

## Faktor Risiko Kerusakan Sel Beta Pankreas Melalui Deteksi Antibodi Gad (*Glutamic Acid Decarboxylase*) 65 pada Perempuan di Stikes Hang Tuah Surabaya

<sup>1</sup> Nisha Dharmayanti Rinarto

STIKES Hang Tuah Surabaya

<sup>1</sup> [nishadr.shtsby@gmail.com/082234855340](mailto:nishadr.shtsby@gmail.com/082234855340)

**Abstract:** Pancreatic beta cell damage is irreversible due to ongoing oxidative stress on the formation of ROS underlying pathophysiology of the phase-onset diabetes mellitus. Prevention of damage to pancreatic beta cells in diabetes mellitus onset phase through the detection of GAD 65 as an autoantigen imonogenik diabetes mellitus in human pancreas reacts with GADA can be done early. The purpose of this study analyzed the age, physical activity, cholesterol, body mass index, and waist circumference as a risk factor in the positive expression of GAD 65 women's groups in serum STIKES Hang Tuah Surabaya. This study was cross sectional study. Samples are some women in STIKES Hang Tuah Surabaya as much 40 respondents who meet the inclusion and exclusion criteria were selected through probability sampling techniques. The result of the relationship with the independent variable dependent variable using Chi Square showed that age ( $p = 0.395$ ), physical activity ( $p = 0.572$ ), BMI ( $p = 0.388$ ), and waist circumference ( $p = 0.411$ ) so it is not a risk factor for damage pancreatic beta cells. While cholesterol ( $p = 0.035$ ) so it is a risk factor for pancreatic beta cell destruction. The conclusion of this study was in women aged 19-37 years with risk factors that can be used as a prediction of pancreatic beta cell destruction via antibody detection GAD 65 is high cholesterol.

**Keywords:** Pancreatic Beta Cell Destruction, GAD 65, Women

**Abstrak:** Kerusakan sel beta pankreas yang ireversibel akibat stress oksidatif yang berlanjut pada terbentuknya ROS mendasari patofisiologi dari fase awitan diabetes melitus. Pencegahan terhadap kerusakan sel beta pankreas pada fase awitan diabetes melitus melalui deteksi GAD 65 sebagai bentuk imonogenik autoantigen diabetes melitus pada pankreas manusia yang bereaksi dengan GADA dapat dilakukan secara dini. Tujuan penelitian ini menganalisis usia, aktivitas fisik, kadar kolesterol, indeks massa tubuh, dan lingkar pinggang sebagai faktor risiko ekspresi GAD 65 positif pada serum kelompok perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*. Sampel pada penelitian ini adalah sebagian perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya sebanyak 40 responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang terpilih melalui teknik *probability sampling*. Hasil uji hubungan variabel bebas dengan variabel tergantung menggunakan *Chi Square* menunjukkan bahwa usia ( $p = 0,395$ ), aktivitas fisik ( $p = 0,572$ ), IMT ( $p = 0,388$ ), dan lingkar pinggang ( $p = 0,411$ ) sehingga bukan merupakan faktor risiko untuk kerusakan sel beta pankreas. Sedangkan kolesterol ( $p = 0,035$ ) sehingga merupakan faktor risiko untuk kerusakan sel beta pankreas. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pada perempuan dengan usia 19-37 tahun faktor risiko yang dapat digunakan sebagai prediksi kerusakan sel beta pankreas melalui deteksi antibodi GAD 65 adalah kadar kolesterol yang tinggi.

**Kata Kunci :** Kerusakan Sel Beta Pankreas, GAD 65, Perempuan

## Pendahuluan

Kerusakan sel beta pankreas yang ireversibel mendasari patofisiologi dari fase awitan diabetes melitus. Diabetes melitus merupakan kumpulan sindrom abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Guyton, *et. al.*, 2013). Studi populasi tentang diabetes melitus pada tahun 2000 di berbagai negara oleh WHO menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia berada pada ranking ke 4 terbesar dengan 8,426 juta jiwa dan diperkirakan akan menjadi sekitar 21,257 juta pada tahun 2030 (WHO, 2013). Kemenkes (2013) mendapatkan bahwa prevalensi diabetes melitus pada perempuan cenderung lebih tinggi daripada laki-laki. Penderitanya bukan hanya berusia senja, namun banyak pula yang masih berusia produktif. Prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter dan gejala meningkat sesuai dengan bertambahnya umur. Sebagian besar penderita diabetes melitus berusia antara 40-59 tahun. Sampai saat ini, faktor risiko kerusakan sel beta pankreas pada kelompok perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya belum dianalisis.

Salah satu penyebab kerusakan sel beta pankreas adalah stres oksidatif. Kondisi hiperglikemia karena insufisiensi penggunaan dan ambilan glukosa oleh sel memicu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan dan menyebabkan stres oksidatif yang memperparah kerusakan sel beta pankreas (Erejuwa, 2012). Sel beta pankreas yang rusak pada awalnya akan melakukan kompensasi menjadi hipertrofi sehingga sekresi insulin tetap adekuat. Diagnosis diabetes melitus yang ditegakkan hanya didasarkan pada sekresi insulin akan didapatkan kerusakan sel beta pankreas yang ireversibel. Kerusakan sel beta pankreas pada fase awitan diabetes melitus tidak mudah dideteksi dalam waktu singkat karena terjadi secara kronis. Pencegahan terhadap kerusakan sel beta

pankreas pada fase awitan diabetes melitus dengan sebuah penanda dapat dilakukan secara dini (Baekkeskov, *et. al.*, 2000).

