



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
  - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
  - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

**PERBEDAAN KADAR ZINK (Zn) DALAM DARAH  
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN  
NON DIABETES MELITUS**

**TESIS**



**RINI ASTIKA  
0821212011**

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS ANDALAS  
2010**

**PERBEDAAN KADAR ZINK (Zn) DALAM DARAH PADA PENDERITA  
DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN NON DIABETES MELITUS**

**RINI ASTIKA  
BP : 08 21212011**

**TESIS**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar Magister Biomedik  
pada Program Studi Ilmu Biomedik Pascasarjana  
Universitas Andalas**

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS ANDALAS**

**2010**

## LEMBARAN PERSETUJUAN

Judul Proposal : Perbedaan Kadar Zink (Zn) Dalam Darah Pada Penderita  
Diabetes Melitus Tipe 2 Dan Non Diabetes Melitus  
Nama : RINI ASTIKA  
No. BP : 0821212011  
Program Studi : Ilmu Biomedik

Tesis ini telah diuji dan dipertahankan di depan sidang Panitia Ujian Tesis  
Magister Biomedik pada Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik Universitas  
Andalas pada tanggal 8 September 2010

Menyetujui  
Komisi Pembimbing

Ketua

Prof. Dr. Fadil Oenzil, PhD, SpGK  
NIP. 19480612 197602 1001

Anggota

Dra. Eti Yerizel MS  
NIP. 19590101 198702 2001

Ketua Program Studi

Prof. Dr. Fadil Oenzil, PhD, SpGK  
NIP. 19480612 197602 1001

Direktur Pasca Sarjana

Prof. Dr. Ir. Novirman Jamarun, MSc  
NIP. 19480612 197602 1001

# PERBEDAAN KADAR ZINK (Zn) DALAM DARAH PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN NON DIABETES MELITUS

Oleh :

Rini Astika

(Dibawah Bimbingan : Fadil Oenzil dan Eti Yerizel)

## RINGKASAN

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu kumpulan gejala klinis (sindroma klinis) yang timbul oleh karena adanya peningkatan kadar gula (glukosa) darah kronis akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Suyono, 1999, *cit.* Hardiman, 2002).

Prevalensi DM untuk semua kelompok usia di seluruh dunia diperkirakan 2,8% pada tahun 2000 dan naik menjadi 4,4% pada tahun 2030. DM adalah suatu penyakit yang multifaktorial yang mempunyai dampak yang penting, tidak hanya pada sistem perawatan kesehatan, tapi juga pada kualitas dan harapan hidup pasien.

Berbagai mekanisme dianggap terlibat dalam kerusakan sel beta, dan stress oksidatif dianggap sebagai penyokong yang utama dalam hal ini. Berbagai radikal bebas, termasuk jenis oksigen reaktif (ROS) dan radikal bebas hidroksil, yang dipicu oleh hyperglycaemia, dapat menyebabkan stress oksidatif yang mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas (Chaussmer, 1998; Islam dan Loots, 2007).

Zink (Zn) termasuk dalam kelompok *trace element*, yang mempunyai kegunaan penting sebagai anti oksidan; melindungi sel dari pengaruh kerusakan oksigen yang dihasilkan selama aktivasi imun. Selain itu zink juga mengatur ekspresi dalam limfosit metalotionin dan protein.

Sejumlah studi memperlihatkan bahwa Zn efektif dalam memperbaiki DMT2 sehubungan dengan komplikasi yang ditimbulkannya (hyperglycaemia,

resisten insulin, obesitas, hiperlipidemia dan tekanan darah tinggi) pada binatang percobaan. Adanya peran zink pada pencegahan DM dikaitkan dengan prevalensi yang tinggi pada defisiensi zink di Afrika (Islam dan Loots,2007).

Tujuan penelitian ini adalah : (a) Mengetahui rerata kadar HbA1c pada penderita DMT2 dan Non DM, (b) Mengetahui rerata kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM, (c) Mengetahui perbedaan kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM, dan (d) Mengetahui korelasi antara HbA1c dengan kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2.

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study comparative* terhadap pasien Diabetes Mellitus tipe 2, dari seluruh penderita DMT2 yang menjalani rawat jalan maupun dirawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Jamil Padang sejak Maret 2010 sampai dengan Juli 2010. Jumlah sampel yang diambil adalah 70 orang yang terdiri dari 35 orang penderita DM tipe 2, dan sebagai kontrol adalah 35 orang yang tidak menderita DM (non DM).

Hasil penelitian ini adalah : (a) Rerata kadar HbA1c pada penderita DMT2 adalah 11.19 % dengan standar deviasi 1.91, sedangkan pada kelompok Non DM rerata HbA1c adalah 6.04 % dengan standar deviasi 0.57, (b) Rerata kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 adalah  $1,54 \pm 0,31 \mu\text{g/L}$ , sedangkan pada kelompok Non DM  $1,53 \pm 0,28$ . Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ). Jika dibandingkan dengan nilai normal kadar Zn dalam darah ( $0.8 - 1.0 \text{ mg/L}$ ), kadar Zn dalam darah pada kedua kelompok relatif normal tinggi (Dutra et al, 2006). (c) Hasil analisis perbedaan kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM dengan menggunakan t-test, menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) dengan derajat kepercayaan 95%.

Pada penelitian yang telah dilakukan ini dapat diambil kesimpulan bahwa kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM relatif normal tinggi. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM.

Berdasarkan penelitian ini dapat disarankan kepada penderita DMT2 untuk selalu memantau kadar HbA1c dan kadar Zn dalam darah, dengan demikian diketahui apakah penyakit DM-nya terkontrol atau tidak, dan apakah diperlukan suplementasi Zn pada penderita DMT2 tersebut.



## **ABSTRACT**

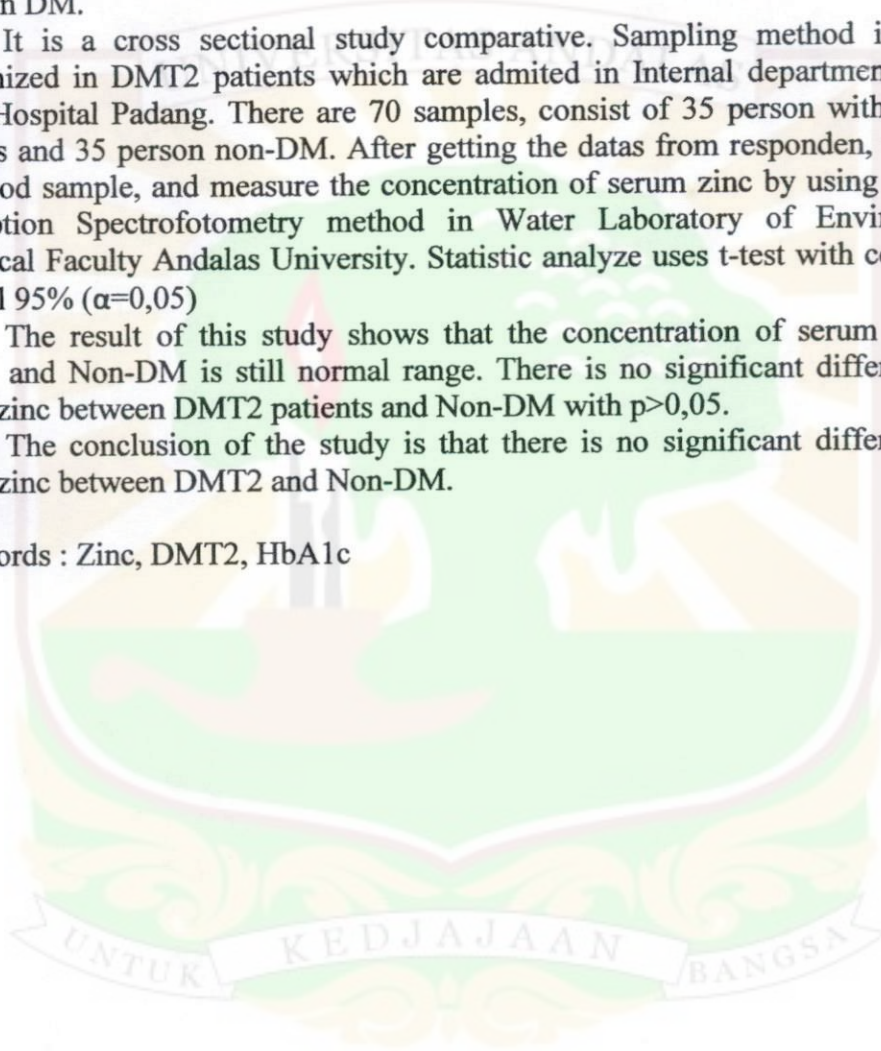
Diabetes Melitus is a multifactorial disease. Variety kinds of free radical caused by hyperglycemia make the pancreatic cell damaged. It release stress oxidative. Zinc plays a role in regulating insulin function. It is an antioxydant to prevent DM and its complications. Clinical and epidemiologies studies show that Zn deficiency blood correlate to DM incidences. The aim of this study is to know the difference of serum zinc between Diabetes melitus type 2 (DMT2) patients and Non DM.

