

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Diabetes mellitus (DM) adalah kondisi yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi dan gangguan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein akibat masalah dalam pelepasan dan/atau sekresi insulin. Kondisi ini ditandai dengan kadar glukosa yang tinggi dalam aliran darah. Diabetes mellitus menonjol sebagai salah satu penyakit tidak menular yang mewakili risiko signifikan bagi kesehatan manusia di abad ke-21 (Urun, M., et al., 2020).

Faktor gaya hidup, terutama tingkat aktivitas fisik, merupakan kontributor utama dalam perkembangan gangguan metabolik seperti diabetes. Menurut laporan terbaru dari Federasi Diabetes Internasional, saat ini sekitar 463 juta orang di seluruh dunia hidup dengan diabetes, dan angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 700 juta pada tahun 2045 (Sabari, S., et al., 2024). Diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) adalah bentuk diabetes yang paling umum. Kondisi ini umumnya ditandai dengan resistensi insulin dan kekurangan insulin yang relatif, bukan absolut. (Tjandrawinata. R., 2016).

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) telah muncul sebagai masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia; menurut Diabetes Atlas (edisi ke-7), prevalensi diabetes global diperkirakan mencapai 415 juta (8,8%), yang diperkirakan akan meningkat menjadi 642 juta dalam 25 tahun ke depan (Al- Said, H., et al., 2018).

Patofisiologi DMT2 adalah berkurangnya sensitivitas insulin dan meningkatnya resistensi insulin yang berhubungan dengan peningkatan keluaran glukosa hepatic dan gangguan sekresi insulin akibat penurunan fungsi sel β secara progresif (Ahmed, I., et al., 2014). Gangguan sensitivitas insulin dan penurunan sekresi insulin pada pasien DMT2 menyebabkan hiperglikemia kronis. Efek kronis hiperglikemia terhadap fungsi dan struktur organ sasaran, seperti hati, otot rangka, dan pulau pankreas dapat menyebabkan stres oksidatif, metabolisme heksosamin, dan aktivasi protein kinase (Liu, Y., et al., 2012).

Tantangan utama dalam pengelolaan DMT2 adalah pengendalian kadar glukosa darah. Hemoglobin terglikasi (HbA1c) merupakan parameter yang sering digunakan untuk menilai kontrol glikemik jangka panjang (Soelistijo dkk., 2019). Selain penggunaannya sebagai indeks glikemik rata-rata selama 8-12 minggu sebelumnya, hemoglobin Alc (HbA1c) dapat

digunakan sebagai uji untuk evaluasi hiperglikemia kronis. Telah diusulkan bahwa HbA1c 6,5% digunakan sebagai tingkat diagnostik untuk diabetes, dan bahwa sasaran pengobatan adalah HbA1c < 7,0% (Wang et al., 2020).

Beberapa protein yang bersirkulasi telah terbukti terlibat dalam regulasi sensitivitas insulin seperti Fetuin-A (glikoprotein α 2-Heremans Schmid) adalah protein yang disekresikan secara eksklusif di hati. Berdasarkan penemuan terbaru fetuin-A ditemukan menyebabkan resistensi insulin dengan menghambat aktivitas tirosin reseptor insulin. Konsentrasi fetuin-A serum yang tinggi dikaitkan dengan obesitas, dislipidemia, albuminuria abnormal, dan diabetes (Oner, Y and Kocak, H., 2024).

Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa pemberian fetuin-A pada tikus menghambat fosforilasi tirosin yang distimulasi insulin pada reseptor insulin dan substrat reseptor insulin-1 di hati tikus dan otot rangka. Tikus yang kekurangan fetuin-A menunjukkan peningkatan sensitivitas insulin dan resisten terhadap efek adipogenik dari diet tinggi lemak, yang mendukung hipotesis bahwa fetuin-A terlibat dalam patofisiologi resistensi insulin pada tikus (Abebe, E., et al., 2022)

Fatima et al. (2020) melakukan penelitian menunjukkan bahwa fetuin-A ditemukan lebih tinggi pada penderita DMT2, jika dibandingkan dengan subjek yang sehat. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa fetuin-A mungkin bertanggung jawab atas perkembangan DMT2 karena gangguan dalam pengaturan sensitivitas insulin, peradangan, penyakit hati berlemak non-alkohol, dan dislipidemia (Fatima, F., et al., 2020).

Sejumlah studi eksperimental *in vitro* dan *in vivo* pada berbagai model hewan, serta uji klinis yang melibatkan manusia, telah menunjukkan dengan jelas bahwa fetuin-A merupakan glikoprotein penting dalam pengaturan, pemeliharaan, dan bahkan modulasi berbagai jalur metabolisme yang pada dasarnya melibatkan glukosa, lipid, dan mineral. Fetuin-A dapat berkorelasi positif dengan penanda sindrom metabolik dan peradangan jaringan adiposa tingkat rendah. Kadar fetuin-A yang tinggi dalam sirkulasi juga terbukti menjadi prediktor kuat kejadian DMT2, meskipun mekanisme molekuler yang mendasarinya masih kurang dipahami. Dalam prospek tersebut, terdapat banyak bukti bahwa fetuin-A dapat berfungsi sebagai target molekuler baru dalam penjelasan jalur patofisiologis kompleks yang terlibat dalam timbulnya gangguan metabolisme, dan juga dapat digunakan sebagai penanda yang berguna

dalam praktik klinis di masa mendatang untuk diagnosis dini (Bourebaba, L and Marycz, K., 2019).

Berdasarkan latar belakang tersebut menjadi alasan peneliti melakukan penelitian terkait hubungan antara Fetuin-A serum dengan HbA1c pada subjek DMT2. Beberapa temuan sebelumnya menemukan bahwa keduanya mencerminkan aspek yang berbeda dari patofisiologi DMT2. Fetuin-A serum lebih mencerminkan kearah proses inflamasi dan resistensi insulin, sementara HbA1c lebih cenderung mencerminkan kontrol glikemik pasien.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “Apakah terdapat hubungan kadar Fetuin-A serum dengan nilai HbA1c pada subjek DMT2?”

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Diketuainya hubungan kadar Fetuin-A serum dengan HbA1c pada subjek DMT2.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar Fetuin-A serum pada subjek DMT2.
- b. Diketuainya kadar HbA1c pada subjek DMT2.
- c. Diketuainya hubungan kadar Fetuin-A serum dengan nilai HbA1c pada subjek DMT2.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Manfaat Praktis

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

1.4.2 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis dari penelitian ini yaitu dapat digunakan sebagai sumber data ilmiah serta referensi bagi peneliti selanjutnya tentang hubungan antara kadar Fetuin-A serum dengan nilai HbA1c pada subjek DMT2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DIABETES MELITUS TIPE 2

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Sebuah kelompok gangguan metabolik yang dikenal sebagai diabetes mellitus ditandai oleh hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan dalam aktivitas insulin, sekresi insulin, atau keduanya. Hiperglikemia dan gangguan metabolisme protein, lipid, dan karbohidrat yang terkait dengan kekurangan absolut atau relatif dalam aksi dan/atau sekresi insulin merupakan ciri khas diabetes mellitus. Pasien dengan diabetes mellitus dilaporkan mengalami kesemutan, penurunan berat badan, poliuria, polifagia, dan polidipsia (Muhammad, A.A., 2018).

