

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS HUBUNGAN HBA1C DENGAN KADAR *MYONECTIN*  
SERUM PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**

***ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP OF HBA1C WITH SERUM  
MYONECTIN LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS***

**LINDA MAYLIANA KUSUMANINGRUM NURTADJUDIN  
C085192004**



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

**2023**



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**ANALISIS HUBUNGAN HBA1C DENGAN KADAR *MYONECTIN*  
SERUM PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**

***ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP OF HBA1C WITH SERUM  
MYONECTIN LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS***

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan diajukan oleh

**LINDA MAYLIANA KUSUMANINGRUM NURTADJUDIN**

**C085192004**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**



TESIS

ANALISIS HUBUNGAN HBA1C DENGAN KADAR MYONECTIN SERUM  
PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Disusun dan diajukan oleh :

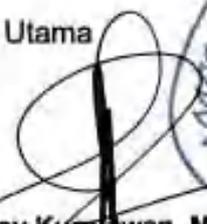
LINDA MAYLIANA KUSUMANINGRUM NURTADJUDIN  
NIM: C085192004

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu  
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 6 JULI 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat



Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

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

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



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

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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Linda Mayliana Kusumaningrum Nurtadjudin

Nomor Pokok : C085191004

Program Studi : Ilmu Patologi 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, 18 juli 2023

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a 10,000 Indonesian Rupiah stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SERBUHAN 10000', 'MBTERAL', and 'TEMPER'. The serial number '4CD4DAK0643520349' is visible at the bottom of the stamp.

Linda Mayliana Kusumaningrum Nurtadjudin



## PRAKATA

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 “**ANALISIS HUBUNGAN HBA1C DENGAN KADAR MYONECTIN SERUM PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis dengan kerendahan hati mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak, karena tesis ini masih jauh dari kata sempurna. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr. dr. Yuyun Widaningsih, 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. Nurahmi, M.Kes, 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  
ghargaan 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 kami 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 Bahrn, 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), yang memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini sekaligus sebagai pembimbing penulis yang bijaksana, orang tua



kami yang senantiasa mengerti dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.

6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mendengar segala keluhan kami, mengajar, memberi nasehat 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. dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) sebagai pembimbing akademik penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
10. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.



11. 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.
12. Pembimbing metodologi penelitian Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
13. Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD-KEMD dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai dosen penguji kami yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
14. Direktur RS Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
15. 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. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.



16. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
17. Seluruh relawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
18. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada saudara seangkatan (Creatinin), saudara seperjuangan selama masa-masa residen ; Best friend Verli (dr. Verlianti), Adek nanda (dr. Nanda Amelia), Adek Budi (dr. Budi Parabang), Adek cia (dr. Fauziah), Nia (dr. Ellen Kurniawati), Agnes (dr. Agnes Motulo), dr Bea (dr. Wihelmina Y Beatrix), Adek pia (dr. Nurul Afiah), Nefie (dr. Nefie Ilona Nurue), Eveline (dr. Eveline) yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Banyak pelajaran dan pengalaman berharga yang penulis dapatkan dari kalian semua.
19. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
20. Nurilawati, SKM, Mba lin, Mba Bella, Mba Nabila, dan bu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.



21. 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 H. Achmad Nurtadjudin, Ibunda Hj Rumiana, Bapak mertua Arlius (alm), dan Ibu mertua Yelda Siswati (almh) atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi hingga penulis dapat mencapai titik ini. Terima kasih kepada saudara(i) saya tercinta H. Eko Dharmawan Oktafianto Nurtadjudin, S.Kom, MMSI dan Nikkeayu Kirana Veranica Nurtadjudin, SH serta saudara ipar saya Hj. Hani Renngganis, SE, MM dan Karsten Mengers, M.A 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, Mayor Cpl Afrizal Arlius, ST, M.Sc 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 menjalani begitu banyak peran selama penulis melanjutkan pendidikan sehingga banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.



Terima kasih pula untuk ketiga malaikat kecil tersayang Callysta Nur Afrinda, Arsshaqilla Captania Nur Afrinda, dan Bryshalica Nur Afrinda dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis

sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, kerinduan, dan dukungan selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Terima kasih telah menjadi penyejuk mata dan penenang hati mami.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua orang yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung, baik secara moril maupun materil. Penulis menyampaikan permohonan maaf yang tulus atas segala kesalahan dan kesalahan yang telah dilakukan, baik secara sengaja maupun tidak sengaja, selama proses pendidikan hingga tesis ini selesai. Penulis berharap tesis ini akan membantu kemajuan penelitian di masa mendatang, terutama di bidang ilmu patologi klinik.

Makassar, Juni 2023



Linda Mayliana Kusumaningrum Nurtadjudin



## ABSTRAK

**LINDA MAYLIANA KUSUMANINGRUM NURTADJUDIN.** *Analisis Hubungan HbA1c dengan Kadar Myonectin Serum pada Diabetes Melitus Tipe 2* (dibimbing oleh **Liong Boy Kurniawan** dan **Yuyun Widaningsih**)

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Diabetes melitus tipe 2 adalah jenis diabetes yang disebabkan adanya resistensi terhadap insulin atau produksi insulin yang tidak cukup. Skrining dan penentuan kontrol status glikemik, HbA1c digunakan sebagai prediktor perkembangan komplikasi DM. *Myonectin* berperan dalam merangsang metabolisme asam lemak dalam adiposit dan hepatosit, menghambat respon inflamasi yang dirangsang oleh lipopolisakarida di makrofag, yang menunjukkan peran antiinflamasi *myonectin*.

Tujuan penelitian ini untuk menganalisis hubungan kadar HbA1c dengan kadar *myonectin* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2.

Desain penelitian *cross sectional* dengan jumlah sampel 69 subjek DM Tipe 2 yang terbagi menjadi 12 subjek DM terkendali dan 57 subjek DM tidak terkendali. Data yang dikumpulkan dianalisis statistik menggunakan uji *Mann Whitney* untuk uji komparasi, dan uji *pearson* untuk uji korelasi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji korelasi kadar HbA1c dengan kadar *myonectin* serum pada subjek DM tipe 2 adalah ( $r=0,025;p=0,823$ ); uji perbandingan kadar *myonectin* serum DM terkendali vs DM tidak terkendali sebesar 6,05 ng/mL dan 4,04 ng/mL ( $p>0,05$ ).

Disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan kadar *myonectin* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2, serta tidak ada perbedaan yang signifikan antara kadar *myonectin* serum pada subjek DM terkendali dan tidak terkendali.

Kata Kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, HbA1c, *Myonectin* serum.



## **ABSTRACT**

**LINDA MAYLIANA KUSUMANINGRUM NURTADJUDIN.** Relation Analysis HbA1c and Serum Myonectin Levels in Type 2 Diabetes Mellitus (guided by **Liong Boy Kurniawan** dan **Yuyun Widaningsih**)

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by increasing blood glucose levels. Type 2 diabetes mellitus is a type of diabetes caused by resistance to insulin or insufficient insulin production. Screening and determination control of glycemic status, HbA1c is used as a predictor of the development of DM complications. Myonectin plays a role in stimulating fatty acid metabolism in adipocytes and hepatocytes, inhibits the inflammatory response stimulated by lipopolysaccharide in macrophages, which shows the anti-inflammatory role of myonectin.