Sel beta pankreas memiliki enzim intraseluler dengan massa molekul relatif 65 kDa yang teridentifikasi sebagai *glutamic acid decarboxylase* (GAD) 65. GAD 65 merupakan enzim hasil biosintesis dari neurotransmitter inhibisi GABA (asam  $\gamma$ -aminobutyric) yang selalu membentuk kompleks dengan antibodi GAD (GADA). (Baekkeskov, *et. al.*, 2000). Sejak tahun 1990, GAD telah diidentifikasi sebagai autoantigen diabetes melitus, dengan GAD 65 sebagai bentuk imunogenik pada manusia. Di pankreas, GAD 65 sebagian besar terdapat pada sitoplasma sel beta pankreas dan dalam keadaan normal tidak terekspos di plasma membran. Terbentuknya *Glutamic Acid Decarboxyase Antibodi* (GADA) karena terjadinya reaksi sekunder ketika GAD 65 dirilis ke dalam sistem sirkulasi dan terpapar dengan sistem imun tubuh. Oleh karena itu deteksi GAD 65 di serum dapat digunakan sebagai penanda kerusakan akut dari sel beta pankreas pada fase awitan diabetes melitus. Ketika GAD 65 ditemukan dalam serum akan ditemukan adanya kerusakan sel beta pankreas, penurunan sekresi insulin, intoleransi glukosa dan hiperglikemia, serta, aktivitas imun seluler CD4 dan CD8 melalui pemeriksaan dengan metode lebih lanjut (Walther, *et. al.*, 2008).

Identifikasi berbagai faktor risiko deteksi GAD 65 positif salah satunya melalui tindakan *screening* dengan mengidentifikasi berbagai faktor risiko diabetes melitus, yaitu usia yang menua, aktivitas fisik yang rendah, kadar kolesterol yang rendah, indeks massa tubuh yang besar, dan lingkaran pinggang yang besar. Usia yang menua berakibat pada penurunan sekresi *growth hormone* menyebabkan menurunnya proses lipolisis (Gardner, *et. al.*, 2007), sehingga lemak akan terakumulasi di jaringan yang dapat memicu pembentukan ROS. Kurangnya aktivitas fisik membuat tubuh menurunkan

kompensasi dalam metabolisme energi (Buffart, *et. al.*, 2008), dengan demikian sumber energi yang tidak terpakai disimpan dalam tubuh menjadi glikogen, namun tubuh hanya mampu menyimpan sedikit glikogen di hati dan otot sehingga sumber energi lainnya akan disimpan dalam bentuk lemak yang apabila berlebihan akan terakumulasi di jaringan sehingga dapat memicu pembentukan ROS (Guyton, *et. al.*, 2013). Kadar kolesterol yang rendah mengakibatkan akumulasi lemak di jaringan karena lemak tidak dapat masuk dan di cerna oleh hati yang berefek pada pembentukan ROS (Marks, 2000). Besarnya indeks massa tubuh dan lingkar pinggang menggambarkan akumulasi lemak di jaringan yang mengakibatkan penurunan sensitivitas dan sekresi insulin yang turut memicu pembentukan ROS (Soegondo, 2007).

Peningkatan terbentuknya ROS yang didahului dengan terjadinya glikasi nonenzimatik lemak berlanjut pada keadaan hiperglikemia dapat mengakibatkan peroksidasi membran lemak yang akan meningkatkan fluiditas dan permeabilitas membran sel beta pankreas, sehingga GAD 65 akan terekspresi ke luar membran. GAD 65 yang terekspresi akan membangkitkan respons GADA yang merangsang sel dendritik untuk mensintesis dan mensekresikan sitokin inflamasi yaitu interleukin 12 (IL-12) yang merangsang T helper (Th0) untuk berubah morfologinya menjadi sel efektor T helper autoreaktif (Th1 atau CD4). Sel Th1 autoreaktif mensekresikan sitokin inflamasi seperti IFN- dan IL-2 yang merangsang limfosit sitotoksik (CTL atau CD8) untuk mengeluarkan asam nitrat, peroksida, dan beberapa sitokin inflamasi lainnya yang merangsang inflamasi islet pankreas (insulinitis). Proses insulinitis yang kronis akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas yang terus menerus sehingga menyebabkan defisiensi insulin dan hiperglikemia (Pietropaolo, *et al.*, 2011)

