

Identification Of *Transcription Factor 7 Like 2* (TCF7L2) SNP Rs7901695 Gene Mutations In Type 2 Diabetes Mellitus Patients Using Direct *Polymerase Chain Reaction*

[Identifikasi Mutasi Gen *Transcription factor 7 like 2* (TCF7L2) SNP rs7901695 Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe-2 Menggunakan *Polymerase Chain Reaction* Secara Langsung]

Risya Auliya' Putri Azhar¹⁾, Miftahul Mushlih^{*2)}

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

²⁾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 chronic metabolic disorder influenced by genetic factors, including mutations in the TCF7L2 gene, particularly the SNP rs7901695. This study aims to detect the rs7901695 mutation in T2DM patients using a direct Polymerase Chain Reaction (PCR) method that is simple and cost-effective. A total of 30 blood samples from T2DM patients were analyzed using allele-specific primers targeting T allele (177 bp) and C allele (367 bp). Most patients were in the 50-59 years age group, indicating the importance of early detection during productive age. Electrophoresis results showed that 28 samples (93.3%) had the heterozygous TC genotype and 2 samples (6.7%) had the homozygous TT genotype, with no CC genotype found.. In conclusion, direct PCR is a practical and efficient method for early genetic identification in T2DM and may support personalized preventive strategies based on genetic screening.*

Keywords - Type-2 Diabetes Mellitus, TCF7L2, SNP rs7901695, direct PCR, genetic mutation

Abstrak. *Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis yang dipengaruhi oleh faktor genetik, salah satunya adalah mutasi pada gen TCF7L2, khususnya SNP rs7901695. Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi mutasi SNP rs7901695 pada penderita DMT2 menggunakan metode Polymerase Chain Reaction (PCR) secara langsung yang sederhana dan efisien. Sebanyak 30 sampel darah pasien DMT2 dianalisis menggunakan primer spesifik untuk alel T (177 bp) dan alel C (367 bp). Sebagian besar pasien berada pada kelompok usia 50-59 tahun, yang mengindikasikan pentingnya deteksi dini pada usia produktif. Hasil elektroforesis menunjukkan 28 sampel (93,3%) memiliki genotipe heterozigot TC dan 2 sampel (6,7%) genotipe homozigot TT, tanpa adanya genotipe CC. Kesimpulannya, PCR langsung dapat digunakan sebagai metode awal yang efektif dan ekonomis dalam identifikasi mutasi genetik DMT2, serta mendukung skrining genetik berbasis populasi untuk pencegahan yang lebih personal.*

Kata Kunci - Diabetes Melitus Tipe-2;TCF7L2;SNP rs7901695;PCR langsung; mutasi genetik

I. PENDAHULUAN

Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 Indonesia memiliki penderita diabetes mencapai angka 19,5 juta dengan rata- rata usia 20 hingga 79 tahun dan menjadikan Indonesia sebagai negara ke-5 dengan kasus diabetes tertinggi dan diperkirakan akan terus meningkat sampai tahun 2045 mencapai angka 28,6 juta penderita diabetes [1]. Diabetes Mellitus Tipe-2 (DMT2) terjadi ketika insulin tidak dapat merangsang pengembalian glukosa dan membawa glukosa ke jaringan perifer karena resistensi insulin, yang seharusnya glukosa diubah menjadi energi berubah menjadi lemak [2].

Diabetes Mellitus Tipe-1 (DMT1) dan DMT2 diketahui sama-sama mempunyai kecenderungan genetik , tetapi DMT1 kecenderungan genetiknya lebih kuat dibandingkan DMT2, karena perkembangan DMT2 itu dipengaruhi oleh gaya hidup dan genetik [3]. Mayoritas pasien DMT2 setidaknya memiliki riwayat keluarga dengan penyakit yang sama. Misalnya jika salah satu orang tua memiliki DMT2, risiko pada keturunannya mencapai 40%, dan jika kedua orang tua terpengaruh risikonya meningkat hingga 70% [4]Terdapat 152 polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) informatif pada 71 gen yang ditemukan pada penderita DMT2 [5]. Tetapi hanya beberapa yang dianggap signifikan, gen tersebut diantaranya adalah TCF7L2, KNJ11, HNF4A, CAPN10 dan PPARG yang terlibat sangat kuat pada DMT2 [6]dan ada 3 polimorfisme pada gen TCF7L2 yaitu rs34872471, rs7901695 dan rs35198068 [4]yang berkaitan dengan DMT2, titik polimorfisme yang dianggap memiliki pengaruh yang besar karena alelnya berisiko

meningkatkan kejadian DMT2 sebesar 1,45 kali atau 45 % jika memiliki satu alel risiko (heterozigot), dan sebesar 2,41 kali atau 141% jika memiliki dua alel risiko (homozigot), dibandingkan dengan individu tanpa alel risiko [7].