The purpose of this study is analyzing the relationship between HbA1c levels and serum myonectin levels in type 2 diabetes mellitus subjects. The study design was cross sectional with a sample size of 69 subjects with Type 2 DM which were divided into 12 subjects with controlled DM and 57 subjects with uncontrolled DM. The collected data were analyzed statistically using the Mann Whitney test for comparison tests, and the Pearson test for correlation tests.

The results showed that the correlation test for HbA1c levels with serum myonectin levels in type 2 DM subjects was ( $r=0.025;p=0.823$ ); comparison test of serum myonectin levels in controlled DM vs uncontrolled DM was 6.05 ng/mL and 4.04 ng/mL ( $p>0.05$ ).

It was concluded that there was no relationship between HbA1c levels and serum myonectin levels in type 2 diabetes mellitus subjects, and there was no significant difference between serum myonectin levels in controlled and uncontrolled DM subjects.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, HbA1c, Serum Myonectin.



## DAFTAR ISI

	Hal
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	iv
<b>PRAKATA</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xviii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xix
<b>DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN</b> .....	xx
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
1. Tujuan Umum.....	5
2. Tujuan Khusus.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
1. Manfaat Praktis.....	5
2. Manfaat Teoritis.....	5
E. Hipotesis.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	7
A. Diabetes Melitus Tipe 2.....	7
si.....	7
miologi.....	7
siologi.....	8



4. Diagnosis.....	12
5. Penatalaksanaan .....	14
6. Komplikasi.....	14
B. Hemoglobin A1c.....	15
1. Definisi.....	15
2. Struktur dan Pembentukan Hemoglobin A1c.....	17
3. Nilai Rujukan.....	19
C. <i>Myonectin</i> .....	20
D. Hubungan <i>myonectin</i> dan HbA1c dengan DM Tipe 2.....	25
<b>BAB III KERANGKA PENELITIAN</b> .....	29
A. Kerangka Teori.....	29
B. Kerangka Konsep.....	30
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	31
A. Desain Penelitian.....	31
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
C. Populasi Penelitian.....	32
D. Sampel Penelitian.....	32
E. Perkiraan Besar Sampel.....	32
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	33
G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	34
H. Teknik Pengumpulan Data.....	35
I. Prosedur Kerja Pemeriksaan HbA1c.....	35
J. Prosedur Kerja Pemeriksaan <i>Myonectin</i> serum.....	36
K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	39
L. Analisis Data.....	40
M. Alur Penelitian.....	41
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	42
A. Hasil Penelitian.....	42
asan.....	44
Penelitian.....	47
<b>NUTUP</b> .....	49



A. Kesimpulan.....	49
B. Saran.....	49
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>50</b>



## DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1 Nilai Rujukan Tes HbA1c -----	19
Tabel 2 Konversi HbA1c ke dalam rerata kadar glukosa darah --	20



## DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1 <i>The Egregious Eleven</i> -----	12
Gambar 2 Modified diagnostic criteria for diabetes -----	13
Gambar 3 Pembentukan Hemoglobin Terглиkasi -----	18
Gambar 4 Model of myonectin function-----	22
Gambar 5 Myokines involved induced-exercise muscle- adipose tissue crosstalk -----	24



## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik
- Lampiran 2 Naskah Penjelasan untuk Mendapatkan Persetujuan (Informed Consent)
- Lampiran 3 Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan
- Lampiran 4 Master Data Penelitian
- Lampiran 5 Biodata Peneliti Utama



## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

<b>Lambang/Singkatan</b>	<b>Keterangan/Arti</b>
%	Satuan Persentase
2h-BG	<i>2-hour blood glucose</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ANGPTL4	<i>Angiopoietin-related protein 4</i>
BAIBA	<i>β-aminoisobutyric acid</i>
CD 36	<i>Cluster of Differentiation 36</i>
CTRP	<i>C1q/TNF – Related Protein</i>
DCCT	<i>Diabetes Control Complication Trial assay</i>
DM	Diabetes Melitus
FABP	<i>Fatty Acid Binding Protein</i>
FATP	<i>Fatty Acid Transporter Protein</i>
FBG	<i>Fasting Blood Glucose</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
FGF21	<i>Fibroblast Growth Factor 21</i>
FIns	<i>Fasting Insuline</i>
GIP	<i>Gastric Inhibitory Polypeptide</i>
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
HbA	<i>Hemoglobin A</i>
HbA1c	Hemoglobin A1c
HOMA-IR	<i>Homeostatis Model Assessment - Insulin Resistance</i>
IDA	<i>Iron Deficiency Anemia</i>
IDF	<i>Internasional Diabetes Federation</i>
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
	<i>Impaired Glucose Tolerance</i>
	<i>Interleukin</i>
	<i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
	Nusa Tenggara Timur



PERKENI  
RISKESDAS  
TG  
UKPDS  
WHO  
WHR

Persatuan Endokrinologi Indonesia  
Riset Kesehatan Dasar  
Trigliserida  
*United Kingdom Prospective Study*  
*World Health Organization*  
*Waist/hip ratio*



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

*World Health Organization* (WHO) mendefinisikan bahwa diabetes merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah, dalam jangka waktu lama yang dapat menyebabkan komplikasi pada ginjal, mata, saraf, jantung, dan pembuluh darah (WHO, 2022). Diabetes melitus tipe 2 adalah diabetes melitus yang disebabkan karena tidak cukup dan tidak efektifnya kerja insulin (Kemenkes RI., 2019).

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



Kejadian DM di seluruh dunia dilaporkan diderita oleh 537 juta orang dewasa dengan rentang usia 20 hingga 79 tahun, yang hidup dengan diabetes. Jumlah ini diprediksikan pada tahun 2030 meningkat

menjadi 643 juta dan pada tahun 2045 menjadi 783 juta (*International Diabetes Federation. 2022*).

Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2018 melaporkan prevalensi DM di Indonesia yakni sebesar 8,5% atau sekitar 20,4 juta jiwa penduduk Indonesia menderita DM. Penderita DM beberapa sering mengalami komplikasi akut dan kronik, hingga menyebabkan kematian. Masalah lain terkait penanganan diabetes melitus adalah budaya, sosial, serta geografis yang beragam (PB PERKENI., 2021).

Salah satu kriteria yang digunakan untuk pemeriksaan DM tipe 2 adalah Hemoglobin A1c (HbA1c). HbA1c adalah salah satu jenis hemoglobin (Hb) yang terglykasi dan tersubfraksi yang terbentuk dari ikatan glukosa ke molekul HbA (hemoglobin pada usia dewasa) yang akan mengalami peningkatan seiring dengan peningkatan rerata kadar glukosa darah. Umur eritrosit normal berkisar antara 90-120 hari, sehingga HbA1c mencerminkan rerata kadar glukosa darah selama 2 sampai 3 bulan terakhir (Donnelly & Bilous, 2014). Untuk melakukan skrining dan penentuan kontrol status glikemik, pemeriksaan HbA1c dapat digunakan sebagai prediktor perkembangan komplikasi akibat DM (Powers, 2005).

