

**DETEKSI POLIMORFISME DELESI/INSERSI-19 GEN CALPAIN 10
(CAPN10) PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 ETNIS
MINANGKABAU**

SKRIPSI

Diajukan sebagai Salah Satu Persyaratan Guna Memperoleh Gelar Sarjana Sains



Oleh
SAFRIDA GUSNI
NIM.12666

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENEGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI PADANG
2013**

PERSETUJUAN SKRIPSI

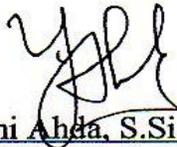
**DETEKSI POLIMORFISME DELESI/INSERSI -19 GEN CALPAIN 10
(CAPN10) PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 ETNIS
MINANGKABAU**

Nama : Safrida Gusni
NIM/BP : 12666/2009
Program Studi : Biologi
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Padang, 15 Januari 2013

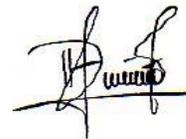
Disetujui Oleh

Pembimbing I



Dr. Yuni Aha, S.Si., M.Si.
NIP. 19690629 199403 2 003

Pembimbing II



Dezi Handayani, S.Si., M.Si.
NIP. 19770126 200604 2 002

PENGESAHAN

**Dinyatakan Lulus setelah dipertahankan di depan Tim Penguji Skripsi
Program Studi Biologi Jurusan Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Negeri Padang**

Judul : **Deteksi Polimorfisme Delesi/Insersi -19 Gen Calpain 10 (CAPN10) pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau**

Nama : Safrida Gusni

NIM/TM : 12666/2009

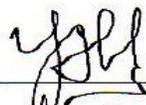
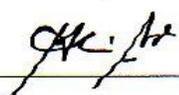
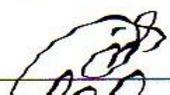
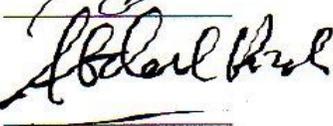
Program Studi : Biologi

Jurusan : Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Padang, 22 Januari 2013

Tim Penguji

	Nama	Tanda Tangan
1. Ketua	: Dr. Yuni Ahda, S.Si., M.Si.	1. 
2. Sekretaris	: Dezi Handayani, S.Si., M.Si.	2. 
3. Anggota	: Dr. Linda Advinda, M.Kes.	3. 
4. Anggota	: Irdawati, S.Si., M.Si.	4. 
5. Anggota	: Dr. Abdul Razak, S.Si., M.Si.	5. 

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya dengan judul: "**Deteksi Polimorfisme Delesi/Inseri-19 Gen Calpain 10 (CAPN10) pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau**" adalah benar merupakan hasil karya saya dan bukan merupakan plagiat dari karya orang lain. Apabila suatu saat terbukti saya melakukan plagiat maka saya bersedia diproses dan menerima sanksi akademis maupun hukum sesuai dengan hukum dan ketentuan yang berlaku baik di universitas maupun di masyarakat dan negara.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan penuh rasa tanggung jawab sebagai anggota masyarakat ilmiah.

Saya yang menyatakan,



Safrida Gusni

NIM. 12666

ABSTRAK

Safrida Gusni : Deteksi Polimorfisme Delesi/insersi – 19 Gen Calpain 10 (CAPN10) pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau

Prevalensi penyakit diabetes mellitus di Indonesia sangat tinggi terbukti dengan Indonesia berada pada peringkat keempat di dunia dengan kasus diabetes. *World Health Organization* (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang Diabetes Mellitus (DM) di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Diabetes Mellitus disebabkan oleh faktor lingkungan dan faktor genetik. Etnis Minangkabau adalah etnis yang terkenal dengan karakteristik makanannya yang dapat memicu kejadian DM. Salah satu gen yang diduga menyebabkan DM 2 adalah gen Calpain 10 (CAPN10). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan frekuensi polimorfisme delesi/insersi – 19 (del/ins -19) gen CAPN10 antara pasien DM 2 dan non-diabetes pada etnis Minangkabau.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret sampai November 2012 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang dan laboratorium Bioteknologi FMIPA UNP. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan melibatkan 50 sampel pasien DM 2 dan 50 sampel non-diabetes. Metode penelitian dengan PCR untuk mengamplifikasi gen CAPN10 dengan primer forward allele 1: 5` -GTTTGGTTCTCTTCAGCGTGGAG-3` Primer Reverse, allele 2 : 5` - CATGAACCCTGGCAGGGTCTAAG-3`. Data diolah secara kualitatif dan kuantitatif. Secara kualitatif dengan melihat kehadiran del/ins -19 pada gel elektroforesis dan secara kuantitatif melihat ada tidak perbedaan frekuensi yang dianalisis dengan *Chi Square*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa del/ins -19 berhasil teramplifikasi dengan panjang fragmen 187 bp. Analisis data kuantitatif menunjukkan tidak terdapat perbedaan frekuensi polimorfisme del/ins -19 gen CAPN10 antara pasien DM 2 dan non-diabetes pada etnis Minangkabau. Frekuensi alel yang ditemukan satu yaitu hanya alel 2. Hasil analisis komparatif antara jenis kelamin dan data klinik menunjukkan tidak terdapat hubungan antara keduanya ($p > 0.05$). Polimorfisme del/ins -19 CAPN10 ini tidak berkontribusi terhadap kejadian DM 2 pada etnis Minangkabau.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan pengetahuan bagi seluruh umat manusia. Semoga limpahan rahmat dan kasih sayang-Nya tetap ada pada Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat dan orang-orang yang mengikuti jejaknya sampai akhir. Syukur Alhamdulillah penulis ucapkan kehadiran Allah SWT karena rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Deteksi Polimorfisme Delesi/Insersi -19 Gen Calpain 10 (CAPN10) pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau”.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidaklah mungkin terwujud tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan terima kasih setulusnya kepada yang terhormat:

1. Ibu Dr. Yuni Ahda, S.Si., M.Si. sebagai Pembimbing I yang telah mengizinkan penulis ikut dalam penelitian ini serta memberikan bimbingan, saran dan arahan selama penelitian sampai penyelesaian penulisan skripsi ini.
2. Ibu Dezi Handayani, S.Si., M.Si. sebagai Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, saran dan arahan selama penelitian sampai penyelesaian penulisan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Linda Advinda, M.Kes., Ibu Irdawati, S.Si., M.Si., dan Bapak Dr. Abdul Razak, S.Si., M.Si. sebagai dosen Penguji yang telah memberikan masukan, kritikan dan saran dalam penulisan skripsi ini.
4. Bapak Dr. Abdul Razak, S.Si., M.Si. sebagai Penasehat Akademik.

5. Para Dokter dan Petugas Rumah Sakit RSUP Dr. M. Djamil Padang yang membantu dalam pengambilan sampel penelitian.
6. Kak Kurnia Sari, Amd. A.K. yang telah membantu pengambilan sampel di lingkungan kampus FMIPA UNP.
7. Kakak – kakak, teman – teman dan adek – adek yang telah bersedia menyumbangkan darah untuk sampel penelitian ini khususnya dan seluruh mahasiswa jurusan Biologi FMIPA UNP umumnya.
8. Bapak Dr. Azwir Anhar, M.Si. dan Bapak Dr. Abdul Razak, S.Si, MSi, selaku Ketua dan Sekretaris Jurusan Biologi FMIPA – UNP.
9. Staf pengajar dan staf administrasi jurusan Biologi FMIPA – UNP.
10. Bapak Dr. Ramadhan Sumarmin, S.Si, M.Si. sebagai Koordinator Seminar Jurusan Biologi FMIPA-UNP.
11. Keluarga yang telah memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca. Oleh karena itu saran dan kritikan sangat diperlukan demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat menambah pengetahuan semua pihak yang membacanya dan semoga Allah SWT memberikan kemampuan kepada kita untuk bekerja dan memberi nilai manfaat kepada orang lain.

Padang, Januari 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Batasan Masalah	4
C. Rumusan Masalah	4
D. Tujuan Penelitian	4
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
A. Polimorfisme	6
B. Gen Calpain 10 (CAPN10)	7
C. Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM 2)	9
D. Karakteristik Etnis Minangkabau	12
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Jenis Penelitian	14
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	14
C. Alat dan Bahan	14
D. Prosedur Penelitian	15
E. Teknik Analisis Data	19

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil	21
B. Pembahasan	24

BAB V PENUTUP

A. Kesimpulan	28
B. Saran	28

DAFTAR PUSTAKA	29
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN	33
-----------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Komponen reaksi PCR untuk amplifikasi del/ins -19 CAPN10.....	18
2. Program Thermocycler untuk amplifikasi del/ins -19 CAPN10.....	18
3. Distribusi Alel Del/Ins 19 Gen CAPN10.....	22
4. Perbandingan Frekuensi Genotip dan Alel	22
5. Hubungan Jenis Kelamin dengan Data Klinik Pasien DM 2.....	23
6. Frekuensi Alel dari Del/Ins -19 Gen CAPN10 pada Populasi Berbeda..	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Daerah Keberadaan SNP pada CAPN10	7
2. Visualisasi Hasil Produk PCR Del/Ins -19 Gen CAPN10 pada Pasien DM 2	21
3. Persentase Jenis Kelamin pada Pasien DM 2.....	23
4. Persentase IMT pada Pasien DM 2	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Kuisisioner Data Klinis Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.....	33
2. Data Pasien dan Non-Diabetes Beserta Alelnya	34
3. Data Klinis Pasien DM 2	36
4. Analisis Hubungan Jenis Kelamin dengan Parameter Klinik Menggunakan uji Chi Square	38
5. Analisis Hubungan Jenis Kelamin dengan Parameter Klinik Menggunakan SPSS versi 16.0	43
6. Tabel IMT Pasien DM 2	46
7. Dokumentasi penelitian.....	49

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes merupakan penyakit yang telah merata keberadaannya di dunia. Penyakit diabetes dijuluki “the silent killer”, karena tidak semua penderita menyadari bahwa dirinya sedang menderita diabetes. Masalah ini disebabkan minimnya informasi yang diterima masyarakat khususnya tentang gejala diabetes. Hal tersebut menyebabkan semakin meningkatnya prevalensi kemunculan penyakit Diabetes Mellitus pada berbagai kelompok masyarakat salah satunya penduduk Indonesia. Berdasarkan data statistik oleh *World Health Organization* (WHO), Indonesia menempati peringkat keempat pada prevalensi penyakit DM (Setyobekti, 2006).