SNP rs7901695 gen TCF7L2 dilaporkan memiliki asosiasi yang kuat dengan kejadian DMT2 [8]. Penelitian oleh Baurer et al [9] pada populasi Kaukasia menunjukkan bahwa polimorfisme rs7901695 pada gen TCF7L2 memiliki hubungan signifikan dengan parameter homeostasis glukosa dan obesitas, yang dipengaruhi oleh asupan makronutrien harian. Khususnya, individu dengan genotipe TT yang mengonsumsi protein dalam jumlah tinggi (>18% energi harian) menunjukkan kadar HbA1c, HOMA-IR, serta glukosa dan insulin selama OGTT yang lebih tinggi. Temuan ini menegaskan bahwa interaksi antara genotipe TCF7L2 dan pola makan, terutama asupan protein, dapat berkontribusi terhadap risiko diabetes tipe 2, terutama pada individu dengan indeks massa tubuh yang lebih tinggi [9].

Kemudian, Meta-analisis oleh Peng et al [10] menunjukkan bahwa polimorfisme rs7901695 pada gen TCF7L2, bersama dengan lima SNP lainnya, memiliki asosiasi signifikan terhadap risiko diabetes melitus tipe 2. Polimorfisme rs7901695 tercatat memiliki nilai odds ratio sebesar 1,32 (CI 95%: 1,25–1,39), menunjukkan peningkatan risiko yang bermakna. Namun, analisis sub kelompok mengungkap bahwa asosiasi ini tidak selalu konsisten di semua kelompok etnis, menandakan perlunya studi lanjutan untuk memahami peran variasi genetik terhadap DMT2 secara lebih spesifik dalam konteks populasi yang berbeda [10].

Terdapat beberapa metode PCR (Polymerase Chain Reaction) yang telah dikembangkan untuk identifikasi SNP, diantaranya adalah Real-Time PCR yang memungkinkan deteksi dan kuantifikasi DNA secara simultan dengan menggunakan probe fluoresen spesifik sekuens, menjadikannya metode yang cepat dan sensitif untuk deteksi polimorfisme [11]. Allele-Specific PCR (AS-PCR) merupakan metode yang dirancang khusus untuk membedakan alel dengan menggunakan primer yang komplementer dengan sekuens spesifik alel, metode ini terbukti efektif untuk identifikasi SNP rs7901695 dengan akurasi tinggi [12]. PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) menggunakan enzim restriksi untuk memotong produk PCR pada lokasi SNP tertentu, menghasilkan fragmen DNA dengan panjang berbeda yang dapat dianalisis melalui elektroforesis, meskipun lebih rumit namun metode ini memiliki tingkat spesifisitas yang tinggi untuk identifikasi polimorfisme [13]. Digital PCR (dPCR) adalah teknik terbaru yang memungkinkan kuantifikasi absolut dari target DNA dengan membagi sampel menjadi ribuan reaksi individual, menawarkan sensitivitas dan presisi yang lebih tinggi dalam deteksi SNP dibandingkan metode konvensional [14].

PCR (Polymerase Chain Reaction) secara langsung atau disebut dengan PCR metode konvensional merupakan teknik amplifikasi DNA yang dilakukan langsung pada sampel tanpa melalui proses sequencing, karena PCR secara langsung disebut sebagai metode diagnostik yang cepat dan membantu memperjelas diagnosis bermacam-macam penyakit yang membutuhkan penanganan sesegera mungkin [15].

