus pembimbing yang telah banyak memberikan masukan dan pengalaman yang berharga.
6. Segenap sivitas akademika Jurusan Biologi, terutama seluruh dosen terimakasih atas segenap ilmu dan bimbingannya serta staff admin yang banyak membantu keperluan kami sebagai mahasiswa.

7. Orang tua penulis Bapak Ach. Hafidz Cholil (alm) dan Ibu Lilik Fauziah yang senantiasa memberikan kasih sayang dan do'a serta dorongan semangat kepada penulis selama ini.
8. Keluarga baruku Ulil Fahrozi yang banyak membantu dan menemani hari-hari penulis 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 di dunia ini tidak ada yang sempurna. Begitu juga dalam penulisan skripsi ini, 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...

وَسَلَامٌ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Malang, 12 Januari 2015

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 Hipotesis	6
1.5 Batasan Masalah	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Hipertensi	8
2.1.1 Definisi Hipertensi	8
2.1.2 Penyebab Hipertensi.....	8
2.1.3 Klasifikasi Hipertensi.....	9
2.1.4 Gejala Klinis Hipertensi	11
2.2 Mekanisme Regulasi Darah	12
2.3 Faktor – Faktor yang Mengontrol Tekanan Darah.....	15
2.4 Renin Angiotensin System (RAS)	17
2.5 Angiotensin Converting Enzyme (ACE)	20
2.5.1 Tinjauan Umum ACE.....	20
2.5.2 Gen ACE	22
2.6 Metode PCR.....	27
2.6.1 Denaturasi.....	27
2.6.2 Penempelan Primer pada Cetakan DNA (Annealing).....	28
2.6.3 Ekstensi (Pemanjangan Primer)	27
2.7 Primer	29
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian.....	32
3.2 Variabel Penelitian.....	32
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	32
3.4 Subyek Penelitian	
3.4.1 Subyek Penelitian.....	32

3.4.2 Kriteria Inklusi	33
3.4.3 Jumlah Sampel	33
3.5 Alat dan Bahan Penelitian	
3.5.1 Alat	33
3.5.2 Bahan	34
3.6 Kegiatan Penelitian	
3.6.1 Diagnosis Hipertensi	34
3.6.2 Pengambilan Sampel DNA	35
3.6.3 Isolasi DNA	35
3.6.4 Konfirmasi DNA Whole Genom	35
3.6.5 Amplifikasi DNA	36
3.6.6 Visualisasi Hasil PCR	36
3.6.7 Uji Konfirmasi Genotip	37
3.6.8 Analisis Data	37

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Isolasi DNA	39
4.2 Identifikasi Genotip II, ID, dan DD	42
4.3 Uji Konfirmasi Genotip ID	45
4.4 Frekuensi Genotip dan Alel	
4.4.1 Frekuensi Genotip	47
4.4.2 Frekuensi Alel	48

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan	52
5.2 Saran	52

DAFTAR PUSTAKA	53
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN -LAMPIRAN	61
---------------------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	: Klasifikasi hipertensi menurut WHO-ISH tahun 1999.....	10
Tabel 2.2	: Klasifikasi hipertensi JNC VII.....	10
Tabel 2.3	: Klasifikasi Hipertensi Hasil Consensus Perhimpunan Hipertensi Indonesia.....	11

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 : Sistem Renin –Angiotensin.....	18
Gambar 2.2 : Peran ACE dalam sistem Kinin – Kalikrein dan sistem Renin Angiotensin	22
Gambar 2.3 : Tahapan sintesis protein.....	24
Gambar 2.4 : Posisi gen ACE pada kromosom 17q23.....	24
Gambar 2.5 : Model skematis untuk exonisasi dari Alu <i>elements</i>	26
Gambar 4.1 : Hasil uji kualitatif DNA whole genom	40
Gambar 4.2 : Sekuen DNA pada intron 16 gen ACE Homo sapiens.....	43
Gambar 4.3 : Hasil elektroforesis 4 sampel dari 100 sampel yang sudah diamplifikasi	44
Gambar 4.4: Visualisasi hasil uji konfirmasi sampel DD menggunakan primer spesifik insersi.....	46
Gambar 4.5 : Diagram presentase frekuensi genotip	47
Gambar 4.6 : Diagram Persentase Frekuensi Alel	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Tahapan Prosedur Penelitian	61
1.1. Tahapan Isolasi DNA	61
1.2. Pembuatan TBE Buffer (1X) pH 8,3	62
1.3. Pembuatan Agarose 2,5 %	62
Lampiran 2. Hasil Penelitian dan Perhitungan.....	63
2.1. Data Hasil amplifikasi 100 sampel	65
2.2. Perhitungan Frekuensi Genotip	65
2.3. Perhitungan Frekuensi Alel	66

ABSTRAK

Faizah, Maulidiyatun Nuril .2015. **Identifikasi Gen Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Insersi/Delesi (I/D) pada Penderita Hipertensi Di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang**. Skripsi, Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing biologi : Kholifah Holil, M. Si ; pembimbing agama : Umaiyatus Syarifah, M.A

Kata Kunci: Alu *element*, ACE, Intron 16, Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia yang sering menimbulkan kematian mendadak. Gen *angiotensin converting enzyme* (ACE) berhubungan erat dengan patogenesis hipertensi dan terletak pada kromosom 17 (17q23.3), terdiri dari 26 ekson dan 25 intron. Identifikasi gen ACE dilakukan dengan melihat kehadiran (insersi, I) atau ketidakhadiran (delesi, D) alu *elements* sepanjang 287 bp pada intron 16 dari gen tersebut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi gen ACE insersi / delesi serta mengetahui persentase genotip dan alel pada penderita hipertensi.