World Health Organization (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang Diabetes Mellitus (DM) di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Selanjutnya, berdasarkan pola pertumbuhan penduduk, diperkirakan pada tahun 2030 nanti akan ada 194 juta penduduk yang berusia di atas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM pada urban (14,7%) dan rural (7,2%) maka diperkirakan terdapat 12 juta penyandang diabetes di daerah urban dan 8,1 juta di daerah rural (PERKENI, 2011).

Diabetes mellitus adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan kadar glukosa darah tinggi yang disebabkan gangguan pada kemampuan tubuh untuk memproduksi atau menggunakan insulin. Diabetes mellitus tipe 1(DM 1) biasanya didiagnosis pada anak-anak dan usia muda, dan sebelumnya dikenal sebagai *juvenile*

diabetes. Diabetes tipe 1 adalah tipe diabetes dimana tubuh tidak memproduksi insulin (ADA, 2012),`sedangkan diabetes mellitus tipe 2 (DM 2) ditandai oleh defisiensi insulin relatif. Sekresi insulin dikendalikan oleh kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah yang berlebihan akan merangsang sekresi insulin dan bila kadar glukosa normal atau rendah maka sekresi insulin akan berkurang (ADA, 2012).

Faktor utama yang dapat meningkatkan kadar gula darah adalah faktor makanan yang dikonsumsi. Mengonsumsi minuman dengan pemanis gula secara berulang seperti *soft drinks* dan *fruit drink* (minuman buah dalam kemasan) serta kurang mengonsumsi sayuran dan buah-buahan dapat menginduksi kemunculan diabetes mellitus pada seseorang (Reta, 2008). Masyarakat umumnya belum atau kurang menyadari bahwa makanan yang mereka konsumsi telah kehilangan komponen-komponen esensial makanan, khususnya serat. Makanan siap saji juga umumnya mempunyai kandungan lemak dan protein tinggi, tetapi kurang kandungan serat. Asupan serat yang terlampau rendah dalam waktu lama akan mempengaruhi kesehatan seperti kegemukan dan serangan penyakit degeneratif yang salah satunya *diabetes mellitus* (Sulistijani, 2002). Menurut Lin *et al.* (2012) faktor usia, asupan karbohidrat yang tinggi, kurangnya aktivitas fisik, gaya hidup (merokok, minum alkohol) dan faktor genetik merupakan faktor penyebab DM 2.

Salah satu gen yang diduga menyebabkan DM 2 adalah gen Calpain 10 (CAPN10). Gen CAPN10 adalah gen yang mengkode protease sistein yang keberadaannya bergantung kalsium dan dapat ditemukan dalam banyak jaringan, termasuk otot rangka, hati dan pankreas (Horikawa *et al.*, 2000). Gen CAPN10

melakukan proses pelisisan protein pada banyak substrat dalam menanggapi peningkatan tingkat kalsium intraseluler (Kelly, 2008).

Penelitian yang dilakukan di banyak negara menunjukkan adanya variasi polimorfisme serta perbedaan hasil yang diperoleh. Plata *et al.* (2004) menjelaskan, hubungan antara polimorfisme pada gen tertentu dengan parameter DM 2 sangat tergantung dari populasi atau etnis yang diteliti. Terdapat hubungan antara variasi gen CAPN10 dengan resiko DM 2 di populasi Meksiko Amerika.

Variasi genetik dalam CAPN10 berpengaruh terhadap peningkatan kadar glukosa darah pada subyek non-diabetes di Inggris (Lynn *et al.*, 2002). Penelitian ini mengamati 3 polimorfisme gen CAPN10 (SNP- 43, del/ins -19 dan SNP -63). Hasil menunjukkan bahwa ke tiga variasi SNP merupakan kombinasi gen penyebab DM 2 dengan resiko yang tinggi. Hal ini diikuti peningkatan kadar glukosa puasa dan peningkatan kadar insulin 2 kali lipat pada non-diabetes.

Namun penelitian Elbein *et al.* (2002) yang mengamati varian SNP- 43, del/ins -19 dan SNP-63 terdapat hasil yang sangat berbeda. CAPN10 tidak bisa dianggap sebagai gen penyebab diabetes utama dalam populasi Kaukasian dan tidak mungkin untuk menjelaskan hubungan antara polimorfisme dengan resiko DM 2 yang diamati. Namun, CAPN10 mempengaruhi sensitivitas insulin dan glukosa homeostasis pada anggota non-diabetes dan beresiko tinggi untuk DM 2.

Karena keberadaan gen CAPN10 tergantung etnis dan belum ada yang membahas keberadaan gen ini pada etnis Minangkabau dan belum banyak yang mendapatkan hasil mengenai keterkaitan polimorfisme del/ins -19 dengan resiko DM

2, maka dengan alasan tersebut melatar belakangi dilakukannya penelitian yang berjudul **“Deteksi Polimorfisme Delesi/insersi -19 Gen Calpain 10 (CAPN10) pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau”**.

