

SKRIPSI

**ASOSIASI ANTARA POLIMORFISME GEN *MANGANESE SUPEROXIDE
DISMUTASE* (MnSOD) Ala16Val TERHADAP RISIKO DIABETES
RETINOPATI PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2: TELAAH
SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**



Penulis:

Annisa Salsabilla Dwi Nugrahani

NIM 011911133119

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

SKRIPSI

**ASOSIASI ANTARA POLIMORFISME GEN *MANGANESE SUPEROXIDE
DISMUTASE* (MnSOD) Ala16Val TERHADAP RISIKO DIABETES
RETINOPATI PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2: TELAAH
SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**



Penulis:

Annisa Salsabilla Dwi Nugrahani

NIM 011911133119

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

ii

SKRIPSI PENELITIAN

**ASOSIASI ANTARA POLIMORFISME GEN *MANGANESE SUPEROXIDE
DISMUTASE* (MnSOD) Ala16Val TERHADAP RISIKO DIABETES
RETINOPATI PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2: TELAAH
SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**

Dalam memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

PENULIS:

ANNISA SALSABILLA DWI NUGRAHANI

NIM. 011911133119

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

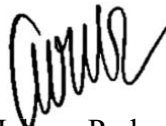
2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

Tanggal 26 September 2022

Pembimbing I



Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes

NIP. 1962 0929 1990 0220 03

Pembimbing II



Prof. Dr. Agung Pranoto., M.Kes, dr., Sp.PD-KEMD, FINASIM

NIP. 19560104 198312 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes

NIP 197506122005012003

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI1

**ASOSIASI ANTARA POLIMORFISME GEN *MANGANESE SUPEROXIDE
DISMUTASE* (MnSOD) Ala16Val TERHADAP RISIKO DIABETES
RETINOPATI PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2: TELAAH
SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**

SKRIPSI

Oleh:

ANNISA SALSABILLA DWI NUGRAHANI

NIM 011911133119

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh

Tim Penguji Program Studi Kedokteran FK Universitas Airlangga

Menyetujui,

Ketua Penguji,

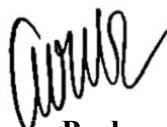


Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr. M.Si

NIP. 198812222019032010

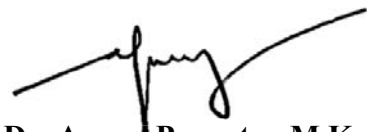
Pembimbing Utama/ Sekretaris Penguji

Pembimbing Serta/ Anggota Penguji



Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes

NIP. 1962 0929 1990 0220 03



Prof. Dr. Agung Pranoto., M.Kes, dr.,

Sp.PD-KEMD, FINASIM

NIP. 19560104 198312 1 001

LEMBAR ORIGINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Annisa Salsabilla Dwi Nugrahani

NIM : 011911133119

Program Studi : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi dalam proses penulisan skripsi saya yang berjudul:

**ASOSIASI ANTARA POLIMORFISME GEN *MANGANESE SUPEROXIDE
DISMUTASE* (MnSOD) Ala16Val TERHADAP RISIKO DIABETES
RETINOPATI PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2: TELAAH
SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**

Apabila suatu saat nanti saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, maka saya akan menerima konsekuensi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 15 September 2022



Annisa Salsabilla Dwi N

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Sehubungan dengan ini, saya berkenan mengucapkan terima-kasih kepada:

1. Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes selaku Dosen Pembimbing I yang selalu memberikan bimbingan, dukungan, dan rekomendasi, serta meluangkan waktu selama proses penyusunan proposal hingga penyusunan skripsi.
2. Prof. Dr. Agung Pranoto., M.Kes, dr., Sp.PD-KEMD, FINASIM sebagai Dosen Pembimbing 2 yang turut memberikan bimbingan, saran, dan evaluasi, dan motivasi bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu dr., M.Si selaku Dosen Penguji yang telah memberikan inspirasi dan bimbingan dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Prof. Dr.Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Universitas Airlangga.
5. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG-K selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang memberi kepercayaan kepada kami semua untuk menyelesaikan program studi Kedokteran di Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
6. Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.THT-KL(K), FICS. Selaku Wakil Dekan I, Dr.Purwo Sri Rejeki, dr., M. Kes. selaku Koordinator Program Studi Kedokteran, dan Dr. Pudji Lestari, dr., M. Kes. selaku Penanggung Jawab Blok Penelitian yang memberikan fasilitas bagi kami dalam melaksanakan penelitian ini.
7. Keluarga saya yang selalu mendukung dan memberi doa atas segala sesuatu yang saya lakukan. *This one is for you.*
8. Teman-teman saya yang selalu memberikan energi positif untuk saya menyelesaikan skripsi ini.

