

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2021). Diabetes Melitus adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin (Rahmasari, I., & Wahyuni, E. S. 2019).

Diabetes melitus terbagi dalam berbagai kelas, yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1), diabetes melitus tipe 2 (DMT2), DM Kehamilan/Gestasional, dan DM lainnya yang sudah pernah ditemui. Penyebab dari berbagai DM ini juga beragam. Umumnya, DM terjadi karena interaksi kompleks manusia dengan lingkungan, genetik, dan pola makan buruk yang terjadi dalam siklus sehari-hari. Sejak tahun 2000, peningkatan jumlah penderita DM di Indonesia terjadi secara signifikan. Tertulis di International Diabetes Federation (IDF), jumlah penderita yang awalnya hanya 5.000 jiwa pada tahun 2000, telah menyentuh 20.000 orang pada tahun 2021 (IDF, 2019).

Prevalensi diabetes mellitus meningkat di seluruh dunia. Prevalensi DM pada tahun 2019 sekitar 9,3%, dan diperkirakan meningkat menjadi 10,2% di tahun 2030, yaitu sekitar 552 juta orang. World Health Organization (WHO) memprediksi peningkatan pasien DM di Indonesia dari 8,7 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Data WHO menyebutkan terdapat 1,5 juta kematian di dunia disebabkan langsung oleh diabetes pada tahun 2019 dan terdapat 5% peningkatan kematian prematur akibat diabetes pada tahun 2016 dibandingkan tahun 2010 (Sacks, 2016; Perkeni, 2019; Ghongade et al., 2020).

Seiring dengan meningkatnya penyebab terjadinya DMT2, penyakit ini biasanya disertai dengan komplikasi DM (Memon et al 2021). Komplikasi yang terjadi dalam tubuh penderita biasanya menyerang area fisik, psikologi, sosial, maupun ekonomi penderita tersebut. Pada komplikasi fisik, seorang pengidap dapat mengalami kerusakan ginjal, mata, jantung, hipertensi, stroke, hingga ganggren (Budiarti, 2020).

Diabetes melitus dapat dinilai ataupun didiagnosis dengan berbagai cara, salah satunya melalui pemeriksaan kadar Hemoglobin terglikasi (HbA1c). HbA1c didefinisikan sebagai salah satu parameter untuk menilai kontrol glikemik. Melalui kontrol glikemik yang optimal, penatalaksanaan DM dapat dilaksanakan secara optimal. HbA1c merupakan tes yang digunakan untuk mengetahui tingkatan gula yang berkaitan dengan hemoglobin A (HbA) sepanjang umur sel darah merah. Semakin tinggi HbA1c maka komplikasi juga akan semakin tinggi. HbA1c yang normal menggambarkan ketaatan pasien dalam mengendalikan kadar glukosa. Pada umumnya, pasien dengan kadar HbA1c di atas 7% memiliki risiko 2 kali lipat mengalami komplikasi dan apabila terjadi penurunan 1% pada kadar HbA1c, hal

tersebut dapat menurunkan risiko komplikasi yang akan dialami pasien diabetes mellitus tipe 2 sebesar 43%. Pemeriksaan HbA1c pada pasien DM penting dilakukan karena merupakan penanda terjadinya komplikasi pada pasien DMT2 (Rokim, 2020).

Hemoglobin A1c merupakan komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. HbA1c disebut sebagai glikosilasi atau hemoglobin glikosilasi (glycohemoglobin). Hemoglobin merupakan pigmen pembawa oksigen yang memberikan warna merah pada sel darah merah serta merupakan protein dominan dalam SDM (Que et al., 2015). HbA1c merupakan salah satu jenis hemoglobin yang terlikasi dan tersubfraksi yang dibentuk dari ikatan glukosa ke molekul Hemoglobin A (hemoglobin pada usia dewasa) yang akan meningkat seiring dengan kadar glukosa darah rata-rata. Umur eritrosit normal berkisar antara 90- 120 hari. Oleh karena itu, HbA1c mencerminkan rerata kadar glukosa darah selama 2 sampai 3 bulan terakhir (Donnelly & Bilous, 2014).

Komplikasi kronis yang disebabkan oleh penyakit diabetes melitus ini berupa komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular ini mempengaruhi pembuluh darah besar meliputi pembuluh darah koroner, pembuluh darah otak serta pembuluh darah perifer. Sedangkan, untuk komplikasi mikrovaskular mengenai pembuluh darah kecil meliputi retinopati diabetik, neuropati, dan nefropati (Kleinaki et al., 2020).

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya korelasi Hemoglobin A1c dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Penelitian oleh United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dan Diabetes Control Complication Trial Assay (DCCT) menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c dapat menurunkan risiko nefropati sebesar 25-44%, penurunan risiko retinopati sebesar 35% dan penurunan risiko neuropati sebesar 30% (Powers, 2005).

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

Gen klotho, yang ditemukan beberapa tahun terakhir, dikenal sebagai gen yang melawan penuaan. Klotho, sebagian besar diproduksi di ginjal, mengalami pembelahan oleh disintegrin dan metalloprotease 10 dan 17, dan kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah, cairan serebrospinal, dan urine yang dikenal sebagai s-Klotho. Klotho adalah faktor antipenuaan endogen penting yang terkait dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik, kanker, gangguan neurologis, dan gangguan ginjal. Hal ini juga berkontribusi terhadap regulasi metabolisme glukosa dan menjanjikan sebagai target terapi baru untuk diabetes (Yan et al., 2024)

Meskipun banyak penelitian menunjukkan hubungan erat antara klotho dan perkembangan diabetes mellitus tipe 2 dan gangguan sensitivitas insulin, hubungan antara klotho dan resistensi insulin masih belum sepenuhnya dijelaskan (Yan et al., 2024). Oleh karena itu, tujuannya adalah untuk mengeksplorasi hubungan antara

kadar serum klotho dan HbA1c.

Salah satu protein yang mendapat perhatian dalam beberapa tahun terakhir sebagai biomarker potensial dan faktor protektif dalam diabetes adalah α -Klotho. α -Klotho adalah protein yang terutama diekspresikan di ginjal dan berperan dalam regulasi metabolisme mineral, antioksidan, serta anti-inflamasi. Bentuk soluble α -Klotho (sKL) yang beredar dalam serum berfungsi sebagai hormon dengan efek endokrin dan parakrin yang dapat melindungi jaringan dari stres oksidatif dan kerusakan inflamasi.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kadar serum α -Klotho pada pasien DM tipe 2 cenderung menurun, terutama pada pasien yang mengalami komplikasi seperti nefropati diabetik. Penurunan kadar α -Klotho ini berhubungan dengan peningkatan albuminuria, penurunan fungsi ginjal, dan resistensi insulin, yang semuanya merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan dan progresi penyakit diabetes. Chen et al. (2025) melaporkan bahwa kadar serum α -Klotho yang rendah berkaitan dengan peningkatan risiko mortalitas dan komplikasi kardiovaskular pada pasien DM tipe 2. Demikian pula, Seibert et al. (2022) menemukan hubungan negatif antara kadar α -Klotho dan tingkat kerusakan ginjal pada pasien diabetes.

Oleh karena itu, pemahaman yang lebih mendalam mengenai peran α -Klotho serum dalam patofisiologi DM tipe 2 dan komplikasinya sangat penting sebagai dasar pengembangan biomarker diagnostik maupun target terapi baru untuk meningkatkan hasil klinis pasien.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diatas sehingga bisa diambil kesimpulan rumusan masalah dalam penelitian ini yakni “Apakah terdapat hubungan nilai HbA1c dengan kadar Klotho serum pada subjek DMT2?”

