

**TESIS**

**ANALISIS *ADVANCED GLICATED END PRODUCTS* DENGAN OMENTIN SERUM  
PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

***ANALYSIS OF ADVANCED GLYCATED END  
PRODUCTS WITH SERUM OMENTIN IN TYPE 2  
DIABETES MELLITUS SUBJECTS***

**VIFRIANA**

**PO62221033**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**ANALISIS *ADVANCED GLICATED END  
PRODUCTS* DENGAN OMENTIN SERUM  
PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik

Disusun dan diajukan oleh

VIFRIANA

P062221033

Kepada

**KONSENTRASI KIMIA KLINIK  
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**ANALISIS *ADVANCED GLICATED END PRODUCTS* DENGAN OMENTIN  
SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh

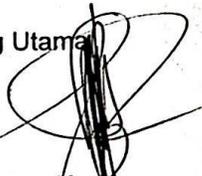
**VIFRIANA**

**Nomor Pokok P062221033**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Program Studi Ilmu Biomedik  
**Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin**  
pada tanggal 01 April 2024

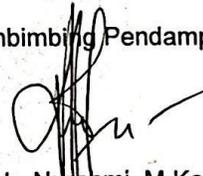
**Menyetujui,**

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Pendamping



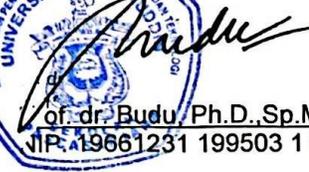
Dr. dr. Nurahmi, M.Kes., Sp.PK(K)  
NIP. 19670124 200003 2 002

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik



Prof. Dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM  
NIP. 19680218 199908 2 002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



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

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Vifriana  
NIM : P062221033  
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, 15 April 2024

Yang menyatakan,



Vifriana

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "**ANALISIS ADVANCED GLICATED END PRODUCTS DENGAN OMENTIN SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**" sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

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. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med Ed** Selaku Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
3. **Prof. dr. Rahmawati.Ph.D.,Sp.PD-KHOM.,FINASIM** Selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
4. **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan,M.Kes.,Sp.PK(K)** selaku ketua Konsentrasi Kimia Klinik Program Studi Ilmu Biomedik sekaligus selaku ketua komisi penasihat, yang telah memberikan banyak bimbingan, kesediaan waktu, saran dan motivasi kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.
5. **Dr. dr. Nurahmi.,M.Kes.,Sp.PK(K)**. selaku anggota komisi penasihat, yang telah memberikan banyak bimbingan, kesediaan waktu, saran dan motivasi kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.
6. **Tim Penguji : Dr. dr Andi Alfian Zainuddin, M.KM, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD, dr. Andi Ariyandy.,Ph.D** selaku penguji yang telah memberi kesediaan waktu, masukan, serta arahan sejak masa proposal hingga seminar penelitian.

7. Kepala Instalasi Laboratorium Penelitian (HUM-RC) dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar beserta stafnya yang telah memberikan izin serta bantuannya semasa penelitian
8. Responden yang bersedia meluangkan waktu dan bersedia dalam pengambilan sampel penelitian, penulis ucapkan banyak terima kasih.
9. Teman-teman seperjuangan Prodi Ilmu Biomedik khususnya Konsentrasi Kimia Klinik, kak nurma, kak rahma, ulfa, ismi dan Natalia yang selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi, berbagi cerita, berbagi energi positif dan yang selalu mengisi hari-hari perkuliahan menjadi sangat menyenangkan, terima kasih dan sukses untuk kita semua.
10. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya Penghargaan dan ucapan terima kasih yang setinggi tingginya kepada orang tua tercinta, **Ayahanda Anton Bura, Ibunda Mariana Pabetta** atas kesabaran tanpa batas, doa yang tak henti, dan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih juga kepada kakak dan kakak ipar saya **Dedi, SE – AKP Costantia B. Huwae, SIK, Novita, S.pd – Wendry Salloso, S.pd, Roy, SE** beserta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik

Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Biomedik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai dan memberkati setiap langkah pengabdian kita. Amin

Makassar, 15 April 2024

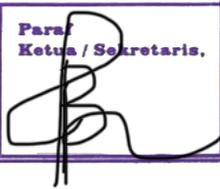
Vifriana

## ABSTRAK

**VIFRIANA.** *Analisis Advanced Glycated End Products dengan Omentin Serum pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2* (dibimbing oleh **Liong Boy Kurniawan** dan **Nurahmi**)

Diabetes melitus (DM) tipe 2 ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang dapat meningkatkan kadar *Advanced Glycated End Products* (AGEs). Omentin adalah protein yang diklasifikasikan sebagai adipokin, yang memiliki sifat anti-inflamasi di dalam tubuh. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi hubungan antara kadar AGEs dan kadar omentin serum pada subjek DM tipe 2. Analisis observasional dengan desain *cross-sectional* digunakan sebagai metode penelitian, sampel yang diperoleh sebanyak 60 orang terdiri dari 23 laki-laki dan 39 perempuan yang melakukan pengobatan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Dianalisis menggunakan metode *sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat korelasi antara kadar AGEs dan kadar Omentin serum pada pasien DM tipe 2 secara keseluruhan ( $p=0.054$   $r=0.246$ ). Tidak ditemukan korelasi antara kadar AGEs dan kadar Omentin serum pada subjek laki-laki penderita DM tipe 2 ( $p=0,485$   $r=0,153$ ). Demikian pula pada subjek perempuan ( $p=0,478$   $r=0,117$ ). Berdasarkan hasil tersebut disimpulkan tidak terdapat korelasi antara kadar AGEs dan Omentin serum pada subjek DM tipe 2.

**Kata kunci :** *Diabetes Melitus tipe 2, AGEs serum, Omentin serum*

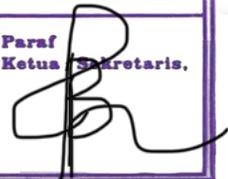
 <b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS</b>	
<b>Abstrak ini telah diperiksa.</b>	<b>Para Ketua / Sekretaris.</b>
<b>Tanggal :</b> _____	

## ABSTRACT

**VIFRIANA.** *Analysis of Advanced Glycation End-products with Serum Omentin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus* (supervised by **Liong Boy Kurniawan** and **Nurahmi**).

Type 2 diabetes mellitus (DM) is characterized by increased blood glucose levels (hyperglycemia) that may lead to a rise in the level of Advanced Glycation End-products (AGEs). Omentin is a protein classified as adipokine, which possesses anti-inflammatory properties in the body. This study aims to evaluate the relationship between the AGEs levels and serum omentin levels in type 2 DM subjects. Observational analysis with a cross-sectional design was employed as the research method. There were 60 people obtained as samples consisting of 23 men and 39 women who underwent treatment at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. The analysis was carried out utilizing the sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The statistical analysis exhibited no correlation between AGEs levels and serum Omentin levels in overall type 2 DM patients ( $p=0.054$   $r=0.246$ ). Furthermore, no correlation was observed between AGEs levels and serum Omentin levels in both male subjects ( $p=0.485$   $r=0.153$ ) and female subjects ( $p=0.478$   $r=0.117$ ) with diabetes mellitus (DM). Based on these results, it is concluded that there is no correlation between AGEs and serum Omentin levels in subjects with type 2 DM.

**Keywords:** *Type 2 Diabetes Mellitus, Serum AGEs, Serum Omentin*

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

## DAFTAR ISI

### Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGAJUAN TESIS .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK BAHASA INDONESIA .....	vii
ABSTRAK BAHASA INGGRIS .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG .....	1
B. RUMUSAN MASALAH.....	5
C. TUJUAN PENELITIAN .....	5
D. MANFAAT PENELITIAN .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. DIABETES MELITUS.....	6
1. Definisi .....	6

2. Epidemiologi .....	7
3. Etiologi .....	8
4. Patofisiologi.....	10
5. Diagnosis .....	14
6. Komplikasi.....	15
<b>B. ADVANCED GLICATED END PRODUCTS (AGEs).....</b>	<b>16</b>
1. Definisi .....	16
2. Mekanisme Pembentukan AGEs.....	19
3. Faktor yang mempengaruhi AGEs .....	20
4. Peran AGEs pada penyakit .....	21
5. AGEs pada DM .....	22
<b>C. OMENTIN .....</b>	<b>24</b>
1. Definisi .....	24
2. Struktur Omentin .....	25
3. Faktor yang mempengaruhi Omentin .....	26
4. Omentin pada DM .....	27
<b>D. KERANGKA PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
1. Kerangka Pikir.....	31
2. Kerangka Konsep.....	32
<b>E. HIPOTESIS</b>	
32	
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>33</b>
<b>A. RANCANGAN PENELITIAN .....</b>	<b>32</b>
<b>B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN .....</b>	<b>33</b>
1. Tempat Penelitian .....	33
2. Waktu Penelitian .....	33

C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN.....	33
1. Populasi Penelitian.....	33
2. Sampel Penelitian .....	33
3. Teknik pengambilan sampel .....	34
D. PERKIRAAN BESARAN SAMPEL.....	34
E. KRITERIA PENELITIAN.....	35
1. Kriteria Inklusi.....	35
2. Kriteria Eksklusi.....	35
F. ETIK PENELITIAN .....	35
G. DEFINISI OPERASIONAL .....	35
H. PROSEDUR KERJA .....	36
I. ANALISIS DATA .....	42
J. ALUR PENELITIAN .....	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	44
A. HASIL PENELITIAN .....	44
B. PEMBAHASAN .....	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	57
A. KESIMPULAN .....	57
B. SARAN .....	57
DAFTAR PUSTAKA .....	58
LAMPIRAN .....	62

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Komplikasi Kronik Pada DM
Tabel 2	Distribusi Frekuensi Variabel Jenis Kelamin Subjek Penelitian
Tabel 3	Analisis Deskriptif Variabel Umur, Kadar AGEs, dan Kadar Omentin serum Subjek Penelitian
Tabel 4	Uji Normalitas Kadar AGEs dan Kadar Omentin serum Subjek Penelitian
Tabel 5	Uji Korelasi Variabel Kadar AGEs dan kadar Omentin serum Keseluruhan Subjek Penelitian
Tabel 6	Uji Korelasi Variabel Kadar AGEs dan kadar Omentin serum Subjek Laki-laki
Tabel 7	Uji Korelasi Variabel Kadar AGEs dan kadar Omentin serum Subjek Perempuan

## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1 Patofisiologi DM
- Gambar 2 Mekanisme Pembentukan AGEs
- Gambar 3 Peran Omentin Pada Dm Tipe 2
- Gambar 4 Kerangka Pikir
- Gambar 5 Kerangka Konsep
- Gambar 6 Alur Penelitian
- Gambar 7 *Scatterplot* Data Kadar AGEs dan Kadar Omentin Serum  
Keseluruhan Subjek penelitian
- Gambar 8 *Scatterplot* Data Kadar AGEs dan Kadar Omentin Serum Subjek  
Laki Laki
- Gambar 9 *Scatterplot* Data Kadar AGEs dan Kadar Omentin Serum Subjek  
Perempuan

## DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan Keterangan
5'AMP	<i>Adenosine 5' Monophosphate</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGEs	<i>Advanced Glicated End Products</i>
Camp	<i>Adenosina monofosfat siklik</i>
CEL	<i>Carboxyethyl Lysine</i>
CML	<i>Carboxymethyl Lysine</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FADH	<i>Flavin Adenine Dinucleotide</i>
GAPDH	<i>Glyceraldehyde-3 Phosphate Dehydrogenase</i>
GDP	<i>Gula Darah Puasa</i>
GDS	<i>Gula Darah Sewaktu</i>
GFAT	<i>Glutamine Fructose-6 Phosphate Amidotransferase</i>
GLUT4	<i>Glucose Transporter-4</i>
GrB-2	<i>Growth Receptor Binding-2</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HHS	<i>Hyperglycemic Hyperosmolar State</i>
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFG	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
IGT	<i>Impaired Glucose Tolerance</i>
IL 1	<i>Interleukin-1</i>

IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
IRS	<i>Insulin Receptor Substrate</i>
MG	<i>Methyl Glyoxal</i>
MOLD	<i>Methylglyoxal Lysine Dimer</i>
NADH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen</i>
NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NF-κB	<i>Nuclear Factor- Kappa Beta</i>
PA1-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PERKENI	<i>Perhimpunan Endokrinologi indonesia</i>
PARP	<i>Poly ADP-Ribose Polymerase</i>
PCOS	<i>Polycystic Ovarian Syndrome</i>
PCOS	<i>Polycystic Ovarian Syndrome</i>
PEPCK	<i>Phosphoenolpyruvate Carboxykinase</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
RAGE	<i>Receptor Advanced Glicated End Products</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RSPTN UH	<i>Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin</i>
SHP-2	<i>Protein Tyrosine Phosphatase 2</i>
SOS	<i>Son Of Sevenless</i>
SPSS	<i>Statistical Package For The Social Sciences</i>
TBS	<i>Tris Buffered Saline</i>
TGF -β1	<i>Transforming Growth Factor- B1</i>
TMB	<i>Tetramethyl benzidine</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>

TTGO	<i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
UDP	<i>Uridine Diphosphate</i>
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
WHO	<i>World Health Organizatio</i>

---

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) atau yang sering juga disebut dengan penyakit gula merupakan penyakit yang sering dijumpai di masyarakat ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah (*hiperglikemia*). Peningkatan kadar glukosa darah ini disebabkan karena penurunan produksi hormon insulin maupun gangguan kerja insulin pada jaringan perifer. Diabetes melitus juga merupakan penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal. Nilai normal gula darah sewaktu (GDS)/tanpa puasa < 200 mg/dL, gula darah puasa (GDP) < 126 mg/dL (Kementerian Kesehatan RI. 2020)

Berdasarkan Organisasi *International Diabetes Federation (IDF)* pada tahun 2019 menyatakan bahwa Indonesia berada di peringkat ke-7 diantara 10 negara dengan jumlah penderita DM terbanyak, yaitu sebesar 10,7 juta, Indonesia menjadi salah satu negara di Asia Tenggara pada daftar tersebut, pada tahun 2021 mengalami peningkatan, Indonesia menempati posisi ke-5 dalam daftar negara kasus diabetes tertinggi di dunia. Berdasarkan data tersebut, sehingga dapat diperkirakan besarnya kontribusi Indonesia terhadap prevalensi kasus diabetes di Asia Tenggara (Kementerian Kesehatan RI. 2020)

Diabetes melitus tipe 2 merupakan diabetes yang paling sering dialami oleh masyarakat, didasari dari pola hidup yang semakin modern dan jarang melakukan aktivitas fisik sehingga kalori yang masuk ke dalam tubuh makin meningkat. Menurut penelitian oleh *nasution. et a* (2021) terkait faktor risiko DM tipe 2 menerangkan bahwa faktor risiko DM 2 terbagi menjadi dua bagian, yaitu faktor risiko yang tidak dapat kita ubah dan faktor risiko yang dapat kita ubah. Faktor-faktor tersebut dapat meningkatkan risiko terjadinya DM, keluarga dan usia merupakan Faktor risiko yang tidak dapat diubah, sedangkan faktor risiko seperti obesitas, gaya hidup kurang sehat, seperti kurang gerak, dislipidemia, kebiasaan merokok, tekanan darah tinggi merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi atau diubah. Kebanyakan orang dengan DM tipe 2 merupakan orang dengan kelebihan berat badan atau obesitas, hal

ini disebabkan oleh penumpukan trigliserida di jaringan adiposa sehingga menyebabkan resistensi insulin. Proses terjadinya DM tipe 2 melibatkan serangkaian peristiwa yang kompleks, termasuk obesitas dan resistensi insulin, gangguan fungsi sel beta pankreas, dan peningkatan kadar gula darah. Proses ini dapat berlanjut hingga mengakibatkan komplikasi serius seperti kerusakan organ, penyakit kardiovaskular, neuropati, dan lain- lain. (Decroli 2019)

*Advanced glycated end products* (AGEs) adalah kelompok senyawa kimia heterogen, memiliki peran yang kompleks dalam tubuh dan dapat memiliki dampak positif atau negatif tergantung pada jumlahnya, proses pembentukan AGEs ini merupakan bagian normal dari metabolisme tubuh. Tetapi pada kondisi hiperglikemia atau kadar glukosa darah yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan pembentukan AGEs dalam tubuh, proses ini terjadi melalui reaksi glikasi, molekul glukosa bereaksi dengan protein atau lipid dalam jangka waktu tertentu. Ketika kadar glukosa darah tinggi berkelanjutan peluang reaksi glikasi menjadi lebih tinggi, yang pada akhirnya dapat menghasilkan peningkatan pembentukan AGEs, akibatnya lebih banyak AGEs terbentuk di dalam tubuh. Peningkatan akumulasi AGEs ini dapat berkontribusi pada perkembangan komplikasi diabetes, seperti penyakit mata, kerusakan saraf, penyakit ginjal, dan masalah kardiovaskular. *Advanced glycated end products* bertindak sebagai agen pro inflamasi dan mempengaruhi fungsi normal protein serta dapat memicu respon inflamasi dan stres oksidatif dalam tubuh yang semuanya merupakan faktor risiko yang terkait dengan DM tipe 2. (Khalid et al.2022)

Beberapa penelitian telah dilakukan terkait *Advanced glycated end products* dalam perkembangan DM tipe 2 serta dalam perkembangan komplikasi DM. Penelitian (Meerwaldt et al. 2008) menunjukkan hubungan antara peningkatan konsentrasi AGEs dan terjadinya diabetes, dalam penelitiannya menjelaskan hubungan antara jenis diabetes dan tingkat AGEs dalam serum darah. Pasien dengan DM tipe 2 memiliki fluoresensi AGEs yang jauh lebih tinggi dengan kelompok pasien dengan DM tipe 1. Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan (Indyk et al. 2021) yang telah mengkonfirmasi hubungan yang signifikan antara AGEs dengan perkembangan dislipidemia dan aterosklerosis, ada korelasi antara penyakit ini dengan peningkatan AGEs dalam serum darah (Perrone et al. 2020)

Omentin adalah protein adipokin yang diproduksi oleh jaringan adiposa

(lemak) yang memiliki sifat anti inflamasi dalam tubuh manusia. Yang terlibat dalam mengatur berbagai proses inflamasi dalam tubuh, termasuk regulasi respons imun dan peradangan. Omentin serum telah dikaitkan dengan perbaikan sensitivitas insulin, perlindungan terhadap kerusakan endotel (lapisan dalam pembuluh darah), serta pengaruh positif pada metabolisme lipid dan glukosa. Beberapa Penelitian telah menunjukkan bahwa kadar omentin cenderung menurun pada individu dengan resistensi insulin dan obesitas, ini berarti bahwa seiring dengan peningkatan resistensi insulin, tubuh cenderung menghasilkan lebih sedikit omentin, dimana sel-sel tubuh menjadi kurang responsif terhadap insulin, kondisi ini dapat mempengaruhi produksi dan fungsi omentin. Selain itu, sifat anti inflamasi dari omentin serum dapat membantu mengurangi peradangan dalam tubuh. Peradangan yang disebabkan oleh adipositas dapat mengganggu produksi dan pelepasan omentin oleh jaringan lemak, peradangan dapat mempengaruhi kemampuan jaringan lemak untuk berfungsi dengan baik (Halabis et al. 2015).

Penelitian lain menunjukkan hubungan paradoks antara omentin dan diabetes, gangguan kontrol glukosa dan pada semua penyakit yang umumnya terkait dengan resistensi insulin dan obesitas, kadar omentin cenderung menurun serta berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit. Penelitian (Pan, Guo, and Li 2010) menunjukkan bahwa kadar Omentin serum rendah pada pasien dengan gangguan regulasi DM tipe 2, hal ini sejalan dengan penelitian meta analisis yang dilakukan (As'habi et al. 2019) menemukan bahwa kadar Omentin serum secara signifikan lebih rendah pada pasien DM tipe 2. Penelitian (Watanabe et al. 2017) menunjukkan bahwa perubahan kadar omentin-1 dalam jaringan dan sirkulasi darah terkait erat dengan diabetes, obesitas, aterosklerosis, peradangan, dan penyakit terkait, seperti sindrom metabolik, *polycystic ovarian syndrome* (PCOS), kanker, dan penyakit serebrokardiovaskular. Sejumlah penelitian telah menemukan bahwa individu diabetes memiliki tingkat omentin yang secara signifikan lebih rendah daripada kontrol dengan ada atau tidak adanya penyakit kardiovaskular.

Hasil yang berbeda dilaporkan pada penelitian (Yilmaz et al. 2011) menyatakan bahwa kadar omentin serum meningkat pada penyakit hati berlemak *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), penyakit terkait obesitas, meskipun obesitas dikaitkan dengan rendahnya tingkat omentin. Sejalan dengan penelitian

(Kadium, Alrubaie, and Ghanim 2023) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa kadar omentin serum lebih tinggi pada orang gemuk dibandingkan dengan orang kurus, Perbedaan yang ditemukan pada tingkat sirkulasi omentin serum dianggap sebagai cerminan dari kelainan metabolisme pada jaringan adiposa. Namun, masih belum jelas apa penyebabnya atau akibat antara kadar omentin serum dengan berbagai penyakit tersebut (Watanabe et al. 2017)

Dari beberapa hasil penelitian yang ditemukan akhirnya peneliti tertarik untuk menghubungkan antara peningkatan AGEs dengan Penurunan kadar Omentin serum pada subjek DM tipe 2, karena 2 variabel ini terkait dengan berbagai penyakit komplikasi DM tipe 2. Dari penelitian yang dilakukan (Yamawaki et al. 2011) melaporkan Omentin dapat memberikan target terapi yang baru agar terhindar dari peningkatan komplikasi lain.

