

TESIS
ANALISIS HUBUNGAN HBA1C DENGAN KADAR
GALECTIN-3 SERUM PADA SUBJEK DIABETES
MELITUS TIPE 2

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HBA1C
AND SERUM GALECTIN-3 LEVELS IN SUBYEK WITH
TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ZAIFAH FIRAYANTI
P062212006



KONSENTRASI KIMIA KLINIK
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

**ANALISIS HUBUNGAN HBA1C DENGAN KADAR GALECTIN-3
SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

Zaifah Firayanti

P062212006

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS HUBUNGAN HBA1C DENGAN KADAR GALECTIN-3 SERUM PADA
SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

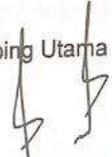
Disusun dan diajukan oleh

ZAIFAH FIRAYANTI
Nomor Pokok P062212006

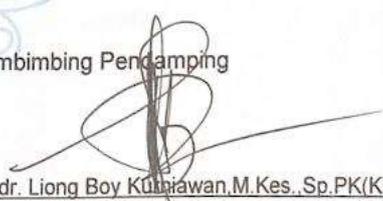
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah
Pascasarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 05 Juni 2023
dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

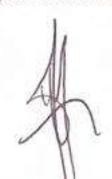
Pembimbing Utama


Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK(K)
NIP. 19790905 200604 2 001

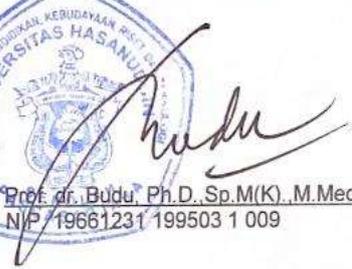
Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Liang Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K)
NIP. 19840714 201012 1 008

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik


Dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Zaifah Firayanti

NIM : P062212006

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Kimia Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 05 Juni 2023

Yang Menyatakan,



Zaifah Firayanti

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas berkat rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**ANALISIS HUBUNGAN HBA1C DENGAN KADAR GALECTIN-3 SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**” sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik .

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Yth. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar dan **Yth. Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D** selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
2. **Dr. dr Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK(K)** selaku ketua komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini

3. **Dr.dr.Liong Boy Kurniawan,M.Kes,Sp.PK(K)** selaku anggota komisi penasihat yang bijaksana senantiasa memberikan arahan,bimbingan, dan memotivasi serta memberi semangat penulis dalam menyelesaikan tesis ini
4. **Tim Penguji : Dr. dr Andi Alfian Zainuddin, MKM, Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD-KEMD, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)** selaku penguji yang telah memberi kesediaan waktu, masukan, serta arahan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.
5. Direktur dan Staf-staf Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, atas kerjasamanya serta bantuan fasilitas semasa melaksanakan penelitian penulis
6. Kepala Instalasi Laboratorium Penelitian (HUM-RC) dan Laboratorium Patologi Klinik RSPTN Universitas Hasanuddin beserta stafnya yang telah memberikan izin serta bantuannya semasa pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
7. Seluruh responden (pihak) yang telah bekerjasama dan memberikan dukungan materi maupun moral yang tidak dapat penulis tulis satu persatu.
8. Teman-teman seperjuangan Prodi Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku kak Andi Heriadi, Irmawati, Alya rahmaditya, yang telah memberikan bantuan

moral, motivasi, dan semangat. Terima kasih atas segala kebaikannya, semoga kelak kita bertemu kembali dengan kabar kesuksesan masing-masing

9. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda H. Fajariansyah, Ibunda Hj. Andi Cahaya Sokku atas doa restu, kesabaran, pengorbanan, kasih sayang, serta memberikan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih juga kepada saudara saya tercinta Muh Fachriansyah, yang telah memberikan semangat, serta semua keluarga besar yang telah memberikan dukungan serta doa yang tulus sehingga tahap demi tahap proses pendidikan dapat diselesaikan penulis

Terima kasih penulis juga sampaikan kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan moril maupun materil secara tidak langsung maupun langsung yang penulis tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, perkenankan penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan baik yang disengaja maupun tidak disengaja selama proses menjalani pendidikan hingga terselesaikannya tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat

memberikan manfaat serta pengetahuan di bidang ilmu biomedik di masa yang akan datang.

Wassalamualaikum warohmatullahi wabarokatu

Makassar, 05 Juni 2023

Zaifah Firayanti

ABSTRAK

ZAIFAH FIRAYANTI. *Analisis Hubungan HbA1c dengan Kadar Galectin-3 Serum pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2* (dibimbing oleh **Yuyun Widaningsih** dan **Liong Boy Kurniawan**)

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Diagnosis DMT2 dapat ditegakkan dengan pemeriksaan hemoglobin terglikasi, yaitu hemoglobin A1c (HbA1c), merupakan komponen minor hemoglobin yang berkaitan dengan glukosa. *Galectin-3* adalah protein yang dikodekan oleh gen LGALS3, anggota dari family pengikat beta-galaktosida, dikenal sebagai karbohidrat-binding protein-35 (CBP-35). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek DMT2. Metode yang digunakan adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel yang diperoleh sebanyak 60 orang yang terdiri dari 28 jenis kelamin laki-laki dan 32 perempuan. Pemeriksaan HbA1c menggunakan metode *Boronate Affinity Assay* dan pemeriksaan kadar *Galectin-3* serum diperiksa menggunakan metode *sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) Berdasarkan analisis statistik hasil penelitian ditemukan perbedaan yang bermakna antara kadar *Galectin-3* serum pada subjek DMT2 terkendali dan tidak terkendali ($p=0,012$). Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kadar *Galectin-3* serum pada subjek DMT2 terkendali dan tidak terkendali dengan jenis kelamin laki-laki ($p=0,168$), tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kadar *Galectin-3* serum pada subjek DMT2 terkendali dan tidak terkendali dengan jenis kelamin perempuan ($p=0,068$), tidak ditemukan korelasi antara HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek laki laki ($r=0,014$ $p=0,945$) dan perempuan ($r=0,097$ $p=0,597$), tidak ditemukan korelasi antara HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek DMT2 terkendali ($r=-0,086$ $p=0,801$) dan tidak terkendali ($r=-0,072$ $p=0,625$), dan tidak ditemukan korelasi antara HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek DMT2 ($r=0,176$ $p=0,179$). Disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek DMT2.

Kata Kunci : *Diabetes Melitus Tipe 2, HbA1c, Galectin-3 serum*

	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	
ix	

ABSTRACT

ZAIFAH FIRAYANTI. *Analysis of The Relationship Between HbA1c and Serum Galectin-3 Levels in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus* (Supervised by **Yuyun Widaningsih** and **Liong Boy Kurniawan**)

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a disease characterized by an increase in blood glucose levels. This disease can be diagnosed by examining glycated hemoglobin, the hemoglobin A1c (HbA1c), which is a minor component of hemoglobin related to glucose. Galectin-3 is a protein encoded by the LGALS3 gene, a member of the beta-galactoside binding family known as carbohydrate-binding protein-35 (CBP-35). This current research aimed to determine the relationship between HbA1c and serum galectin-3 levels in subjects with type 2 DM. Observational analysis with a cross-sectional design was utilized as the research method. The sample obtained was 60 subjects consisting of 28 males and 32 females. The HbA1c examination used the Boronate Affinity Assay method, and the levels of serum galectin-3 were analyzed using the sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The results showed that there was a significant difference between serum Galectin-3 levels in controlled and uncontrolled T2DM subjects ($p=0.012$), there was no significant difference between serum Galectin-3 levels in controlled and uncontrolled T2DM subjects with male ($p = 0.168$) and female ($p = 0.068$) gender, no correlation was found between HbA1c and serum Galectin-3 levels in male ($r=0.014$ $p=0.945$) and female ($r=0.097$ $p=0.597$) subjects, no correlation was found between HbA1c and serum Galectin-3 levels in controlled T2DM subjects ($r=-0, 086$ $p=0.801$) and uncontrolled ($r=-0.072$ $p=0.625$), no correlation was found between HbA1c and serum Galectin-3 levels in T2DM subjects ($r=0.176$ $p=0.179$). It was concluded that there was no significant relationship between HbA1c levels and serum Galectin-3 levels in T2DM subjects.

Keywords: *Type 2 Diabetes Mellitus, HbA1c, Serum Galectin-3*

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

	Hal
SAMPUL -----	i
HALAMAN JUDUL -----	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS -----	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR -----	iv
PRAKATA -----	v
ABSTRAK -----	ix
ABSTRACT -----	x
DAFTAR ISI -----	xi
DAFTAR TABEL -----	xiv
DAFTAR GAMBAR -----	xv
DAFTAR SINGKATAN -----	xvi
BAB I PENDAHULUAN -----	1
A. Latar Belakang -----	1
B. Rumusan Masalah -----	5
C. Tujuan Penelitian -----	5
1. Tujuan Umum-----	5
2. Tujuan Khusus -----	5
D. Manfaat Penelitian -----	6
1. Manfaat Praktis-----	6
2. Manfaat Teoritis -----	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA -----	7
A. Diabetes Melitus Tipe 2 -----	7
1. Definisi-----	7
2. Epidemiologi -----	8
3. Patofisiologi -----	9
4. Klasifikasi -----	14
5. Faktor Risiko -----	14

