

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN MYONECTIN DENGAN HOMA-IR PADA
SUBYEK DEWASA NON DIABETES MELITUS**

**CORRELATIONS OF MYONECTIN AND HOMA-IR IN NON
DIABETES MELLITUS ADULT SUBJECTS**

HANIF BENAZIR SALSABILLAH GANI

C085182003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN MYONECTIN DENGAN HOMA-IR PADA
SUBYEK DEWASA NON DIABETES MELITUS
CORRELATIONS OF MYONECTIN AND HOMA-IR IN NON
DIABETES MELLITUS ADULT SUBJECTS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**HANIF BENAZIR SALSABILLAH
C085182003**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

TESIS

HUBUNGAN MYONECTIN DENGAN HOMA IR PADA SUBYEK DEWASA NON DIABETES MELITUS

Disusun dan diajukan oleh:

HANIF BENAZIR SALSABILLAH
NIM: C085182003

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat



Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP. 19670124 200003 2 002

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

dr. Uleed Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP.19680518 199802 2 001

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD,KGH,Sp.GK,FINASIM
NIP:19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Hanif Benazir Salsabillah
Nomor Pokok : C085182003
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul **Hubungan Myonectin dengan HOMA IR pada Subyek Dewasa Non Diabetes Melitus** adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K), dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K)). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Karya 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, Desember 2022

Yang menyatakan,



Hanif Benazir Salsabillah

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada kehadiran Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“HUBUNGAN MYONECTIN DENGAN HOMA IR PADA SUBYEK DEWASA NON DIABETES MELITUS”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

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. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, KEMD sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK- UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D., Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, Guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mendengar segala keluh kesah kami, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memberikan motivasi dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
6. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K), sekaligus Pembimbing Akademik dan penguji penelitian penulis, yang bijaksana dalam memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini, orang tua kami yang senantiasa mengerti dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes., Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018- 2021, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Pembimbing metodologi peneltian Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.

11. Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD-KEMD sebagai dosen penguji kami yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
12. Direktur RS Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD. Labuang Baji Sulsel, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
14. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
15. Seluruh relawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
16. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada saudara seangkatan (Dimer), saudara seperjuangan selama masa-masa residen ; Cece (dr. Fili Oei), Adek moon (dr. Moonika Todingan), Kakak Helen (dr. Helena Sembai), Kakak Santy (dr. Deisy Chrisanty Betah), Uni Widya (dr. Widya Pratiwi), Bang Adi (dr. Y. Kusumo Adi Arji Atmanto), Bang Tams (dr. Mustamsil), dan Kakak Vera (dr. Vera Soelianingsih Towidjojo) yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Banyak pelajaran dan pengalaman berharga yang penulis dapatkan dari kalian semua.
17. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior (Glukosa, NS1, Kreatinin, PCR, Convalescent, IL-8, Hepcidin, dan Chromosome) yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
18. Nurilawati, SKM, Mba lin, Mba Bella, Mba Nabila, dan bu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

19. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Usman Gani (Alm), Ibunda Ellyana Hinta, Bapak mertua Sutori Wahidji, dan Ibu mertua Sudarwin Hursan atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi hingga penulis dapat mencapai titik ini. Terima kasih kepada saudara(i) saya tercinta Redha Rahmatia Gani dan Moh. Taufik Gani serta saudara ipar saya Vedriand Maliki dan Franita Achmad yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada suami, Nur Amin Wahidji serta ketiga malaikat kecil penulis tersayang Kahla Nurqonita Wahidji, Kaaba Nur Amin Wahidji, dan Kaffah Nur Amin Wahidji dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran selama penulis melanjutkan pendidikan sehingga banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Permohonan maaf yang setulus-tulusnya penulis haturkan atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Makassar, Desember 2022

Hanif Benazir Salsabillah

ABSTRAK

HANIF BENAZIR SALSABILLAH. **Hubungan Myonectin dengan HOMA IR pada Subyek Dewasa Non Diabetes Melitus** (Dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Nurahmi)

Myonectin dilepaskan ke dalam aliran darah dengan kontraksi otot, dan secara fungsional mirip dengan insulin. Kadar myonectin diduga dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu aktivitas/olahraga dan nutrisi. Myonectin terlibat dalam metabolisme lipid glukosa sehingga mencegah perkembangan resistensi insulin. Myonectin menjadi salah satu parameter yang ikut terlibat terhadap gangguan metabolik tubuh yaitu pada resistensi insulin dan DM Tipe 2.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar Myonectin dengan nilai HOMA IR pada subyek Dewasa non DM. Jumlah sampel penelitian ini sebanyak 69 sampel. Myonectin diperiksa menggunakan metode ELISA, glukosa darah puasa menggunakan metode enzimatis dan insulin puasa menggunakan metode ECLIA. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Kolmogorov Smirnov*, *Mann-Whitney* dan *Spearman*.

Hasil penelitian ini diperoleh bahwa tidak ditemukan korelasi signifikan antara Myonectin dengan HOMA IR pada semua subyek. Pada subyek laki-laki ditemukan adanya korelasi negatif yang signifikan antara Myonectin dengan HOMA IR. Subyek non obesitas ditemukan adanya korelasi negatif yang signifikan antara Myonectin dengan HOMA-IR.

Kata kunci : *Myonectin, HOMA IR, Dewasa Non DM*

ABSTRACT

HANIF BENAZIR SALSABILLAH. **Corellation of Myonectin with HOMA IR in Non-Diabetes Mellitus Adult Subjects** (Supervised by Liong Boy Kurniawan and Nurahmi)

Myonectin released into the bloodstream by muscle contraction, and is functionally similar to insulin. Myonectin levels are thought to be influenced by two factors, namely activity/exercise and nutrition. Myonectin is involved in glucose lipid metabolism thereby preventing the development of insulin resistance. Myonectin is one of the parameters involved in the body's metabolic disorders, namely insulin resistance and Type 2 DM.

The purpose of this study was to determine the relationship between Myonectin levels and HOMA IR values in non-DM Adult subjects. The number of samples in this study were 69 samples. Myonectin was examined using the ELISA method, fasting blood glucose examined using the enzymatic method and fasting insulin examined using the ECLIA method. Data were analyzed statistically with the Kolmogorov Smirnov, Mann-Whitney and Spearman tests.

The results of this study showed that there was no significant correlation between Myonectin and HOMA IR in all subjects. A significant negative correlation was found between Myonectin and HOMA IR in male subjects. Non-obese subjects found a significant negative correlation between Myonectin and HOMA-IR.

