



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS ANDALAS
LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**

Gedung Rektorat Lantai II Kampus Limau Manis, Padang 25163
Telp./Faks.: 0751-72645, Alamat e-mail: lppm.unand@gmail.com

**KONTRAK PENELITIAN
SKIM KLASTER RISET GURU BESAR**

**TAHUN ANGGARAN 2017
ANTARA
PEJABAT PEMBUAT KOMITMEN
LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
DENGAN
PENELITI UNIVERSITAS ANDALAS
Nomor: 20/UN.16.17/PP.HGB /LPPM/2017**

Pada hari ini **Selasa** tanggal **Dua Puluh Satu** bulan **Maret** tahun **Dua Ribu Tujuh Belas**, kami yang bertandatangan di bawah ini:

1. Dr.-Ing. Uyung Gatot S. Dinata : Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Andalas yang berkedudukan di Rektorat Universitas Andalas, Kampus Limau Manis, Padang, dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama Pejabat Pembuat Komitmen pada LPPM Universitas Andalas, selanjutnya disebut **PIHAK PERTAMA**
2. Prof. Dr.dr. DELMI SULASTRI.MS,SpGK : Sebagai Ketua Pelaksana Penugasan Program Penelitian Skim Klaster Riset Guru Besar, Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama diri sendiri sebagai pengusul dan ketua pelaksana penelitian Tahun Anggaran 2017 dan atas nama anggota pelaksana penelitian, selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

PIHAK PERTAMA dan **PIHAK KEDUA** secara bersama-sama telah bersepakat mengikatkan diri dalam suatu Kontrak Penelitian/mengadakan Perjanjian Pelaksanaan Penugasan Program Penelitian Skim Klaster Riset Guru Besar, sesuai dengan Surat Keputusan Rektor Nomor: 1223/XIV/R/KPT/2017, Tanggal 16 Maret 2017, dengan ketentuan dan syarat-syarat yang diatur dalam pasal-pasal berikut:

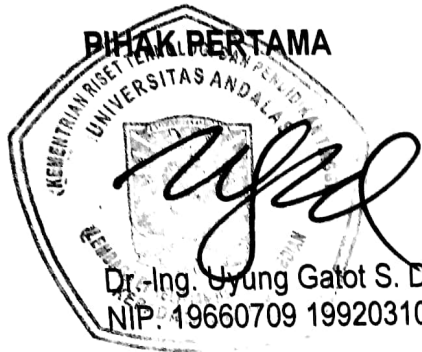
**PASAL 1
Ruang Lingkup Kontrak**

- (1) **PIHAK PERTAMA** memberi pekerjaan kepada **PIHAK KEDUA**, dan **PIHAK KEDUA** menerima pekerjaan tersebut dari **PIHAK PERTAMA** dan **PIHAK KEDUA** sebagai penanggungjawab kontrak

kerja sejak terjadinya keadaan memaksa (*force majeure*), disertai dengan bukti-bukti yang sah dari pihak yang berwajib, dan **PARA PIHAK** dengan itikad baik akan segera membicarakan penyelesaiannya.

- (6) Hal-hal lain yang belum diatur dalam kontrak penelitian ini akan diatur kemudian oleh kedua belah pihak secara musyawarah.

Perjanjian ini dibuat dan ditandatangani oleh **PARA PIHAK** pada hari dan tanggal tersebut di atas, dibuat dalam rangkap 3 (tiga) dan bermeterai cukup sesuai dengan ketentuan yang berlaku, yang masing-masing mempunyai kekuatan hukum yang sama.

PIHAK PERTAMA

Dr.-Ing. Ujung Gatot S. Dinata
NIP. 19660709 1992031003

PIHAK KEDUA


Prof. Dr.dr. DELMI SULASTRI.MS,SpGK
NIDN. 0010056709

LAPORAN PENELITIAN
HIBAH RISET GURU BESAR UNIVERSITAS ANDALAS



HUBUNGAN EKSPRESI GEN TERTI DAN POLA MAKAN TERHADAP
PANJANG TELOMER PEREMPUAN PREMENOPAUSE DI DAERAH
MINANGKABAU

TIM PENGUSUL

Ketua : Prof.Dr.dr.Delmi Sulastri,MSc,SpGK

Anggota 1 : Dr.dr.Yusrawati, SpOG (K)

Anggota 2 : dr.Desmawati, M.Gizi

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS

NOVEMBER

2017

**LAPORAN PENELITIAN
HIBAH RISET GURU BESAR UNIVERSITAS ANDALAS**



**HUBUNGAN EKSPRESI GEN *TERTI* DAN POLA MAKAN TERHADAP
PANJANG TELOMER PEREMPUAN PREMENOPAUSE ETNIK
MINANGKABAU**

TIM PENGUSUL

Ketua : Prof.Dr.dr.Delmi Sulastri,MSc,SpGK

Anggota 1 : Dr.dr.Yusrawati, SpOG (K)

Anggota 2 : dr.Desmawati, M.Gizi

**Dibiayai oleh Kementerian Riset dan Teknologi melalui dan DIPA BOPTN
Universitas Andalas tahun 2017 Nomor SP DIPA-042.01.02.400928/2017 tanggal 7
Desember 2016 dan berdasarkan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penugasan
Penelitian Hibah Guru Besar Tahun Anggaran 2017 nomor
20/UN.16.17/PP.HGB/LPPM/2017**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG 2017

**HALAMAN PENGESAHAN
HIBAH RISET GURU BESAR UNIVERSITAS ANDALAS**

Judul Penelitian : Hubungan Ekspresi Gen TERT dan Pola Makan dengan Panjang Telomer Perempuan Premenopuse Etnik Minangkabau

Ketua Peneliti :
a. Nama Lengkap : Prof.Dr.dr.Delmi Sulastrri, MSc,SpGK
b. NIDN : 0010056709
c. Jabatan Fungsional : Guru Besar
d. Program Studi : Pendidikan Dokter
e. Nomor HP : 081363482291
f. Alamat surel (e-mail) : Delmisulastrri97@gmail.com

Anggota Peneliti (1) :
a. Nama Lengkap : Dr.dr.Yusrawati, SpOG (K)
b. NIDN : 0024066507
c. Perguruan Tinggi : Universitas Andalas

Anggota Peneliti (2) :
a. Nama Lengkap : Dr.Desmawati, M.Gizi
b. NIDN : 0013128104
c. Perguruan Tinggi : Universitas Andalas

Lama Penelitian Keseluruhan : Dua (2) Tahun
Penelitian Tahun ke 1 : Rp. 100.000.000,-
Biaya Penelitian Keseluruhan : Rp. 232.033.760,-
Biaya Tahun Berjalan : - diusulkan ke MGB Rp. 100.000.000,-
- dana institusi lain Rp. -
- sebutkan

No. rekening bank BPD ketua : 1002.0207.05271-6
Nama rekening : Delmi Sulastrri

Menyetujui,
Ketua MGB Unand

(Prof.Dr.dr.Darwin Amir,SpS (K))
NIP.19481120197807 1 001

Padang, November 2017
Ketua Peneliti,



(Prof.Dr.dr.Delmi Sulastrri, MSc,SpGK)
NIP.1967051019972 2 001

Menyetujui,
Ketua Lembaga Penelitian

(Dr.Ing.Uyung Gatot S.Dinata, MT)
NIP.19660709199203 1 003

IDENTITAS DAN URAIAN UMUM

1. Judul Penelitian : Hubungan Ekspresi Gen TERT dan Pola Makan dengan Panjang Telomer Perempuan Premenopause Etnik Minangkabau

2. Tim Peneliti : 3 Orang

| No | Nama | Jabatan | Bidang | Keahlian | Instansi Asal | Alokasi Waktu (jam/minggu) |
|----|-----------------|-----------|-----------|-----------|---------------|----------------------------|
| 1. | Delmi Sulastrri | Ketua | Kesehatan | Ilmu Gizi | Unand | 15 jam/minggu |
| 2. | Yusrawati | Anggota 1 | Kesehatan | Obsgin | Unand | 10 jam/minggu |
| 3. | Desmawati | Anggota 2 | Kesehatan | Ilmu Gizi | Unand | 10 jam/minggu |

3. Objek Penelitian (jenis material yang akan diteliti dan segi penelitian):

Penelitian dilakukan pada wanita premenopause Etnik Minangkabau dengan memeriksa panjang telomer dari sel leukosit, kadar estradiol, polimorfisme gen TERT, ekspresi gen TERT dari sel eritrosit,

4. Masa Pelaksanaan

- Mulai : bulan : Mei tahun : 2017
- Berakhir : bulan : Oktober tahun : 2019

5. Usulan Biaya DRPM Ditjen Penguatan Litbang

- Tahun ke-1 : Rp. 117.688.760,-
- Tahun ke-2 : Rp. 114.345.000,-

6. Lokasi Penelitian (Lab/Studio/Lapangan)

Penelitian akan dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unand dan beberapa kecamatan di Kota Padang

7. Instansi lain yang terlibat (Jika ada, dan uraikan apa kontribusinya)

-

8. Temuan yang ditargetkan (penjelasan gejala atau kaidah, metode, teori, atau antisipasi yang dikontribusikan pada bidang ilmu)

Hasil penelitian ini dapat memberikan jawaban terhadap :

1. Panjang telomer wanita premenopause Etnik Minangkabau
 2. Memprediksi ukuran pemendekan telomer berdasarkan gaya hidup
 3. Memprediksi usia harapan hidup berdasarkan panjang telomer
 4. Pola makan serta kaitannya dengan ekspresi Gen TERT dan panjang telomer
 5. Efek proteksi phytoestrogen terhadap ekspresi gen TERT dan proses pemendekan telomer
9. Kontribusi mendasar pada suatu bidang ilmu (uraikan tidak lebih dari 50 kata, tekankan pada gagasan fundamental dan orisinal yang akan mendukung pengembangan iptek)

Wanita di Provinsi Sumatera Barat memiliki UHH lebih rendah dibandingkan UHH di negara-negara maju. Melalui penelitian ini diharapkan dapat memperbaiki UHH wanita dengan menggunakan panjang telomere sebagai biomarker. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pada saat wanita memasuki usia premenopause akan mengalami penurunan kadar hormon estrogen. Hormon ini berhubungan dengan proses pemendekkan telomere melalui kemampuannya meningkatkan ekspresi Gen TERT, pada wanita premenopause, proses pemendekan telomere lebih cepat. Melalui pemberian phytoestrogen yang bekerja seperti estrogen dapat memperlambat proses pemendekan telomere wanita di Indonesia.

