

ARTIKEL PENELITIAN

Polimorfisme Gen *TaqIA* Reseptor Dopamin D2 (DRD2) pada Pria Usia ≥ 40 Tahun dengan Sindrom Metabolik dan Non Sindrom Metabolik

Muhammad Budi Syahputra^{1,2}, Yahwardiah Siregar¹, Mutiara Indah Sari¹,
Maya Savira¹, Dina Aprilliah Ariastin¹, Donny Nauphar¹, Ramadhan
Bestari²

¹Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

²Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara

Email: mbudisyahputra18@gmail.com

Abstrak: Sindrom metabolik melibatkan heritabilitas, genetik, pola makan yang salah dan kegiatan fisik yang kurang. Salah satu faktor risiko genetik adalah polimorfisme gen *TaqIA* DRD2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen *Taq1A* DRD2 pada pria usia ≥ 40 tahun dengan sindrom metabolik dan non sindrom metabolik. Penelitian ini dengan desain kasus kontrol. Subjek penelitian adalah 21 isolat DNA tersimpan yang berasal dari masing-masing subjek sindrom metabolik dan non sindrom metabolik. Selanjutnya dilakukan proses *thermal cycle* pada isolat DNA menggunakan PCR pada pita 310 bp dengan gel agarose 1,5%, lalu digesti menggunakan enzim *Taq1A* sehingga didapatkan varian polimorfisme (T/C 310 bp, 180 bp, 130 bp), (C/C 180 bp, 130 bp), (T/T 310 bp). Pada sindrom metabolik ditemukan genotip T/C(47,6%), T/T(19,1%), C/C(33,3%) dan pada sindrom non metabolik genotip T/C(61,9%), T/T(9,5%), C/C(28,6%). Hasil uji statistik distribusi frekuensi genotip ($p=0,983$) dan distribusi alel ($p=0,825$) polimorfisme gen *Taq1A* DRD2 terhadap kejadian sindrom metabolik. Tidak dijumpai hubungan yang signifikan antara distribusi frekuensi genotip dan distribusi alel polimorfisme gen *Taq1A* DRD2 pada pria ≥ 40 tahun dengan sindrom metabolik dan non sindrom metabolik.

Kata kunci: Polimorfisme gen *Taq1A*, reseptor dopamin D2 (DRD2), sindrom metabolik

***Polymorphism TaqIA Gene Dopamine D2 Receptor (DRD2)
in Men \geq 40 Years Old with Metabolic Syndrome
and Non Metabolic Syndrome***

Abstract: *Metabolic syndrome involves heritability, genetics, wrong diet and lack of physical activity. One of the genetic risk factor is the TaqIA DRD2 gene polymorphism of DRD2. This study aims to determine the relationship of TaqIA gene polymorphism of DRD2 in men \geq 40 years old with metabolic syndrome and non metabolic syndrome. This study is a observational study with case control design. The research subjects were 21 samples stored DNA isolates of the metabolic syndrome and non metabolic syndrome. The thermal cycle process was carried out on DNA isolates using PCR on the 310 bp band with 1.5% agarose gel, then digested using the TaqIA enzyme to obtain a polymorphism variant (T/C 310 bp, 180 bp, 130 bp), (C/C 180 bp, 130 bp), (T/T 310 bp), in metabolic syndrome genotype distribution are T/C(47.6%), T/T(19.1%), C/C(33.3%) and T/C(61.9%), T/T(9.5%), C/C(28.6%) in non metabolic syndrome. The statistical test results for genotypic frequency distribution ($p=0.983$) and allele distribution ($p=0.825$) TaqIA gene polymorphism of DRD2 to the incidence of metabolic syndrome. There was no significant relationship between genotypic frequency distribution and the allele distribution of TaqIA gene polymorphism of DRD2 in men \geq 40 years with metabolic syndrome and non metabolic syndrome.*