B. Batasan Masalah

1. Pasien DM 2 etnis Minangkabau yang dimaksud yaitu pasien yang berobat ke Poliklinik Khusus Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang.
2. Analisis polimorfisme dilakukan dengan teknik PCR.

C. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan frekuensi polimorfisme delesi/insersi -19 (del/ins -19) gen CAPN10 antara pasien DM 2 dengan non-diabetes pada etnis Minangkabau?
2. Apakah terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan data klinik pasien DM 2 etnis Minangkabau?

D. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui apakah terdapat perbedaan frekuensi polimorfisme del/ins -19 gen CAPN10 antara pasien DM 2 dengan non-diabetes pada etnis Minangkabau.

2. Mengetahui apakah terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan data klinik pasien DM 2 etnis Minangkabau.

E. Manfaat Penelitian

1. Menjadi pedoman bagi keluarga yang punya riwayat DM 2 dalam mengontrol pola makan dan gaya hidup dalam upaya pencegahan atau menunda terkena DM 2.
2. Menambah khasanah ilmu di bidang kesehatan dan genetika, khususnya tentang keberadaan del/ins -19 gen CAPN10 pada penderita DM 2 etnis Minangkabau.
3. Dapat dijadikan acuan untuk melanjutkan penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

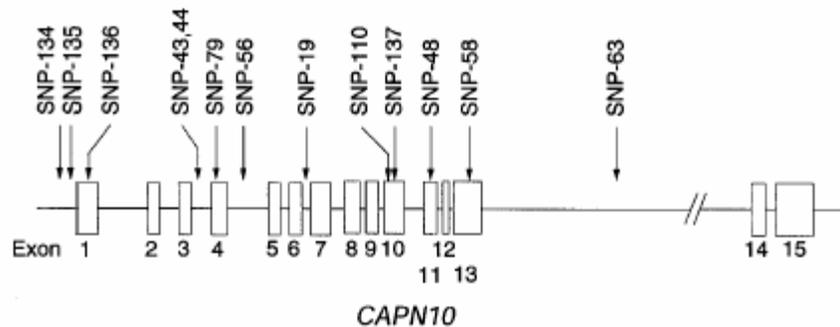
A. Polimorfisme

Polimorfisme genetik adalah terdapat perbedaan dalam urutan DNA antara individu, kelompok, atau populasi. Sumber terjadinya termasuk SNP, duplikasi, insersi, delesi dan rekombinasi. (misalnya polimorfisme genetik mungkin menimbulkan mata biru dibandingkan mata cokelat, atau rambut lurus dibandingkan rambut keriting). Polimorfisme genetik merupakan hasil dari proses kebetulan, atau mungkin diinduksi oleh agen eksternal (seperti virus atau radiasi). Menurut Smith (2002), Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) adalah sumber variasi dalam genom. SNP adalah bentuk yang paling sederhana dan sumber paling umum polimorfisme genetik dalam genom manusia (90% dari semua polimorfisme DNA manusia)

Polimorfisme genetik sangat penting sebagai alat untuk mencari serta mengidentifikasi gen manusia yang bertanggung jawab atas gangguan lokus tunggal. Secara bertahap penekanan berubah ke arah aplikasi pada gangguan poligenik yang bersifat kompleks. Hal ini menandakan tingkat resolusi polimorfisme genetik secara bertahap dipertajam melalui perubahan teknologi dan telah menekankan sifat fenomena ini universal (Hopkinson dan Whitehouse, 1999).

B. Gen Calpain 10 (CAPN10)

Gen calpain dikelompokkan berdasarkan ekspresi gen tersebut pada jaringan. Kelompok pertama terdiri dari calpain 1, 2, 5, 7, 10, 13 dan 15 yang terdapat diseluruh sitosol. Kelompok kedua terdiri dari calpain 3, 6, 8, 9, 11 dan 12 yang hanya terdapat pada jaringan tertentu (Suzuki *et al.*, 2004). Calpain 8 lebih spesifik di bagian perut dan calpain 3 di bagian otot, meskipun calpain 3 juga terdapat dibagian otot jantung dan hati (Huang dan wang, 2001). Keberadaan gen Calpain 10 (CAPN10) pada kromosom terletak di daerah 2q37 yang terdiri dari 15 ekson (Gambar 1.)



Gambar 1. Daerah Keberadaan SNP pada CAPN10 (Zaharna, 2007)

CAPN10 merupakan superfamili protein struktural yang terdapat di berbagai sel organisme, baik vertebrata atau invertebrata. Protein ini telah terbukti berfungsi sebagai protease sistein yang bergantung pada kalsium intraseluler. CAPN10 dapat terlibat dalam berbagai proses seluler termasuk apoptosis, iskemia, dan peradangan (Permutt *et al.*, 2000). Kalsium intraseluler pada sel β pankreas memiliki peran penting dalam pengaturan keberadaan sel β dengan menekan apoptosis yang dimediasi oleh aktivitas CAPN10. Fungsi yang tepat dari CAPN10 masih harus

ditentukan, tetapi telah diketahui terlibat dalam transport glukosa ke membran sel, regulasi sekresi insulin pankreas, dan apoptosis sel- β pankreas. (Ridderstrale dan Nilsson, 2008).