10. Jurnal ilmiah yang menjadi sasaran (tuliskan nama terbitan berkala ilmiah bereputasi internasional, nasional terakreditasi, atau nasional tidak terakreditasi dan tahun rencana publikasi)
11. Rencana luaran HKI, buku, purwarupa atau luaran lainnya yang ditargetkan, tahun rencana perolehan atau penyelesaiannya

Buku “Epigenetik dan Telomer” dalam bentuk draft tahun 2019”

DAFTAR ISI

| | |
|--|----|
| HALAMAN SAMPUL | |
| HALAMAN PENGESAHAN | i |
| HALAMAN IDENTITAS DAN URAIAN UMUM | ii |
| DAFTAR ISI | iv |
| RINGKASAN | v |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Tujuan Penelitian..... | 5 |
| 1.3.1. Tujuan Umum..... | 5 |
| 1.3.2. Tujuan Khusus..... | 5 |
| 1.3. Kontribusi Penelitian | 6 |
| 1.4. Rencana Target Capaian Tahunan..... | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1 Telomer..... | 7 |
| 2.2 Premenopause | 12 |
| 2.3 Peta Jalan Penelitian | 13 |
| BAB III METODE PENELITIAN | |
| 3.1 Jenis Penelitian..... | 15 |
| 3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian | 15 |
| 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian | 15 |
| 3.4 Pengumpulan Data | 16 |
| 3.5 Pengolahan dan Analisis Data | 16 |
| 3.6 Etika Penelitian | 16 |
| 3.11 <i>Quality Control</i> | 16 |
| BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN | |
| 4.1 Hasil penelitian | 17 |
| BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN | |
| 5.1 Kesimpulan | 20 |
| 5.2 Saran | 20 |
| REFERENSI | |
| LAMPIRAN | |

RINGKASAN

Keberhasilan pembangunan suatu bangsa, khususnya pembangunan kesehatan dapat dilihat dari beberapa indikator, diantaranya adalah Usia Harapan Hidup (UHH). Usia Harapan Hidup (UHH) di negara berkembang masih rendah dibandingkan dengan negara maju. Usia Harapan Hidup wanita lebih tinggi dari laki-laki, namun UHH wanita di Indonesia masih jauh dibawah UHH wanita di negara-negara maju seperti di Australia, Belanda, Inggris sudah di atas 80 tahun, bahkan di Asiapun seperti Jepang, Korea serta Singapura sudah memiliki UHH yang sama dengan negara maju tersebut.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efek phytoestrogen terhadap ekspresi gen TERT dan panjang telomere. Penelitian dilakukan terhadap wanita premenopause berusia 40-50 tahun etnik Minangkabau. Penelitian dilakukan selama tiga tahun di Kota Padang dengan menggunakan desain *cross-sectional study* pada tahun 1 dan eksperimental pada tahun ke 2. Pada tahun pertama akan dilihat bagaimana pola makan, memeriksa panjang telomere dan polimorfisme gen TERT pada perempuan menopause. Pada tahun ke-2 akan dilakukan penelitian eksperimental dengan memberikan fitoestrogen pada kultur sel, kemudian dilihat apakah ada pengaruh fitoestrogen tersebut terhadap laju pemendekan telomer pada sel yang di kultur, sekaligus juga menganalisis bagaimana efek fitoestrogen terhadap ekspresi gen TERT pada sel yang dikultur.

Berbagai faktor diperkirakan dapat mempengaruhi terjadinya penuaan sel. Penuaan molekuler dijelaskan dengan fungsi seluler yang berubah dari waktu ke waktu akibat dari berbagai paparan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa panjang telomer dapat digunakan sebagai biomarker proses penuaan sel. Panjang telomer dipengaruhi oleh interaksi faktor genetik dan lingkungan,

Faktor internal yang sangat berpengaruh terhadap proses pemendekan telomer pada wanita adalah kadar hormon estrogen. Estrogen memegang peranan yang sangat penting dalam mengatur proliferasi sel dalam jaringan secara spesifik. Kekurangan estrogen dapat mempercepat proses penuaan dan atrofi di sejumlah organ seperti uterus, payudara dan otak. Estrogen mengatur proses proliferasi sel diduga melalui *proto oncogen c-myc* dan merangsang aktivitas enzim telomerase serta meningkatkan ekspresi dari gen Telomerase Reverse Transcriptase (TERT). Telomerase diperlukan untuk menjaga struktur telomer melalui interaksi telomerase dengan DNA telomeric dan telomer akan mengikat protein lain untuk memperpanjang telomer.

Semua wanita akan mengalami suatu keadaan yang disebut dengan premenopause. Premenopause ini merupakan kondisi fisiologis pada wanita yang telah memasuki proses penuaan. Hal ini ditandai dengan menurunnya kadar hormon estrogen ovarium. Umumnya premenopause terjadi pada wanita berusia di atas 40 tahun. Seiring dengan penurunan kadar hormon estrogen ini maka proses pemendekan telomer semakin cepat, sehingga proses penuaan terjadi lebih cepat. Proses penuaan yang menjadi lebih cepat akan menyebabkan meningkatnya penyakit degeneratif pada seorang wanita premenopause. Senyawa phytoestrogen yang memiliki sifat seperti estrogen diharapkan dapat menggantikan estrogen pada wanita premenopause, sehingga dapat memperlambat proses penuaan.

Selain penurunan kadar estrogen, pola makan yang tidak seimbang, komposisi tubuh dan aktivitas fisik yang dilakukan secara tidak benar diprediksi dapat mempercepat penuaan individu berdasarkan efek stres oksidatif yang ditimbulkannya. Komponen toksik sebagai hasil metabolik dari zat gizi makro merupakan paparan yang akan meningkatkan *Reactive Oxygen Species (ROS)*.

Etnik Minangkabau merupakan masyarakat di Sumatera Barat yang memiliki pola makan tinggi lemak jenuh dan rendah sayuran serta buah-buahan yang merupakan sumber antioksidan dan phytoestrogen, dibanding etnik lain di Indonesia. Pola makan tidak seimbang, jumlah obesitas yang tinggi serta tingkat aktivitas fisik yang rendah dan tidak teratur akan mempercepat proses pemendekan telomer pada wanita premenopause. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa sebagian besar responden mempunyai asupan energy total, asupan lemak lebih dari kebutuhan, asupan karbohidrat sesuai kebutuhan tetapi mempunyai asupan serat yang kurang. Sebagian besar responden juga mempunyai telomer yang pendek dari rata-rata. Dari analisis statistic diatas didapatkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara asupan zat gizi dan kadar estradiol dengan panjang telomer responden penelitian ($p>0,05$).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Keberhasilan pembangunan suatu bangsa, khususnya pembangunan kesehatan dapat dilihat dari beberapa indikator kesehatan, diantaranya adalah Usia harapan Hidup (UHH) karena UHH menjadi bagian dari perhitungan Indeks Pembangunan Manusia sesuai dengan UU No.36/2009 tentang Kesehatan (Kemenkes, 2013).

Usia Harapan Hidup (UHH) di negara berkembang masih rendah dibandingkan dengan di negara maju. Menurut data WHO (2015), rata-rata UHH di seluruh dunia mengalami kenaikan dari 67 tahun pada tahun 2009 menjadi 71 tahun pada tahun 2013. Walaupun demikian masih terdapat kesenjangan UHH antara negara maju dan berkembang. Australia memiliki UHH 83 tahun dan Amerika memiliki UHH 79 tahun. Sementara negara-negara kawasan Asia Tenggara yang mayoritas merupakan negara berkembang diketahui rata-rata UHH yaitu 71 tahun pada tahun 2013 (WHO, 2015). Sedangkan negara Indonesia, walaupun telah terjadi peningkatan rata-rata UHH menjadi 70,1 tahun, namun masih belum mencapai target nasional yang ditetapkan yaitu 72 tahun. Sedangkan, Provinsi Sumatera Barat masih memiliki UHH 67,9 tahun. (BPS, 2013).

Usia Harapan Hidup wanita lebih tinggi dari laki-laki, namun UHH wanita di Indonesia masih jauh dibawah UHH wanita di negara-negara maju. Usia Harapan Hidup wanita di Australia, Belanda, Inggris sudah di atas 80 tahun, bahkan di Asiapun seperti Jepang, Korea serta Singapura sudah memiliki UHH yang sama dengan negara maju tersebut.

Telomer sebagai bagian dari sel telah ditemukan menjadi biomarker untuk penuaan dan kelangsungan hidup, yang dihitung berdasarkan panjang telomer dari sel tersebut. Jadi pencapaian usia tertentu tidak terlepas dari proses yang berawal dari terjadinya penuaan pada tingkat seluler (Shammas, 2011). Telomer merupakan kompleks nukleoprotein pada ujung kromosom eukariot dan sekaligus ujung molekul DNA. DNA telomerik berfungsi untuk melindungi ujung kromosom dari degradasi. Telomer terdiri dari sekuens basa 5'-TTAGGG-3' yang berulang sepanjang 2-20 kb. Pada sel normal, telomer tidak akan direplikasi sehingga menyebabkan pemendekan telomer sebanyak 50 – 200 bp setiap pembelahan. Dinamika telomer yaitu panjang dan terjadinya

pemotongan telomer memainkan peranan dalam proses penuaan (Neidle, 2003). Secara normal, terjadi pemendekan telomer dimana sel-sel diploid yang normal kehilangan telomer pada setiap pembelahan sel. Kultur sel memperlihatkan terbatasnya umur hidup berdasarkan panjangnya telomer yang terpotong (Shammas *et al*, 2011).

Panjang telomer pada manusia secara normal berkurang sekitar 24,8-27,7 pasangan basa per tahun (Valdes, *et al.*, 2005). Pemendekan telomere yang progresif menyebabkan penuaan, apoptosis, atau transformasi onkogenik dari sel somatik. Telomer yang lebih pendek telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian penyakit dan kelangsungan hidup yang jelek (Shammas *et al.*, 2011).. Beberapa penelitian memperkirakan bahwa panjang telomer dipengaruhi oleh kombinasi berbagai faktor seperti usia (Frenck, *et al.*, 1998), genetik dan lingkungan (Steinert *et al.*, 2004), aktivitas atau olahraga (Cherkas *et al.*, 2008), berat badan (Nordjfall *et al* 2008), dan merokok (Valdes, *et al.*, 2005). Sepertinya jenis kelamin tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap laju kehilangan telomer. Ketika panjang telomer mencapai batas kritis, sel-sel mengalami penuaan dan atau apoptosis (Stiewe *et al.* 2001).

Telomer sebagai bagian dari sel telah ditemukan menjadi biomarker untuk penuaan dan kelangsungan hidup, yang dihitung berdasarkan panjang telomer dari sel tersebut. Jadi pencapaian usia tertentu tidak terlepas dari proses yang berawal dari terjadinya penuaan pada tingkat seluler (Shammas, 2011).

Telomer merupakan kompleks nukleoprotein pada ujung kromosom eukariot dan sekaligus ujung molekul DNA. DNA telomerik berfungsi untuk melindungi ujung kromosom dari degradasi. Telomer terdiri dari sekuens basa 5'-TTAGGG-3' yang berulang sepanjang 2-20kb. Pada sel normal, telomer tidak akan direplikasi sehingga menyebabkan pemendekan telomer sebanyak 50 – 200 bp setiap pembelahan. Dinamika telomer yaitu panjang dan terjadinya pemotongan telomer memainkan peranan dalam proses penuaan (Neidle, 2003). Secara normal, terjadi pemendekan telomer dimana sel-sel diploid yang normal kehilangan telomer pada setiap pembelahan sel. Kultur sel memperlihatkan terbatasnya umur hidup berdasarkan panjangnya telomer yang terpotong (Shammas *et al*, 2011).

Panjang telomer pada manusia secara normal berkurang sekitar 24,8-27,7 pasangan basa per tahun (Valdes, *et al.*, 2005). Pemendekan telomere yang progresif menyebabkan penuaan, apoptosis, atau transformasi onkogenik dari sel somatik.

Telomer yang lebih pendek telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian penyakit dan kelangsungan hidup yang jelek (Shammas *et al.*, 2011).