Key words: Myonectin, HOMA IR, Adult Non DM

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
PERNYATAAN PENGAJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Hipotesis	5
1.5. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Myonectin	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Fisiologis Myonectin	9
2.1.3 Kadar Myonectin pada Dewasa Non DM	11
2.2 <i>Homeostatis Model Assesment</i> – Insulin Resistance	13
2.2.1 Fisiologis Insulin	13
2.2.2 Resistensi Insulin	16
2.2.3 Mekanisme terjadinya Resistensi Insulin	18
2.2.4 Penyebab Resistensi Insulin	19
2.2.5 HOMA-IR	19
2.3 Korelasi Kadar Myonectin dengan HOMA-IR.....	24
BAB III KERANGKA PENELITIAN	26

3.1	Kerangka Teori.....	26
3.2	Kerangka Konsep.....	27
BAB IV METODE PENELITIAN		28
4.1	Desain Penelitian	28
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	28
4.3	Populasi Penelitian.....	28
4.4	Sampel Penelitian	29
4.5	Perkiraan Besaran Sampel	29
4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	30
4.7	Izin penelitian dan Kelayakan Etik	31
4.8	Cara Kerja	31
4.9	Prosedur Tes Laboratorium	32
4.10	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	41
4.11	Metode Analisis.....	42
4.12	Skema Alur Penelitian.....	43
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN		44
5.1	Hasil	44
5.2	Pembahasan	48
5.3	Keterbatasan Penelitian	53
5.4	Ringkasan Hasil Penelitian	53
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN		54
6.1	Simpulan	54
6.2	Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA.....		55
LAMPIRAN		58

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Nilai Cut-off HOMA-IR dalam beberapa Literatur.....	20
2. Pengenceran Larutan Standar	37
3. Karakteristik Sampel Penelitian.....	43
4. Korelasi Myonectin dengan HOMA IR.....	44
5. Korelasi Myonectin dengan HOMA IR menurut Jenis Kelamin ...	44
6. Korelasi Myonectin dengan HOMA IR menurut Umur.....	45
7. Korelasi Myonectin dengan HOMA IR menurut IMT	46

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Struktur Myonectin	6
2 Model fungsi Myonectin yang diusulkan.....	7
3. Stimulasi sekresi myonectin dengan olahraga, lipid, dan glukosa	9
4. Regulasi miokin dari fisiologi dan metabolisme otot.....	10
5. Tingkat myonectin yang beredar dalam studi intervensi	11
6. Struktur peptide C proinsulin manusia	13
7. Respon Sel Beta Pankreas terhadap Glukosa dan Rantai Sinyal untuk melepas Insulin.....	14
8. Mekanisme kerja Insulin.....	17
9. Normogram Harry King	29
10. Pengenceran Larutan Standar	38

DAFTAR SINGKATAN

AIR	<i>Acute Insulin Secretion Response</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CD 36	<i>Cluster of Differentiation 36</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CTRP	<i>C1q/TNF – Related Protein</i>
DMT2	<i>Diabetes Mellitus Tipe 2</i>
FA	<i>Fatty Acid</i>
Fabp4	<i>Fatty Acid Binding Protein 4</i>
FATP1	<i>Fatty Acid Transporter Protein 1</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
Fins	<i>Fasting Insulin</i>
GH	<i>Growth Hormon</i>
GLUT 4	<i>Glukosa Transporter 4</i>
HbA1c	<i>Hemoglobin A1c</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance</i>
IAUC	<i>Insulin Area Under Curva</i>
IGF	<i>Insulin Growth Factor</i>
IRS	<i>Insulin Reseptor-Substrat</i>
ISI	<i>Indeks Sensitivitas Insulin</i>
KoA	<i>Koenzim-A</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
NAD	<i>Nikotinamida Adenina Dinukleat</i>
NADH	<i>Nikotinamida Adenina Dinukleat Hidrogen</i>
PIP3K	<i>Phosphoinositol-3 Kinase</i>
RJPMN	<i>Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional</i>
RISKESDAS	<i>Riset Kesehatan Dasar</i>
SAT	<i>Subcutaneous adipose tissue</i>
SIRKESNAS	<i>Survei Indikator Kesehatan Nasional</i>
TC	<i>Total Colesterol</i>
TG	<i>Trigliserida</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kemajuan teknologi yang semakin canggih saat ini, serta infrastruktur yang terus berkembang, menyebabkan mobilitas dan perubahan perilaku manusia yang sering mengabaikan kesehatan dirinya sendiri, sehingga menjadi salah satu penyebab munculnya variasi penyakit baik penyakit degeneratif atau penyakit langka lainnya. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) mengungkapkan bahwa tantangan masalah kesehatan di Indonesia saat ini salah satunya adalah terkait dengan Penyakit Tidak Menular (PTM). Angka PTM sejak tahun 2010 mulai meningkat dikarenakan pola gerak dan pola makan seperti tinggi kalori, rendah serat, tinggi garam, tinggi gula dan tinggi lemak diikuti gaya hidup *sedentary lifestyle* (memilih makanan *junk food* siap saji), kurangnya aktivitas fisik, stress serta kurangnya istirahat akan memicu timbulnya beberapa penyakit seperti Diabetes Mellitus, Hipertensi, Obesitas, Kanker, Penyakit Jantung, dan Dislipidemia di kalangan Masyarakat Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Data Kemenkes RI di atas sudah cukup menjelaskan tantangan masalah kesehatan di Indonesia yang cukup kompleks khususnya dalam problematika *sedentary life*. *Sedentary lifestyle* adalah sebuah

pola hidup dimana manusia tidak terlibat dalam aktifitas yang cukup seperti pada umumnya yang dianggap hidup sehat. Orang dengan *sedentary lifestyle* sering mengabaikan aktivitas fisik atau melakukan kegiatan yang tidak membutuhkan banyak energi (Anpa, 2014; Lyang & Stella, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Sheldin pada tahun 2012 menemukan suatu jenis senyawa kimia yang dihasilkan dari otot rangka, memiliki peran dan fungsi yang hampir sama dengan insulin disebut dengan istilah myonectin. Myonectin adalah homolog dari protein adiponektin yang diekspresikan dan disekresikan terutama oleh jaringan otot dan telah diidentifikasi sebagai myokine yang mengatur beberapa jalur fisiologis dan metabolisme. Kadar myonectin diduga dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu aktivitas/olahraga dan nutrisi. Myonectin menjadi salah satu parameter yang ikut terlibat terhadap gangguan metabolik tubuh yakni pada *Insuline Resistance* (IR) dan Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM Tipe 2). Myonectin terlibat dalam metabolisme lipid glukosa sehingga mencegah perkembangan resistensi insulin (Gamas, 2015; Kejia, LI. 2017).