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dalam penelitian ini adalah agar memahami hubungan HbA1c dengan kadar Klotho serum pada subjek DMT2.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Diketahuinya nilai HbA1c pada subjek DMT2
- b. Diketahuinya kadar Klotho serum pada subjek DMT2
- c. Diketahuinya hubungan nilai HbA1c dengan kadar Klotho serum pada subjek DMT2.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Bidang Penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan pemahaman tambahan mengenai bagaimana HbA1c sebagai indikator kontrol glikemik berhubungan dengan kadar Klotho serum, sehingga membantu menjelaskan peran keduanya dalam mekanisme patofisiologi dan progresivitas DMT2.

1.4.2 Bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi ilmiah mengenai hubungan antara HbA1c (indikator kontrol glikemik) dengan klotho (anti-aging protein) pada subjek DMT2.

1.4.3 Bidang Praktisi

Harapannya, temuan dari penelitian ini dapat memberikan informasi dan sebagai acuan untuk penatalaksanaan kejadian DM kepada tenaga medis, tenaga kesehatan khususnya sesama laboran, dokter patologi klinik, serta negara tentang hubungan Hba1c dengan Klotho serum pada subjek DMT2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DIABETES MELITUS

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. DM adalah kelainan yang bersifat kronis ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak yang disebabkan defisiensi insulin baik absolut diabetes mellitus tipe 1 atau relatif diabetes mellitus tipe 2 (Perkeni, 2019). DMT2 merupakan klasifikasi DM yang disebabkan oleh kombinasi dua faktor utama, resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. DMT2 dalam perkembangannya dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular seperti retinopati diabetes, nefropati diabetes, dan makrovaskular seperti aterosklerosis (Sacks, 2016; Freeman, 2018).

2.1.2 Epidemiologi

Diabetes mellitus tipe 2 mewakili sekitar 90% dari semua kasus diabetes. Prevalensi diabetes mellitus pada tahun 2019 sekitar 9,3%, dan diperkirakan meningkat menjadi 10,2% di tahun 2030, yaitu sekitar 552 juta orang (Sacks, 2016; Ghongade, 2020).

World Health Organization memprediksi adanya peningkatan pasien diabetes mellitus di Indonesia dari 8,7 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, prevalensi penderita DM di Indonesia mengalami peningkatan menjadi 8,5%. Laporan International Diabetes Federation pada tahun 2017 menyatakan Indonesia sebagai negara peringkat ke-6 dengan jumlah penderita DM, mencapai 10,3 juta. Prediksi IDF akan terjadi peningkatan jumlah pasien DM menjadi 16,7 juta pada tahun 2045 (Ogurtsova et al., 2017; Kemenkes RI, 2019; Perkeni, 2019).

2.1.3 Patogenesis

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan kelainan yang bersifat heterogen dan progresif, dengan kondisi metabolik berupa hiperglikemia yang disebabkan kelainan sekresi insulin dan/atau kerja insulin. Faktor predisposisi seperti faktor genetik dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain menyebabkan kelainan metabolik pada DMT2 (Garcia et al., 2020).

Dua kelainan utama pada pasien diabetes mellitus tipe 2, yaitu

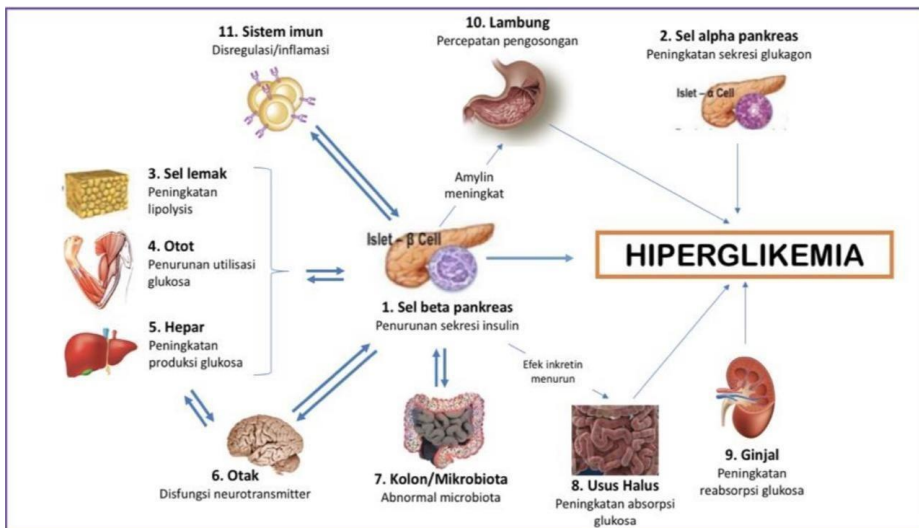
penurunan kemampuan kerja insulin pada jaringan perifer (resistensi insulin) dan disfungsi sel beta pankreas (ketidakmampuan sel beta memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin yang terjadi). Defisiensi insulin relatif terjadi pada tahap awal dan absolut pada tahap lanjut. Sindrom resistensi insulin meliputi resistensi insulin, hiperinsulinemia, obesitas, dislipidemia, dan hipertensi (Sacks, 2016).

Kelebihan nutrisi (hiperglikemia, lipid plasma meningkat, obesitas) dan kerentanan genetik sel beta pankreas berperan dalam terjadinya disfungsi sel beta pankreas. Hiperglikemia dan peningkatan asam lemak bebas mengaktifkan jalur apoptotic unfolded protein response (UPR), menyebabkan terjadinya stres pada retikulum endoplasma sel beta pankreas, pembentukan reactive oxygen species (ROS). Efek tersebut menyebabkan terganggunya mobilisasi ion Ca^{2+} yang dibutuhkan untuk proses fisiologis sekresi insulin pada sel beta pankreas kesirkulasi. Peningkatan ROS menginduksi sinyal proapoptotic, degenerasi mRNA proinsulin, dan pelepasan interleukin (IL)- 1β yang akhirnya menimbulkan inflamasi pada sel islet pankreas. Inflamasi pada sel beta pankreas menyebabkan integritas sel beta pankreas terganggu dan produksi insulin terganggu (Garcia et al., 2020).

Produksi insulin yang berkurang, terdapat antagonis insulin di sirkulasi (kerja glukagon/ hormon counter-regulatory atau faktor non hormonal yang menyebabkan kelainan pada reseptor insulin atau jalur persinyalan insulin), kelainan respon insulin pada jaringan target merupakan bagian dari resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2 (Schwartz et al., 2016; Garcia et al., 2020). Tiga organ sensitif insulin yaitu sel otot skelet, lemak, hepar selain pankreas berperan dalam resistensi insulin pada DM2. Mutasi pada reseptor insulin atau reseptor glukosa (glucose transporter type-4/GLUT-4), mutasi pada jalur persinyalan insulin di otot skelet menyebabkan gangguan pada proses ambilan glukosa plasma ke dalam sel, menyebabkan hiperglikemia. Kegagalan translokasi GLUT-4 pada sel lemak menyebabkan aktivasi enzim lipolitik (peningkatan lipolisis) dan peningkatan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi. Asam lemak bebas yang meningkat akan menumpuk di otot dan hepar. Penumpukan asam lemak bebas di hepar menyebabkan terganggunya jalur persinyalan insulin dan menyebabkan glukoneogenesis, dan peningkatan produksi glukosa hepatis (Schwartz et al., 2016; Garcia et al., 2020).

Schwartz et al 2016 menyampaikan bahwa terdapat delapan organ lain yang berperan dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2 selain otot, hepar, dan sel beta pankreas. Sebelas organ yang berperan dalam patogenesis DM2 disebut sebagai the egregious

eleven (Perkeni, 2019).