RINGKASAN

Latar belakang: Sebagai penyebab utama gangguan penglihatan di seluruh dunia, studi tentang variasi genetik sebagai faktor risiko retinopati diabetik (DR) telah banyak diteliti. Gen mangan superoksida dismutase (MnSOD), yang bertindak sebagai garis pertahanan pertama melawan radikal bebas, telah dikaitkan dengan DR pada pasien T2DM. Namun, hubungan antara polimorfisme MnSOD dan DR masih diperdebatkan. Oleh karena itu, meta-analisis ini bermaksud untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme gen MnSOD dan risiko DR pada pasien T2DM.

Bahan dan Metode: Studi sistematis dilakukan dengan menggunakan data sekunder dari database elektronik (MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, dan EMBASE) menggunakan kata kunci berdasarkan PICO yang ditentukan. Data kemudian diproses pada COVidence, dilaporkan dalam diagram PRISMA, dinilai menggunakan Skala Newcastle-Ottawa dan dianalisis lebih lanjut secara kualitatif dan kuantitatif dalam model efek tetap/acak menggunakan RevMan 5.3 di bawah lima model genetik.

Hasil: Lima studi yang terdiri dari 1124 kasus dan 908 kontrol dari tiga etnis berbeda dimasukkan. Penelitian ini mengungkapkan bahwa polimorfisme gen MnSOD dikaitkan dengan peningkatan risiko DR yang signifikan pada pasien T2DM (OR=1.81, 95% CI=1.36-2.40 $P<0.0001$) di bawah model co-dominan (AA vs VV). Dihipotesiskan bahwa polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dari MnSOD Ala16Val menyebabkan ketidakstabilan mRNA, mengubah konfigurasi menjadi struktur beta-helix. Pengenalan yang buruk dan kesalahan penargetan struktur yang tidak dikenal merusak kemanjuran transportasi MnSOD ke dalam matriks mitokondria, yang mengakibatkan peningkatan stres oksidatif dan manifestasi DR.

Kesimpulan: Meta-analisis ini menunjukkan bahwa polimorfisme gen MnSOD Ala16Val memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan risiko DR pada pasien T2DM.

ABSTRACT

Background: As the leading cause of visual impairment worldwide, the study of genetic variation as a risk factor for diabetic retinopathy (DR) has been intensively researched. The manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene, which acts as the first line of defense against free radicals, has been linked to DR in T2DM patients. However, the association between MnSOD polymorphism and DR remain contentious. Hence, this meta-analysis intends to determine the association between MnSOD gene polymorphisms and DR risk in T2DM patients.

Materials and methods: A systematic study was conducted using secondary data from electronic databases (MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and EMBASE) using keywords based on the specified PICO. The data then processed on COVIDENCE, reported in the PRISMA diagram, assessed using Newcastle-Ottawa Scale and further analyzed qualitatively and quantitatively in fixed/random effect models using RevMan 5.3 under five genetic models.

Results: Five studies comprising 1124 cases and 908 controls from three distinct ethnicities were included. The present study revealed that MnSOD gene polymorphism was associated with a significantly increased DR risk in T2DM patients (OR=1.81, 95% CI=1.36-2.40 $P<0.0001$) under co-dominant model (AA vs VV). It is hypothesized that single nucleotide polymorphism (SNP) of MnSOD Ala16Val caused mRNA instability, altering the configuration to beta-helix structure. Poor recognition and mistargeting of the unfamiliar structure impairs the MnSOD transport efficacy into the mitochondrial matrix, resulting in increased oxidative stress and DR manifestation.

Conclusion: This meta-analysis demonstrated that MnSOD Ala16Val gene polymorphism has a significant association with increasing DR risk in T2DM patients.

Keywords: genetic polymorphism, manganese superoxide dismutase, retinopathy diabetes, type 2 diabetes.