Sejauh peneliti mengamati, saat ini belum ada penelitian yang dilakukan yang secara langsung menghubungkan antara AGEs dan Omentin serum terutama di daerah makassar. Apakah penurunan omentin serum pada penderita DM tipe 2 dipengaruhi akibat peningkatan AGEs atau berhubungan dengan obesitas yang terkait dengan resistensi insulin dan peradangan yang dapat mempengaruhi sekresi Omentin serum dalam tubuh.

## **A. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang dari penelitian ini dapat dibuat rumusan masalah yaitu “Bagaimana hubungan antara kadar AGEs dengan Omentin Serum pada subjek DM tipe 2 ? ”

## **B. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan Umum**

Diketuainya hubungan antara kadar AGEs dengan omentin serum pada subjek DM tipe 2.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Diketuainya kadar AGEs pada subjek DM tipe 2
- b. Diketuainya kadar omentin serum pada subjek DM tipe 2
- c. Diketuainya hubungan antara AGEs dengan omentin serum pada DM tipe 2

## **C. MANFAAT PENELITIAN**

### **1. Manfaat Teoritis**

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tambahan mengenai kadar AGEs dengan omentin serum pada subjek DM tipe 2.

### **2. Manfaat Aplikatif**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai sarana referensi untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait DM tipe 2

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. DIABETES MELITUS TIPE 2**

##### **1. Definisi**

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolisme karbohidrat yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia. Menurut *World Health Organization* (WHO), penyakit diabetes adalah suatu gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat dari insufisiensi fungsi insulin. (Widiasari et al. 2021)

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi beberapa jenis. Diabetes melitus tipe 1 merupakan diabetes yang disebabkan oleh rusaknya sel beta di pankreas, menyebabkan penurunan produksi hormon insulin atau kekurangan insulin secara absolut. Penyebab rusaknya sel beta pankreas adalah proses autoimun (DM tipe A). Diabetes tipe 1A adalah diabetes yang disebabkan oleh proses autoimun yang merusak sel beta pankreas. Jenis diabetes ini disebut diabetes yang bergantung pada insulin (*insulin dependent diabetes*), diabetes tipe ini sering menyerang orang muda. Dan alasan lain dari penghancuran sel beta pankreas ini adalah akibat dari penyebab yang tidak diketahui (idiopatik) atau proses non imunologis (DM tipe B). Jenis diabetes ini jarang terjadi, namun kondisinya bisa diwariskan, dan orang-orang tersebut sangat bergantung pada insulin (Novia Khila Firani 2017)

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa akibat kelainan genetik dan metabolik. Diabetes tipe ini sering dialami seseorang dengan kelebihan berat badan atau obesitas. Obesitas disebabkan oleh akumulasi trigliserida di jaringan adiposa, yang menyebabkan resistensi insulin. Jenis diabetes ini dapat bervariasi mulai dari resistensi insulin primer dengan defisiensi insulin relatif hingga gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin.

Diabetes tipe lain, penyebab diabetes tipe ini antara lain kelainan genetik yang menyebabkan gangguan fungsi sel beta pankreas dan penyebab lain yaitu kelainan genetik kerja insulin, penyakit atau kelainan eksokrin pankreas, antara lain pankreatitis, tumor ganas pankreas, pancreatectomy, fibrosis kistik. Selain itu, penyebab diabetes jenis ini antara lain endokrinopati, obat-obatan, infeksi, kelainan imunologi lainnya, dan penyakit sindrom genetik lainnya seperti sindrom Down (Decroli 2019)

Diabetes gestasional merupakan diabetes melitus yang terjadi selama masa kehamilan. Intoleransi glukosa dapat terjadi selama kehamilan karena resistensi insulin terkait dengan perubahan metabolisme kehamilan yang meningkatkan kebutuhan insulin dan dapat menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Sebagian besar wanita hamil dengan diabetes gestasional mendapatkan kembali toleransi glukosa normal setelah melahirkan, tetapi beberapa mengalami diabetes setelah melahirkan (Sunarti.2021)

## **2. Epidemiologi**

Mengingat jumlah penderita diabetes meningkat setiap tahun, penyakit ini juga merupakan penyebab utama kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal, sehingga menjadikannya masalah kesehatan yang sangat penting di seluruh dunia. Dilansir dari pusat data informasi kementerian kesehatan tahun 2020, IDF memperkirakan bahwa pada tahun 2019 setidaknya 463 juta orang berusia 20-79 tahun menderita diabetes di seluruh dunia, mewakili 9,3% dari populasi yang sesuai usia. Berdasarkan jenis kelamin, menurut IDF prevalensi diabetes pada tahun 2019 sebesar 9% pada wanita dan 9,65% pada pria, dan diperkirakan akan meningkat seiring bertambahnya usia penduduk menjadi 19,9 persen, atau 111,2 juta orang, diperkirakan jumlah tersebut akan terus meningkat hingga mencapai 578 juta pada tahun 2030 dan 700 juta pada tahun 2045. (Kementerian Kesehatan RI. 2020)

Negara-negara di kawasan Arab-Afrika Utara dan Pasifik Barat masing-masing menempati peringkat pertama dan kedua, dengan prevalensi diabetes tertinggi pada usia 20-79 tahun di antara 7 negara di dunia, masing-masing 12,2%

dan 11,4%. Wilayah Asia Tenggara, di mana Indonesia berada, menempati urutan ketiga, dengan prevalensi 11,3%. Federasi Diabetes Internasional juga memperkirakan jumlah penderita diabetes di antara mereka yang berusia 20-79 tahun di beberapa negara di dunia menempati urutan ketiga. Pertama adalah Cina, India, dan AS, masing-masing dengan 116,4 juta, 77 juta, dan 31 juta. Dengan 10,7 juta orang, Indonesia berada di urutan ke-7 di antara sepuluh negara yang paling terkena dampak, satu-satunya negara di Asia Tenggara yang berada dalam daftar tersebut. Hal ini menunjukkan seberapa besar kontribusi Indonesia terhadap terhadap prevalensi kasus diabetes di Asia Tenggara, Penyakit diabetes ini merupakan permasalahan kesehatan yang sangat penting di dunia, mengingat dari tahun ke tahun jumlah penderitanya semakin meningkat (Kementerian Kesehatan RI. 2020)

### 3. Etiologi

Diabetes tipe 2 sering kali tidak terdiagnosis selama beberapa tahun, karena hiperglikemia terjadi secara bertahap. Pada penderita penyakit ini didapatkan kadar hormon insulin normal atau meningkat di dalam darah dan kadar glukosa darah tinggi, sebagai akibat resistensi insulin. Dalam keadaan ini, insulin tidak efektif dalam membantu penyerapan dan menurunkan glukosa darah, faktor yang membuat DM tipe 2 ini meningkat adalah sebagai berikut (Lestari, Zulkarnain, and Sijid 2021)

#### a. Usia

Semakin bertambahnya usia seseorang maka fungsi organ dalam tubuhnya semakin menurun, mereka akan cenderung mengalami penurunan fisiologis yang lebih cepat. Sedangkan DM tipe 2 lebih sering terjadi pada usia lanjut, terutama pada usia di atas 45 tahun, dan berhubungan dengan kegemukan dan obesitas.(Sunarti 2021)

#### b. Genetik dan riwayat keluarga

Diabetes melitus adalah penyakit tidak menular tetapi salah satu penyakit degeneratif atau diturunkan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa risiko anak terkena diabetes lebih tinggi bila ibunya mengidap penyakit tersebut. Jika kedua orang tua menderita diabetes, risiko anak terkena diabetes saat dewasa bisa

mencapai 50%. Mengutip *American Diabetes Association* (ADA), para ahli menemukan kaitan antara mutasi genetik dan risiko yang lebih tinggi. Tidak semua orang dengan mutasi genetik ini pasti akan mengidap diabetes, namun tidak dapat disangkal bahwa banyak orang dengan satu atau lebih mutasi genetik ini akan menderita kondisi ini di kemudian hari. (Yusnanda, Rochadi, and Maas 2019)

c. Obesitas

Kelebihan berat badan merupakan salah satu faktor risiko utama DM tipe 2, obesitas meningkatkan jumlah asam lemak dan peradangan sehingga dapat menyebabkan resistensi insulin, yang pada selanjutnya dapat menyebabkan DM tipe 2. (Sunarti 2021). Faktor risiko utama untuk DM tipe 2 adalah obesitas, yang sering diukur dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) tinggi. Peningkatan berat badan dan obesitas dapat terjadi karena ketidakseimbangan antara pengeluaran energi yang kurang (misalnya, kurangnya aktivitas fisik) dan asupan energi yang berlebihan (kalori). Mereka yang memiliki IMT yang tinggi memiliki kadar lemak tubuh yang lebih tinggi, yang pada gilirannya dapat menyebabkan resistensi insulin. Resistensi insulin menghalangi tubuh untuk menggunakan insulin dengan benar untuk mengontrol kadar gula darah, yang pada gilirannya dapat menyebabkan DM tipe 2. Kontrol berat badan dan manajemen obesitas adalah langkah penting dalam mencegah dan mengelola DM tipe 2. Menjaga berat badan yang sehat dengan mengikuti pola makan yang seimbang dan berolahraga secara teratur dapat membantu menurunkan risiko terkena diabetes tipe 2 (Heriansyah 2014)

d. Sindrom metabolik

Sindrom metabolik yaitu keadaan seseorang mengalami tiga dari lima kondisi, yaitu hipertensi (tekanan darah tinggi), *high density lipoprotein* (HDL) rendah (dislipidemia), trigliserida tinggi, glukosa darah tinggi atau pra diabetes, dan obesitas dengan penumpukan lemak di perut. Sindrom metabolik dapat meningkatkan risiko penyakit serius, namun perkembangan sindrom metabolik dapat dicegah dengan mengendalikan kelima faktor penyebab penyakit tersebut. (Lestari et al. 2021)

e. Penurunan aktivitas fisik

Semakin kurangnya aktivitas fisik atau gerak yang dilakukan maka risiko

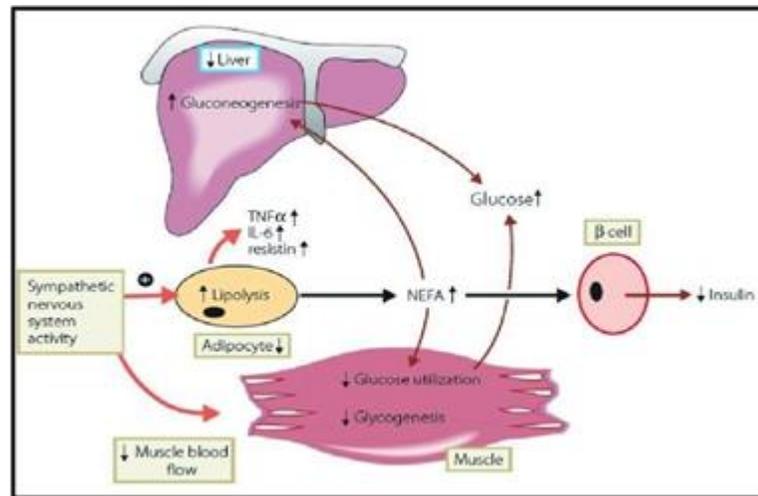
terkena DM peluangnya akan semakin besar, adapun manfaat dari berolahraga adalah membantu menurunkan berat badan, membantu menggunakan glukosa sebagai sumber energi, meningkatkan sel-sel tubuh yang lebih sensitif terhadap insulin, membantu pembentukan otot sehingga sebagian besar gula darah terserap ke dalam otot. Ketika Anda tidak memiliki otot, ada lebih banyak glukosa dalam darah (Yusnanda et al. 2019)