Pemeriksaan antibodi GAD 65 tidak dapat dilakukan secara rutin di sebagian besar atau bahkan di semua laboratorium di Indonesia, sehingga produksi reagen antibodi GAD 65 di Indonesia mungkin dapat mengurangi biaya dan meningkatkan kualitas pelayanan diabetes mellitus di Indonesia. Laboratorium Biokimia Fakultas MIPA Universitas Brawijaya bekerja sama dengan Laboratorium Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, membuat reagen untuk mendeteksi antibodi GAD 65 dengan memanfaatkan otak sapi sebagai sumber enzim dalam 3 tahap. Tahap 1, mengisolasi dan memurnikan enzim GAD 65 dari jaringan otak sapi, mengenali sifat-sifat fisika dan kimiawi, dan menggunakannya sebagai antigen primer untuk menstimulasi pembentukan antibodi GAD 65 pada tikus Wistar. Tahap 2, memurnikan dan menggunakan antibodi GAD 65 hasil pemurnian sebagai antibodi sekunder untuk menginduksi pembentukan anti antibodi GAD 65 pada tikus Wistar dan kelinci. Tahap 3, memberi label fosfatase alkali dan peroksidase pada anti antibodi GAD 65 dan menggunakannya untuk mengenali antibodi GAD 65 pada kandidat diabetes yang sebelumnya telah diidentifikasi dengan menggunakan kit komersial. Reagen anti antibodi GAD 65 yang diproduksi oleh kedua laboratorium ini dapat mengenali antibodi GAD 65 yang sebelumnya telah dideteksi oleh kit komersial (Soeatmadji, *et. al.*, 2005).

Tahun 2005 telah dikembangkan alat pendeteksi dini penyakit diabetes melitus bernama Kit *Immunochromatography Rapid Test* GAD 65. Kit ini mengandung anti antibodi GAD 65 yang dapat mendeteksi antibodi GAD 65 pada serum responden. Kadar antibodi GAD 65 pada responden dengan kerusakan sel beta pankreas pada fase awitan diabetes mellitus sebesar kurang dari atau sama dengan 0,02 nmol/L (<http://www.mayomedicallaboratories.com/>). Alat ini dikembangkan berdasarkan hasil penelitian dan pengujian yang telah

dilakukan sejak 1998 dan keakuratan alat ini diuji kepada 130 orang, dan hasilnya 100 persen akurat (Nugroho, 2014).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini akan menganalisis faktor risiko kerusakan sel beta pankreas melalui deteksi GAD 65 pada kelompok perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.

### **Metode Penelitian**

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *cross sectional* karena mempelajari prevalensi, distribusi, maupun hubungan penyakit dan paparan dengan mengamati status paparan, penyakit atau keluaran lain secara serentak pada individu-individu dari suatu populasi pada saat yang bersamaan (Budiarto, 2004). Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya sebanyak 100 responden. Sampel dalam penelitian ini adalah sebagian perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Perhitungan besar sampel pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus besar responden minimal untuk penelitian *cross sectional* oleh Lemeshow (1997). Berdasarkan hasil perhitungan besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebesar 40 responden.

Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *simple random sampling*, teknik pengambilan sampel yang dilakukan secara acak sehingga setiap responden dalam populasi memiliki kesempatan yang sama besar untuk dipilih sebagai sampel penelitian. Pelaksanaan pengambilan responden dilakukan dengan pengundian nomer anggota sebagai nomor undian (Budiharto, 2008).

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah usia, aktivitas fisik, kadar kolesterol, indeks massa tubuh, dan lingkaran pinggang. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah antibodi GAD 65. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*,

*Easytouch* GCU ET-22435GCU *electrode based biosensor* dan *Easy Touch Cholesterol Glucose Test Strip*, *Body Weight Scale* merk Liaca, *Stature Meter* merk GEA, Midliner, *Kit Immunochromatography Rapid Test Autoimmune GAD 65*, Lembar rekapitulasi profil responden

Penelitian ini dilaksanakan di STIKES Hang Tuah Surabaya pada bulan Juli 2015. Pengumpulan data dilakukan setelah memperoleh ijin dari pimpinan STIKES Hang Tuah Surabaya. Responden ditentukan dari hasil *simple random sampling*. Responden yang sudah terpilih akan diberikan penjelasan tujuan dan manfaat dari penelitian ini, serta diberikan lembar persetujuan menjadi responden. Kemudian, responden disarankan untuk berpuasa minimal 10 jam sebelum waktu pengambilan data umur, aktivitas fisik, kadar kolesterol, indeks massa tubuh, dan lingkaran pinggang, serta serum dari darah vena untuk deteksi GAD 65 yaitu pukul 08.00 WIB.

Pengambilan data umur, aktivitas fisik, pengukuran kadar kolesterol, indeks massa tubuh, dan lingkaran pinggang, serta serum dari darah vena untuk deteksi GAD 65 dilakukan di Laboratorium Skill Biomedik STIKES Hang Tuah Surabaya oleh tim yang telah dibentuk oleh peneliti sebanyak 10 orang termasuk peneliti. Sedangkan analisis serum dari darah vena mediana cubiti dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dilakukan oleh tim yang terdiri dari 3 orang termasuk peneliti.

Deteksi GAD 65 dideteksi dengan menggunakan reagen antibodi GAD 65 yang diproduksi oleh Laboratorium Biokimia Fakultas MIPA Universitas Brawijaya bekerja sama dengan Laboratorium Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang dapat mengenali antibodi GAD 65 yang sebelumnya telah dideteksi oleh kit komersial (Soeatmadji, *et al.*, 2005).