Gambar 2.1 The Egregious Eleven (Perkeni, 2019)

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia pada pasien DMT2 disebabkan oleh egregious eleven. Kelainan yang terjadi adalah kegagalan sel beta pankreas (penurunan sekresi insulin), sel alfa pankreas (meningkatkan sekresi glukagon), sel lemak (peningkatan lipolisis), otot (penurunan utilisasi glukosa), hepar (peningkatan produksi glukosa), otak (disfungsi neurotransmitter), kolon/mikroba (abnormal mikrobiota), usus halus (peningkatan absorpsi glukosa), ginjal (peningkatan reabsorpsi glukosa), lambung (percepatan pengosongan), dan disregulasi sistem imun (Schwartz et al., 2016; Perkeni, 2019).

2.1.4 Klasifikasi

Organisasi profesi yang berhubungan dengan diabetes melitus seperti *American Diabetes Association* (ADA) telah membagi jenis DM berdasarkan penyebabnya. PERKENI dan IDAI sebagai organisasi yang sama di Indonesia menggunakan klasifikasi dengan dasar yang sama seperti klasifikasi yang dibuat oleh organisasi yang lainnya (Perkeni, 2015). Klasifikasi DM berdasarkan etiologi menurut Perkeni (2015) adalah sebagai berikut :

a. Diabetes Melitus tipe 1

Diabetes Melitus yang terjadi karena kerusakan atau destruksi sel beta di pancreas kerusakan ini berakibat pada keadaan defisiensi insulin yang terjadi secara absolut. Penyebab dari kerusakan sel beta antara lain autoimun dan idiopatik.

b. Diabetes Melitus tipe 2

Penyebab DMT2 seperti yang diketahui adalah resistensi insulin. Insulin dalam jumlah yang cukup tetapi tidak dapat bekerja

secara optimal sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi di dalam tubuh. Defisiensi insulin juga dapat terjadi secara relatif pada penderita DMT2 dan sangat mungkin untuk menjadi defisiensi insulin absolut.

c. Diabetes Melitus tipe lain

Penyebab DM tipe lain sangat bervariasi. DM tipe ini dapat disebabkan oleh efek genetik fungsi sel beta, efek genetiks kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat, zat kimia, infeksi, kelainan imunologi dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM.

d. Diabetes Melitus gestasional

Diabetes yang muncul pada saat hamil. Keadaan ini terjadi karena pembentukan beberapa hormone pada ibu hamil yang menyebabkan resistensi insulin (Tandra, 2018).

2.1.5 Faktor Risiko

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

a. Faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi:

1) Riwayat keluarga

Seseorang yang memiliki riwayat penyakit diabetes lebih rentan untuk terkena penyakit tersebut daripada mereka yang tidak memiliki riwayat diabetes. Hasil studi di Amerika yang dilaporkan oleh Richardson menjelaskan bahwa riwayat keluarga merupakan salah satu faktor risiko yang berhubungan erat kaitannya dengan diabetes melitus. Gen penyebab DM akan dibawa oleh anak jika orang tuanya menderita DM (Richardson et al., 2019).

2) Umur

Meningkatkan risiko mengalami diabetes. Usia di atas 30 tahun juga dapat menjadi faktor terjadinya DMT2, hal tersebut karena terjadinya penurunan fungsi dan fisiologis tubuh. Perubahan diawali dari tingkat sel, lalu berlanjut pada tingkat jaringan, hingga akhirnya berlanjut pada tingkat organ yang dapat mempengaruhi homeostasis (Damayanti, 2015).

b. Faktor risiko yang dapat diubah meliputi:

1) Obesitas

Kelebihan berat badan atau obesitas dapat meningkatkan terjadinya risiko diabetes. Faktor yang mendorong insiden terjadinya DMT2 adalah obesitas atau overweight (S. Li et al., 2015). Hasil studi lain melaporkan bahwa sebanyak 88,30% populasi pasien yang didiagnosis DMT2 secara signifikan kelebihan berat badan. Kalori yang masuk ke tubuh lebih tinggi dibandingkan aktivitas fisik yang dilakukan untuk membakarnya sehingga lemak menumpuk dan meningkatkan risiko DMT2. Kriteria obesitas yakni Indeks Massa Tubuh (IMT) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ atau ukuran lingkaran pinggang $\geq 80 \text{ cm}$ bagi wanita serta $\geq 90 \text{ cm}$ bagi pria (Aravinda, 2019).

2) Kurang aktivitas fisik

Terjadinya peningkatan risiko DMT2 diakibatkan karena kurangnya aktivitas fisik yang dilakukan seseorang. Cara terbaik untuk mencegah DMT2 adalah dengan mengontrol berat badan dan melakukan aktivitas fisik minimal 30 menit setiap hari (Utomo et al., 2020). Hasil penelitian yang lain dilaporkan bahwa pasien yang melakukan aktivitas fisik memiliki prevalensi lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak melakukan aktivitas fisik dan lebih lama menghabiskan waktu untuk bersantai dan duduk cenderung lebih berisiko untuk terkena penyakit DMT2 (Leiva et al., 2018).

3) Hipertensi

Riwayat hipertensi sangat erat kaitannya dengan kasus DMT2. Risikonya 2,629 kali lipat lebih tinggi dari pasien non hipertensi (Aynalem & Zeleke, 2018).

4) Dislipidemia

Keadaan kadar lemak dalam darah mengalami peningkatan. Hal tersebut berisiko menyebabkan terjadi penyakit DMT2 (Utomo et al., 2020).

5) Pola makan

Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa remaja saat ini masih mengkonsumsi makanan yang kurang baik seperti junk food, konsumsi gorengan, dan minuman manis atau cemilan. Jadi tingginya responden yang mengkonsumsi makanan dan minuman manis secara berlebihan dapat berpengaruh terhadap peningkatan risiko terkena DMT2 (Yunanto, 2018).

6) Merokok

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

Penyakit kecanduan merokok ini pada hakekatnya telah menjadi tantangan para praktisi di bidang kesehatan utamanya para promotor kesehatan masyarakat. Promosi kesehatan pada dasarnya merupakan bidang pelayanan kesehatan yang mendorong individu dan masyarakat untuk dapat mengontrol perilaku dan meningkatkan kesadarannya akan pentingnya menjaga dan meningkatkan status kesehatannya (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Pada pasien DMT2 yang merokok memiliki risiko 45% lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang bukan perokok. Hal tersebut diakibatkan karena adanya paparan asap rokok yang tinggi sehingga perokok lebih cenderung memiliki akumulasi lemak sentral daripada non perokok dan merokok dapat menginduksi resistensi insulin (Zheng et al., 2018).

2.1.6 Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus

Glukosa plasma puasa dianggap normal bila kadar glukosa darah plasma <126 mg/dL (7 mmol/L) diagnosis DM tipe-2 dapat ditegakkan apabila memenuhi salah satu kriteria sebagai berikut (Perkeni, 2019):

- Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu > 200 mg/ dL (11.1 mmol/L) dengan keluhan klasik (poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya).
- Pemeriksaan glukosa plasma puasa \geq 126 mg/dL (7 mmol/L)
- Pemeriksaan glukosa plasma \geq 200 mg/ dL (11.1 mmol/L) pada jam ke-2 setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)
- Pemeriksaan HbA1c \geq 6.5% (dengan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standarization Program /NGSP).

Penderita yang asimtomatis dengan peningkatan kadar glukosa plasma sewaktu (>200 mg/dL) harus dikonfirmasi dengan kadar glukosa plasma puasa atau dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO).