6. Diagnosis -----	17
7. Penatalaksanaan -----	19
8. Komplikasi -----	21
B. Hemoglobin A1c -----	24
1. Definisi-----	24
2. Struktur dan Pembentukan Hemoglobin A1c -----	25
3. Faktor Yang Mempengaruhi Hemoglobin A1c-----	27
4. Nilai Rujukan Hemoglobin A1c -----	28
C. <i>Galectin-3</i> Serum -----	29
1. Definisi <i>Galectin-3</i> -----	29
2. Struktur <i>Galectin-3</i> -----	29
3. Lokalisasi dan Distribusi -----	31
4. Peran <i>Galectin-3</i> pada Penyakit -----	33
D. Hubungan <i>Galectin 3</i> Serum dengan DM Tipe 2 -----	34
E. Kerangka Teori -----	38
F. Kerangka Konsep-----	39
G. Hipotesis -----	40
BAB III METODOLOGI PENELITIAN -----	41
A. Desain Penelitian -----	41
B. Lokasi dan Waktu Penelitian-----	41
1. Lokasi Penelitian -----	41
2. Waktu Penelitian -----	41
C. Populasi Dan Sampel Penelitian -----	41
1. Populasi Penelitian -----	41
2. Sampel Penelitian -----	41
D. Perkiraan Besaran Sampel -----	42
E. Kriteria Sampel -----	42
1. Kriteria Inklusi-----	43
2. Kriteria Eksklusi -----	43
F. Etik Penelitian -----	44
G. Prosedur Kerja -----	44

1. Pengambilan Darah Vena -----	44
2. Prosedur Pemeriksaan HbA1c -----	46
3. Prosedur Pemeriksaan Galectin 3 Serum -----	48
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif -----	51
I. Teknik Analisis Data -----	52
J. Alur Kerja Penelitian -----	53
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN -----	54
A. Hasil Penelitian -----	54
B. Pembahasan -----	64
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN -----	73
A. Kesimpulan -----	73
B. SARAN -----	73
DAFTAR PUSTAKA -----	75
LAMPIRAN-LAMPIRAN -----	84

DAFTAR TABEL

		Hal
Tabel 1	Kriteria Diagnosis DM -----	18
Tabel 2	Tes Laboratorium untuk Diagnosis DM dan Prediabetes -----	19
Tabel 3	Konversi HbA1c dalam Rerata Kadar glukosa plasm --	27
Tabel 4	Karakteristik Subjek Penelitian-----	53
Tabel 5	Uji Normalitas HbA1c dan Kadar <i>Galectin-3</i> Serum ----	54
Tabel 6	Perbandingan Kadar <i>Galectin-3</i> Pada Subjek DM Tipe 2 -----	54
Tabel 7	Uji Korelasi Kadar HbA1c dan Kadar <i>Galectin-3</i> -----	55
Tabel 8	Perbandingan Kadar <i>Galectin-3</i> Pada Subjek DM Tipe 2 Jenis Kelamin Perempuan-----	56
Tabel 9	Uji Korelasi Kadar HbA1c dan Kadar <i>Galectin-3</i> pada DM tipe 2 Jenis Kelamin Laki-laki -----	56
Tabel 10	Uji Korelasi Kadar HbA1c dan Kadar <i>Galectin-3</i> pada DM tipe 2 Jenis Kelamin Perempuan-----	56
Tabel 11	Uji Korelasi Kadar HbA1c dan Kadar <i>Galectin-3</i> pada DM tipe 2 Tidak Terkendali -----	56
Tabel 12	Uji Korelasi Kadar HbA1c dan Kadar <i>Galectin-3</i> pada DM tipe 2 Terkendali-----	56
Tabel 13	Uji Korelasi Kadar HbA1c dan Kadar <i>Galectin-3</i> pada DM tipe 2 -----	56

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1 <i>The Egregious Eleven</i> -----	13
Gambar 2 Pembentukan Hemoglobin Terглиkasi -----	25
Gambar 3 Struktur <i>Galectin-3</i> -----	29
Gambar 4 Peran dan Fungsi <i>Galectin-3</i> -----	31
Gambar 5 Peran <i>Galectin-3</i> pada DM Tipe 2 -----	33
Gambar 6 Kerangka Teori -----	56
Gambar 7 Kerangka konsep-----	39
Gambar 8 Alur Penelitian -----	53
Gambar 9 Grafik Scatterplot HbA1c dan <i>Galectin-3</i> Serum ---	64

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Keterangan/Arti
%	Satuan Persentase HbA1c
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGE	<i>Advanced Glycation End-product</i>
AGES	<i>Advanced Glycosilation End Products</i>
CBP-35	<i>Carbohydrate Binding Protein 35</i>
CDK	<i>Coronary Artery Disease</i>
CLS	<i>Collagen-like sequences</i>
CRD	<i>Carbohydrate Recogniion Domain</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
DCCT	<i>Diabetes control complication trial assay</i>
DM	Diabetes Melitus
DMG	Diabetes melitus gestasional
DMT2	Diabetes Melitus Tipe 2
EAE	<i>Ensefalomielitis Autoimun</i>
ECM	<i>Extracelluler Matrix</i>
FFA	<i>Free fatty acid</i>
Gal-3	<i>Galectin-3</i>
GDP	Glukosa Darah Puasa
GDPT	Glukosa Darah Puasa Terganggu
GIP	<i>Gastric Inhibitory Polypeptide</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptide-1</i>
HbA	<i>Hemoglobin A</i>
HBA1c	Hemaglobin A1c
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
KAD	<i>Ketoasidosis Diabetik</i>
MMPs	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
NGSP	<i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
NADPH	<i>Nikotinamida Adenin Dinukleotida Fosfat</i>
NTR	<i>N-terminal</i>
NTT	Nusa Tenggara Timur
PGAT	<i>Proline-Glycine-Alanine-Thyrosin rich</i>
PJK	Penyakit Jantung Koroner
RA	<i>Rheumatoid Arthritis</i>
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SDM	Sel Darah Merah
SGLT-2	<i>Sodium Glucose co-Transporter</i>
SP	<i>serine phosphorylation</i>
TGT	Toleransi Glukosa Terganggu
TTGO	Tes toleransi glukosa oral
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Study</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus menjadi salah satu masalah penyakit kronis di dunia kesehatan (Zheng *et al.*, 2018). *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan bahwa diabetes adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan komplikasi pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (WHO, 2022).

Diabetes melitus (DM) digolongkan menjadi dua bagian, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Proporsi kejadian diabetes melitus paling banyak adalah DM tipe 2 yaitu 85% - 90% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus (Decroli, 2019). Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling umum ditemukan, biasanya terjadi pada orang dewasa, yang disebabkan adanya resistensi terhadap insulin atau produksi insulin yang tidak cukup. Dalam tiga dekade terakhir prevalensi DM tipe 2 semakin meningkat di negara-negara pada semua tingkat pendapatan (WHO, 2022).

International Diabetes Federation (IDF) menjelaskan bahwa pada tahun 2019, penderita diabetes melitus di dunia mengalami peningkatan sebesar 51% dan diperkirakan jumlah penderita DM di dunia akan meningkat dari 463 juta menjadi 700 juta pada tahun 2045 (Saeedi *et al.*,

2019). Prevalensi diabetes melitus di Indonesia mengalami peningkatan dari 5,7% pada tahun 2007 menjadi 6,9% atau sekitar 9,1 jiwa penduduk pada tahun 2013 (RI, 2018).

Hemoglobin A1c (HbA1c) merupakan komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. HbA1c disebut sebagai glikosilasi atau hemoglobin glikosilasi (*glycohemoglobin*). Hemoglobin merupakan pigmen pembawa oksigen yang memberikan warna merah pada sel darah merah (SDM) serta merupakan protein dominan dalam SDM (Que *et al.*, 2015).

Hemoglobin A1c merupakan salah satu jenis hemoglobin yang terglikasi dan tersubfraksi yang dibentuk dari ikatan glukosa ke molekul HbA (hemoglobin pada usia dewasa) yang akan meningkat seiring dengan kadar glukosa darah rata-rata. Umur eritrosit normal berkisar antara 90-120 hari. Oleh karena itu, HbA1c mencerminkan rerata kadar glukosa darah selama 2 sampai 3 bulan terakhir (Donnelly & Bilous, 2014). Skrining dan penentuan kontrol status glikemik, HbA1c digunakan sebagai prediktor perkembangan komplikasi DM (Powers, 2005).

Komplikasi kronis yang disebabkan oleh penyakit diabetes melitus ini berupa komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular ini mempengaruhi pembuluh darah besar meliputi pembuluh darah koroner, pembuluh darah otak serta pembuluh darah perifer. Sedangkan, untuk komplikasi mikrovaskular mengenai pembuluh

darah kecil meliputi retinopati diabetik, neuropati, dan nefropati (Kleinaki *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya korelasi HbA1c dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Penelitian oleh *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* dan *Diabetes Control Complication Trial Assay (DCCT)* menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c dapat menurunkan risiko nefropati sebesar 25-44%, penurunan risiko retinopati sebesar 35% dan penurunan risiko neuropati sebesar 30% (Powers, 2005).

Pemeriksaan HbA1c dan glukosa darah digunakan sebagai pertimbangan untuk mengobati pasien diabetes melitus. (Owora, 2018; Punthakee *et al.*, 2018). Penderita diabetes melitus perlu mendapatkan penanganan yang serius dan diharapkan melakukan pemeriksaan dan pengobatan secara rutin untuk memantau status metaboliknya. Sebagai pedoman pemantauan terapi pada penyakit DM, diharapkan kadar HbA1c kurang dari 7%. (Wang *et al.*, 2020).

Galectin-3 (Gal-3) merupakan protein yang pada manusia dikodekan oleh gen LGALS3. *Galectin-3* merupakan anggota dari family pengikat beta-galaktosida yang dikenal sebagai karbohidrat-binding protein-35 (CBP-35) (Y. Li *et al.*, 2022). *Galectin-3* terlibat dalam aktivasi sel, proliferasi, migrasi, apoptosis, stres oksidatif, dan peradangan berbagai kondisi patologis seperti penyakit obesitas, kardiovaskular serta diabetes (Ma *et al.*, 2020). *Galectin-3* memiliki ukuran 26 kDa dan terdiri

dari rantai C terminal Karbohidrat dan rantai N terminal domain (Johannes *et al.*, 2018).

Galectin-3 didistribusikan secara luas di seluruh tubuh. Sehingga, biomarker ini dapat ditemukan di sejumlah jaringan seperti pada saluran pencernaan dan urogenital, darah, ginjal, jantung serta paru paru. *Galectin-3* juga diproduksi oleh sel myeloid (seperti makrofag, sel mast, monosit, sel dendritik, neutrofill, dll) serta sel epitel dan sel endotel (Suthahar *et al.*, 2018).