## Hasil Penelitian

### Karakteristik Data Umum

#### 1. Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin

Distribusi responden penelitian berdasarkan jenis kelamin adalah sebanyak 40 wanita (100 %). Hal ini dikarenakan penelitian ini lebih fokus pada faktor risiko kerusakan sel beta pankreas pada wanita.

#### 2. Karakteristik responden berdasarkan pendidikan terakhir

Distribusi responden penelitian berdasarkan pendidikan terakhir, sebanyak 25 wanita (62 %) dengan pendidikan terakhir SMA, 1 wanita (3 %) dengan pendidikan terakhir D III, 4 wanita (10%) dengan pendidikan terakhir S1, dan 10

wanita (25 %) dengan pendidikan terakhir S2.

#### 3. Karakteristik responden berdasarkan pekerjaan

Distribusi responden penelitian berdasarkan pekerjaan, sebanyak 15 wanita (37 %) dengan pekerjaan dosen, 2 wanita (5 %) dengan pekerjaan staf, dan 23 wanita (58 %) dengan pekerjaan mahasiswa.

#### 4. Karakteristik responden berdasarkan status pernikahan

Distribusi responden penelitian berdasarkan status pernikahan, sebanyak 13 wanita (32 %) dengan status pernikahan nikah dan 27 wanita (68 %) dengan status pernikahan belum nikah.

### Data Khusus

#### 1. Usia

Tabel 1. Usia sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya pada bulan Agustus 2015.

		Usia			Total
		< 23 th	24 – 30 th	> 31 th	
GAD 65	Positif	15 (37,5 %)	6 (15 %)	4 (10 %)	25 (62,5 %)
	Negatif	8 (20 %)	2 (5 %)	5 (12,5 %)	15 (37,5 %)
Total		23 (57,5 %)	8 (20 %)	9 (22,5 %)	40 (100 %)

$p = 0,395$  (*Pearson Chi-Square*)

Berdasarkan table 1 menunjukkan bahwa hasil uji statistik *Pearson Chi-Square* menunjukkan bahwa  $p = 0,395$  dimana  $p > 0,05$  yang artinya usia bukan sebagai faktor risiko dari GAD 65 positif pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.

#### 2. Aktivitas fisik

Tabel 2. Aktivitas Fisik sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya pada bulan Agustus 2015.

		Aktivitas Fisik		Total
		Sedang	Tinggi	
GAD 65	Positif	18 (45 %)	7 (17,5 %)	25 (62,5 %)
	Negatif	12 (30 %)	3 (7,5 %)	15 (37,5 %)
Total		30 (75 %)	10 (25 %)	40 (100 %)

$p = 0,572$  (*Pearson Chi-Square*)

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan bahwa hasil uji statistik *Pearson Chi-Square* menunjukkan bahwa  $p = 0,572$  dimana  $p > 0,05$  yang artinya aktivitas fisik bukan sebagai faktor risiko dari GAD 65 positif pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.

### 3. Kadar kolesterol

Tabel 3. Kadar Kolesterol sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya pada bulan Agustus 2015.

		Kadar Kolesterol		Total
		<199	> 200	
GAD 65	Positif	4 (10 %)	21 (52,5 %)	25 (62,5 %)
	Negatif	7 (17,5 %)	8 (20 %)	15 (37,5 %)
Total		30 (27,5 %)	10 (72,5 %)	40 (100 %)

$p = 0,035$  (*Pearson Chi-Square*)

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan bahwa hasil uji statistik *Pearson Chi-Square* menunjukkan bahwa  $p = 0,035$  dimana  $p < 0,05$  yang artinya kadar kolesterol sebagai faktor risiko dari GAD 65 positif pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.

### 4. Indeks massa tubuh

Tabel 4. Indeks Massa Tubuh sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya pada bulan Agustus 2015.

		Indeks Massa Tubuh				Total
		< 18,5	18,5 – 25	25,1 - 30	> 30	
GAD 65	Positif	2 (5 %)	15 (37,5 %)	6 (15 %)	2 (5 %)	25 (62,5 %)
	Negatif	0 (0 %)	12 (30 %)	3 (7,5 %)	0 (0 %)	15 (37,5 %)
Total		2 (5 %)	27 (67,5 %)	9 (22,5 %)	2 (5 %)	40 (100 %)

$p = 0,388$  (*Pearson Chi-Square*)

Berdasarkan tabel 4 menunjukkan bahwa hasil uji statistik *Pearson Chi-Square* menunjukkan bahwa  $p = 0,388$  dimana  $p > 0,05$  yang artinya indeks massa tubuh bukan sebagai faktor risiko dari GAD 65 positif pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.

### 5. Lingkar pinggang

Tabel 5. Lingkar Pinggang sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya pada bulan Agustus 2015.