Berbagai faktor diperkirakan dapat mempengaruhi terjadinya penuaan sel. Penuaan molekuler dijelaskan dengan fungsi seluler yang berubah dari waktu ke waktu akibat dari berbagai paparan. Beberapa penelitian memperkirakan bahwa panjang telomer dipengaruhi oleh kombinasi berbagai faktor seperti faktor genetik dan lingkungan (Steinert *et al.*, 2004).

Faktor internal yang sangat berpengaruh terhadap proses pemendekan telomer pada wanita adalah kadar hormon estrogen. Estrogen memegang peranan yang sangat penting dalam mengatur proliferasi sel dalam jaringan secara spesifik. Kekurangan estrogen dapat mempercepat proses penuaan dan perubahan atropi di sejumlah organ seperti uterus, payudara dan otak. Estrogen mengatur proses proliferasi sel diduga melalui *proto oncogen c-myc* dan merangsang aktivitas enzim telomerase serta meningkatkan ekspresi dari gen Telomerase Reverse Transcriptase (TERT). Telomerase diperlukan untuk menjaga struktur telomer melalui interaksi telomerase dengan DNA telomeric dan telomer akan mengikat protein lain untuk memperpanjang telomer (Bayne S *et al.*, 2011).

Semua wanita akan mengalami suatu keadaan yang disebut dengan premenopause. Premenopause ini merupakan kondisi fisiologis pada wanita yang telah memasuki proses penuaan. Hal ini ditandai dengan menurunnya kadar hormon estrogen ovarium. Umumnya premenopause terjadi pada wanita berusia di atas 40 tahun. Seiring dengan penurunan kadar hormon estrogen ini maka proses pemendekan telomer semakin cepat, sehingga proses penuaan terjadi lebih cepat. Proses penuaan yang menjadi lebih cepat akan menyebabkan meningkatnya penyakit degeneratif pada seorang wanita premenopause. Beberapa penelitian melaporkan wanita yang memasuki usia premenopause, akan mempunyai risiko yang lebih tinggi menderita penyakit kardiovaskuler dibandingkan sebelum premenopause.

Selain faktor internal, gaya hidup seseorang juga merupakan faktor yang dapat mempercepat proses pemendekan telomer. Pola makan yang tidak seimbang dan aktivitas fisik yang dilakukan dengan tidak benar akan memicu perubahan komposisi tubuh, yang akhirnya berdampak terhadap tingginya radikal bebas. Radikal bebas ini akan menyebabkan erosi telomer dan terjadilah pemendekan telomer yang lebih cepat.

Pada dasarnya nutrisi berpengaruh pada panjang telomer. Nutrisi mempengaruhi panjang telomer oleh berbagai mekanisme yang mencerminkan perannya dalam fungsi selular. Hasil penelitian Ornish (2008) menyatakan konsumsi rendah lemak (10% kalori dari lemak), makanan dengan pola makan nabati yang dikonsentrasikan pada sayuran, buah-buahan, kacang-kacangan, biji-bijian yang tidak dimurnikan, serta meminimalkan asupan karbohidrat olahan dapat mempertahankan panjang telomer dan meningkatkan usia harapan hidup pada pasien kanker prostat. Stres oksidatif yang disebabkan pola makan tinggi lemak dan kurang sayur dapat menyebabkan kerusakan DNA dan oleh karena itu sangat mungkin dapat mempercepat pemendekan telomere sehingga mungkin mempercepat proses penuaan yang tidak perlu.

Komposisi tubuh dengan massa lemak yang tinggi atau dapat dilihat pada kondisi obesitas, memiliki dampak serius bagi kesehatan karena menjadi faktor risiko dari berbagai penyakit. Pola makan tinggi lemak dan kurang sayur dapat menyebabkan terjadinya obesitas dengan manifestasi penumpukan lemak di perut dan lengan atas serta di tempat lainnya. Pada obesitas terjadi proses inflamasi, lipogenesis yang berlebihan, penghambatan lipolisis serta meningkatkan apoptosis adiposit. Persentase massa lemak tubuh yang tinggi ini pada akhirnya akan meningkatkan pelepasan ROS yang bertanggungjawab terhadap terjadinya stres oksidatif. Furukawa *et al.* (2004) menunjukkan bahwa lingkar pinggang dan *Body Mass Index* (BMI) secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan plasma dan tingkat urin spesies oksigen reaktif. Song *et al.* (2010) telah menunjukkan bahwa BMI sangat berkorelasi dengan biomarker kerusakan DNA, sesuai usia. Stres oksidatif yang berlangsung lama akan menimbulkan kerusakan sel, jaringan, organ dan munculnya penyakit degeneratif (Susantiningih, 2015).

Aktivitas fisik merupakan faktor risiko yang penting dari berbagai penyakit yang berhubungan dengan penuaan. Data WHO (2011) menyatakan bahwa aktivitas fisik kurang tertinggi yaitu Arab Saudi (68,8%), Argentina dan Serbia masing-masing (68,3%) dan Inggris (63,3%), Malaysia (61,4%) dan Jepang (60,2%). Berdasarkan hal ini dapat dilihat bahwa prevalensi aktivitas fisik kurang tidak hanya didominasi oleh negara-negara Eropa dan Amerika, namun juga negara-negara Asia. Aktivitas fisik yang teratur, berhubungan dengan penurunan stres oksidatif dan inflamasi. Aktivitas fisik ataupun latihan juga membantu mempertahankan keseimbangan energi dan mengurangi

obesitas sehingga dapat menurunkan stres oksidatif. Sementara itu terjadinya stres oksidatif dapat mempercepat pemendekan telomer (Tiernan, 2008)

Etnik Minangkabau merupakan masyarakat di Sumatera Barat yang memiliki pola makan tinggi lemak jenuh dan rendah sayuran serta buah-buahan yang merupakan sumber serat, dibanding etnik lain di Indonesia (Hatma, 2011). Konsumsi minyak kelapa dan santan yang tinggi menjadi sumber utama tingginya kadar asam lemak tak jenuh dalam darah. Kelebihan asam lemak jenuh (*saturated fatty acid/SAFA*) akan meningkatkan berbagai risiko kesehatan yang dipicu oleh dislipidemia. Penelitian Sulastri, *et al.* (2005) mendapatkan bahwa walaupun asupan total lemak masih dalam batas normal, namun asupan lemak jenuh masyarakat etnik Minangkabau lebih tinggi dari angka kecukupan yang dianjurkan.

Berdasarkan latar belakang di atas serta belum adanya penelitian terhadap panjang telomer pada wanita premenopause etnik Minangkabau dan *life style*, maka peneliti ingin melakukan penelitian ini.

1.2. Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Mengkaji efek proteksi phytoestrogen terhadap ekspresi gen TERT dan panjang telomer pada wanita premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang.

1.2.2. Tujuan khusus

Tahun ke 1

1.2.2.1. Menganalisis hubungan pola makan dengan panjang telomere subjek penelitian

1.2.2.2. Menganalisis hubungan kadar estradiol dengan panjang telomer

Tahun ke 2

1.2.2.3. Menganalisis hubungan polimorfisme gen TERT dengan panjang telomer

1.2.2.4. Ekstraksi senyawa phytoestrogen dari sumber pangan lokal (Bingkuang)

1.2.2.5. Menganalisis pengaruh pemberian phytoestrogen terhadap ekspresi gen TERT dan panjang telomere pada sel kultur

1.3 Kontribusi Penelitian

1.3.1. Ilmu Pengetahuan

- 1.3.1.1. Memperoleh informasi mengenai panjang telomer wanita premenopause Etnik Minangkabau beserta faktor genetik dan *life style* sehingga dapat menjadikan data tersebut sebagai faktor risiko usia harapan hidup pada masyarakat Etnik Minangkabau
- 1.3.1.2. Menentukan *life style* yang tepat untuk mengurangi risiko pemendekan Telomere pada wanita premenopause Etnik Minangkabau
- 1.3.1.3. Memperoleh data mengenai efek proteksi phytoestrogen terhadap proses pemendekan telomer pada wanita premenopause
- 1.3.1.4. Data awal untuk penelitian selanjutnya

1.3.2 Kebijakan

Dengan diketahuinya pemendekan telomer berdasarkan *life style* pada wanita premenopause Etnik Minangkabau, maka akan dapat dibuat kebijakan peningkatan upaya pencegahan dengan memperhatikan pola pengaruh faktor genetik dan *life style* yang teridentifikasi, salah satunya dengan memberikan fitoestrogen sebagai antiaging.

1.4. Capaian Tahunan

Capaian Tahunan

| No | Jenis Luaran | | Indikator Capaian | | |
|----|----------------------------------|---------------|-------------------|-----------|-------|
| | | | 2017 | 2018 | 2019 |
| 1 | Publikasi | Internasional | Submitted | Published | |
| 2 | Pemakalah dalam pertemuan ilmiah | Internasional | Sdh dilaksanakan | | |
| 3 | Buku Ajar | | Belum ada | Belum ada | draft |
| 4 | TKT | | 4 | 4 | 4 |

BAB 2.

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Telomer

Telomer merupakan struktur DNA yang ditemukan pada ujung masing-masing kromosom. Telomer ini tidak mengandung gen. Strukturnya merupakan pengulangan dari nukleotida dengan motif sekuen 5'-TTAGGG-3'. Sebuah telomer terdiri dari beratus-ratus kopi sekuen pendek TTAGGG (Brown, 2002). Harrington (2004) menyebutkan bahwa telomer manusia terdiri dari 4 sampai 15 kb heksa nukleotida tersebut.

Sekarang muncul bukti yang menunjukkan bahwa kompleks telomer, baik sekuens atau urutan telomer dan protein yang terkait, memberikan perlindungan kepada kromosom secara dinamis daripada sekedar sebagai repositori DNA pasif pada ujung kromosom. Meskipun hanya sedikit telomer yang berulang (pendek), namun hal ini diperlukan untuk melindungi kromosom agar terjaga stabilitas genetiknya. (Hahn, 2003)

Telomer mengalami pengulangan bervariasi kurang lebih antara 100 dan 1000. Replikasi DNA yang berurutan ini melindungi gen organisme dari erosi. Selain itu DNA telometrik dan protein khusus yang terkait dengan DNA ini ternyata mampu mencegah ujung-ujung tersebut mengaktifkan sistem sel untuk memonitor kerusakan DNA. Sintesis telomer dikatalisis oleh enzim telomerase, yang beraktivitas rendah atau tidak ada pada sel manusia normal, tetapi meningkat pada sebagian besar sel tumor dan sel galur (Dickson, *et al.*, 2003).

Penelitian terbaru menemukan adanya hubungan yang jelas antara manusia berumur 100 tahun dengan enzim hiperaktif yang bisa memperbaiki sel-sel. Peneliti mengatakan penemuan ini dapat digunakan untuk anti penuaan. Manusia yang berumur 100 tahun atau lebih secara efektif memiliki mekanika tubuh yang terus menerus melakukan perbaikan fungsi tubuh agar bisa tetap bekerja (Harley, 1991).

Peneliti dari *Albert Einstein College of Medicine* di Amerika Serikat mempelajari sekelompok orang Yahudi Ashkenazi dan menemukan lama hidup variasi karena perbedaan dari kadar enzim telomerase. Enzim ini bekerja untuk membangun kembali telomer yang menutup setiap ujung kromosom sehingga menghentikan terurainya enzim. Manusia yang panjang umur mampu mempertahankan panjang

telomer dengan lebih baik. Semakin panjang telomer, sel akan semakin terlindungi dan proses penuaan berjalan lebih lambat.

