

Analysis of LRGUK Gene Characters in Type II Diabetes Mellitus Patients in Sidoarjo

[Analisis Karakter Gen LRGUK pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II Di Sidoarjo]

Miftahul Mushlih^{*1)}, Elida Nadia Qothrun Nada¹⁾

¹⁾Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

*Email Penulis Korespondensi: mif.mushlih@umsida.ac.id

Abstract. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a type diabetes mellitus that can be caused by bad habit or genetic factors, including the Leucine Rich Repeats and Guanylate Kinase Domain Containing (LRGUK) gene, which has been analyzed before. However, the precise relationship between LRGUK gene and T2DM remains incompletely understood. This study aimed to analyze the characteristics of LRGUK gene in T2DM patients in Sidoarjo. Blood samples (3cc) were collected in EDTA tubes from eight patients at Hospital of Bhayangkara Pusdik Shabara Porong, Sidoarjo. DNA was isolated and amplified using primers designed to targeting a 687 bp region of the LRGUK gene. Genetic analysis was performed using Mega X software which identified two points heterozygous AG mutation polymorphisms at 203 bp and 316 bp. The identified heterozygous mutation polymorphisms was not associated with T2DM. This conclusion supported by LRGUK GenBank data, which shows for nucleotide 203 bp, allele A is present in ID: NC_060931.1 and ID: AC018646.3, while allele G is present in ID: AC008154.6 and ID: NC_000007.14, for nucleotide 316 bp allele A is present in ID: NC_060931.1, ID: AC008154.6, and NC_000007.14, while allele G is present in ID: AC018646.3.

Keywords - T2DM; LRGUK Gene; Sidoarjo; Polymorphisms

Abstrak. Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan jenis diabetes melitus yang dapat disebabkan karena pola hidup yang kurang baik ataupun faktor genetik, salah satunya gen Leucine Rich Repeats and Guanylate Kinase Domain Containing (LRGUK) yang telah dianalisis sebelumnya. Namun, keterkaitannya dengan kejadian DMT2 belum sepenuhnya dipahami. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis karakteristik gen LRGUK pada penderita DMT2 di Sidoarjo. Sampel darah vena 3cc dikumpulkan dalam tabung EDTA dari delapan pasien di Rumah Sakit Bhayangkara Pusdik Shabara Porong, Sidoarjo. DNA diisolasi dan diamplifikasi menggunakan primer yang telah dirancang untuk menargetkan wilayah 687 bp dari gen LRGUK. Analisis karakter gen dilakukan menggunakan program Mega X yang menghasilkan dua titik polimorfisme mutasi heterozigot AG pada urutan nukleotida ke 203 bp dan 316 bp. Polimorfisme mutasi heterozigot yang teridentifikasi tidak terlibat dengan DMT2. Hal ini berdasarkan data GenBank LRGUK untuk urutan nukleotida ke 203 bp menunjukkan alel A pada ID: NC_060931.1 dan ID: AC018646.3 serta alel G pada ID: AC008154.6 dan ID: NC_000007.14, sedangkan untuk urutan nukleotida ke 316 bp menunjukkan alel A pada ID: NC_060931.1, ID: AC008154.6, dan NC_000007.14 serta alel G pada ID: AC018646.3.

Kata Kunci - DMT2; Gen LRGUK; Sidoarjo; Polimorfisme

I. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan jenis diabetes melitus yang sering dijumpai di dunia. Indonesia merupakan negara ke-5 dengan jumlah kasus diabetes tertinggi di dunia dan diperkirakan akan meningkat dari 19,5 juta kasus pada tahun 2021 menjadi 28,6 juta kasus pada tahun 2045 [1]. DMT2 dapat disebabkan oleh faktor eksternal, yaitu pola hidup yang kurang baik, seperti kurangnya aktivitas fisik, diet tidak sehat, atau komplikasi penyakit, seperti obesitas dan dislipidemia [2], [3]. Selain itu, DMT2 juga dapat disebabkan oleh faktor internal, seperti adanya riwayat genetik yang dapat mempengaruhi kinerja pankreas dan insulin.