Pemeriksaan HbA1c dan glukosa darah digunakan sebagai pertimbangan untuk mengobati pasien diabetes melitus. (Owora, 2018; Punthakee *et al.*, 2018). Penderita diabetes melitus perlu mendapatkan



perawatan yang serius dan diharapkan melakukan pemeriksaan serta pemeriksaan rutin dengan rutin untuk memantau status metaboliknya. Sebagai

pedoman pemantauan terapi pada penyakit DM, diharapkan kadar HbA1c kurang dari 7% (Wang *et al.*, 2020).

Baru – baru ini ditemukan suatu jenis senyawa kimia yang dihasilkan dari otot rangka yang fungsinya hampir sama dengan insulin, senyawa ini disebut myonectin. *Myonectin* adalah protein bebas yang dikeluarkan oleh otot rangka, *myonectin* juga dikenal sebagai C1q/TNF- $\alpha$  yang terikat protein isoform 15, yang ditandai dengan peptida sinyal N-terminal, domain pengulangan kolagen, dan domain globular C-terminal (Wong GW, *et al.* 2008). *Myonectin* homolog dari protein adiponektin yang berhubungan dengan struktur rantau yang diekspresikan dan disekresikan terutama oleh jaringan otot (Seldin MM, *et al.* 2013; Li K, *et al.* 2018).

*Myonectin* berperan dalam merangsang metabolisme asam lemak dalam adiposit dan hepatosit (Seldin, M.M. 2012). Ekspresi gen *myonectin* akan menurun dengan obesitas dan latihan olahraga dapat meningkatkan kadar *myonectin*. Dapat diklaim bahwa latihan olahraga mungkin dengan meningkatkan kadar *myonectin* pada individu yang mengalami obesitas, mengarah pada penyerapan glukosa dan lipid yang lebih baik di dalam tubuh, membantu mengontrol dan memodifikasi profil lipid serta sensitivitas insulin terhadap penderita obesitas dan kelebihan berat badan (Pourranjbar, M. *et al.* 2018).

*Myonectin* menghambat respon inflamasi yang dirangsang oleh akarida di makrofag, yang menunjukkan peran antiinflamasi *in* (Otaka, N. *et al.* 2018).



Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa *myonectin* terlibat dalam kelainan metabolisme glukosa, lipid, energi, seperti diabetes dan obesitas (Lim S et al.2012; L, Gamas, et al.2015; Seldin MM, et al. 2012; A. Rodriquez et al.2015; S.Y Park, et al.2009). Dalam penelitian pada tikus menemukan bahwa ekspresi *myonectin* dan tingkat sirkulasi yang tinggi diinduksi dengan pemberian makan kembali setelah puasa semalaman. Pemberian infus *myonectin* secara in vivo menurunkan kadar asam lemak bebas (FFA) yang bersirkulasi, sebagian, dengan mempromosikan serapan lipid seluler dan meningkatkan regulasi gen yang terlibat dalam serapan lipid (Seldin MM, Petersenon JM, et al. 2012).

Penelitian yang terkait dengan kadar HbA1c dan *myonectin* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2 belum banyak dilakukan di Indonesia khususnya di Kota Makassar. Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian ini.

## B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka peneliti dapat merumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

**“Bagaimana Hubungan HbA1c dengan Kadar *Myonectin* Serum pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2 ?”**



## C. TUJUAN PENELITIAN

### 1. Tujuan Umum

Diketuainya bagaimana hubungan HbA1c dengan kadar *myonectin* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar HbA1c pada subjek diabetes melitus tipe 2
- b. Diketuainya kadar *myonectin* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2
- c. Diketuainya hubungan kadar HbA1c dengan *myonectin* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2.

## D. MANFAAT PENELITIAN

### 1. Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini diharapkan bisa menjadi bahan informasi dan pengetahuan tambahan, serta dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk peneliti selanjutnya (data sekunder) terkait penelitian hubungan kadar HbA1c dengan *myonectin* serum pada subjek diabetes melitus tipe 2.

### 2. Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan bisa menjadi bahan evaluasi para klinisi dan tenaga kesehatan terkait HbA1c dengan *myonectin* dalam penatalaksanaan kejadian diabetes melitus tipe 2.



## E. HIPOTESIS

Korelasi antara kadar HbA1c dan *myonectin* serum. Semakin tinggi kadar HbA1c, semakin rendah kadar *myonectin* serum.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. DIABETES MELITUS TIPE 2

##### 1. Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, ataupun kedua-duanya. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendefinisikan diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif, sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi (WHO., 2016; Izza, EL., 2019).

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

##### 2. Epidemiologi

*International Diabetes Federation* (IDF) mencatat pada 2021 bahwa 537 juta orang dewasa 1 dari 10 orang dengan diabetes di seluruh . Diabetes juga menyebabkan 6,7 juta kematian, atau 1 kematian detik. China adalah negara dengan jumlah orang dewasa pengidap



diabetes terbesar di dunia. Pada tahun 2021, 140,87 juta orang di Tiongkok menderita diabetes. Selanjutnya, IDF melaporkan bahwa 4 dari 5 orang pengidap diabetes (81%) tinggal di negara berpendapatan rendah atau menengah, hal inilah yang membuat IDF memprediksikan masih ada 44% penderita diabetes yang belum didiagnosis. Sedangkan India memiliki 74,19 juta pengidap, Pakistan 32,96 juta, dan Amerika Serikat 32,22 juta. Indonesia berada di posisi kelima dengan 19,47 juta pengidap DM, dengan jumlah penduduk sebesar 179,72 juta, yang berarti prevalensi diabetes di Indonesia sebesar 10,6%. (IDF. 2022).

Penyakit DM ini menjadi faktor utama penyebab angka kematian pada seluruh kelompok umur di Indonesia. Berdasarkan data pada Dinkes Sulsel (2018) menyatakan bahwa prevalensi diabetes melitus di wilayah Sulawesi Selatan menempati urutan kedua pada tahun 2017 yaitu 15,79% (Risksedas, 2018).