It is a cross sectional study comparative. Sampling method is block randomized in DMT2 patients which are admitted in Internal department of M. Jamil Hospital Padang. There are 70 samples, consist of 35 person with DMT2 patients and 35 person non-DM. After getting the datas from responden, we take the blood sample, and measure the concentration of serum zinc by using Atomic Absorption Spectrofotometry method in Water Laboratory of Environment Technical Faculty Andalas University. Statistic analyze uses t-test with confident interval 95% ( $\alpha=0,05$ )

The result of this study shows that the concentration of serum zinc in DMT2 and Non-DM is still normal range. There is no significant difference in serum zinc between DMT2 patients and Non-DM with  $p>0,05$ .

The conclusion of the study is that there is no significant difference in serum zinc between DMT2 and Non-DM.

Key words : Zinc, DMT2, HbA1c



## ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit yang multifaktorial yang mempunyai dampak yang penting, tidak hanya pada sistem perawatan kesehatan, tapi juga pada kualitas dan harapan hidup pasien. Berbagai radikal bebas, termasuk jenis oksigen reaktif (ROS) dan radikal bebas hidroksil, yang dipicu oleh hyperglycaemia, dapat menyebabkan stress oksidatif yang mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas. Zn memainkan suatu peran kunci di dalam pengaturan/regulasi produksi hormon insulin oleh pankreas dan pemanfaatan/utilisasi glukosa oleh jaringan otot dan sel lemak. Zink sebagai antioksidan dapat mencegah DM dan komplikasinya. Sejumlah studi memperlihatkan bahwa Zn efektif dalam memperbaiki DMT2 sehubungan dengan komplikasi yang ditimbulkannya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar zink (Zn) dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM.

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study comparative* terhadap pasien Diabetes Mellitus tipe 2, dari seluruh penderita DMT2 yang menjalani rawat jalan maupun dirawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Jamil Padang sejak Maret 2010 sampai dengan Juli 2010. Jumlah sampel yang diambil adalah 70 orang yang terdiri dari 35 orang penderita DM tipe 2, dan sebagai kontrol adalah 35 orang yang tidak menderita DM (non DM). Setelah sampel didapat, maka diambil darah. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar Zn darah. Hal yang sama dilakukan pada kelompok kontrol. Pemeriksaan kadar Zn dilakukan dengan menggunakan *Atomic Absorption Spectrofotometry* (AAS) di Laboratorium Air Fakultas Teknik Jurusan Teknik Lingkungan Universitas Andalas Padang. Data dianalisa dengan menggunakan uji statistik, t-test, dengan derajat kepercayaan 95%.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar Zn dalam darah penderita DMT2 dan Non DM masih berada dalam batas normal. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar Zn dalam penderita DMT2 dan Non DM ( $p > 0,05$ ).

Pada penelitian yang telah dilakukan ini dapat diambil kesimpulan bahwa kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM relatif normal. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM.

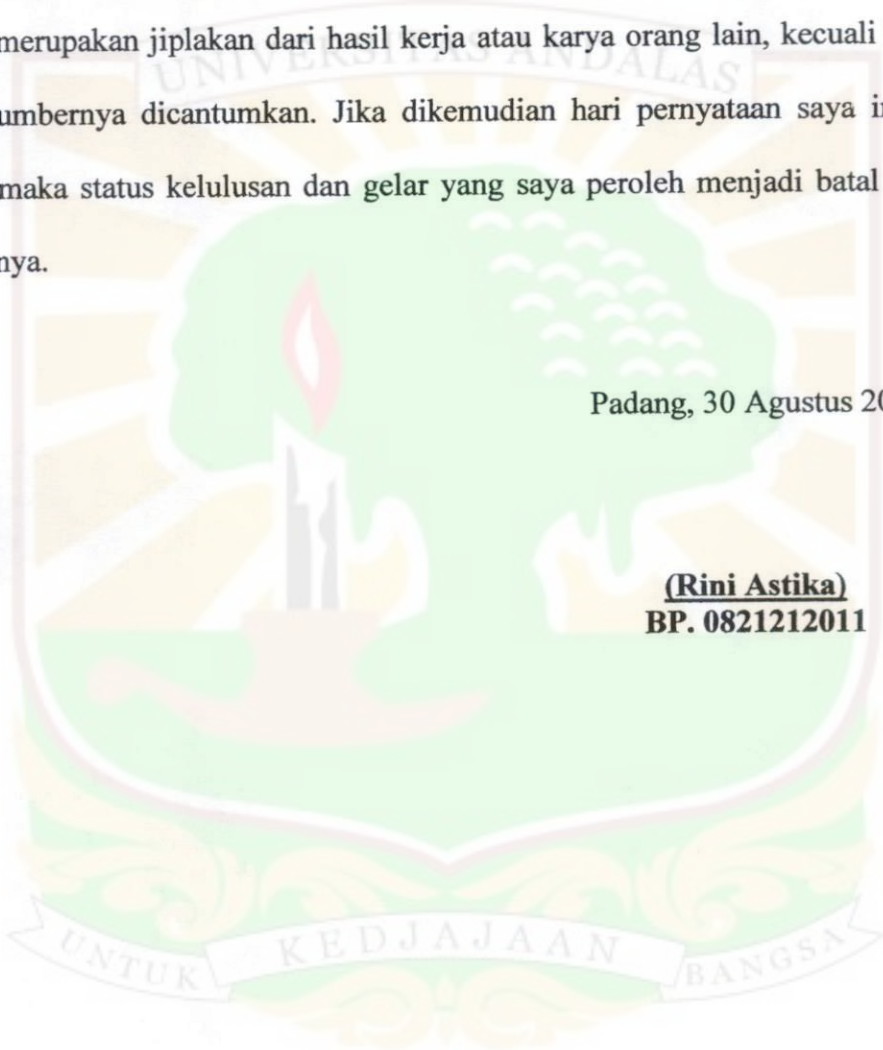
Kata kunci :Zink, DMT2, HbA1c

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Dengan ini menyatakan bahwa Tesis yang ditulis dengan judul : **Perbedaan Kadar Zink (Zn) Dalam Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Dan Non Diabetes Melitus** , adalah hasil kerja atau karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja atau karya orang lain, kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan. Jika dikemudian hari pernyataan saya ini tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, 30 Agustus 2010

(Rini Astika)  
BP. 0821212011



## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Padang pada tanggal 31 maret 1973, anak ketiga dari lima bersaudara dari bapak dr. H. Asri Madjid dan ibu Hj. Yusti Yusuf. Menyelesaikan Sekolah Dasar Negeri No. 60 Padang pada tahun 1986, SMP 1 Padang tahun 1989, SMA 1 Padang tahun 1992, dan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang tahun 1999. Tahun 2000 diangkat sebagai Pegawai Tidak Tetap dan ditugaskan di Puskesmas Rambah Samo I, Kabupaten Rokan Hulu, Provinsi Riau, kemudian pindah ke Puskesmas Kepenuhan. Tahun 2002 diangkat sebagai pegawai negeri sipil dan ditugaskan sebagai Kepala Puskesmas Rambah Samo Barat. Tahun 2007 pindah ke RS M Djamil Padang, dan ditugaskan sebagai dokter jaga triase IGD. Penulis menikah pada tahun 2000 dengan dr. Ricky Cahyadi dan dikaruniai 3 orang anak yaitu Ghiffari Naufal Cahyadi (8 tahun), Syifa Azahra Cahyadi (5 tahun) dan Habiburrahman Zahran Cahyadi (2 tahun). Pada tahun 2008 penulis mendapat kesempatan untuk melanjutkan pendidikan ke Program Pascasarjana Universitas Andalas Program Studi Ilmu Biomedik.



## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat, karunia, taufik dan hidayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan Tesis ini dengan judul Perbedaan Kadar Zink (Zn) dalam Darah pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dan Non Diabetes Melitus.