Diagnosis tidak ditegakkan berdasarkan satu kali pemeriksaan. Glukosuria tidak spesifik untuk DM sehingga perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan glukosa darah. Penilaian glukosa plasma puasa dan tes toleransi glukosa oral ditunjukkan pada Tabel 2.1 sebagai berikut (Nadkarni,2017).

Tabel 2.1 Diagnosis Prediabetes dan Diabetes Melitus

Diagnosis	Glukosa darah puasa	Glukosa darah	Glukosa darah 2 jam post prandial (setelah TTGO)		HbA1c
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	%
Normal Prediabetes	<100	<5,6	<140	<7,8	5,7 – 6,4
Gangguan Glukosa Puasa	100 – 125	5,6 – 6,9			
Gangguan Toleransi Glukosa			140 - 199	7,8 – 11,9	
Diabetes Melitus	\geq 126	\geq 7,0	\geq 200	\geq 11,1	\geq 6,5

Sumber : Nadkarni, 2017

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan skrining DMT2 pada individu yang berisiko. Skrining direkomendasikan pada individu usia >45 tahun setiap tiga tahun, namun harus dilakukan lebih sering pada individu yang berisiko tinggi (Nadkarni, 2017).

2.1.7 Penatalaksanaan

Diabetes melitus menyebabkan peningkatan kadar glukosa di dalam darah/hiperglikemia yang dapat memengaruhi fisiologi tubuh, metabolisme lipid, regulasi inflamasi, vasodilatasi, pertumbuhan dan replikasi sel. Keadaan hiperglikemia yang tidak terkontrol berisiko tinggi

berkembang menjadi komplikasi kronik (Sacks, 2016).

Komplikasi mikrovaskular meliputi kelainan retina (retinopati diabetes), renal glomerulus (nefropati diabetes), saraf perifer (neuropati diabetes). Komplikasi makrovaskular diabetes melitus tipe 2 meliputi kelainan di jantung (infarkmiokard), cerebral (stroke) dan pembuluh darah perifer (amputasi limb) (Sobczak et al., 2019).

2.2 HbA1c

2.2.1 Definisi HbA1c

Hemoglobin A1c (HbA1c) adalah hemoglobin yang terglukasi, yang terbentuk secara non enzimatis antara hemoglobin (N terminal valin rantai- β) dan glukosa. Konsentrasi HbA1c tergantung dari konsentrasi glukosa dalam darah dan usia eritrosit. HbA1c mencerminkan kondisi glikemik (rerata glukosa darah) selama 8-12 minggu sebelumnya. HbA1c digunakan untuk mendiagnosis diabetes, memonitor kontrol glikemik, evaluasi terapi, memprediksi perkembangan komplikasi mikrovaskular (Sacks, 2016; Nadkarni, 2017; Perkeni, 2019).

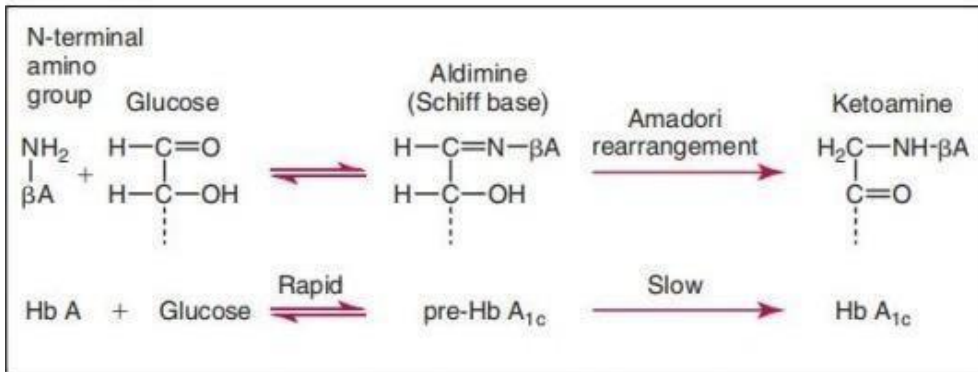
Hemoglobin adalah senyawa yang terdiri dari 4 rantai globin. Pada orang dewasa normal, sekitar 95% hemoglobin adalah HbA0 ($\alpha\alpha\beta\beta$), 2,5% adalah HbA2 ($\alpha\alpha\delta\delta$), dan sekitar 0,5% adalah HbF ($\alpha\alpha\delta\delta$). Dalam keberadaan glukosa, HbA0 akan mengalami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

Hemoglobin terglukasi merupakan bentuk ikatan molekul glukosa dengan asam amino valin pada ujung rantai beta hemoglobin. American Diabetes Association merekomendasikan pemeriksaan HbA1c sebagai kontrol glikemik jangka panjang pasien diabetes melitus. Keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama pada penderita DM menyebabkan terbentuknya proses glikasi non enzimatis protein termasuk HbA1c (ADA, 2015).

2.2.2 Biologi

Hemoglobin (Hb) manusia dewasa terdiri dari Hemoglobin A (97%), HbA2 (2,5%) dan HbF (0, 5%). HbA dibentuk dari empat rantai polipeptida, dua rantai α dan dua rantai β . HbA terdiri dari tiga varian yaitu HbA1a, HbA1b dan HbA1c dengan persentase berturut-turut 1,6%, 0,8% dan 5%. Persentase terbesar adalah HbA1c, sehingga yang sering diperiksa adalah HbA1c (Sacks, 2016).

Glikasi merupakan proses penambahan gugus glukosa ke grup amino dari suatu protein. Glukosa berikatan dengan N-terminal valin pada rantai beta hemoglobin secara non enzimatis membentuk Schiff base (aldimine), pra-HbA1c. Schiff base dapat berdisosiasi atau mengalami amadori rearrangement membentuk ketoamine yang stabil, HbA1c (Sacks, 2016; Nadkarni, 2017). Pembentukan HbA1c dapat dilihat pada Gambar. 2.2.



Gambar 2.2 Pembentukan HbA_{1c} (Sacks, 2016)

2.2.3 Hemoglobin A_{1c} sebagai monitoring Diabetes Melitus tipe 2

Kontrol glikemik merupakan hal yang fundamental pada manajemen pasien diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial menunjukkan kontrol glikemik yang baik pada pasien diabetes berhubungan dengan penurunan progresifitas dan perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular secara bermakna (ADA, 2017). Penelitian Chen et al., (2020) menyimpulkan bahwa kontrol glikemik yang buruk (poor) (HbA_{1c} ≥7%) berhubungan dengan terjadinya disfungsi endotel dan penyakit arteri koroner pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Pemeriksaan HbA_{1c} merupakan cara yang efektif dalam memantau kontrol glikemik jangka panjang pada pasien DMT2. HbA_{1c} diperiksa setiap tiga bulan sebagai evaluasi terapi, dan paling sedikit dua kali dalam satu tahun setelah pasien mencapai sasaran terapi disertai indeks glikemik stabil (Perkeni, 2019).

Target kontrol glikemik untuk pasien diabetes laki-laki dewasa atau perempuan dewasa (tidak hamil) adalah <7%, sedangkan target untuk usia lanjut adalah 7,5 -8,5% (ADA 2018; Perkeni 2019). Target HbA_{1c} berdasarkan rekomendasi *American Diabetes Association* (2018) dibagi menjadi :

a. *Reasonable goal*

Target HbA_{1c} <7% (53 mmol/mol) untuk pasien laki-laki dewasa atau perempuan dewasa (tidak hamil).

b. *Stringent goal*

Target HbA_{1c} <6,5% (48 mmol/mol) untuk pasien dewasa tanpa riwayat hipoglikemia atau efek samping terapi lainnya setelah mendapat terapi, mendapat terapi modifikasi lif estyle/metformin saja, tanpa penyakit kardiovaskular

c. *Less Stringent goal*

Target HbA_{1c} <8% (64 mmol/mol) untuk pasien dewasa dengan riwayat hipoglikemia berat, komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular lanjut, komorbid, mendapat terapi obat multiple anti diabetik/insulin.