Motif SNP rs7901695 sebagai berikut: CAT ATA AAT GGT ATC ATA AAA TCT A[T>C]G GGC TTT TGT GTC TGT CTG CTT TCA [16]. SNP berada pada daerah intron diantara ekson 4 dan 5 [17]. Penelitian oleh Badriyya dan Achyar [17] menunjukkan bahwa polimorfisme rs7901695 pada gen TCF7L2 memiliki asosiasi kuat dengan kejadian DMT2 di berbagai populasi, termasuk Asia Selatan dan Amerika Serikat. Polimorfisme ini terjadi pada posisi titik basa nukleotida ke-112.994.329, di mana terjadi substitusi basa Timin (T) menjadi Sitosin (C). Penelitian ini berhasil merancang empat primer spesifik yang dapat mengidentifikasi alel T maupun C melalui metode PCR, memungkinkan deteksi dini risiko DMT2 berbasis genetik. Deteksi ini penting, terutama bagi individu dengan riwayat keluarga atau faktor risiko lain, sebagai langkah skrining preventif terhadap komplikasi diabetes [17].

Pada penelitian [17] telah berhasil dirancang primer yang dapat mendeteksi SNP rs7901695 ini secara langsung dengan metode PCR. Karena dengan metode PCR dan menggunakan primer yang telah berhasil dirancang dapat secara langsung mendeteksi alel T dan C. Jadi keunggulan primer SNP rs7901695 [17] tidak perlu menggunakan metode Sequencing yang harganya cukup mahal dengan temuan identifikasi secara langsung.

II. METODE

Penelitian ini telah melakukan uji kelayakan etik (ethical clearance) di Komisi Kelayakan Etik Penelitian dan Kesehatan (KKEPK) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya dengan nomor 0044/HRECC.FODM/I/2025. Penelitian dilakukan secara deskriptif eksploratif. Populasi dalam penelitian ini yaitu pasien DMT2 di Rumah Sakit Bhayangkara Pusdik Sabhara Porong. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara purposive sampling dengan kriteria subyek memiliki riwayat DMT2 dengan dibuktikan dokumen pendukung seperti hasil rekam medik pasien, nilai kadar glukosa ≥ 200 mg/dL, berjenis kelamin laki-laki atau perempuan berusia ≥ 20 tahun, serta bersedia menjadi subjek penelitian ini yang dilampirkan dengan informed consent. Penentuan jumlah sampel menggunakan Hukum Roscoe, yang menyatakan bahwa sampel yang baik untuk penelitian eksperimental berkisar antara 30-500 sampel, atau dengan minimum sampel sebesar 30 sampel, maka sampel yang digunakan sebesar 30 sampel. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2025. Adapun tempat penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Prodi D-IV Teknologi Laboratorium Medis Fakultas Ilmu kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo.

Preparasi sampel dimulai dengan melakukan makrosampling darah EDTA sebanyak 3cc, kemudian disentrifugasi dalam kecepatan 3500 rpm selama 5 menit. Darah yang telah disentrifugasi kemudian diambil pada bagian buffy coat nya masing-masing diambil sebanyak 200 μ L letakkan pada tube 1,5 ml lalu, dilakukan isolasi DNA column dengan kit merek TIANamp Genomic DNA Kit. Reaksi PCR menggunakan Bio-Rad T100 dengan komposisi primer rs7901695-F (5'-ATC CAC ACC CTC TAA CTC CA-3'), rs7901695-R (5'-TTG CTG TGC TGC CTA ACA-3'), primer spesifik alel T rs790169-R(T) (5'-GAC AGA CAC AAA AGC CCA-3'), dan primer spesifik alel C rs790169-F(C) (CGC GTG GTA TCA TAA AAT CTA C-3') [17] dengan target fragmen I ukuran 177 bp identifikasi alel T dan 367 bp identifikasi alel c. Pengaturan reaksi PCR meliputi reaksi predenaturasi DNA pada suhu 95°C selama 3 menit ,setelah itu dilakukan 35 siklus denaturasi pada suhu 95°C selama 30 detik ,annealing pada suhu 63°C selama 30 detik ,elongasi pada suhu 72 °C selama 45 detik dan elongasi akhir pada suhu 72°C selama 5 menit . Produk akhir PCR sebesar 367 bp pada alel C dan 177bp pada alel T dan Setelah itu dilakukan elektroforesis 100volt selama 30 menit, dengan menggunakan gel agarose 1%, larutan TBE 100 ml, isi marker terdiri dari 1 μ L loading dye, 3 μ L ddH₂O, 2 μ L marker , untuk sampel terdiri dari 1 μ L loading dye, 3 μ L DNA sampel, 2 μ L ddH₂O. lalu di visualisasikan dengan UV transilluminator.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