Dalam menyelesaikan tesis ini, saya banyak menemui kesulitan dan hambatan. Namun berkat rahmat dan ridho-Nya serta bimbingan dan dorongan dan bantuan dari berbagai pihak, akhirnya tesis ini dapat diselesaikan. Dengan hati yang tulus dan penuh rasa syukur saya sampaikan ucapan terima kasih banyak kepada yang terhormat :

- Prof. dr. Fadil Oenzil, Phd, SpGK dan Dra. Eti Yerizal, MS selaku pembimbing yang telah banyak memberikan arahan dan dorongan serta menyetujui tesis ini.
- Direktur Program Pascasarjana Prof. Dr. Ir. H. Novirman Jamarun, MSc, Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Prof. dr. Fadil Oenzil, PhD, SpGK.
- Tim penguji Prof. dr. H. Syafril Syahbuddin, SpPD, KEMD, Prof. dr. Nur Indrawaty Lipoeto, PhD, SpGK, Dr. dr. Hafni Bachtiar, MPH yang telah bersedia menguji dan memberikan masukan untuk penyempurnaan tesis ini.
- Direktur RS M Djamil Padang, Kepala Instalasi Gawat Darurat yang telah memberikan izin dan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Program Pascasarjana di Universitas Andalas.
- Tekhnisi dan analis Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unand dan Laboratorium Air Fakultas Teknik Jurusan Teknik Lingkungan Unand yang telah banyak memberikan bantuan dalam penelitian ini.
- Semua pasien yang telah berpartisipasi dalam terselenggaranya penelitian ini, mohon maaf atas segala kekurangan serta kekhilafan yang pernah terjadi.
- Papa, dr. H. Asri Madjid dan Ibu, Hj Yusti Yusuf, yang telah melahirkan, membesarkan dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang, pengorbanan yang tulus dan ikhlas, serta doa yang khusuk, yang selalu memberi semangat dan nasehat selama penulis menjalani pendidikan.

- Suami tercinta dr. Ricky Cahyadi, atas pengertian yang tulus, pengorbanan yang ikhlas, dan cinta yang mendalam yang selalu merupakan motivasi dan inspirasi yang tak ternilai harganya.
- Anak-anakku tersayang Ghiffari Naufal Cahyadi, Syifa Azzahra Cahyadi, dan Habiburrahman Zahran Cahyadi, yang selalu menjadi motivasi yang kuat dalam menjalani dan menyelesaikan pendidikan ini.
- Semua teman sejawat Dokter Jaga Triase IGD RS Dr. M Jamil Padang, atas kerja sama dan pengertiannya sehingga penulis dapat menjalani dan menyelesaikan pendidikan.
- Semua rekan peminatan Gizi Klinik Program Studi Biomedik angkatan 2008, terima kasih saya ucapkan atas segala kerja sama yang baik serta saling mendukung dalam suka dan duka selama menjalani pendidikan.

Kekurangan dan ketidaksempurnaan mungkin masih banyak ditemukan, oleh karena itu kritik dan saran selalu sangat diharapkan yang mengarah ke kesempurnaan. semoga tesis ini bermanfaat.

Padang, September 2010

dr. Rini Astika

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

## DAFTAR ISI

RINGKASAN .....	i
ABSTRACT .....	iv
ABSTRAK .....	v
RIWAYAT HIDUP .....	ix
KATA PENGANTAR .....	x
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xv
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Diabetes Mellitus.....	5
2.1.1 Definisi .....	5
2.1.2 Etiologi .....	5
2.1.3 Patofisiologi .....	6
2.1.4 Gejala dan Tanda .....	7
2.1.5 Komplikasi.....	7
2.1.6 Prinsip Diagnosis .....	8
2.1.7 Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) .....	8
2.2 Radikal Bebas.....	10
2.2.1 Radikal Bebas dan Oksidan .....	10
2.2.2 Pembentukan Radikal Bebas di Dalam Sel .....	10
2.2.3 Radikal Bebas pada DM .....	11
2.3 Diabetes Mellitus dan Stress Oksidatif.....	12
2.4 Zink .....	13
2.4.1 Peranan Zink dalam Tubuh.....	13
2.4.2 Zink dan Diabetes Mellitus .....	16
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konseptual .....	24
3.2 Hipotesis Penelitian.....	25
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1 Desain Penelitian .....	26
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	26
4.3 Populasi dan Sampel .....	26
4.3.1 Populasi .....	26
4.3.2 Sampel .....	26
4.3.2.1 Besar Sampel .....	26

4.3.2.2 Cara Pengampelan Sampel .....	27
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
4.4.1 Kriteria Inklusi .....	27
4.4.2 Kriteria Eksklusi .....	27
4.5 Variabel Penelitian .....	27
4.5.1 Variabel Independen .....	27
4.5.2 Variabel Dependen .....	27
4.6 Bahan dan Instrumen Penelitian .....	28
4.6.1 Bahan Penelitian .....	28
4.6.2 Instrumen Penelitian .....	28
4.7 Definisi Operasional .....	28
4.8 Persyaratan Etik Penelitian .....	29
4.9 Prosedur Pengumpulan Data .....	29
4.9.1 Kerangka Operasional Penelitian .....	29
4.9.2 Prosedur Penelitian .....	29
4.9.3 Cara Penentuan Kadar Zink dalam Darah.....	30
4.10 Analisis Data .....	30
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN</b>	
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	31
5.2 Perbedaan Kadar Zink Dalam Darah Pada Penderita DMT2 dan Non DM.....	32
5.3 Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink dalam Darah pada Penderita DMT2 dan Non DM.....	32
5.4 Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink dalam Darah Pada Penderita DMT2 .....	34
<b>BAB VI. PEMBAHASAN</b>	
6.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	38
6.2 Perbedaan Kadar Zink dalam darah Pada Penderita DMT2 dan Non DM.....	39
6.3 Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink dalam Darah .....	41
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Kesimpulan .....	42
7.2 Saran.....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Ilustrasi Skematis prtein MT-II mamalia .....	18
Gambar 2.2 Perubahan zink dan MT di jaringan .....	20
Gambar 2.3 Jalur Koordinasi MT dan Zink dalam Pencegahan Diabetes ...	22
Gambar 2.4 Skema Mekanisme peranan MT pada pencegahan Diabetes ...	23
Gambar 5.1 Korelasi HbA1c dengan Zink dalam Darah pada Penderita DMT2 .....	33
Gambar 5.2 Korelasi HbA1c dengan Zink dalam Darah pada Non DM .....	34
Gambar 5.3 Korelasi HbA1c (7-9%) dengan Zink dalam Darah pada Penderita DMT2 .....	35
Gambar 5.4 Korelasi HbA1c (9,1-11%) dengan Zink dalam Darah pada Penderita DMT2 .....	36
Gambar 5.5 Korelasi HbA1c (>11%) dengan Zink dalam Darah pada Penderita DMT2 .....	37



## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Jenis Kelamin ....	31
Tabel 5.2. Rerata Umur Responden .....	31
Tabel 5.3. Rerata Kadar HbA1c .....	32
Tabel 5.4. Rerata Kadar Zink Darah .....	32
Tabel 5.5. Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink Dalam Darah .....	32
Tabel 5.6. Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Kelompok HbA1c .....	34
Tabel 5.7. Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink Darah .....	35



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu kumpulan gejala klinis (sindroma klinis) yang timbul oleh karena adanya peningkatan kadar gula (glukosa) darah kronis akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Suyono, 1999, *cit.* Hardiman, 2002). Diabetes mellitus (DM) saat ini merupakan masalah nasional dan penyakit ini tercantum dalam urutan nomor 4 dari prioritas penelitian nasional untuk penyakit degeneratif (Tjokprawiro, 2003).

Menurut penelitian epidemiologi yang sampai saat ini telah dilaksanakan di Indonesia, kekerapan diabetes berkisar antara 1,5 sampai dengan 2,3 %, kecuali di Manado yang agak tinggi sebesar 6% (Suyono, 2005). Dalam beberapa dekade terakhir ini hasil penelitian baik klinik maupun laboratorik menunjukkan bahwa DM merupakan suatu keadaan yang heterogen baik sebab maupun macamnya (Soegondo, 2005). Prevalensi DM untuk semua kelompok usia di seluruh dunia diperkirakan 2,8% pada tahun 2000 dan naik menjadi 4,4% pada tahun 2030. Jumlah penderita DM diproyeksikan meningkat dari 171 juta pada tahun 2000 menjadi 366 juta pada tahun 2030. Di Indonesia, diperkirakan jumlah penderita DM pada tahun 2000 sebanyak 8,4 juta orang dan akan meningkat sebanyak 21,3 juta penduduk pada tahun 2030. Di Sumatera Barat diperkirakan 1,5% dari jumlah total penduduk menderita DM. Sedikitnya ada 314 kasus DM ditemukan setiap bulannya, dan umumnya didominasi pasien berumur 50 tahun keatas (Melvin, 2005 ; Suyono, 2006).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2003, DM merupakan kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Soegondo, 2005). Pada diabetes, pankreas tidak memproduksi insulin atau memproduksi insulin terlalu sedikit sehingga kadar glukosa darah meningkat (Tjay dan Rahardja, 2002).