Sering disebut sebagai "resistensi insulin," diabetes mellitus tipe 2 adalah kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh ketidakpekaan sel terhadap insulin. Karena sel beta pankreas terus memproduksi insulin, diabetes mellitus tipe 2 dianggap sebagai diabetes non-insulin-dependent. Level insulin yang rendah untuk menghasilkan respons yang cukup atau resistensi insulin pada jaringan target, termasuk hati, jaringan lemak, dan otot rangka. Jenis dan durasi diabetes menentukan seberapa parah gejala yang muncul. Diabetes yang tidak diobati dapat menyebabkan masalah dan, dalam sindrom hiperosmolar nonketotik, ketoasidosis, yang dapat berakibat fatal. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemik akibat insensivitas sel terhadap insulin atau sering disebut dengan "resistensi insulin". Hal ini karena insulin tetap dihasilkan dan diproduksi oleh sel-sel beta pankreas, sehingga DMT2 dianggap sebagai non insulin dependent DM. Kadar insulin yang rendah untuk mencapai respon yang memadai atau resistensi insulin pada jaringan target, terutama otot rangka, jaringan adiposa, dan hati. Tingkat keparahan gejala disebabkan oleh jenis dan durasi penyakit diabetes. Diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi, dan jika tidak diobati dapat menyebabkan kematian karena ketoasidosis pada sindrom

hiperosmolar nonketotik (Kharroubi, A.T., & Darwish, H.M., 2015).

2.1.2 Epidemiologi

Sebanyak lebih dari 90% kasus diabetes adalah diabetes mellitus tipe 2. Tiga hingga enam persen orang dewasa Kaukasia menderita diabetes tipe 2. Federasi Diabetes Internasional (IDF) melaporkan pada tahun 2011 bahwa 4,6 juta kematian setiap tahun, atau satu kematian setiap tujuh detik, terkait dengan diabetes tipe 2 (T2DM), yang mempengaruhi 336 juta orang di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, 12% orang dewasa dan hampir 25% dari mereka yang berusia di atas 65 tahun menderita penyakit ini (Saeedi, P., et al., 2019).

Jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia diperkirakan akan meningkat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030, menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Menurut Federasi Diabetes Internasional (IDF), jumlah penderita diabetes di Indonesia diperkirakan akan mencapai 14,1 juta pada tahun 2035, naik dari 9,1 juta pada tahun 2014 (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2014)

Indonesia menempati peringkat kelima di dunia dengan 7,6 juta orang yang hidup dengan diabetes mellitus, menurut data IDF 2014, naik dua peringkat dari tahun 2013. Berdasarkan studi epidemiologi yang dilakukan hingga tahun 2005, prevalensi DM di Jakarta adalah 1,6% pada tahun 1982, 5,7% pada tahun 1992, dan 12,8% pada tahun 2005. Prevalensi DMT2 di Padang pada tahun 2005 adalah 5,12% (Decroli, E., 2019).

Telah banyak perhatian yang diberikan terhadap peningkatan insiden diabetes mellitus di sejumlah negara berkembang sebagai akibat dari pertumbuhan ekonomi mereka yang pesat. Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit degeneratif yang semakin umum terjadi akibat perubahan gaya hidup dan peningkatan pendapatan per kapita, terutama di kota-kota besar. Diabetes mellitus adalah kondisi medis yang dapat mengurangi sumber daya manusia dan berdampak pada produktivitas (Decroli, E., 2019).

2.1.3 Patofisiologi

Terdapat beberapa mekanisme penyebab terjadinya kasus diabetes melitus tipe 2 adalah resistensi insulin dan defek fungsi sel beta pankreas:

a. Resistensi Insulin

Seseorang yang kelebihan berat badan atau obesitas seringkali mengalami resistensi insulin. Pankreas harus memproduksi lebih banyak insulin untuk menggantikan kekurangan insulin di sel otot, lemak, dan hati. Kadar glukosa darah akan meningkat dan akhirnya menyebabkan hiperglikemia kronis ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak cukup untuk mengatasi peningkatan resistensi insulin. DM2 menjadi lebih progresif akibat hiperglikemia kronis, yang tidak hanya memperburuk resistensi insulin tetapi juga merusak sel beta (Decroli, E., 2019).

Peningkatan kadar glukosa darah secara fisiologis menyebabkan sel beta pankreas melepaskan lebih banyak insulin. Rangkaian sinyal untuk sintesis transporter glukosa-4 (GLUT-4) kemudian dipicu ketika insulin berinteraksi dengan Substrat Receptor Insulin-1 (IRS-1). Glukosa diangkut ke dalam jaringan melalui GLUT-4. Mekanisme ini terganggu ketika resistensi insulin berkembang, yang menyebabkan glukosa tetap berada di luar sel. Hal ini menyebabkan penyerapan glukosa yang tidak memadai oleh jaringan, yang dapat mengganggu fungsinya. Organ-organ tubuh juga akan terpengaruh oleh resistensi insulin, yang pada akhirnya akan memperburuk hiperglikemia. Delapan organ yang terlibat dalam patofisiologi hiperglikemia disebut sebagai "ominous octet." Organ-organ tersebut meliputi otak, otot, hati, usus, sel beta pankreas, jaringan lemak, ginjal, dan sel alfa pankreas (Kharroubi, A.T., & Darwish, H.M., 2015)

b. Disfungsi sel B pankreas

Sel-sel yang menjadi target insulin gagal atau tidak mampu merespons insulin secara tepat, yang merupakan penyebab utama diabetes mellitus tipe 2 daripada kekurangan sekresi insulin. "Resistensi insulin" adalah istilah yang umum digunakan untuk menggambarkan gangguan ini.

Obesitas, kurang aktivitas fisik, dan penuaan adalah penyebab umum resistensi insulin. Produksi glukosa hati yang berlebihan juga dapat terjadi pada penderita diabetes mellitus tipe 2, tetapi tidak ada kerusakan autoimun pada sel beta pankreas. Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 mengalami kekurangan fungsi insulin yang relatif, bukan absolut (Fatimah R.N., 2015).