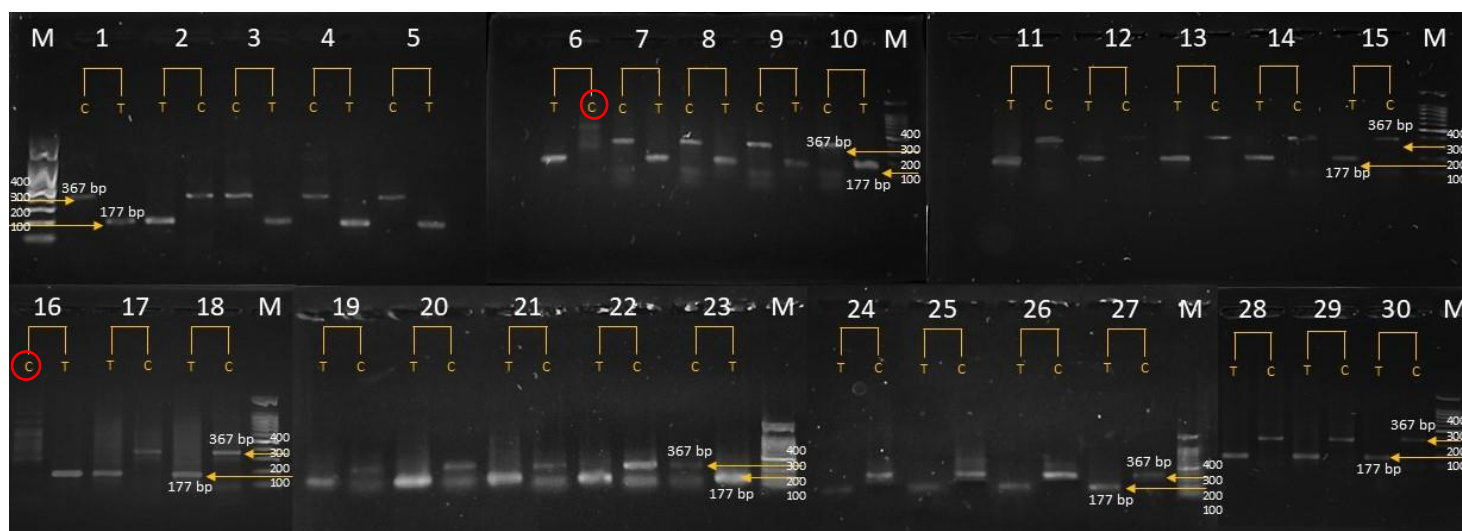
Pada penelitian ini mengidentifikasi mutasi SNP rs7901695 pada gen TCF7L2. PCR dilakukan menggunakan primer spesifik untuk alel T (177 bp) rs7901695-F dan, rs7901695-R(T), dan primer spesifik alel C (367 bp) rs7901695-F(C) dan rs7901695-R. Analisis ini menggunakan 30 sampel pasien yang telah terdiagnosis DMT2 dengan kriteria subyek memiliki riwayat DMT2 dengan dibuktikan dokumen pendukung yaitu hasil rekam medik pasien, nilai kadar glukosa ≥ 200 mg/dL, berjenis kelamin laki-laki atau perempuan berusia ≥ 20 tahun. Distribusi usia ini juga menegaskan pentingnya skrining dini pada usia produktif, terutama bagi individu dengan riwayat keluarga DMT2 atau dengan gejala klinis awal seperti hiperglikemia. Deteksi mutasi genetik seperti SNP rs7901695 pada usia ini berpotensi memberikan peringatan dini terhadap risiko berkembangnya diabetes tipe-2 secara lebih serius [18]. Tabel 1 merangkum distribusi usia pasien:

Tabel 1. Distribusi Jenis Kelamin Berdasarkan Rentang Usia pada Pasien DMT2 Pada tahun 2025