Insuline resistance merupakan suatu kondisi dimana terjadi penurunan sensitivitas terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel beta pp langerhans pankreas (Schnyder and Handschin, 2015). Beberapa metode pemeriksaan untuk mengukur *Insuline resistance*, salah

satunya dengan pemeriksaan *Homeostasis Model Assesment-Insuline Resistance* (HOMA-IR). *Homeostasis Model Assesment-Insuline Resistance* adalah metode yang digunakan untuk mengukur resistensi insulin dan fungsi sel beta pp langerhans secara kuantitatif berdasarkan glukosa basal (puasa) dan konsentrasi insulin (atau C-peptida). *Homeostasis Model Assesment-Insuline Resistance* telah dibuktikan sebagai alat pengukuran resistensi insulin pada tahap klinis maupun epidemiologis. Penilaian HOMA-IR menyediakan cara yang nyaman dan murah untuk memperkirakan resistensi insulin, dan perkiraan yang diturunkan telah terbukti berkorelasi baik dengan yang berasal dari *Euglycemic Clamp* (Baku emas pengukuran sensitivitas insulin) (Lee *et al.*, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Toloza et al pada 81 orang dewasa tanpa diabetes melitus menyimpulkan peningkatan sekresi dari myonectin mungkin merupakan upaya mekanisme kompensasi terhadap *insuline resistance* (Toloza et al, 2018). Hubungan kadar myonectin dan resistensi insulin yang dijelaskan pada penelitian oleh Seldin et al, mengatakan bahwa ekspresi dan sekresi myonectin oleh otot rangka sangat responsif terhadap perubahan nutrisi dan metabolisme akut (Seldin et al, 2012). Penelitian lain yang dilakukan oleh Gamas pada tahun 2015, menyimpulkan juga bahwa otot rangka akan menjadi salah satu jaringan pertama yang mengembangkan resistensi insulin, umumnya dalam kondisi obesitas, metabolisme lipid

yang tidak teratur dan kurangnya aktivitas fisik (Gamas, 2015). Kejia Li mengungkapkan hal yang sama pada penelitiannya, yaitu myonectin mungkin menjadi penanda yang berguna dalam memprediksi perkembangan pradiabetes dan diabetes (Kejia, Li. 2018).

Berdasarkan beberapa penjelasan hasil penelitian yang telah dikemukakan di atas mendorong penulis untuk ikut serta dalam menambah referensi hasil penelitian terkait hubungan kadar myonectin dengan nilai HOMA IR, khususnya pada orang dewasa non DM. Hal ini bertujuan untuk melihat adanya hubungan kenaikan atau penurunan kadar myonectin dan resistensi insulin pada orang dewasa non DM.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

“Bagaimana hubungan kadar Myonectin dengan nilai HOMA IR pada orang dewasa non diabetes melitus?”

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar Myonectin dan nilai HOMA-IR pada subyek dewasa non Diabetes Melitus.

1.3.2 Tujuan Khusus

Diketuinya korelasi kadar myonectin dengan nilai HOMA IR menurut jenis kelamin

- a. Diketuainya korelasi kadar Myonectin dengan nilai HOMA-IR menurut umur
- b. Diketuainya korelasi kadar myonectin dengan nilai HOMA-IR menurut Indeks Masa Tubuh.

1.4 HIPOTESIS

Terdapat korelasi antara kadar Myonectin dan nilai HOMA IR pada orang Dewasa non DM. Semakin rendah kadar myonectin pada tubuh pasien dewasa, semakin tinggi nilai HOMA-IR pada pasien dewasa.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu

- a. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang myonectin dan HOMA IR pada dewasa *non* diabetes melitus;
- b. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.
- c. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam menangani non diabetes melitus sehingga dapat mengurangi kemungkinan komplikasi terjadinya resistensi insulin.

1.5.2 Manfaat bagi masyarakat

Hasil penelitian ini di harapkan dapat memberikan informasi ke masyarakat mengenai manfaat pemeriksaan myonectin dan HOMA IR pada orang dewasa non diabetes melitus guna memprediksi kondisi

resistensi insulinnya. Selain itu, diharapkan hasil penelitian ini akan mendorong masyarakat untuk melakukan aktivitas fisik sebagai upaya pencegahan diabetes melitus.

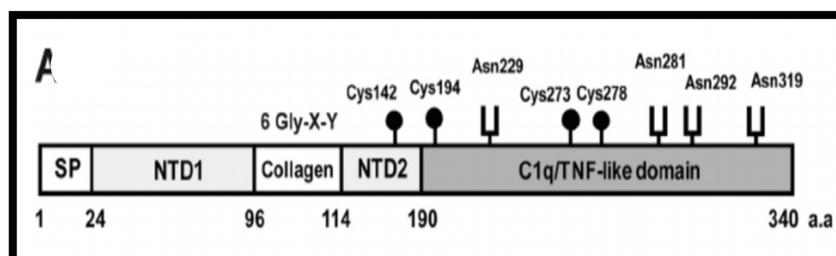
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 MYONECTIN

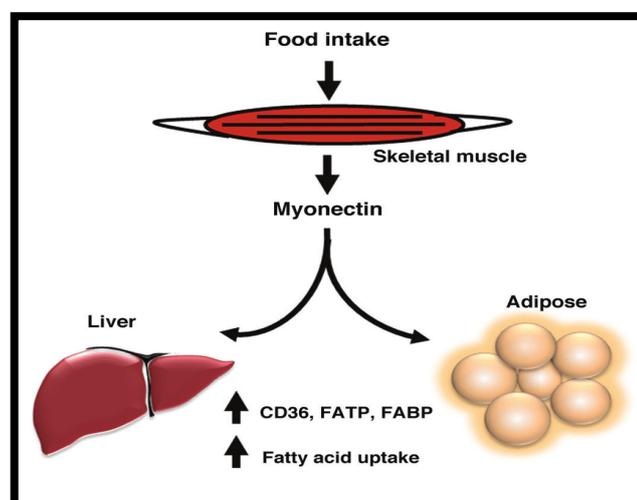
2.1.1 Definisi

Myonectin atau *C1q/TNF Related Protein* (CTRP15) adalah mikofenolat yang baru ditemukan, merupakan suatu bagian dari myokine, yaitu protein yang diproduksi dan dilepaskan oleh serat otot untuk menginduksi berbagai fungsi fisiologis dan menghasilkan berbagai reaksi metabolisme (Moon et al, 2016; Nigam et al, 2017; Wrann et al., 2013). Penelitian yang dilakukan pada binatang coba tikus, menyimpulkan bahwa struktur protein myonectin diekspresi pada otot rangka. Protein myonectin tikus yang disimpulkan terdiri dari lima domain: *Signal peptide* untuk sekresi, N-terminal domain 1 (NTD1), *short collagen* domain dengan enam pengulangan Gly-X-Y, N-terminal domain 2 (NTD2), dan C-terminal C1q/TNF-like domain. Protein ini terdiri dari 340 asam amino yang mengandung empat residu Cys dan empat situs *N-linked glycosylation*. Gen myonectin tikus sebesar 7,8-kb terletak pada kromosom 1 dan berisi delapan ekson (Gambar 1)