Sel β -pankreas yang tidak secara sempurna mensekresi insulin serta ketidakmampuan jaringan dalam merespon insulin menyebabkan homeostasis glukosa tidak dapat dipertahankan dan mengakibatkan kadar gula dalam darah tinggi (hiperglikemia) [2]. Terjadinya hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai macam organ yang dapat mengakibatkan komplikasi serius. Komplikasi ini dapat berupa komplikasi mikrovaskular, seperti retinopati, nefropati, dan neuropati, serta komplikasi makrovaskular yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dua hingga empat kali lipat. Beberapa komplikasi lainnya yaitu kebutaan, gagal ginjal, hingga amputasi anggota tubuh bagian bawah [4].

Genetik berperan dalam kejadian DMT2 karena terdapat pola pewarisan yang kuat. Keluarga yang memiliki riwayat DMT2 dapat mewarisi keturunannya dengan DMT2 dan menjadi lebih rentan dua kali lipat dibanding dengan keluarga yang tidak memiliki riwayat keturunan [5]. Terdapat lebih dari 70 gen yang berkorelasi dengan DMT2, beberapa diantaranya yaitu TCF7L2, KCNJ11, PPARG, dan ND1 [6], [7]. Faktor genetik yang dianggap paling kuat sebagai penyebab DMT2 di dunia adalah gen CDKAL1, TCF7L2, CDKN, HHEX, IGF2BP2, SLC308A, KCNJ11, PPARG, FTO, dan KCNQ1 [7].

Gen KCNQ1, TCF7L2, UBE2E2, dan PPARG adalah beberapa gen yang dianggap kuat berkorelasi dengan DMT2 di Asia [8]. Gen KCNQ1 berperan dalam mengatur sekresi sel pankreas, gen TCF7L2 berperan sebagai faktor transkripsi sel β -pankreas dan mengatur metabolisme glukosa, gen UBE2E2 yang mengatur biosintesis, sekresi insulin, dan pensinyalan sel β -pankreas, serta gen PPARG berperan dalam metabolisme lipid dan mempengaruhi resistensi insulin [8]. Di Pulau Jawa, Indonesia ditemukan adanya mutasi gen ND1 yang berkorelasi dengan DMT2. Adanya mutasi gen ND1 dapat mempengaruhi pengkodean dalam aktivitas enzim NADH dehidrogenase [9].

Sidoarjo adalah sebuah wilayah di Pulau Jawa, Indonesia yang termasuk ke dalam Benua Asia [10]. Penderita DMT2 di wilayah Sidoarjo memiliki karakter yang unik. Dimana tidak ditemukan adanya mutasi gen TCF7L2 yang dianggap paling kuat sebagai penyebab DMT2 di dunia dan Asia, serta gen ND1 yang ditemukan di Pulau Jawa [11], [12], [13]. Skrining menggunakan metode PCR-RAPD telah dilakukan dengan membandingkan genom penderita DMT2 dan non DMT2 di Sidoarjo [14]. Hasil alel spesifik yang ditemukan kemudian diidentifikasi yang menghasilkan kemiripan dengan gen *Leucine Rich Repeats and Guanylate Kinase Domain Containing* (LRGUK) [15]. Desain primer dirancang untuk dapat mengamplifikasi gen LRGUK secara spesifik pada panjang pita 687 bp [16].

Gen LRGUK terletak pada kromosom 7q33 yang berkorelasi dengan sindrom metabolik dan mencirikan obesitas [17]. Penelitian mengenai gen LRGUK dan keterkaitannya dengan DMT2 belum banyak ditemukan. Sehingga, karakteristik gen LRGUK masih belum sepenuhnya dipahami. Oleh karena itu, analisis karakter gen LRGUK perlu dilakukan untuk mengkaji alel unik pada penderita DMT2, khususnya di wilayah Sidoarjo. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui karakter gen LRGUK pada penderita DMT2 di Sidoarjo.