Rentang Usia (Tahun)	Jumlah Laki-laki (n)	Jumlah Perempuan (n)	Jumlah Total (n)	Presentase Total (%)
40–49	3	4	7	23.3%
50–59	6	6	12	40.0%
60–69	3	5	8	26.7%
70–79	1	2	3	10.0%
Total	13	17	30	100.0%

Hasil distribusi pasien berdasarkan rentang usia dan jenis kelamin ditunjukkan pada Tabel 1. Menunjukkan bahwa pasien Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT2) dalam penelitian ini tersebar dalam rentang usia 41 hingga 73 tahun, dengan jumlah terbanyak berada pada kelompok usia 50–59 tahun sebanyak 12 orang (40%). Hasil ini menunjukkan bahwa prevalensi DMT2 cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 45 tahun. Proses penuaan dapat menyebabkan penurunan fungsi sel β pankreas dan peningkatan resistensi insulin, yang merupakan dua mekanisme utama dalam patogenesis DMT2 [19]. Kelompok usia 60–69 tahun yang menempati urutan kedua berjumlah 8 orang (23,3%) juga mendukung temuan bahwa usia lanjut merupakan faktor risiko utama DMT2 . Hal ini sejalan dengan penelitian [20] yang menyebutkan bahwa insiden DMT2 meningkat signifikan pada individu berusia di atas 50 tahun, dan paling tinggi pada rentang usia 55–64 tahun[20] .Sementara itu, kelompok usia 40–49 tahun berjumlah 7 orang (23,3%) dan kelompok usia 70–79 tahun sebanyak 3 orang (10,0%).

Berdasarkan jenis kelamin, terdapat 13 pasien laki-laki dan 17 pasien perempuan. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin menunjukkan jumlah pasien perempuan sedikit lebih banyak dibandingkan laki-laki. Meskipun perbedaan jumlah tidak terlalu besar, hasil ini sesuai dengan penelitian oleh [21] yang menemukan bahwa prevalensi DMT2 pada perempuan meningkat terutama setelah menopause akibat perubahan hormonal yang mempengaruhi metabolisme glukosa[21] . Faktor-faktor lain seperti gaya hidup tidak aktif , pola makan tinggi karbohidrat, serta kurangnya aktivitas fisik mempercepat terjadinya resistensi insulin yang memicu perkembangan DMT, terutama pada kelompok usia produktif seperti 50–59 tahun. Penelitian oleh [22] menunjukkan bahwa individu usia paruh baya cenderung mengalami peningkatan berat badan dan tekanan darah, yang keduanya merupakan faktor risiko penting untuk DMT2 [22].



Gambar 1. Hasil elektroforesis PCR SNP rs7901695 pada 30 sampel penderita DMT2. Ket : M: Marker .Panah kuning menunjukkan band target identifikasi alel T(177 bp) dan alel C (367bp) .

Berdasarkan hasil amplifikasi gen TCF7L2 menggunakan PCR secara langsung untuk mendeteksi SNP rs7901695 divisualisasikan pada Gambar 1. terdapat tanda lingkaran berwarna merah pada nomor 2 dan 16 yang menunjukkan dari 30 sample terdapat dua sampel yang menunjukkan satu pita DNA berukuran 177 bp yang mengindikasikan genotipe homozigot TT. Sementara itu, 28 sampel lainnya menunjukkan dua pita DNA, masing-masing pada 177 bp dan 367 bp, yang merupakan ciri khas genotipe heterozigot TC. Tidak ditemukan sampel dengan genotipe homozigot CC, yang ditandai dengan pita tunggal berukuran 367 bp.

Sebagai tindak lanjut dari hasil elektroforesis, dilakukan penghitungan jumlah sampel berdasarkan pola pita yang muncul, yaitu pita 177 bp (alel T), 367 bp (alel C), atau keduanya (alel T/C). Pengelompokan ini bertujuan untuk melihat kecenderungan genetik yang dimiliki subjek penelitian terkait SNP rs7901695 pada gen TCF7L2. Hasil tersebut disajikan dalam bentuk tabel 2 frekuensi berikut:

Tabel 2. Frekuensi Alel T dan C dari SNP rs7901695 pada gen TCF7L2 pada penderita DMT2 berdasarkan hasil PCR secara langsung

Alel	Frekuensi jumlah kemunculan(n)	Persent (%)
T/T	2	6,7%
C/C	0	0%
T/C	28	93,3%
Total	30	100%

Hasil penelitian ini pada tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian memiliki genotipe heterozigot TC pada SNP rs7901695 gen TCF7L2. Hanya 2 dari 30 sampel (6,7%) yang menunjukkan genotipe homozigot TT, dan tidak ditemukan adanya individu dengan genotipe homozigot CC.