American Diabetes Association merekomendasikan laboratorium menggunakan metoda pemeriksaan HbA1c yang telah tersertifikasi oleh National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), sebagaimana direferensikan oleh *Diabetes Control and Complications Trial*, Alat penguji HbA1c yang tersertifikasi oleh NGSP dapat dilihat pada *website* NGST, yang selalu diperbaharui beberapa kali dalam satu tahun (Sacks, 2016).

Pemeriksaan HbA1c mempunyai keterbatasan pada beberapa keadaan yang memengaruhi umur eritrosit. HbA1c juga tidak dapat digunakan sebagai alat evaluasi kontrol glikemik pada kondisi seperti anemia, riwayat transfusi darah 2 -3 bulan terakhir, dan gangguan fungsi ginjal (Perkeni, 2019).

Berdasarkan kepustakaan metode pemeriksaan HbA1c dapat memengaruhi nilai HbA1c yang didapat, seperti metode pemeriksaan HbA1c berdasarkan *charged method* tidak dapat digunakan pada keadaan hemoglobinopati (Sacks, 2016). Penelitian Asryani et al., (2018) pada pasien DMT2, mendapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada nilai HbA1c antara metode pemeriksaan *boronate affinity* dengan metode *ion exchange high performance liquid chromatography*.

2.2.4 Faktor yang mempengaruhi Hemoglobin A1c

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

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

2.2.4 Nilai Rujukan Hemoglobin A1c

Nilai % Hemoglobin A1c akhir dinyatakan sebagai rasio hemoglobin terglifikasi spesifik dengan hemoglobin total dalam sampel darah. Perhitungan menurut International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) adalah $\% \text{ HbA1c} = \text{HbA1c (g/dL)} \times 100 + \text{Hb (g/dL)}$, sedangkan perhitungan menurut DCCT/ NGSP $\% \text{ HbA1c} = 0,915 \times \text{IFCC} + 2,15$. Jenis pengujian kanal ini memanfaatkan program perhitungan untuk menyajikan data hasil HbA1c (John WG, 2012). Konversi nilai HbA1c ditunjukkan pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2. Konversi HbA1c ke dalam Rerata Kadar Glukosa Plasma

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

Sumber : American Diabetes Association (ADA), 2015

2.3 KLOTHO SERUM

2.3.1 Definisi Klotho

Klotho (umumnya disebut sebagai a-Klotho) dikodekan oleh gen Klotho dan awalnya dideskripsikan memiliki sifat anti-penuaan. Kekurangan klotho pada tikus mengakibatkan umur yang lebih pendek, yaitu 8 -9 minggu dan menyebabkan serangkaian komplikasi, termasuk penuaan dini, infertilitas, kalsifikasi vaskular, arteriosklerosis, atrofi kulit, osteoporosis, dan emfisema. Sebaliknya, ekspresi berlebihan klotho memperpanjang harapan hidup dan memberikan efek terapeutik. Biasanya, kandungan klotho menurun selama penuaan, dan ekspresi klotho yang berkurang telah secara konsisten dicatat dalam berbagai kondisi patologis, termasuk penyakit Alzheimer, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penyakit ginjal kronik (CKD), penyakit kardio - serebrovaskular, dan diabetes, yang semuanya sangat terkait dengan penuaan. Sejumlah penelitian yang melibatkan model diabetes pada hewan yang diinduksi secara genetik dan eksperimental menunjukkan manfaat kardio-renal yang signifikan dari klotho.

Penuaan dini pembuluh darah dan disfungsi endotel merupakan ciri khas penyakit kardio-renal pada diabetes, dan sangat terkait dengan peningkatan ekspresi ginjal dan penurunan kadar Klotho serum dan urin. Demikian pula, penurunan kadar Klotho serum sangat terkait dengan laju penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) yang lebih cepat pada pasien diabetes, yang menyiratkan bahwa penurunan kadar Klotho dapat memprediksi gangguan ginjal terkait diabetes. Dalam sebuah studi prospektif yang melibatkan 107 pasien dengan nefropati diabetik, kadar Klotho serum yang rendah dikaitkan dengan risiko hipertrofi jantung, rawat inap kardiovaskular, dan kematian yang

lebih tinggi.

2.3.2 Jenis Protein Klotho dan Ekspresi Jaringannya

a. α -Klotho

α -Klotho pertama kali ditemukan pada tahun 1997 dan dinamai demikian karena tidak ada protein lain seperti ini saat ditemukan. Klotho dikenal sebagai molekul anti-penuaan. Hal ini dibuktikan pada penelitian tikus, dimana tikus yang kekurangan Klotho mengalami penuaan dini, sedangkan tikus yang memiliki kadar Klotho berlebih dapat hidup lebih lama hingga 30% dan terlindungi dari banyak penyakit, terutama penyakit ginjal.

α -Klotho merupakan protein transmembran yang banyak diekspresikan di ginjal, dan dapat dilepaskan ke dalam sirkulasi sebagai bentuk soluble α -Klotho (sKL) yang berfungsi sebagai hormon endokrin dengan peran protektif terhadap stres oksidatif, inf lamasi, dan fibrosis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada pasien dengan DMT2, kadar sKL dalam serum mengalami penurunan signifikan dibandingkan individu non-diabetik. Penurunan kadar α -Klotho ini berhubungan erat dengan peningkatan albuminuria, penurunan laju filtrasi glomerulus (eGFR), resistensi insulin, serta peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular dan nefropati diabetik. Studi terbaru oleh Chen et al. (2025) menemukan bahwa kadar sKL < 880 pg/mL berasosiasi signifikan dengan kejadian penyakit ginjal diabetik dan peningkatan mortalitas keseluruhan pada pasien T2DM, mengindikasikan bahwa α -Klotho memiliki potensi sebagai biomarker dini terhadap kerusakan ginjal subklinis dan risiko progresi penyakit metabolik pada penderita DMT2.

b. β -Klotho

β -Klotho adalah protein transmembran yang terutama diekspresikan di hati, pankreas, dan jaringan adiposa, dan berfungsi sebagai ko-reseptor untuk hormon metabolik fibroblast growth factor 21 (FGF21). Kompleks FGF21- β -Klotho-FGFR1c memiliki peran penting dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid, serta meningkatkan sensitivitas insulin. Pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, beberapa penelitian menunjukkan adanya penurunan ekspresi β -Klotho di jaringan target, yang menyebabkan resistensi terhadap FGF21 meskipun kadar hormon tersebut meningkat dalam sirkulasi. Kondisi ini dikenal sebagai resistensi FGF21, dan turut berkontribusi terhadap gangguan homeostasis glukosa, dislipidemia, dan penurunan respon terhadap insulin. Oleh karena itu, β -Klotho memiliki potensi sebagai biomarker dan target terapi baru dalam manajemen DMT2. (Fisher, F. M., et al 2016)

c. γ -Klotho

γ -Klotho merupakan anggota keluarga protein Klotho yang ekspresinya terbatas pada jaringan kulit dan saluran pernapasan serta diduga berfungsi sebagai ko-reseptor bagi beberapa faktor pertumbuhan fibroblast (FGF). Meskipun peran γ -Klotho dalam

metabolisme glukosa dan DMT2 belum sepenuhnya dipahami, γ -Klotho berpotensi terlibat dalam regulasi metabolisme lipid dan homeostasis jaringan yang dapat berkontribusi secara tidak langsung pada patogenesis diabetes. Namun, hingga saat ini, bukti ilmiah yang mengaitkan γ -Klotho secara langsung dengan DMT2 masih sangat terbatas dan membutuhkan penelitian lebih lanjut. (Kurosu, H., et al 2007).