Laporan penelitian dalam *Proceedings of the National Academy of Sciences*, terhadap komunitas Yahudi Ashkenazi yang hidup berkelompok, sehingga memudahkan mengidentifikasi penyakit yang disebabkan oleh faktor genetik, memperlihatkan bahwa mereka berusia sangat tua tetapi sangat sehat dengan rata-rata usia 97 tahun. Keturunan ini memiliki gen mutan yang mempertahankan panjang telomer dalam pembelahan dari waktu ke waktu. Kenyataannya sebagian besar mereka terhindar dari penyakit yang berkaitan dengan usia seperti penyakit kardiovaskular (pembuluh darah) dan diabetes (Opresko et al, 2002).

Faktor-faktor yang mempengaruhi homeostasis telomer belum sepenuhnya diketahui. Sepertinya faktor biologis dan lingkungan mempengaruhi pemendekan telomer (*Babizhayev dan Yegorov, 2010*). Pada proses pembelahan sel yang normal, sejumlah kecil DNA telomer akan hilang. Hal ini dapat dilihat dari pemendekan telomer seiring dengan pertambahan umur.

Berbagai faktor diperkirakan dapat mempengaruhi terjadinya penuaan sel. Penuaan molekuler dijelaskan dengan fungsi seluler yang berubah dari waktu ke waktu akibat dari berbagai paparan. Beberapa penelitian memperkirakan bahwa panjang telomer dipengaruhi oleh kombinasi berbagai faktor seperti usia (Frenck, *et al.*, 1998), genetik dan lingkungan (Steinert *et al.*, 2004).

Faktor internal yang sangat berpengaruh terhadap proses pemendekan telomer pada wanita adalah kadar hormon estrogen. Estrogen memegang peranan yang sangat penting dalam mengatur proliferasi sel dalam jaringan secara spesifik. Kekurangan estrogen dapat mempercepat proses penuaan dan perubahan atropi disejumlah organ seperti uterus, payudara dan otak. Estrogen mengatur proses proliferasi sel diduga melalui *proto oncogen c-myc* dan merangsang aktivitas enzim telomerase serta meningkatkan ekspresi dari gen Telomerase Reverse Transcriptase (TERT). Telomerase diperlukan untuk menjaga struktur telomer melalui interaksi telomerase dengan DNA telomeric dan telomer akan mengikat protein lain untuk memperpanjang telomer (Bayne S, 2005 & 2011).

Gen TERT memberikan instruksi untuk membuat salah satu komponen dari enzim yang disebut telomerase. Telomerase mempertahankan struktur yang disebut

telomere, yang terdiri dari segmen berulang DNA yang ditemukan di ujung kromosom dan berfungsi melindungi kromosom. Pada kebanyakan sel, telomere menjadi semakin pendek sebagai akibat sel membelah. Setelah beberapa kali pembelahan sel, maka telomere menjadi begitu singkat, memicu sel untuk berhenti membelah dan terjadi proses apoptosis. Telomerase melawan pemendekan telomere dengan menambahkan segmen berulang DNA dengan ujung kromosom setiap kali sel membelah. Pada sebagian besar jenis sel, telomerase terdeteksi atau aktif pada tingkat yang sangat rendah. Namun, telomerase sangat aktif dalam sel-sel yang membelah dengan cepat, seperti sel-sel yang melapisi paru-paru dan saluran pencernaan, sel-sel di sumsum tulang, dan sel-sel janin yang sedang berkembang. Telomerase memungkinkan sel-sel ini membelah berkali-kali tanpa menjadi rusak atau mengalami apoptosis. Enzim telomerase terdiri dari dua komponen utama yang bekerja sama. Komponen yang dihasilkan dari gen TERT dikenal sebagai hTERT. Komponen lainnya dihasilkan dari gen yang disebut TERC dan dikenal sebagai HTR. Komponen HTR menyediakan template untuk membuat urutan berulang dari DNA sedangkan komponen hTERT menambahkan segmen DNA baru untuk kromosom ujung. (Bayne S, 2011)

Telomerase reverse transcriptase (disingkat TERT, atau hTERT pada manusia) adalah subunit katalitik dari enzim telomerase, yang bersama-sama dengan komponen RNA telomerase (TERC), terdiri dari unit yang paling penting dari kompleks telomerase. TERT bertanggung jawab untuk mengkatalisis penambahan nukleotida dalam urutan TTAGGG ke ujung telomere kromosom ini. Selain ini urutan DNA berulang mencegah degradasi kromosom berakhir berikut beberapa putaran replikasi. Dalam keadaan normal, telomerase tidak hadir, jika sel membelah secara rekursif, di beberapa titik progeninya mencapai batas Hayflick mereka, yang diyakini antara 50-70 pembelahan sel. Pada batas sel menjadi tua kemudian pembelahan sel berhenti. Pada orang dewasa, telomerase ditemukan pada sel-sel yang perlu membagi secara teratur terutama di sel sperma laki-laki tetapi juga dalam limfosit diaktifkan dan sel induk dewasa tertentu, sedangkan sel-sel somatik lain tidak mengungkapkannya. Sebuah studi biologi perbandingan telomere mamalia menunjukkan bahwa panjang telomer dari beberapa spesies mamalia berkorelasi terbalik, bukan langsung, dengan umur, dan menyimpulkan bahwa kontribusi panjang telomer untuk umur belum terselesaikan. (Bayne S, 2007 dan Gracia M, 2015)

Pemendekan telomer tidak terjadi dengan usia di beberapa jaringan postmitotik, seperti di otak tikus. Pada manusia, tulang panjang sedangkan telomer otot tetap stabil dari usia 23 -74. Pada manusia, panjang telomer adalah biomarker signifikan penuaan yang normal untuk kemampuan kognitif dan fisik penting. Sebuah studi pada masyarakat Yahudi Ashkenazi menemukan bahwa subyek berumur panjang mewarisi enzim telomerase yang hiperaktif. Penelitian pada hewan coba yang dihambat gen yang menghasilkan telomerase, memiliki usia yang lebih pendek, dan meninggal sekitar enam bulan, dan tidak mencapai umur tikus rata-rata, sekitar tiga tahun dan penelitian dengan memberikan obat yang dapat meningkatkan aktivitas enzim telomerase selama 6 bulan telomerase, menyebabkan organ mereka menjadi "diremajakan," dipulihkan kesuburan, dan dinormalisasi kemampuan mereka untuk mendeteksi atau bau proses. Sebuah studi 2012 melaporkan bahwa memperkenalkan gen TERT ke tikus sehat, menggunakan virus adeno terkait rekayasa, menyebabkan peningkatan 24% usia hidup, tanpa peningkatan kanker. (Leon A.D, 2010)

Faktor eksternal yang berkaitan dengan gaya hidup tertentu, juga dapat mempercepat pemendekan telomere. Pola makan tidak sehat, kurang aktivitas fisik, peningkatan massa lemak dan stres dapat menyebabkan peningkatan beban oksidatif dan tingkat pemendekan telomer (Avci, 2012). Stres oksidatif merupakan faktor kunci dalam semua proses yang berhubungan dengan pemendekan telomer (*Babizhayev dan Yegorov, 2010*).

Stres oksidatif merupakan kondisi ketidakseimbangan antara jumlah prooksidan (radikal bebas) dengan antioksidan yang ada. Radikal bebas adalah gugus molekul atom atau ion yang mempunyai satu elektron yang tidak berpasangan. Salah satu radikal bebas dalam tubuh adalah derivat oksigen yang disebut reactive oxygen species (ROS). ROS bisa dalam bentuk O_2^- , radikal hidroksil (OH^-), asam hipoklorit ($HOCl^-$), radikal alkoksil dan radikal peroksil (Rani and Yadav, 2015).

ROS merusak sel dengan merusak membran lipid melalui reaksi peroksidasi lipid. Peroksidasi membran lipid akan menyebabkan perubahan pada sel seperti peningkatan permeabilitas membran, penurunan transport kalium, gangguan fungsi mitokondria dan enzim serta pembentukan metabolit toksik. Pada akhirnya akan merusak untai DNA termasuk telomer.

Tubuh manusia dibagi atas dua komponent utama yaitu *adipose tissue* dan *lean tissue*. *Adipose tissue* (jaringan lemak) bersifat inaktif secara metabolik. Jaringan lemak atau disebut juga *fat mass* merupakan tempat penyimpanan lemak yang terutama berbentuk trigliserida. Fungsi jaringan ini adalah sebagai cadangan energi. Sementara *lean mass* (jaringan bebas lemak) atau disebut *fat free mass* merupakan jaringan yang aktif dalam proses metabolisme. Terdiri dari tulang, otot, cairan ekstraseluler dan organ lain selain jaringan lemak (Willet, 2013).

Penumpukan jaringan lemak yang berlebihan pada seseorang disebut dengan obesitas. Obesitas dapat meningkatkan peradangan karena jaringan adiposa putih merupakan sumber utama sitokin inflamasi. Peradangan mempromosikan peningkatan pergantian sel leukosit, yang selanjutnya meningkatkan gesekan telomer. Tidak mengherankan, orang dewasa dengan obesitas memiliki telomer yang lebih pendek daripada yang memiliki berat badan normal (Pizzorno, *n.d.*).

Sebuah studi yang dilakukan Ornish (2013) dengan mengikutkan 70 orang selama periode 10-12 tahun untuk mengetahui hubungan antara orang yang obesitas dengan gangguan resistensi insulin, menemukan adanya gesekan telomer. Gesekan telomer meningkat seiring dengan bertambahnya berat badan dan adanya resistensi insulin, tetapi dalam beberapa individu yang kehilangan berat badan, panjang telomer meningkat. Hal ini menunjukkan bahwa kehilangan telomer berhubungan dengan obesitas (Ornish, 2013).

Beberapa penelitian terhadap etnik Minangkabau menunjukkan bahwa asupan lemak jenuh (ALJ) pada etnik Minangkabau lebih tinggi dari yang dianjurkan. Liputo, *et al.* (2001) melaporkan konsumsi lemak etnik Minangkabau 10,6-21,7% dari energi total dengan ALJ 18%. Hal yang sama dilaporkan dalam penelitian oleh Hatma (2001) bahwa konsumsi lemak etnik Minangkabau adalah 30,1% dari energi total dengan ALJ 35,3% dan Purwastyastuti (2000) melaporkan asupan lemak pada etnik Minangkabau di Jakarta adalah 36% dengan ALJ 22%. Sementara Sulastri D (2005) melaporkan asupan lemak secara keseluruhan pada etnik Minangkabau masih dalam batas yang dianjurkan, namun bila dilihat dari komposisi jenis asam lemak, tampak bahwa asupan ALJ melebihi angka yang dianjurkan.

Aktivitas fisik adalah kontraksi otot yang menimbulkan pengeluaran energi sehingga menghasilkan gerakan. Aktivitas fisik meliputi kegiatan di tempat kerja, dalam

perjalanan, aktivitas fisik di rumah, dapat juga sebagai aktivitas sehari-hari secara umum. Selain itu dapat berupa *exercise* yang terencana, teratur atau melakukan cabang olahraga tertentu bahkan sebagai suatu keterampilan (ACSM, 2006).