Keywords: *Dopamine 2 Receptor (DRD2), metabolic syndrome, TaqIA gene polymorphism.*

PENDAHULUAN

Sindrom metabolik adalah sekumpulan faktor-faktor risiko yang mencakup disglukemia, tekanan darah tinggi, peningkatan trigliserida, kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) yang rendah dan obesitas yang saling berhubungan dan akhirnya menyebabkan penyakit jantung koroner dan diabetes. Ketika seorang pasien memiliki faktor-faktor risiko tersebut secara bersamaan, kemungkinan terjadinya gangguan kardiovaskular di masa depan akan lebih besar dibandingkan hanya memiliki salah satu dari faktor risiko tersebut. Tekanan darah tinggi sendiri adalah kondisi serius, tetapi ketika pasien memiliki tekanan darah tinggi bersamaan dengan kadar glukosa puasa yang tinggi pula serta obesitas, maka pasien ini dapat didiagnosis dengan sindrom metabolik.^{1,2}

Tingginya akumulasi jaringan adipose abdominal berhubungan dengan faktor resiko metabolik. Hal ini ditandai dengan adanya pembesaran sel-sel lemak yang mensekresi produk-produk metabolik

seperti sitokin proinflamasi, prokoagulan, peptida inflamasi, dan angiotensinogen yang juga bertanggung jawab terhadap berbagai penyakit metabolik seperti diabetes, penyakit jantung, hiperlipidemia, gout, dan hipertensi.³

Patofisiologi sindrom metabolik sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun banyak penelitian menyatakan bahwa sindrom metabolik melibatkan heritabilitas, genetik, pola makan yang salah dan kegiatan fisik yang kurang. Salah satu penyebab genetik pada sindrom metabolik adalah kelainan pada gen DRD2 yang menyebabkan *Reward Deficiency Syndrome*.^{4,5}

Reward Deficiency Syndrome (RDS) adalah konsep yang menggabungkan adiksi, perilaku impulsif dan perilaku kompulsif yang dapat menjelaskan bagaimana kelainan genetik yang kecil dapat menyebabkan kelainan perilaku yang kompleks. Otak manusia menghasilkan sejumlah senyawa kimia untuk perasaan senang seperti serotonin, dopamin, norepinephrin,

asam gamma amino butirat (GABA) dan endorphin.⁶

Dopamin adalah salah satu neurotransmitter penyebab *RDS* yang merupakan senyawa kimia yang disintesis dari asam amino tirosin di bagian terminal presinaps untuk kemudian dilepaskan ke celah sinaps. Dopamin merupakan neuroendokrin transmitter (neurotransmitter) dari golongan katekolamin. Dopamin memainkan peran penting dalam pengaturan kontrol gerakan, motivasi, gairah, kognisi dan rasa puas serta sejumlah fungsi dalam level rendah termasuk laktasi, kepuasan seksual, dan mual.⁷

Terdapat lima sub tipe reseptor dopamin yang dimasukkan kedalam dua kelompok. Kelompok pertama terdiri dari D1 dan D5 yang menstimulasi pembentukan cAMP dengan mengaktifasi protein G stimulator. Kelompok kedua terdiri dari reseptor D2, D3 dan D4. Reseptor D2 menghambat pembentukan cAMP dengan mengaktifasi protein G *inhibitor* dan beberapa data menyatakan bahwa reseptor D3 dan D4 mempunyai

mekanisme kerja secara serupa. Salah satu perbedaan antara D2, D3 dan D4 adalah tempat distribusi reseptor. Reseptor D3 terutama terkonsentrasi di nukleus akumbens, selain pada daerah lainnya dan reseptor D4 terutama terkonsentrasi di korteks frontalis, selain pada daerah lainnya.⁸