II. METODE

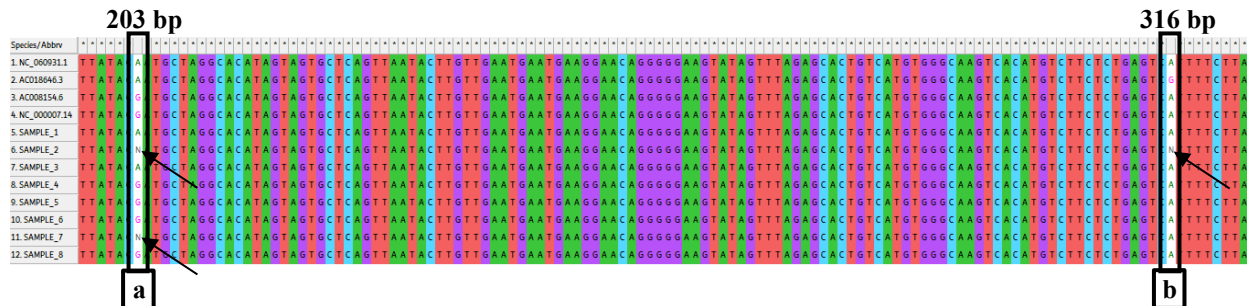
Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sidoarjo. Sampel dikumpulkan dengan *purposive sampling* yang menekankan pada kriteria inklusi, yaitu penderita DMT2 yang telah didiagnosis oleh dokter dengan kadar Gula Darah Acak (GDA) >200 mg/dL pada bulan Januari 2025. Etika penelitian telah disetujui oleh Universitas Airlangga dengan nomor 0597/HRECC.FODM/VI/2024. Delapan sampel darah 3cc dikumpulkan dari Rumah Sakit Bhayangkara Pusdik Shabara Porong, Sidoarjo yang disimpan dalam tabung EDTA. Isolasi DNA dilakukan menggunakan kit DNA Tiangen mengikuti standar prosedur. Primer target penelitian ini yaitu 687bp menggunakan *forward primer* 5'-TCCTACTCTGTGGTCCTTCCTTG-3' dan *reverse primer* 5'-GTGGTGACAAGGAGGTTTGC-3' [16]. DNA dianalisis secara kualitatif menggunakan gel agarosa 1%. PCR dilakukan menggunakan BioRad T100 Thermal Cycler 30 siklus dengan pre-denaturasi 95°C selama 3 menit, denaturasi 95°C selama 1 menit, *annealing* 57,6°C selama 30 detik, *elongasi* 72°C selama 1 menit, dan post-*elongasi* 72°C selama 5 menit. Produk PCR dilakukan *sequencing* dan dianalisis menggunakan program Mega X yang kemudian dibandingkan dan diselaraskan dengan ID: NC_060931.1, ID: AC018646.3, ID: AC008154.6, dan ID: NC_000007.14 dari www.ncbi.nlm.nih.gov.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

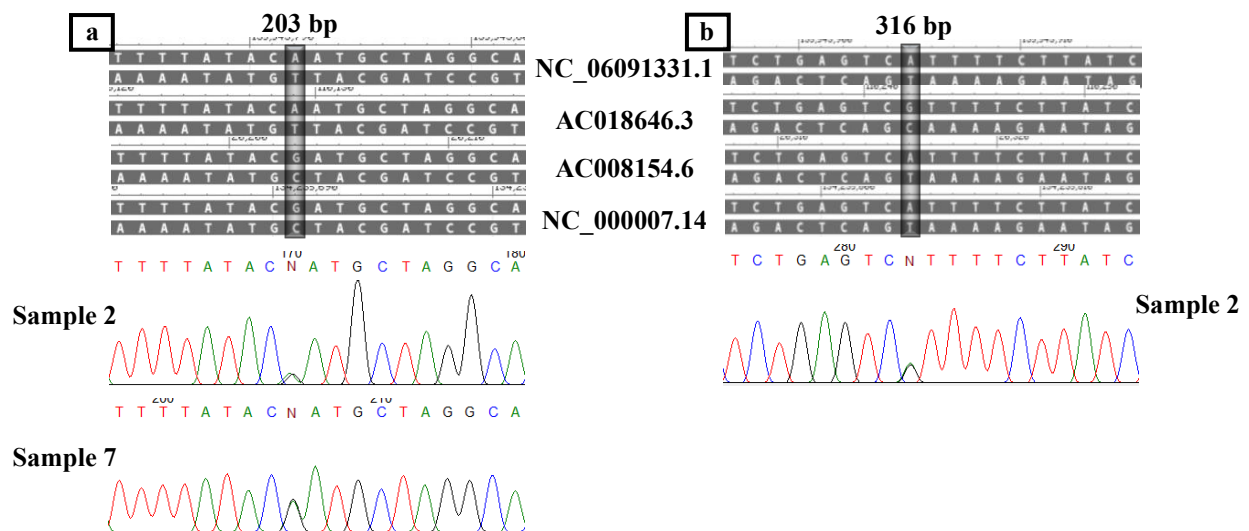
Pada penelitian ini telah dilakukan analisis karakter gen LRGUK pada penderita DMT2 di Sidoarjo yang menghasilkan adanya dua titik polimorfisme mutasi heterozigot. Pada gambar 1, hasil pensejajaran (*alignment*) sampel dengan *GenBank* LRGUK menghasilkan polimorfisme pada urutan nukleotida ke 203 bp dan 316 bp. Terdapat dua sampel mengalami polimorfisme pada urutan nukleotida ke 203 bp, yaitu “sample 2” dan “sample 7” yang ditandai dengan simbol N (Gambar 1a). Dari gambar 1a dapat diamati bahwa selain “sample 2” dan “sample 7”, terdapat dua sampel menghasilkan alel *Adenine* (A) dan empat sampel lainnya menghasilkan alel *Guanine* (G). Hal ini menunjukkan bahwa penderita DMT2 di Sidoarjo menghasilkan alel G lebih banyak daripada alel A pada urutan nukleotida ke 203 bp.