Jenis penelitian ini adalah deskriptif dengan menggunakan sampel darah dari 100 pasien hipertensi yang berobat di di poli jantung rumah sakit dr. Saiful Anwar Malang. Sampel darah diidentifikasi dengan PCR konvensional. Hasil PCR divisualisasikan menggunakan elektroforesis pada 2,5% gel agarose berupa Pita DNA, dengan ukuran pita untuk alel I yaitu 597 pb dan untuk alel D yaitu 319 pb. Genotipe diklasifikasikan menjadi insersi- insersi (II), insersi – delesi (ID), dan delesi - delesi (DD) berdasarkan positif atau negatif alel insersi/delesi. Hasil identifikasi genotip dihitung persentasenya dan dilanjutkan perhitungan menggunakan hukum Hardy – Weinberg untuk mengetahui persentase alel.

Hasil penelitian menunjukkan persentase genotip II adalah 48%, genotip ID 30%, dan genotip DD adalah 22%. Sedangkan persentase alel I adalah 69% dan alel D adalah 31%.

ABSTACT

Faizah, Maulidiyatun Nuril .2015. **Identification Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Insertion/Deletion (I/D) in Patients with Hypertension at dr. Saiful Anwar Hospital Malang.** Skripsi, Biology Department, Sciences and Technology Faculty, State Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang. Biology adviser : Kholifah Holil, M. Si ; religious adviser : Umaiatus Syarifah, M.A

Keyword : Alu element, ACE, Intron 16, Hypertension

Hypertension is one of major health problems in the world. Angiotensin - converting enzyme (ACE) gene has been implicated in the pathogenesis of hypertension. The ACE gene is located on chromosome 17 (17q23.3) and comprises 26 exons and 25 introns. Identified a ACE gene involving the presence (insertion, I) or the absence (deletion, D) of an Alu sequence of 287 bp in the intron 16 of the gene. The objective of this study was to identification and detection genotype and allele ACE gene insertion/ deletion in patients with hypertension.

Method of this study is descriptive and use 100 hypertensive subjects from dr. Saiful Anwar Hospital Malang. ACE gene identified I/D was examined by conventional PCR. Fragment identification of intron 16 from ACE gene produced PCR 597 bp for insertion allele or 319bp for deletion allele. Genotype was classified as II, ID, or DD based on positive or negative insertion/deletion allele.

Result of this study showed frequency of genotype II was higher compared to genotype ID and DD they are 48%, 30%, 22%.

ملخص

فائزة، المولدية نور. ٢٠١٥. تحديد عرق للأنجيو تنسين المحول الإنزيم (**ACE**) الإدراج / حذف (I/d) في مرضى الدم ضغط ارتفاع في المستشفى الدكتور سيف الانوار بمالانج. بحث العلم. كلية العلوم الاحياء التابعة والتكنو لوجيا لجامعة السلامية الحكومية مولانا ما لك إبراهيم مالانج. المشرف البيولوجيا: خليفة خليل. م. سي. المشرف الدين : عممية الشريعة. م. ع.

كلمات البحث : ألو عنصر, **ACE** , إنترون ١٦ , الدم ضغط ارتفاع.

الدم ضغط ارتفاع هو واحد من المشاكل الصحية في العالم التي غالبا ما تؤدي إلى الموت المفاجئ. عرق **ACE** يرتبط ارتباطا وثيقا في التسبب الدم ضغط ارتفاع ويقع على الكروموسوم ١٧ (١٧٢٣٠٣) ويتألف من ١٢٦ الإكسونات و ٢٥ الإنترونات. تحديد عرق **ACE** من خلال وجود في النظر (الإدراج, أ) أو غياب (الحذف, د) ألو عنصر على طول ٢٧٨ بف في إنترون ١٦ من العرق. وكان الغرض من هذه البحث على التعرف عرق **ACE** الإدراج / الحذف و تعرف نسبة مئوية العرق و أليل في المريض الدم ضغط ارتفاع.

هذا الأبحاث من النوع وصفي باستخدام عينات الدم من مائة مرضى في الدم ضغط ارتفاع يعالج بولي القلب مستشفى الدكتور سيف أنور مالانج. وقد تم تحديد عينات الدم عن طريق **PCR** التقليدية. وتصور النتائج **PCR** باستخدام الكهربائي على هلام % ٥ , ٢ الاغاروز في شكل عصابات **DNA** حجم الفرقة أليل واحد هو ٥٩٧ بف و لأليل د هو ٣١٩ بف . وتصنف النمط في الجيني الإدراج- الإدراج (II) الإدراج- الحذف (اد) و الحذف- الحذف (دد) على أساس إيجابية أو سلبية أليل الإدراج / الحذف. تحديد الأنماط في الجينية حسابا لنسب و مواصلة المنوية باستخدام الحسابية العملية قانون هاردي- واينبرغ لتعليم نسبة الأليلات.

أظهرت النتائج نسبة التركيب الوراثي الثاني % ٦٨ , الوراثي وكان % ٣٠ و الوراثي من % ٢٢ . بلغت نسبة أليل ١ هي % ٦٩ وأليل د هو % ٣١.