Berbagai penelitian yang melibatkan DRD2 terutama polimorfisme *TaqIA* sebagai salah satu faktor resiko kegemukan dan polimorfisme *TaqIA* menyebabkan penurunan pada jumlah DRD2 pada otak. Penurunan kemampuan untuk inhibisi perilaku yang berakibat negatif dan juga menyebabkan kelainan aktivasi pada bagian frontal otak.^{9,10,11}

Polimorfisme gen DRD2 alel *TaqIA* diyakini mempunyai hubungan dengan sindrom metabolik melalui disregulasi dopamin pada dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, dan girus singulata yang mengakibatkan konsumsi makanan yang berlebihan. Polimorfisme *TaqIA* mempunyai dua alel yang dikenali sebagai alel A1

(alel T) dan alel A2 (alel C). Individu-individu yang memiliki satu atau lebih alel A1 pada polimorfisme *TaqIA* memiliki 30-40% DRD2 yang lebih rendah dibandingkan dengan individu-individu yang memiliki A2/A2.¹² Orang-orang yang memiliki polimorfisme gen ini memiliki jumlah reseptor dopamin yang lebih rendah untuk menciptakan perasaan senang dalam otak, ini yang disebut sebagai RDS. Bagian-bagian otak ini terlibat dalam regulasi konsumsi makanan pada orang-orang dengan obesitas.¹³

Individu-individu yang mempunyai orangtua dengan riwayat alkoholisme dan adiksi lainnya termasuk makanan, mungkin saja dilahirkan dengan kelainan seperti ketidakmampuan dalam menggunakan senyawa kimia untuk perasaan senang dibandingkan dengan orang yang tidak mempunyai kelainan.¹²

METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional dengan menggunakan desain kasus

kontrol. Sampel adalah 21 isolat DNA dari masing-masing subjek sindrom metabolik dan non sindrom metabolik. Proses ekstraksi DNA menggunakan kit ekstraksi DNA [*The Wizard Genomic DNA Purification Kit* (Promega Corporation, USA)]. Proses PCR dilakukan dengan *thermocycler* (*Applied Biosynthesis™ Veriti 384*) dengan *primer forward* MP3: 5'-ACC CTT CCT GAG TGT CAT CA-3' (Macrogen) dan *primer reverse* MP4: 5' – ACG GCT GGC CAA GTT GTC TA-3' (Macrogen) pada 310 bp dan PCR mix [*Go Taq Green Master Mix* (Promega, USA)]. Gen DRD2 pada sampel DNA diamplifikasi menggunakan PCR (*Thermal Cycler*) dengan dengan suhu denaturasi inisial 95°C selama 3 menit, diikuti 30 siklus denaturasi pada 95°C selama 60 detik, *annealing* pada 58°C selama 30 detik, dan *elongasi* pada 72°C selama 60 detik, dan tahap akhir pada suhu 72°C selama 10 menit. Hasil elektroforesis pada agarose 1,5% akan terlihat sebuah fragmen DNA sebesar 310bp. Data lalu

dikumpulkan dan dianalisa secara statistik. Hubungan distribusi genotip polimorfisme gen *Taq1A* DRD2 dengan kejadian sindrom metabolik diuji menggunakan uji *kolmogorov smirnov*, sedangkan distribusi frekuensi alel polimorfisme gen *Taq1A* DRD2 dengan kejadian sindrom metabolik diuji menggunakan uji *chi square*.¹⁴

HASIL

Berdasarkan analisa polimorfisme terhadap masing-masing 21 sampel sindrom metabolik dan non sindrom metabolik didapatkan bahwa frekuensi distribusi genotif T/C adalah variasi polimorfisme gen *Taq1A* DRD2 yang paling banyak ditemukan pada sindrom metabolik maupun non sindrom metabolik. Sedangkan frekuensi distribusi genotif yang paling sedikit adalah T/T baik dijumpai pada sindrom metabolik maupun non sindrom metabolik. Berdasarkan distribusi frekuensi alel, sindrom metabolik memiliki alel T dan alel C yang

berbeda dengan non sindrom metabolik (tabel 1 dan 2)