Perjalanan klinis Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) dicirikan oleh adanya penurunan progresif pada fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang berkelanjutan. Kondisi ini pada akhirnya menyebabkan hiperglikemia kronis beserta berbagai komplikasinya. Hiperglikemia yang berkepanjangan tersebut juga diketahui memberikan dampak negatif dengan memperburuk disfungsi sel beta pankreas. Sebelum diagnosis DMT2 ditetapkan, sel beta pankreas masih mampu memproduksi insulin dalam jumlah cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin yang semakin meningkat. Namun, saat diagnosis DMT2 ditegakkan, fungsi normal sel beta pankreas diperkirakan hanya tersisa 50%, sehingga tidak lagi dapat menghasilkan insulin yang adekuat untuk mengatasi resistensi insulin. Pada stadium lanjut DMT2, sel beta pankreas digantikan oleh jaringan amiloid, yang mengakibatkan penurunan drastis dalam produksi insulin. Secara klinis, tahap ini menunjukkan kondisi yang menyerupai DMT1, yaitu kekurangan insulin secara absolut (Decroli, E., 2019).

Sel-sel lain yang menyusun pankreas, seperti sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat, sel beta pankreas memiliki peran yang sangat krusial. Disfungsi sel beta umumnya disebabkan oleh kombinasi antara faktor genetik dan lingkungan. Kualitas dan kuantitas sel beta pankreas dipengaruhi oleh berbagai mekanisme, termasuk kemampuan sel beta untuk beregenerasi dan mempertahankan kelangsungan hidupnya. Selain itu, faktor yang mempengaruhinya meliputi mekanisme selular dalam pengaturan sel beta, kemampuan sel tersebut untuk beradaptasi atau kegagalannya dalam mengkompensasi beban metabolik, serta proses apoptosis (kematian sel

terprogram). Pada individu dewasa, jumlah sel beta menunjukkan sifat adaptif terhadap perubahan homeostasis metabolik. Jumlah sel ini mampu beradaptasi terhadap peningkatan beban metabolik yang diakibatkan oleh resistensi insulin atau obesitas. Peningkatan kuantitas sel beta yang adaptif ini dicapai melalui replikasi sel, neogenesis, dan hipertrofi sel (Decroli, E., 2019).

Pada Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2), sel beta pankreas yang terus-menerus terpapar hiperglikemia akan menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS). Akumulasi ROS yang berlebihan kemudian dapat memicu kerusakan pada sel beta pankreas itu sendiri. Dengan demikian, hiperglikemia kronis merupakan kondisi yang tidak hanya mengurangi kemampuan sel untuk mensintesis dan menyekresikan insulin, tetapi juga menyebabkan kerusakan sel beta secara bertahap (Decroli E, 2019).

2.1.4 Komplikasi

Berkurangnya sekresi insulin dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein mengakibatkan komplikasi DM. Pengontrolan kadar glukosa darah pada penderita diabetes dapat mencegah terjadinya komplikasi. Komplikasi diabetes akan meningkatkan morbiditas dan kematian. Beberapa komplikasi penyakit akibat DM, diantaranya adalah penyakit kardiovaskular, gangguan ginjal, peradangan, dan obesitas. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa jenis kelamin, usia, dan latar belakang etnis merupakan faktor penting dalam perkembangan komplikasi DM. Penderita diabetes memiliki risiko komplikasi yang menyebabkan terjadinya kematian. Secara umum komplikasi yang terjadi dikelompokkan menjadi 2, yaitu: (1) komplikasi akut metabolik, berupa gangguan metabolit jangka pendek seperti hipoglikemia, ketoasidosis, dan hiperosmolar; dan (2) komplikasi lanjut, komplikasi jangka panjang yang mengakibatkan makrovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer dan stroke), mikrovaskular (nefropati, retinopati dan neuropati), dan gabungan makrovaskular dan mikrovaskular (diabetes kaki). Penyebab kematian pada orang tua penderita diabetes akibat degradasi

makrovaskular lebih banyak dibandingkan dengan mikrovaskular (Hardianto, D., 2020).

Pada pasien diabetes melitus tipe 2 disfungsi endotel hampir selalu ditemukan, karena hiperglikemia kronis memicu terjadinya gangguan produksi dan aktivitas NO (Nitrik Oksida), sedangkan endotel memiliki keterbatasan intrinsik untuk memperbaiki diri. Paparan sel endotel dengan kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya proses apoptosis yang mengawali kerusakan tunika intima. Proses apoptosis ini terjadi melewati serangkaian proses yang kompleks yaitu teraktivasi jalur sinyal β -1 integrin, setelah aktivasi integrin, akan terinduksi peningkatan p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan c-Jun N-terminal (JNK) yang berujung pada apoptosis sel. Pada sel endotel yang telah mengalami apoptosis, akan terjadi pula aktivasi vascular *endothelial-cadherin* yang akan menyebabkan apoptosis sel-sel sekitar pada daerah yang rentan mengalami aterosklerosis (Decroli E, 2019).

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi akut dan kronis (Fatimah R.N, 2015):

a. Komplikasi akut

1. Hipoglikemia merupakan kondisi kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal (< 50 mg/dL). Hipoglikemia sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 1 yang dialami. Kadar gula darah yang rendah menyebabkan sel-sel otak tidak akan mendapatkan pasokan energi, sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan.
2. Hiperglikemia merupakan tidak seimbangnya glukosa di dalam darah dan tidak adekuatnya air, kalium, dan natrium. Hiperglikemia terjadi apabila kadar glukosa darah meningkat dengan tiba-tiba, dan dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain koma hiperosmoler non ketotik (KHNK), ketoasidosis diabetik.

b. Komplikasi kronis

1. Komplikasi makrovaskular

Komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada penderita diabetes melitus adalah mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke.

2. Komplikasi mikrovaskuler

Komplikasi mikrovaskuler yang dapat terjadi antara lain nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi.

2.1.5 Faktor Resiko

Terdapat dua pembagian faktor risiko yang dapat memicu kejadian diabetes melitus, antara lain faktor risiko yang dapat dimodifikasi (di ubah) dan tidak dapat di modifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain obesitas atau berat badan lebih dengan IMT ≥ 23 kg/m², hipertensi dengan tekanan darah $>140/90$ mmHg, aktivitas fisik kurang, dislipidemia dengan kadar HDL <35 mg/dL dan/atau trigliserida >250 mg/dL, mengonsumsi makanan yang tidak sehat, mengandung tinggi glukosa dan rendah serat dapat memberikan peluang tinggi untuk menderita intoleransi glukosa atau prediabetes dan DMT2 (Widiasari. R.K., dkk., 2021).

Sedangkan beberapa faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, seperti usia, jenis kelamin, riwayat keluarga menderita diabetes melitus, ras dan etnis, pernah melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi lebih dari 4 kg atau memiliki riwayat menderita diabetes melitus gestasional, riwayat lahir dengan berat badan rendah kurang dari 2500 gram. Berbagai macam faktor gaya hidup juga sangat penting untuk perkembangan DMT2, seperti kurangnya aktivitas fisik, kebiasaan merokok, dan sering mengonsumsi alkohol. Pada studi epidemiologis substansial menunjukkan bahwa obesitas adalah faktor risiko terpenting untuk DMT2, yang dapat mempengaruhi perkembangan penyakit dan resistensi insulin (Widiasari. R.K., dkk., 2021).