Peningkatan kadar Gal-3 telah diamati pada DM tipe 2. Lin *et al.*, (2021) telah melaporkan bahwa kadar Gal-3 meningkat pada pasien DM tipe 2. Studi telah melibatkan Gal-3 dalam aterogenesis dan perkembangan gagal jantung. Pada pasien dengan gagal jantung kronis stabil dan akut dekompensasi, kadar Gal-3 plasma yang tinggi dikaitkan dengan disfungsi ginjal dan meningkatkan risiko kematian (Lok *et al.*, 2010).

Galectin-3 merupakan biomarker yang terkait dengan peradangan dan fibrosis pada penyakit jantung, hati, dan ginjal. *Galectin-3* lebih tinggi pada individu dengan kelebihan berat badan dan obesitas, (Vora *et al.*, 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada penderita diabetes melitus tipe 2 . Penelitian yang terkait dengan hal ini belum banyak dilakukan di Indonesia termasuk di Makassar, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Apakah terdapat hubungan nilai HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada penderita diabetes melitus tipe 2 ?”

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan HbA1c dengan kadar *galectin-3* serum pada subjek DM tipe 2.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar HbA1c dan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2.
- b. Diketuainya perbedaan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2 terkendali dan tidak terkendali
- c. Diketuainya perbedaan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2 terkendali dan tidak terkendali dengan jenis kelamin laki-laki
- d. Diketuainya perbedaan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2 terkendali dan tidak terkendali dengan jenis kelamin perempuan

- e. Diketuainya korelasi kadar HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2 dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan
- f. Diketuainya korelasi kadar HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2 terkendali dan tidak terkendali
- g. Diketuainya korelasi kadar HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari hasil penelitian ini yaitu dapat memberikan informasi kepada tenaga medis, tenaga kesehatan, dan praktisi tentang hubungan nilai HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2 (DMT2) sebagai acuan untuk penatalaksanaan kejadian DM.

2. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis dari penelitian ini yaitu dapat digunakan sebagai sumber data ilmiah serta referensi bagi peneliti selanjutnya tentang hubungan nilai HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DIABETES MELITUS TIPE 2

1. Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan karakteristik hiperglikemia yang diakibatkan karena adanya kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, ataupun keduanya (Punthakee *et al.*, 2018). Diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi saat glukosa darah dalam tubuh tidak terkontrol akibat gangguan sensitivitas sel pankreas untuk menghasilkan hormon insulin (LeMone *et al.*, 2015).

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan adanya gangguan sekresi insulin. Diabetes melitus tipe 2 ini akan muncul ketika terjadinya peningkatan resistensi terhadap kerja hormon insulin. Penyakit DM tipe 2 ini masih menjadi masalah kesehatan dunia yang serius dikarenakan prevelensi penyakit tersebut setiap tahunnya mengalami peningkatan (Decroli, 2019).

Diabetes melitus tipe 2 dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan kejadian kardiovaskuler. Orang dewasa dengan diabetes berisiko mengalami peningkatan kejadian penyakit kardiovaskuler 2 - 4 kali lipat dibandingkan dengan mereka yang tidak diabetes (Wibisono *et al.*, 2012).

2. Epidemiologi

Kejadian diabetes melitus yang belum terdiagnosis cukup tinggi yaitu hampir 3 kali lipat dari jumlah kejadian DM yang telah terdiagnosis atau terdeteksi (Suyono, 2006).

Diabetes melitus termasuk salah satu penyakit tidak menular yang telah menjadi masalah serius kesehatan masyarakat, tidak hanya di Indonesia tetapi juga di dunia. Sampai saat ini penyakit DM masih dianggap sebagai masalah kesehatan paling menantang bagi para ahli kesehatan dunia. Jumlah penduduk dunia yang menderita diabetes makin hari makin bertambah, dan daerah penyebarannya pun semakin luas (Jayaningrum, 2016).

Penyakit diabetes melitus tipe 2 telah ada sebagai gangguan kesehatan dan ekonomi pada masyarakat sejak abad ke 21. Data statistik dari pusat pengendalian dan pencegahan penyakit menjelaskan bahwa sebanyak 29,1 juta jiwa di wilayah Amerika Serikat mengidap penyakit DM tipe 2 dan IDF memperkirakan bahwa 366 juta jiwa di seluruh dunia mengalami penyakit diabetes. Berdasarkan data yang telah ada dan terus terjadi peningkatan, maka biaya perawatan untuk pasien diabetes sangatlah besar pada perekonomian di amerika serikat serta negara lainnya (Kirwan *et al.*, 2017).

Proporsi negara yang paling banyak terkena DM adalah negara berpenghasilan rendah dan menengah. Sementara itu, untuk negara Indonesia sendiri merupakan negara dengan jumlah penderita

diabetes terbanyak kelima di dunia. Pada tahun 2021, sebanyak 19,5 juta jiwa dalam kelompok usia muda hingga lansia (20 tahun-79 tahun) mengidap penyakit DM, dan terjadi peningkatan sebesar 81,8% dibandingkan pada 2019 (Sun *et al.*, 2022).

Penyakit DM ini menjadi faktor utama penyebab angka kematian pada seluruh kelompok umur di Indonesia. Berdasarkan data Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar), prevalensi diabetes pada provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) adalah wilayah yang menempati angka kasus DM terendah sekitar 0,9%. Sementara itu, untuk prevalensi diabetes dengan kasus DM tertinggi berada pada provinsi DKI Jakarta sekitar 3,4%. Berdasarkan data pada Dinkes Sulsel (2018) menyatakan bahwa prevelensi diabetes melitus di wilayah Sulawesi Selatan menempati urutan kedua pada tahun 2017 yaitu 15,79% (Riskesdas, 2018).

3. Patofisiologi

Hiperglikemia terjadi karena resistensi jaringan terhadap kinerja insulin kemudian diikuti dengan hiperinsulinemia sebagai bentuk dari kompensasi dalam mempertahankan kadar glukosa darah normal dalam keadaan toleransi glukosa terganggu. Apabila hal tersebut terus menerus berlanjut, maka pasokan insulin semakin tidak mencukupi sekalipun sekresi insulin telah dipicu, oleh karena itu terjadi penyakit DM tipe 2 (Faramarz, 2012).

Resistensi insulin akan menghambat pemakaian glukosa pada jaringan yang sensitif terhadap kerja insulin dan akan meningkatkan output glukosa hati, kedua hal tersebut mengakibatkan keadaan hiperglikemia. Peningkatan output glukosa hati menyebabkan peningkatan kadar glukosa puasa, sedangkan penurunan penggunaan glukosa perifer menyebabkan hiperglikemia post prandial (Powers AC, 2005).

Menurut Schwartz SS, *et al* (2016) secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan sebelas hal (*The Egregious Eleven*) ditunjukkan pada Gambar 1, yaitu:

a. Kegagalan sel beta pankreas

Saat diagnosis DM tipe 2 telah ditegakkan, fungsi sel β pankreas sudah sangat menurun.

b. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel α pankreas adalah organ keenam yang berperan dalam kejadian hiperglikemia dan telah diketahui sejak tahun 1970. Sel α pankreas berfungsi untuk sintesis glukagon pada saat keadaan puasa kadarnya di dalam plasma terjadi peningkatan, hal ini menyebabkan produksi glukosa hati dalam keadaan basal secara signifikan meningkat dibandingkan pada individu normal.

c. Sel lemak

Sel lemak yang resistensi pada efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan terjadinya peningkatan proses lipolisis dan kadar

asam lemak bebas atau *free fatty acid* (FFA) di dalam plasma, peningkatan FFA merangsang proses glukoneogenesis serta mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin, gangguan karena FFA disebut dengan lipotoksisitas.

d. Otot

Pada penderita DM tipe 2 ditemukan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, karena diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, oleh karena itu terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan oksidasi glukosa, dan penurunan sintesis glikogen.

e. Hepar

Penderita DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat serta memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hati meningkat.

f. Otak

Insulin adalah penekan nafsu makan yang kuat. Pada penderita obesitas baik dengan DM atau tanpa DM, ditemukan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada keadaan ini justru asupan makanan meningkat karena adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

g. Kolon/mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota di dalam kolon berkontribusi dalam kejadian hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, 2, dan obesitas sehingga beberapa individu yang mengalami berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM.

h. Usus halus

Glukosa yang dikonsumsi memicu respon insulin jauh lebih besar dibandingkan diberi secara intravena. Efek inkretin diperankan oleh dua hormon yaitu *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Penderita DM tipe 2 ditemukan defisiensi GLP-1 dan resistensi terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4 sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit.

i. Ginjal

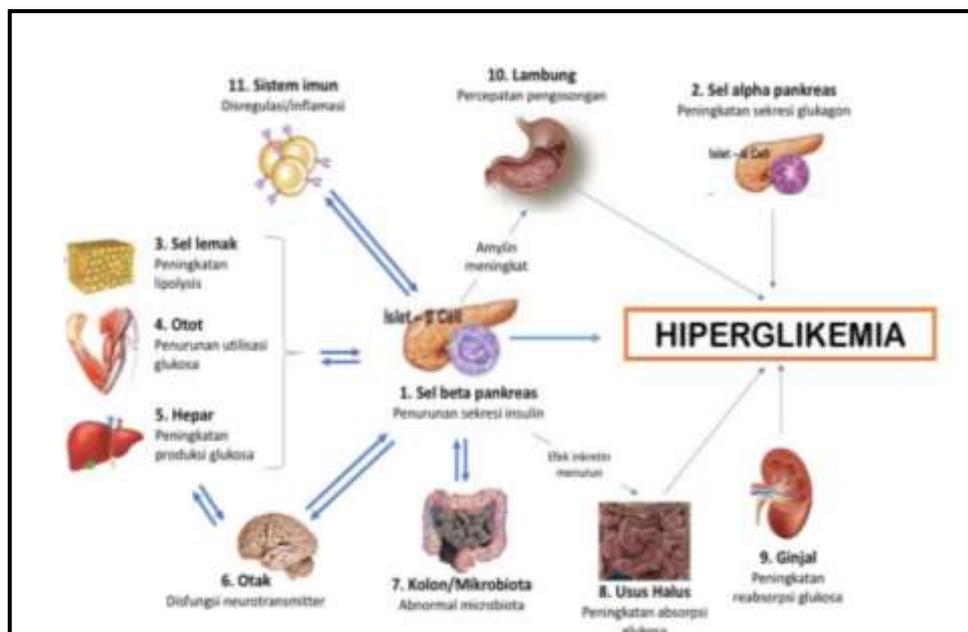
Ginjal adalah organ yang diketahui berkorelasi dalam patogenesis DM tipe 2. Sekitar 90% dari glukosa yang terfiltrasi akan diserap kembali melalui peran enzim *sodium glucose co-transporter 2* (SGLT-2) pada bagian *convulved* tubulus proksimal, dan terdapat 10% akan diabsorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, oleh karena itu tidak ada glukosa dalam urin. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah.

j. Lambung

Penurunan produksi amilin pada penderita DM adalah konsekuensi dari kerusakan sel β pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berkontribusi dengan peningkatan kadar glukosa post prandial.

k. Sistem imun

Ditemukan bahwa sitokin menginduksi respon fase akut yang berhubungan erat dengan patogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti aterosklerosis dan dislipidemia. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma karena peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin (PERKENI, 2021).