Gambar 1. Struktur myonectin yang disimpulkan dari myonectin tikus

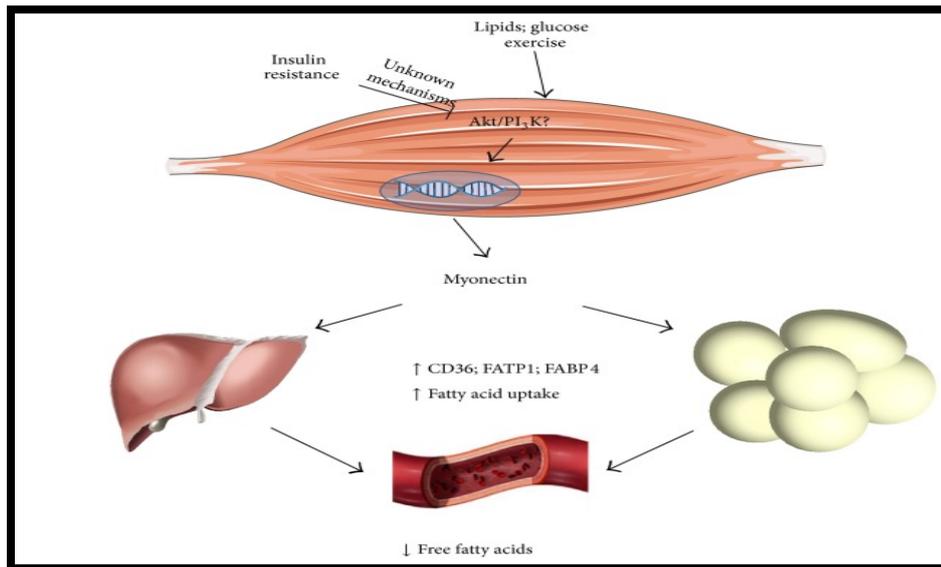
Myonectin berperan dalam meningkatkan penyerapan asam lemak dalam adiposit dan hepatosit serta menekan tingkat sirkulasi asam lemak bebas atau *Free Fatty Acid* (FFA) (Huibo sun, 2021; Balakrishnan and Thurmond, 2022). Myonectin dilepaskan ke dalam aliran darah diduga melalui kontraksi otot, dan secara fungsional mirip dengan insulin karena mempromosikan penyerapan asam lemak ke dalam sel dengan meningkatkan ekspresi gen transport asam lemak. Asupan nutrisi (*food intake*) oleh otot rangka akan meningkatkan ekspresi dan sekresi myonectin sehingga meningkatkan kadar protein dalam sirkulasi. Myonectin menginduksi ekspresi CD36, *Fatty Acid Transporter Protein* (FATP), dan *Fatty Acid Binding Protein* (FABP), menyebabkan peningkatan penyerapan asam lemak ke dalam hepatosit dan adiposit (Gambar 2) (Seldin et al, 2012; Jong han lee, 2019; Toloza, 2018).



Gambar 2. Model fungsi myonectin yang diusulkan (Seldin and Wong, 2012)

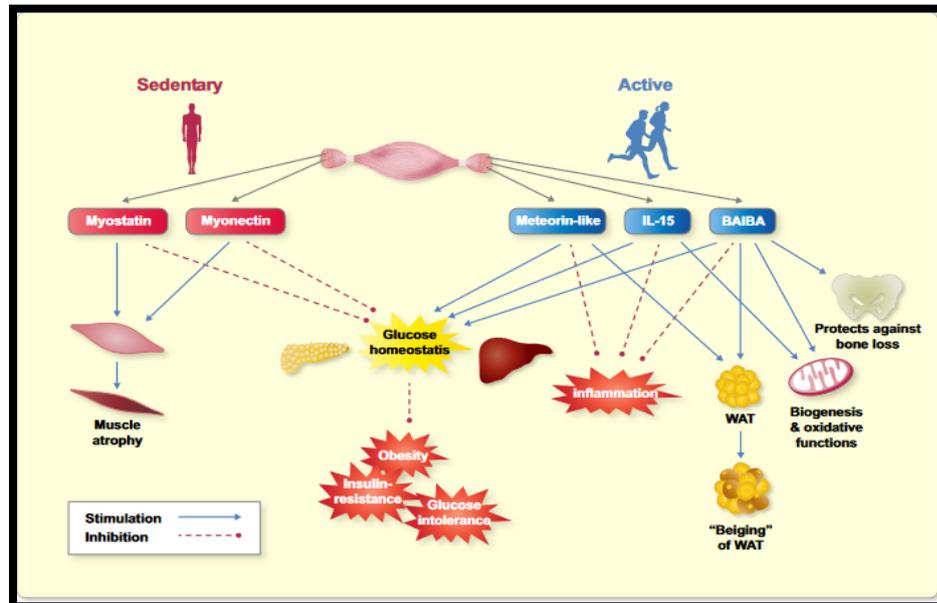
2.1.2 Fisiologi Myonectin

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Seldin, ekspresi myonectin dirangsang oleh dua faktor utama, yaitu olahraga dan nutrisi, namun masih tidak jelas apakah peningkatan kadar myonectin disebabkan oleh olahraga itu sendiri atau karena asupan glukosa dan lipid setelah program olahraga tersebut. Myonectin dilepaskan ke dalam aliran darah dengan kontraksi otot, dan secara fungsional mirip dengan insulin karena mempromosikan penyerapan asam lemak ke dalam sel dengan meningkatkan ekspresi gen transpor asam lemak (CD36, FATP1, Fabp1, dan Fabp4) (Seldin *et al.*, 2012). Fungsi myonectin tampaknya berkaitan dengan metabolisme lipid yang bekerja untuk menurunkan kadar asam lemak bebas plasma melalui stimulasi *uptake* di jaringan adiposa dan hati. Efek ini dimediasi oleh peningkatan protein *scavenger* dan *transporter*, seperti CD36, FATP 1, dan FABP 4 (Gambar 3). Berdasarkan pengamatan tersebut, maka dapat dijelaskan bahwa myonectin bekerja pada hati untuk menghambat *autophagy* melalui aktivasi jalur PI3K/Akt/mTOR (Gamas *et al.*, 2015). *Autophagy* dianggap sebagai mekanisme yang menginduksi atrofi otot (Bonaldo and Sandri, 2013). Selain itu, jalur pensinyalan PI3K/Akt terlibat dalam respons anabolik dalam tubuh. Pengamatan ini menunjukkan bahwa myonectin mungkin memainkan peran penting dalam meningkatkan massa otot dengan meningkatkan sintesis protein serta menghambat degradasi protein (Lim *et al.*, 2012; Lee and Jun, 2019).



Gambar 3. Stimulasi sekresi myonectin dengan olahraga, lipid, dan glukosa.
(Gamas, Matafome and Seiça, 2015).

Ringkasan fungsi utama yang dipilih dari myokin yang dihasilkan dan disekresikan oleh otot skeletal yang memberikan efek, positif atau negatif, pada fungsi otot dan metabolisme secara keseluruhan. Myokin-myokin tersebut termasuk myostatin (MSTN), asam organik kecil - aminoisobutyric acid (BAIBA), meteorin-like (METRNL), interleukin IL-15 (IL-15) dan myonectin. Beragam myokin ini memberikan dasar untuk *crossstalk* antara otot skelet dan organ lain, seperti jaringan adiposa, tulang dan hati. Pelepasan myokin yang diinduksi oleh aktivitas/olahraga memberikan dasar konseptual untuk pemahaman kita tentang bagaimana aktivitas olahraga dapat berdampak pada penyakit metabolik.