Sedangkan pada urutan nukleotida ke 316 bp terdapat satu sampel mengalami polimorfisme, yaitu “sample 2” yang ditandai dengan simbol N (Gambar 1b). Dari gambar 1b dapat diamati bahwa selain “sample 2”, tujuh sampel lainnya menghasilkan alel *Adenine* (A). Hal ini menunjukkan bahwa penderita DMT2 di Sidoarjo menghasilkan alel A lebih banyak daripada alel G pada urutan nukleotida ke 316 bp.

Jenis polimorfisme yang dihasilkan dapat dianalisis dengan mengamati kromatogram dari hasil *sequencing*. Dimana simbol N pada gambar 1 akan dianalisis lebih lanjut pada gambar 2. Analisis ini penting untuk memastikan jenis polimorfisme mutasi dan mengonfirmasi hasil *alignment* [18].



Gambar 1. Hasil potongan *alignment* gen LRGUK pada 687 bp dari basa nukleotida 197 bp hingga 324 bp. (a) Titik pertama polimorfisme mutasi heterozigot, 203 bp. (b) Titik kedua polimorfisme mutasi heterozigot, 316 bp.



Gambar 2. Identifikasi polimorfisme mutasi heterozigot gen LRGUK. (a) Urutan nukleotida ke 203 bp pada data *GenBank* LRGUK, *sample 2*, dan *sample 7*. (b) Urutan nukleotida ke 316 bp pada data *GenBank* LRGUK dan *sample 2*.

Pada urutan nukleotida ke 203 bp (Gambar 2a), simbol N pada “sample 2” dan “sample 7” menunjukkan *peak trace* ganda dengan warna hijau dan hitam yang menyimbolkan basa *Adenine* (A) dan *Guanine* (G). Sama halnya dengan simbol N pada “sample 2” urutan nukleotida ke 316 bp (Gambar 2b) yang menunjukkan *peak trace* ganda dengan warna hijau dan hitam yang menyimbolkan basa *Adenine* (A) dan *Guanine* (G). Berbeda dengan *peak trace* lainnya yang hanya menunjukkan *peak trace* tunggal dengan warna dan simbol secara berurutan yaitu merah: *Thymine* (T), hijau: *Adenine* (A), biru: *Cytosine* (C), dan hitam: *Guanine* (G). Adanya *peak trace* ganda atau dua alel berbeda tersebut dapat diidentifikasi sebagai polimorfisme mutasi heterozigot [18].