		Lingkar Pinggang		Total
		< 79	> 80	
GAD 65	Positif	17 (42,5 %)	8 (20 %)	25 (62,5 %)
	Negatif	12 (30 %)	3 (7,5 %)	15 (37,5 %)
Total		29 (72,5 %)	11 (27,5 %)	40 (100 %)

$p = 0,411$  (*Pearson Chi-Square*)

Berdasarkan tabel 5 menunjukkan bahwa hasil uji statistik *Pearson Chi-Square* menunjukkan bahwa  $p = 0,411$  dimana  $p > 0,05$  yang artinya lingkar pinggang bukan sebagai faktor risiko dari GAD 65 positif pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.

### Pembahasan

#### 1. Usia Bukan sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa usia dapat menjadi bukan

merupakan faktor risiko kerusakan sel beta pankreas. Responden penelitian ini secara acak cenderung terdistribusi pada usia muda, dimana risiko kerusakan sel beta pankreas belum terjadi dan kadar *growth hormone* dalam tubuh masih cukup untuk menjalankan fungsinya.

Usia adalah salah satu faktor yang yang paling umum yang mempengaruhi individu untuk diabetes melitus. Faktor risiko meningkat secara signifikan setelah usia 45 tahun dan menurun secara dramatis setelah usia 65 tahun (Kemenkes, 2013). Hal ini terjadi karena orang-orang pada usia ini kurang aktif, berat badan akan bertambah dan massa otot akan berkurang sehingga menyebabkan disfungsi pankreas (Wijayakusuma, 2004).

Usia yang menua berakibat pada penurunan sekresi *growth hormone* menyebabkan menurunnya proses lipolisis (Gardner, dkk., 2007). Selama bertahun-tahun diyakini bahwa *growth hormone* disekresikan terutama selama masa pertumbuhan tetapi menghilang dari darah pada usia remaja. Setelah usia remaja, sekresi *growth hormone* hanya menurun sedikit sejalan dengan usia, akhirnya pada saat usia sangat tua sekresinya turun kira-kira 25 persen dari kadarnya pada usia remaja (Guyton, dkk., 2013).

*Growth hormone* mempunyai efek yang spesifik dalam menyebabkan pelepasan lemak dari jaringan lemak, sehingga meningkatkan konsentrasi asam lemak dalam cairan tubuh. Selain itu, di dalam jaringan di seluruh tubuh, *growth hormone* meningkatkan perubahan asam lemak menjadi asetil koenzim A (asetil-KoA) dan kemudian digunakan untuk energi (Guyton, dkk., 2013). Menurunnya sintesis *growth hormone* pada usia yang menua akan berdampak pada terakumulasinya lemak di jaringan.

## **2. Aktivitas Fisik Bukan sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.**

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa aktivitas fisik bukan merupakan faktor risiko kerusakan sel beta pankreas. Responden penelitian ini secara acak cenderung terdistribusi pada aktivitas fisik sedang, karena bagi civitas akademika sebuah institusi pendidikan kecil kemungkinan memiliki aktivitas fisik yang

rendah. Namun, bukan berarti responden yang bersangkutan terbebas dari kerusakan sel beta pankreas beberapa tahun ke depan, masih banyak kemungkinan responden akan terpajan berbagai faktor risiko dari kerusakan sel beta pankreas lainnya.

Kurang aktivitas merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya penyakit degeneratif seperti diabetes melitus. Kurang aktivitas dapat memicu timbulnya obesitas pada seseorang dan penurunan sensitivitas insulin dalam tubuh, sehingga dapat menimbulkan penyakit diabetes melitus. Kurang aktivitas fisik banyak terjadi pada perempuan daripada laki-laki dan individu senior daripada dewasa muda (D'adamo, 2007).

Kurangnya aktivitas fisik membuat tubuh menurunkan kompensasi dalam metabolisme energi (Laurien, dkk., 2008), dengan demikian sumber energi yang tidak terpakai disimpan dalam tubuh menjadi glikogen, namun tubuh hanya mampu menyimpan sedikit glikogen di hati dan otot sehingga sumber energi lainnya akan disimpan dalam bentuk lipid yang apabila berlebihan akan terakumulasi di jaringan sehingga dapat memicu pembentukan ROS (Guyton, dkk., 2013).

## **3. Kadar Kolesterol sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.**

Pada penelitian ini terbukti bahwa kadar kolesterol dapat menjadi faktor risiko kerusakan sel beta pankreas dikarenakan responden yang diambil acak cenderung terdistribusi pada kadar kolesterol tinggi. Diet lemak yang sangat jenuh meningkatkan konsentrasi kolesterol darah 15 sampai 25 persen khususnya saat bersamaan dengan penambahan berat badan berlebih dan obesitas. Keadaan ini akibat peningkatan penimbunan lemak dalam hati, yang kemudian menyebabkan peningkatan jumlah asetil-KoA di dalam sel hati untuk menghasilkan kolesterol (Guyton, dkk., 2013). Kadar kolesterol tinggi dapat menyumbat aliran pembuluh

darah ke jaringan dan organ semakin tinggi sehingga risiko untuk terjadi kerusakan sel beta pankreas semakin tinggi (PERKENI, 2011).