### 3. Patofisiologi

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

#### a. Kegagalan sel beta pankreas

Saat diagnosis DM tipe 2 telah ditegakkan, fungsi sel  $\beta$  pankreas sudah sangat menurun.



b. Disfungsi sel alfa pankreas

Sejak tahun 1970 diketahui bahwa sel  $\alpha$  pankreas adalah organ keenam yang bertanggung jawab atas hiperglikemia. Dalam keadaan puasa, kadarnya di dalam plasma meningkat, yang menyebabkan produksi glukosa hati lebih tinggi daripada pada orang normal dalam keadaan basal.

c. Sel lemak

Sebagai akibat dari resistensi sel lemak terhadap efek antilipolisis insulin, terjadi peningkatan proses lipolisis dan peningkatan kadar asam lemak bebas atau free fatty acid (FFA) di dalam plasma. Peningkatan FFA juga menyebabkan proses glukoneogenesis dan menyebabkan resistensi insulin di otot dan hepar, yang mengganggu sekresi insulin. Keadaan yang disebabkan oleh FFA disebut lipotoksitas.

d. Otot

Disebabkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, penderita DM tipe 2 mengalami gangguan kinerja insulin yang banyak di intramioselular. Ini menyebabkan penurunan transportasi glukosa dalam sel otot, penurunan oksidasi glukosa, dan penurunan sintesis glikogen.



e. Hepar

Pada penderita DM tipe 2, terjadi resistensi insulin yang signifikan serta menstimulasi glukoneogenesis, yang menyebabkan peningkatan produksi glukosa oleh hati dalam kondisi basal.

f. Otak

Insulin adalah penghambat nafsu makan yang kuat. Pada penderita obesitas, baik dengan DM maupun tanpa DM, terjadi hiperinsulinemia, yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Karena resistensi insulin ini juga terjadi di otak, asupan makanan mereka meningkat.

g. Kolon/mikrobiota

Komposisi mikrobiota kolon berubah, yang menyebabkan hiperglikemia. Mikrobiota usus telah terbukti berhubungan dengan diabetes mellitus tipe 1, 2 dan obesitas, sehingga beberapa orang dengan berat badan berlebih akan menderita diabetes mellitus.

h. Usus halus

Pemberian glukosa secara intravena lebih rendah respons insulin yang dihasilkan dibandingkan glukosa yang dikonsumsi. Dua hormon, glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) dan gastric inhibitory polypeptide (GIP), bertanggung jawab atas efek inkretin. Orang yang menderita DM tipe 2 memiliki defisiensi GLP-1 dan resistensi terhadap hormon GIP. Selain itu, hormon inkretin dipecahkan oleh enzim DPP-4, sehingga hanya bertahan beberapa menit.



i. Ginjal

Salah satu organ yang diketahui berhubungan dengan patogenesis diabetes mellitus tipe 2 adalah ginjal. Peningkatan ekspresi gen SGLT-2 menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Pada penderita DM, sekitar 90% glukosa yang terfiltrasi diserap kembali oleh enzim sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) pada bagian convulted tubulus proksimal, dan 10% lagi akan diabsorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden.

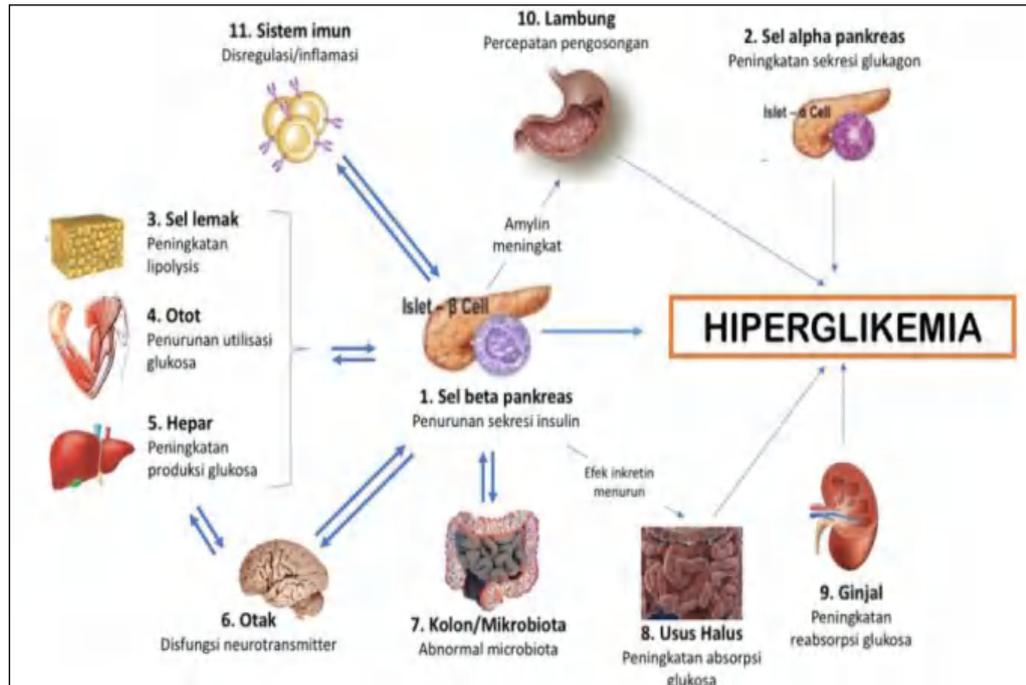
j. Lambung

Kerusakan sel  $\beta$  pankreas menyebabkan penurunan produksi amilin pada penderita DM. Penurunan ini mempercepat pengosongan lambung dan absorpsi glukosa di usus halus, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa setelah makan.

k. Sistem imun

Sitokin menyebabkan respon fase akut. Ini dikaitkan dengan patogenesis DM tipe 2 dan terkait dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Karena peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin, inflamasi sistemik derajat rendah menyebabkan stres pada endoplasma (PERKENI, 2021).





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

#### 4. Diagnosis

Untuk diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah dan HbA1c diperlukan (Gambar 2). Salah satu pemeriksaan glukosa darah yang disarankan adalah pemeriksaan glukosa darah enzimatis yang menggunakan plasma darah vena. Glucometer dapat digunakan untuk melacak hasil pengobatan. Adanya glukosuria menunjukkan diagnosis tidak dapat ditegakkan. Kriteria diagnosis DM dilihat pada Gambar 2 (PERKENI., 2021).

Berbagai keluhan yang didapatkan pada penderita DM antara lain sebagai berikut:



keluhan klasik DM seperti:

• Poliuria,

- 2) Polidipsia,
  - 3) Polifagia, dan
  - 4) Penurunan berat badan secara drastis, yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.
- b. Keluhan lain seperti:
- 1) Badan lemas,
  - 2) Kesemutan,
  - 3) Penglihatan kabur,
  - 4) Gatal,
  - 5) Disfungsi ereksi pada pria, dan
  - 6) Pruritus vulva pada wanita (PERKENI., 2021).

Beberapa kriteria diagnosis diabetes, *impaired glucose tolerance* (IGT), dan *impaired fasting glucose* (IFG) ditampilkan pada Gambar 2.