#### 4. Patofisiologi

Diabetes melitus dapat mengakibatkan gejala berupa trias klasik yaitu sering kencing (poliuria), sering merasa haus/sering minum (polidipsia), sering merasa lapar atau keinginan makan yang banyak (polifagia). Kadar glukosa yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan dari osmolaritas darah sehingga dapat menarik cairan dari intrasel ke luar, hal ini dapat berdampak pada dehidrasi intrasel yang merangsang pusat haus di otak sehingga mengakibatkan kondisi polidipsia. Pada kondisi polifagia pemasukan gula ke dalam sel-sel tubuh kurang, sehingga energi yang dibentuk juga kurang, akibatnya insulin yang kurang dan resistensi insulin tidak ada yang menstimulasi *glucose transporter-4* (GLUT4), sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, hal ini yang menyebabkan seseorang memiliki keinginan untuk makan yang banyak. (Lestari, Zulkarnain, and Sijid 2021)

Penyebab dari diabetes melitus tipe 2 ini adalah resisten terhadap hormon insulin dan disfungsi sel beta pankreas, resistensi insulin secara klinis adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang diperlukan untuk mempertahankan kenormalan dari kadar glukosa darah Pada disfungsi pankreas. sel beta pankreas tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup untuk menggantikan peningkatan resistensi insulin, karena fungsi normal sel beta pankreas berkurang. Disfungsi sel beta pankreas ini disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Kuantitas dan kualitas sel beta di pankreas dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri, mekanisme seluler yang mengatur sel beta, kemampuan sel beta untuk beradaptasi, atau ketidakmampuan untuk mengkompensasi stres metabolik, dan proses apoptosis

sel. (Decroli 2019) Patofisiologi DM tipe 2 menurut *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2018. Ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2 (ADA, 2018)

Pada diabetes melitus terdapat kelainan yang terkait seperti Jalur glikolisis terhambat, Jalur glukoneogenesis terhambat, Jalur glikogenesis meningkat, Jalur glikogenolisis meningkat, Jalur poliol meningkat, dan GLUT4 menurun. Kelainan inilah yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah atau yang disebut dengan *hiperglikemia*. Peran insulin dalam metabolisme karbohidrat diawali dengan pengikatan hormon insulin pada reseptor insulin, pada membran sel, yang selanjutnya memulai proses biokimia di dalam sel. Pengikatan insulin ke reseptor membran plasma merangsang aktivitas tirosin kinase intrinsik, menyebabkan autofosforilasi reseptor insulin dan akumulasi molekul pensinyalan intraseluler lainnya, termasuk substrat reseptor insulin atau *insulin receptor substrate* (IRS) dan protein Shc. Selain itu, beberapa protein berikatan dengan protein seluler seperti *growth receptor binding-2* (GrB-2), *son of sevenless* (SOS), *protein tyrosine phosphatase 2* (SHP-2), p65, p110 dan *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K). kemudian terjadi reaksi fosforilasi dan defosforilasi, yang menyebabkan berbagai efek metabolisme hormon insulin secara luas. (Novia Khila Firani 2017)

Glukosa yang masuk ke dalam sel kemudian mengalami berbagai proses metabolisme yang penting untuk fungsi sel. Glukosa mengalami reaksi glikolisis,

sepanjang jalur ini insulin berperan dalam menginduksi sintesis dan aktivitas enzim kunci yaitu glukokinase, fosfofruktokinase dan piruvat kinase. Ketika terjadi defisiensi insulin atau resistensi insulin dapat menyebabkan penghambatan jalur glikolisis pada penderita diabetes dengan menghambat jalur glikolitik, jalur oksidasi piruvat dan siklus asam sitrat juga terhambat, hal ini karena insulin berperan dalam mengaktifkan enzim piruvat dehidrogenase. Pada jalur glukoneogenesis, insulin berperan dalam menekan sintesis dan aktivitas enzim kunci pada jalur glukoneogenesis, yaitu *glukosa-6-fosfatase*, *fruktosa-1,6-bisphosphatase*, *Phosphoenolpyruvate Carboxykinase* (PEPCK) dan piruvat karboksilase. Jika terdapat defisiensi insulin atau resistensi insulin ini dapat menyebabkan peningkatan jalur glukoneogenesis pada DM, kondisi ini juga menyebabkan penghambatan jalur glikogenesis, sebaliknya jalur glikogenolisis meningkat. Hal ini disebabkan kurangnya insulin dalam mengaktifkan enzim glikogen sintase, sehingga menghambat enzim tersebut, dan kegagalan dalam mengaktifkan enzim fosfodiesterase di hati, yang mengubah *Cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) menjadi *adenosine 5' monophosphate* (5'-AMP), menyebabkan kadar cAMP meningkat, mengaktifkan protein kinase yang memfosforilasi enzim glikogen sintase. Akibatnya enzim glikogen sintase yang terlibat dalam reaksi glikogenesis menjadi tidak aktif, sedangkan enzim fosforilase yang terlibat dalam jalur glikogenolisis menjadi aktif. (Novia Khila Firani 2017)

Pada jalur poliol, pembentukan glukosa menjadi fruktosa terlebih dahulu membentuk sorbitol yang dikatalisis oleh enzim aldose reduktase, kemudian enzim sorbitol dehidrogenase mengoksidasi sorbitol menjadi fruktosa. Sorbitol adalah senyawa toksik yang dapat menyebabkan komplikasi pada DM. Penyebab terjadinya perubahan pada beberapa reaksi DM adalah terjadinya stres oksidatif pada sel, dikarenakan meningkatnya pembentukan mitokondria *reactive oxygen species* (ROS). Mekanisme terjadinya peningkatan mitokondria ROS pada kondisi hiperglikemia disebabkan meningkatnya oksidasi glukosa pada siklus asam sitrat, yang menyebabkan peningkatan donor elektron *Nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen* (NADH) dan *Flavin adenine dinucleotide* (FADH) yang mendorong rantai transpor elektron di mitokondria. Akibat terjadi peningkatan gradien voltase di membran mitokondria hingga mencapai titik *critical threshold*, stres oksidatif pada sel akibat kondisi hiperglikemia selanjutnya dapat mengaktifkan beberapa jalur reaksi

biokimia intraseluler. Hal ini disebabkan penurunan aktivitas enzim *glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase* (GAPDH) yang berperan dalam reaksi glikolisis, yakni mengkatalis perubahan *gliseraldehida-3-phosphat* menjadi *1,3 diphosphoglycerate*, hal ini menyebabkan peningkatan beberapa jalur (Decroli 2019) jalur polioliol, Peningkatan jalur yang diaktifkan oleh enzim protein kinase C (PKC), Jalur heksosamin dan Peningkatan AGEs (Novia Khila Firani 2017)

Dehydrogenase disebabkan oleh peningkatan aktivitas enzim *poly ADP-ribose polymerase* (PARP) yang mengkatalisis pembentukan polimer ADP-ribosa. Aktivitas enzim PARP distimulasi oleh peningkatan ROS. Peningkatan aktivitas jalur polioliol menyebabkan kadar sorbitol. Peningkatan sorbitol dalam sel mengakibatkan peningkatan stress osmotik intraseluler sehingga bisa menyebabkan terjadinya kerusakan sel, peningkatan sorbitol juga dapat mengaktifkan jalur sinyal yang sensitif *stres sensitive signaling pathways* (stressor). dalam proses pembentukan sorbitol, enzim aldosa reduktase membutuhkan koenzim *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen* (NADPH), yang mana koenzim NADPH juga berperan sebagai kofaktor untuk mereduksi glutathione yang diperlukan dalam pembentukan antioksidan intrasel. Sehingga peningkatan jalur polioliol juga dapat mengakibatkan peningkatan terjadinya stress oksidatif. (Novia Khila Firani 2017)

Pada jalur heksosamin, *fruktosa-6-phosphat* akan diubah menjadi Glukosamin-6-phosphat oleh enzim *glutamine fructose-6-phosphate amidotransferase* (GFAT), yang selanjutnya diubah menjadi *uridine diphosphate N-acetyl glucosamine* (UDP N-acetylglucosamine). Reaksi ini dapat menimbulkan efek patologis dalam sel melalui perubahan dalam ekspresi *transforming growth factor-β1* (TGF -β1) dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PA 1-1), pada sel adiposit jalur heksosamin dilaporkan berperan sebagai sensor seluler untuk regulasi energi melalui regulasi ekspresi leptin. Jalur heksosamin juga berperan dalam meningkatkan ekspresi angiotensinogen di jaringan adiposa dan hati. (Decroli 2019)

Pembentukan *Advanced Glicated End Products* meningkat dalam kondisi hiperglikemia dan stres oksidatif. *Advanced Glicated End Products* akan berikatan dengan reseptor di permukaan sel atau *cognate cell-surface receptor* yang

mengakibatkan aktivasi sinyal pasca reseptor dan aktivasi ekspresi gen. Peningkatan produksi AGEs intraseluler akibat kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan sel melalui beberapa mekanisme, antara lain melalui modifikasi protein-protein yang terlibat dalam regulasi transkripsi gen, mekanisme yang lain yakni terjadi difusi AGEs keluar sel sehingga dapat memodifikasi molekul-molekul matriks ekstraseluler serta dapat memodifikasi protein-protein di sirkulasi. (Novia Khila Firani 2017)

## 5. Diagnosis

Diabetes melitus dapat ditegakkan melalui gejala klinis dan beberapa pemeriksaan laboratorium. Kriteria diagnosis DM menurut ADA tahun 2017 dan Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2011 didasarkan pada gejala yaitu poliuria, polidipsi, polifagia, dan penurunan berat badan yang sulit dijelaskan penyebabnya. Pemeriksaan diabetes yang dapat dilakukan untuk melihat kadar glukosa seseorang adalah sebagai berikut. (Shubrook et al. 2017)

- a. Gejala klasik diabetes disertai kadar glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L)
- b. Gejala klasik diabetes disertai kadar glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L)
- c. Kadar plasma 2 jam pada tes toleransi glukosa oral (TTGO)  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L)
- d. Kadar HbA1c sebesar  $\geq 6,5\%$