Gambar 1. *The Egregious Eleven* (Schwartz et al., 2016)

4. Klasifikasi

Berdasarkan *American Diabetes Association* (2019) dan (Harreiter & Roden, 2019), diabetes melitus dikelompokkan menjadi 4 bagian, yaitu:

1. Diabetes melitus Tipe 1, diakibatkan karena terjadinya gangguan sekresi insulin oleh penghancuran sel beta pankreas yang dimediasi secara imunologis
2. Diabetes melitus tipe 2, diakibatkan karena terjadinya penurunan kerja insulin (resistensi insulin) dengan hilangnya fungsi sel beta secara progresif.
3. Diabetes Melitus Gestasional (DMG) diabetes yang diukur pada kehamilan trimester 2 atau 3 tanpa riwayat DM sebelumnya
4. Diabetes tipe khusus, disebabkan beberapa faktor lain, seperti sindrom diabetes monogenik (*monogenic diabetes syndromes*) (misalnya: diabetes neonatal dan MODY, akibat penggunaan bahan kimia atau obat-obatan (pada pengobatan *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, setelah adanya transplantasi organ, penggunaan glukokortikoid) (ADA, 2019).

5. Faktor Risiko

Penderita diabetes melitus tipe 2 semakin meningkat, dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Faktor risiko tersebut secara umum dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu:

- a. Faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi:

1. Riwayat Keluarga. Seseorang yang memiliki riwayat penyakit diabetes lebih rentan untuk terkena penyakit tersebut daripada mereka yang tidak memiliki riwayat diabetes. Hasil studi di Amerika yang dilaporkan oleh Richardson menjelaskan bahwa riwayat keluarga merupakan salah satu faktor risiko yang berhubungan erat kaitannya dengan diabetes mellitus. Gen penyebab DM akan dibawa oleh anak jika orang tuanya menderita DM (Richardson et al., 2019).
 2. Umur, meningkatkan risiko mengalami diabetes. Usia di atas 30 tahun juga dapat menjadi faktor terjadinya DM tipe 2, hal tersebut karena terjadinya penurunan fungsi dan fisiologis tubuh. Perubahan diawali dari tingkat sel, lalu berlanjut pada tingkat jaringan, hingga akhirnya berlanjut pada tingkat organ yang dapat mempengaruhi homeostasis (Damayanti, 2015).
- b. Faktor risiko yang dapat diubah meliputi:
1. Obesitas, kelebihan berat badan atau obesitas dapat meningkatkan terjadinya risiko diabetes. Faktor yang mendorong insiden terjadinya DM tipe 2 adalah obesitas atau *overweight* (S. Li et al., 2015). Hasil studi lain melaporkan bahwa sebanyak 88,30% populasi pasien yang didiagnosis DM tipe 2 secara signifikan kelebihan berat badan. Kalori yang masuk ke tubuh lebih tinggi dibandingkan aktivitas fisik yang dilakukan untuk membakarnya sehingga lemak menumpuk dan

meningkatkan risiko DM tipe 2. Kriteria obesitas yakni IMT ≥ 25 kg/m² atau ukuran lingkar pinggang ≥ 80 cm bagi wanita serta ≥ 90 cm bagi pria (Aravinda, 2019).

2. Kurang aktivitas fisik, terjadinya peningkatan risiko DM tipe 2 diakibatkan karena kurangnya aktivitas fisik yang dilakukan seseorang. Cara terbaik untuk mencegah DMT2 adalah dengan mengontrol berat badan dan melakukan aktivitas fisik minimal 30 menit setiap hari (Utomo *et al.*, 2020). Hasil penelitian yang lain dilaporkan bahwa pasien yang melakukan aktivitas fisik memiliki prevelensi lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak melakukan aktifitas fisik dan lebih lama menghabiskan waktu untuk bersantai dan duduk cenderung lebih berisiko untuk terkena penyakit DMT2 (Leiva *et al.*, 2018).
3. Hipertensi, riwayat hipertensi sangat erat kaitannya dengan kasus DM tipe 2. Risikonya 2,629 kali lipat lebih tinggi dari pasien non hipertensi (Aynalem & Zeleke, 2018).
4. Dislipidemia, keadaan kadar lemak dalam darah mengalami peningkatan. Hal tersebut berisiko menyebabkan terjadi penyakit DM tipe 2 (Utomo *et al.*, 2020).
5. Pola makan, hasil penelitian lain menunjukkan bahwa remaja saat ini masih mengkonsumsi makanan yang kurang baik seperti *junk food*, konsumsi gorengan, dan minuman manis atau cemilan. Jadi tingginya responden yang mengkonsumsi

makanan dan minuman manis secara berlebihan dapat berpengaruh terhadap peningkatan risiko terkena DMT2 (Yunanto, 2018).

6. Merokok, menurut Permenkes. no 28 tahun 2013 dikatakan bahwa rokok adalah salah satu produk tembakau yang dimaksudkan untuk dibakar, dihisap dan atau dihirup termasuk rokok kretek, rokok putih, cerutu atau bentuk lainnya yang dihasilkan dari tanaman *nicotiana tabacum*, *nicotiana rustica*, dan spesies lainnya atau sintetisnya yang asapnya mengandung nikotin dan tar, dengan atau tanpa bahan tambahan.

Selain zat- zat kimia beracun dan berbahaya yang telah disebutkan diatas masih banyak lagi zat- zat kimia lainnya yang terkandung dalam asap rokok, sehingga sangat sulit untuk mengetahui komponen mana yang paling banyak meningkatkan risiko masalah kesehatan. Dampak negatif dari perilaku merokok bukan saja dapat mengakibatkan masalah kesehatan seperti risiko menderita berbagai macam penyakit namun juga berdampak secara sosial ekonomi bagi masyarakat (Kementerian Kesehatan RI, 2011

Penyakit kecanduan merokok ini pada hakekatnya telah menjadi tantangan para praktisi di bidang kesehatan utamanya para promotor kesehatan masyarakat. Promosi kesehatan pada

dasarnya merupakan bidang pelayanan kesehatan yang mendorong individu dan masyarakat untuk dapat mengontrol perilaku dan meningkatkan kesadarannya akan pentingnya menjaga dan meningkatkan status kesehatannya (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang merokok memiliki risiko 45% lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang bukan perokok. Hal tersebut diakibatkan karena adanya paparan asap rokok yang tinggi sehingga perokok lebih cenderung memiliki akumulasi lemak sentral daripada non perokok dan merokok dapat menginduksi resistensi insulin (Zheng *et al.*, 2018).

6. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang direkomendasikan yaitu pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan sampel plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat menggunakan glukometer. Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan adanya glukosuria. Kecurigaan adanya DM perlu dilihat dari beberapa keluhan seperti dibawah antara lain:

- a. Keluhan klasik seperti polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.

- b. Keluhan lain : badan lemas, kesemutan, gatal, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pada wanita terjadi pruritus vulva.

Kriteria tersebut ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM (PERKENI, 2021)

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan pembekuan glukosa 75 gram.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT)

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM dimasukkan dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT)

- a. GDPT: hasil pemeriksaan GDP antara 100 – 125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam < 140 mg/dL.
- b. TGT: hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140 – 199 mg/dL dan GDP < 100 mg/dL.
- c. Bersamaan ditemukan GDPT dan TGT.

d. Diagnosis prediabetes juga dapat ditegakkan atas dasar hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4%. Klasifikasi tersebut ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Tes Laboratorium untuk Diagnosis DM dan Prediabetes (PERKENI, 2021)

	HbA1c (%)	Glukosa darah Puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	≤ 5,7	70 – 99	70 – 139

7. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan glikemia pada pasien diabetes bertujuan mencegah hiperglikemik sementara, di sisi yang berbeda perlu menghindari terjadinya episode hipoglikemik berat. Keadaan kronik diabetes suatu risiko terjadinya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular (makro/mikroangiopati) dan sejalan dengan kadar dan lamanya hiperglikemik (Faramarz, 2012).

Pada tahap awal pengelolaan pasien DMT2, terdapat dua jenis terapi yang dapat diterapkan, yaitu terapi farmakologis dan terapi non-farmakologis. Terapi non-farmakologis mencakup tindakan-tindakan

seperti melakukan pemeriksaan glukosa darah secara mandiri, meningkatkan pengetahuan pasien mengenai tatalaksana diabetes, dan melakukan latihan jasmani secara teratur untuk menjaga kebugaran, menurunkan berat badan, serta meningkatkan sensitivitas insulin. Hal ini diharapkan dapat membantu meningkatkan kendali glukosa darah pada pasien DMT2. Adapun jenis latihan jasmani yang dapat dilakukan antara lain berjalan kaki, bersepeda, dan berenang (Decroli *et al.*, 2019).