Test	Diabetes Should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met	Impaired Glucose Tolerance (IGT) Should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met	Impaired Fasting Glucose (IFG) Should be diagnosed if THE FIRST OR BOTH of the following are met
 Fasting plasma glucose	$\geq 7.0$ mmol/L (126 mg/dL)	$< 7.0$ mmol/L (126 mg/dL)	6.1 – 6.9 mmol/L (110 – 125 mg/dL)
or			
 Two-hour plasma glucose after 75g oral glucose load (oral glucose tolerance test (OGTT))	$\geq 11.1$ mmol/L (200 mg/dL)	$\geq 7.8$ and $< 11.1$ mmol/L (140–200 mg/dL)	$< 7.8$ mmol/L (140 mg/dL)
or			
 HbA <sub>1c</sub>	$\geq 48$ mmol/mol (equivalent to 6.5%)		
or			
 plasma glucose presence of symptoms hyperglycaemia	$\geq 11.1$ mmol/L (200 mg/dL)		

Gambar 2. Modified diagnostic criteria for diabetes (International Diabetes Federation, 2022)



## 5. Penatalaksanaan

Penanganan DM dapat dilakukan dengan memodifikasi gaya hidup disertai dengan pilihan farmakoterapi antara lain sebagai berikut: (PB PERKENI., 2019)

- a. Insulin *sensitizers*: Biguanid (metformin), tiazolidindion (pioglitazone)
  - Insulin *secretagogues*: Sulfoniluria (glibenklamid, glipizide, glimepirid, gliclazide), Glinid (repaglinid).
- b. Alfa *glucosidase inhibitors*: acarbose
- c. GLP-1 agonist
- d. DPP4-*i*
- e. SGLT-*i*
- f. Insulin

## 6. Komplikasi

Menurut PERKENI (2015) komplikasi pada DM tipe 2 dapat digolongkan menjadi dua kategori mayor yaitu sebagai berikut:

- a. Komplikasi akut
  - 1) Krisis hiperglikemia
  - 2) Hipoglikemia
- b. Komplikasi kronik
  - 1) Makroangiopati
    - a) Pembuluh darah jantung dapat menyebabkan penyakit jantung koroner



- b) Penyakit arteri perifer dapat disebabkan oleh pembuluh darah tepi. Gejala biasanya muncul pertama kali, yaitu nyeri saat beraktivitas dan berkurang saat istirahat, tetapi seringkali tidak ada gejala lainnya. Ulkus iskemik adalah kelainan yang dapat ditemukan pada pasien.
- c) Stroke iskemik atau hemoragik dapat terjadi akibat pembuluh darah otak.

## 2) Mikroangiopati

- a) Retinopati diabetik: untuk mengurangi risiko kejadian atau memperlambat perkembangan dapat dilakukan dengan mengendalikan glukosa dan tekanan darah yang normal.
- b) Nefropati diabetik: untuk mengurangi risiko kejadian atau memperlambat perkembangan dapat dilakukan dengan mengendalikan glukosa yang baik.
- c) Neuropati diabetik: hilangnya sensasi distal merupakan faktor risiko tinggi kejadian ulkus kaki yang dapat menyebabkan amputasi kaki (PERKENI. 2015).

## B. HEMOGLOBIN A1c (HbA1c)

### 1. Definisi

Pemeriksaan Hemoglobin A1c (HbA1c) pertama kali diperkirakan dengan elektroforesis sekitar tahun 1960-an. Pada tahun

Huisman dan Dozy menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes is mengalami peningkatan salah satu fraksi yang dikenal sebagai



reaksi antara hemoglobin dan glukosa. Selain itu, pada tahun 1969, Rahbar melaporkan bahwa tes skrining menemukan bagian ini pada dua pasien diabetes melitus. Fraksi yang meningkat juga dikaitkan dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah penderita diabetes melitus. (Gupta *et al.*, 2017).

Sebuah molekul glukosa yang terikat pada ujung rantai beta hemoglobin dengan asam amino valin disebut hemoglobin terglikasi. *American Diabetes Association* merekomendasikan pemeriksaan HbA1c sebagai kontrol glikemik jangka panjang untuk pasien DM dengan hiperglikemia yang bertahan lama. Proses glikasi non enzimatis protein, termasuk hemoglobin, terjadi pada penderita DM (*American Diabetes Association*, 2015).

Untuk melacak kadar glukosa darah pasien diabetes, komponen kecil dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa disebut hemoglobin terglikasi. Pemeriksaan HbA1c adalah pemeriksaan yang penting untuk mengetahui seberapa baik pengobatan diabetes bekerja (Pranoto, 2019).

Selain sebagai indikator diagnosis, penggunaan HbA1c dapat digunakan untuk menilai kontrol glukosa darah yang dapat memperlihatkan kadar glukosa darah dari dua hingga tiga bulan sebelumnya (Sherwani *et al.*, 2016).



HbA1c tidak hanya digunakan sebagai alat diagnosis, skrining dan penentuan kontrol status glikemik, akan tetapi juga digunakan sebagai prediktor perkembangan komplikasi DM. Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara HbA1c dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular.

Penelitian oleh *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dan *Diabetes Control Complication Trial Assay* (DCCT) menunjukkan bahwa menurunkan kadar HbA1c dapat menurunkan risiko nefropati sebesar 25-44%, retinopati sebesar 35%, dan neuropati sebesar 30% (Powers, 2005).

## 2. Struktur dan Pembentukan HbA1c

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

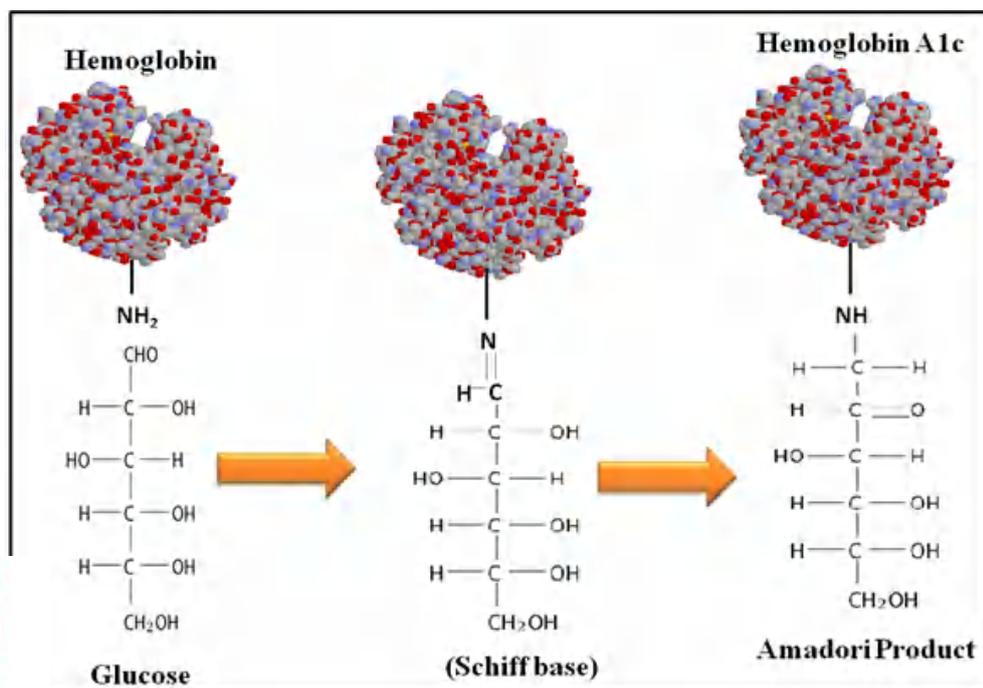
Hemoglobin terglukosilasi merupakan sebuah bentuk ikatan molekul glukosa dengan asam amino valin pada ujung rantai beta hemoglobin dengan reaksi non enzimatis, sehingga dalam keadaan hiperglikemia, ikatan molekul glukosa dan hemoglobin bersifat

stabil dan labil. Ikatan akan menjadi stabil sebagai HbA1c pada saat hiperglikemia bertahan lama (Liana & Suryaatmadja, 2013).