Distribusi frekuensi genotipe dari hasil PCR ini dirangkum dalam Tabel 2. Sebanyak 93,3% dari total subjek (n=28) memiliki genotipe heterozigot TC, sedangkan 6,7% (n=2) memiliki genotipe TT. Tidak terdapat subjek dengan genotipe CC. Hasil ini menunjukkan dominasi genotipe heterozigot TC dalam populasi penderita DMT2 yang diteliti.

Temuan ini menunjukkan adanya kecenderungan kuat terhadap genotipe TC pada penderita DMT2 di wilayah Sidorjo. Hal ini selaras dengan penelitian oleh [23] yang melaporkan bahwa alel C dari SNP rs7901695 memiliki asosiasi kuat dengan peningkatan risiko DMT2, terutama dalam bentuk genotipe heterozigot TC [23]. Selain itu, studi [24] juga mendukung bahwa individu dengan genotipe TC memiliki risiko metabolik lebih tinggi dibandingkan TT, meskipun tidak setinggi pada genotipe CC [24]. Fakta bahwa tidak ditemukan genotipe CC dalam penelitian ini mungkin disebabkan oleh distribusi alel C yang relatif rendah dalam populasi tertentu atau keterbatasan jumlah sampel. Studi populasi di Asia menunjukkan bahwa alel C memiliki frekuensi lebih tinggi pada kelompok etnis dengan prevalensi yang lebih tinggi pada populasi Eropa dan Timur Tengah dibandingkan Asia Tenggara [25]. Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan representatif untuk mengkonfirmasi kecenderungan ini.

Secara klinis, keberadaan genotipe TC dan TT pada SNP rs7901695 pada gen TCF7L2 berpengaruh terhadap regulasi ekspresi insulin dan sensitivitas jaringan terhadap glukosa. Gen TCF7L2 sendiri diketahui berperan dalam jalur sinyal Wnt, yang berpengaruh terhadap proliferasi dan fungsi sel β pankreas [26]. Mutasi pada SNP rs7901695 dapat mengubah ekspresi genetik dan menyebabkan gangguan sekresi insulin, yang pada akhirnya meningkatkan risiko terjadinya DMT2. Dengan demikian, hasil penelitian ini tidak hanya memberikan gambaran distribusi genetik pasien DMT2 di wilayah Sidoarjo, tetapi juga menegaskan pentingnya pendekatan genetik dalam strategi skrining dan pencegahan penyakit metabolik. Identifikasi genotipe SNP rs7901695 pada pasien berisiko dapat menjadi dasar untuk terapi individual (personalized medicine), khususnya bagi populasi dengan dominansi genotipe TC yang memiliki potensi risiko lebih tinggi terhadap komplikasi [27]. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa varian genetik alel TC pada SNP rs7901695 gen TCF7L2 adalah yang paling umum ditemukan pada penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2) di Sidoarjo. SNP rs7901695 ini merupakan salah satu faktor genetik yang berperan penting dalam meningkatkan risiko seseorang terkena DMT2. Penelitian ini menemukan bahwa individu yang membawa alel TC memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami DMT2 dibandingkan dengan individu yang tidak membawa alel TT atau CC. Dengan demikian, penelitian ini membuka peluang untuk pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan DMT2 yang lebih efektif dan presisi dengan mempertimbangkan faktor genetik, terutama Alel pada SNP rs7901695 pada gen TCF7L2. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam memahami hubungan antara genetik dan DMT2 di Sidoarjo, serta membantu dalam pengembangan solusi yang lebih baik untuk mencegah dan mengobati penyakit DMT2.