Pengendalian glikemia pada pasien DMT2 dapat dilakukan melalui terapi farmakologis, di mana metformin merupakan pilihan terapi farmakologis lini pertama. Secara umum, metformin digunakan untuk mengobati pasien diabetes, penurunan berat badan, glukosa darah puasa serta HbA1c (Stumvoll *et al.*, 1995). Metformin berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan hati, otot rangka, endotelium, jaringan adiposa, dan ovarium. Namun, penggunaan metformin dapat menimbulkan beberapa efek samping, mulai dari yang ringan hingga serius, yang dapat menurunkan kepatuhan pasien terhadap terapi. Oleh karena itu, metformin dianggap sebagai terapi oral anti diabetes dengan tingkat kepatuhan yang paling rendah (Artasensi *et al.*, 2020).

Intervensi farmakologis lain yaitu obat lipid, seperti statin, merupakan obat yang sering digunakan dalam pengobatan pasien dengan DM untuk mengendalikan kadar kolesterol LDL dalam darah

dan mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular. Statin bekerja dengan menghambat enzim yang terlibat dalam produksi kolesterol di hati, sehingga menurunkan kadar kolesterol LDL dalam darah (Gullestad *et al.*, 2012). Namun, efek samping dari penggunaan obat juga berbeda-beda. Oleh karena itu, penggunaannya harus disesuaikan dengan tujuan penatalaksanaannya (Decroli., 2019).

8. Komplikasi

Secara garis besar komplikasi diabetes melitus dibagi 2 yaitu : 1) komplikasi metabolik; 2) komplikasi vaskular jangka panjang. Komplikasi metabolik yang paling sering DM tipe 1 yaitu ketoasidosis diabetik (KAD), yang ditandai dengan adanya hiperglikemi (glukosa darah >300 mg/dl), asidosis metabolik akibat penimbunan benda keton dan diuresis osmotik. Sedangkan, komplikasi vaskular jangka panjang melibatkan pembuluh-pembuluh darah kecil (mikroangiopati) di antaranya retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik dan komplikasi pembuluh darah sedang maupun besar (makroangiopati) antara lain aterosklerosis, ganggren pada ekstremitas dan stroke akibat DM. Komplikasi pada diabetes melitus seperti retinopati, nefropati, neuropati disebabkan oleh adanya gangguan pada fungsi mikrovaskular, perubahan dan fungsi pada mikrosirkulasi. Terdapat ketidakseimbangan antara substansi endotel yang memicu vasospasme, vasokonstriksi, meningkatnya trombosis,

dan proliferasi vaskuler abnormal pada pasien DM sehingga terjadi disfungsi endotel (Usha *et al.*, 2011).

Menurut Fowler, secara umum efek kerusakan akibat peningkatan glukosa darah secara kronis dibagi dalam dua kelompok yaitu komplikasi makrovaskuler (penyakit jantung koroner/penyakit kardiovaskuler dan penyakit pembuluh darah perifer) dan komplikasi mikrovaskuler (retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati diabetik) (Kusdiyah *et al.*, 2020).

Menurut laporan *United Kingdom Prospective Study* (UKPDS), komplikasi kronis paling utama adalah penyakit kardiovaskuler, penyakit pembuluh darah perifer, retinopati, serta nefropati diabetik (Hikmat, 2017).

Hiperglikemia yang berkepanjangan merupakan pemicu komplikasi mikrovaskuler. Sel tidak dapat menggunakan kelebihan glukosa, yang menyebabkan terjadinya aktivasi jalur poliol, dan pembentukan sorbitol. Faktanya, metabolisme glukosa dimulai setelah aktivasi enzim heksokinase. Namun, enzim jenuh selama kondisi hiperglikemik. Dengan demikian, kelebihan glukosa mengaktifkan Nikotinamida Adenin Dinukleotida Fosfat (NADPH)-*Dependent Aldose Reductase* yang mengubah glukosa menjadi sorbitol. Secara umum, sorbitol tidak bebas untuk menembus membran sel. Sorbitol mengikat protein matriks untuk membentuk senyawa heksosamin yang disebut produk akhir glikasi lanjutan (AGEs), yang meningkatkan ekspresi

reseptornya. Kompleks reseptor ligan memulai pensinyalan untuk mengaktifasi jalur yang dimediasi protein kinase C (PKC) dan mendorong produksi berlebih spesies oksigen reaktif (ROS) di mitokondria. Sintesis sorbitol kemudian menurunkan jumlah NADPH yang merupakan komponen penting untuk regenerasi mengaktifkan glutathione, antioksidan seluler yang kuat. Efek sinergisnya adalah timbulnya stres oksidatif yang berkaitan dengan penyakit vaskuler (Samanta, 2020).

Studi klinis mendemonstrasikan bahwa glukosa darah yang tinggi adalah penyebab utama terjadinya inisiasi dan progresi komplikasi vaskular diabetik termasuk nefropati. Hiperglikemia menginduksi pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*), mengaktifasi kaskade sinyal transduksi dan faktor transkripsi yang diinduksi ROS, overekspresi gen dan protein pada mesangium glomerulus dan sel-sel epitel tubulus mengakibatkan akumulasi *extracellular matrix* (ECM) pada ginjal diabetik (Sambara, 2013).

Gagal ginjal akibat DM disebut juga nefropati diabetik. Berbagai teori seperti peningkatan produk glikosilasi nonenzimatik, peningkatan jalur poliol, glukotoksisitas, dan protein kinase-C memberikan kontribusi pada kerusakan ginjal. Terjadi perubahan pada membran basalis glomerulus yaitu proliferasi dari sel-sel mesangium. Hal ini menyebabkan glomerulosklerosis dan berkurangnya aliran darah sehingga terjadi perubahan permeabilitas membran basalis

glomerulus yang ditandai dengan timbulnya albuminuria. Selain itu, akhir-akhir ini penelitian klinis mendapatkan adanya sklerosis dan gagal ginjal, yang mana dapat berkontribusi terhadap kematian (Arsono, 2005).

Berdasarkan data tahun 2017, pengeluaran perawatan kesehatan global pada penderita DM mencapai USD 850 miliar pada 5 tahun terakhir (Toniolo, 2019).

B. Hemoglobin A1c

1. Definisi

Pemeriksaan Hemoglobin A1c (HbA1c) pertama kali diperkirakan sekitar tahun 1960-an dengan menggunakan metode elektroforesis. Pada tahun 1962, Huisman dan Dozy menjelaskan bahwa terjadi peningkatan salah satu fraksi yang dikategorikan sebagai reaksi antara hemoglobin dengan glukosa pada pasien penderita diabetes melitus. Sejalan dengan hal tersebut, kembali di laporkan pada tahun 1969 oleh Rahbar menemukan fraksi tersebut pada dua orang pasien penderita diabetes melitus dengan melakukan tes skrining. Adanya peningkatan yang terjadi pada fraksi juga diikuti sertakan pada peningkatan kadar glukosa dalam darah penderita diabetes melitus (Gupta *et al.*, 2017).

Hemoglobin terglikasi merupakan bentuk ikatan molekul glukosa dengan asam amino valin pada ujung rantai beta hemoglobin.

American Diabetes Association merekomendasikan pemeriksaan HbA1c sebagai kontrol glikemik jangka panjang pasien DM. Keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama pada penderita DM menyebabkan terbentuknya proses glikasi non enzimatis protein termasuk hemoglobin (HbA1c) (ADA, 2015).

Hemoglobin terglykasi merupakan komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa, digunakan untuk memantau glukosa darah pada pasien diabetes. Pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan yang penting untuk melihat seberapa baik pengobatan terhadap diabetes (Pranoto, 2019). Selain sebagai indikator diagnosis, penggunaan HbA1c dapat digunakan untuk menilai kontrol glukosa darah yang dapat memperlihatkan kadar glukosa darah dari dua hingga tiga bulan sebelumnya (Sherwani *et al.*, 2016).

Selain sebagai alat diagnosis, skrining dan penentuan kontrol status glikemik, HbA1c digunakan juga sebagai prediktor perkembangan komplikasi DM. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya korelasi HbA1c dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Penelitian oleh *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* dan *Diabetes Control Complication Trial Assay (DCCT)* menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c dapat menurunkan risiko nefropati sebesar 25-44%, penurunan risiko retinopati sebesar 35% dan penurunan risiko neuropati sebesar 30% (Powers, 2005).

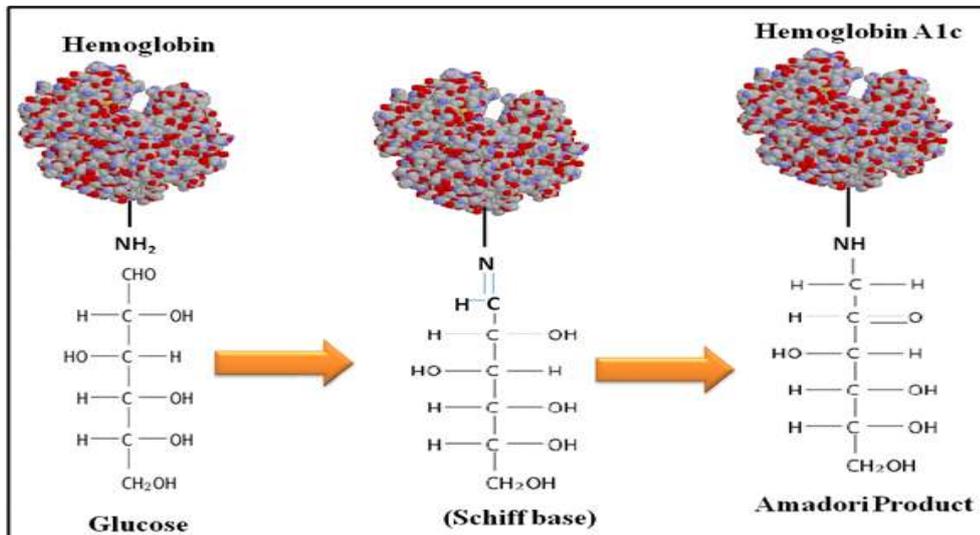
2. Struktur dan Pembentukan Hemoglobin A1c

Hemoglobin A1c merupakan subsfraksi hemoglobin A (HbA). Hemoglobin A memiliki 2 rantai alpha dan 2 rantai beta (Nabila, 2018). Hemoglobin A1 memiliki 3 bentuk fraksi, yaitu: HbA1a, HbA1b, dan HbA1c. Hemoglobin A1c merupakan ikatan antara glukosa dengan hemoglobin sedangkan fraksi-fraksi yang lain merupakan ikatan antara hemoglobin dengan heksosa (Chandalia & Krishnaswamy, 2002).