2.1.6 Diagnosis

Menurut *American Diabetes Association* (2022), penegakkan diagnosis diabetes melitus didasarkan pada kadar glukosa darah. Pemantauan hasil pengobatan menggunakan

pemeriksaan glukosa darah kapiler dan glukometer. Terdapat empat kriteria diagnosis DM antara lain:

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa (tanpa asupan kalori minimal 8- 10 jam).
- b. Pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu.
- d. Pemeriksaan HbA1c.

Klasifikasi penanda dan pemeriksaan untuk pra-diabetes dan diabetes. Kriteria tersebut ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 2.1. Skrining dan Tes Diagnostik

Tes	Prediabetes	Diabetes
HbA1c	5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)	≥ 6,5% (48 mmol/mol)
Glukosa plasma puasa	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu	-	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

(sumber: *American Diabetes Association, 2022*)

2.2 HbA1c

2.2.1 Definisi HbA1c

Hemoglobin terglykasi (hemoglobin A1c, HbA1c, atau Hb1c; juga dikenal sebagai HbA1c atau HGBA1c) adalah bentuk hemoglobin yang diukur untuk mengetahui konsentrasi glukosa plasma rata-rata. Hemoglobin terglykasi adalah bentuk fraksi hemoglobin yang mengalami proses glikosilasi (penambahan gugus glukosa) yang berikatan kovalen dengan valin N-terminal rantai beta molekul hemoglobin secara spontan akibat paparan glukosa terhadap hemoglobin, dan tanpa bantuan enzim. Jumlah hemoglobin terglykasi bergantung pada konsentrasi glukosa darah, dimana semakin tinggi kadar glukosa darah maka konsentrasi hemoglobin terglykasi juga akan meningkat. Setelah molekul hemoglobin terglykasi, akan tetap berada dalam sel

darah merah selama sisa masa hidupnya (120 hari) (Gupta, S., et al., 2017).

2.2.2 Sejarah Penemuan HbA1c Dan Pemanfaatannya Pada DM

Penemuan HbA1c dimulai pada tahun 1958 ketika HbA1c pertama kali diisolasi sebagai jenis hemoglobin. HbA1c diidentifikasi sebagai salah satu dari lima sub tipe Hb A pada tahun 1966 dan sebagai glikoprotein pada tahun 1968. Setahun kemudian, Rahbar melaporkan peningkatan kadar HbA1c pada subjek DM. Penemuan selanjutnya berhasil menjelaskan proses pembentukan HbA1c melalui reaksi kimia. HbA1c kemudian diusulkan sebagai biomarker yang dapat mencerminkan kadar glukosa pada pasien DM dan dapat digunakan sebagai penanda untuk pemantauan DM. Pada tahun 1990-an, HbA1c digunakan untuk menilai risiko komplikasi DM pada DM tipe 1 dan tipe 2 mengukur HbA1c, Program Standardisasi Glikohemoglobin Nasional (NGSP) menstandarisasi pengujian HbA1c pada tahun 2007. Setelah puluhan tahun digunakan sebagai biomarker pemantauan DM, Asosiasi Diabetes Amerika (ADA) menjadikan HbA1c sebagai salah satu kriteria untuk menetapkan diagnostik DM pada tahun 2010 (Harahap, M.I.R., et al., 2024).

2.2.3 HbA1c Dan Pembentukannya

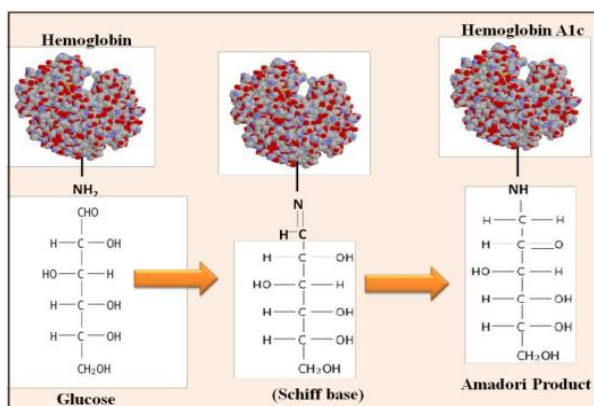
Hemoglobin adalah senyawa yang terdiri dari 4 rantai globin. Pada orang dewasa normal, sekitar 95% hemoglobin adalah HbA0 ($\alpha\alpha\beta\beta$), 2,5% adalah HbA2 ($\alpha\alpha\delta\delta$), dan sekitar 0,5% adalah HbF ($\alpha\alpha\delta\delta$). Dalam keberadaan glukosa, HbA0 akan mengalami glikasi untuk membentuk HbA1a1 (penambahan fruktosa-1,6-difosfat), HbA1a2 (penambahan glukosa-6-fosfat), HbA1b (penambahan piruvat), dan HbA1c (penambahan glukosa melalui reaksi non-enzimatik pada valin terminal rantai β HbA) (Kurniawan et al., 2024).

Proses glikasi non-enzimatik melibatkan dua tahap, yang pada awalnya membentuk senyawa basa *Schiff* yang tidak stabil, kemudian membentuk HbA1c yang stabil. Reaksi pertama melibatkan interaksi antara molekul NH_2 asam amino dan gugus aldehida dari glukosa untuk membentuk aldodiamina atau basa *Schiff*, yang juga dikenal sebagai labil HbA1c. Reaksi berikutnya, ikatan ketoamina yang ireversibel dan stabil terbentuk melalui

pengaturan ulang amadori, menghasilkan HbA1c yang stabil (Nascimento, A.L., et al., 2024).

Nilai HbA1c sangat dipengaruhi oleh masa hidup sel darah merah, dan nilainya terkait dengan paparan glukosa terhadap HbA selama masa hidup eritrosit, yaitu sekitar tiga bulan. Sehingga nilai HbA1c mencerminkan kontrol glikemik selama tiga bulan terakhir. Jika terdapat pemendekkan atau perpanjangan masa hidup eritrosit, nilai HbA1c dapat menjadi rendah atau secara keliru tinggi. Kadar glukosa dalam empat minggu terakhir memberikan kontribusi terbesar terhadap nilai HbA1c, sedangkan kadar glukosa 2-3 bulan sebelum pemeriksaan hanya memberikan 25% terhadap nilai HbA1c (Sherwani, I.S., et al., 2016).

Reaksi pembentukan HbA1c melibatkan interaksi beberapa molekul. Proses reaksi molekul pembentukan HbA1c ditunjukkan pada Gambar 2.1 (Burtis, C. A., & Bruns, D. E., 2014).