#### **4. Indeks Massa Tubuh Bukan sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.**

Pada penelitian ini membuktikan bahwa indeks massa tubuh bukan merupakan faktor risiko kerusakan sel beta pankreas dikarenakan responden yang diambil acak cenderung terdistribusi pada indeks massa tubuh normal, karena sebagian besar responden masih berusia muda. Namun, bukan berarti responden yang bersangkutan terbebas dari kerusakan sel beta pankreas beberapa tahun ke depan, masih banyak kemungkinan responden akan terpajan berbagai faktor risiko dari kerusakan sel beta pankreas lainnya. Besarnya indeks massa tubuh menggambarkan akumulasi lemak di jaringan yang menyebabkan penurunan sensitivitas dan sekresi insulin.

Orang yang gemuk dengan berat badan melebihi 90 kg mempunyai kecenderungan yang lebih besar untuk terserang diabetes melitus dibandingkan dengan orang yang tidak gemuk. Salah satu cara untuk mengetahui berat badan berlebih atau obesitas adalah dengan menghitung Indeks Massa Tubuh (IMT). Obesitas adalah tanda utama yang menunjukkan seseorang dalam keadaan prediabetes. Obesitas selalu disertai dengan resistensi insulin yang mengarah pada diabetes. Obesitas merusak pengaturan energi metabolisme dengan dua cara, yaitu obesitas menimbulkan resistensi leptin dan meningkatkan resistensi insulin. Leptin adalah hormon yang berhubungan dengan gen obesitas. Leptin berperan dalam hipotalamus untuk mengatur tingkat lemak tubuh, kemampuan untuk membakar lemak menjadi energi, dan rasa kenyang. Orang yang mengalami kelebihan berat badan, kadar leptin dalam tubuh akan meningkat.

Kadar leptin dalam plasma meningkat dengan meningkatnya berat badan. Leptin bekerja pada sistem saraf perifer dan pusat. Peran leptin terhadap terjadinya resistensi yaitu leptin menghambat fosforilasi insulin receptor substrate-1 (IRS) yang akibatnya dapat menghambat ambilan glukosa. Leptin juga berhubungan dengan hormon stres kortisol. Aturan yang umum apabila seseorang memiliki kelebihan berat badan maka akan meningkatkan kadar kortisol secara kronis. Jaringan lemak memacu proses produksi hormon kortisol dan kadar kortisol yang tinggi akan menyebabkan peningkatan berat badan. Kortisol berbeda dibandingkan dengan hormon steroid lain seperti hormon seks dalam hal penggolongannya, hormon kortisol digolongkan sebagai glukokortikoid. Hal ini menunjukkan bahwa fungsi utamanya berkaitan dengan peningkatan kadar gula darah dengan mengorbankan jaringan otot. Pada keadaan kronis akan menuju ke keadaan resistensi insulin dan perubahan susunan tubuh dari otot menjadi lemak (D'Adamo, 2007).

#### **5. Lingkar Pinggang Bukan sebagai Faktor Risiko untuk Ekspresi GAD 65 Positif pada Perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.**

Pada penelitian ini membuktikan bahwa lingkar pinggang bukan merupakan faktor risiko kerusakan sel beta pankreas dikarenakan responden yang diambil acak cenderung terdistribusi pada lingkar pinggang normal, karena sebagian besar responden masih berusia muda. Namun, bukan berarti responden yang bersangkutan terbebas dari kerusakan sel beta pankreas beberapa tahun ke depan, masih banyak kemungkinan responden akan terpajan berbagai faktor risiko dari kerusakan sel beta pankreas lainnya.

Lingkar pinggang adalah indikator untuk menentukan obesitas abdominal yang diperoleh melalui hasil pengukuran panjang lingkar yang diukur di antara crista iliaca dan costa VII pada lingkar terkecil, diukur dengan pita meteran non



elastis (ketelitian 1 mm). Bertambahnya ukuran lingkaran pinggang berhubungan dengan peningkatan risiko terhadap penyakit diabetes melitus karena lingkaran pinggang dapat menggambarkan akumulasi lemak intraabdominal atau lemak visceral (Wang, dkk., 2004). Besarnya lingkaran pinggang menggambarkan akumulasi lemak di jaringan yang menyebabkan penurunan sensitivitas dan sekresi insulin (Soegondo, 2007).

### Simpulan

1. Usia bukan sebagai faktor risiko kerusakan sel beta pankreas melalui deteksi antibodi GAD 65 pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.
2. Aktivitas fisik bukan sebagai faktor risiko kerusakan sel beta pankreas melalui deteksi antibodi GAD 65 pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.
3. Kadar kolesterol sebagai faktor risiko kerusakan sel beta pankreas melalui deteksi antibodi GAD 65 pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.
4. Indeks massa tubuh bukan sebagai faktor risiko kerusakan sel beta pankreas melalui deteksi antibodi GAD 65 pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.
5. Lingkaran pinggang bukan sebagai faktor risiko kerusakan sel beta pankreas melalui deteksi antibodi GAD 65 pada perempuan di STIKES Hang Tuah Surabaya.
6. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pada perempuan dengan usia 19-37 tahun faktor risiko yang dapat digunakan sebagai prediksi kerusakan sel beta pankreas melalui deteksi antibodi GAD 65 adalah kadar kolesterol yang tinggi.