*Maillard Reaction* atau Proses pembentukan HbA1c, dimana tahap awal dari proses ini diawali dengan difusi terfasilitasi glukosa melalui transport eritrosit GLUT-1 sehingga glukosa terpapar dengan Hb. Kemudian, glukosa berikatan dengan N-terminal valin rantai  $\beta$  hemoglobin, membentuk senyawa aldimine (*schiff base*) yang tidak stabil. Selanjutnya, *schiff base* menjalani penyusunan molekul yang disebut dengan *Amadori arrangement*, yang menghasilkan produk amadori dengan ketoamin yang lebih stabil, yaitu HbA1c dapat dilihat pada Gambar 3 (Nabila, 2018).

Karena paparan glukosa yang berlangsung lama, dapat terbentuk *Advanced Glycation End-product (AGE)*, yang merupakan bentuk *irreversibel* dari *Maillard Reaction*. Ini adalah tahap akhir proses glikasi (Marbun. 2018).



Gambar 3. Pembentukan Hemoglobin terglykasi (Gupta *et al.*, 2017)



### 3. Nilai Rujukan

*World Health Organization* menetapkan kriteria diagnostik untuk pasien diabetes melitus dengan kadar HbA1c 6,5% atau setara dengan 48 milimol/mol. Apabila seseorang dengan kadar HbA1c antara 5,7% sampai dengan 6,4%, maka dianggap berisiko sangat tinggi mengidap penyakit diabetes melitus tipe 2 (Nabila, 2018). Klasifikasi kadar HbA1c menurut PERKENI pada tahun 2021 ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai Rujukan Tes HbA1c (PERKENI, 2021)

Kategori	HbA1c
Normal	<5,7 %
Prediabetes	5,7-6,4%
Diabetes	≥6,5%

Nilai akhir % HbA1c adalah rasio hemoglobin terglykasi spesifik terhadap hemoglobin total dalam sampel darah. Perhitungan menurut *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) yakni % HbA1c =  $\frac{\text{HbA1c (g/dL)} \times 100}{\text{Hb (g/dL)}}$ , sementara perhitungan menurut DCCT/NGSP % HbA1c =  $0,915 \times \text{IFCC} + 2,15$ . Untuk menyajikan data hasil HbA1c, jenis pengujian kanal ini menggunakan program perhitungan (John WG, 2011). Konversi nilai HbA1c ditunjukkan pada Tabel 2.



Tabel 2. Konversi HbA1c ke dalam Rerata Kadar Glukosa Plasma (ADA, 2015)

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

### C. MYONECTIN

*Myonectin*, yang juga dikenal sebagai *CTRP15/erythroferrone*, adalah *myokine* baru yang distimulasi oleh olahraga dan makanan dan diproduksi oleh otot rangka dibawah tekanan atau aktivitas fisik yang berperan dalam meningkatkan penyerapan asam lemak pada jaringan adiposa dan hati sehingga menekan tingkat sirkulasi *Free Fatty Acid* (FFA) (Sedlin MM, et al. 2012). Selain itu, diproduksi dari eritroblas untuk memberikan mobilisasi besi dari hati sebagai respon terhadap kehilangan darah (Kautz I, et al. 2014). Telah terungkap bahwa *myonectin* dapat dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular, sindrom ovarium polikistik, obesitas, DM tipe 2, dan resistensi insulin (Li Z, et al. 2021; Toloza FJK, et al. 2018; Demir I, et al. 2020; Otaka N, et al. 2018)



ot rangka adalah organ terbesar yang menentukan sensitivitas seluruh tubuh dan homoeostasis metabolik (Febbraio, MA &

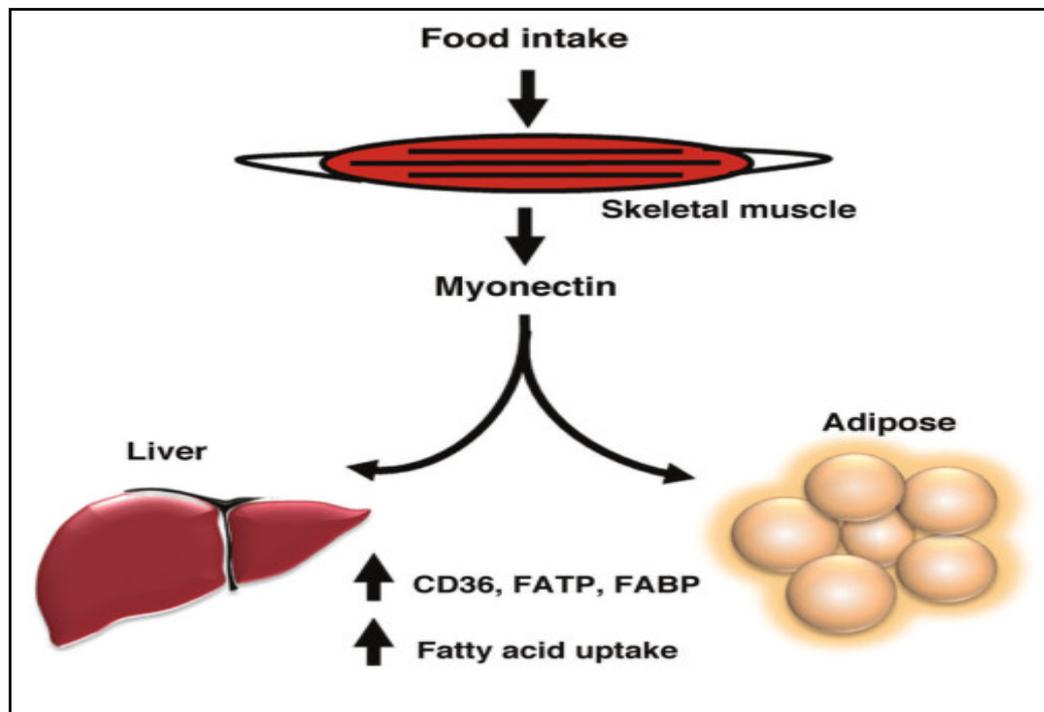
Pedersen BK. 2005). Faktanya, latihan fisik diketahui secara luas sebagai modalitas klinis untuk mencegah DM tipe 2 dan menurunkan konsentrasi glukosa darah pada penderita DM tipe 2 (Raschke S, et al. 2013). Selama bertahun-tahun, otot dianggap sebagai organ sekretorik yang penting (Hartwig S, et al. 2014). Sitokin dan peptida lain yang diproduksi dan disekresikan oleh miosit diklasifikasikan sebagai "myokin" (Norheim F, et al. 2011). Ekspresi *myonectin* dirangsang oleh dua faktor utama: olahraga dan nutrisi (Li Z, et al. 2021).