Gambar 2.1. Pembentukan HbA1c (Burtis, C. A., & Bruns, D. E., 2014)

2.2.4 Nilai Klinis HbA1c

HbA1c adalah indikator kontrol diabetes yang utama kecuali dalam situasi berikut: situasi di mana rata-rata umur sel darah merah secara signifikan <120 hari biasanya akan menimbulkan hasil HbA1c yang rendah karena 50% glikasi terjadi dalam 90-120 hari. Penyebab umumnya meliputi hemolisis, hemoglobinopati, dan gangguan sel darah merah penyakit mielodisplastik (Gupta S. et al., 2017).

Pemeriksaan HbA1c dapat direkomendasikan untuk mendiagnosis diabetes, nilai HbA1c yang menjadi sasaran pengendalian DM sesuai adalah <7% dan semakin tinggi nilai HbA1c dipercaya semakin tinggi pula risiko komplikasi DM (*American Diabetes Association.*, 2022)

HbA1c memberikan nilai yang dapat digunakan untuk pemantauan hiperglikemia dan berkorelasi baik dengan risiko komplikasi diabetes jangka panjang, sehingga saat ini dianggap sebagai tes pilihan untuk pemantauan dan manajemen kronis diabetes. Glukosa terglukasi hemoglobin atau HbA1c memberikan kadar glukosa rata-rata dalam darah individu karena menjadi terglukasi dengan hemoglobin. Kadar HbA1c berbanding lurus dengan kadar glukosa darah (Sherwani S. et al. 2016).

Klasifikasi HbA1c untuk pemantauan resiko indikator pengendalian diabetes. Kriteria tersebut ditunjukkan pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2. HbA1c Sebagai Indikator Pengendalian Diabetes

Glukosa Darah mmol/L	mg/dL	Status	HbA1c %	mmol/ mol
5,4	97	Normal	5	31
7,0	126		6	42
8,6	155	Pra-diabetes	7	53
10,2	184		8	64
11,8	212	Diabetes	19	75
13,4	241		10	86
14,9	268	Diabetes	11	97
16,5	297		12	108

(Sumber : Sherwani S. et al, 2016).

HbA1c merupakan salah satu pemeriksaan dalam diagnosis diabetes melitus serta pemantauan kadar glukosa dalam darah, namun dapat dipengaruhi oleh penyakit anemia. Keadaan anemia merupakan salah satu faktor interferensi yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan HbA1c. Anemia defisiensi besi dapat meningkatkan kadar HbA1c karena terjadi penurunan proliferasi eritrosit atau asplenia fungsional, sedangkan anemia hemolitik dapat menurunkan kadar HbA1c karena berkurangnya umur sel darah merah sehingga terjadi pergantian sel darah merah. (Katwal P., et al, 2020).

2.3 FETUIN-A

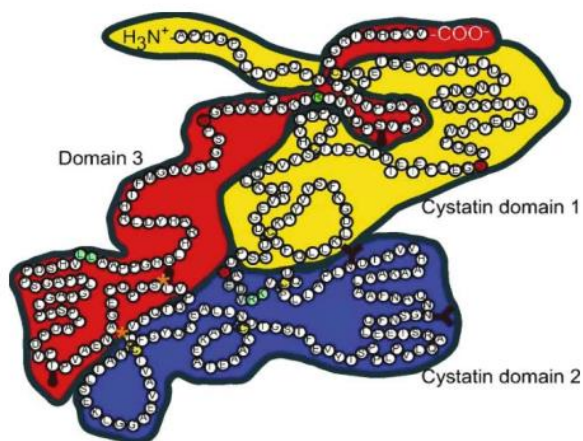
2.3.1 Definisi Fetuin-A

Fetuin-A (*Alpha 2-Heremans-Schmid* (AHSG)) adalah glikoprotein multifungsi yang telah diidentifikasi pada hewan dan manusia. Homolog manusia fetuin-A, yang pertama kali ditemukan oleh Heremans, Schmid, dan Bürgi pada tahun 1961, adalah protein yang terdiri dari sekitar 349 asam amino dan berat molekulnya bervariasi antara 52 dan 60 kDa (El-Messallamy, F.A., et al., 2020).

Fetuin-A dapat disintesis di ginjal, plexus koroid, dan semua organ utama selama perkembangan janin serta jaringan hati. Selain itu, fetuin-A hadir dalam jumlah besar dalam darah dan cairan serebrospinal dan terakumulasi dalam konsentrasi tinggi di tulang yang mengalami kalsifikasi. Fetuin-A, yang disintesis terutama oleh hepatosit dan kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah, disebut sebagai hepatokin. Kadar fetuin-A dipengaruhi oleh beberapa faktor makanan. Dilaporkan bahwa beberapa nutrisi meningkatkan pelepasan fetuin-A, sementara beberapa nutrisi menurunkannya (Icer. A et al., 2021).

Fetuin-A juga terakumulasi dalam tulang dan gigi sebagai fraksi utama protein tulang nonkolagen dan mengatur remodeling tulang dan metabolisme kalsium, menjadi penghambat penting presipitasi garam kalsium dan kalsifikasi *in vivo*. Fetuin-A memiliki sifat adipogenik, mengurangi ekspresi ateroprotektif adipokine-adiponektin dan merusak penyerapan dan penyimpanan asam lemak bebas dalam adipositi (Dabrowskaa, M., et al., 2015).

Fetuin-A yang terdiri dari dua rantai polipeptida yang dihubungkan oleh ikatan disulfide. Struktur ikatan tersebut ditunjukkan pada Gambar 2.2. (Penkova, R., et al., 2018).



Gambar 2.2. Fetuin-A (Penkova, R., et al., 2018)

2.3.2 Struktur dan pelepasan fetuin-A

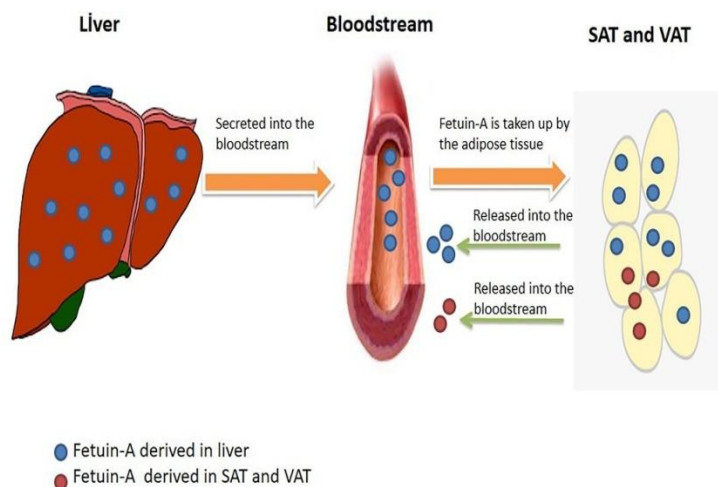
Fetuin-A (AHSG) adalah glikoprotein yang terutama disintesis oleh hepatosit dan kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah. Fetuin-A, yang dihubungkan oleh peptida penghubung pendek dari 40 asam amino, terdiri dari rantai A panjang (282 asam amino) dan rantai B pendek (27 asam amino). Protein ini, yang pertama kali disebut "fetuin", kemudian berganti nama menjadi fetuin-A, yang mengekspresikan glikoprotein hati terfosforilasi yang didistribusikan secara sistemik melalui aliran darah. Fetuin-A, yang konsentrasi serumnya berkisar antara 0,5 dan 1,0 g/L (Wang, Y., et al., 2018).