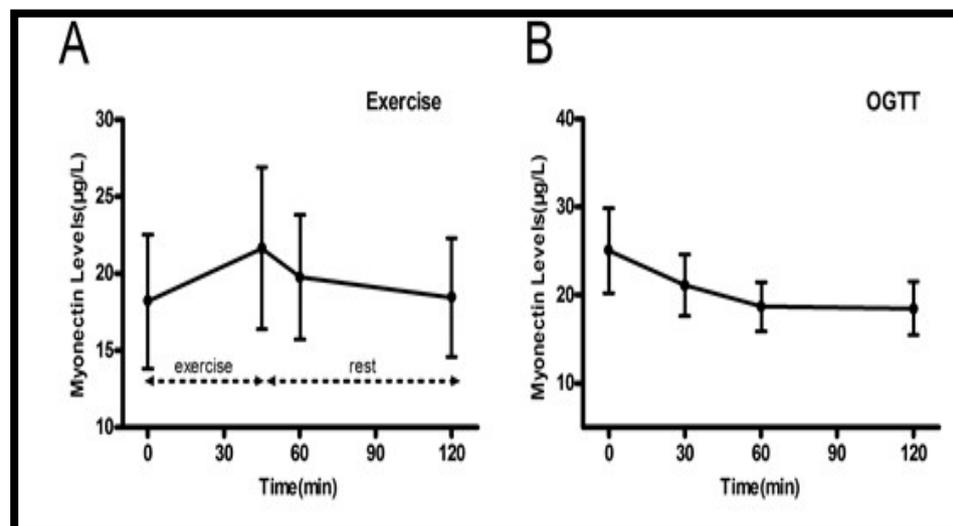


Gambar 4. Regulasi miokin dari fisiologi dan metabolisme otot skeletal.
(Das, Graham and Cardozo, 2020)

2.1.3 Kadar Myonectin Pada Dewasa Non Diabetes Melitus

Konsentrasi myonectin yang bersirkulasi pada individu sehat berkisar antara 41,1 hingga 49,3 g/L untuk 95% populasi sehat (Li *et al.*, 2018). Seperti yang diketahui, karena kadar myonectin dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu aktivitas/olahraga dan nutrisi, maka dilakukan penelitian yang menilai kadar myonectin dalam kaitannya dengan faktor yang mempengaruhi kadar tersebut pada orang dewasa sehat (Non Diabetes Melitus). Penelitian tersebut berkaitan dengan faktor aktivitas/olahraga, subyek melakukan latihan treadmill selama 45 menit dengan konsumsi oksigen maksimal 60% selama 45 menit dan kemudian istirahat selama 120 menit. Seperti yang ditunjukkan pada gambar dibawah, setelah 45 menit dari 45 menit aktivitas/olahraga, tingkat myonectin memiliki kecenderungan meningkat, tetapi tidak mencapai signifikansi statistik dibandingkan dengan tingkat sebelum aktivitas

(pasca aktivitas: $21,7 \pm 5,3$ g/L vs sebelum aktivitas/olahraga: $18,2 \pm 4,4$ g/L). Selama Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), sebagai respons terhadap hiperglikemia dan hiperinsulinemia yang diinduksi oleh tantangan glukosa oral, kadar myonectin yang bersirkulasi secara bertahap menurun dari $25,1 \pm 4,8$ g/L pada 0 menit menjadi $21,1 \pm 3,5$ g/L pada 30 menit, kemudian menjadi $18,7 \pm 2,8$ g/L pada 60 menit, dan akhirnya, menjadi $18,5 \pm 3,0$ g/L pada 120 menit tetapi tidak signifikan secara statistik juga (Li *et al.*, 2018).



Gambar 5. Tingkat myonectin yang beredar dalam studi intervensi. (A) Mionektin yang bersirkulasi pada individu sehat sebagai respons terhadap latihan selama 45 menit. (B) Konsentrasi mionektin yang beredar pada subjek sehat selama OGTT (Li *et al.*, 2018).

Konsentrasi Myonectin pada penelitian tersebut ditentukan dalam sampel darah dengan kit uji imunosorben terkait – enzim komersial yang mengikuti protocol pabrikan (Katalog No. SK00393 – 19; Aviscera Bioscience, Santa Clara, CA). Batas deteksi adalah

31,25 ng/mL, dan variasi intraassay masing-masing adalah <8% dan <12% (Keji Li, 2017). Myonectin diukur dengan Aviscera Bioscience Myonectin ELISA (Cat# SK00393-10, rentang dinamis 8–5,000 ng/mL, CV intra-assay: 6,0–8,0%, CV interassay: 12,0–14,0%) (Toloz, 2018).

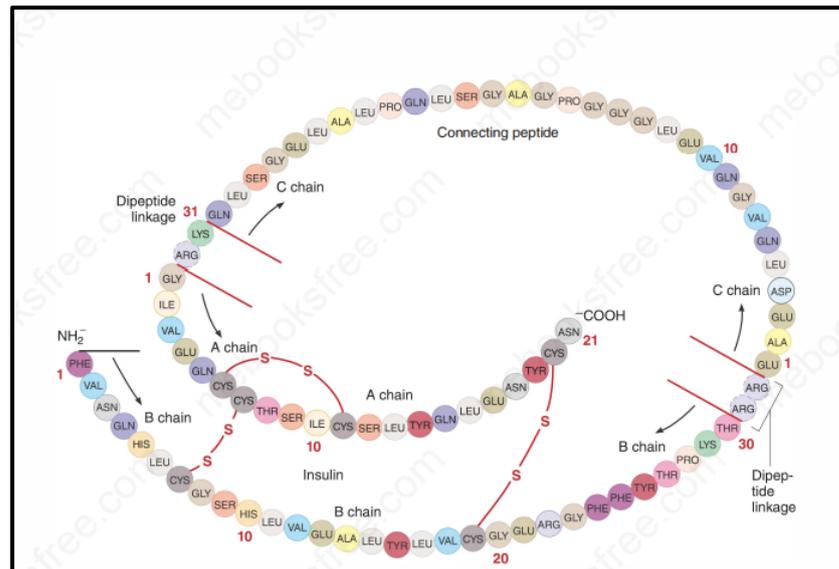
2.2 Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (IR)

2.2.1 Fisiologi Insulin

Insulin adalah protein yang terdiri dari 51 asam amino terdiri dari rantai A (21 asam amino) dan rantai B (30 asam amino) yang terkandung dalam dua rantai peptide dan dihubungkan oleh dua jembatan disulfida (Gambar 5). Insulin merupakan suatu hormon protein, yang disimpan di dalam sel beta pankreas sebagai bentuk kristalin serta memiliki efek sebagai parakrin maupun endokrin. Sebagai parakrin, insulin dapat menghambat sekresi glukagon, sedangkan sebagai endokrin, insulin memiliki efek pada sel otot, hati dan jaringan lemak. Adanya insulin memudahkan glukosa darah masuk ke dalam sel sebagai sumber tenaga (Gardner and Shoback, 2018;Lestari, 2011).