Polimorfisme mutasi heterozigot yang teridentifikasi tersebut tidak secara signifikan terlibat dengan kejadian DMT2 di Sidoarjo. Hal ini berdasarkan pada data *GenBank* LRGUK untuk urutan nukleotida ke 203 bp juga terdapat dua alel berbeda yang menunjukkan alel A pada ID: NC_060931.1 dan ID: AC018646.3 serta alel G pada ID: AC008154.6 dan ID: NC_000007.14 (Gambar 1a dan Gambar 2a). Kemudian pada data *GenBank* LRGUK untuk urutan nukleotida ke 316 bp juga terdapat dua alel berbeda yang menunjukkan alel A pada ID: NC_060931.1, ID: AC008154.6, dan NC_000007.14 serta alel G pada ID: AC018646.3 (Gambar 1b dan Gambar 2b).

Polimorfisme atau variasi genetik merupakan suatu perubahan pada sekuens DNA yang tidak dimiliki oleh individu lain [19], [20]. Polimorfisme dapat terjadi karena adanya mutasi [20]. Mutasi heterozigot merupakan suatu perubahan pada materi genetik yang membawa pasangan alel tidak sama dalam sekuens DNA [19], [21], [22]. Mutasi tersebut dapat ataupun tidak dapat menimbulkan kesalahan pembacaan kode asam amino yang terbentuk, seperti *silent mutation*, *missense mutation*, *nonsense mutation*, dan *frameshit mutation*.

Silent mutation terjadi jika substitusi basa nukleotida yang mengkode asam amino sama, sehingga tidak terdapat perubahan dalam urutan asam amino atau fungsi protein. *Missense mutation* terjadi jika substitusi basa nukleotida yang mengkode asam amino berbeda, sehingga terdapat perubahan dalam urutan asam amino atau fungsi protein. *Nonsense mutation* terjadi jika substitusi basa nukleotida menghasilkan kodon stop baru, yaitu UGA, UAA, dan UAG, sehingga produk protein dapat terpotong dan seringkali tidak berfungsi. Sedangkan *frameshit mutation* terjadi jika terdapat penambahan (insersi) atau pengurangan (delesi) basa nukleotida yang tidak habis dibagi 3, sehingga menyebabkan kesalahan dalam pembacaan dan terganggunya fungsi protein [23].

Penyebab mutasi (mutagen) dapat berupa mutagen fisika, kimia, dan biologi [22], [24]. Mutagen fisika dapat berupa kesalahan replikasi materi genetik selama pembelahan sel karena adanya paparan radiasi. Paparan radiasi dapat berupa *ionizing radiation* (IR) yang berasal dari tanah, radon, perangkat medis, dan kosmik atau *ultraviolet* (UV) *radiation* yang berada di antara 100 hingga 400 nm. Paparan radiasi ini dapat merusak DNA baik secara langsung, seperti putusnya untai DNA ataupun secara tidak langsung ke molekul didekatnya. Jenis mutasi yang diakibatkan karena paparan radiasi adalah mutasi transisi [23].

Mutagen kimia yang berasal dari bahan kimia. Bahan kimia dalam amina aromatik seperti 2-aminofluorena dapat menyebabkan *frameshit mutation*. Zat kimia yang ditimbulkan dari asap tembakau, asap kendaraan bermotor, makanan hangus, dan produk pembakaran bahan bakar fosil dan bahan organik dapat menyebabkan kerusakan DNA. Proses integrasi DNA eksogen (DNA asing) ke dalam DNA inang dapat terjadi secara alami (virus) ataupun buatan (di lakukan di laboratorium, seperti pembuatan vaksin) dapat menyebabkan *frameshit mutation* [23].

Mutagen biologi dapat terjadi karena infeksi virus atau terdapat kesalahan selama proses metabolisme di dalam sel. Kesalahan replikasi DNA terjadi karena adanya pergeseran replikasi pada urutan berulang yang dapat menyebabkan penyisipan atau penghapusan, kesalahan yang tidak diperbaiki sebelum melakukan putaran replikasi DNA berikutnya dapat menyebabkan mutasi. Kesalahan dalam perbaikan DNA dapat terjadi karena terdapat mekanisme perbaikan yang hilang, sehingga dapat menghambat replikasi DNA. Kegagalan dalam memulai kembali replikasi dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan untai ganda, penataan ulang kromosom, hingga kematian sel. Adapun mekanisme perbaikan yang menyatukan 2 ujung fragmen DNA tanpa memerlukan urutan homolog, sehingga dapat mengakibatkan penyisipan atau penghapusan yang menyebabkan terjadinya mutasi [23].