Fetuin-A dapat disintesis di ginjal, jaringan hati, pleksus koroid, dan semua organ utama selama perkembangan janin. Fetuin-A didefinisikan sebagai hepatokine dan adipokine karena dilepaskan dari hepatosit dan adiposit. Baik jaringan adiposa viseral maupun subkutan memiliki kemampuan untuk mengekspresikan dan mensekresi fetuin-A. Dinyatakan juga bahwa jaringan adiposa viseral mensekresi lebih banyak glikoprotein *alfa-2-Heremans-Schmid* dari pada jaringan adiposa subkutan dan sekresi ini lebih sensitif terhadap perubahan nutrisi dan fisiologis (Bourebaba, L., & Marycz, K., 2019).

Dua sumber utama fetuin-A dalam jaringan adiposa viseral dan subkutan: fetuin-A, yang diproduksi oleh hepatosit dan disekresikan ke dalam aliran darah, dan fetuin-A yang

diproduksi oleh jaringan adiposa. Selain hati, jaringan adiposa merupakan salah satu jaringan penting yang berkontribusi terhadap konsentrasi fetuin-A dalam sirkulasi. Terdapat penelitian yang melaporkan bahwa kadar fetuin-A dipengaruhi oleh beberapa faktor makanan. Dilaporkan bahwa beberapa zat gizi meningkatkan pelepasan fetuin-A sementara beberapa lainnya memiliki efek samping dibuktikan pada beberapa penelitian tersebut. Misalnya, asam lemak menginduksi ekspresi gen dan protein adiposit-fetuin-A, sehingga mengakibatkan peningkatan sekresi protein ini. Pembatasan energi makanan, aktivitas fisik, dan puasa terbukti meningkatkan sekresi fetuin-A dalam serum, terutama pada individu dengan obesitas (Icer, A., et al., 2021).

Fetuin-A yang diproduksi oleh hati dan jaringan adiposa disekresikan ke dalam aliran darah dan diangkut ke jaringan target. Struktur dan pelepasan Fetuin-A ditunjukkan pada Gambar 2.3. (Icer, A., et al., 2021).



Gambar 2.3. Produksi dan sekresi Fetuin- A (Icer, A., et al., 2021).

2.3.3 Peran Fisiologis

Selama perkembangan janin, fetuin-A disintesis secara melimpah oleh banyak jaringan: hati, plasenta, dan pleksus koroid. Fraksi fetuin-A dalam serum janin sapi lebih besar

daripada fraksi albumin. Menurut penelitian pada manusia dan hewan, konsentrasi serum fetuin-A tertinggi terdapat selama kehidupan janin, terakumulasi dalam jaringan dengan pergantian tinggi, seperti otak, dan sistem imun dan *hematopoietic* dari organisme yang sedang berkembang. Pada orang dewasa, fetuin-A disekresikan terutama oleh hati (>95%), dan oleh monosit/makrofag (Penkova, R., et al., 2018).

2.3.4 Fungsi Fetuin-A

Fetuin-A menghambat tirosin kinase reseptor insulin, sehingga menghambat autofosforilasi reseptor insulin, yang menyebabkan resistensi insulin dan morbiditas terkait:

- a. Fetuin-A menghambat proses kalsifikasi pada jaringan lunak, dan bertindak sebagai penghambat kuat mineralisasi ektopik;
- b. Protein fase akut negatif dengan tingkat sirkulasi normal pada orang dewasa (300-600 µg/mL), yang menurun secara signifikan (30-50%) selama cedera dan/atau infeksi;
- c. Tingkat fetuin-A dalam plasma berkorelasi timbal balik dengan sitokin inflamasi, biomarker aktivasi, dan kemokin pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2); kadar fetuin-A berhubungan dengan DMT2, sindrom metabolik, obesitas, dan penyakit kardiovaskular (CVD);
- d. Fetuin-A adalah modulator protease spektrum luas merupakan pengatur proteolitik endogen dari aktivitas meprin;
- e. Fetuin-A adalah protein pembawa, seperti albumin;
- f. Fetuin-A menghambat pengikatan faktor pertumbuhan transformasi beta 1 (TGF-β) ke reseptor permukaan sel melalui pengikatan ke TGF-β. Fetuin-A merupakan faktor pertumbuhan dan perkembangan yang penting;
- g. Meningkatkan masuknya inhibitor kationik ke dalam makrofag dan memodulasi kekebalan bawaan (Penkova. R, et al., 2018)

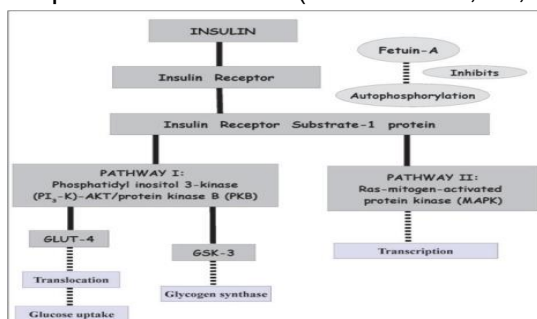
2.3.5 Hubungan antara fetuin-A dan resistensi insulin

Resistensi insulin adalah hasil utama yang disebabkan oleh kelebihan nutrisi, lipid, infeksi dan peradangan yang disebabkan oleh sepsis yang mempengaruhi jaringan sensitif insulin seperti: hati, otot, jaringan adiposa, hipotalamus dan yang juga mendorong kerusakan pada jalur pensinyalan sel dan

homeostasis. Telah diketahui secara umum bahwa fetuin-A termasuk dalam keluarga cystatin dari penghambat proteinase dan penghambat alami reseptor insulin. Stefan et al. melaporkan bahwa kadar fetuin-A berhubungan positif dengan kadar insulin puasa dan terstimulasi dan berhubungan negatif dengan sensitivitas insulin. Penelitian hewan pada tikus setelah injeksi akut fetuin-A rekombinan manusia, telah menunjukkan bahwa akan menekan aktivitas tirosin kinase pada otot dan hati dengan menghambat autofosforilasi enzim ini dan protein substrat reseptor insulin (IRS-1) (Yin, L., et al., 204).