Klotho banyak diekspresikan di ginjal dan pada pleksus koroid otak. Selain itu, Klotho juga ditemukan dalam kadar kecil di kelenjar hipofisis, kelenjar paratiroid, ginjal, dan organ reproduksi. Di ginjal, Klotho terdapat pada podosit, membran apikal, basolateral, dan bagian dalam sel yang berasal dari tubulus proksimal nefron. Klotho juga dilepaskan ke dalam lumen tubulus proksimal untuk menjalankan fungsinya. Oleh karena itu, sel-sel ginjal merupakan sumber utama Klotho yang dapat larut, selain dari pleksus koroid otak. Klotho yang terlarut dapat ditemukan dalam darah, urine, dan cairan serebrospinal. Klotho yang larut ini berperan sebagai hormon yang memiliki efek sistemik untuk berbagai fungsi tubuh. Walaupun Klotho dapat menjangkau banyak jaringan dan memengaruhi banyak jalur pensinyalan, reseptor spesifik Klotho yang larut masih belum sepenuhnya teridentifikasi. Diperkirakan efek Klotho yang dapat larut ini terjadi karena Klotho dapat mengikat asam sialat dan berikatan dengan monogangliosida. Selain itu, Klotho juga dapat berinteraksi dengan banyak protein intraseluler.

2.3.3 Jenis Protein Klotho dan Ekspresi Jaringan

Klotho adalah protein yang berperan penting dalam menjaga kesehatan ginjal dan menghambat penuaan sel. Pada kondisi diabetes, terutama DM, terjadi berbagai gangguan seperti ketidakseimbangan metabolisme fosfat dan kalsium, stres oksidatif, peradangan, fibrosis, serta hilangnya sel β pankreas dan podosit ginjal. Semua gangguan ini dapat mempercepat penuaan sel ginjal. Klotho berfungsi melindungi sel ginjal dari kerusakan yang terjadi selama perjalanan diabetes dan nefropati diabetik. Namun, kadar Klotho dalam darah dan urine akan menurun seiring dengan penuaan. Penurunan ini dapat dipercepat oleh stres, cedera jaringan, peradangan, stres oksidatif, serta kalsifikasi pada pembuluh darah yang sering terjadi pada penyakit ginjal kronis (PGK). Pada pasien dengan PGK, terutama jika terjadi defisiensi vitamin D, kadar Klotho juga akan semakin menurun. Nefropati diabetik merupakan salah satu penyebab utama PGK di negara maju. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa rendahnya kadar Klotho dapat menyebabkan nefropati diabetik.

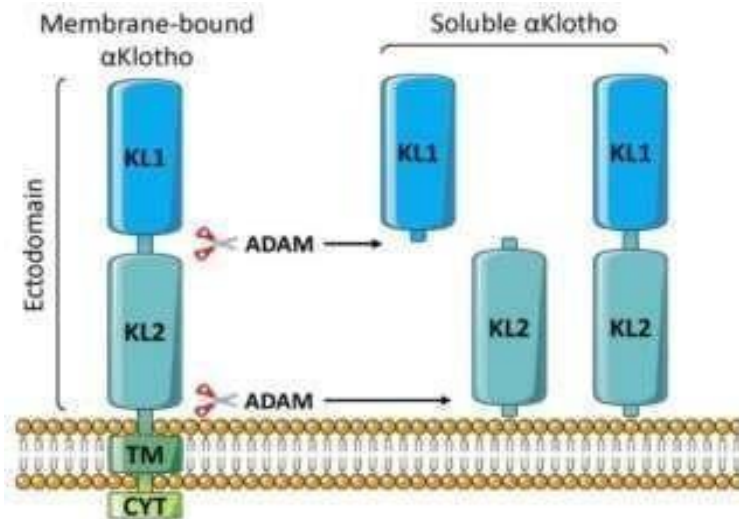
Pada DM tipe 1, defisiensi Klotho terjadi karena adanya kerusakan dan kematian sel β yang memproduksi insulin. Setelah kerusakan sel β ini, tubuh akan meningkatkan produksi Klotho secara berlebihan sebagai bentuk kompensasi. Berbeda dengan DM tipe 1, pada DM tipe 2 kadar Klotho yang rendah justru dapat membantu fungsi sel β dan mencegah perkembangan DMT2. Selain itu, kadar Klotho yang rendah dalam darah dapat memprediksi perkembangan nefropati diabetik dengan penurunan fungsi filtrasi ginjal (GFR) pada

pasien DMT2. Penelitian juga menunjukkan bahwa kadar Klotho dalam darah pada pasien dengan cedera ginjal akut (AKI) intrinsik lebih rendah dibandingkan dengan AKI prerenal, dan kondisi ini juga berkaitan dengan peningkatan protein inflamasi dari reseptor T_H-like 4 (TLR4). Oleh karena itu, kadar Klotho dalam darah dapat digunakan sebagai biomarker untuk mendeteksi dan memantau kerusakan ginjal pada pasien diabetes.

2.3.4 Struktur dan Mekanisme Kerja Klotho

Bentuk yang terikat membran bersifat single-pass, dan terdiri dari dua domain ekstraseluler (KL1 dan KL2), segmen transmembran (TM), dan ekor sitoplasma pendek yang tidak memberi sinyal (CYT). Bentuk yang larut dihasilkan oleh pembelahan proteolitik, biasanya oleh enzim ADAM10 atau ADAM17, untuk melepaskan bentuk larut yang besar (s-Klotho). Ini adalah bentuk utama yang ditemukan dalam sirkulasi. Bentuk ini dapat dibelah lebih lanjut untuk menghasilkan fragmen KL1 dan KL2 yang independen, tetapi ini adalah bentuk minor atau tidak terdeteksi dalam plasma.

Bagian ekstraseluler dapat dibelah oleh protease membran, terutama ADAM10 dan ADAM17 (γ -sekretase), dan bentuk γ -Klotho yang larut ini (s-Klotho) dilepaskan ke dalam cairan tubuh tempat ia bertindak sebagai hormon endokrin (Xu dan Sun, 2015; Dalton et al., 2017). Pembelahan tambahan dapat melepaskan fragmen KL1 atau KL2 yang lebih kecil, meskipun sepengetahuan kami, fragmen tersebut belum terdeteksi dalam sirkulasi. Mungkin ada bentuk Klotho larut lainnya; yang diperkirakan dihasilkan oleh penyambungan alternatif, yang hanya terdiri dari KL1 dan sering disebut sebagai Klotho yang disekresikan. Akan tetapi, urutan tersebut mengandung kodon stop prematur, dan mRNA terdegradasi (Mencke, dkk., 2017a). Dengan demikian, tampaknya sebagian besar, atau mungkin semua, Klotho terlarut terdiri dari bentuk KL1/KL2 yang diperoleh melalui pembelahan proteolitik protein yang terikat membran (pelepasan). Memang, pada hewan pengerat, pemberian inhibitor sekretase yang memediasi pembelahan proteolitik ini secara drastis mengurangi kadar s-Klotho dalam sirkulasi (Hu dkk., 2016).