2.2. Premenopause

Premenopause adalah suatu fase dalam proses menua (aging), yaitu ketika seorang wanita mengalami peralihan dari masa reproduktif ke masa non-reproduktif. Premenopause merupakan masa sebelum menopause dimana mulai terjadi perubahan endokrin, biologis, dan gejala klinik sebagai awal permulaan dari menopause dan mencakup juga satu tahun atau dua belas bulan pertama setelah terjadinya menopause. Seorang wanita memasuki masa premenopause pada usia 40 tahun dan akan mengalami premenopause pada usia 51,5 tahun. Namun Perbedaan usia memasuki masa menopause dipengaruhi oleh beberapa faktor. Wanita nullipara, penderita diabetes mellitus, perokok berat, status gizi yang buruk, gaya hidup vegetarian, tingkat sosial ekonomi yang rendah dan hidup pada ketinggian >4000 m, wanita kembar dizigot atau dengan siklus haid yang cenderung memendek akan memasuki usia premenopause lebih awal. Adapun wanita multipara, banyak mengkonsumsi daging, atau minum alkohol akan memasuki premenopause lebih lambat.

Proses menjadi tua pada dasarnya telah dimulai ketika seorang wanita memasuki usia 40 tahun. Pada waktu lahir, seorang wanita memiliki jumlah folikel sebanyak \pm 750.000 buah dan jumlah ini akan terus berkurang seiring berjalannya usia hingga akhirnya tinggal beberapa ribu buah saja ketika mengalami premenopause. Semakin bertambah usia, khususnya ketika memasuki masa premenopause, folikel-folikel itu akan mengalami peningkatan resistensi terhadap rangsangan gonadotropin. Hal ini mengakibatkan pertumbuhan folikel, ovulasi, dan pembentukan korpus luteum dalam siklus ovarium berhenti secara perlahan-lahan. Resistensi folikel terhadap gonadotropin ini mengakibatkan penurunan produksi estrogen, secara endrokinologi terjadi perubahan hormonal (Bayne *et al*, 2007)

Beberapa penelitian melaporkan bahwa hormon estrogen dapat mempengaruhi proses pemendekan telomere. Hormon estrogen berperan memperbaiki dan mengaktifkan enzim telomerase. Pada saat hormon estrogen berkurang, ketika seorang wanita memasuki usia premenopause, maka aktivitas enzim telomerase akan menurun. Hal ini

dapat menyebabkan proses pemendekan telomer menjadi lebih cepat dan sel-sel tubuh akan segera mengalami kematian. Proses penuaan sangat erat kaitannya dengan munculnya penyakit degeneratif dan kematian seseorang (Bayne *et al*, 2011)

Defisiensi hormon estrogen mempercepat proses penuaan. Mekanisme yang mendasari belum sepenuhnya diketahui. Penelitian yang dilakukan oleh Bayne *et al*, (2011) melaporkan bahwa defisiensi estrogen pada hewan coba dapat menurunkan ekspresi gen TERT dan dihubungkan dengan atrofi kelenjar adrenal *invivo*. Pemberian estrogen selama 3 minggu ternyata dapat mengembalikan ekspresi gen TERT.

2.3. Peta Jalan Penelitian

Peta jalan penelitian kami ini secara ringkas sebagai berikut:

| Tahapan Riset | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|--|------|------|------|------|------|------|
| Pola makan dan life style etnik Minangkabau | xx | | | | | |
| Panjang Telomer perempuan premenopause | | xx | | | | |
| Polimorfisme gen TERT pada perempuan premenopause | | | xx | | | |
| Efek proteksi fitoestrogen terhadap panjang telomere <i>invitro</i> | | | xx | | | |
| Efek proteksi fitoestrogen terhadap panjang telomere <i>invivo</i> | | | | xx | | |
| Efek proteksi fitoestrogen terhadap panjang telomere pada perempuan premenopause | | | | | xx | |
| Produk fitoestrogen | | | | | | xx |

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional. Disain penelitian yang digunakan pada tahun I dan II adalah *cross sectional study*, dan tahun ke III Ekperimental. yaitu untuk mengkaji pengaruh phytoestrogen terhadap ekspresi gen *TERT* dan panjang telomer wanita premenopause Etnik Minangkabau di Kota Padang.

3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Kota Padang dan pemeriksaan gen *TERT* serta telomer dilaksanakan di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian direncanakan akan dilaksanakan selama tiga tahun

3.3 Populasi dan sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah semua wanita premenopause, Etnik Minangkabau di Kota Padang, Etnik Minangkabau dimaksudkan jika kedua orang tua dan jalur ke atasnya adalah merupakan suku Minangkabau.

3.3.2 Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi (Sugiyono, 2010).

a. Besar sampel

Besar sampel dalam penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus untuk data kontinyu pada populasi (Sastroasmoro dan Ismael, 2002).

$$n = \frac{Z\alpha PQ}{d^2}$$

Jadi besar sampel minimum yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 96 orang

Untuk mengantisipasi hilangnya sampel penelitian maka dilakukan koreksi sampel sebesar 10%.

Kriteria Sampel

1) Kriteria inklusi

Bersedia menjadi responden, usia 40 – 55 tahun pada saat penelitian Berlangsung, menunjukkan gejala premenopause.

2) Kriteria eksklusi

Tidak hadir dan tidak dapat ditemui dalam waktu pengambilan data penelitian, menderita penyakit kronis, atlet, mengalami stres berat (seleksi dengan kuisisioner DASS)

b. Teknik Pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *Multy Stage Rendom Sampling* yaitu pengambilan sampel dimulai dari acak Kecamatan, Kelurahan, RW dan RT. Setelah di tingkat RT maka sampel diambil dengan cara *Simple Rendom Sampling*.

3.4 Pengumpulan Data

Pengumpulan data primer diperoleh secara langsung dari responden dengan melakukan pemeriksaan panjang telomere dari sediaan darah responden menggunakan metode O'Callaghan & Fenech (2011), polimorfisme ekspresi gen TERT dengan *Real Time PCR*, pengukuran komposisi tubuh memakai *Bioelectrical Impedance* (BIA), kuesioner IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) untuk mengetahui aktifitas fisik dan *Food Frequency Quesioner* (FFQ) untuk mengetahui pola makan. Kadar estrogen diukur dengan teknik ELISA dan MDA plasma pakai Spektrofotometri.

3.6 Pengolahan dan Analisis Data

3.6.1 Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan melalui proses *editing, coding, entry dan cleaning data*

3.6.2 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan analisis univariat, bivariat dan multivariat.

3.7 Etika Penelitian

Penelitian ini menggunakan subjek manusia. Oleh karena itu terdapat kemungkinan untuk timbulnya masalah etik. Adapun hal yang akan dilakukan untuk mengatasi permasalahan etik adalah sebagai berikut.

Pengambilan darah sebagai spesimen penelitian akan dilakukan menggunakan jarum suntik dari pembuluh darah subjek penelitian. Hal ini mungkin menimbulkan perasaan yang tidak nyaman bagi subjek penelitian. Untuk itu diperlukan penjelasan tentang prosedur yang dilakukan dan keamanan proses pengambilan spesimen. Sehingga subjek penelitian tidak merasa khawatir selama proses penelitian berlangsung.

Penelitian ini juga menggunakan prinsip suka rela. Subjek penelitian berhak untuk menolak ikut dalam penelitian ini dan tidak ada paksaan.

3.8 Quality Control

Quality control dalam penelitian ini merupakan jaminan mutu terhadap hasil pengukuran yang meliputi sampel, instrumen dan laboratorium. Hal – hal yang dilakukan sebagai upaya *quality control* meliputi metode dan prosedur, instrument, alat dan teknisi laboratorium.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian dengan desain potong lintang, pada perempuan premenopause diempat kecamatan di Kota Padang berusia 40 - 55 tahun. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria penelitian adalah 120 orang. Setelah dilakukan wawancara tentang asupan makanan ternyata terdapat 6 orang subyek yang datanya tidak valid, sehingga dikeluarkan dari penelitian. Total subyek yang dianalisis adalah 114 orang.

Setelah memperoleh izin dari pemerintah kota Padang, kemudian dilakukan survey lapangan dan persiapan subyek. Kemudian dilakukan pengambilan sampel darah dan wawancara menggunakan kuesioner untuk mengetahui pola makan subyek penelitian. Pengambilan data pola makan dengan menggunakan kuesioner FFQ dibantu oleh 2 orang enumerator yang telah berpengalaman melakukan wawancara. Waktu yang diperlukan untuk wawancara adalah sekitar 20 - 30 menit untuk setiap responden. Kemudian, satu persatu data FFQ di entri ke program nutri survey untuk selanjutnya di hitung jumlah asupannya.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Dari 104 responden di dapatkan distribusi karakteristik sebagai berikut:

| variabel | n | % |
|---------------------|----|------|
| usia | | |
| Tekanan darah | | |
| - Normal | 84 | 80,8 |
| - hipertensi | 20 | 19,2 |
| Status gizi | | |
| - normal | 21 | 22,1 |
| - berat badan lebih | 17 | 16,3 |
| - obesitas | 56 | 59,6 |

Dari tabel diatas dapat disimpulkan bahwa sebagian besar responden mempunyai tekanan darah normal, dan menderita berat badan lebih dan obesitas.

Tabel 2. Rerata Asupan Zat Gizi, Kadar Estradiol dan Panjang Telomer Responden Penelitian

| Profil | Rata-rata (mg/dl) | Standar Deviasi | Min. | Max. |
|--------------------|------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
| Total kalori | 1985,95 | 852,82 | | 5560,93 |
| Asupan karbohidrat | 270,04 | 32,59 | 72,43 | 759,24 |
| Asupan lemak | 66,47 | 32,59 | 22,35 | 223,81 |
| Asupan protein | 87,79 | 40,27 | 21,23 | 238,21 |
| Asupan Serat | 13,27 | 6,53 | 2,27 | 37,99 |
| Kadar estradiol | 51,20 | 54,63 | 3,36 | 364,15 |
| Panjang Telomer | 847,74 | 842,56 | 56,91 | 5069,43 |

Tabel diatas memperlihatkan bahwa rata-rata asupan total kalori, karbohidrat, lemak, dan protein responden berada dalam rentang normal, sedangkan asupan serat berada dibawah anjuran.

Tabel 4.2. Sebaran Asupan Energi, Karbohidrat, dan Lemak Subjek Penelitian

| Jenis Asupan | Frekuensi | Persentase (%) |
|------------------------|------------------|-----------------------|
| Asupan Energi Total | | |
| - Sesuai kebutuhan | 18 | 17,3 |
| - Lebih dari kebutuhan | 86 | 82,7 |
| Asupan Karbohidrat | | |
| - Kurang | 18 | 17,3 |
| - Cukup | 45 | 43,2 |
| - Lebih | 41 | 39,4 |
| Asupan Lemak | | |
| - Kurang | 17 | 16,3 |
| - Cukup | 33 | 31,7 |
| - Lebih | 54 | 51,9 |
| Asupan serat | | |
| - Kurang | 65 | 63,1 |
| - Cukup | 38 | 36,9 |
| Panjang Telomer | | |
| Panjang (\geq mean) | 36 | 34,6 |
| Pendek ($<$ mean) | 68 | 65,4 |

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa sebagian besar responden mempunyai asupan energy total, asupan lemak lebih dari kebutuhan, asupan karbohidrat sesuai kebutuhan

tetapi mempunyai asupan serat yang kurang. Sebagian besar responden juga mempunyai telomer yang pendek dari rata-rata.