Kadar gula darah sewaktu yaitu pemeriksaan gula darah yang tidak memerlukan puasa, dapat dilakukan pemeriksaan kapan saja jika diperlukan. Kadar gula darah puasa yaitu pemeriksaan gula darah yang memerlukan waktu puasa sedikitnya 8 - 10 jam. Tes toleransi glukosa oral, pemeriksaan yang dilakukan dengan meminum larutan glukosa 75 gram dengan syarat tidak diperbolehkan makan atau minum apapun sebelum pengambilan darah. Pada saat pemeriksaan GDP didapatkan hasil 100 mg/dL (5,6 mmol/L ) hingga 125 mg/dL ( 6,9 mmol/L) dapat dikatakan

seseorang mengalami gangguan *impaired fasting glucose* ( IFG). Pada pemeriksaan TTGO jika didapatkan hasil 140 mg/dL ( 7,8 mmol/ L) hingga 199 mg/dL ( 11,0 mmol/ L) dinamakan gangguan *impaired glucose tolerance* ( IGT ), sedangkan pada seseorang yang mengalami gangguan IFG dan TGT kemudian disertai dengan kadar HbA1c senilai 5,7 - 6,4 % dapat dikatakan mengalami kelainan prediabetes yang dikhawatirkan akan sangat beresiko menjadi DM (Khila 2017)

## 6. Komplikasi

Pada diabetes melitus tipe 2 komplikasi yang terjadi adalah *hyperglycemic hyperosmolar state* (HHS) disebabkan oleh kekurangan relatif insulin dan asupan cairan yang tidak mencukupi. Kekurangan insulin relatif ini dapat meningkatkan produksi glukosa di hati melalui dua reaksi, yaitu glukoneogenesis dan glikogenolisis, hiperglikemia menginduksi diuresis osmotik, menghasilkan dehidrasi intraseluler yang diperparah dengan asupan cairan. Komplikasi kronis diabetes dapat mempengaruhi berbagai sistem organ, yang menyebabkan kematian penderita diabetes. Komplikasi kronis diabetes dibagi menjadi komplikasi vaskuler dan komplikasi non vaskuler. Komplikasi vaskuler dibagi lagi menjadi komplikasi mikrovaskuler dan komplikasi makrovaskuler, risiko komplikasi ini meningkat. (Kurniawan, Sari, and Aisyah 2020). Komplikasi mikrovaskuler dan komplikasi makrovaskuler pada pasien DM ditunjukkan pada tabel 1. (Novia Khila Firani 2017)

Table 1. Komplikasi Mikrovaskuler Dan Komplikasi Makrovaskuler Pada Diabetes Melitus

Mikrovaskular	Penyakit mata Retinopati Edema Makula Neuropati Mononeuropati dan Polineuropati Autonomik Nefropati
Makrovaskular	Penyakit Arteri Koronaria Penyakit Vaskular Perifer Penyakit Serebrovaskular
Lainnya	Gastrointestinal Gastroparesis diare Genitourinaria Uropati/disfungsi seksual Dermatologi Infeksi Katarak Glaukoma

Sumber : (Novia Khila Firani 2017)

## **B. ADVANCED GLICATED END PRODUCTS (AGEs)**

### **1. Definisi**

Produk akhir glikasi lanjutan adalah senyawa yang terbentuk dari proses glikasi, dapat ditemukan di berbagai jaringan dan organ tubuh manusia, terbentuk ketika gula terikat secara tidak terkontrol pada protein, lipid, atau DNA selama proses glikasi. Proses ini terjadi secara alami dalam tubuh tetapi dapat dipercepat oleh konsumsi gula yang berlebihan dan paparan panas pada makanan yang dimasak pada suhu tinggi. *Advanced Glicated End Products* merupakan faktor penting dalam timbulnya beberapa penyakit kardiovaskuler seperti hipertensi, stroke iskemik, stroke hemoragik, dan infark miokard dan beberapa penyakit lain seperti diabetes, gagal ginjal, hepatitis dan penyakit kronis lainnya. *Advanced Glicated End Products* ditemukan pada penderita DM, terakumulasi dalam pembuluh darah, dapat

mengganggu struktur dan fungsi sel melalui vaskulitis dan berkembang menjadi penyakit kardiovaskuler. Proses ini terjadi secara alami dalam tubuh tetapi dapat dipercepat oleh konsumsi gula yang berlebihan dan paparan panas pada makanan yang dimasak pada suhu tinggi (Kuzan 2021)

Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan AGEs yaitu bertambahnya usia, dan akumulasi faktor makanan yang kita konsumsi seperti makanan yang dimasak dengan suhu tinggi dapat mempertinggi kadar AGEs dalam tubuh. Tubuh juga memproduksi AGEs secara alami saat memproses gula, pembentukan AGEs adalah bagian dari metabolisme normal, tetapi jika kadar AGEs yang terlalu tinggi dapat kita jumpai dalam jaringan dan sirkulasi dapat menyebabkan patogen (Sharma et al. 2015)

Carboxymethyllysine (CML) adalah jenis AGEs yang paling umum. Terbentuk ketika residu lisin pada protein diubah menjadi carboxymethyllysine selama proses glikasi. Carboxymethyllysine telah dikaitkan dengan banyak penyakit, seperti diabetes, aterosklerosis, penyakit Alzheimer, dan penuaan. Pentosidine adalah salah satu AGEs yang paling banyak dipelajari, terbentuk karena reaksi antara asam amino dan gula reduksi, terutama ribosa. Tingkat pentosidine dalam jaringan tubuh telah dikaitkan dengan penuaan dan penyakit degeneratif. Methylglyoxal-derived hydroimidazolone (MG-H1) adalah AGEs yang terbentuk dari reaksi antara metilglikoksal, produk samping metabolisme gula, dan asam amino. Tingkat MG-H1 yang tinggi telah dikaitkan dengan berbagai penyakit, termasuk diabetes dan komplikasi vaskular. Jenis AGEs selanjutnya adalah Pyrraline, Pyrraline dibuat dari reaksi antara asam amino dan gula yang direduksi, seperti glukosa atau ribosa. Penelitian telah menunjukkan bahwa pyrraline dapat mempengaruhi struktur dan fungsi protein, meskipun penelitian ini lebih sedikit dibandingkan dengan AGEs lainnya. Salah satu jenis AGEs lainnya adalah arpyrimidine, dihasilkan dari reaksi antara gula reduksi dan arginin. Ada korelasi antara tingkat arpyrimidine yang tinggi dan penuaan dan penyakit degeneratif. Kesemua jenis AGEs ini memiliki kemampuan untuk merusak jaringan dan menyebabkan perkembangan berbagai penyakit degeneratif dan komplikasi diabetes. (Vlassara and Striker 2013)

Dalam tubuh, AGEs dapat terakumulasi di beberapa lokasi berikut:

- 1) Kulit : AGEs dapat menumpuk di jaringan kulit karena dapat memengaruhi kolagen dan elastin, protein struktural yang memberikan kekuatan dan elastisitas pada kulit. Hal ini dapat menyebabkan penuaan kulit lebih cepat.
- 2) Pembuluh Darah : AGEs dapat terakumulasi di dinding pembuluh darah, menyebabkan aterosklerosis atau pengerasan pembuluh darah. Ini meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular
- 3) Pankreas : Sel beta pankreas yang memproduksi insulin dapat dipengaruhi oleh AGEs, yang dapat menyebabkan resistensi insulin dan komplikasi diabetes.
- 4) Ginjal : AGEs dapat terakumulasi di ginjal dan mempengaruhi glomerulus, bagian penting dari ginjal, yang dapat menyebabkan masalah ginjal.
- 5) Otak dan Sistem Saraf : Karena AGEs dapat menumpuk di jaringan otak dan sistem saraf maka dikaitkan dengan masalah neurologis dan neuropati diabetik.
- 6) Mata : AGEs dapat terakumulasi di lensa mata dan menyebabkan katarak, terutama pada orang yang menderita diabetes.
- 7) Tulang dan Sendi : AGEs juga dapat terakumulasi di tulang dan sendi, mempengaruhi struktur protein di dalam kedua bagian tulang dan sendi. Terdapat hubungan antara AGEs dan kondisi seperti osteoarthritis dan osteoporosis.

Berdasarkan reseptor yang terlibat AGEs berikatan dengan reseptor AGEs (RAGE) yaitu salah satu reseptor utama yang bertanggung jawab atas sinyal dan dampak negatif dari AGEs. Ketika AGEs terbentuk dalam tubuh, selanjutnya memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan berbagai jenis reseptor. Interaksi AGEs dan RAGE memicu respons seluler yang memungkinkan untuk mengaktifkan jalur inflamasi dan oksidatif. Akibatnya, ini dapat menyebabkan perkembangan berbagai kondisi patologis deskripsi. RAGE adalah reseptor transmembran yang diaktifkan oleh AGEs dan terlibat dalam berbagai jalur sinyal. Ketika AGEs dan RAGE berinteraksi, dapat mengaktifkan jalur inflamasi, oksidatif, dan proliferasi seluler. Hal ini menyebabkan peradangan jangka panjang, stres oksidatif, dan kerusakan jaringan. Selanjutnya ada yang dinamakan AGEs endogen, AGEs Endogen dibuat secara alami dalam tubuh sebagai hasil dari metabolisme dan penuaan sedangkan AGEs eksogen

dibuat dari paparan luar, terutama dari makanan yang diproses atau lingkungan tertentu

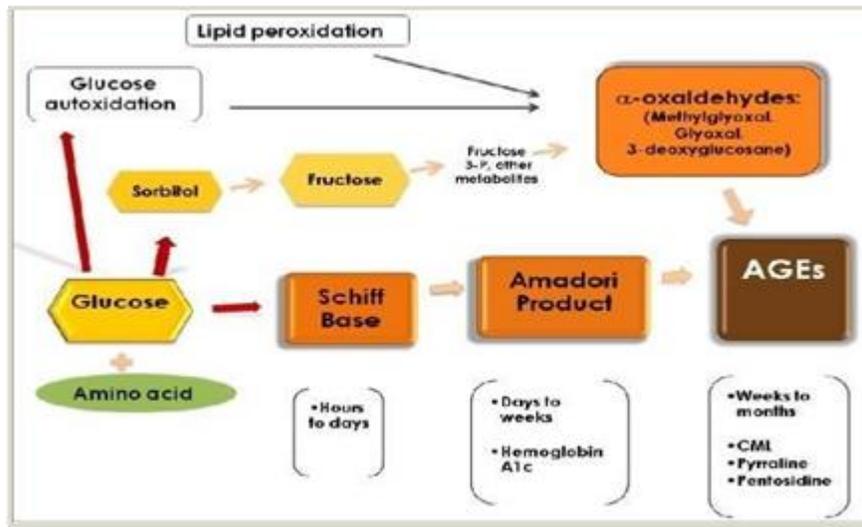
## 2. Struktur dan Mekanisme Pembentukan AGEs

AGEs memiliki struktur kimia yang sangat beragam, tergantung pada jenis senyawa reaktif yang terlibat antara gula dan protein atau lemak tertentu. Namun, struktur umum AGEs terdiri dari ikatan kompleks antara molekul gula dan protein atau lemak, yang dapat menghasilkan berbagai bentuk. Proses pembentukan AGEs melibatkan serangkaian reaksi kimia yang kompleks terdapat beberapa jalur yaitu jalur Reaksi Maillard, oksidasi glukosa, peroksidasi lipid dan melalui jalur poliol, mekanisme pembentukan AGEs ditunjukkan pada Gambar 2 (Perrone et al. 2020)