Selain itu, terdapat jembatan disulfida *intra-chain* menghubungkan posisi 6 dan 11 dalam rantai A. Insulin manusia memiliki berat molekul 5800 dalton. Insulin endogen memiliki waktu paruh di dalam sirkulasi sekitar 3 sampai 5 menit. Insulin didegradasi

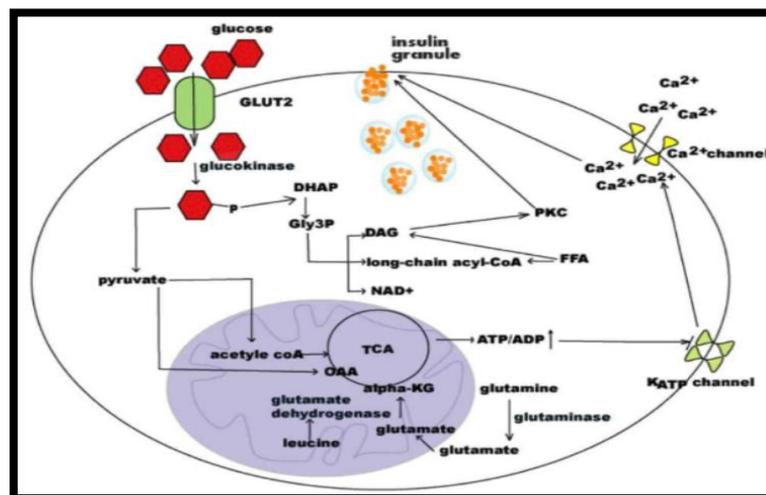
terutama oleh insulinase di hati, ginjal, dan plasenta. Sekali melewati hati, akan menghilangkan sekitar 50% insulin plasma (Gardner and Shoback, 2018).



Gambar 6. Struktur peptida C proinsulin manusia dan molekul insulin yang terhubung di dua tempat oleh tautan dipeptide (Gardner and Shoback, 2018).

Insulin disekresikan sesuai dengan kebutuhan tubuh normal oleh sel beta dalam dua fase pada keadaan fisiologis, sehingga sekresinya berbentuk *biphasic*. Sekresi insulin normal yang *biphasic* ini akan terjadi setelah adanya rangsangan seperti glukosa yang berasal dari makanan atau minuman. Insulin yang dihasilkan ini, berfungsi mengatur regulasi glukosa darah agar selalu berada dalam batas-batas fisiologis, baik saat puasa maupun setelah mendapat beban. Dengan demikian, kedua fase sekresi insulin yang berlangsung secara sinkron tersebut, menjaga kadar glukosa darah selalu dalam batas-batas normal, sebagai

cerminan metabolisme glukosa yang fisiologis. Sekresi fase 1 yaitu *Acute Insulin Secretion Response* (AIR) adalah sekresi insulin yang terjadi segera setelah ada rangsangan terhadap sel beta, muncul cepat dan berakhir juga cepat. Kinerja AIR sangat cepat dan adekuat sehingga sangat penting bagi regulasi glukosa yang normal karena pasasinya berkontribusi besar dalam pengendalian kadar glukosa darah postprandial. Selanjutnya, setelah sekresi fase 1 berakhir, muncul sekresi fase 2 yaitu *Sustained Phase, Latent Phase*, dimana sekresi insulin kembali meningkat secara perlahan dan bertahan dalam waktu relatif lebih lama. Setelah berakhirnya fase 1, tugas pengaturan glukosa darah selanjutnya diambil alih oleh sekresi fase 2 (Hasanah, 2013).



Gambar 7. Respon sel beta pankreas terhadap glukosa dan rantai sinyal untuk melepas insulin (Sobur, 2018).

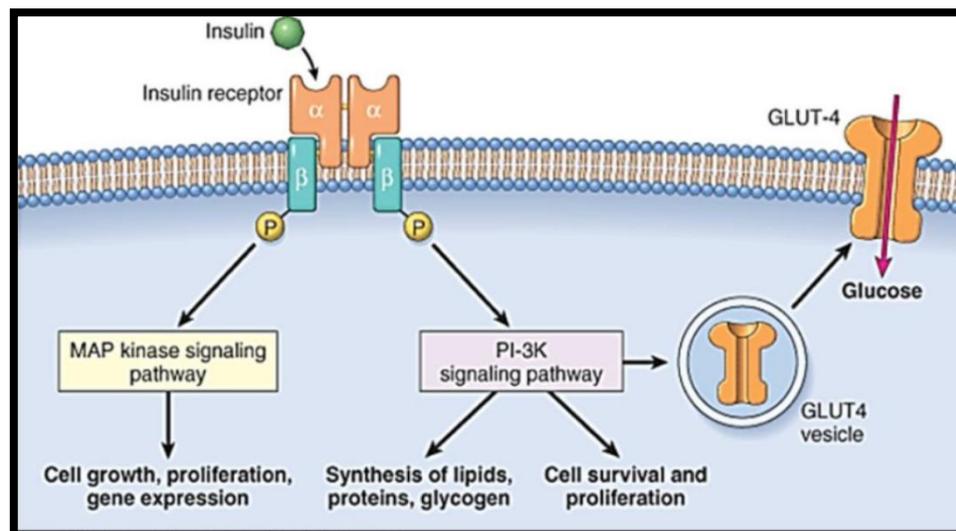
2.2.2 Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan gangguan penyerapan glukosa pada otot dan peningkatan produksi glukosa oleh hati yang dapat mengakibatkan hiperglikemia, baik dalam keadaan puasa maupun post-prandial. Resistensi insulin dapat mempengaruhi fungsi organ-organ lain, seperti pembuluh darah (menyebabkan vasokonstriksi/hipertensi), otak (peningkatan asupan kalori), pankreas (penurunan massa sel beta), dan tulang (penurunan massa dan kekuatan tulang) (Ye J, 2012).

Resistensi insulin yang merupakan gangguan metabolik akan ditandai dengan peningkatan kadar insulin. Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme glukosa dan lemak. Kondisi resistensi insulin meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas akibat sindroma metabolik, DM Tipe 2 serta penyakit kardiovaskuler. Deteksi dini resistensi insulin sangat penting untuk pencegahan dan tatalaksana penyakit degeneratif (Ormazabal *et al*, 2018).

Definisi lain dari resistensi insulin yakni sebagai munculnya respons biologis/gejala klinis akibat meningkatnya kadar insulin. Hal ini sering dikaitkan dengan terganggunya sensitivitas jaringan terhadap insulin yang diperantarai glukosa (Wilcox, 2005). Keadaan resisten insulin juga ditandai dengan gangguan kerja insulin pada metabolisme lipid (seperti peningkatan lipolisis pada adiposit) atau pada metabolisme protein (seperti gangguan sintesis protein di otot).