Tabel 3. Hubungan asupan zat gizi, kadar estradiol dan panjang telomer

| Variabel | Panjang telomer | |
|---------------------|------------------------|---------|
| | Koefisien korelasi (r) | p value |
| Asupan energy total | -0,78 | 0,435 |
| Asupan karbohidrat | 0,069 | 0,487 |
| Asupan lemak | 0,087 | 0,380 |
| Asupan protein | 0,91 | 0,363 |
| Asupan serat | 0,00 | 0,996 |
| Kadar estradiol | 0,078 | 0,436 |

Dari analisis statistic diatas didapatkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara asupan zat gizi dan kadar estradiol dengan panjang telomer responden penelitian ($p>0,05$).

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1.Kesimpulan

1. Rata-rata asupan total kalori, karbohidrat, lemak, dan protein responden berada dalam rentang normal, sedangkan asupan serat berada dibawah anjuran.
2. Sebagian besar responden mempunyai asupan energy total, asupan lemak lebih dari kebutuhan, asupan karbohidrat sesuai kebutuhan tetapi mempunyai asupan serat yang kurang. Sebagian besar responden juga mempunyai telomer yang pendek dari rata-rata.
3. Bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara asupan zat gizi dan kadar estradiol dengan panjang telomer responden penelitian ($p>0,05$).

5.2.Saran

Disarankan untuk melakukan penelitian intervensi untuk melihat hubungan sebab akibat antara asupan makanan dengan panjang telomer.

REFERENSI

- ACSM (American College of Sport Medicine). (2006) ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Avci, CB., (2012) Telomeres and Lifestyle Choices, Reviews on Selected Topics of Telomere Biology, Dr. Bibo Li (Ed.), ISBN: 978-953-51-0849-8, InTech, DOI: 10.5772/38254. Diunduh dari: <http://www.intechopen.com/books/reviews-on-selected-topics-of-telomere-biology/telomeres-and-lifestyle-choices> tanggal 15 Februari 2016.
- Babizhayev, MA. and Yegorov, YE. (2010) Smoking and health: association telomere length and factor impacting on human disease, quality of life and life span in a large population-base cohort under the effect of smoking duration. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. Doi:10.1111/j.1472-8206.2010.00866.x
- Bayne S., Jones M.F., Li H., et al (2011). Estrogen deficiency leads to telomerase inhibition telomere shortening and reduced cell proliferation in the adrenal gland of mice. *Protein Cell*. April;2(4);333-46.
- Bayne S., Liu JP. (2005) Hormones and growth factors regulate telomerase activity in aging and cancer. *Mol Cell Endocrinol*, Agustus;30;240.
- Bayne S., Jones M.F., Li H.(2007) Potential Roles for estrogen regulation of telomerase activity in aging. *Ann N Y Acad Sci*, 114; 48-55.
- Brown, TA., (2002) *Genomes* 2nd edition. Oxford: Wiley-Liss.
- Dickson, MA., Hahn WC., Ino Y., et al. (2000) Human keratinocytes that express hTERT and also by pass a p16 (INK4a)-enforced mechanism that limits life span become immortal yet retain normal growth and differentiation characteristic. *Mol Cell Biol.*, 20, pp.1436 – 1447.
- Dimri, GP., Lee, X., Basile, G., et al. (1995) A biomarker that identifies senescent human cells in culture and aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci.*, 92, pp.9363 – 9367.
- Frenck, RW., Blackburn, EH., Shannon, KM., (1998) The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proc Natl Acad Sci USA*,1998(95), pp.5607 – 5610.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., et al. 2004 Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 114, pp. 1752 – 1761.
- Greider, CW. and Blackburn, EH. (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*, 43, pp. 404 – 413.

- García, M.P.G., Pavelescu I, Canela A., et al. (2015) Single-Cell Telomere-Length Quantification Couples Telomere Length to Meristem Activity and Stem Cell Development in *Arabidopsis*. *Cell Rep.* Mei.12.11 (6); 977-989.
- Hahn, WC. (2003) Role of telomeres and Telomerase in the Pathogenesis of Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(10), pp. 2034-2043.
- Harrington, L. (2004) These damage telomerase! *Curr Opin Genet*, 14(1), pp.22 – 28.
- Harley, CB. (1991). Telomere loss: Mitotic clock or genetic time bomb? *Mutant Res.* 256, 271 – 282.
- Hatma, RD. (2011) Lipid profiles among diverse ethnic groups in Indonesia. *Acta Medica Indonesiana*, 43(1), pp. 4 – 11.
- IPAQ Research Committee, 2004. Guidelines for the data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (short form). Diunduh dari <http://www.ipaq.ki.se> tanggal 20 April 2015
- Isjwara, RI., Widjaya, L., Schultink, JW. (2007) Comparison of Body Compositional Indices Assessed by Underwater Weighing, Bioelectrical Impedance and Anthropometry in Indonesian Adolescent Girls. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16 (4), pp. 641-648.
- Kemenkes RI. (2013) *Riset Kesehatan Dasar, RISKESDAS 2013*. Jakarta: Balitbangkes.
- Lee, M., Martin, H., Firpo, MA., et al. (2011) Inverse association between adiposity and telomere length. *Am J Hum Biol*, 23(1), pp. 100 – 106.
- Leon A.D., Cronkhite J.T., Katzenstein A.L.A., et a. (2010) Telomere Lengths, Pulmonary Fibrosis and Telomerase (*TERT*) Mutations, *PloS One*;5(5):e 10680.
- Liputo, NI., Agus, Z., Oenzil, F., et al. (2001) Contemporary Minangkabau food culture in West Sumatera, Indonesia. *AsiaPacific J Clin Nutr*, 10(1), pp.10-16.
- Ludlow, AT., Zimmerman, JOB., Witkowski, S. et al. (2008) Relationship between physical activity level, telomere length and telomerase activity. *Med. Sci. Sport Exerc.*, 40(10), pp.1764 – 1771.
- Masi, S. (2014) *Leucocyte telomere length, inflammation and age-related disease*. Thesis. Institute of Cardiovascular Science University College London
- McBride, J and Kraemer, WJ. (1999) Free radical, exercise and antioxidants. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 13(2), pp.175 – 183.
- Opersko, PL., von Kobbe, C., Laine, JP., et al. (2002) Telomere binding protein TRF2 binds to and stimulates the Warner and Bloom syndrome helicases. *J Biol Chem*, 277, pp.41110-41119.

- Ornish, D., Lin, J., Chan, JM. *et al.* (2013) Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol*, 14(11), pp.1112 – 1120.
- Pizzorno, L. (n.d) Improvements in Nutrition and Lifestyle Increase Telomerase Activity. Diunduh dari <http://www.lmreview.com/articles/view/improvements-in-nutrition-and-lifestyle-increase-telomerase-activity/> tanggal 15 November 2015
- Purwastyastuti. (2000) Relation of lipid peroxides to food habit, selected coronary heart disease risk factors and vitamin E supplementation in the elderly. Disertasi. University of Indonesia, Jakarta.
- Ratnawati, H. (2002) Enzim telomerase dan karsinogenesis. *Jurnal Kedokteran Maranatha*, 2(1) , pp. 39-50.
- Sastroasmoro, S. dan Ismael, S. (2002) *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta: Sagung Seto
- Shammas, MA. (2011) Telomeres, lifestyle, cancer and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care Journal*, 14(1), pp.28-34.
- Stancovic, M. and Radovanovic, D. (2012) Oxidative stress and physical activity. *SportLogia*, 8(1), pp.1 – 11.
- Steinert, S., Shay, JW., Wright, WE. (2004) Modification of subtelomeric DNA. *Mol Cell Biol*, 24, pp. 4571 – 4580.
- Steuwe, T. and Butzer, BM. (2001) p73 in apoptosis. *Apoptosis*, 6, pp. 447 -452.
- Sulastri, D., Rahayuningsih, S., Purwastyastuti. (2005) Pola Asupan Lemak, Serat, dan Antioksidan, serta Hubungannya dengan Profil Lipid pada Laki-laki Etnik Minangkabau. *Maj Kedokt Indon*, 55 (2), pp.61-66.
- Susantiningih, T. (2015) Obesitas dan Stres Oksidatif. *JuKe Unila*, 5(9), pp. 89 – 93.
- Takahashi, Y., Kuro-o, M., Ishikawa, F. (2000) Aging Mechanism. *PNAS*, 97(23), pp.12407-12408.
- Tiernan, A. (2008) Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*, 8(3), pp.205 – 211.
- Theimer, CA. and Feigon, J. (2006) Structure and function of telomerase RNA. *Curr Opin Struct Biol*, 16, pp. 307 – 318.

Valdes, AM. *et al.* (2005) Obesity, cigarette smoking and telomere length in women. *Lancet*, 36(6), pp.662-664.

Willett, W. (2013) *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press.

World Health Organization, WHO.(2015) Global Health Observatory data repository: Life Expectancy – Data by Country. Geneva. Diunduh dari <http://apps.who.int/gho/data/node.main.688?lang=en> tanggal 14 februari 2016.

World Health Organization, WHO (2011) Obesity health topic. Diunduh dari <http://www.who.int/topics/obesity/en/> tanggal 11 Mei 2015.

Lampiran 1. (Lampiran E)

Biodata ketua dan anggota tim pengusul

A. Biodata Ketua Peneliti

| | | |
|-----|-------------------------------|---|
| 1. | Nama Lengkap | Prof.Dr.dr.Delmi Sulastri,MSc,SpGK |
| 2. | Jenis Kelamin | Perempuan |
| 3. | Jabatan Fungsional | Guru Besar |
| 4. | NIP/ NIK | 19670510199702 2 001 |
| 5. | NIDN | 0010056709 |
| 6. | Tempat dan Tanggal Lahir | Padang, 10 Mei 1967 |
| 7. | Alamat e-mail | Delmisulastri97@gmail.com |
| 8. | Nomor Telepon/ HP | 0751-499245 / 081363482291 |
| 9. | Alamat Kantor | Jl.Perintis Kemerdekaan Po Box 49 Padang |
| 10. | Nomor Telepon/ Faks | 0751-841886/ 0751-32838 |
| 11. | Lulusan yang Telah Dihasilkan | S-1 = 60 orang; S-2 = 35 orang; S-3 = 3 orang |
| 12. | Mata Kuliah yang Diampu | S3 = Nutrigenomic dan nutrigenetik Epidemiologi Ilmu Gizi S2 = Ilmu Gizi dasar Ilmu Gizi Klinik Lanjut 1 Ilmu Gizi Klinik Lanjut 2 Metabolisme Zat Gizi Ilmu Gizi Mutakhir S1 = Ilmu Gizi 1 (Blok 1.4 dan 1.5) Ilmu Gizi II (Blok 1.6) Ilmu Gizi III (2.4, Blok 3.4 dan Blok 3.6) |