Hemoglobin terglukosilasi adalah suatu bentuk ikatan molekul glukosa dengan asam amino valin pada ujung rantai beta hemoglobin. Reaksi yang terjadi bersifat non enzimatis, sehingga pada keadaan hiperglikemia ikatan molekul glukosa dan hemoglobin bersifat sementara dan labil. Ikatan akan menjadi stabil sebagai HbA1c pada keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama (Liana & Suryaatmadja, 2013).

Proses pembentukan HbA1c disebut dengan *Maillard Reaction*, tahap awal dari proses ini diawali difusi terfasilitasi glukosa melalui GLUT-1 transporter eritrosit sehingga glukosa terpapar dengan hemoglobin. Glukosa kemudian berikatan dengan N-terminal valin rantai β hemoglobin membentuk senyawa aldimine (*schiff base*) yang tidak stabil. Selanjutnya *schiff base* menjalani suatu penyusunan molekul yang disebut dengan *Amadori arrangement*, menghasilkan produk amadori dengan ketoamin yang lebih stabil, yaitu HbA1c dapat dilihat pada Gambar 2 (Nabila, 2018).

Tahap akhir proses glikasi, karena paparan glukosa yang berlangsung lama, dapat terbentuk *Advanced Glycation End-product* (AGE) yang merupakan bentuk *irreversibel* dari *Maillard Reaction* (MARBUN, 2018).



Gambar 2. Pembentukan Hemoglobin terglykasi (Gupta *et al.*, 2017).

3. Faktor Yang Mempengaruhi Hemoglobin A1c

Hasil pemeriksaan Hemoglobin A1c (HbA1c) dapat meningkat palsu dan menurun palsu. Kondisi yang dapat menyebabkan kadar HbA1c meningkat palsu di antaranya adalah: anemia defisiensi besi, defisiensi vitamin B12, penurunan eritropoiesis, alkoholisme, gagal ginjal kronik, meningkatnya masa hidup eritrosit, splenektomi, hiperbilirubinemia, *carbamyated haemoglobin*, penggunaan opiat yang kronik. Splenektomi menyebabkan kondisi meningkatnya usia rerata eritrosit di dalam sirkulasi, hal ini akan memperlambat bersihan eritrosit sehingga kadar HbA1c akan meningkat palsu (Speeckaert *et al.*, 2014).

Kondisi yang dapat menyebabkan kadar HbA1c menurun palsu adalah: anemia hemolitik, anemia karena perdarahan aktif, penyakit hati kronik, keadaan hemoglobinopati dan splenomegali. Pada anemia hemolitik, hemoglobin pada eritrosit muda lebih sedikit mendapat glukosa dari lingkungan sekitarnya, sedangkan pada anemia karena perdarahan aktif terdapat peningkatan produksi retikulosit dan akan mengurangi usia rerata eritrosit (Speeckaert *et al.*, 2014).

4. Nilai Rujukan Hemoglobin A1c

Nilai % HbA1c akhir dinyatakan sebagai rasio hemoglobin terglukasi spesifik dengan hemoglobin total dalam sampel darah. Perhitungan menurut *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) adalah $\% \text{HbA1c} = \frac{\text{HbA1c (g/dL)}}{\text{Hb (g/dL)}} \times 100$, sedangkan perhitungan menurut DCCT/ NGSP $\% \text{HbA1c} = 0,915 \times \text{IFCC} + 2,15$. Jenis pengujian kanal ini memanfaatkan program perhitungan untuk menyajikan data hasil HbA1c (John WG, 2011). Konversi nilai HbA1c ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Konversi HbA1c ke dalam Rerata Kadar Glukosa Plasma (ADA, 2015)

HbA1c (%)	Rerata kadar glukosa plasma (mg/dL)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

C. GALECTIN-3 SERUM

1. Definisi *Galectin-3*

Galectin-3 merupakan anggota dari keluarga galectin yang tergolong anggota dari famili *β -galactoside-binding* protein yang dikodekan oleh gen LGALS3 (Lin *et al.*, 2021).

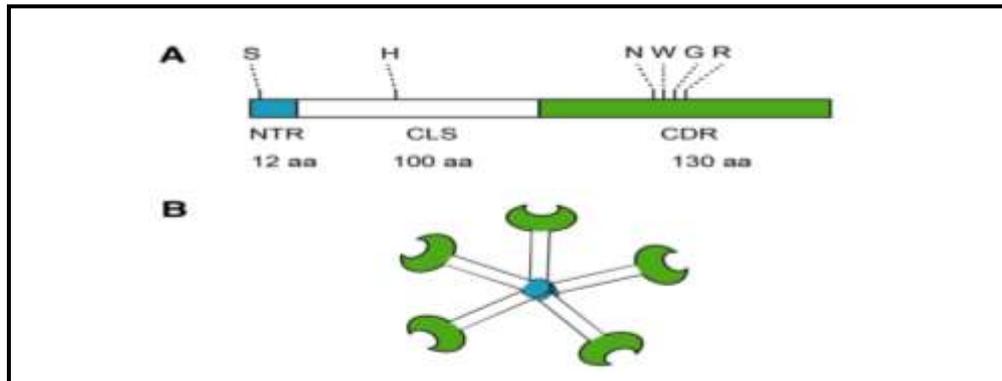
Galectin-3 merupakan protein yang terlibat dalam aktivasi sel, proliferasi, migrasi, apoptosis, stres oksidatif, dan peradangan berbagai kondisi patologis seperti penyakit obesitas, kardiovaskular serta diabetes (Ma *et al.*, 2020). *Galectin-3* didistribusikan secara luas di jaringan seperti jaringan hematopoietik manusia, timus, kelenjar getah bening, limpa, dan terutama diproduksi oleh sel imun seperti makrofag, sel mast, dan eosinofil, dan dapat disekresikan secara ekstraseluler (Suthahar *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2008). Hal tersebut dianggap sebagai faktor pensinyalan pro-inflamasi yang kuat, yang memainkan peran penting dalam aktivasi, kemotaksis, dan pelepasan sitokin sel-sel inflamasi.

2. Struktur *Galectin-3*

Galectin-3 merupakan lektin yang menghasilkan protein dengan massa molekul 31 kD yang terdiri dari 250 residu asam amino di antaranya prolin, glisin, tirosin, dan glutamin. Struktur Gal-3 sangat unik berupa tipe *chimeric* yang terdiri dari dua domain (Dumic *et al.*, 2006; Trimboli *et al.*, 2017). *Galectin-3* memiliki domain pengenalan karbohidrat (CRD) tunggal dengan domain N-terminal (NTD) yang unik menjadi intervening motif pengulangan *proline-glycine-alanine-tyrosine-rich* (PGAY) (Pugliese *et al.*, 2014). Karakteristik fisika kimia dari *galectin-3* ini bukan hanya terletak pada bentuk struktural namun terdapat juga pada fungsi kedua domain (Dumic *et al.*, 2006).

N-terminal (NTR) terdiri dari 12 asam amino yang merupakan tempat *serine phosphorylation* (S) yang mengatur aktivasi fungsi antiapoptosis (Funasaka *et al.*, 2013). Antara CRD dan NTD, terdapat sebuah *Collagen Like Sequence* (CLS) terdiri dari 100 asam amino. Rantai panjang tersebut memiliki domain-H, dengan histidin 64 merupakan tempat kerja matriks metaloproteinase (MMPs) (Barondes *et al.*, 1994; Hughes, 1994). The C terminal domain terdiri atas 130 AA (asam amino) membentuk struktur globular yang mengandung tempat pengikatan karbohidrat yang berisi motif *Asp-Trp-Gly-Arg* (NWGR). Serta dapat membentuk struktur pentamerik (B) (Gambar 3) (Clementy *et al.*, 2018). Struktur *chimeric* dari *galectin-3* ini memiliki

banyak fungsi baik berupa infeksi maupun penyakit inflamasi (Trimboli P *et al* 2017).