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Prasyarat Gelar	iii
Persetujuan	iv
Ucapan Terima Kasih	vii
Ringkasan	viii
<i>Abstract</i>	ix
Daftar Isi	x
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Singkatan	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Umum	4
1.4 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Diabetes Mellitus	6
2.2 Klasifikasi Diabetes	6
2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2	7
2.4 Diagnosis Diabetes Melitus	9
2.5 Faktor Risiko Diabetes Mellitus	10
2.6 Diabetes Retinopati	11
2.7 Radikal Bebas	16
2.8 Stres Oksidatif dan Diabetes Mellitus	15
2.9 Antioksidan dan Diabetes Mellitus	17
2.10 Polimorfisme Genetik	18
2.11 Superoksida Dismutase	18
2.12 Polimorfisme Gen Superoksida Dismutase dan Diabetes Mellitus	19
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	21
3.1 Kerangka Konseptual	21
3.2 Hipotesis Penelitian	23
BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN	24
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	24
4.2 Sumber Data	24
4.3 Kriteria Sampel dan Literatur	25
4.4 Variabel Penelitian	26
4.5 Bahan Penelitian	27
4.6 Pengelolaan Data	27
4.7 Instrumen Penelitian	27
4.8 Prosedur Pengumpulan Data	27
4.9 Strategi Pencarian	28
4.10 <i>Quality Assessment</i>	28
4.11 Pengolahan dan Analisis Data	28
4.12 Ekstraksi Data	29
4.13 Metode Statistik dalam Meta-Analisis	29
BAB 5 HASIL PENELITIAN	30
5.1 Diagram PRISMA	30

5.2	Quality Assessment	31
5.3	Seleksi Studi	32
5.4	Karakteristik Studi Terinklusi	32
5.5	Deskripsi Sampel Studi	32
5.5.1	Studi Polimorfisme Gen MnSOD Terhadap Diabetes Retinopati (DR) Pada Pasien DMT2 oleh Vanita <i>et al.</i> , (2014).....	33
5.5.2	Studi Polimorfisme Gen MnSOD Terhadap Diabetes Retinopati (DR) Pada Pasien DMT2 oleh Haghighi, <i>et al.</i> , (2014)	34
5.5.3	Studi Polimorfisme Gen MnSOD Terhadap Diabetes Retinopati (DR) Pada Pasien DMT2 oleh Petrovic <i>et al.</i> , (2008)	35
5.5.4	Studi Polimorfisme Gen MnSOD Terhadap Diabetes Retinopati (DR) Pada Pasien DMT2 oleh Lee <i>et al.</i> , (2006)	39
5.5.5	Studi Polimorfisme Gen MnSOD Terhadap Diabetes Retinopati (DR) Pada Pasien DMT2 oleh Ye <i>et al.</i> , (2008).....	39
5.6	Matriks Ringkasan Jurnal	41
5.7	<i>Forest Plot</i>	39
BAB 6	PEMBAHASAN.....	45
6.1	Asosiasi SNP MnSOD dengan Diabetes Retinopati (DR)	45
6.1.1	Populasi Kaukasia	45
6.1.2	Populasi Asia.....	47
6.2	Asosiasi Polimorfisme Gen SOD terhadap Perkembangan Diabetes Retinopati (DR) Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2	49
6.2.1	Asosiasi Polimorfisme Gen MnSOD Terhadap Perbedaan Efikasi Transpor Menuju Mitokondria Pada Diabetes Retinopati (DR)	49
6.2.2	Asosiasi Polimorfisme Gen SOD Terhadap Peningkatan Stres Oksidatif dan Perkembangan Diabetes Retinopati (DR).....	53
BAB 7	KESIMPULAN.....	58
7.1	Kesimpulan.....	58
7.2	Saran dan Rekomendasi	58
7.3	Limitasi	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perbandingan sel beta pada kondisi fisiologis dan mekanisme yang menyebabkan disfungsi sel beta.....	8
Gambar 2.2 Kriteria diagnosis diabetes menurut ADA 2021	9
Gambar 2.3 <i>Risk-based screening</i> pada pasien prediabetes dan diabetes tipe 2.....	10
Gambar 2.4 Mekanisme kerja <i>superoxide dismutase</i>	12
Gambar 2.5 Kerusakan DNA yang diinduksi ROS mitokondria mengaktifkan empat jalur utama kerusakan hiperglikemik.....	15
Gambar 2.6 Patomekanisme hiperglikemia, stres oksidatif, dan manifestasinya terhadap perkembangan diabetes retinopati.....	17
Gambar 2.7. Kehilangan perisit secara masif pada retina yang menyebabkan diabetes retinopati	18
Gambar 2.8 Gambaran perubahan struktur anatomis pada retina akibat retinopati diabetes	19
Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian	21
Gambar 4.1 Alur seleksi studi.....	27
Gambar 4.2 Alur pengolahan dan analisis data	29
Gambar 5.1 Diagram PRISMA pada penelitian <i>systematic review</i>	30
Gambar 5.2 Deskripsi sampel studi oleh Vanita <i>et al.</i> , (2014).....	33
Gambar 5.3 Frekuensi distribusi genotip dan alel pada polimorfisme gen MnSOD terhadap diabetes retinopati (DR) oleh Vanita <i>et al.</i> , (2014).....	33
Gambar 5.4 Deskripsi sampel studi oleh Haghihi <i>et al.</i> , (2014).....	34
Gambar 5.5. Frekuensi distribusi genotip dan alel pada polimorfisme gen MnSOD Terhadap Diabetes Retinopati (DR) oleh Haghihi <i>et al.</i> , (2014).	34
Gambar 5.6 Deskripsi sampel studi oleh Petrovic <i>et al.</i> , (2008).	35
Gambar 5.7. Frekuensi distribusi genotip dan alel pada polimorfisme gen MnSOD Terhadap Diabetes Retinopati (DR) oleh Petrovic <i>et al.</i> , (2008).....	36
Gambar 5.8. <i>Adjusted Odds Ratio</i> faktor risiko independen terhadap diabetes retinopati menurut studi Petrovic <i>et al.</i> , (2008)	36
Gambar 5.9. Basis karakteristik pasien yang diinklusi dalam studi oleh Lee <i>et al.</i> , (2006).....	36
Gambar 5.10. Karakteristik klinis dan laboratorium pada pasien yang diinklusi dalam studi oleh Lee <i>et al.</i> , (2006), dibagi menjadi pasien DR dan non-DR.....	38
Gambar 5.11. Distribusi genotip dan frekuensi alel polimorfisme genetik MnSOD pada studi oleh Lee <i>et al.</i> , (2006)	38
Gambar 5.12. Karakteristik klinis dan laboratorium pada pasien DMT2 berdasarkan genotipe MnSOD pada studi oleh Lee <i>et al.</i> , (2006)	39
Gambar 5.13. <i>Forest plot</i> pada analisis model alel A vs V terhadap kejadian DR pada pasien DMT2	42