Gambar 2.3 Struktur Klotho

Protein Klotho merupakan protein transmembran dengan berat sekitar 130 kDa dan disebut sebagai α -Klotho. Protein ini memiliki bagian luar sel (ekstraseluler) yang dapat dilepas dari membran sel melalui kerja enzim ADAM-10 dan ADAM-17, sehingga menjadi Klotho yang larut di dalam cairan tubuh. Proses pelepasan Klotho dari membran ini melibatkan pemecahan protein oleh enzim ADAM-10 dan ADAM-17, dan hasil akhirnya akan menjadi Klotho dalam bentuk larut. Bagian luar protein Klotho yang dilepas tersebut terdiri dari dua subunit yang disebut KL1 dan KL2. Bagian inilah yang akhirnya akan larut dan dapat ditemukan dalam darah, urine, dan cairan serebrospinal.

Klotho yang larut berperan sebagai hormon yang membantu pengaturan metabolisme tubuh. Transkrip alternatif dari gen Klotho dapat menghasilkan protein Klotho dalam bentuk larut secara langsung, yang memiliki produksi lebih tinggi dan dapat langsung disekresikan. Namun, penelitian juga menunjukkan bahwa beberapa transkrip tersebut tidak menghasilkan protein Klotho, sehingga fungsinya masih belum diketahui secara pasti. Klotho juga berperan sebagai reseptor pendamping untuk fibroblast growth factor 23 (FGF23), membantu mengatur kadar fosfat dan vitamin D dalam tubuh. Selain itu, Klotho berfungsi dalam menghambat jalur pensinyalan insulin/IGF-1, sehingga berperan dalam mengatur metabolisme energi dan mencegah penuaan sel.

Protein Klotho juga memiliki fungsi antioksidan, membantu mengurangi stres oksidatif dalam tubuh dengan menghambat radikal bebas, serta dapat menekan pembentukan fibrosis melalui penghambatan TGF- β 1. Hal ini membantu mencegah terjadinya kerusakan sel ginjal akibat proses inflamasi kronis dan stres oksidatif pada pasien dengan diabetes atau penyakit ginjal. Secara keseluruhan, Klotho memiliki peran penting dalam melindungi ginjal dan jaringan lain dari penuaan dan kerusakan, melalui kemampuannya dalam mengatur metabolisme fosfat, fungsi hormon, dan mencegah stres oksidatif.

2.3.5 Klotho dan Pembentukannya

Klotho terutama diproduksi di ginjal (tubulus ginjal), tetapi juga ditemukan di otak (pleksus koroid, CSF, dan neuron), sel β pankreas, pembuluh darah, dan kulit (Lim K, dkk., 2015). Penelitian terkini juga mendokumentasikan ekspresi dalam sel-sel darah tepi yang beredar (Martin-Nunez et al., 2022). Zat ini juga diekskresikan ke dalam urin. Penelitian pada hewan pengerat yang mengalami nefrektomi (Hu et al., 2016), dan tikus dengan delesi genetik spesifik ginjal pada Klotho (Lindberg et al., 2014), telah mengungkapkan bahwa ginjal adalah sumber utama Klotho yang beredar. Zat ini diproduksi oleh tubulus ginjal proksimal dan distal, mungkin lebih banyak di tubulus distal (Lim K, et al., 2015). Namun beberapa penulis melaporkan jumlah bentuk terikat membran yang serupa di kedua lokasi (Andrukhova et al., 2012; Erben dan Andrukhova, 2017).

2.3.6 Fungsi Klotho

Klotho Menghambat NF- κ B Peradangan anggap sebagai kontributor utama penuaan, dalam suatu proses yang terkadang disebut sebagai peradangan (de Almeida et al., 2020; Fulop et al., 2021). Peradangan kronis tingkat rendah dapat menyebabkan kerusakan jaringan permanen. Misalnya, berbagai jenis perubahan inf lamasi telah dikaitkan dengan aterosklerosis, p enyakit ginjal kronis, cedera organ terkait diabetes, dan penyakit Alzheimer. Klotho memberikan aktivitas anti inf lamasi yang tampaknya independen dari FGF23. Yang penting, Klotho menekan aktivasi jalur NF- κ B inf lamasi (Buendia et al., 2015, 2016). Jalur ini memainkan peran penting dalam memulai respons imun dan/atau inf lamasi yang dimediasi oleh sel B, sel T, makrofag, dan leukosit polimorfonuklear (PML) (Haga dan Okada, 2022; Roberti et al., 2022). Ia juga menghambat apoptosis sel imun dan jenis sel lainnya, sekaligus mendorong proliferasi. Ia diaktifkan oleh reseptor kostimulatori sel T dan sel B, beberapa sitokin inf lamasi, kemokin, eseptor mirip tol (TLR), reseptor mirip NOD (NLR), stimulator gen interferon (STING), dan faktor lain yang mendorong imunitas terhadap agen infeksius (Roberti et al., 2022; Haga dan Okada, 2022; Zhang T, et al., 2021). Akan tetapi, NF- κ B juga terlibat dalam inf lamasi merugikan yang berkontribusi pada penuaan, kondisi inf lamasi kronis, dan penyakit autoimun. NF- κ B aktif dalam banyak jenis sel nonimun, seperti sel endotel dan beberapa sel epitel. Ia berkontribusi pada lesi vaskular (misalnya, aterosklerosis dan vaskulitis) dan, yang terpenting, ia memainkan peran merugikan dalam kanker (Zhang T, et al., 2021).

2.3.7 Respon Imun pada Diabetes dan Nefropati Diabetik

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) terjadi akibat pengaruh faktor lingkungan pada individu dengan predisposisi genetik, yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas penghasil insulin. Kerusakan sel β ini terjadi karena gangguan respon imun dan peradangan lokal pada pankreas. Respon imun ini ditandai dengan infiltrasi sel-sel imun seperti makrofag M1, limfosit T dan B, termasuk sel T CD8+ dan CD4+, serta sel B CD20+ ke pulau-pulau Langerhans pankreas. Sel-sel imun tersebut menghasilkan sitokin proinflamasi, terutama interleukin 1β (IL- 1β) dan TNF- α , yang memicu peradangan dan kerusakan sel β pankreas.

Pada tahap awal DMT1, kadar IL-6 sebagai sitokin proinflamasi dan profibrotik juga meningkat. IL-6 ini berperan dalam memperkuat respon inflamasi pada pankreas, yang akan memperburuk kerusakan sel β . Selain itu, IL-6 juga terlibat dalam proses autoimunitas pada T1DM, dengan cara menginduksi ekspresi HIP/PAP (Hepatocarcinoma-Intestine-Pancreas/Pancreatitis Associated Protein) pada pankreas pasien T1DM. Hal ini memberikan bukti bahwa IL-6 ikut terlibat dalam mekanisme proses autoimun pada T1DM, mempercepat kerusakan sel β pankreas, dan menghambat produksi insulin. Secara keseluruhan, pada T1DM terjadi aktivasi respon imun dan inflamasi kronis, yang menyebabkan kerusakan progresif pada sel β pankreas sehingga memicu terjadinya diabetes tipe 1 secara permanen

2.3.8 Hubungan antara Klotho dan resistensi insulin

Klotho memainkan peran penting dalam regulasi internal aktivitas insulin sebagai mekanisme umpan balik negatif: insulin mendorong pelepasan Klotho, meningkatkan kadar protein Klotho serum, sehingga menghambat pensinyalan insulin perifer dan memblokir aktivitas insulin yang diperpanjang. Di sisi lain, beberapa penelitian telah menemukan bahwa pada model tikus DMT2, Klotho dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan homeostasis glukosa hati. Mekanismenya melibatkan Klotho yang menargetkan interaksi jalur pensinyalan phosphoinositide 3-kinase/AKT/mamalia target rapamycin complex 1, sehingga meningkatkan regulasi Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ pada DMT2, yang pada gilirannya meningkatkan sensitivitas insulin dan homeostasis glukosa dan lipid hati. Alasan lain mengapa Klotho berperan dalam meningkatkan resistensi insulin adalah efek antiinflamasi dan antioksidannya. Klotho menunjukkan korelasi negatif dengan inflamasi dan stres oksidatif, dapat menurunkan kadar sitokin inflamasi, dan dapat mengurangi Reactive Oxygen Species (ROS).