Resistensi insulin juga mempengaruhi fungsi organ lain seperti pembuluh darah (vasokonstriksi/hipertensi); otak (peningkatan *intake* kalori); pankreas (penurunan massa sel beta dan penginderaan glukosa) dan tulang (menurunnya massa dan kekuatan tulang). Resistensi insulin dapat terjadi pada sel hepar, jaringan otot dan jaringan adiposa. Resistensi insulin di hepar bersifat selektif, yaitu insulin tidak mampu menekan glukoneogenesis dan terjadi penurunan sintesis glikogen tetapi tetap menstimulasi sintesis asam lemak, sehingga bermanifestasi sebagai hiperglikemia dan hipertrigliserida. Sedangkan pada jaringan otot menyebabkan penurunan *uptake* glukosa darah untuk diubah menjadi sumber energi, sehingga kadar glukosa darah tetap tinggi. Resistensi insulin pada jaringan lemak menyebabkan pemecahan trigliserida (lipolisis) yang menimbulkan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi darah. Saat terjadi keadaan resistensi insulin, sel β pankreas meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar insulin darah meningkat (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan keadaan normoglikemia (Hardy, Czech and Corvera, 2012; Manaf, 2014; Newsholme *et al.*, 2014).



Gambar 8. Mekanisme Kerja Insulin. (Wordpress, 2015)

2.2.3 Mekanisme terjadinya Resistensi Insulin

Mekanisme yang mendasari terjadinya resistensi insulin melibatkan jaringan metabolisme glukosa dan lemak yang kompleks, dengan sistem inflamasi yang memiliki peran penting. Kerja insulin yang penting adalah anti-lipolisis pada jaringan adiposa dan stimulasi dari lipoprotein lipase. Massa jaringan adiposa yang semakin banyak dihubungkan dengan obesitas menyebabkan FFA berada di dalam sirkulasi melalui kerja dari siklik-AMP tergantung enzim hormon lipase sensitif. *Free Fatty Acid* juga dilepaskan melalui lipolisis dari lipoprotein yang kaya akan trigliserida di jaringan dengan menggunakan lipoprotein lipase. Pada jaringan yang sensitif terhadap insulin, asam lemak yang berlebihan akan menyebabkan resistensi insulin dengan cara penambahan substrat yang sudah ada sebelumnya dan dengan modifikasi sinyal yang diberikan. Ketika resistensi insulin sudah terjadi, peningkatan lipolisis terhadap trigliserida yang tersimpan di dalam jaringan adiposa menghasilkan asam lemak yang lebih banyak. Peningkatan konsentrasi FFA menghambat kerja anti-lipolitik dari insulin. Peran dari imunitas yang terganggu dan adanya infeksi juga

telah diajukan dalam perkembangan dari resistensi insulin dan dapat memprediksikan perkembangan DM Tipe 2 (Singh and Saxena, 2010).

2.2.4 Penyebab Resistensi Insulin

Beberapa penyebab terjadinya resistensi insulin, yaitu : (Singh and Saxena, 2010)

- 1) Obesitas/*overweight* (terutama adipositas visera yang berlebihan)
- 2) Kelebihan glukokortikoid (Sindroma Cushing atau terapi dengan steroid)
- 3) Kelebihan hormon pertumbuhan (akromegali)
- 4) Diabetes Melitus pada kehamilan (DM gestasional)
- 5) Penyakit ovarium polikistik (PCOS)
- 6) Lipodistrofi (didapat atau genetik; akibat akumulasi lipid di hati)
- 7) Auto antibodi terhadap reseptor insulin
- 8) Mutasi reseptor insulin
- 9) Mutasi *peroxisome proliferators' activator receptor* γ (PPAR γ)
- 10) Mutasi yang menyebabkan obesitas genetik (misalnya mutasi reseptor melanokortin)
- 11) Hemokromatosis (suatu penyakit herediter yang menyebabkan akumulasi zat besi di jaringan).

2.2.5 Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance

Homeostasis Model Assesment (HOMA) merupakan metode yang digunakan untuk mengukur resistensi insulin dan fungsi sel beta secara kuantitatif berdasarkan glukosa basal (puasa) dan konsentrasi insulin (atau C-peptida). *Homeostasis Model Assesment* pertama kali ditemukan pada tahun 1985 oleh Matthews et al. *Homeostasis Model Assesment* adalah bentuk hubungan antara glukosa dan dinamika

insulin yang memprediksi glukosa puasa dan konsentrasi insulin jangka panjang dari kombinasi yang memungkinkan antara resistensi insulin dan fungsi sel beta. Kadar insulin dipengaruhi oleh efek sel beta pankreas terhadap konsentrasi glukosa sementara konsentrasi glukosa diatur oleh produksi glukosa yang dimediasi oleh insulin melalui hepar. Sehingga, fungsi sel beta yang menurun akan memberikan respon yang kurang kepada sel beta untuk sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa. Resistensi insulin dicerminkan oleh efek penekanan yang kurang dari insulin terhadap produksi glukosa hepatic. *Homeostasis Model Assessment* telah dibuktikan sebagai alat pengukuran resistensi insulin pada tahap klinis maupun epidemiologis. *Homeostasis Model Assessment* menjelaskan homeostasis insulin-glukosa dengan cara matematis yang *simple*, terjabarkan, dan non linear. Rumus untuk resistensi insulin telah disederhanakan dan menggunakan sampel darah puasa, yang dijabarkan dari penggunaan produk insulin-glukosa, dibagi oleh konstanta. Hasil dari glukosa darah puasa x insulin plasma puasa adalah indeks dari resistensi insulin hepatic (Singh and Saxena, 2010; Gayoso-Diz *et al.*, 2013)

Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance itu sendiri ialah suatu metode sederhana dan berguna untuk menilai suatu sensitivitas insulin pada tubuh. Kemudian evaluasi nilai dari Homa-IR tersebut dijadikan sebagai suatu rujukan terjadinya keadaan resistensi insulin. Rumus perhitungan nilai HOMA-IR adalah sebagai berikut :

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukosa (mmol/L)} \times \text{Insulin } (\mu\text{U/L})}{22,5}$$

atau

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukosa (mg/dL)} \times \text{Insulin } (\mu\text{U/L})}{405}$$

Kesepakatan internasional mengenai *Cut-off* untuk menentukan resistensi insulin baik pada dewasa maupun remaja berdasarkan indeks HOMA-IR belum dicapai hingga saat ini (Tang *et al.*, 2015; Ikezaki *et al.*, 2016).