Tabel 1. Distribusi frekuensi genotip polimorfisme gen *TaqIA* terhadap sindrom metabolik dan non sindrom metabolik

Kelompok	Distribusi	Frekuensi			Total	p*
		T/C	T/T	C/C		
Sindrom Metabolik	Geno	10	4	7	21	0,983
	tip %	47,6	19,1	33,3	100	
Non Sindrom Metabolik	Geno	13	2	6	21	0,825
	tip %	61,9	9,5	28,6	100	
Total	Geno	23	6	13	42	
	tip %	54,7	14,3	31,0	100	

*uji *kolmogorov smirnov*

Tabel 2. Distribusi frekuensi alel polimorfisme gen *TaqIA* terhadap sindrom metabolik dan non sindrom metabolik

Kelompok	T	C	Total	p*
	%	%	%	
Sindrom Metabolik	18	24	42	0,825
	42,9	57,1	100	
Non Sindrom Metabolik	17	25	42	0,825
	40,5	59,5	100	
Total	35	49	84	
	41,7	58,3	100	

*uji *chi square*

Hasil uji statistik menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara distribusi frekuensi genotif maupun distribusi frekuensi alel pada kelompok sindrom metabolik dan non sindrom metabolik ($p > 0,05$).

DISKUSI

Sindrom metabolik merupakan kumpulan gejala dan tanda yang terdiri dari disglukemia, tekanan darah tinggi, peningkatan trigliserida, kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) yang rendah, dan obesitas yang telah disepakati menurut kriteria *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III*. Berdasarkan ketentuan tersebut, dikatakan sindrom metabolik apabila seseorang memenuhi 3 dari 5 kriteria tersebut dan non sindrom metabolik jika tidak memenuhi 3 dari 5 kriteria tersebut.¹

Beberapa penelitian menyatakan sindrom metabolik melibatkan heritabilitas, genetik, pola makan yang salah dan kegiatan fisik yang kurang. Besarnya

pengaruh genetik bervariasi dari 5% - 70%. Faktor genetik menjadi faktor resiko seberapa rentan seorang individu terhadap lingkungannya.⁴ Namun tanpa asupan yang berlebihan, obesitas dan sindrom metabolik tidak terjadi. Ini menunjukkan bahwa faktor lingkungan memfasilitasi ekspresi gen-gen yang berhubungan dengan sindrom metabolik dan obesitas. Jika salah satu orang tuanya menderita obesitas maka kemungkinan 40% anaknya dapat menderita obesitas. Persentase ini akan meningkat (80%) jika kedua orang tuanya menderita obesitas dan akan menurun (7%) jika kedua orang tuanya tidak menderita obesitas. Hipotesis lain mengatakan bahwa obesitas sentral dapat didasari juga karena perubahan hormonal. Pada beberapa penelitian juga menemukan bahwa gen-gen yang terlibat pada gangguan sindrom metabolik dan obesitas adalah monogenik dan poligenik.¹⁵

Gen DRD2 terletak di kromosom 11q22-q23 yang menghambat pembentukan cAMP dengan mengaktivasi protein G

inhibitor dan berhubungan dengan aktifitas metabolisme pada bagian korteks prefrontal (korteks dorsolateral prefrontal, korteks medial orbitofrontal, dan anterior girus singulata) yang terlibat pada regulasi konsumsi makanan.¹³

Polimorfisme gen *Taq1A* DRD2 diyakini mempunyai hubungan dengan sindrom metabolik melalui disregulasi dopamin pada beberapa bagian otak yaitu korteks dorsolateral prefrontal, korteks orbitofrontal dan girus singulata yang mengakibatkan perilaku adiksi terhadap makanan sehingga terjadi konsumsi yang berlebihan. Polimorfisme *Taq1A* mempunyai dua alel yang dikenali sebagai alel A1 (alel T) dan alel A2 (alel C).¹²