CAPN10 memiliki beragam pengaruh pada tiap populasi yang di teliti, diantaranya CAPN10 berpengaruh pada sensitivitas insulin dan glukosa puasa serta pada beberapa lokus mempengaruhi risiko DM 2 (Elbein *et al.*, 2002). Penelitian Lyssenko *et al.* (2005) menemukan bahwa varian gen CAPN10 meningkatkan risiko DM 2 di masa depan, terutama pada individu dengan faktor risiko lainnya. Gen CAPN10 juga dikaitkan dengan fenotip resistensi insulin pada populasi Spanyol (Saez *et al.*, 2003). Variasi dalam gen calpain-10 dikaitkan dengan ukuran sekresi insulin dan kerja insulin pada subyek nondiabetes dan dengan demikian dapat mempengaruhi kerentanan untuk diabetes mellitus tipe 2 dengan beberapa mekanisme (Lynn *et al.*, 2002). Terdapat hubungan yang kompleks antara kerentanan terhadap diabetes tipe 2 dengan polimorfisme atau alel, untuk beberapa polimorfisme tidak mudah memprediksi efek tanpa memiliki informasi genotipe/haplotype penuh pada setiap kontribusi situs. (Horikawa *et al.*, 2000).

Pada gen CAPN10 terdapat 108 polimorfisme, namun tidak keseluruhan polimorfisme tersebut yang menyebabkan penyakit (Horikawa *et al.*, 2000). Plata *et al.* (2004) Polimorfisme CAPN10 telah dikaitkan dengan risiko diabetes tipe 2 pada populasi Amerika Meksiko dari Starr County, Texas mengamati 5 polimorfisme pada gen calpain 10 (SNP-43, -44, -63, -110 dan del/In -19). SNP yang diteliti pada gen

CAPN10 bukan kerentanan DM 2 pada populasi Han dari Cina Utara (Sun *et al.*, 2002).

Penelitian Mazen (2007) di Gaza, Palestina mengamati SNP -43, -44, -63 dan del/ins -19. Varian del/ins -19 berkontribusi terhadap DM 2 di Tunisia (Ezzidi *et al.*, 2010). Penelitian Malecki *et al.*, (2002) menemukan 2 alel yaitu alel 1 (2R), alel 2 (3R) dan heterozygot. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian Ezzidi *et al.*,(2010); Plata *et.al.*,(2004); Lynn *et al.*, (2002); Mazen (2007) dimana frekuensi heterozigot lebih tinggi dibanding dua alel lainnya.

C. Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM 2)

Menurut Damjanov (1998) diabetes mellitus adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai oleh gangguan sekresi insulin atau akibat respon abnormal jaringan perifer terhadap insulin. Gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang terjadi mempengaruhi semua sistem organ tetapi pengaruhnya menonjol pada arteri (makroangiopati), arteriol dan kapiler (mikroangiopati).

Pada kelompok diabetes, individu juga bisa menderita obesitas, dyslipidemia, hipertensi, resistensi insulin (hiperinsulin). Kondisi ini sering dikenal dengan komplikasi pada penderita diabetes. Kebanyakan pasien diabetes juga mengalami penyakit lain seperti retinopathy, nephropathy, neuropathies dan kardiovaskular (Nathan, 2002).

Terdapat beberapa bentuk diabetes mellitus, yaitu : Tipe 1 yaitu diabetes yang bergantung pada insulin. *Hal ini disebabkan masalah fungsi organ pankreas tidak*

dapat menghasilkan insulin. Jumlah insulin yang diproduksi tubuhnya kurang, sehingga butuh bantuan insulin dari luar. DM tipe 1 inilah yang biasanya terjadi pada anak-anak (Rumah diabetes Indonesia, 2011). Sedangkan Adiningsih (2011) menjelaskan DM 2 yaitu adalah suatu penyakit gangguan metabolik menahun yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas atau fungsi insulin (resistensi insulin). DM 2 ditandai oleh defisiensi insulin relatif. Sel – sel beta pankreas sekitar 60 – 80 % fungsinya membuat insulin. Ciri khasnya dari sel ini adalah terdapat kristaloid rhomboid yang merupakan penghasil insulin. Sel ini bekerja terhadap membran sel untuk memudahkan transpor glukosa ke dalam sel sehingga kadar gula darah menurun (Syaifuddin, 2009).

DM 2 adalah kelompok DM akibat kurangnya sensitifitas jaringan sasaran (otot, jaringan adiposa dan hepar) merespon terhadap insulin. Penurunan sensitifitas respon jaringan otot, jaringan adiposa dan hepar terhadap insulin ini, selanjutnya dikenal dengan resistensi insulin dengan atau tanpa hiperinsulinemia. Faktor yang diduga menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia ini adalah adanya kombinasi antara kelainan genetik, obesitas, inaktifitas, faktor lingkungan dan faktor makanan (Tjekyan, 2007).