*Myonectin* CTRP15 adalah mikofenolat yang baru ditemukan, sering dilepaskan oleh otot rangka dan sebagai protein bebas yang terlibat dalam fungsi metabolisme (Seldin MM, et al. 2012; Seldin MM, et al. 2013). Telah terbukti bahwa kadar *myonectin* memiliki hubungan terbalik dengan obesitas, serta *myonectin* mengurangi jumlah asam lemak bebas dalam sirkulasi, yang dilakukan dengan menyerap lebih banyak asam lemak dari jaringan adiposa dan hati (Seldin MM, et al. 2012). Studi laboratorium menunjukkan bahwa peningkatan kadar kalsium intraseluler setelah latihan sering meningkatkan ekspresi *myonectin* pada otot rangka (Seldin MM, et al. 2012; Raschke S & Eckel J. 2013). Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa *myonectin* dilepaskan ke dalam aliran darah melalui kontraksi otot, dan secara fungsional mirip dengan insulin karena memperbaiki hasil kesehatan metabolisme dengan menurunkan tingkat sirkulasi asam lemak



an dengan meningkatkan penyerapan jaringan adiposa dan hati meningkatkan ekspresi gen transport asam lemak (CD36, FATP,

FABP) (Gambar 4) (Seldin MM, et al. 2012). Obesitas menurunkan kadar *myonectin* dan olahraga meningkatkan ekspresi gen *myonectin* (Seldin MM, et al. 2012; Bostrom P, et al. 2012; Brenmoehl J, et al. 2014).



Gambar 4. Model of myonectin function (Seldin MM & Wong G. 2012)

Myonectin adalah agen *myokine* baru yang diproduksi oleh otot rangka mempengaruhi metabolisme lemak dan menurunkan tingkat lipid yang bersirkulasi. Ekspresi *myonectin* terjadi pada obesitas dan saat ada asupan kalori tambahan (Seldin MM, et al. 2012; Mohammad P, et al. 2018). Selain itu, pada tahun 2014, myonectin digambarkan sebagai erythroferrone, protein yang disekresikan oleh eritroblas dan oleh limpa dengan peran penting dalam regulasi metabolisme besi (Kautz, et al. 2014).



*okine* banyak memainkan beberapa peran dalam pengaturan *sme* melalui sirkulasi selama latihan fisik. *Myonectin*, juga disebut

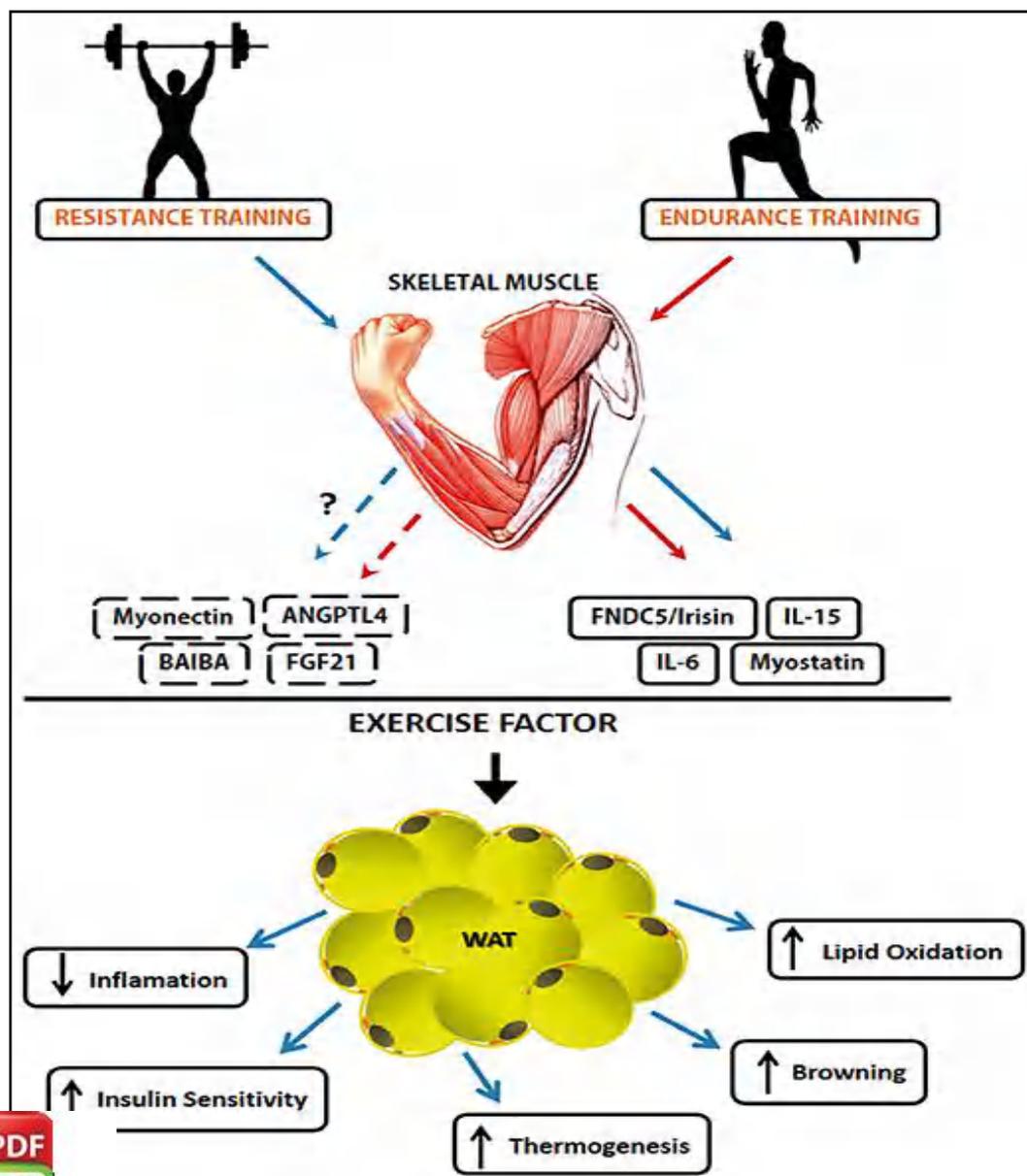
C1q (komponen pelengkap 1q)/tumor necrosis *factor-related protein* 15 (*CTRP15*)/*erythroferrone* adalah *myokine*, yang sebagian besar diekspresikan dalam jaringan otot rangka. Struktur domainnya homolog dengan adipositokin terkenal yaitu adiponektin sehubungan dengan struktur domain diekspresikan dan disekresikan terutama oleh jaringan otot (Seldin, MM. et al. 2013). Latihan akut dan nutrisi, seperti glukosa dan asam lemak, meningkatkan ekspresi *myonectin* sebagai regulator utama (F, Li, et al. 2017; Seldin, MM. 2012; Lim S, et al. 2012; J.M Peterson, et al. 2014), yang mempromosikan penyerapan asam lemak dalam adiposit dan hepatosit (Seldin MM, et al. 2012), meskipun data yang bertentangan dilaporkan tentang efek olahraga pada ekspresi mionektin otot (J.M Peterson, et al. 2014). Ekspresi *myonectin* lebih dominan pada otot *slow-twitch*, dibandingkan dengan otot *fast-twitch* (F, Li. et al. 2013).