### Saran

1. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mencari faktor risiko kerusakan sel beta pankreas lain yang berpengaruh pada usia muda pada tiap jenis kelamin seperti pola makan, riwayat pengobatan, riwayat penyakit pankreas kecuali diabetes melitus, dan lain sebagainya.
2. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mencari faktor risiko kerusakan sel beta pankreas lain yang berpengaruh pada usia tua pada tiap jenis kelamin seperti aktivitas fisik, kadar kolesterol, indeks massa tubuh, lingkaran pinggang, pola makan, riwayat pengobatan, riwayat penyakit degeneratif, dan lain sebagainya.

### Daftar Pustaka

- American Diabetes Association. 2006. *Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus*. Diabetes Care 29, suppl 1:S43-8.
- Aronoff, S. L., Berkowitz, K., Shreiner. B. 2004. *Glucose Metabolism and Regulation : Beyond Insulin and Glucagon*. Diabetes Spectrum July 2004 vol. 17 no. 3 183-190
- Astuti, Meira Dewi Kusuma. 2010. *Pengaruh Ekstrak Bawang Putih (Allium Sativum) Terhadap Ekspresi Insulin Dan Derajat Insulinitis Pankreas Tikus Sprague Dawley Yang Diinduksi Streptozotocin*. Tesis tidak dipublikasikan. Semarang : Universitas Diponegoro.
- Baekkeskov S., Grodsky G., Tobin A., Hanahan D., Chang P., Ma, Yan Hui., Menard-Rose, V., Kanaani, J., Shi, Y. 2000. *Increased Expression of GAD 65 and GADA in Pancreatic Beta Cells Impairs First Phase Insulin Secretion*. Am J Physiol Endocrinol 2000 Sep;2793:E684-94.
- Baekkeskov, S., Aanstoot, H.J., Christgau, S., Reetz, A., Solimena, M., Cascalho, M., Folli, F., Richter-

- Olesen, H. & De Camilli, P. 2000. *Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase*. *Nature*, (September 1990), Vol.347, No.6289, pp. 151, ISSN 0028-0836
- Budiarto, Eko. 2003. *Metodologi Penelitian Kedokteran : Sebuah Pengantar*. Jakarta : EGC.
- Budiharto. 2008. *Metodologi Penelitian Kesehatan dengan Contoh Bidang Ilmu Kesehatan Gigi*. Jakarta : EGC.
- Buffart, 2008. *Physical Activity and Fitness in Adolescents and Young Adults with Myelomeningocele*. Rotterdam, The Netherlands : Optima Grafische Communicatie.
- D'Adamo, Peter J. 2007. *Diet Sehat Diabetes Sesuai Golongan Darah*. Yogyakarta : Pustaka Delapratasa.
- Droge, W. 2002. *Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function*. *Physiol Rev.* 82. Lei W., Gong M., Nishida, H., Shirakawa, C., Sato, S. dan Konishi, T. 2007. *Psychological Stress-Induced Oxidative Stress as a Model of Sub-Healthy Condition and the Effect of TCM*. *Evid Based Complement Alternat Med.* 4(2).
- Erejuwa. 2012. *Oxidative Stress in Diabetes Mellitus : Is There a Role for Hypoglycemic Drugs and/or Antioxidants?, Oxidative Stress and Diseases*, Dr. Volodymyr Lushchak Ed., ISBN: 978-953-51-0552-7, InTech.
- Evans, L.M., Davies, J.S., Anderson, R.A., Ellis, G.R., Jackson, S.K., Lewis, M.J., Frenneaux, M.P., Rees, A., dan Scanlon, M.F. 2000. *The effect of GH replacement therapy on endothelial function and oxidative stress in adult growth hormone deficiency*. *Eur. J. Endocrinol.* 142.
- Gardner, D., Shoback, D. 2007. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8<sup>th</sup> ed. San Fransisco: The McGraw Hill Company.
- Guyton, dkk. 2013. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. Singapore : Elsevier Ltd.
- Johansen JS, Harris AK, Rychly D, Erguk A. 2005. *Oxidative Stress and the Use of Antioxidants In Diabetes : Linking Basic Science to Clinical Practice*. *Cardiovasc Diabetology*;4(5):1-11.
- Kalaivanam KN, Dharmalingram M, Marcus SR. 2006. *Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes Mellitus*. *Int J Diab Dev Ctres* ; 26:30-2.
- Kemenkes. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kumar, V., Cotran, R. S., Robbins. S. L. 2007. *Buku Ajar Patologi*. Volume 2. Edisi 7. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Mahboob M, Rahman MF, Grover P. 2005. *Serum Lipid Peroxidation And Antioxidant Enzyme Levels In Male And Female Diabetic Patients*. *Singapore Med J* 2005;46(7):322-4.
- Marks, Dawn B. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar : Sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta : EGC.
- Moussa SA. 2008. *Oxidative Stress in Diabetes Mellitus*. *Romanian J Biophys*;18(3) : P225-36.
- Niskanen, L. K., Tuomi, T., Karjalainen, J., Groop, L. C., Uusitupa, M. I. 1995. *GAD Antibodies in NIDDM. Ten-Year Follow-Up From The Diagnosis*. [Diabetes Care](http://diabetescare.org). 1995 Dec;18(12):1557-65
- Nugroho. 2014. *KIT GAD65 UB Raih Penghargaan Menristek*. <http://mediacenter.malangkota.go.id/2014/08/kit-gad65-ub-raih-penghargaan-menristek/> diakses 25 Desember 2014 pukul 23:45.
- Pasaoglu, H., Sancak, B., Bukan, N. 2004. *Lipid Peroxidation and Resistance*