DM adalah suatu penyakit yang multifaktorial yang mempunyai dampak yang penting, tidak hanya pada sistem perawatan kesehatan, tapi juga pada kualitas dan harapan hidup pasien. Pada DM terjadi gangguan metabolisme baik secara genetik maupun klinis termasuk heterogen dengan memperlihatkan manifestasi klinis hilangnya

toleransi terhadap karbohidrat. DM ditandai oleh hiperglikemia puasa, ateroeklerosis, mikroangiopati dan neuropati. Jika tidak ditangani secara baik, maka DM akan menimbulkan komplikasi pada berbagai organ tubuh, baik secara mikrovaskuler seperti nefropati, retinopati dan neuropati maupun makrovaskuler seperti penyakit jantung koroner, stroke dan kaki diabetik.

Hiperglikemia merupakan titik sentral yang memegang peran kunci timbulnya kerusakan jaringan tubuh penderita diabetes. Pada stadium pra diabetes terjadi hiperglikemia akut post prandial (HAP), yakni lonjakan-lonjakan kadar glukosa darah yang terjadi berulang-ulang setiap mengkonsumsi makanan, menjadi penyebab kerusakan jaringan tubuh (Gerbitz, et al. 1996, Xiao, 2003).

Secara klinis DM dibedakan menjadi DM tipe 1 (DMT1) dan DM tipe 2 (DMT2). Kasus yang terbanyak adalah DMT2, yang merupakan masalah besar dibidang kesehatan. Hal ini tidak hanya karena prevalensinya yang semakin meningkat, tapi juga karena DMT2 menyebabkan kerusakan hampir pada seluruh jaringan tubuh.

DMT2 dibedakan dari DMT1 dihubungkan dengan resisten insulin dan kerusakan parsial sel beta, sedangkan DMT1 dihubungkan dengan kerusakan yang berat pada sel-sel pankreas sedemikian rupa sehingga terjadi ketergantungan hormon insulin. Berbagai mekanisme dianggap terlibat dalam kerusakan sel beta, dan stress oksidatif dianggap sebagai penyokong yang utama dalam hal ini. Berbagai radikal bebas, termasuk jenis oksigen reaktif (ROS) dan radikal bebas hidroksil, yang dipicu oleh hyperglycaemia, dapat menyebabkan stress oksidatif yang mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas (Chaussmer,1998; Islam dan Loots,2007).

Sehubungan dengan hal tersebut diatas, riset mengenai pengobatan dan pencegahan DM sudah difokuskan pada mekanisme stress oksidatif, seperti halnya pencegahan dengan menggunakan antioksidan. Zink (Zn) dan peranannya dalam produksi antioksidan metalotionin (MT), sudah banyak menarik perhatian di dalam riset diabetes. Seperti yang ditinjau oleh Chausmer, dan Tallman dan Taylor, studi-studi klinis dan epidemiologi menyatakan bahwa Zn yang kurang dalam darah mempunyai hubungan dengan kejadian diabetes. Hubungan ini lebih lanjut diperkuat oleh Faure dan Batista et al. dilaporkan suatu status Zn yang rendah terjadi pada sebagian besar pasien-pasien diabetes (Islam dan Loots,2007).

Zink (Zn) termasuk dalam kelompok *trace element* yaitu elemen-elemen yang terdapat dalam tubuh dengan jumlah yang sangat kecil dan mutlak diperlukan untuk memelihara kesehatan. Sebagai bagian dari banyak metaloenzim, zink sangat dibutuhkan dalam hampir semua aspek metabolisme seluler. Kajian beberapa hasil penelitian pada hewan percobaan menunjukkan bahwa zink bersifat esensial untuk sintesis DNA oleh sel-sel mamalia. Thimidinkinase, RNA polimerase, DNA polimerase, ribonuklease dan *reverse transcriptase* adalah beberapa enzim *zinc-dependent* yang merupakan katalisator penting dalam replikasi dan transkripsi DNA selama dalam pembelahan sel. (Shankar & Prasad, 1998; McLange, 1998).

Zink mempunyai kegunaan penting yaitu sebagai anti oksidan; melindungi sel dari pengaruh kerusakan oksigen yang dihasilkan selama aktivasi imun. Selain itu zink juga mengatur ekspresi dalam limfosit metaloetionin dan protein. Dengan aktifitas anti oksidan kadar zink membran sangat dipengaruhi oleh diit defisiensi zink. Suplementasi zink dapat mencegah peroksidasi lemak dan suplementasi zink mencegah kerusakan paru pada tikus akibat hipoksia dengan cara membatasi kerusakan membran oleh radikal bebas selama inflamasi (Shankar & Prasad, 1998).

Sejumlah studi memperlihatkan bahwa Zn efektif dalam memperbaiki DMT2 sehubungan dengan komplikasi yang ditimbulkannya (hyperglycaemia, resisten insulin, obesitas, hiperlipidemia dan tekanan darah tinggi) pada binatang percobaan. Adanya peran zink pada pencegahan DM dikaitkan dengan prevalensi yang tinggi pada defisiensi zink di Afrika (Islam dan Loots, 2007). Sementara itu Lewis Mehl-Madrone menemukan bahwa pasien-pasien DM tipe 2 yang diberikan Pro-Z (prostate powder dan zink) selama 3 bulan, *Glycosylated haemoglobin* (HbA1c) dan kadar glukosa puasanya menurun secara signifikan.

Berdasarkan teori diatas dan mengingat pentingnya peranan zink sebagai salah satu *trace element* dalam pencegahan DM, peneliti ingin mengetahui perbedaan kadar zink dalam darah pada penderita DMT2 di RS. Dr. M. Djamil Padang dan orang yang Non DM.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan antara kadar zink dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum :**

Untuk mengetahui perbedaan kadar zink dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus :**

- a. Mengetahui rerata kadar HbA1c pada penderita DMT2 dan Non DM.
- b. Mengetahui rerata kadar zink dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM.
- c. Mengetahui perbedaan kadar zink dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM.
- d. Mengetahui korelasi antara HbA1c dengan kadar zink dalam darah.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **Akademik :**

Untuk menambah pengetahuan mengenai peranan trace element yaitu zink dalam pencegahan penyakit DMT2 dan komplikasinya.

#### **Klinis :**

- 1). Hasil penelitian ini memberikan informasi secara empiris tentang peranan zink dalam pencegahan penyakit DMT2 dan komplikasinya.
- 2). Hasil penelitian ini juga bermanfaat sebagai pedoman bagi para klinisi dalam penatalaksanaan penyakit DMT2, mengetahui apakah diperlukan suplementasi zink pada penderita DMT2.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Mellitus

##### 2.1.1 Definisi

Diabetes mellitus adalah gangguan kronis metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Insufisiensi relatif atau absolut dalam respons sekretorik insulin, yang diterjemahkan menjadi gangguan pemakaian karbohidrat (glukosa), merupakan gambaran khas pada diabetes mellitus, demikian juga hiperglikemia yang terjadi (Robbins, 2007). Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok kelainan heterogen yang ditandai dengan kenaikan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia (Brunner & Suddarth, 2002). Menurut *American Diabetes Association* (ADA), diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai adanya hiperglikemia akibat kelainan sekresi atau kerja insulin, maupun keduanya. Sedangkan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni 2006) mendefinisikan diabetes sebagai suatu penyakit menahun dengan sekumpulan gejala pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar gula darah akibat kekurangan insulin (Soegondo, 2002).

Dari beberapa teori di atas, maka dapat disimpulkan bahwa, diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit kronis yang sifatnya heterogen yang ditandai dengan hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein.

##### 2.1.2 Etiologi

Ada beberapa tipe dari Diabetes mellitus. Kedua tipe ini dibedakan berdasarkan penyebabnya, yaitu: (1) Tipe 1, diabetes tergantung insulin (Insulin Dependent Diabetes Mellitus atau IDDM), (2) Tipe 2, diabetes tidak tergantung insulin (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus atau NIDDM), (3) Diabetes mellitus yang berhubungan dengan keadaan atau sindrom lainnya, (4) Diabetes mellitus Gestasional (GDM).