Gambar 3. Struktur *Galectin-3* (Clementy *et al.*, 2018)

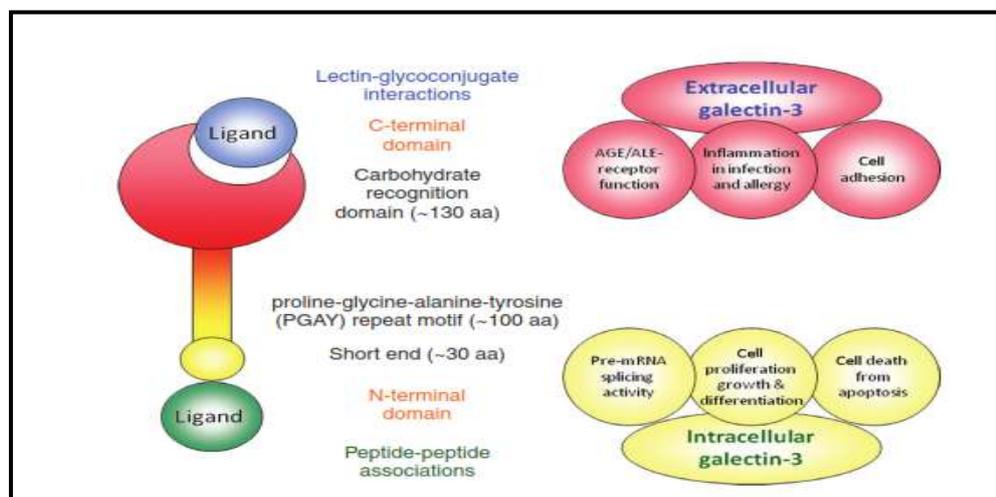
3. Lokalisasi dan Distribusi

Galectin-3 berdistribusi di sitoplasma dan dapat terdeteksi di nukleus, pada permukaan sel serta ruang ekstraseluler (Balan *et al.*, 2008). *Galectin-3* ekstraseluler berinteraksi melalui *carbohydrate recognition domain* (CRD) dengan memainkan peran untuk mengatur interaksi antar sel epitel dan matriks ekstraseluler (ECM) (Funasaka *et al.*, 2013; Vijayakumar *et al.*, 2013). Sedangkan, untuk *galectin-3* intraseluler berinteraksi melalui N-terminal domain (Pugliese *et al.*, 2014)

Galectin-3 yang berlokasi pada permukaan sel dan ekstraseluler menunjukkan perannya dalam adhesi antara sel dan antara sel dengan matriks, fungsi penting lainnya dari *galectin-3* (ekstraseluler) adalah modulasi fungsi imun/inflamasi, dengan aksi pro dan anti-inflamasi, tergantung pada beberapa faktor, seperti jenis pengaturan inflamasi dan sel/jaringan target (Dumic *et al.*, 2006).

Faktanya, dalam kondisi peningkatan level AGE/ALE, ablasi *galectin-3* dikaitkan dengan hasil spesifik jaringan, yang mencerminkan fungsi reseptor AGE/ALE dan kemungkinan efek antiinflamasi langsung dari lektin tersebut (Iacobini *et al.*, 2003). Sebaliknya, *galectin-3* yang terdapat di intraseluler berperan dalam mengatur pre-mRNA *splicing nukleus* (Weber *et al.*, 2005) dan mengatur siklus sel dengan memodulasi proliferasi sel, kematian, serta diferensiasi (Kim *et al.*, 1999).

Interaksi Gal-3 intraseluler sangat mempengaruhi kelangsungan hidup sel dengan melindungi dari apoptosis dikarenakan adanya interaksi sinyal kematian (Akahani *et al.*, 1997; Yang *et al.*, 1996). Sehingga, Gal-3 ini berkontribusi dalam proses diferensiasi sel, inflamasi serta fibrogenesis dan pertahanan host (Dong *et al.*, 2018; Sciacchitano *et al.*, 2018). Klasifikasi tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Peran dan Fungsi Galectin-3 (Pugliese *et al.*, 2014)

Galectin-3 didistribusikan secara luas di seluruh tubuh. Sehingga, biomarker ini dapat ditemukan di sejumlah jaringan seperti pada saluran pencernaan dan urogenital, darah, ginjal (N Suthahar., et al. 2018), jantung, paru paru, empedu intrahepatic, difroblas (Díaz-Alvarez & Ortega, 2017; Sciacchitano et al., 2018; Wan & Liu, 2016). *Galectin-3* juga diproduksi oleh sel myeloid (seperti makrofag, sel mast, monosit, sel dendritik, neutrofill, dll) serta sel epitel dan sel endotel (Suthahar et al., 2018).

4. Peran *Galectin-3* pada Penyakit

Semakin banyak penelitian telah membuktikan bahwa tingkat sirkulasi Gal-3 meningkat pada penyakit inflamasi kronis termasuk obesitas, diabetes dan komplikasinya, menunjukkan bahwa Gal-3 terkait erat dengan status penyakit tersebut. Dengan demikian, mengklarifikasi mekanisme patogenik potensial *galectin-3* pada diabetes dan komplikasi diabetes akan memberikan dasar untuk menemukan biomarker baru untuk prediksi penyakit presisi dan diagnosis dini, dan mengembangkan target terapi potensial (Y. Li et al., 2022).

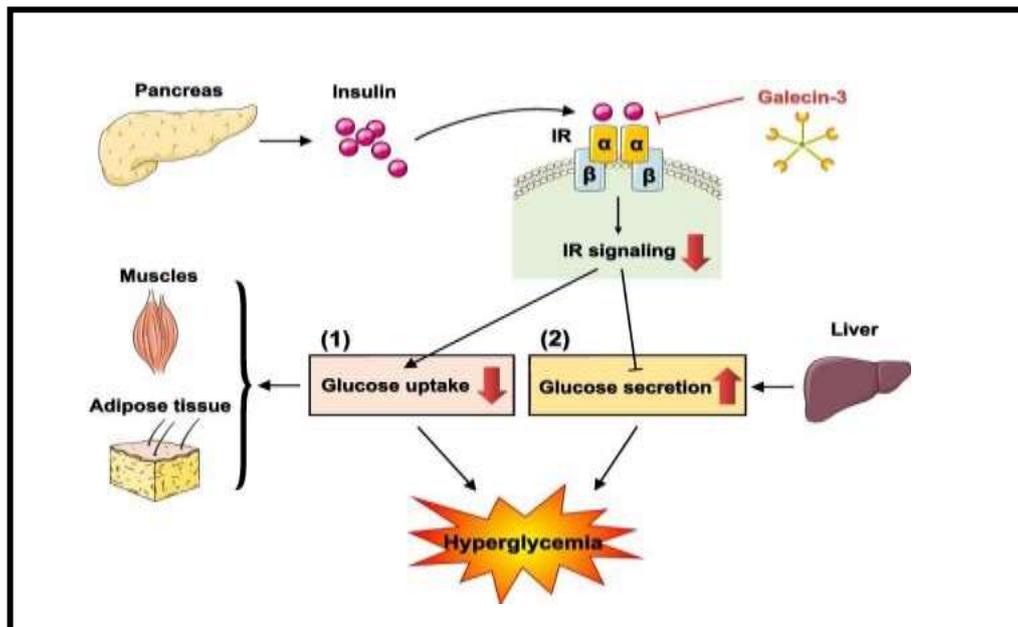
Galectin-3 telah mendapatkan perhatian sebagai prediktor kuat dari gagal jantung dan kematian, sehingga menjadi penanda prognostik yang berguna dalam praktek klinis. Pada umumnya, Gal-3 dianggap tidak hanya sebagai penanda penyakit, tetapi juga sebagai mediator perkembangan dan perkembangan gagal jantung (de Boer et

al., 2013). Selain itu, *galectin-3* juga memainkan peran penting pada penyakit autoimun, termasuk ensefalomyelitis autoimun (EAE), rheumatoid arthritis (RA), dan sklerosis sistemik (Y. Li *et al.*, 2022).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Saeed *et al* (2021) menerangkan bahwa *galectin-3* secara signifikan berkaitan dengan penyakit jantung Koroner. Serta peningkatan yang terjadi pada Galectin-3 serum juga terjadi pada pasien yang mengalami penyumbatan arteri koroner atau *Coronary Artery Disease* (CAD) (Ozturk *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Hodeib *et al* (2019) menjelaskan bahwa *galectin-3* juga meningkat pada pasien Nefropati Diabetik yang memiliki nilai *albumin creatinin ratio* (ACR) nya >300 mg/gr.

D. HUBUNGAN GALECTIN-3 SERUM DENGAN DM TIPE 2

Galectin-3 adalah protein pengikat karbohidrat yang memiliki peran pengaturan penting dalam peradangan, kekebalan dan kanker. Berbagai penelitian telah menjelaskan peran *galectin-3* dalam atherogenesis dan perkembangan gagal jantung. Pada pasien dengan gagal jantung kronis stabil dan akut dekompensasi, kadar *galectin-3* yang tinggi dikaitkan dengan disfungsi ginjal (Jin *et al.*, 2013). Peran *galectin-3* dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Peran *galectin-3* pada DM Tipe 2 (Y.-S. Li *et al.*, 2020)

Gal-3 yang diturunkan makrofag berpartisipasi dalam kematian sel dengan merekrut dan mengaktifkan sel imun bawaan, termasuk neutrofil dan makrofag, pada diabetes tipe 2. *Galectin-3* yang berlebihan akan menghambat insulin untuk terikat dengan reseptor insulin. Akibatnya, jalur pensinyalan insulin akan terganggu dan menyebabkan resistensi insulin pada tiga jaringan target insulin, yaitu otot, sel adiposa, dan hepatosit. Resistensi insulin ini menyebabkan otot dan sel adiposa tidak bisa mengambil glukosa dari darah seperti biasanya, sedangkan hepatosit tidak bisa menghentikan pelepasan glukosa ke dalam darah. Hal ini menyebabkan akumulasi glukosa dalam darah meningkat (Y. Li *et al.*, 2022)

Galectin-3 terbukti berikatan dengan sisi oligosakarida rantai reseptor insulin (IR) untuk mencegah pengikatan insulin ke IR, sehingga

menghambat aktivasi reseptor yang dimediasi insulin. Sekresi Galectin-3 ke dalam darah dan cairan tubuh lainnya dari makrofag yang berasal dari sumsum tulang yang menyebabkan sel dan disfungsi insulin sistemik dalam tubuh (P. Li et al., 2016)

Berdasarkan hasil penelitian Jin Qi-hui (2013) mengemukakan bahwa kadar galectin-3 meningkat pada penderita DM tipe 2 dibandingkan subyek kontrol, peningkatan tersebut dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan berkembangnya gagal jantung, nefropati, dan penyakit arteri perifer pada pasien dengan DM tipe 2. Ditemukan juga bahwa kadar *galectin-3* serum berkorelasi dengan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dan albuminuria. Sejalan dengan hal tersebut, serum *galectin-3* meningkat pada pasien diabetes melitus tipe 2 tetapi tidak dengan pasien normal yang tidak menderita diabetes melitus tipe 2 (Atalar et al., 2019).