Gambar 5.14. <i>Forest plot</i> pada analisis model dominan VV+AV vs AA terhadap kejadian DR pada pasien DMT2.....	42
Gambar 5.15. <i>Forest plot</i> pada analisis model kodominan major vs homozigot minor VV vs AA terhadap kejadian DR pada pasien DMT2.....	43
Gambar 5.16. <i>Forest plot</i> pada analisis model resesif (VV vs AA+AV) terhadap kejadian DR pada pasien DMT2.....	43
Gambar 5.17. <i>Forest plot</i> pada analisis model kodominan heterozigot vs major homozigot (VV vs AA+AV) terhadap kejadian DR pada pasien DMT2	44
Gambar 6.1 Perbedaan ketersediaan MnSOD pada mitokondria menurut genotipe homozigot Ala16Val	45
Gambar 6.2. Perbedaan struktur Ala-MnSOD (α -heliks), dan Val-MnSOD (β -heliks) mengakibatkan perbedaan efikasi transpor menuju mitokondria	46
Gambar 6.3. Penilaian aktivitas MnSOD tetramer pada gel non-denaturasi	47
Gambar 6.4. Penilaian level anion superoksida menggunakan <i>hydroethidine</i>	48
Gambar 6.5. Perkembangan diabetes retinopati dan rusaknya mitokondria melalui stres oksidatif akibat polimorfisme gen SOD	49
Gambar 6.6 Jalur perkembangan diabetes retinopati akibat perubahan morfologis pada mitokondria yang terkait dengan polimorfisme gen SOD	50
Gambar 6.7. Perbandingan sel endotel retina pada kondisi normal (N) kiri dengan kondisi hiperglikemia (HG) kanan.....	50

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik PICO dan istilah pencarian	24
Tabel 4.2 Definisi operasional variabel penelitian	26
Tabel 5.1 Hasil <i>Quality Assessment</i> pada studi yang terinklusi menggunakan <i>Newcastle Ottawa Scale for Case-Control</i>	31
Tabel 5.2. Matriks ringkasan jurnal mengenai polimorfisme gen Mn-SOD terhadap DR	38
Tabel 5.3. <i>Pooled Risk Estimate</i>	44

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BRB	: <i>blood-retinal barrier</i>
CAT	: <i>catalase</i>
DME	: <i>Diabetic Macular Edema</i>
DMT2	: Diabetes Mellitus Tipe 2
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DR	: Diabetes Retinopati
FFA	: <i>Free Fatty Acids</i>
GPx	: <i>Gluthatione peroxidase</i>

HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HIV/AIDS	: <i>Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
MnSOD	: <i>Manganese Superoxide Dismutase</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
NOS	: <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PICO	: <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>
PRISMA	: <i>Preffered Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>