DMT1 ditandai dengan penghancuran sel-sel beta pankreas, kombinasi faktor genetik, imunologi, dan mungkin pula lingkungan (misalnya infeksi virus) diperkirakan turut menimbulkan destruksi sel beta. Berdasarkan faktor genetik, ditemukan pasien

dengan kulit putih (Caucasian) dengan DMT1 memperlihatkan tipe HLA (Human Immunologi Antigen yang spesifik (DR3 dan DR4) berjumlah 95%. Pada DMTI terdapat bukti bahwa adanya suatu proses autoimun, yang mana suatu proses abnormal dari antibody yang menyerang sel-sel pulau Langerhans dan insulin endogen (internal). Faktor eksternal seperti virus juga dapat memicu proses otoimun yang menimbulkan destruksi fungsi sel beta.

DMT2 erat hubungannya dengan faktor genetik dan gaya hidup. DMT2 cenderung terjadi pada usia di atas 60 tahun. Resistensi insulin menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel. Pada kegemukan dan obesitas, kesensitifan insulin jaringan sasaran menurun, dan kadar serum insulin mungkin meningkat untuk mengkompensasi resistensi insulin tersebut.

### **2.1.3 Patofisiologi**

Insulin adalah hormon yang dilepaskan oleh sel-sel beta pulau langerhans pankreas, merupakan zat utama yang bertanggung jawab dalam mempertahankan kadar gula darah yang tepat. Peningkatan kadar gula darah setelah makan atau minum merangsang pankreas untuk mensekresi insulin sehingga dapat mencegah kenaikan kadar gula darah yang lebih lanjut karena glukosa berpindah ke dalam sel (Soegondo, 2002).

Pada DMT1 terdapat defisiensi insulin karena ketidak mampuan menghasilkan insulin akibat proses autoimun. Sehingga glukosa yang berasal dari makanan tidak dapat disimpan dalam hati meskipun tetap berada dalam darah dan menimbulkan hiperglikemia. Jika konsentrasi glukosa darah terlalu tinggi, maka ginjal tidak mampu menyerap kembali glukosa, akibatnya akan muncul glukosa dalam urine (glukosuria). Ketika glukosa yang berlebihan diekskresikan ke dalam urin, ekskresi ini akan disertai pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan. Keadaan ini dinamakan diuresis osmotik. Sebagai akibatnya akan terjadi peningkatan frekuensi berkemih (poliuria) dan rasa haus (polidipsia). Defisiensi insulin juga mengganggu metabolisme protein dan lemak yang menyebabkan penurunan berat badan. Pasien akan mengalami peningkatan selara makan (polifagia) akibat menurunnya simpanan kalori. Keadaan ini juga dapat memicu proses glikogenolisis dan glukoneogenesis. Akibatnya, benda keton yang

merupakan asam yang mengganggu keseimbangan asam-basa tubuh, akan bertambah jumlahnya, yang dapat disebut dengan ketoasidosis diabetik (Brunner & Suddart 2002).

Pada DMT2 terdapat dua masalah utama yang berhubungan dengan insulin, yaitu: resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normanya insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel, sehingga dapat terjadi serangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa dalam sel. Resistensi insulin disertai dengan penurunan reaksi intrasel ini. Dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh insulin (Brunner & Suddart 2002).

#### **2.1.4 Gejala dan Tanda**

Diagnosis klinis diabetes mellitus pada umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan khas berupa poli uria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada pasien wanita. Pada DMT 2, akibat intoleransi glukosa yang berlangsung lama dan progresif maka gejalanya dapat berjalan ringan tanpa terdeteksi.

#### **2.1.5 Komplikasi Diabetes mellitus**

Komplikasi akut diabetes mellitus meliputi;

- a. Meningkatnya kadar glukosa darah secara cepat ; hal ini disebabkan karena cacat molekul insulin atau defisiensi relatif insulin. Keadaan ini meningkatkan kadar glukosa di urin yang akan menyebabkan terjadinya kehilangan cairan dan elektrolit dalam jumlah yang besar melalui urin. Selain itu kurangnya kadar insulin akan menyebabkan penggunaan lemak sebagai sumber energi sehingga hal ini akan menghasilkan benda keton yang akhirnya akan dilepaskan ke darah. Benda keton mengakibatkan pH darah menjadi turun, suatu kondisi yang disebut ketoasidosis. Asidosis yang ditandai dengan gejala rasa mual, muntah dan nyeri pada perut, bila tidak segera diatasi akan menyebabkan shock, koma maupun kematian dalam waktu yang singkat
- b. Rendahnya kadar glukosa darah (hipoglikemi) secara abnormal. Hal ini disebabkan oleh terlalu tingginya kadar insulin dalam darah maupun oleh pemberian obat-obatan yang menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan kadar

glukosa darah yang terlalu cepat dapat menyebabkan koma, bahkan dapat menyebabkan kematian otak yang irreversible (Xiao, 2003; Cutler and Rodriquez, 2003; Antonio and Enrico, 2004, Manaf, 2007).

Sementara komplikasi kronis DM pada dasarnya terjadi pada semua pembuluh darah di seluruh bagian tubuh atau disebut angiopati diabetik. Angiopati diabetik dibagi atas 2 yaitu (Tjokroprawiro, 2001) ;

- a). Mikroangiopati diabetik ; yaitu angiopati yang terjadi pada kapiler dan arteriol. Hal ini disebabkan oleh disfungsi endotel dan proses adhesi serta agregasi trombosit. Proses adhesi dan agregasi trombosit yang kemudian terbentuk mikrotrombus. Disfungsi endotel dan thrombosis merupakan penyebab utama. Mikroangiopati dapat menimbulkan komplikasi pada ginjal, mata, neuropati maupun mudah timbulnya infeksi.
- b). Makroangiopati diabetik atau aterosklerosis diabetik ; yaitu penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri. Makroangiopati dapat menimbulkan komplikasi pada pembuluh darah jantung, otak, dan kaki. Selain itu juga dapat menyebabkan neuropati dan mudah timbulnya infeksi (Xiao, 2003; Cutler and Rodriquez, 2003; Antonio and Enrico, 2004, Manaf, 2007).

### **2.1.6 Prinsip Diagnosis DM**

Adanya kadar glukosa darah meningkat secara abnormal merupakan kriteria yang melandasi penegakan diagnosis diabetes. Kadar gula darah plasma pada waktu puasa (gula darah natcher) yang besarnya diatas  $\geq 126$  mg/dL atau kadar glukosa darah sewaktu (gula darah random) yang di atas 200 mg/dL pada satu kali pemeriksaan atau lebih merupakan kriteria diagnostik penyakit diabetes. Jika kadar gula darah puasanya normal atau mendekati normal, penegakan diagnosis harus berdasarkan tes toleransi glukosa (Brunner & Suddart, 2002: 1225).

### **2.1.7 Glycosylated Haemoglobin (HbA1c)**

Pengukuran kadar glukosa darah hanya memberikan informasi mengenai homeostasis glukosa yang sesaat dan tidak dapat digunakan untuk mengevaluasi pengendalian glukosa jangka panjang (mis. beberapa minggu sebelumnya). Untuk

keperluan ini dilakukan pengukuran hemoglobin terglukosilasi dalam eritrosit atau juga dinamakan hemoglobin glikosilat atau hemoglobin A1c (HbA1c).

Apabila hemoglobin bercampur dengan larutan dengan kadar glukosa yang tinggi, rantai beta molekul hemoglobin mengikat satu gugus glukosa secara ireversibel, proses ini dinamakan glikosilasi. Jadi HbA1c adalah salah satu fraksi hemoglobin didalam tubuh manusia yang berikatan dengan glukosa secara enzimatik.

Glikosilasi terjadi secara spontan dalam sirkulasi dan tingkat glikosilasi ini meningkat apabila kadar glukosa dalam darah tinggi. Pada orang normal, sekitar 4-6% hemoglobin mengalami glikosilasi menjadi hemoglobin glikosilat atau hemoglobin A1c. Pada hiperglikemia yang berkepanjangan, kadar hemoglobin A1c dapat meningkat hingga 18-20%. Glikosilasi tidak mengganggu kemampuan hemoglobin mengangkut oksigen, tetapi kadar hemoglobin A1c yang tinggi mencerminkan kurangnya pengendalian diabetes selama 3-5 minggu sebelumnya. Setelah kadar normoglikemik menjadi stabil, kadar hemoglobin A1c kembali ke normal dalam waktu sekitar 3 minggu.