VII. SIMPULAN

Analisis karakter gen LRGUK dalam penelitian ini menghasilkan dua titik polimorfisme mutasi heterozigot AG pada urutan nukleotida ke 203 bp dan 316 bp. Polimorfisme mutasi heterozigot yang teridentifikasi tidak terlibat dengan DMT2. Hal ini berdasarkan hasil analisis data *GenBank* LRGUK untuk urutan nukleotida ke 203 bp menunjukkan alel A pada ID: NC_060931.1 dan ID: AC018646.3 serta alel G pada ID: AC008154.6 dan ID: NC_000007.14, sedangkan untuk urutan nukleotida ke 316 bp menunjukkan alel A pada ID: NC_060931.1, ID: AC008154.6, dan NC_000007.14 serta alel G pada ID: AC018646.3. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pada penderita DMT2 di Sidoarjo, Indonesia tidak terdapat polimorfisme yang spesifik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada hibah penelitian No. 0258.857/I.3/D/2024 yang telah mendanai penelitian ini, Dosen Pembimbing, Bapak, dan Ibu Dosen yang telah membantu berjalannya penelitian ini, serta Laboratorium Biologi Molekuler Universitas Muhammadiyah Sidoarjo yang telah memberi fasilitas dalam penelitian ini.

REFERENSI

- [1] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas 2021 _ IDF Diabetes Atlas*. 2021.
- [2] U. Galicia-Garcia *et al.*, "Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus," 2020. doi: 10.3390/ijms21176275.
- [3] E. Yunita *et al.*, "Hubungan Pengaruh Polimorfisme Genetik terhadap Risiko Kejadian Diabetes Melitus," *Jurnal Medika Malahayati*, vol. 6, no. 4, 2023, doi: 10.33024/jmm.v6i4.9004.
- [4] K. A. F. Imron *et al.*, "Studi Kasus Penerapan Asuhan Keperawatan Gerontik pada Penderita Diabetes Melitus dengan Pendekatan Keluarga Binaan Di Desa Skardangan Sidoarjo," *IJoHVE: Indonesian Journal of Health Vocational Education*, vol. 1, no. 2, pp. 56–66, Apr. 2022, doi: 10.36720/ijohve.v1i2.438.
- [5] N. Nina *et al.*, "Determinan Risiko dan Pencegahan terhadap Kejadian Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 pada Usia Produktif di Wilayah DKI Jakarta," *Journal of Public Health Education*, vol. 2, no. 4, 2023, doi: 10.53801/jphe.v2i4.148.
- [6] I. Barroso *et al.*, "Candidate Gene Association Study in Type 2 Ddiabetes Indicates a Role for Genes Involved in β -cell Function as well as Insulin Action," *PLoS Biol*, vol. 1, no. 1, 2003, doi: 10.1371/journal.pbio.0000020.
- [7] S. Kodama *et al.*, "Quantitative Relationship between Cumulative Risk Alleles based on Genome-Wide Association Studies and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis," *J Epidemiol*, vol. 28, no. 1, 2018, doi: 10.2188/jea.JE20160151.
- [8] R. A. Salasa *et al.*, "Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Populasi Asia: A systematic Review," *Jurnal Biosaintek*, vol. 1, no. 01, 2019, doi: 10.52046/biosainstek.v1i01.306.