2.4 HUBUNGAN ANTARA KLOTHO DAN DIABETES MELITUS TIPE 2

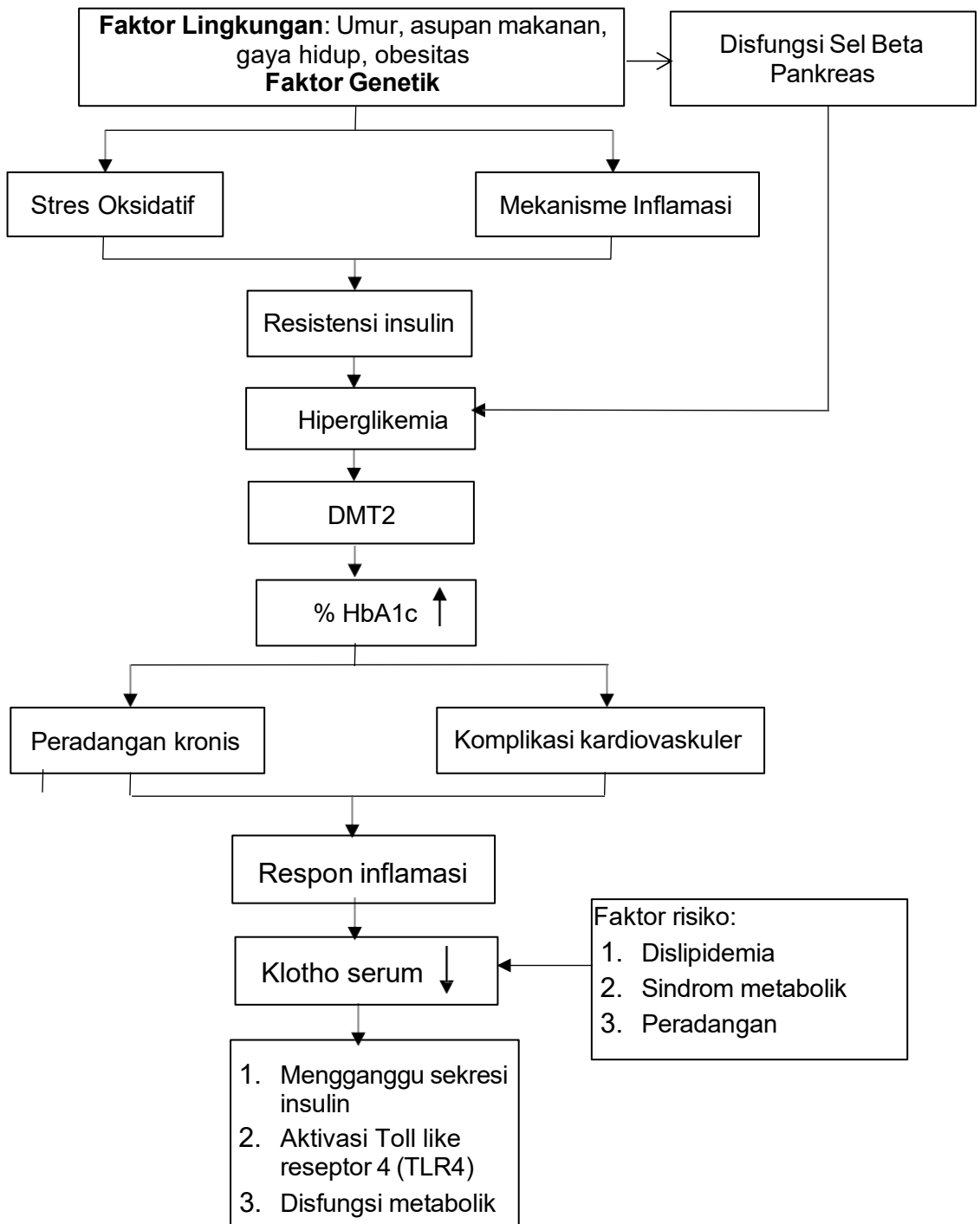
Klotho terlibat dalam pematangan adiposit dan metabolisme glukosa sistemik dan terkait erat dengan perkembangan Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Kadar klotho menunjukkan tren penurunan pada DMT2 dan bahkan berkurang di pankreas pasien diabetes. Telah disarankan bahwa pasien dengan kontrol glikemik yang buruk mungkin memiliki kadar s-klotho yang lebih tinggi, mungkin karena glikosuria meningkatkan kebutuhan metabolisme tubulus ginjal, yang menyebabkan peningkatan ekspresi dan/atau pembelahan klotho. Kadar klotho yang beredar rendah memiliki hubungan yang kuat dengan memburuknya fungsi ginjal pada pasien dengan DMT2.

2.5 METODE PENGUKURAN KLOTHO

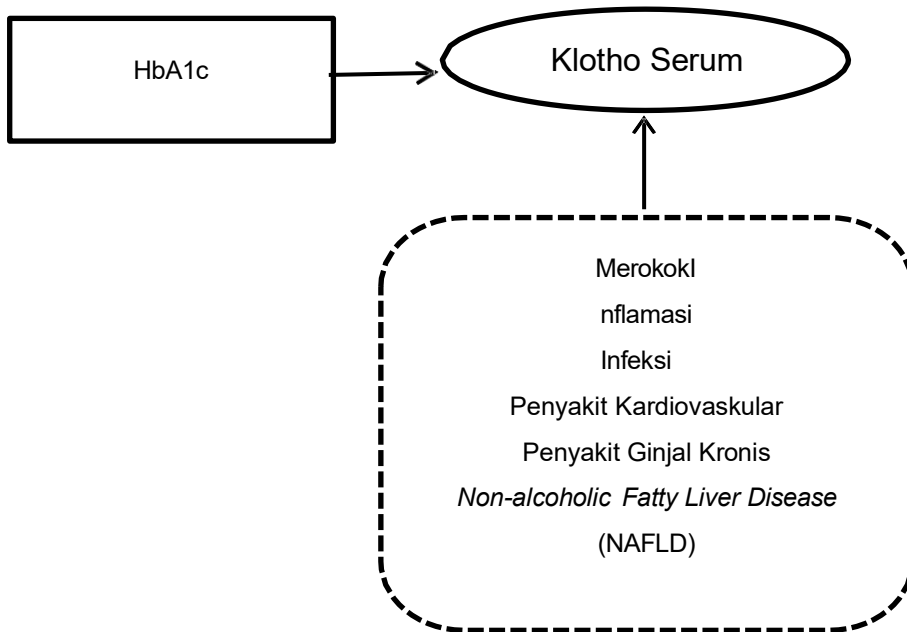
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) juga dikenal sebagai penetapan kadar imunosenes dengan menggunakan antibodi sekunder berlabel enzim, adalah uji serologis yang umum digunakan di berbagai laboratorium imunologi merupakan teknik biokimia yang terutama digunakan dalam bidang imunologi untuk mengidentifikasi 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



2.7 KERANGKA KONSEP



Gambar 7. Kerangka konsep

-  : Variabel Bebas
-  : Variabel Terikat
-  : Variabel Perancuu

2.8 HIPOTESIS

Terdapat korelasi antara HbA1c dengan klotho serum pada subjek diabetes melitus tipe 2. Semakin tinggi kadar HbA1c, maka nilai klotho serum akan menurun.