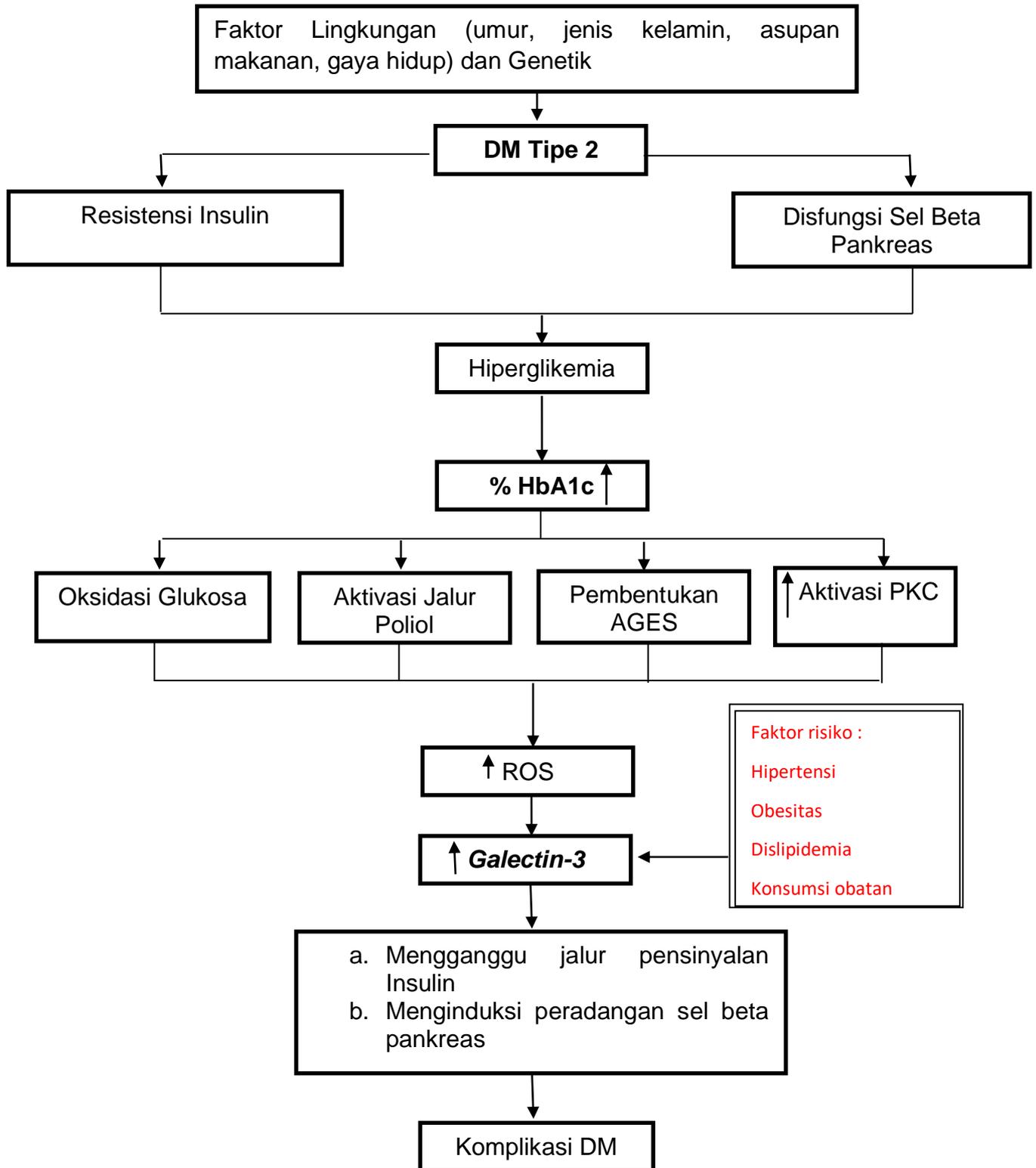
Penelitian lain juga menemukan bahwa kadar serum *galectin-3* secara signifikan lebih tinggi pada pasien DM tipe 2 dan melaporkan bahwa tingkat *galectin-3* dapat berkurang dengan pengobatan metformin, di mana metformin dapat menurunkan stress oksidatif dan pembentukan akhir glikasi lanjut (AGEs) (Weigert et al., 2010). Dan penelitian yang dilakukan oleh Vora et al (2019) juga menyebutkan bahwa kadar *galectin-3* berhubungan dengan prevalensi diabetes melitus.

Berdasarkan penelitian Yanhua Li, et al (2022) mengemukakan bahwa *galectin-3* adalah anggota dari keluarga *galectin*, diekspresikan secara luas dalam sel-sel imun dan memainkan peran terutama dalam

peradangan, autoimunitas, apoptosis, dan kemotaksis. Yanhua Li, *et al* (2022) merangkum peran dari *galectin-3* pada diabetes dan komplikasinya, serta mekanisme yang mendasarinya. Penelitian klinis telah menentukan bahwa tingkat sirkulasi Gal-3 terkait erat dengan diabetes dan komplikasinya, sehingga menjanjikan untuk menggunakan *galectin-3* sebagai prediktor dan biomarker untuk penyakit tersebut. *Galectin-3* juga dapat dianggap sebagai target terapi yang ideal, yang memiliki prospek terutama komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.

Penelitian Li P *et al* (2016) menunjukkan bahwa penipisan genetik Gal-3 meningkatkan sensitivitas insulin sistemik dan jaringan, dan toleransi glukosa pada tikus, menunjukkan Gal-3 menginduksi resistensi insulin dan memperburuk homeostasis glukosa. Ekspresi yang berlebih pada *galectin-3*, pankreas mempromosikan apoptosis sel yang dipicu oleh sitokin, palmitat, dan meningkatkan stres oksidatif yang diinduksi dalam sel, menunjukkan bahwa kehadiran *galectin-3* dalam kerusakan sel pada DM tipe 2 (Petrovic *et al.*, 2020).

E. KERANGKA TEORI



Gambar 6. Kerangka Teori

Keterangan:

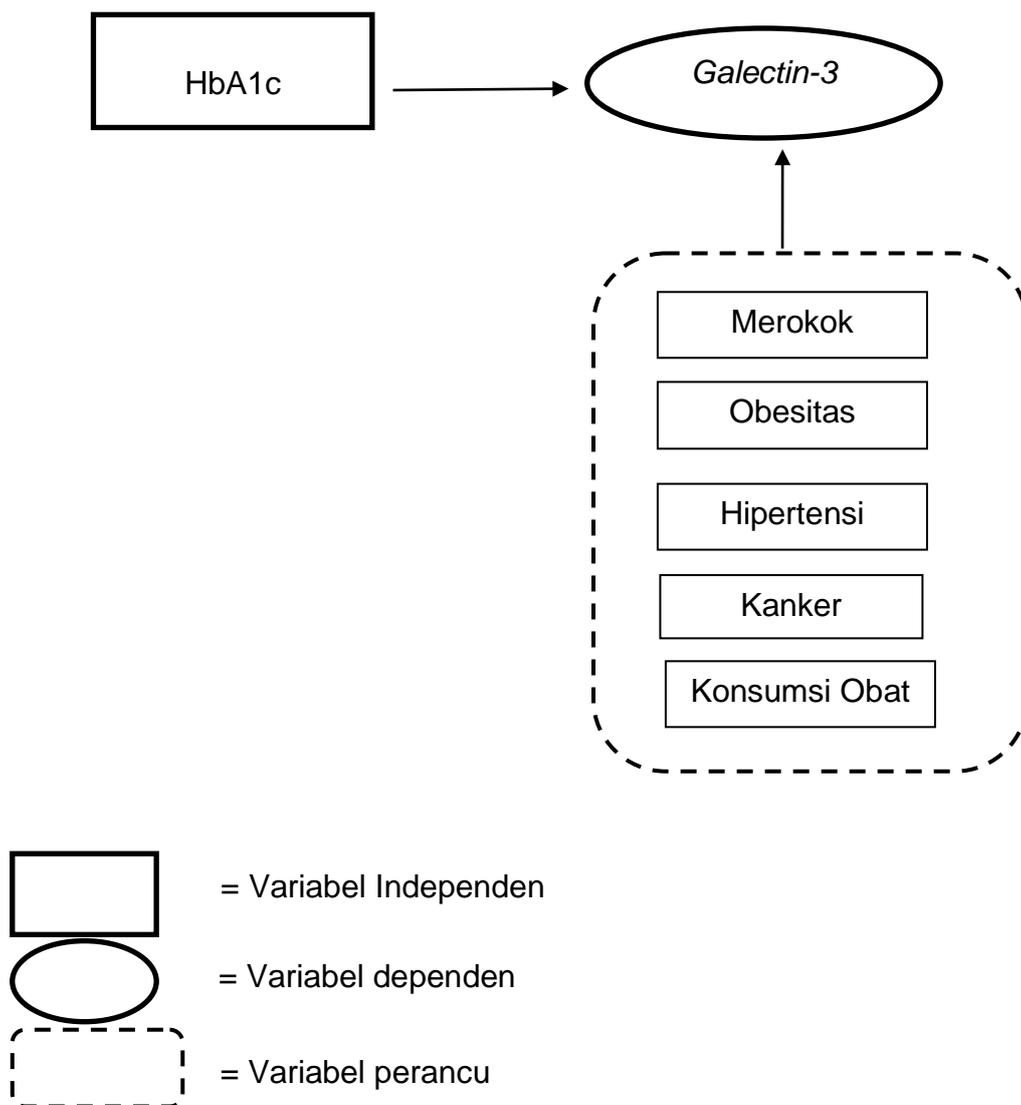
DM : Diabetes Melitus

ROS : Reactive Oksigen Species

AGEs : Advanced Glycosilation End Products

PKC : Protein Kinase C

F. KERANGKA KONSEP



Gambar 7. Kerangka Konsep

G. HIPOTESIS

Terdapat korelasi antara HbA1c dengan kadar *Galectin-3* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2. Semakin tinggi kadar HbA1c, maka semakin tinggi nilai kadar *Galectin-3* serum.