B. Riwayat Pendidikan

| | S1 | S2 | S3 |
|------------------------------------|-----------|--|--|
| Nama PT | Unand | UI | Unand |
| Bidang Ilmu | Pendok | Gizi Klinik | Ilmu Biomedik |
| Tahun Masuk-Lulus | 1986-1992 | 2000-2003 | 2006-2010 |
| Judul Skripsi/ Tesis/ Disertasi | - | Kadar MDA Plasma dan Faktor-Faktor yang Berhubungan pada laki-laki Etnik Minangkabau | Pengaruh Pola Makan terhadap Ekspresi Gen eNOS3 pada Penderita Hipertensi Etnik Minangkabau |
| Nama Pembimbing | - | Dr.dr.Sri Rahayu MS,SpGK Dr.dr.Purwastyastuti, MSc,SpFK | Prof.dr.NurIndrawati Liputo,PhD Prof.Dr.dr.Nasrul zubir SpPD KGEH Prof.Dr.Ir.Jamsari,MP |

C. Pengalaman Penelitian (5 Tahun terakhir)

| No | Tahun | Judul Penelitian | Pendanaan | |
|----|-------|---|--|---------------|
| | | | Sumber | Jml (Juta Rp) |
| 1. | 2010 | Hubungan asupan Asam lemak Omega 3 dan Omega 6 dengan kadar Nitrit Oksida (NO) Plasma Penderita | DIPA Fakultas Kedokteran Universitas Andalas | 10.000.000 |

| | | | | |
|----|-----------|--|--|-------------|
| | | Hipertensi Etnuk Minangkabau di Kota Padang | | |
| 2. | 2009-2010 | Hubungan Pola Makan dengan kadar NO Plasma Pada Penderita Hipertensi Etnik Minangkabau | Strategis Nasional DIKTI | 100.000.000 |
| 3. | 2009-2010 | Hubungan Pola Makan dengan kadar NO Plasma Pada Penderita Hipertensi Etnik Minangkabau | Risbin-Iptekdpok | 200.000.000 |
| 4. | 2011-2012 | Hubungan Ekspresi Gen AGT M235T Terhadap Kadar Na/K Plasma Pada Penderita Hipertensi Etnik Minangkabau | Risbin-Iptekdok | 125.000.000 |
| 5. | 2009-2010 | Hubungan Ekspresi Gen ACE Dimorfisme G2350A Terhadap Kadar Na/K Plasma Pada Penderita Hipertensi Etnik Minangkabau | Risbin-Iptekdok | 125.000.000 |
| 6. | 2011 | Hubungan Ekspresi Gen ACE Dimorfisme G2350A Terhadap Kadar Na/K Plasma Pada Penderita Hipertensi Etnik Minangkabau | HPEQ PROJECT | 100.000.000 |
| 7. | 2012 | Hubungan Pola makan dengan Kejadian Prediabetes pada Etnik Minangkabau di Kota Padang | DIPA Fakultas Kedokteran Universitas Andalas | 10.000.000 |

D. Pengalaman Pengabdian kepada Masyarakat (5 Tahun terakhir)

| No | Tahun | Judul Pengabdian kepada Masyarakat | Pendanaan | |
|----|-------|--|---------------|---------------|
| | | | Sumber | Jml (Juta Rp) |
| 1. | 2010 | Seminar sehari Kaitan Gizi dengan Peningkatan Kualitas Belajar dalam Kosentrasi dan Ketahanan Belajar di Kelurahan Air Tawar Barat | DIPA FK.Unand | 5.000.000 |
| 2. | 2011 | Caravan Gizi Dancow-Nestle di Beberapa Kabupaten dan Kota di Sumbar | PT.Nestle | 25.000.000 |
| 3. | 2011 | Pelatihan Perawat Terampil Stroke | DIPA FK Unand | 5.000.000 |
| 4. | 2011 | Pembinaan Kader untuk Pemantauan dan Pengendalian Kasus Hipertensi dengan Food Model di Wilayah Kerja Puskesmas Lubuk Kilangan Kota Padang | DIPA FK Unand | 5.000.000 |

| | | | | |
|----|------|---|----------------------|------------|
| 5. | 2013 | Pelatihan“Menu Seimbang” pada Unit Darmawanita Dinas Pekerjaan Umum (PU) di Kota Padang | Dinas PU Kota Padang | 5.000.000 |
| 6. | 2014 | Penyuluhan penyakit difteri di Kota Solok | DIPA S2 KesMas | 10.000.000 |
| 7. | 2015 | Pelatihan ahli gizi di Kota Padang | DIPA S2 Biomedik | 10.000.000 |

E. Pengalaman Publikasi Artikel Ilmiah Dalam Jurnal Ilmiah (5 Tahun terakhir)

| No | Tahun | Judul Artikel Ilmiah | Nama Jurnal | Volume/ Nomor |
|----|-------|--|--|---|
| 1. | 2010 | Pengaruh Asupan Antioksidan terhadap Ekpresi Gen eNOS3 pada Penderita Hipertensi Etnik Minangkabau | Dimuat dalam Majalah Kedokteran Indonesia (MKI) ISSN 0377-1121 | Vol.60 Nomor.12 Tahun 2010 (terakreditasi) |
| 2. | 2011 | Asupan Lemak dan Ekpresi Gen eNOS3 Alel Glu 298Asp pada Penderita Hipertensi Etnik Minangkabau | Media Medika Indonesiana ISSN 0126-1762, (terakreditasi) | Vol.45 Nomor.1 tahun 2011 |
| 3. | 2011 | Konsumsi Antioksidan dan Ekpresi Gen eNOS3 Alel-786T>C pada penderita Hipertensi Etnik Minangkabau | Bandung Medical Journal ISSN 0126-074X (terakreditasi) | Volume 43 Nomor 1 Tahun 2011 |
| 4. | 2011 | Pengaruh Pemanasan terhadap Kejenuhan Asam lemak Minyak Goreng Sawit dan Minyak Goreng Jagung. | Majalah Kedokteran Indonesia(MKI) ISSN 0377-1121 (terakreditasi) | Vol.61 Nomor.6, Juni 2011 |
| 5. | 2012 | Faktor Diterminan Kejadian Stunting Pada Anak Usia Sekolah di Kecamatan Lubuk Kilangan Kota Padang | Majalah Kedokteran Andalas ISSN 0126—2092 | Vol.36 No.1 Januari-Juni 2012 |
| 6. | 2013 | Hubungan Kejadian Obesitas Dengan Hipertensi pada masyarakat Minangkabau di Kota Padang | Majalah Kedokteran Andalas ISSN 0126—2092 | No.2 Vol 35, Januari-Juni 2013 |
| 7. | 2017 | Smoking Habit and Telomere Length Relationship in Minangkabau Ethnicity Males | Journal Derr Pharmacia lettre (Scopus) | Vol. 9 issue 1, 2017 |

F. Pengalaman Seminar (5 Tahun Terakhir)

| No | Tahun | Judul Makalah | Nama Seminar |
|----|-------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 1. | 2012 | Pengaruh Antioksidan terhadap kadar | 1 st Indonesian International |

| | | | |
|-----|------|--|--|
| | | NO plasma Pada Penderita Hipertensi | Nutrigenoomec Conference, Jakarta |
| 2. | 2012 | Gen eNOS3 And Hypertensi | The International Round Table Discussion Vietnam |
| 3. | 2012 | Nutrigenic and Hipertensi | Seminar Welcome Party Padang |
| 4. | 2013 | Pengaruh Antioksidan terhadap Ekpresi Gen eNOS3 Varian Glu298Asp pada Laki-Laki Etnik Minagkabau | 8 th Symposium on Nutri Indonesia Jakarta |
| 5. | 2013 | Asupan Lemak dan Hipertensi pada Laki-Laki Etnik Minagkabau | 3 rd national Health Promotion Conference Kuala Lumpur |
| 6. | 2014 | Early Life Nutrition | Seminar Padang |
| 7. | 2014 | Gaya hidup dan Hipertensi pada Laki-Laki Etnik Minagkabau | Munas IAKMI XIII Padang |
| 8. | 2014 | Panatalaksanaan Asupan Makanan Pada Penderita Jantung | Workshop “Edukasi dan Kesehatan Jantung serta Pengelolaan” RS SPH Padang |
| 9. | 2014 | Early Life Nutrition | Seminar Tahunan Bidan di Kota Pariaman |
| 10. | 2015 | Fortifitasi Makanan | Seminar Fortifikasi & Kes Balai POM Kota Padang |

G. Pengalaman Penulisan Buku (5 Tahun Terakhir)

| No | Judul Buku | Tahun | Jumlah Halaman | Penerbit |
|----|--|-------|----------------|----------|
| 1. | Ilmu Gizi Olah Raga | 2015 | 80 | |
| 2. | Zat Gizi, Variasi Genetik dan Hipertensi | 2012 | 100 | |

H. Penghargaan yang telah diraih

| No. | Jenis Penghargaan | Instansi | Tahun |
|-----|-----------------------------|----------|-------|
| 1. | Dosen Berprestasi | FK Unand | 2010 |
| 2. | Presentan terbaik pada 8 th | PDGKI | 2013 |

| | | | |
|--|----------------------------|--|--|
| | symposium on nutri Jakarta | | |
|--|----------------------------|--|--|

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila dikemudian hari terdapat ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi.

Demikianlah biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan Hibah Guru Besar Universitas Andalas.

Padang, November 2017

Pengusul



Prof.Dr. dr. Delmi Sulastri, MS, SpGK

NIP. 19670510 199702 2 001

A. Biodata Anggota Peneliti 1

Nama : dr. Yusrawati,SpOG(K)
NIDN :
NIP : 19650624 199203 2 001
Tempat dan Tanggal Lahir : Sungai Naning / 24 Juni 1965
Jenis Kelamin : Perempuan
Status Perkawinan : Kawin
Agama : Islam
Golongan / Pangkat : IV/a / Pembina
Jabatan Akademik : Lektor Kepala
Perguruan Tinggi : Universitas Andalas
Alamat : Kampus Universitas Andalas, Limau Manis, Kecamatan Pauh, Kota Padang. 25163
Alamat Rumah : Palimo Residence A1/02/04, cupak tengah ,Pauh, Padang
Telp./Faks : Telp. 0751-778779 (R) 08126633997 (HP)
Alamat e-mail : dr_yusrawati@yahoo.com

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

| Tahun lulus | Program Pendidikan (diploma, sarjana, magister, spesialis, dan doktor) | Perguruan Tinggi | Jurusan/Program Studi |
|-------------|--|-----------------------|-----------------------------------|
| 1990 | Sarjana | Universitas Andalas | Kedokteran Umum |
| 2001 | Spesialis-1 | Universitas Andalas | Spesialis Obstetri dan Ginekologi |
| 2004 | Spesialis-2 | Universitas Indonesia | Konsultan Fetomaternal |
| 2015 | Doktor | Universitas Andalas | Ilmu Biomedik |

C. PENGALAMAN PENELITIAN

| Tahun | Judul Penelitian | Ketua/Anggota Tim | Sumber Dana |
|-------|---|-------------------|--|
| 2007 | Gambaran Leukorea dan hubungan antara leukorea patologis dengan beberapa faktor resiko pada remaja di kota padang | Ketua | Studi kajian wanita TA 2007, dibiayai oleh Direktorat jendral pendidikan nasional dengan No.kontrak: 001/SP2H/PP/DP2M/III/2007, tanggal :28 maret 2007 |
| 2009 | Hubungan Luaran Ibu dan Bayi dengan | Ketua | Dana DIPA FK.Unand TA 2009. Maret 2009. |

| | | | |
|--|-------------------------|--|--|
| | Anemia Defisiensi Besi. | | |
|--|-------------------------|--|--|

D. PENGALAMAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

E. PENGALAMAN PUBLIKASI ARTIKEL ILMIAH DALAM JURNAL ILMIAH

F. PENGALAMAN SEMINAR

| Tahun | Judul Kegiatan | Penyelenggara | Panitia/Peserta/ Pembicara |
|-------|--|--|-------------------------------|
| 2013 | Impact Iron Deficiency to Fetus Behavior | Simposium POGI Padang, | Pembicara |
| 2013 | Kupas Tuntas TORCH dalam Kehamilan | Simposium Sehari HKFM Padang | Pembicara |
| 2013 | Ultrasound Evaluation of Multifetal Gestation Anomalies. | PIT POGI 20 Medan | Pembicara |
| 2012 | Tocolytic and Neuroprotection in Preterm Labor | Simposium Preterm Labor, PIT POGI 20, | Pembicara |
| 2013 | Ultrasonografi Obstetri (Standard dan Indikasi Pemeriksaan). | Pra PIT HOGSI VI, 2013 di Padang | Pembicara |
| 2014 | Pemakaian Progesteron Pada Persalinan Preterm | PIT POGI XXI | Pembicara |
| 2014 | Diagnosis Aquired AVM on Previous Caesarean Section by Color Doppler Ultrasound. | 8 th World Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries 2014 di Cancun, Mexico. | Pembicara |

G. PENGALAMAN PENULISAN BUKU

| Tahun | Judul | Penerbit/Jurnal |
|-------|--|--|
| 2011 | Effect of Spontaneous Delivery and Elective Caesarean Section on Number of Bifidobacterium Colony in Newborn | Dimuat dalam majalah Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology , vol 35, hal 49-52, April 2011 ISSN: 0303 – 7924, Legal : Information Ministers Decision Republic of Indonesia No.016/KHS/DIT.P/II.1a/74 |
| 2009 | Pulmonary edem, renal dysfunction and bain hemorrhage in preeclampsia. | Dimuat dalam majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia, vol 33, hal 7, agustus 2009, ISSN 0303 – 7924, Akreditasi :111/Dikti/Kep/1998(peringkat A), |

| | | |
|------|---|--|
| | | 22/Dikti/Kep/2002(peringkat A), 56/Dikti/Kep/2005(peringkat B) |
| 2010 | Kehamilan dengan penyakit hepar polikistik (laporan kasus) | Dimuat dalam majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia, vol 34, hal 57, juli 2010 ISSN: 0303 – 7924, Akreditasi :111/Dikti/Kep/1998(peringkat A), 22/Dikti/Kep/2002(peringkat A), 56/Dikti/Kep/2005(peringkat B) |
| 2009 | Gambaran Homosistein plasma pada preeclampsia berat, hamil normal dan wanita usia reproduksi tidak hamil. | Dimuat dalam majalah OBGIN emas Majalah Ilmiah Obstetri Ginekologi Universitas Andalas , vol 1, tahun 1, nomor 1, hal 20-23, juli 2009, ISSN: 2085 –6431. |

Demikianlah biodata ini saya buat dengan benar dan sesungguhnya.

Padang, November 2017



Dr.dr. Yusrawati, SpOG(K)
NIP. 19650624 199203 2 001

III. Biodata Anggota Peneliti 2

| | | |
|-----|--------------------------------|---|
| 1. | Nama Lengkap | dr. Desmawati, M.Gizi |
| 2. | Jenis Kelamin | Perempuan |
| 3. | Jabatan Fungsional | Asisten Ahli |
| 4. | NIP/ NIK | 19811213 200812 2001 |
| 5. | NIDN | 0013128104 |
| 6. | Tempat dan Tanggal Lahir | Agam/13 Desember 1981 |
| 7. | Alamat e-mail | desma_wati81@yahoo.com |
| 8. | Nomor Telepon/ HP | 0751-499245 / 085274467797 |
| 9. | Alamat Kantor | Jl.Perintis Kemerdekaan Po Box 49 Padang |
| 10. | Nomor Telepon/ Faks | 0751-841886/ 0751-32838 |
| 11. | Lulusan yang Telah Dihilangkan | S-1 = 60 orang; S-2 = 35 orang; S-3 = 3 orang |
| 12. | Mata Kuliah yang di ampu | S2 = Ilmu Bahan Makanan Fisiologi Saluran Cerna Gizi Olahraga dan kesehatan Kerja S1 = Ilmu Gizi 1 Ilmu Gizi II Ilmu Gizi III Nutrisi Pada Ibu Hamil Nutrisi Pada Ibu Menyusui Nutrisi Pada Bayi dan Balita |

Riwayat Pendidikan

| No | Program | S-1 | S-2 |
|----|-----------------------------------|---|---|
| 1 | Nama PT | Universitas Andalas | Universitas Indonesia |
| 2 | Bidang ilmu | Pendok | Gizi Klinik |
| 3 | Tahun Masuk | 2001 | 2011 |
| 4 | Tahun Lulus | 2008 | 2013 |
| 5 | Judul Skripsi/ Tesis/Disertasi | Jumlah Koloni Bakteri pada Minuman AirTebu yang dijual di Pasar Raya Padang | Korelasi Persentase Lemak Tubuh dengan Kadar Angiotensinogen Plasma pada Penderita Hipertensi |

Riwayat Pekerjaan

| No | Jabatan Pekerjaan | Mulai Dan Sampai | Gol Ruang Penggajian | Gaji Pokok (Rp) | Surat Keputusan | | |
|----|-------------------|------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------------|------------|
| | | | | | Pejabat | Nomor | Tangga I |
| 1 | Asisten Ahli | 01-02-2011 | IIIb | - | Prof Dr Ir H Musliar Kasim MS | 86/III/C /Unand -2011 | 27/01/2011 |

Karya Ilmiah yang dipublikasikan

| No | Publikasi |
|----|--|
| 1 | Peran zat Gizi Terhadap Pre eklampsia, Terdaftar di perpustakaan FK Unand No. 275 - 2013 |
| 2 | Pengaruh Pemberian Probiotik pada sindroma usus pendek, Terdaftar di perpustakaan FK Unand No. 276 - 2013 |
| 3 | Peran pemberian probiotik strain lactobacillus sp dalam mencegah bayi berat lahir rendah, Terdaftar di perpustakaan FK Unand No. 282 - 2014 |
| 4 | Omega 3 dan peranannya dalam Kesehatan, Terdaftar di perpustakaan FK Unand No. 283 - 2014 |
| 5. | Korelasi pengukuran antropometri dengan tekanan darah dan angiotensinogen plasma pada dewasa, Suplemen Majalah Kedokteran Andalas, Vol 37, No. Suppl. 2, 2014, 72-79 |

Karya Ilmiah yang di Presentasikan

| No | Tahun | Judul Makalah | Nama Seminar |
|----|-------|--|---|
| 1 | 2015 | Correlation of Body Fat percentage with plasma angiotensinogen levels in hypertensive Minangkabau ethnic | Seminar MAMCN, Makassar |
| 2 | 2011 | Hubungan pola makan dengan kejadian prediabetes pada Etnik Minangkabau di Kota Padang. | Proceding sesi poster oral discussion pada seminar "THE 3rd KONAS PDGKI & THE 2nd NATIONAL NUTRITION & WELLNES" Bandung, Mei 2011, Hal 35 |
| 3 | 2015 | Korelasi presentase lemak tubuh dengan kadar angiotensinogen | Proceeding sesi oral presentation pada Makassar Annual Meeting |

| | | | |
|---|------|--|---|
| | | serum pada penderita hipertensi etnik Minangkabau | On Clinical Nutrision (MAMCN). Mei 2015 |
| 4 | 2016 | The effect of sugar (sucrose) on pancreatic glands histopathology features of male white rat rattus novergicus strain wistar | Proceeding sesi poster presentation pada 7th International Symposium on Wellness, Healthy Lifestyle and Nutrition 2016, Yogyakarta 3 -4 November 2016 |
| 5 | 2016 | The Correlation Of Fat Mass With Cardiometabolic Risks In Minangkabau Ethnic Males, Indonesia | Presenter pada sesi oral presentation on 1st Public Health International Conference, Medan 2-3 desember 2016 |

I. PENGALAMAN PENELITIAN

| Tahun | Judul Penelitian | Ketua/ Anggota Tim | Sumber Dana |
|-------|--|-----------------------|-----------------------------|
| 2010 | Hubungan pola makan dengan kejadian prediabetes di Kota Padang | Ketua | DIPA FK Unand |
| 2011 | Pengaruh pemberian beberapa sumber lemak terhadap profil lipid penderita hipertensi etnik minangkabau | ketua | DIPA FK Unand |
| 2012 | Pengaruh retriaksi natrium terhadap ekapresi gen agt m235t pada penderita hipertensi etnik minangkabau | Ketua | Risbin Iptekdok 2012 |
| 2013 | Korelasi persentase lemak tubuh dengan kadar AGT plasma penderita hipertensi etnik Minangkabau | Ketua | Mandiri |
| 2014 | Korelasi asupan fruktosa dengan kadar asam urat dan tekanan darah dewasa muda | Ketua | DIPA Universitas Andalas |
| 2016 | Hubungan pola makan dan status gizi dengan kadar asam urat serum pada laki-laki etnik Minangkabau | Ketua | PNBP FK Universitas Andalas |

Demikianlah biodata ini saya buat dengan benar dan sesungguhnya.

Padang, November 2017



Dr. Desmawati, M. Gizi
NIP. 1981121320082001

Lampiran 2. (Lampiran D)

Susunan Organisasi Tim Peneliti dan Pembagian Tugas

Tabel 3. Personil Pelaksana Kegiatan

| No. | Nama / NIDN | Instansi Asal | Bidang Ilmu | Alokasi Waktu (jam/minggu) | Uraian Tugas |
|-----|---------------------------|---------------|-------------|----------------------------|---|
| 1. | Delmi Sulastri/0010056709 | Unand | Ilmu Gizi | 15 jam/mg | Penanggung jawab penelitian terutama pengolahan dan analisis data |
| 2. | Yusrawati/0024066507 | Unand | Obgyn | 10 jam/mg | Pengambilan data di lapangan |
| 3. | Desmawati/0013128104 | Unand | Ilmu Gizi | 10 jam/mg | Pemeriksaan labor |

Lampiran . Surat pernyataan ketua peneliti

SURAT PERNYATAAN KETUA PENELITIAN/ PELAKSANA

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Prof.Dr.dr.Delmi Sulastri,MSc,SpGK
NIP / NIDN : 19670510199702 2 001/0010056709
Pangkat / Golongan : Pembina Utama Muda / IVc
Jabatan Fungsional : Guru Besar
Alamat : Komplek Taruko III Blok A no 6 Padang

Dengan ini menyatakan bahwa proposal penelitian saya dengan judul “Hubungan Polimorfisme Gen TERT dan Pola makan dengan panjang telomere Perempuan Premenopause Etnik Minangkabau” yang diusulkan dalam skema penelitian HIBAH RISET GURU BESAR UNIVERSITAS ANDALAS untuk Tahun Anggaran 2017/2018 **bersifat original dan belum pernah dibiayai oleh lembaga / sumber dana lain.**

Bilamana dikemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku dan mengembalikan seluruh biaya penelitian yang sudah diterima ke kas negara. Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dengan sebenar-benarnya.

Padang, November 2017
akan,



Prof.Dr.dr.Delmi Sulastri,MSc,SpGK
NIP. 19670510199702 2 001