DM 2 ini biasanya bertahap dan faktor risikonya meliputi riwayat diabetes pada keluarga, usia, aktifitas fisik, status gizi dan berat badan berlebihan (Syah, 2010). Pengendalian diabetes tipe ini tidak membutuhkan insulin, tetapi cukup dengan pengobatan yang memungkinkan insulin bereaksi dengan reseptor pada

membran sel. Beberapa obat terbaru yang telah ditemukan dapat menstimulasi reaksi yang sama seperti insulin (Scanlon dan Sanders, 2006).

Pada penderita DM 2 sel – sel jaringan tubuh dan otot tidak peka atau sudah resisten terhadap insulin. Dalam hal ini, insulin ditolak sebagai kunci untuk membuka pintu bagi masuknya glukosa yang akhirnya tertimbun dalam peredaran darah. Keadaan ini umumnya terjadi pada pasien gemuk atau obesitas (Tandra, 2008).

Tipe lain adalah diabetes gestational, dimana kondisi gula darah yang tinggi yang terjadi pada masa kehamilan. Umumnya akan kembali normal setelah masa kehamilan (Rumah diabetes Indonesia, 2011). Diabetes ini disebut juga tipe khusus yaitu wanita hamil yang belum pernah menderita diabetes sebelumnya, tetapi memiliki gula darah tinggi (glukosa) meningkat selama kehamilan. Hal ini disebabkan hormon dari plasenta yang membantu bayi berkembang, namun hormon ini juga menghalangi aksi insulin ibu dalam tubuhnya. Masalah ini disebut resistensi insulin. Resistensi insulin membuat sulit bagi tubuh ibu untuk menggunakan insulin, sehingga glukosa menumpuk dalam darah dalam jumlah tinggi, disebut juga Hiperglikemia (ADA, 2012).

Insulin sendiri merupakan protein kecil yang terdiri atas dua rantai asam amino yang satu sama lainnya dihubungkan oleh ikatan sulfida, sebelum dapat berfungsi ia harus berikatan dengan protein resptor yang besar dalam membran sel. Sekresi insulin dikendalikan oleh kadar gula darah. Kadar gula darah yang berlebihan akan merangsang sekresi insulin dan bila kadar glukosa normal atau rendah maka

sekresi insulin akan berkurang. Glukosa masuk ke dalam darah tanpa dipengaruhi oleh adanya insulin dan langsung dapat merangsang sekresi insulin (Syarifuddin, 2009).

D. Karakteristik Etnis Minangkabau

Kebiasaan masyarakat memakan makanan yang berlemak di Sumatera Barat dapat memicu terjadinya kegemukan. Beras (nasi), ikan, daging sapi, ayam merupakan bahan makanan dasar. Asupan karbohidrat tinggi secara statistik berhubungan dengan terjadinya kegemukan. Sedangkan kelapa (santan kental) dan cabe merupakan bumbu dasar (Supeni dan Asmayuni, 2007).

Kegemukan yang berasal dari kelebihan asupan energi dari sumber karbohidrat menyebabkan terjadi akumulasi lemak berlebihan di jaringan adiposa abdominal. Kegemukan akan menghambat kerja insulin. Insulin merupakan regulator penting pada metabolisme karbohidrat, lipid dan protein, maka setiap gangguan aksi insulin akan menimbulkan konsekuensi metabolik (Jalal dkk, 2008). Kadar gula darah akan naik setelah makan, maka pankreas memproduksi hormon insulin untuk penyerapan glukosa oleh sel – sel tubuh. Tingginya kegemukan ikut berkontribusi terhadap tingginya penyakit degeneratif diabetes mellitus.

Pada kasus diabetes produksi insulin berkurang bahkan terhenti. Hal ini menyebabkan kadar glukosa darah meningkat melewati batas normal (Hardianto, 2008). Kadar glukosa darah yang meningkat dan melewati batas normal menyebabkan seseorang menderita diabetes. Batas normal glukosa darah setelah makan adalah *di bawah 140 mg/dL* dan glukosa puasa *di bawah 100 mg/dL*.

Masyarakat Minangkabau merupakan populasi yang terkenal dengan karakteristik makanannya yang tinggi lemak dan karbohidrat namun rendah serat. Mengonsumsi makanan seperti ini dalam waktu yang lama tanpa diimbangi olahraga akan berdampak pada kesehatan, yang diawali dengan kelebihan berat badan (obesitas) yang nantinya akan berujung diabetes mellitus. Salah satu penyakit yang cukup banyak pada populasi Minangkabau adalah diabetes mellitus tipe 2.

BAB V PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Secara statistik tidak terdapat perbedaan frekuensi polimorfisme del/ins -19 gen CAPN10 antara pasien DM 2 dan non-diabetes pada etnis Minangkabau. Hanya ditemukan satu alel pada penelitian ini yaitu alel 2 (3R). Delesi/insersi -19 Gen Calpain 10 (CAPN10) tidak berkontribusi terhadap kejadian DM 2 pada etnis Minangkabau.
2. Secara statistik tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan parameter klinik pada pasien DM 2.