- [9] A. R. Ishak *et al.*, “Mutation of mtDNA ND1 Gene in 20 Type 2 Diabetes Mellitus Patients of Gorontaloese and Javanese Ethnicity,” *Hayati*, vol. 21, no. 4, 2014, doi: 10.4308/hjb.21.4.159.
- [10] L. Resnyansky *et al.*, “Reasons behind Reasons: A Communitarian Reading of Women’s Radicalization and Family Bombings in Southeast Asia,” *Studies in Conflict and Terrorism*, 2022, doi: 10.1080/1057610X.2022.2034229.
- [11] M. Mushlih *et al.*, “Analisis Gen TCF7L2 (Trancription Factor 7 Like 2) pada Keluarga Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Kecamatan Tanggulangin,” *The Journal Of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, vol. 3, no. 2, pp. 78–85, 2020.
- [12] W. O. A. H. Husein and M. Mushlih, “Mutation Identification of rs7903146 Gene of Transcription Factor 7 Like 2 (TCF7L2) in Type II Diabetes Patients in Sidoarjo Region,” *Unpublished*, doi: <https://doi.org/10.21070/ups.2283>.
- [13] H. S. Amin and M. Mushlih, “Identification of the Mitochondrial ND1 Gene Carrier of Diabetes Mellitus Type 2 with Blood Samples,” *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*, vol. 3, no. 2, pp. 48–53, Dec. 2020, doi: 10.21070/medicra.v3i2.873.
- [14] M. Mushlih *et al.*, “Identification of Molecular Markers for Type 2 Diabetes Mellitus in Sidoarjo, Indonesia,” *Jurnal Teknologi Laboratorium*, vol. 9, no. 2, pp. 186–191, 2020, doi: 10.2938/teknolabjournal.v9i2.235.
- [15] E. W. Kartikasari and M. Mushlih, “Identification of Genes in Positive Alleles Marking Type II Diabetes Mellitus using Primer D20,” *Indonesian Journal of Innovation Studies*, vol. 15, Jul. 2021, doi: 10.21070/ijins.v15i.550.
- [16] M. Mushlih *et al.*, “Specific Primer Design of Leucine Rich Repeats and Guanylate Kinase Domain Containing (LRGUK) Genes in Type II Diabetes Mellitus Patients,” *Medical Technology and Public Health Journal*, vol. 6, no. 2, pp. 195–200, Dec. 2022, doi: 10.33086/mtphj.v6i2.3476.
- [17] J. M. Laramie *et al.*, “Polymorphisms Near EXOC4 and LRGUK on Chromosome 7q32 are Associated with Type 2 Diabetes and Fasting Glucose; The NHLBI Family Heart Study,” *BMC Med Genet*, vol. 9, May 2008, doi: 10.1186/1471-2350-9-46.
- [18] M. B. S. Al-Shuhaib and H. O. Hashim, “Mastering DNA Chromatogram Analysis in Sanger Sequencing for Reliable Clinical Analysis,” *Journal of Genetic Engineering and Biotechnnology*, vol. 21, no. 115, 2023, doi: 10.1186/s43141-023-00587-6.
- [19] C. N. Mahama and D. A. Suryandari, “Analisis Polimorfisme Gen dan Aplikasinya dalam Klinik,” *Jurnal Biologi Papua*, vol. 15, no. 1, pp. 88–98, April 2023, doi: 10.31957/jbp.2479.
- [20] H. Mustafa *et al.*, “Variasi Genetik (Polimorfisme) *Anopheles barbirostris* dengan Menggunakan Metode PCR-RAPD,” in *Prosiding Seminar Nasional Biologi FMIPA UNM Inovasi Penelitian Biologi dan Pembelajarannya di Era Merdeka Belajar*, Makassar, 2020, pp. 97–104.
- [21] A. Susanti *et al.*, “Peran Polimorfisme Gen GAS6 C.834 + 7AA pada Preeklamsia dan Normotensif di Kota Palembang,” *Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia*, vol. 7, no. 6, pp. 8501–8515, Juni 2022, doi: 10.36418/syntax-literate.v7i6.8038.
- [22] M. R. Maftuha *et al.*, “Urgensi Mempelajari Mutasi dan Variasi Genetik Berorientasi *Content Representation* untuk Memahami Evolusi Organisme,” *Diklabio: Jurnal Pendidikan dan Pembelajaran Biologi*, vol. 8, no. 2, pp. 210–219, 2024, doi: 10.33369/diklabio.8.2.210-219.
- [23] J. Durland and H. Ahmadian-Moghadam, “Genetics, Mutagenesis,” in *StatPearls (Internet)*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560519/>
- [24] M. Khairani *et al.*, “Literature Review: Perubahan Materi Genetik,” *Jurnal Multidisiplin Ilmu Akademik*, vol. 1, no. 3, pp. 872 – 879, Juni 2024, doi: 10.61722/jmia.v1i3.1803.

Conflict of Interest Statement:

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.