Kekurangan fetuin-A pada tikus menunjukkan peningkatan fosforilasi reseptor insulin basal dan yang distimulasi insulin, peningkatan pembersihan glukosa, dan peningkatan sensitivitas insulin. Tikus yang tidak mengandung fetuin-A terlindungi dari penambahan berat badan saat mereka menghadapi tantangan dengan diet tinggi lemak. Hasil penelitian pada model hewan yang sama, kadar asam lemak bebas serum dan trigliserida yang lebih rendah telah diamati. Mathews dkk., berdasarkan penelitian pada tikus, menyarankan bahwa tidak adanya fetuin-A dapat berkontribusi pada peningkatan sensitivitas insulin yang terkait dengan penuaan. Berdasarkan temuan tersebut fetuin-A ditemukan terlibat dalam perkembangan resistensi insulin dan penentu independen yang diukur dengan model indeks homeostasis (HOMA-IR). Brix dkk. melaporkan bahwa kadar fetuin-A dan HOMA-IR menurun secara signifikan setelah penurunan berat badan akibat operasi bariatric (Dabrowskaa, M., et al., 2015).

Fungsi reseptor insulin dan peran fetuin-A dalam aksinya ditunjukkan pada Gambar 2.4. (Dabrowskaa, M., et al., 2015).



Gambar 2.4. Kerja reseptor insulin (Dabrowskaa, M., et al., 2015)

2.4 HUBUNGAN ANTARA FETUIN-A DAN DIABETES MELITUS TIPE 2

Meningkatnya prevalensi diabetes melitus tipe 2 dan obesitas di seluruh dunia telah menimbulkan kekhawatiran akan meningkatnya beban morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Lebih dari 25 juta orang dewasa AS menderita diabetes melitus tipe 2 dan angka ini kemungkinan akan mencapai 50 juta pada tahun 2050 mengingat tren demografi saat ini dan terus berlanjutnya perkembangan obesitas (Icer, A., et al., 2021).

Diabetes adalah salah satu topik yang paling banyak dipelajari tentang efek fetuin-A pada kesehatan manusia. Hanya 2 protein, insulin dan fetuin-A, yang berinteraksi langsung dengan bagian ekstraseluler reseptor insulin. Sementara insulin menyediakan aktivasi tirosin kinase, yang bertanggung jawab untuk transportasi glukosa dan diperlukan untuk pensinyalan insulin, fetuin-A bertindak sebagai penghambat endogen tirosin kinase dengan menghambat autofosforilasi tirosin kinase. Hubungan antara insulin dan fetuin-A ini sangat penting untuk kontrol homeostasis glukosa. Selain efek fetuin-A pada aktivitas tirosin kinase, telah dilaporkan mempengaruhi aktivitas insulin dalam adiposit dengan menekan pelepasan adiponektin dalam jaringan adiposa. Disebutkan pula bahwa peningkatan pelepasan fetuin-A dapat menurunkan sensitivitas insulin akibat inflamasi yang disebabkan oleh aktivasi toll-like receptor 4. Mekanisme lain yang mungkin antara fetuin-A dan resistensi insulin adalah inflamasi yang dimediasi oleh asam lemak bebas pada sel beta pankreas oleh fetuin-A. Semua kemungkinan mekanisme ini mengungkapkan bahwa fetuin-A sangat penting untuk pengendalian homeostasis glukosa (Icer, A., et al., 2021).

Hubungan antara kadar fetuin-A yang tinggi dan risiko tinggi perkembangan diabetes mellitus tipe 2 dijelaskan oleh mekanisme kerja insulin dan fetuin-A. Telah diketahui bahwa resistensi insulin telah diidentifikasi sebagai penentu patofisiologi utama DMT2 (Dabrowskaa, M., et al., 2015).

Fetuin-A berperan sebagai penghambat aktivitas tirosin kinase reseptor insulin di otot dan hati, menghambat sinyal insulin dan menimbulkan resistensi insulin yang menyebabkan penurunan sekresi insulin dan dekompensasi homeostasis glukosa. Terutama korelasi langsung fetuin-A dengan adipositas viseral, yang diamati pada banyak penderita diabetes, mungkin terletak pada jalur kausal antara fetuin-A dan diabetes insiden. Perlu ditekankan bahwa fetuin-A berdampak

pada regulasi peradangan subklinis tetapi apakah fetuin-A menginduksi proses pro-inflamasi kronis di pulau-pulau manusia perlu diselidiki dalam penelitian mendatang. Alasan perbedaan efek fetuin-A pada makroangiopati dan mikroangiopati tidak jelas tetapi perbedaan tersebut mungkin karena perbedaan populasi penelitian dan distribusi tingkat keparahan komplikasi yang berbeda pada peserta. Perbedaan konsentrasi fetuin-A ditafsirkan bahwa sekresi fetuin-A mungkin merupakan mekanisme pertahanan umpan balik terhadap kalsifikasi vaskular pada tahap awal penyakit diabetes dan aterosklerosis, sedangkan gangguan lipid dan hiperinsulinemia dapat berfungsi sebagai pemicu pelepasan fetuin-A hati (Dabrowskaa, M., et al., 2015).