B. Saran

Perlunya penelitian lebih lanjut dengan cakupan penelitian yang lebih besar mengenai keterkaitan gen - gen penyebab DM 2 pada penduduk Indonesia guna memberikan informasi yang dapat dimanfaatkan untuk usaha mengurangi prevalensi DM 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiningsih, R. U. 2011. Faktor – faktor yang berhubungan dengan kejadian diabetes mellitus tipe 2 pada orang dewasa di Kota Padang Panjang tahun 2011. Padang : Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (*Skripsi*).
- American Diabetes Association . 2012. *Facts About Type 1*. ([http://www. diabetes. org](http://www.diabetes.org)) di unduh tanggal 30 September 2012.
- American Diabetes Association . 2012. *What is Gestational Diabetes?*. ([http:// www. diabetes.org](http://www.diabetes.org)) di unduh tanggal 30 September 2012.
- Damjanov, Ivan. 1998. *Histopatologi Buku Teks Dan Atlas Berwarna*. Jakarta : Widya Medika.
- Dasgupta, S., Sirisha, P.V. S., Neelaveni, K., Anuradha, K., Reddy, B.M. 2012. Association of capn10 snps and haplotypes with polycystic ovary syndrome among South Indian women. *Plos one.* , Vol 7, pp. 1-8
- Das, S. K. 2006. Genetic epidemiology of adult onset type 2 diabetes in Asian Indian population: Past, Present and Future. *Int J Hum Genet.*, Vol 6, pp. 1-13
- Elbein, S.C., Chu, W., Ren, Q., Hemphill, C., Schay, J., Cox, N. J., Hanis, C.L., Hasstedt, S. J. 2002. Role of calpain-10 gene variants in familial type 2 diabetes in Caucasians. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism U.S.A.*, Vol 87, pp. 650–654
- Ezzidi, I., Turki, A., Messaoudi, S., Chaieb, M., Kacem, M., Khateeb, Ghada, M.A., Mahjoub, T., Almawi, W.Y., Mtiraoui , N. 2010. Common polymorphisms of calpain-10 and the risk of type 2 diabetes in a Tunisian Arab population: A Case-Control Study. *BMC Medical Genetics.*, Vol 11, pp. 1-8
- Hardianto. 2008. Waspada kolesterol. *Teroka Riau.*, Vol 9, pp. 100-107
- Horikawa, Y., Horikawa, Y., Oda, N., Cox, N.J., Li, X., Melander, M.O., Hara, M., Hinokio, Y., Lindner, T.H., Mashima, H., Schwarz, P.E.H., Plata, L.D. B., Horikawa, Y., Oda, Y., Yoshiuchi, I., Colilla, S., Polonsky, K.S., Wei, S., Concannon, P., Iwasaki, N., Schulze, J., Baier, L.J., Bogardus, C., Groop, L., Boerwinkle, E., Hanis, C.L., Bell, G.I. 2000. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature America Inc.*, Vol 26, pp. 163 – 175

- Huang Y., and Wang K.K., (2001). The calpain family and human disease. *Trends in Molecular Medicine*, Vol 7, pp. 355-362
- Jalal, F., Liputo, N.I., Susanti, N., Oenzil, F. 2008. Lingkar pinggang, kadar glukosa darah, trigliserida dan tekanan darah pada etnis minang di Kabupaten Padang Pariaman, Sumatera Barat. *Media Medika Indonesiana.*, Vol 43, pp.129–137
- Josten, S., Mutmainnah., Hardjoeno. 2006. Profil lipid penderita diabetes mellitus tipe 2. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory.*, Vol. 13, pp. 20-22
- Kelly, Jacqueline Christine. 2008. Calpain: Transitioning from the Use of the Protease Core to the Full-Length Enzyme for the Development of Specific Substrates and Inhibitors. Ontario, Canada : Queen's University Kingston (Thesis).
- Lin, C.C., Li, C.I., Liu, C.S., Lin, W.Y., Fuh, M.M.T., Yang, S.Y., Lee, C.C., Li, T.C. 2012. Impact of lifestyle-related factors on all-cause and cause-specific mortality in patients with type 2 diabetes the taichung diabetes study. *Diabetes Care.*, Vol 35, pp. 105 – 112
- Lynn, S., Evans, J.C., White, C., Frayling, T. M., Hattersley, A.T., Turnbull, D. M., Horikawa, Y., Cox, N. J., Bell, G. I., Walker, M. 2002. Variation in the calpain-10 gene affects blood glucose levels in the British population. *Diabetes.*, Vol 51, pp. 247 - 250
- Lyssenko, V., Almgren, P., Anevski, D., Melander, M. O., Gren, M.S., Saloranta, C. 2005. Genetic prediction of future type 2 diabetes. *Plos Medicine.*, Vol 2, pp. 1299 – 1308
- Malecki, M.T., Moczulski, D.K., Klupa, T., Wanic, K., Cyganek, K., Frey, J., Sieradzki J. 2002. Homozygous combination of calpain 10 gene haplotypes is associated with type 2 diabetes mellitus in A Polish population. *European Journal of Endocrinology.*, Vol 146, pp. 695–699
- Nathan, D.M. 2002. Clinical practice. initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, Vol 9, pp. 347 - 1342
- PERKENI. 2011. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia 2011*. <http://Konsensus-DM-Tipe-2-Indonesia-2011.htm> diunduh tanggal 20 Februari 2012.