IV. SIMPULAN

Penelitian ini berhasil mendeteksi mutasi genetik SNP rs7901695 pada gen TCF7L2 menggunakan metode PCR secara langsung pada 30 pasien Diabetes Melitus Tipe-2. Mayoritas pasien memiliki genotipe TC (heterozigot), dua pasien genotipe TT (homozigot), dan tidak ditemukan genotipe CC. Hasil ini menunjukkan bahwa genotipe TC cukup dominan ditemukan pada penderita DMT2 di wilayah Sidoarjo dan kemungkinan berperan dalam risiko penyakit ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan, sehingga terselesaikannya penelitian dengan baik, termasuk kepada Staff Laboratorium Biomol, Responden penelitian, pihak Rumah Sakit Bhayangkara Pusdik Sabhara Porong. Penulis berharap artikel ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembacanya.

REFERENSI

- [1] Ditjen P2P, "Saatnya Mengatur Si Manis," p2p.kemkes.go.id. [Online]. Available: <https://p2p.kemkes.go.id/saatnya-mengatur-si-manis/>, Diakses pada tanggal 25 oktober 2024 jam 11.54
- [2] E. Lewis and Y. Machrina, "Polimorfisme Gen Leptin -2548G > A (Rs7799039) Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Polymorphism of the Leptin Gene -2548G > A (Rs7799039) In Type 2 Diabetes Mellitus Patients," vol. 9, no. 1, pp. 87–93, 2023.
- [3] K. Tamarai, J. S. Bhatti, and P. H. Reddy, "Molecular and cellular bases of diabetes: Focus on type 2 diabetes mouse model-TallyHo," *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, vol. 1865, no. 9, pp. 2276–2284, 2019, doi: 10.1016/j.bbadis.2019.05.004.
- [4] W. O. A. H. Husein, M. Mushlih, C. S. Rini, and G. R. Hanum, "Identifikasi Mutasi Rs7903146 Pada Gen Tcf7L2 Pada Penderita Diabetes Tipe Ii Di Wilayah Sidoarjo," *Jurnal Sains dan Matematika*, vol. 8, no. 1, pp. 28–31, 2023.
- [5] M. I. Farrim, A. Gomes, D. Milenkovic, and R. Menezes, "Gene expression analysis reveals diabetes-related gene signatures," *Hum Genomics*, vol. 18, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s40246-024-00582-z.
- [6] N. DeForest and A. R. Majithia, "Genetics of Type 2 Diabetes: Implications from Large-Scale Studies," May 01, 2022, *Springer*. doi: 10.1007/s11892-022-01462-3.
- [7] L. Del Bosque-Plata, E. Martínez-Martínez, M. Á. Espinoza-Camacho, and C. Gragnoli, "The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes," *Diabetes*, vol. 70, no. 6, pp. 1220–1228, Jun. 2021, doi: 10.2337/DB20-0573.
- [8] V. V. Benberin, T. A. Vochshenkova, G. Z. Abildinova, A. V. Borovikova, and A. A. Nagimtayeva, "Polymorphic genetic markers and how they are associated with clinical and metabolic indicators of type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population," *J Diabetes Metab Disord*, vol. 20, no. 1, pp. 131–140, 2021, doi: 10.1007/s40200-020-00720-z.