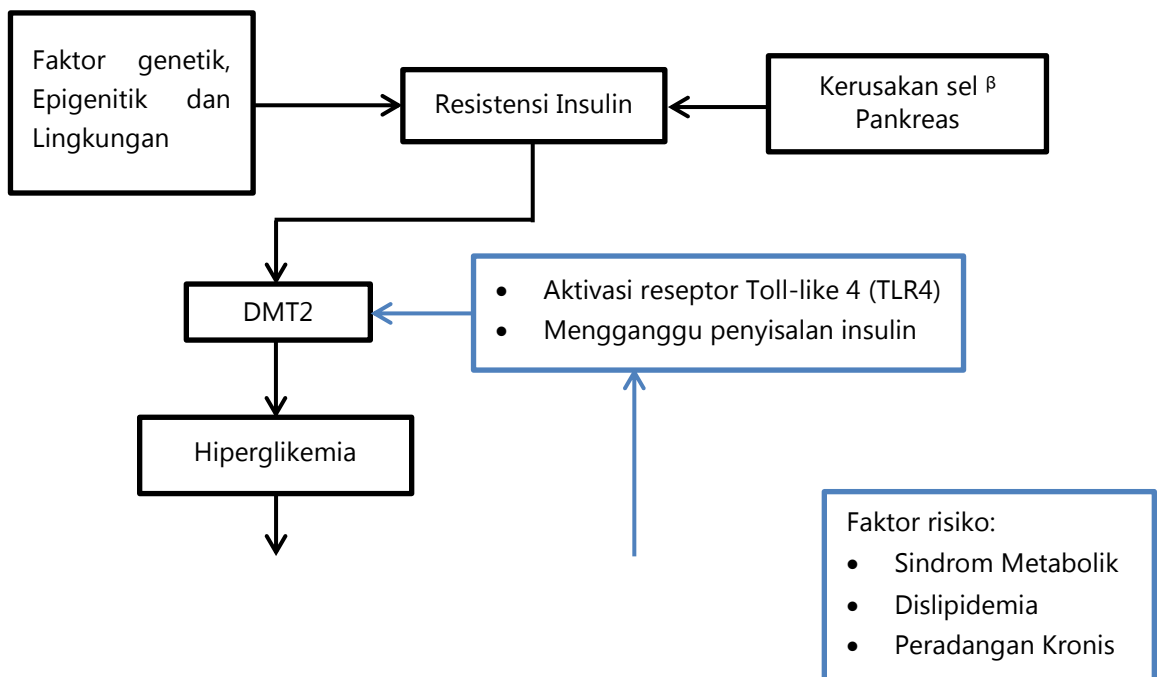
2.5 METODE PENGUKURAN FETUIN-A

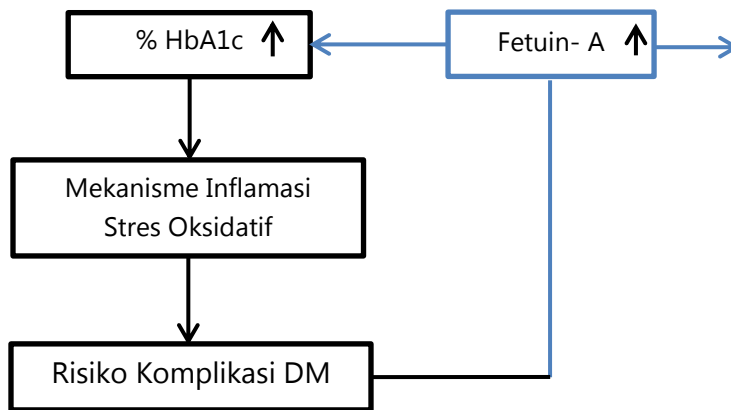
2.5.1 Metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) juga dikenal sebagai penetapan kadar imunosen dengan menggunakan antibodi sekunder berlabel enzim, adalah uji serologis yang umum digunakan di berbagai laboratorium imunologi merupakan teknik biokimia yang terutama digunakan dalam bidang imunologi untuk mengidentifikasi kehadiran antigen atau antibodi dalam sampel. Teknik pengerjaan yang sederhana, hemat biaya, dan sensitivitas yang cukup tinggi adalah keuntungan dari uji ini. Metode ELISA dalam bidang imunologi, juga dikenal sebagai ELISA konvensional. Tujuan teknik ini adalah untuk mengevaluasi hubungan antara antigen dan antibodi dalam sampel yang ditandai dengan menggunakan indikator enzim sebagai pelapor/reporter label/signal. Plate ELISA di *coated* digunakan untuk mencari antibodi dengan antigen yang sesuai demikian pula sebaliknya jika sedang mencari antigen maka *plate* yang disediakan di *coated* dengan antibodi yang sesuai. Metoda ELISA memiliki keunggulan dibandingkan dengan teknik imun lainnya karena penggunaan antibodi dengan spesifitas yang tinggi, yang membuat bahan atau analit yang ditemukan sangat dapat diandalkan. Prinsip dasar reaksi ELISA adalah mereaksikan antigen dengan antibodi yang berlabel enzim, kemudian ditambahkan dengan substrat, sehingga antigen dihidrolisis menjadi presipitat warna yang dapat dideteksi menggunakan ELISA *reader*. Tahapan akhir

teknik ELISA selalu ditambah dengan *stop solution* yang berfungsi untuk menghentikan reaksi. Bahan asam kuat biasanya digunakan sebagai larutan stop solution (Santosa., 2020).

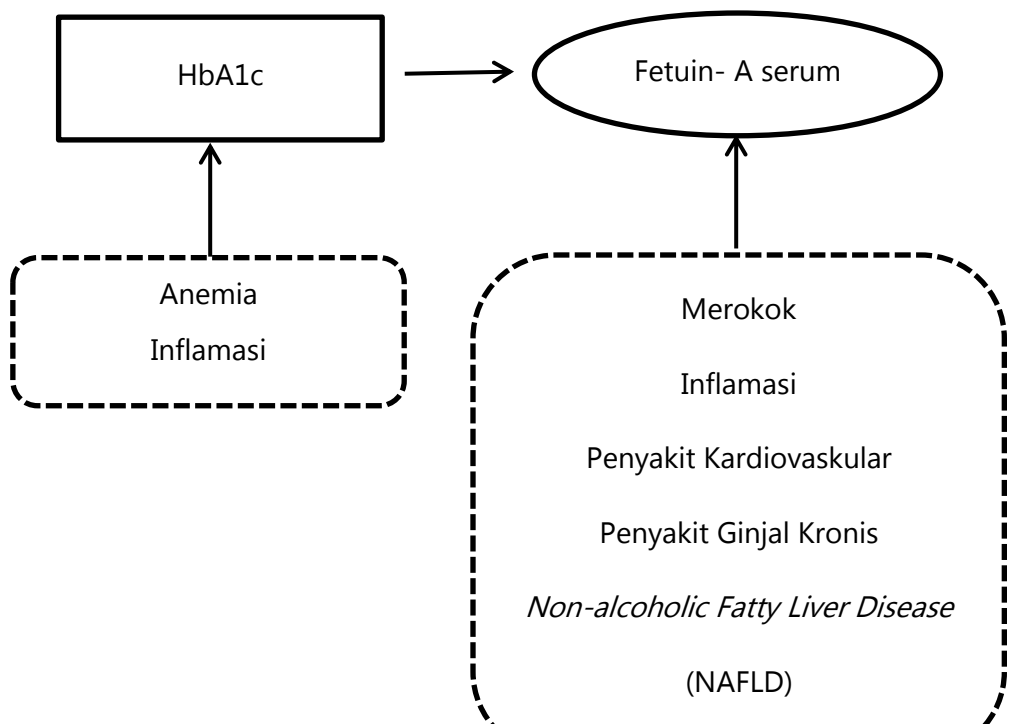
2.6 KERANGKA TEORI

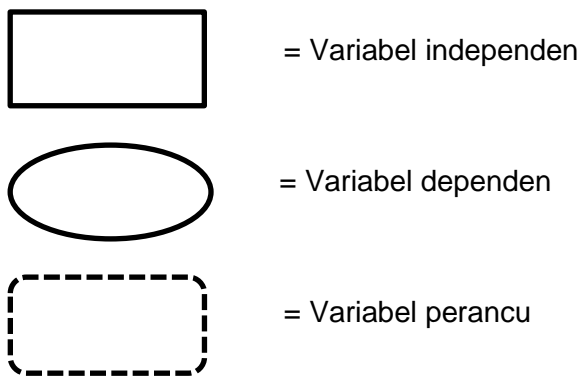




Gambar 2.5. Kerangka Teori

2.7 KERANGKA KONSEP





Gambar 2.6. Kerangka konsep

2.8 HIPOTESIS

Terdapat korelasi positif antara HbA1c dengan kadar Fetuin-A serum pada subjek diabetes melitus tipe 2. Semakin tinggi kadar HbA1c, maka semakin tinggi nilai kadar Fetuin-A serum.