Dari hasil uji statistik didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara distribusi frekuensi genotif maupun distribusi frekuensi alel polimorfisme gen *Taq1A* DRD2 pada pria usia ≥ 40 tahun dengan sindrom metabolik dibandingkan non sindrom metabolik. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa faktor genetik

bukan merupakan penentu utama terhadap terjadinya sindrom metabolik. Namun faktor lingkungan dapat juga menjadi penentu utama sindrom metabolik, akibat asupan berlebihan dan obesitas.¹⁵

Hasil ini berlawanan dengan penelitian yang sudah ada bahwa reduksi pada DRD2 dihubungkan dengan penurunan metabolisme pada bagian prefrontal kortikal yang bertanggung jawab untuk mengatur selera makan. Kelainan dopaminergik yang mempengaruhi korteks orbitofrontal dan girus singulata juga dapat meningkatkan konsumsi makan yang berlebihan yang dikenal sebagai *Reward Deficiency Syndrom* (RDS). Individu yang menunjukkan satu atau lebih alel A1 pada polimorfisme *Taq1A* memiliki 30-40% DRD2 yang lebih rendah dibandingkan dengan individu yang memiliki alel A2/A2.¹²

Perbedaan-perbedaan pendapat ini kemungkinan terjadi akibat beberapa faktor seperti perbedaan jumlah dan karakteristik sampel serta kelainan genetik yang

berhubungan dengan reseptor dopamin lainnya.

KESIMPULAN

Tidak dijumpai hubungan yang signifikan antara distribusi frekuensi genotip dan distribusi frekuensi polimorfisme gen *Taq1A* DRD2 pada pria usia ≥ 40 tahun dengan sindrom metabolik dibandingkan non sindrom metabolik. Berdasarkan distribusi frekuensi alel polimorfisme gen *Taq1A* dijumpai pada sindrom metabolik dan memiliki alel T dan alel C yang berbeda dengan sindrom non metabolik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman J, Donato K, *et al.* A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and interna. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
3. Widjaja FF, Widjaja IR, Astria Y, Suwita CS, Waspadji S. Metabolic syndrome and Framingham risk score in obese young adults. *Med J Indones*. 2013;22(2):100–6.
4. Wardle J. Eating behaviour and obesity. *Obes Rev*. 2007;8:73–5.
5. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. In: *Progress in brain research*. 2000. p. 325–41.
6. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am J Med Genet Part*

- B Neuropsychiatr Genet. 2005;132(1):29–37.
7. Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggress Violent Behav.* 2008;13(5):383–95.
 8. Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H. Dopamine receptor signaling. *J Recept signal Transduct.* 2004;24(3):165–205.
 9. Ergun MA, Karaoguz MY, Koc A, Camurdan O, Bideci A, Yazici AC, *et al.* The apolipoprotein E gene and Taq1A polymorphisms in childhood obesity. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010;14(3):343–5.
 10. Jenkinson CP, Hanson R, Cray K, Wiedrich C, Knowler WC, Bogardus C, *et al.* Association of dopamine D2 receptor polymorphisms Ser311Cys and Taq1A with obesity or type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Int J Obes.* 2000;24(10):1233.
 11. Thomas GN, Tomlinson B, Critchley JAJH. Modulation of blood pressure and obesity with the dopamine D2 receptor gene TaqI polymorphism. *Hypertension.* 2000;36(2):177–82.
 12. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by Taq1A A1 allele. *Science (80-).* 2008;322(5900):449–52.
 13. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, *et al.* Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage.* 2008;42(4):1537–43.
 14. Behravan J, Hemayatkar M, Toufani H, Abdollahian E. Linkage and Association of DRD2 Gene. *Arch Iran Med.* 2008;11(3):252–6.
 15. Jafar N. Sindroma Metabolik dan Epidemiologi. *Media Gizi*

Masy Indones. 2011;1(2):71–8.