- [9] W. Bauer *et al.*, “Dietary macronutrient intake may influence the effects of tcf7l2 rs7901695 genetic variants on glucose homeostasis and obesity-related parameters: A cross-sectional population-based study,” *Nutrients*, vol. 13, no. 6, 2021, doi: 10.3390/nu13061936.
- [10] S. Peng, Y. Zhu, B. Lü, F. Xu, X. Li, and M. Lai, “TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: A comprehensive and updated meta-analysis involving 121 174 subjects,” *Mutagenesis*, vol. 28, no. 1, pp. 25–37, 2013, doi: 10.1093/mutage/ges048.
- [11] Y. Wu, M. Jiang, S. Li, N. R. Waterfield, and G. Yang, “Establish an allele-specific real-time PCR for *Leishmania* species identification,” *Infect Dis Poverty*, vol. 11, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s40249-022-00992-y.
- [12] T. Islam, Md. S. Rahman, N. Paul, S. Akhteruzzaman, and A. A. Sajib, “Allele-Specific Detection of SLC22A2 rs316019 Variants Associated with Metformin Disposition through the Kidney,” *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal*, vol. 24, no. 1–4, pp. 22–28, 2018, doi: 10.1159/000493584.
- [13] N. Angria and S. Susanti, “Polimorfisme Gen Vdr FokI In Diabetes Mellitus Patients Using Pcr-Rflp,” *Journal of Nursing and Health*, Vol 9., No.2, hlm 259-267, 2024.
- [14] Q. Liu, X. Jin, J. Cheng, H. Zhou, Y. Zhang, and Y. Dai, “Advances in the application of molecular diagnostic techniques for the detection of infectious disease pathogens (Review),” *Mol Med Rep*, vol. 27, no. 5, May 2023, doi: 10.3892/mmr.2023.12991.
- [15] F. Guan, Y. Jin, J. Zhao, J. Ai, and Y. Luo, “A Novel Direct PCR Lysis Buffer Can Improve PCR from Meat Matrices,” *Food Anal Methods*, vol. 12, no. 1, pp. 100–107, Jan. 2019, doi: 10.1007/s12161-018-1342-7.
- [16] M. Francaite-Daugeliene, V. Lesauskaite, A. Tamosiunas, A. Jasukaitiene, and D. Velickienė, “Genetic variants of TCF7L2 gene and its coherence with metabolic parameters in Lithuanian (Kaunas district) women population with previously diagnosed gestational diabetes mellitus compared to general population,” *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 172, 2021, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108636.
- [17] E. Badriyya and A. Achyar, “Polymerase chain reaction (PCR) primer design to identify SNP rs7901695 transcription factor 7 like 2 (TCF7L2),” *Bioscience*, vol. 7, no. 1, p. 01, Mar. 2023, doi: 10.24036/0202371122575-0-00.
- [18] A. Yuniastuti, R. S. Iswari, and R. Susanti, “The correlation between polymorphism of TCF7L2 gene and the incidence of type 2 Diabetes in Asian: A meta analysis,” in *Journal of Physics: Conference Series*, Institute of Physics Publishing, Nov. 2019. doi: 10.1088/1742-6596/1321/3/032029.
- [19] A. Sinclair, P. Saeedi, A. Kaundal, S. Karuranga, B. Malanda, and R. Williams, “Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition,” *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 162, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108078.
- [20] A. Ali Alhur *et al.*, “Diabetes in the Kingdom of Saudi Arabia: Prevalence, Influencing Factors, and Associated Complications,” *Niger Med J*, vol. 65, no. 5, pp. 569–580, 2024, doi: 10.60787/nmj.v65i3.543.
- [21] H. Jeong and K. Park, “Sex differences in health-related quality of life among older Korean adults with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study,” *Korean Journal of Community Nutrition*, vol. 29, no. 4, pp. 336–347, Aug. 2024, doi: 10.5720/kjcn.2024.00003.
- [22] S. Ma, Q. Sun, Y. Xu, Q. Tu, and S. Xu, “Identification of risk factors for diabetes in Chinese middle-aged and elderly adults,” *Sci Rep*, vol. 15, no. 1, Dec. 2025, doi: 10.1038/s41598-025-95813-1.
- [23] N. Abuhendi *et al.*, “Genetic polymorphisms associated with type 2 diabetes in the Arab world: A systematic review and meta-analysis,” *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 151, pp. 198–208, May 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.037.
- [24] L. Potasso *et al.*, “Clinical Impact of the TCF7L2 Gene rs7903146 Type 2 Diabetes Mellitus Risk Polymorphism in Women with Gestational Diabetes Mellitus: Impaired Glycemic Control and Increased Need of Insulin Therapy,” *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, vol. 128, no. 10, pp. 663–666, Oct. 2020, doi: 10.1055/a-1008-9223.
- [25] W. Ding *et al.*, “Meta-analysis of association between TCF7L2 polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus,” *BMC Med Genet*, vol. 19, no. 1, Mar. 2018, doi: 10.1186/s12881-018-0553-5.
- [26] J. Chen, C. Ning, J. Mu, D. Li, Y. Ma, and X. Meng, “Role of Wnt signaling pathways in type 2 diabetes mellitus,” May 01, 2021, *Springer*. doi: 10.1007/s11010-021-04086-5.
- [27] J. Wang *et al.*, “Association of rs7903146 (IVS3C/T) and rs290487 (IVS3C/T) Polymorphisms in TCF7L2 with Type 2 Diabetes in 9,619 Han Chinese Population,” *PLoS One*, vol. 8, no. 3, Mar. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0059053.

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.