HbA1c terkandung dalam eritrosit yang hidup sekitar 100-120 hari, maka HbA1c mencerminkan pengendalian metabolisme glukosa selama 3-4 bulan. Kadar HbA1c merupakan cerminan dari keterkendalian glukosa darah untuk periode waktu yang lebih lama. Kadarnya dalam darah menggambarkan keterkendalian glukosa darah puasa dan post prandial. Hal ini lebih menguntungkan secara klinis karena memberikan informasi yang lebih jelas tentang keadaan penderita dan seberapa efektif terapi diabetik yang diberikan. Peningkatan kadar HbA1c  $> 7\%$  mengindikasikan diabetes mellitus yang tidak terkontrol, dan penderita berisiko tinggi mengalami komplikasi jangka panjang, seperti nefropati, retinopati, neuropati, dan/atau kardiopati.

Eritrosit yang tua, karena berada dalam sirkulasi lebih lama daripada sel-sel yang masih muda, memiliki kadar HbA1c yang lebih tinggi. Penurunan palsu kadar HbA1c dapat disebabkan oleh penurunan jumlah eritrosit. Pada penderita dengan hemolisis episodik atau kronis, darah mengandung lebih banyak eritrosit muda sehingga kadar HbA1c dapat dijumpai dalam kadar yang sangat rendah. Glikohemoglobin total merupakan indikator yang lebih baik untuk pengendalian diabetes pada penderita yang mengalami anemia atau kehilangan darah.

## 2.2 Radikal Bebas

### 2.2.1 Radikal Bebas dan Oksidan

Radikal bebas adalah oksidan, akan tetapi tidak semua oksidan adalah radikal bebas. Oksidan adalah atom atau gugus yang orbit luarnya memiliki elektro yang tidak berpasangan (suryohudoyo,2000; Halliwell and Gutteridge,2004; Cutler, 1998). Radikal bebas adalah atom, molekul atau senyawa yang dapat berdiri sendiri mengandung electron yang tidak berpasangan. Radikal bebas bersifat magnetic dan sangat reaktif, karena dapat dianggap perusak sel tubuh dengan segala akibatnya (Hallwell and Gutteridge, 2004). Radikal bebas lebih berbahaya dibanding dengan oksidan yang bukan radikal. Hal ini dapat disebabkan sifat radikal bebas yang mempunyai reaktivitas tinggi dan kecenderungan membentuk radikal baru apabila menjumpai molekul lain, sehingga terjadilah reaksi rantai (*chain reaction*) (Cutler,1998, Halliwell and Guterridge, 2004).

Dikenal beberapa macam radikal bebas antara lain singlet oksigen ( $O_2$ ), ozon ( $O_3$ ), anion superoksida ( $O_2^-$ ), radikal hidroperoksil ( $HO_2^{\cdot}$ ), radikal hidroksil ( $\cdot OH$ ), hidroperoksida ( $XOOH$ ), hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), lipid peroksida ( $LOOH$ ), radikal peroksil ( $XOO^{\cdot}$ ), radikal lipid peroksil ( $LOO^{\cdot}$ ), radikal lipoksi ( $LO^{\cdot}$ ), asam hipoklorik ( $HOCl$ ), asam hipobromik( $HOBr$ ).

### 2.2.2 Pembentukan Radikal Bebas di Dalam Sel

Radikal bebas diproduksi dalam sel secara umum melalui reaksi pemindahan elektron, menggunakan mediator enzimatik atau non-enzimatik. Produksi radikal bebas dalam sel dapat terjadi secara rutin maupun sebagai reaksi terhadap rangsangan. Secara rutin adalah superoksida yang dihasilkan melalui aktivasi fagosit dan reaksi katalia seperti ribonukleotida reduktase. Pembentukan melalui rangsangan dapat terjadi akibat kebocoran superoksida, hydrogen peroksida dan kelompok oksigen reaktif (ROS) yang lain pada saat bakteri bertemu dengan fagosit yang teraktivasi. Pada keadaan normal sumber utama radikal bebas adalah kebocoran elektron yang terjadi dari rantai transport elektron, yang terjadi di dalam mitokondria, endoplasma retikulum dan molekul oksigen yang menghasilkan superoksida (Tuminah, 2000)

Dalam kondisi yang tidak lazim seperti radiasi ion, sinar ultraviolet, dan paparan energi tinggi lainnya, dihasilkan radikal bebas yang sangat berlebihan (Xiao, 2003; Cutler and Rodriquez, 2003; Antonio and Enrico, 2004, Manaf, 2007).

### 2.2.3 Radikal Bebas pada DM

Pada penderita DM yang tidak terkontrol terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia ini dapat menyebabkan produksi radikal bebas yang berlebihan dan akan memicu terjadinya stress oksidatif, yaitu suatu keadaan dimana jumlah radikal bebas yang diproduksi melebihi kapasitas tubuh untuk menangkalnya (Syahbudin, 2000).

Peningkatan produksi radikal bebas pada diabetes mellitus terjadi melalui empat mekanisme (Brownlee, 2003);

#### a). Peningkatan aktifitas jalur poliol

*Poliol pathway* merupakan jalur alternatif untuk metabolisme glukosa pada penyakit DM. Melalui jalur ini glukosa di dalam sel dirubah menjadi sorbitol dengan bantuan enzim aldose reduktase, pada *poliol pathway* ini dibutuhkan suatu koenzim yang dinamakan *nicotinamida adenine dinucleotide phosphate dehydrogenase* (NADPH). Selain berperan sebagai koenzim, NADPH juga merupakan unsur penting untuk pembentukan antioksidan glutation didalam sel, sehingga berperan dalam peningkatan penangkapan radikal bebas. Akibat pemakaian NADPH yang berlebihan, pada *poliol pathway* kemampuan penangkapan radikal bebas menurun sehingga jumlah radikal bebas dalam tubuh meningkat (Manaf, 2007).

#### b). Glikasi atau Glikosilasi Protein

Glikasi atau glikosilasi protein adalah ikatan irreversible glukosa dengan molekul protein. Meskipun glikosilasi selalu terjadi dalam tubuh manusia, reaksi ini akan meningkat ketika terjadi peningkatan glukosa darah. *Glycosylation of haemoglobin* (HbA1c) merupakan parameter sebagai bentuk pengendalian glukosa darah.

*Advance Glycosylation End Products* (AGEs) merupakan salah satu penanda modifikasi protein akibat reaksi glukosa dengan asam amino. Akumulasi AGEs di berbagai jaringan merupakan sumber utama radikal bebas sehingga mampu berperan

dalam peningkatan stress oksidatif (Xiao, 2003; Cutler and Rodriguez, 2003; Antonio and Enrico, 2004, Manaf, 2007).

#### c). Aktivasi Protein Kinase (PKC)

Peningkatan kadar glukosa intrasel menyebabkan peningkatan sintesis *diacylglycerol* (DAG), yang menyebabkan ekspresi PKC dalam sel juga meningkat yang pada gilirannya mengubah berbagai macam ekspresi gen yang secara keseluruhan merusak pembuluh darah.

#### d). Hexosamine pathway

Tingginya kadar glukosa intrasel menyebabkan sebagian dari glukosa darah tidak mengikuti alur normal glikolisis, tapi beberapa bagian *fructose-6-phosphate* berubah menjadi *glucosamine-6-phosphate*, yang akhirnya menjadi *Uridin Diphosphate (UDP) N-acetyl glucosamine* dengan bantuan enzim GFAT (*Glucosamine fructose-6-phosphat amido transferase*). Jalur ini dikenal dengan nama *hexosamine pathway*. *N-acetyl glucosamine* merupakan unsur yang berperan dalam perubahan ekspresi gen melalui modifikasi protein yang diakibatkannya. Diantaranya peningkatan dari PAI-1 dan *transforming growth factor* (TGF- $\beta$ 1) yang berdampak buruk terhadap pembuluh darah (Manaf, 2007).

### 2.3 Diabetes Mellitus dan Stress Oksidatif

*Reactive Oxygen Species* (ROS) dan radikal bebas lain, yang dihasilkan selama proses metabolisme normal di dalam tubuh, didetoksifikasi oleh mekanisme antioksidan alami seperti glutathion, katalase, dismutase superoksida, dan metalotionin (MT). Kondisi fisiologik dan/atau lingkungan sekitar yang abnormal mengakibatkan over-produksi atau insufisiensi detoksifikasi radikal bebas, dan sebagai konsekwensi mengakibatkan kerusakan oksidatif pada sel-sel dan jaringan tubuh. Banyak studi menyatakan bahwa radikal bebas mempunyai kontribusi yang kuat pada kerusakan sel  $\beta$ -pankreas yang dimediasi oleh autoimmune, dan berimplikasi terhadap perkembangan penyakit DM. Sel  $\beta$ -pankreas sangat sensitif terhadap kerusakan oksidatif oleh radikal bebas karena rendahnya aktivitas enzim-enzim antioksidan dalam sel-sel ini (Islam and Loots, 2007).