Tabel 1. Nilai cut-off HOMA-IR dalam literatur

Lokasi dan Tahun	Jumlah Sampel	Karakteristik Populasi	Nilai Batas	Kriteria
Swedia, 2000	n=4.816	Populasi sehat	2,0	Persentil ke-75
Perancis, 2002	n=1.153	Usia: 35-64 tahun, populasi sehat	3,8	Persentil ke-75
Kaukasus, 2006	n=1.156	Populasi <i>rural</i> , non diabetes	2,29	Persentil ke-75
Brazil, 2006	n=1.317	Usia: 40 ± 12 tahun, IMT: 34 ± 10 kg/m ²	2,77	Persentil ke-90
Amerika Serikat, 2008	n=2.804	Usia ≥ 20 tahun, IMT dan GDP normal	2,73	Persentil ke-66
Iran, 2010	n=3.071	Dewasa, usia 25-64 tahun	3,875	Kurva ROC
Iran, 2011	n=1.036	Wanita usia reproduktif	2,63	Persentil ke-95
Jepang, 2012	n=6.868	Subyek non diabetes	1,7	Kurva ROC
Cina, 2013	n=3.203	Usia: 6-18 tahun (anak dan remaja)	3,0	Persentil ke-95
Portugis, 2014	n=1.784	Subyek non diabetes di bangsal Kardiologi, IMT < 25 kg/m ² , GDP < 100 mg/dL	2,33	Persentil ke-90

Sumber: Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future (Tang *et al.*, 2015).

Keterangan: IMT = Indeks Massa Tubuh (kg/m^2)
GDP = Glukosa Darah Puasa (mg/dL)
ROC = *Receiver Operating Characteristic*

Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance telah diobservasi memiliki korelasi yang linear dengan *glucose clamp* dan *minimal model* dalam memperkirakan sensitifitas/resistensi insulin dalam berbagai studi di populasi yang berbeda-beda. Berdasarkan perhitungan matematis antara interaksi fungsi sel beta dan resistensi insulin, HOMA digunakan untuk mengukur insulin pada keadaan menetap dan konsentrasi glukosa (Michelle, 2014)

2.3 Gambaran HOMA-IR pada orang dewasa Non Diabetes Melitus

Kondisi terjadinya resistensi insulin pada orang dewasa non DM sudah dapat diprediksikan bahwa orang tersebut akan memiliki risiko menderita diabetes melitus dibanding orang dewasa yang tidak mengalami resistensi insulin. Hal ini didukung oleh beberapa penelitian yang menjelaskan bahwa resistensi insulin juga dikenal sebagai pra diabetes. Dalam waktu lima tahun setelah diagnosis, individu pra diabetes memiliki sekitar 50% kemungkinan berkembang menjadi DM Tipe 2 (Balakrishnan dan Thurmond, 2022).

Penelitian lain juga mengungkapkan dengan jelas bahwa resistensi insulin memainkan peran utama pada penyakit DM Tipe 2. Bukti ini berasal dari (a) adanya resisten insulin 10-20 tahun sebelum timbulnya penyakit (DM), (b) penelitian lintas seksi yang menunjukkan bahwa resistensi

insulin adalah penemuan yang konsisten pada pasien dengan DM Tipe 2, dan (c) studi prospektif menunjukkan bahwa resistensi insulin adalah predictor terbaik dari apakah seorang individu nantinya akan menjadi diabetes (Shulman, 2000). Penelitian oleh Li et al menemukan bahwa kadar myonectin pada non obesitas non DM lebih tinggi dibandingkan pada obesitas non DM. Kadar myonectin secara bertahap menurun dengan meningkatnya IMT. Toloza et al menemukan bahwa myonectin dapat mencegah obesitas dan resistensi insulin dengan menghambat *autophagy*.

Homeostatis Model Assessment–Insulin Resistance menilai status basal fungsi sel β pankreas dan sensitivitas insulin dalam bentuk persentase dari populasi normal. Pengukuran menggunakan HOMA-IR, tingkat resistensi berbanding lurus dengan besarnya nilai HOMA-IR. Semakin tinggi nilai HOMA-IR, semakin tinggi derajat resistensi insulin. Resistensi insulin menggunakan HOMA-IR didefinisikan sebagai nilai yang lebih dari persentil ke-75 pada subyek non diabetes berdasarkan WHO, namun nilai *cut-off* yang dilaporkan dalam literatur berbeda-beda. *Cut-off* HOMA-IR bervariasi berdasarkan ras, usia, jenis kelamin, penyakit penyerta dan komplikasi karena kompleksitas resistensi insulin. Kesepakatan internasional mengenai nilai *Cut-off* untuk menentukan resistensi insulin baik pada dewasa maupun remaja berdasarkan HOMA-IR belum dicapai hingga saat ini (Tang *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2016).

Penelitian di Makassar oleh Kurniawan et al., pada tahun 2018 dan 2020, melaporkan pada pria dewasa muda sehat dan wanita dewasa muda *non* diabetes secara berturut-turut didapatkan nilai *cut-off* indeks HOMA-IR (persentil ke-75) adalah 3,75 dan 2,74 (Kurniawan et al., 2018, 2020).

2.4 Korelasi Kadar Myonectin dan HOMA-IR

Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya mengenai kadar myonectin dan Homa IR, dapat dilihat bahwa peran myonectin itu sendiri secara fungsional memiliki kemiripan dengan insulin yang bekerja dalam penyerapan asam lemak ke dalam sel. Dengan demikian kita bisa menduga adanya korelasi kadar myonectin itu sendiri dengan Homa IR. Dalam kondisi resistensi insulin, aktivitas fisik dianggap salah satu faktor di dalamnya, karena aktivitas fisik merupakan setiap pergerakan tubuh akibat kontraksi otot rangka yang membutuhkan kalori lebih besar daripada pengeluaran energi saat istirahat. Sedangkan dalam aktivitas fisik, organ otot adalah salah satu yang berperan penting (Pascatello et al, 2014).

Pendapat lain yang menjelaskan korelasi antara keduanya juga dikemukakan oleh Kejia Li dalam jurnalnya yakni ekspresi dan kadar plasma myonectin tunduk pada kontrol metabolik. Penelitian yang dilakukan pada binatang coba tikus oleh Seldin menemukan bahwa ekspresi myonectin dan tingkat sirkulasi yang tinggi diinduksi oleh pemberian makan kembali setelah puasa semalaman. Infus myonectin

rekombinan in vivo menurunkan kadar asam lemak bebas (FFA) yang bersirkulasi, sebagian dengan mempromosikan pengambilan lipid seluler dan meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam pengambilan lipid. Laporan ini menunjukkan bahwa myonectin mungkin merupakan sitokin yang diatur oleh nutrisi dan mungkin memiliki peran fungsional dalam resistensi insulin (Keji Li, 2017).

Hasil penelitian lain juga mengungkapkan hal yang sama yakni Myonectin rekombinan telah terbukti mengurangi konsentrasi FFA pada tikus, sehingga dapat dibayangkan bahwa serapan FFA yang diinduksi myonectin akan mengurangi efek merusak FFA pada sensitivitas insulin sistemik. Penelitian masa depan tentang dampak myonectin pada resistensi insulin pada manusia dapat mengambil manfaat dari pengukuran FFA secara simultan. Namun kemungkinan lain adalah bahwa adipositas tubuh yang tinggi merupakan precursor umum untuk resistensi insulin dan peningkatan myonectin (Toloza, 2018).