Glukosa secara non-enzimatik berikatan dengan asam amino bebas (terutama lisin dan arginin) dari protein, lipid atau DNA untuk membentuk Schiff base. Schiff base adalah senyawa dengan ikatan rangkap karbon- nitrogen di mana nitrogen tidak terikat pada hidrogen. Jalur pertama bergantung pada konsentrasi glukosa dan terjadi dalam beberapa jam. Jika konsentrasi glukosa menurun, reaksi ini reversibel. Selanjutnya Schiff base akan melakukan penataan ulang dan membentuk produk glikasi awal (Amadori product) (yang paling terkenal adalah hemoglobin A1c) reaksi glukosa dan kelompok amino bebas membentuk perantara yang masih reversibel. Jika akumulasi pada produk ini terjadi maka akan terjadi penataan kembali yang lebih rumit dan membentuk protein silang dan semua proses ini tidak dapat diubah dan terjadi dalam beberapa minggu bahkan bulan. Produk akhir kecoklatan disebut AGEs dan beberapa diantaranya memiliki sifat fluoresen. sifatnya sangat stabil, dan terakumulasi di dalam dan di luar sel dan mengganggu fungsi protein. Semua proses ini dikenal sebagai *reaksi Maillard* (Perrone et al. 2020)

Jalur lain yang juga dapat membentuk *Advanced Glicated End Products* adalah jalur *carbonyl stress*. autooksidasi glukosa dan peroksidasi lipid, menjadi turunan dikarbonil oleh peningkatan stres oksidatif. Dikarbonil ini dikenal sebagai  $\alpha$ -oxaldehyde (glyoxal, methylglyoxal (MG), dan 3 deoxyglucosone) dapat berinteraksi dengan asam amino dan membentuk AGEs, selanjutnya jalur pembentukan AGEs

adalah jalur *aldose reductase-mediated polyol pathway*, dimana glukosa diubah menjadi sorbitol oleh enzim aldose reduktase dan kemudian menjadi fruktosa oleh aksi sorbitol dehidrogenase. Metabolit fruktosa (sebagai fructose 3-phosphate) kemudian diubah menjadi  $\alpha$ -okaldehides dan berinteraksi dengan asam mono untuk membentuk AGEs. (Mulyati 2016)



Gambar 2. Mekanisme Pembentukan AGEs (Perrone et al. 2020)

### 3. Faktor yang mempengaruhi AGEs

Dalam tubuh manusia, ada banyak faktor yang mempengaruhi produksi dan akumulasi AGEs (Advanced Glycation End Products) seperti faktor diet, Konsumsi gula berlebihan terutama fruktosa dan glukosa dapat meningkatkan pembentukan AGEs terutama jika makanan tersebut dipanaskan pada suhu tinggi. Proses pemasakan pada suhu tinggi dapat meningkatkan AGEs dalam makanan. Ini terutama berlaku untuk metode memasak yang menghasilkan browning (perubahan warna menjadi kecoklatan) seperti penggorengan, panggang, atau pemanggangan. Proses penuaan alami dalam tubuh dapat menyebabkan peningkatan produksi AGEs karena reaksi glikasi non-enzimatik yang berlangsung secara alami, tingkat glukosa darah yang tinggi pada penderita diabetes dapat mempercepat pembentukan AGEs,

tingkat glukosa darah yang tinggi pada penderita diabetes dapat mempercepat pembentukan AGEs, varian genetik tertentu pada gen yang terlibat dalam metabolisme gula atau protein tertentu dapat mempengaruhi produksi dan pemecahan AGEs serta Paparan Lingkungan seperti merokok. Paparan asap rokok dapat meningkatkan produksi AGEs dalam tubuh, Polusi Lingkungan Paparan zat-zat kimia tertentu dalam lingkungan juga dapat mempengaruhi produksi AGEs.

#### 4. Peran AGEs Pada Penyakit

Tubuh memiliki proses alami untuk menghilangkan *advanced glycated end products* yang berbahaya, namun ketika terlalu banyak AGEs dikonsumsi dan diproduksi, maka dapat menumpuk di jaringan tubuh, sehingga akan berpengaruh terhadap masalah kesehatan, seperti Penyakit jantung, diabetes, penyakit hati, penyakit Alzheimer, fungsi ginjal, kadar gula darah, kesehatan sendi, fungsi memori, masalah penglihatan, peradangan, tekanan darah tinggi, demensia, stroke, arthritis, osteoporosis dan periodontitis. Efek AGEs pada dinding homeostasis dapat mempercepat aterosklerosis yang terkait dengan diabetes, ini disebabkan Karena hiperglikemia dan stres oksidatif yang dapat mempercepat AGEs (Khalid et al. 2022)

Ketika terjadi kelebihan produksi *advanced glycated end products* , terjadi ketidakseimbangan antara AGEs dan mekanisme yang efektif dari sistem detoksifikasi AGEs. Studi menunjukkan bahwa akumulasi AGEs dalam tubuh Memiliki dampak signifikan pada berbagai kondisi medis dan dapat berkontribusi pada patogenesis, Beberapa penyakit atau kondisi yang berhubungan dengan AGEs yaitu :

##### 1) Diabetes Melitus

AGEs dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah, neuropati diabetik, retinopati diabetik, dan gangguan ginjal, antara komplikasi diabetes lainnya yang dapat muncul dalam jangka panjang.

##### 2) Penyakit kardiovaskuler

AGEs memiliki kemampuan untuk mengubah struktur dan fungsi protein dalam dinding pembuluh darah. Ini meningkatkan risiko aterosklerosis, hipertensi,

dan penyakit pembuluh darah lainnya karena kerusakan elastisitas dan kekuatan pembuluh darah. Akibatnya, akumulasi AGEs dapat memicu respons inflamasi melalui aktivasi reseptor khusus yang dikenal sebagai RAGE. Hal ini memicu pembentukan mediator inflamasi seperti sitokin pro-inflamasi, yang menyebabkan peradangan yang berkelanjutan, yang memperburuk kesehatan pembuluh darah. AGEs juga meningkatkan stres oksidatif dalam tubuh. Ini dapat merusak struktur pembuluh darah, mengganggu keseimbangan radikal bebas dan antioksidan, dan memicu perkembangan aterosklerosis. AGEs yang terkumpul dalam dinding pembuluh darah dapat meningkatkan adhesi sel-sel inflamasi dan mendorong pembentukan plak aterosklerotik, karakteristik penyakit jantung koroner. Sel endotel, yang sangat penting untuk fungsi pembuluh, dapat diserang oleh AGEs.

### 3) Penyakit neurodegeneratif

Studi menunjukkan bahwa AGEs bertanggung jawab atas penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson. Akumulasi AGEs dalam otak dapat menyebabkan stres oksidatif dan peradangan, yang menyebabkan kerusakan sel-sel saraf.

### 4) Penyakit ginjal

AGEs dapat merusak glomerulus dan tubulus ginjal. Mereka sangat berperan dalam nefropati diabetik dan penyebab penyakit ginjal lainnya.

### 5) Penuaan dan penyakit terkait usia

Proses penuaan dan munculnya penyakit terkait usia seperti osteoporosis, penyakit mata terkait usia, dan kerusakan kulit telah dikaitkan dengan peningkatan akumulasi AGEs.

### 6) Kanker

Peningkatan akumulasi AGEs telah dikaitkan dengan proses penuaan dan munculnya penyakit terkait usia seperti osteoporosis, penyakit mata terkait usia, dan kerusakan kulit.

## 5. AGEs Pada Diabetes Melitus

Pada DM tipe 2, terdapat peningkatan risiko akumulasi AGEs dalam tubuh, hubungan antara AGEs dan DM tipe 2 melibatkan beberapa mekanisme yang saling

terkait Ada hubungan antara tingkat AGEs yang tinggi dalam tubuh dan resistensi insulin yaitu suatu kondisi di mana sel-sel tubuh tidak merespons insulin dengan baik. Ini dapat menyebabkan kadar gula darah meningkat. Kerusakan Pembuluh Darah, AGEs dapat menyebabkan aterosklerosis (peradangan pembuluh darah) atau pengerasan pembuluh darah, meningkatkan risiko penyakit jantung dan komplikasi vaskular yang terkait dengan diabetes tipe 2. Pengaruh Terhadap Fungsi Sel Beta Pankreas, AGEs juga dapat mempengaruhi fungsi sel beta pankreas, yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin. Jika fungsi sel-sel ini terganggu, produksi insulin dapat terganggu, dan komorbiditas dengan diabetes tipe 2 dapat menjadi lebih selanjutnya Proses Inflamasi dan Stres Oksidatif, Tubuh merespons AGEs dengan respons inflamasi dan stres oksidatif, yang dapat memperburuk diabetes tipe 2 dan mempercepat kerusakan organ.

Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan terkait *advanced glycated end products* seperti, "*Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes*". Penelitian yang dilakukan (Indyk et al. 2021) di Polandia menunjukkan bahwa semakin banyak AGEs, semakin tinggi konsentrasi reseptor yang berinteraksi dalam serum darah pasien yang menderita diabetes, Semakin banyak bukti bahwa interaksi AGEs dan reseptornya (RAGE) menyebabkan stres oksidatif, reaksi inflamasi, pembentukan area klasifikasi dan pembentukan bekuan darah di dinding arteri. Dengan cara ini, produk glikasi lanjut terlibat dalam penuaan pembuluh darah dan kerusakan lainnya. Pengamatan ini menunjukkan bahwa kombinasi AGEs dengan reseptornya merupakan target terapi baru dalam pencegahan komplikasi vaskuler pada diabetes tipe 2 (Indyk et al. 2021)

Penelitian berikutnya "*Advanced glycation end products and diabetes and other metabolic indicators*". Penelitian yang dilakukan di Hefei oleh (Jiang et al. 2022) dalam penelitian ini menggunakan desain studi berdasarkan teori bahwa akumulasi AGEs terkait erat dengan DM tipe 2 dan komplikasi vaskuler dan didukung oleh teknologi deteksi non-invasif baru untuk diabetes, penelitian ini melakukan deteksi AGEs secara non-invasif dan cepat serta proyek deteksi terkait lainnya di masyarakat. Studi cross sectional ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara faktor risiko kesehatan dan epidemi diabetes. Studi saat ini dirancang dan dilaporkan sesuai dengan daftar periksa Penguatan Pelaporan Studi strengthening the reporting of

observational studies in epidemiology (stroke). Faktor risiko dan tiga kelompok glukosa, yang menunjukkan bahwa akumulasi AGE lebih tinggi (Jiang et al. 2022)