Studi yang terbaru saat ini menyatakan bahwa peningkatan produksi radikal bebas adalah pemicu yang penting pada insulin resisten. Hal ini diperkuat oleh Fridly dan Philipson, yang menunjukkan bahwa tahap awal DM2 ditandai oleh perkembangan resistensi insulin pada sel-sel otot dan jaringan adiposa, bersamaan dengan hilangnya kompensasi oleh sel  $\beta$  yang disebabkan oleh ROS. ROS juga menyebabkan kelainan fungsi mitochondrial yang mengakibatkan gangguan metabolisme lipid, peningkatan kadar lipid intraseuler, dan lipid-dependen resistensi insulin pada miosit-miosit. Beberapa studi telah menyatakan bahwa ROS mempunyai peranan yang penting dalam pengembangan cardiomyopathy diabetik. Tidak hanya stress oksidatif dihubungkan dengan pemicu diabetes dan komplikasinya, tetapi kondisi diabetes yang terjadi lebih lanjut mengakibatkan stress oksidatif melalui resistensi insulin memicu hiperglycaemia. Ini dimediasi oleh oksidasi lipoprotein, jalur poliol pathway dan autoksidasi glukosa. ROS yang dihasilkan menyebabkan AGEs, yang kembali mendorong ke arah pembentukan jenis-jenis radikal bebas yang lain. Meningkatnya stress oksidatif karena ROS yang meningkat dan overload nya sistim antioksidan, juga berimplikasi dalam perkembangan dari komplikasi-komplikasi micro dan makrovaskuler pada penyakit ini. Berdasarkan hal ini, pentingnya sistem antioksidan (peroksidase glutathion, katalase, SOD dan MT), seperti juga suplemen antioksidan, menjadi jelas (Islam and Loots,2007).

## **2.4 Zink**

### **2.4.1 Peranan Zink dalam Tubuh**

Zink (Zn) termasuk dalam kelompok *trace element* yaitu elemen-elemen yang terdapat dalam tubuh dengan jumlah yang sangat kecil dan mutlak diperlukan untuk memelihara kesehatan. Bahwa Zn esensial untuk kehidupan telah diketahui sejak lebih dari seratus tahun yang lalu. Penelitian mendalam selama 20 tahun terakhir menghasilkan pengertian tentang peranan biokimia Zn dalam tubuh dan gejala klinik yang timbul akibat defisiensi Zn pada manusia.

Zn merupakan komponen esensial bagi lebih dari 400 sistem enzim dan 70 metalloenzim. Metalloenzim telah diketahui berperan dalam metabolisme tubuh, antara lain dalam metabolisme protein, karbohidrat, lemak dan nukleoprotein. Peran Zn dalam metabolisme karbohidrat telah banyak menarik perhatian peneliti. Zn diketahui

mempunyai peranan yang penting dalam sekresi insulin dan metabolismenya dan juga pada beberapa penelitian ditunjukkan bahwa Zn akan meningkatkan ikatan insulin pada membrane hepatosit (Mills 1989, Cousins 1996).

Zn merupakan salah satu mikronutrien yang esensial dalam berbagai jalur metabolisme tubuh dan pertumbuhan organ manusia. Pada tingkat molekuler, Zn berperan pada metabolisme asam nukleat dan zinc-dependent enzyme terlibat dalam sintesa DNA, RNA dan ribosom. Pada defisiensi Zn aktivitas enzim-enzim tersebut menurun dan terjadi pula gangguan replikasi dan diferensiasi sel terutama untuk ekspresi gen (Hambidge M, 1997).

Kajian beberapa hasil penelitian pada hewan percobaan menunjukkan bahwa Zn bersifat esensial untuk sintesis DNA oleh sel-sel mamalia. Thimidinkinase, RNA polimerase, DNA polimerase, ribonuklease dan *reverse* transcriptase adalah beberapa enzim *zinc-dependent* yang merupakan katalisator penting dalam replikasi dan transkripsi DNA selama dalam pembelahan sel (Shankar & Prasad, 1998; McLange, 1998).

Pengetahuan tentang efek insulin terhadap penyimpanan Zn di jaringan tubuh lebih banyak yang berasal dari penelitian terhadap bintang, sehingga prevalensi yang sebenarnya pada penderita DM hingga saat ini belum diketahui (Moradian, 1994). Penelitian yang dilakukan Kinlaw dkk, 1983 mendapatkan 9 % dari penderita DMT2 mempunyai kadar Zn < 70 µg/dL. Walter dkk, 1991 menemukan bahwa kadar Zn yang rendah pada penderita DMT1 dan DMT2. Rendahnya kadar Zn pada penderita DM kemungkinan disebabkan eksresi yang berlebihan dan gangguan absorpsi di usus.

#### **2.4.1.1 Absorpsi Zink**

Dalam saluran cerna terdapat 2 sumber Zn, yang berasal dari makan dan endogen. Zn endogen adalah Zn yang disekresi kedalam saluran pencernaan saat terjadi proses digesti. Getah pankreas merupakan sumber utama Zn endogen, sumber lain berasal dari empedu, sekresi gastroduodenum dan *transepitelial flux* Zn sel mukosa. Penyerapan Zn dalam saluran cerna terjadi sepanjang usus halus, sejumlah kecil Zn di absorpsi dalam lambung dan usus besar (Cousins 1993, Gibson 1990). Menurut Gibson absorpsi Zn terjadi di sepanjang usus halus, terutama jejunum. Setelah makan jumlah Zn dalam usus akan meningkat antara 1.5-3 kali dari jumlah yang dimakan, hal ini disebabkan oleh Zn dari sekresi dari getah pankreas.

Penyerapan Zn adalah suatu proses aktif yang terjadi pada saluran pencernaan bagian atas sebagai suatu kompleks dengan metalotionin (MT). Metalotionin adalah suatu sitosolik protein dengan berat molekul rendah dimana mengikat logam bervalensi dua dan mempunyai afinitas yang tinggi terhadap Zn. Kompleks tersebut diambil oleh sel mukosa dan dikeluarkan kedalam lumen saluran pencernaan.

Absorpsi Zn tidak dipengaruhi oleh pH usus, tetapi berkompetisi dengan absorpsi elemen valensi dua yang lain seperti besi (Fe), tembaga (Cu), Cadmium (Cd) dan kalsium (Ca). Makanan tinggi serat seperti sayur-sayuran, gandum dapat menghambat absorpsi Zn. Gangguan absorpsi ini disebabkan oleh adanya senyawa fitat (fosfat inositol), selulosa, dan hemiselulosa (Cousins 1993, Linder MC 1992, Gibson 1990).

Dalam sirkulasi darah Zn berikatan dengan protein dan melalui sistem portal dibawa ke hati. Protein transport utama dalam plasma adalah albumin (60-70%) (Cousins 1993, Gibson 1990). Selain albumin transport Zn dalam plasma juga oleh alfa 2-makroglobulin, transferin dan asam amino (Gibson, 1990).

Eksresi Zn terutama melalui feses, berasal dari Zn makanan yang tidak terabsorpsi dan Zn endogen. Zn endogen sebagian besar diabsorpsi kembali. Ekskresi feses dari Zn endogen menurun bila intake Zn pangan berkurang atau tingginya kebutuhan karena pertumbuhan atau laktasi. Bila Zn pangan berkurang terjadi keseimbangan Zn negatif selama beberapa waktu sebelum keseimbangan Zn ditetapkan pada level terendah. Keseimbangan Zn negatif ini akan mengakibatkan berkurangnya cadangan Zn dimana jumlah yang keluar ini bergantung pada lamanya waktu yang dibutuhkan untuk mencapai keseimbangan Zn. (WHO, 1996). Bila kadar Zn dalam makanan rendah jumlah Zn yang keluar melalui fese < 1 mg/hari (15  $\mu$ mol/hari) dan bila kadar Zn dalam makanan tinggi, jumlah yang keluar melalui feses > 5 mg/hari (80  $\mu$ mol/hari).