- Permutt, M.A., Mizrachi, E.B., Inoue, H. 2000. Calpain 10: the first positional cloning of a gene for type 2 diabetes?. *The Journal of Clinical Investigation.*, Vol 106, pp. 819 - 821
- Plata, L.D. B., Salinas, C. A. A., Tusi , M.T., Luna, C.S.R., Jim, E., Torres, M. R., Aur, M.O., Ram, E., P. Luisa V., Silva, A. R., Francisco, G., Hanis, C. L., Tsuchiya, T., Yoshiuchi, I., Cox, N.J., Bella, G.I. 2004. Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in A Mexican population. *Molecular Genetics and Metabolism.*, Vol 81, pp 122–126
- Promega corporation. *Promega life science 2008 – 2009*. Madison : manual promega, 2008.
- Reta. 2008. *Diet Untuk Menghindari Peningkatan Risiko Diabetes Tipe 2*. (<http://www.perawatonline.com>) diunduh tanggal 12 maret 2012.
- Ridderstrale, M. and Nilsson, E. 2008. Type 2 diabetes candidate gene capn10: first, but not last. *Current Hypertension Reports.*, Vol 10, pp. 19-24
- Rumah Diabetes Indonesia. 2011. *Jenis DM*. (<http://rumahdiabetes.com/dm/>) di unduh tanggal 1 Oktober 2012.
- Saez, M.E., Sanchez, J.L.G., Lorca, R.R., Larrad, M.T. M., Zabena, C., Gonzalez , A., Moron, F.J., Ruiz, A., Rios, M. S. 2008. The capn10 gene is associated with insulin resistance phenotypes in the Spanish population. *Plos One.*, Vol 8
- Scanlon, V.C dan Sanders, T. 2006. *Buku Ajar Anatomi Dan Fisiologi Edisi 3*. Jakarta : EGC.
- Smith, K. 2002. Genetic polymorphism and snps genotyping, haplotype assembly problem, haplotype map, functional genomics and proteomics.
- Setyobekti, P. 2006. Indonesia Urutan ke-4 Penderita Kencing Manis (diabetes melitus). *IndonesiaIndonesia.com* (online) di unduh tanggal 8 Oktober 2012.
- Sujaya, I.N. Pola konsumsi makanan tradisional Bali sebagai faktor risiko diabetes mellitus tipe 2 di Tabanan. *Jurnal Skala Husada*, Vol 6, pp 75 - 81
- Sulastri, D., Rahayuningsih, S., Purwastyastuti. 2005. Pola asupan lemak, serat, dan antioksidan, serta hubungannya dengan profil lipid pada laki-laki etnik Minangkabau. *Majalah Kedokteran Indonesia.*, Vol 55, pp 61–66
- Sulistijani, D.A. 2002. *Sehat Dengan Menu Berserat*. Jakarta : Trubus Agriwidya.

- Sun,H.X., Zhang, K.X., Du,W.N., Shi, J.X., Jiang, Z.W., Sun, H., Zuo, J., Huang, W., Chen, Z., Shen, Y., Yao, Z.J., Qiang, B.Q., Fang, F.D. 2002. Single nucleotide polymorphisms in capn10 gene of chinese people and its correlation with type 2 diabetes mellitus in Han people of Northern China. *Biomed Environ Sci.*, Vol 15, pp. 75-82
- Supeni, K., Asmayuni. 2007. Kegemukan (*overweight*) pada perempuan umur 25-50 tahun(di kota padang panjang tahun 2007). *Jurnal kesehatan masyarakat*.
- Suzuki K., Hata S., Kawabata Y., and Sorimachi H. et al., (2004). Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes.*, Vol 53, pp. 12–18
- Syaifuddin. 2009. *Anatomi Tubuh Manusia Untuk Mahasiswa Keperawatan Edisi Kedua*. Jakarta : Salemba Medika.
- Syah, M. 2010. Faktor – Faktor yang Berhubungan dengan Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2 di Desa Sekip Kecamatan Lubuk Pakam Kabupaten Deli Serdang Tahun 2010. (*Skripsi*).
- Tandra, H. 2008. *Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui tentang Diabetes*. Jakarta : Gramedia.
- Tjekyan, R.M. Suryadi. 2007. Risiko penyakit diabetes mellitus tipe 2 di kalangan peminum kopi di Kotamadya Palembang tahun 2006-2007. Department Of Public Health And Community Medicine, Medical Faculty, Sriwijaya University, Palembang 30126, Indonesia. *Makara Kesehatan*, Vol 11, pp. 54-60
- Yusuf, M. 2007. *Metodologi Penelitian: Dasar-dasar Penyelidikan Ilmiah*. Padang: UNP Press Padang.
- Zaharna, M.M. El. 2007. Calpain 10 Gene Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Gaza Strip. Gaza : The Islamic University – Gaza Deanery of Higher Education Faculty of Science Master of Biological Sciences Medical Technology.(*Thesis*).