## C. OMENTIN SERUM

### 1. Definisi

Omentin adalah protein yang ditemukan dalam tubuh manusia. Termasuk dalam keluarga adipokina, yang merupakan molekul yang dibuat oleh jaringan adiposa (lemak) dan bertanggung jawab atas berbagai proses tubuh, termasuk metabolisme, peradangan, dan fungsi lainnya. Omentin terutama diproduksi oleh jaringan adiposa, terutama lapisan perut yang disebut omentum yaitu lapisan tipis jaringan lemak yang melapisi organ dalam perut seperti lambung, usus, dan hati. Jaringan lemak subkutan, atau lapisan lemak di bawah kulit, juga dapat menghasilkan omentin. Di area ini tubuh manusia, memproduksi omentin lebih dominan. Konsentrasi omentin dalam tubuh dapat berbeda-beda setiap orang dan juga dapat dipengaruhi oleh banyak hal, seperti gaya hidup dan status kesehatan seseorang. Omentin juga telah dikaitkan dengan banyak fungsi tubuh yang penting, seperti mengontrol sensitivitas insulin (kemampuan tubuh untuk menggunakan gula darah), peradangan, dan metabolisme lemak. (Escoté et al. 2017)

Omentin juga ditemukan dalam beberapa jaringan dan organ di luar jaringan lemak. Meskipun produksi utamanya terjadi dalam jaringan lemak, penelitian telah menunjukkan bahwa omentin juga ditemukan di beberapa organ dan jaringan lain dalam tubuh manusia. Omentin tidak hanya ditemukan dalam jaringan lemak, tetapi juga ditemukan di paru-paru, ovarium, plasenta, dan jantung. Penemuan ini menunjukkan bahwa omentin mungkin memiliki peran yang lebih luas dalam mengatur proses biologis di luar fungsi utamanya dalam jaringan lemak. Omentin umumnya dianggap memiliki sifat anti-inflamasi. Omentin memiliki efek mengurangi peradangan dalam tubuh. Dalam beberapa penelitian, omentin memiliki efek yang menekan peradangan karena mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi (seperti

TNF-alpha dan interleukin-6) dan meningkatkan ekspresi molekul anti-inflamasi dalam berbagai jenis sel. Peran omentin dalam tubuh :

1. Regulasi Metabolisme Glukosa dan Insulin: Beberapa penelitian menunjukkan bahwa omentin dapat meningkatkan pemrosesan glukosa oleh sel-sel tubuh. Ini juga dikaitkan dengan peningkatan sensitivitas insulin, yang penting dalam mengatur kadar gula darah.
2. Pengaturan Inflamasi: Omentin dapat menekan peradangan dalam tubuh. Ini karena sifatnya sebagai anti-inflamasi, yang dapat membantu mengurangi kemungkinan munculnya kondisi kronis yang terkait dengan peradangan.
3. Pengaruh terhadap Kesehatan Kardiovaskular: Omentin mungkin memengaruhi proses yang terlibat dalam penyakit jantung, termasuk pengaruh pada pembentukan plak aterosklerosis, menurut beberapa penelitian yang mengaitkan omentin dengan kesehatan jantung dan pembuluh darah.

## 2. Struktur dan Pembentukan Omentin

Peran Omentin adalah sebagai agen anti inflamasi pada jaringan adiposa omentum pada manusia, dan dapat mengatur kerja insulin. Terdiri dari 313 asam amino (35 kDa), termasuk urutan sinyal sekresi dan domain terkait fibrinogen, dan juga ada sebagai trimmer etilen glikol dengan berat molekul 120 kDa dalam bentuk bermuatan negatif. Omentin secara resmi dideskripsikan di perpustakaan cDNA lemak omentum pada tahun 2005, reseptor omentin spesifik belum diidentifikasi, namun terdapat dua isoform yang sangat homolog dengan identitas asam amino 83% dan gen penyandi di dekat daerah kromosom 1q22-q23 yang menghasilkan Omentin 1 dan omentin 2, dan berhubungan dengan DM tipe 2. Omentin-1 adalah bentuk yang paling umum beredar dengan konsentrasi plasma manusia mulai dari 100 ng/mL hingga 1 µg/mL, dan telah dipelajari lebih luas daripada omentin-2 Omentin-1 adalah *lectin* pengikat galaktofuranosa Ca<sup>2+</sup> (Zhou et al. 2018)

Perjalanan omentin dalam tubuh manusia terutama terkait dengan produksinya di jaringan lemak dan distribusinya ke berbagai organ dan jaringan

tubuh. Omentin utamanya diproduksi oleh jaringan lemak, terutama lapisan lemak perut (omentum) dan jaringan lemak subkutan di bawah kulit. Setelah diproduksi, omentin dapat beredar melalui sistem peredaran darah ke berbagai organ dan jaringan tubuh lainnya. Beberapa penelitian telah menunjukkan keberadaan omentin di jantung, paru-paru, ovarium, plasenta, dan organ lain di luar jaringan lemak. Setelah mencapai organ atau jaringan tertentu, omentin berinteraksi dengan berbagai jenis sel, mempengaruhi respons biologis yang terkait dengan metabolisme, peradangan, sensitivitas insulin, dan kesehatan jantung. Omentin juga kemungkinan mengalami proses metabolisme tertentu dalam tubuh, baik melalui pemecahan atau penghapusan dari sirkulasi darah. Proses pembentukan omentin dimulai dengan ekspresi gen omentin pada tingkat RNA dalam sel adiposit. Setelah ekspresi gen, RNA yang dihasilkan menjadi protein omentin melalui proses yang disebut translasi. Setelah itu, protein omentin diproses dan dirakit di dalam sel adiposit sebelum dilepaskan ke sirkulasi darah, di mana ia dapat menyebar ke berbagai organ dan jaringan dalam tubuh.

### **3. Faktor Yang Mempengaruhi Omentin**

Indeks massa tubuh (IMT) atau indeks lemak tubuh biasanya berkorelasi negatif dengan kadar omentin. Studi menunjukkan bahwa kadar omentin individu dengan obesitas lebih rendah daripada individu dengan berat badan yang sehat. Kadar omentin dapat dipengaruhi oleh resistensi insulin, karakteristik utama diabetes tipe 2. Menurut beberapa penelitian, ada kemungkinan bahwa kadar omentin berkorelasi dengan sensitivitas insulin namun hubungan ini masih perlu dipelajari lebih lanjut. Kadar omentin juga dapat dipengaruhi oleh tingkat peradangan dalam tubuh. Omentin dikaitkan dengan kemampuan untuk mengontrol respons inflamasi tubuh. Kadar omentin tubuh juga dapat dipengaruhi oleh gen. Beberapa variabel genetik tertentu telah dikaitkan dengan perbedaan kadar omentin antara individu. (Heriansyah 2014)

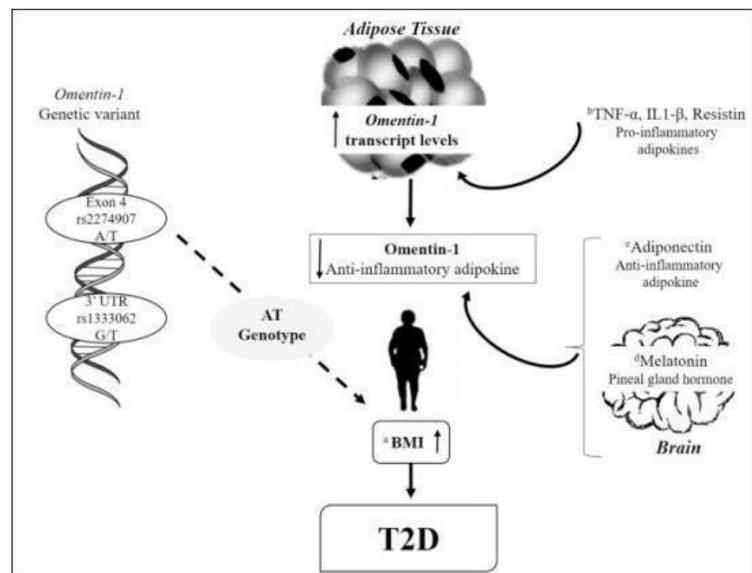
Sebagian besar penelitian berfokus pada peran omentin dalam resistensi insulin dan metabolisme glukosa, keduanya terkait dengan diabetes tipe 2.

Sensitivitas insulin dan kadar gula darah telah dikaitkan dengan omentin. Penelitian telah berfokus pada hubungan antara omentin dan obesitas. Studi menunjukkan bahwa kadar omentin lebih rendah pada orang obesitas. Ada hubungan antara omentin dan fungsi endotel, lapisan pembuluh darah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa omentin dapat melindungi endotel dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Penyakit Inflamasi. Penelitian telah dilakukan tentang peran omentin dalam mengontrol respons inflamasi. Sebagai hasil dari beberapa penelitian, omentin memiliki sifat anti inflamasi yang dapat mempengaruhi inflamasi yang berlangsung lama.

#### **4. Omentin Pada Diabetes Melitus**

Omentin adalah *adipocytokine* yang ada dalam aliran darah manusia. Sementara omentin sangat diekspresikan dalam jaringan lemak visceral manusia, tingkat sirkulasi omentin berkurang pada subjek obesitas akibat dari peradangan dan apoptosis dari jaringan adiposa. Omentin juga diturunkan dalam kaitannya dengan gangguan metabolisme terkait obesitas termasuk resistensi insulin, toleransi glukosa dan diabetes tipe 2, kadar plasma adipokin meningkat seiring dengan perluasan jaringan volume lemak dan adiposa. Jaringan adiposa selain sebagai penyimpan trigliserida juga merupakan organ endokrin dan parakrin yang aktif melepaskan sejumlah sitokin dan mediator bioaktif yang dapat mempengaruhi homeostasis, berat badan, inflamasi, koagulasi, fibrinolisis, diabetes, aterosklerosis dan kanker (Halabis et al. 2015)

Peran omentin pada diabetes melitus yaitu sebagai metabolisme glukosa melalui peningkatan transpor glukosa yang distimulasi insulin dan fosforilasi protein kinase B dalam adiposit manusia. Omentin juga merangsang penyerapan glukosa yang dimediasi insulin ke dalam sel lemak. Peran omentin pada DM tipe 2. Ditunjukkan pada gambar. 2 (Rathwa et al. 2019)



Gambar 3. Peran omentin pada diabetes melitus tipe 2 (Rathwa et al. 2019)

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar omentin cenderung lebih rendah pada individu dengan obesitas. Penurunan omentin dapat memperburuk kondisi obesitas dan masalah kesehatan terkaitnya, seperti resistensi insulin, diabetes tipe 2, dan penyakit jantung. Penurunan kadar omentin juga dapat meningkatkan risiko pengembangan penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis, hipertensi, dan stroke, dapat mengganggu kemampuan tubuh untuk merespons infeksi dengan baik dan memperpanjang waktu penyembuhan.