- to Oxidation in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus.* Tohoku J EXpMed;203:211-8.
- PERKENI. 2011. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia.* Jakarta.
- Pietro Paolo, M., Towns, R. 2011. *GAD65 Autoantibodies and its Role as Biomarker of Type 1 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults LADA.* Drugs Future. 2011 Nov; 3611: 847.
- Radha K Dhiman, Mohd T Noor, Anupam Lal, Rakesh Kochhar, Manphool Singhal, Gurbakshish S Sidhu, Radhika Srinivasan, Amit Rawat, Usha Dutta, Yogesh K Chawla, Kartar Singh. 2010. *Autoimmune Pancreatitis : A Report from India.* JOP. J Pancreas (Online) 2010 May 5; 11(3):213-219.
- Rajan, E., Clain, J. E., Levy, M. J., Norton, I. D., Wang, K. K., Wiersema, M. J., Vazquez-Sequeiros, E., Nelson, B. J., Jondal, M. L., Kendal, R. K., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R. 2005. *Age-Related Changes In The Pancreas Identified by EUS: A Prospective Evaluation.* Elsevier's [March 2005](#) Volume 61, Issue 3.
- Rajan. 2002. *Regulation of Insulin Secretion.* Medscape Diabetes & Endocrinology
- Ross dan Wilson. 2014. *Anatomy and Physiology in Health and Illness 11<sup>th</sup> Ed.* Singapore : Elsevier Ltd.
- Rui-Li Y., Yong-Hui S., Gang H., Wu L., dan Guo-Wei L. 2008. *Increasing Oxidative Stress with Progressive Hyperlipidemia in Human: Relation between Malondialdehyde and Atherogenic Index.* J. Clin. Biochem. Nutr. 43.
- Soeatmadji. D. W., Aulanni'am, Fatah, F., Sumitro. S.B. 2005. *Detection of GAD65 Autoantibodies of type-1 Diabetes Using Anti-GAD65-abs Reagent Produced From Bovine Brain Tissue.* Med J Indonesia Vol 14, No 4, October – December 2005.
- Soegondo. 2007. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus Terkini, dalam Soegondo S dkk eds, Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu.* Jakarta : FK UI.
- Starkov, A.S. dan Wallace, K.B. 2006. *Ying and Yang of Mitochondrial ROS.* In : Singh, K.K., editor. *Oxidative Stress, Disease and Cancer.* Singapura : Mainland Press.
- Tilak, J.C. dan Devasagayam, D.P.A. 2006. *Oxidative Damage to Mitochondria.* In : Singh, K.K., editor. *Oxidative Stress, Disease and Cancer.* Singapura : Mainland Press.
- Tortora, Gerard J., Derrickson, Bryan H. 2009. *Principles of Anatomy and Physiology 12<sup>th</sup> Ed.* Asia: Wiley
- Uibo, R., Lernmark, A. 2008. *GAD65 Autoimmunity-Clinical Studies.* [Adv Immunol.](#) 2008;100:39-78. doi: 10.1016/S0065-2776(08)00803-1.
- Uibo. 2008. *GAD65 autoimmunity-clinical studies.* Adv Immunol ; 100:39-78. doi: 10.1016/S0065-2776(08)00803-1.
- Walther, R., Kloting, I., Walchus, U., Schlosser, M. 2008. *Determination of Glutamic Acid Decarboxylase (GAD 65) in Pancreatic Islet and Its In Vitro and In Vivo Degradation Kinetics in Serum Using a Highly Sensitive Enzyme Immunoassay.* Disease Markers 24 (2008) 191–198. IOS Press.
- Waspadji, S. 2004. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam : Gambaran Klinis Diabetes Mellitus,* Jilid 1, Edisi ke-3. Jakarta : Balai Penerbit FKUI.
- WHO. 2013. *World Health Statistic 2013.* Geneva : World Health Organization.
- Wijayakusuma. 2004. *Bebas Diabetes Mellitus Ala Hembing.* Cetakan I. Jakarta : Puspa Swara.

- Wild S, Roglic C, Green A, Sicree R, King H. 2004. *Global Prevalence of Diabetes : Estimates for the year 2000 and projection for 2030*. *Diabetes Care* : 27(5):1047-53.
- Wiltgen. 2012. *Diabetes and Classification of Diabetes Mellitus*. [Diabetes Care](#). 2012 Jan;35 Suppl 1:S64-71. doi: 10.2337/dc12-s064.
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius.
- World Health Organization. 2006. *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia*. Geneva : Switzerland