Sekresi dan aksi berbagai jenis *myokine* bergantung pada jenis latihan. Beberapa *myokine* seperti irisin, myostatin, IL-6 e IL-15 telah menjadi subjek sejumlah penelitian yang diterbitkan tentang mekanismenya. Namun, FGF21, *Myonectin*, ANGPTL4, dan BAIBA masih memerlukan penelitian lebih lanjut tentang perannya sebagai faktor latihan. Garis padat mewakili mekanisme yang sudah diketahui, sedangkan garis putus-putus mewakili mekanisme yang masih harus diurai. Garis merah mewakili faktor yang dilepaskan selama latihan ketahanan sementara garis



vakili faktor yang dilepaskan selama latihan ketahanan (Gambar 5).  
s dilepaskan dengan olahraga dan efeknya pada jaringan adiposa

putih. Kontraksi otot-menginduksi satu set molekul yang memiliki fungsi endokrin. *Crosstalk* otot-jaringan adiposa memberikan fungsi seperti pengurangan adipositas, peningkatan termogenesis karena peningkatan aktivitas adrenergik, peningkatan penanda fenomena pencoklatan dan peningkatan aktivitas lipolitik (Luana G, et al. 2018).



r 5. Myokines involved in induced-exercise muscle-adipose tissue crosstalk (Luana G, et al. 2018).



#### D. HUBUNGAN *MYONECTIN* DAN HbA1c DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2

*Myonectin* berperan dalam mempromosikan kultur adiposit dan hepatosit untuk mengambil asam lemak dan menghambat sirkulasi kadar asam lemak bebas pada tikus (Seldin MM, et al. 2012). Latihan olahraga dapat meningkatkan kadar *myonectin* menunjukkan bahwa resistensi insulin menurun secara signifikan pada wanita obesitas (Pourranjbar, M. et al. 2018). Studi terbaru menunjukkan bahwa kadar *myonectin* yang bersirkulasi menurun secara signifikan pada pasien DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol (Li Z, et al. 2021). Hal ini menunjukkan bahwa *myonectin* mungkin berkorelasi dengan perkembangan diabetes (Jie Zhang, et al. 2020).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa *myonectin* terlibat dalam kelainan metabolisme glukosa, lipid dan energi, seperti diabetes dan obesitas (Lim S, et al. 2012; L, Gamas, et al. 2015; Seldin MM, et al. 2012; A. Rodriguez et al. 2015; S.Y. Park, et al. 2009). Baru-baru ini, telah dilaporkan bahwa terdapat hubungan ekspresi dan kadar *myonectin* dalam plasma pada kontrol metabolik (Seldin MM & Wong G. 2012). Dalam penelitian pada tikus, Seldin MM & Wong G. (2012) menemukan bahwa ekspresi *myonectin* dan tingkat sirkulasi yang tinggi diinduksi dengan an makan kembali setelah puasa semalaman. Pemberian infus *in* secara in vivo menurunkan kadar asam lemak bebas (FFA) yang asi, sebagian, dengan mempromosikan serapan lipid seluler dan



meningkatkan regulasi gen yang terlibat dalam serapan lipid (Seldin MM, Petersenon JM, et al. 2012). Selain itu, kadar *myonectin* yang bersirkulasi menurun seiring dengan obesitas dan akan meningkat dengan olahraga (Pourranjbar, M. et al. 2018). Laporan-laporan ini menunjukkan bahwa *myonectin* mungkin merupakan sitokin yang diatur oleh nutrisi dan mungkin memiliki peran fungsional dalam resistensi insulin. Oleh karena itu, *myonectin* tampaknya menjadi kandidat yang menjanjikan untuk terlibat dalam patogenesis resistensi insulin dan DM tipe 2. Namun, masih ada kekurangan informasi mengenai hubungan antara tingkat sirkulasi *myonectin* dan resistensi insulin dan diabetes pada manusia (Li K, et al. 2018).

Penelitian Pourranjbar, M., et al (2018) mengemukakan bahwa kadar *myonectin* serum signifikan meningkat pada kelompok wanita obesitas yang berolahraga, tetapi resistensi insulin signifikan menurun pada kelompok wanita yang berolahraga. Oleh karena itu, peran *myonectin* dalam meningkatkan penyerapan asam lemak, latihan olahraga dapat memainkan peran penting dalam mengurangi penyakit terkait obesitas dan sindrom metabolik.

Penelitian lain mengemukakan kadar *myonectin* yang bersirkulasi menurun secara signifikan pada DM tipe 2 dibandingkan dengan kontrol.

Kontrol nondiabetes yang obesitas memiliki kadar *myonectin* serum yang

signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol nondiabetes mak. Pada pasien diabetes konsentrasi *myonectin* serum secara



signifikan berkorelasi negatif dengan indeks massa tubuh, kolesterol total, trigliserida, kolesterol lipoprotein densitas rendah, HbA1c. Kadar *myonectin* serum berkorelasi dengan penanda metabolik pada DM tipe 2, data ini menunjukkan bahwa *myonectin* dapat menjadi penanda yang berguna dalam memprediksi obesitas dan DM tipe 2 (Li Z, et al. 2021).

Sedangkan dalam penelitian Li K, et al. (2018), menunjukkan bahwa kadar *myonectin* plasma yang meningkat secara signifikan pada subjek IGT dan pasien DM tipe 2 dibandingkan dengan subjek normal, serta menunjukkan bahwa *myonectin* yang bersirkulasi lebih tinggi pada pasien T2DM dibandingkan pada subjek pradiabetes (IGT), menunjukkan peningkatan progresif kadar *myonectin* dari keadaan pradiabetes menjadi diabetes. Selain itu, dalam analisis regresi menemukan bahwa kadar *myonectin* plasma berkorelasi positif dengan WHR, FAT%, TG, FBG, 2h-BG, FIns, HbA1c, dan HOMA-IR, menunjukkan bahwa *myonectin* mungkin berperan peran dalam mengatur metabolisme glukosa dan TG dan relatif terhadap resistensi insulin.

Mengingat bahwa risiko DM tipe 2, obesitas, dan resistensi insulin meningkat karena gaya hidup yang tidak banyak bergerak, kami berpendapat bahwa *myonectin* yang sekresinya dari otot rangka meningkat dengan latihan fisik (Taylan Onat & Nihal Inandiklioglu. 2021).

Konsentrasi *myonectin* serum secara signifikan menurun pada



k makroalbuminuria dibandingkan pada kelompok uminuria dan mikroalbuminuria. Selain itu, kelompok

mikroalbuminuria mengalami penurunan konsentrasi *myonectin* serum dibandingkan dengan kelompok normoalbuminuria. Analisis regresi logistik menunjukkan korelasi antara serum *myonectin* dan penurunan risiko DM tipe 2 dan nefropati diabetik (Zhang J, et al. 2020).

Hasil studi menunjukkan bahwa *iron deficiency anemia* (IDA) dikaitkan dengan kadar HbA1c yang rendah, dan meningkat setelah terapi zat besi. Berdasarkan temuan studi, perlu untuk mempertimbangkan kemungkinan efek IDA pada tingkat HbA1c.