Terdapat beberapa penelitian-penelitian terkait omentin yaitu "*Omentin-1 Levels In Obesity*". Penelitian yang dilakukan oleh (Lestar 2021) didapatkan bahwa pada kelompok obesitas dan non-obesitas terdapat perbedaan yang signifikan. kadar omentin pada kelompok obesitas lebih rendah dibandingkan pada kelompok non obesitas hal ini disebabkan karena obesitas menyebabkan inflamasi dan peningkatan kematian jaringan adiposa akibat apoptosis, autophagy dan fibrosis

Selanjutnya penelitian "*Serum Omentin-1 Levels In Obese Children*". Penelitian yang dilakukan oleh (Zengi et al. 2019), Penelitian telah menunjukkan bahwa kadar omentin-1 plasma, yang memainkan peran penting dalam patogenesis resistensi insulin secara signifikan diturunkan pada pasien obesitas, *polycystic ovarian syndrome* (PCOS) dan pasien diabetes. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk

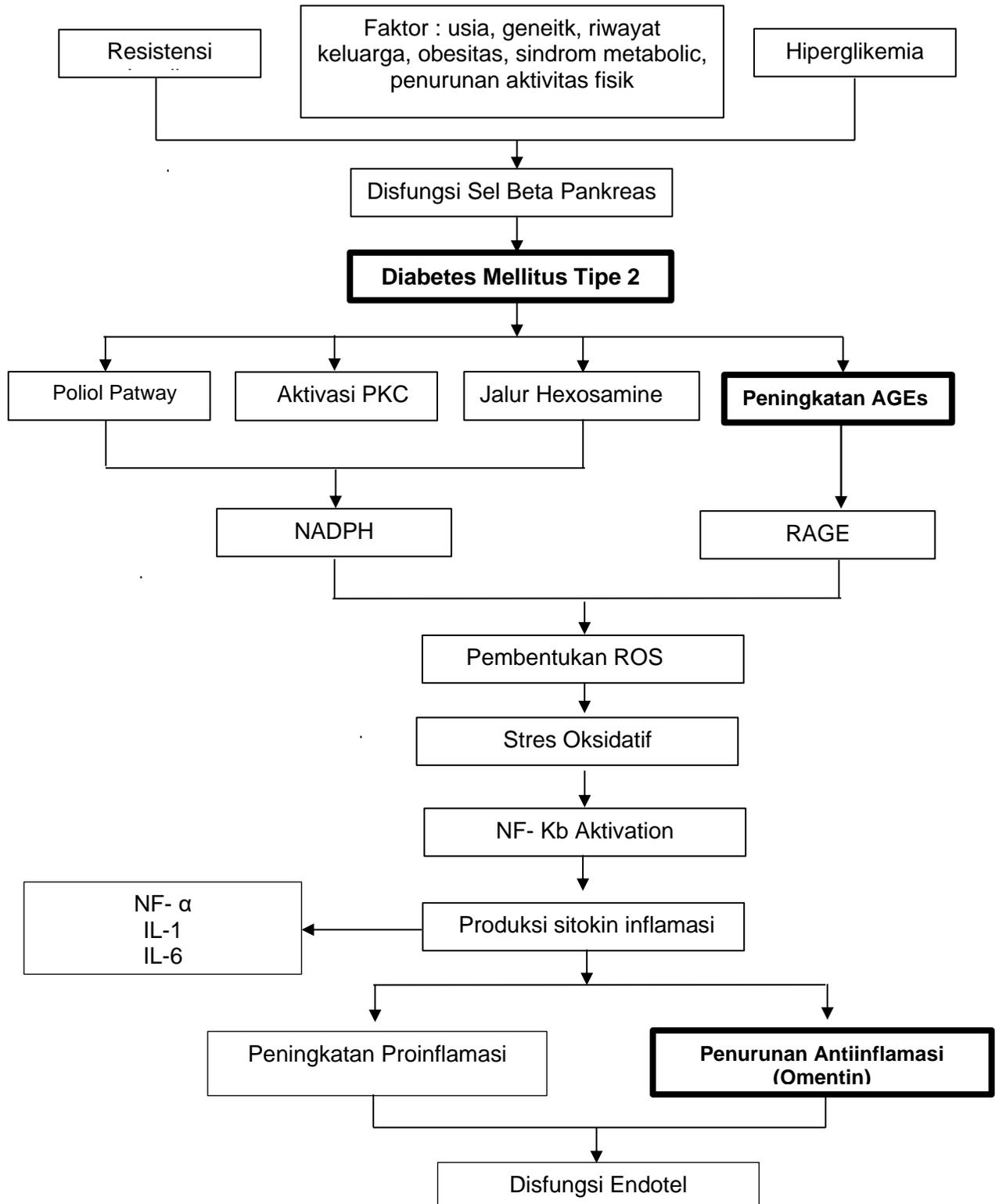
menyelidiki hubungan antara obesitas dan tingkat omentin-1 pada anak-anak. Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar omentin-1 serum lebih rendah pada anak-anak obesitas dibandingkan anak-anak non-obesitas sehingga Omentin-1 dapat digunakan sebagai biomarker metabolik pada anak-anak dan remaja (Zengi et al. 2019)

Sejalan dengan penelitian yang dilakukan (Eimal Latif et al. 2021) dalam penelitiannya "*Association Of Plasma Omentin-1 Levels With Diabetes And Its Complications*". Penelitian ini menggunakan Studi kasus kontrol yang dilaksanakan pada bulan Juli 2020 hingga Agustus 2021 di unit penyakit dalam rumah sakit perawatan tersier di Pakistan. Ada total tiga kelompok, masing-masing terdiri dari 250 pasien. Satu kelompok adalah pasien DM tipe 2 dengan komplikasi, kelompok kedua adalah pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi komplikasi, dan kelompok ketiga adalah kelompok kontrol, yaitu peserta tanpa DM tipe 2. Dalam penelitian ini tingkat plasma omentin-1 dibandingkan dan hasil yang didapatkan yaitu Pasien dengan komplikasi diabetes memiliki kadar omentin serum yang jauh lebih rendah dibandingkan pasien tanpa komplikasi dan Pasien dengan diabetes memiliki kadar omentin serum yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes (Eimal Latif et al. 2021)

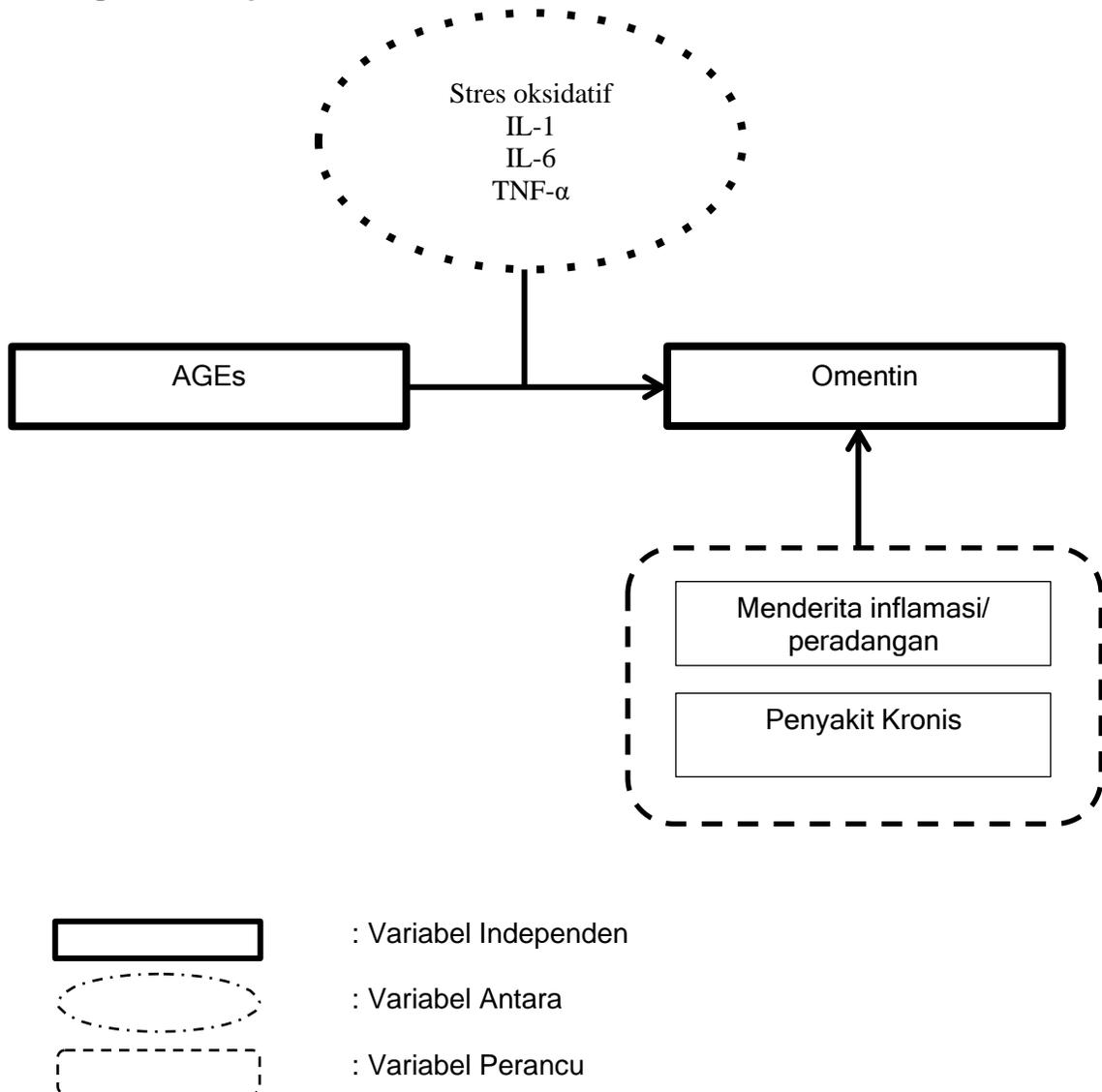
Terdapat juga penelitian "*Study The Role Serum Omentin-1 In Occurrence And Development Of Diabetic Retinopathy*" yang dilakukan oleh (Mustafa, Zbaar, and Salman 2020) penelitian ini menggunakan Studi kasus-kontrol, penelitian ini dilakukan di kota Kirkuk dari periode mulai 1 Desember 2019 hingga akhir Februari 2020. Studi ini melibatkan 60 pasien diabetes (30 pasien DM tipe 2 dengan komplikasi retinopati diabetik, dan 30 pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi retinopati diabetik, usia mereka antara 45–64 tahun, pasien-pasien ini yang dirawat di Rumah sakit umum Kirkuk. Retinopati diabetik didefinisikan menurut pemeriksaan Fundus yang dilakukan kepada semua peserta oleh dokter mata ahli. Studi ini juga melibatkan 30 individu kontrol sehat yang dipertahankan sebagai subjek yang tampaknya tidak memiliki penyakit kronis. Studi menunjukkan bahwa serum omentin-1 berkurang secara signifikan pada pasien DM (Mustafa, Zbaar, and Salman 2020)

## A. KERANGKA PENELITIAN

### Kerangka Pikir



## Kerangka Konsep



## B. HIPOTESIS

Terdapat korelasi antara AGEs dengan Omentin serum pada subjek DM tipe 2.  
Semakin tinggi kadar AGEs maka semakin rendah kadar Omentin serum