Selain melalui feses, ekresi Zn dapat terjadi melalui urin, haid, ejakulat, keringat, deskuamasi kulit, sel yang terlepas dan rambut. Eksresi Zn di ginjal melalui proses ultrafiltrasi. Lebih dari 95% Zn yang difiltrasi akan direabsorpsi kembali pada tubulus distalis dan tubulus renalis. Jumlah Zn yang dieksresi melalui urin sesuai dengan produksi urin. dalam keadaan normal ekresi Zn melalui urin antara 0.4-0.66mg/hari (6-9  $\mu$ mol/hari) (Cousins 1993, Linder MC 1992, Gibson 1990).

#### **2.4.1.2 Sumber Zink**

Sumber utama Zn dalam makanan berasal dari daging sapi/berwarna merah, ayam, ikan, buah-buahan, kacang-kacangan dan minuman teh, kopi, serta susu. Minuman teh dan kopi mempunyai kandungan teh yang rendah, susu sapi mempunyai kandungan Zn yang tinggi yaitu antara 0.3-0.8 mg/100g berat basah (Cousins 1993, Linder MC 1992, Gibson 1990).

#### **2.4.1.3 Kebutuhan Zink**

Kebutuhan Zn untuk bayi usia 0-1 tahun 5 mg/hari, anak-anak usia 1-10 tahun 10 mg/hari, wanita usia 11 tahun atau lebih 12 mg/hari, pria usia 11 tahun atau lebih 15 mg/hari. Untuk ibu hamil perlu tambahan sebesar 15 mg/hari, sedangkan bila menyusui perlu tambahan 10 mg/hari.

#### **2.4.2 Zink dan Diabetes Mellitus**

Diabetes mungkin perlu suplementasi Zn. Zn memainkan suatu peran kunci di dalam pengaturan/regulasi produksi hormon insulin oleh pankreas dan pemanfaatan/utilisasi glukosa oleh jaringan otot dan sel lemak. Kemampuan sintesis dan sekresi insulin, dan penggunaan glukosa bersifat lemah pada kondisi defisiensi Zn. Absorpsi Zn intestinal dan kadar Zn plasma menurun pada pasien-pasien diabetes. Zn dilibatkan dalam pengaturan mekanisme perangsangan transduksi sinyal pada reseptor insulin dan sintesis reseptor insulin (Chausmer, 1998; Mehl dan Madrona, 2007).

Pada pasien DMT2, umur 60 sampai 75 tahun, yang diberi Pro-Z (prostat powder dan Zn) dalam tiga bulan, nilai Hemoglobin A1C (HbA1c) berkurang dengan signifikan dibandingkan dengan sebelum dapat perlakuan. Pada pasien tersebut kadar glukosa darahnya menurun dengan signifikan, walaupun ada sebagian kecil dari pasien-pasien tersebut yang meningkat glukosa darah puasanya dengan pemberian Pro-Z. Zn plasma pada kelompok perlakuan meningkat tanpa ada perubahan konsentrasi kalsium dan magnesium. Konsentrasi glukosa urin menurun secara signifikan pada pasien-pasien yang mendapat perlakuan (Mehl dan Madrona, 2007).

Efek dominan diabetes pada homeostasis Zn yaitu hipozinkemia yang disebabkan oleh hiperzinkuria, penurunan absorpsi pada gastrointestinal atau keduanya. Bukti tentang adanya peningkatan ekresi Zn sudah jelas, tapi data yang mendukung tentang adanya penurunan absorpsi Zn ini masih kurang jelas. El Yazigi et al menemukan pada DMT1 dan DMT2 menemukan korelasi yang positif antara ekresi Zn

di urin dengan kadar HbA1c . Beberapa studi mendukung bahwa pengobatan diabetes dapat mengurangi hiperzinkuria, ketika obat-obat oral tidak mempunyai efek pada peningkatan ekskresi zink yang terlihat pada DM2. Data ini mendukung hiperglikemia sebagai dasar untuk hiperzinkuria (Chauemer, 1998).

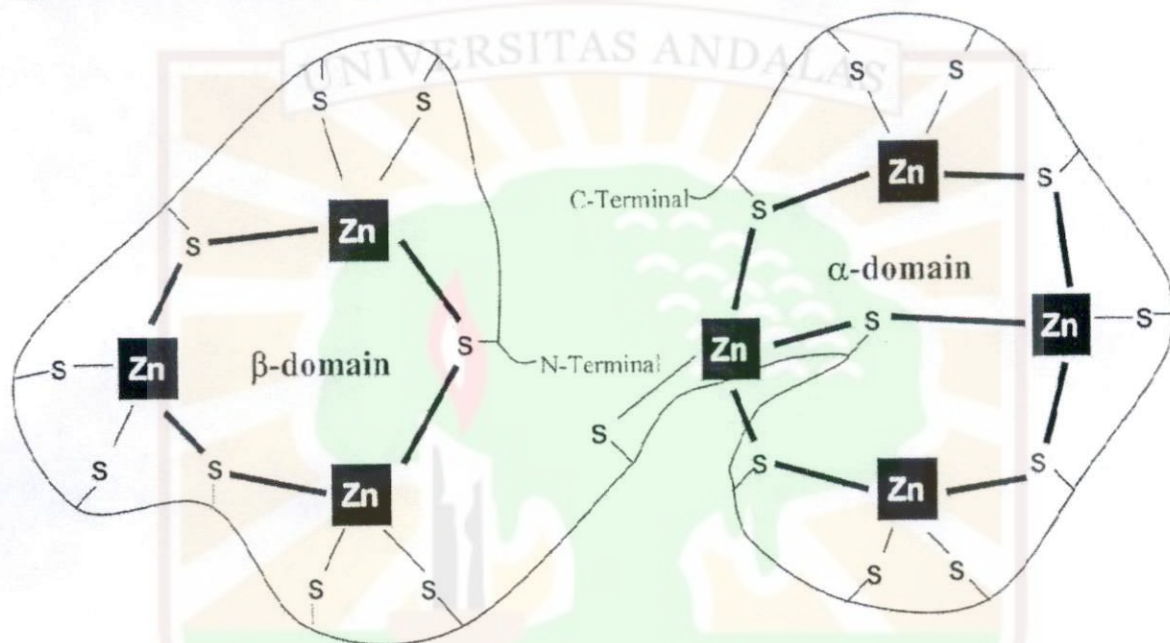
Suatu studi pada kelompok umur dan jenis kelamin yang *'matched'* antara pasien DM dan orang normal didapatkan bahwa Zn plasma pada kelompok DM 17% lebih rendah dari pada kelompok kontrol ( $p < 0,0001$ ), tapi perbedaan Zn intraseluler tidak bermakna secara statistik, ini mendukung bahwa efek ginjal mungkin predominan dalam produksi akhir dari total deplesi Zn pada diabetes. Mc Nair et al mengatakan bahwa hiperzinkuria berhubungan dengan hiperglikemia, bukan dengan glikosuria.

Data yang lain menyatakan bahwa defek pada absorpsi Zn berhubungan dengan hiperglikemia atau diabetes. Menurut Kinlaw et al terdapat penurunan absorpsi pada penderita DM. Escobar juga memperlihatkan penurunan regulasi transport Zn, dimana mungkin berhubungan dengan peningkatan produksi metalotionin pada DM. Metalotionin merupakan kation intraseluler yang berikatan dengan protein dimana muncul sebagai inhibitor transport Zn. Penurunan pada absorpsi gastrointestinal bersamaan dengan hiperzinkuria dapat mengakibatkan kehilangan Zn intraseluler yang signifikan (Chausmer, 1998).

Pengembangan strategi untuk pencegahan serangan diabetes dan komplikasinya melalui penekanan terhadap stress oksidatif saat ini sudah mendapat perhatian. Suatu studi yang dipelopori oleh Dr. Cherian sudah memperlihatkan sintesa metalotionin (MT) pada pankreas, suatu antioksidan yang kuat, yang dirangsang oleh suplemen Zn (Zn) yang secara signifikan mencegah diabetes yg dipicu oleh streptozotocin/ (STZ)-induced diabetes (Li et al, 2007).

MT mempunyai karakteristik-karakteristik struktural yang unik, termasuk suatu family polipeptida-polipeptida yang nonenzymatik terdiri dari 61-68 asam amino. Pada mamalia telah dikenali, empat subtypes yang utama dari MT. MT-III sudah digambarkan sebagai suatu pengatur neuronal karena distribusinya yang utama di dalam otak. MT-I dan MT-II dinyatakan ada dimana mana dalam jaringan mamalia, diatur dan dihasilkan secara terkoordinasi. Mereka sering dipertimbangkan dalam satu kesatuan aspek fungsional.

Salah satu yang unik dari MT yaitu komposisi asam aminonya yang ganjil, yang ditandai oleh ketiadaan asam amino aromatik atau histidina dan isi sisteina yang tinggi. Ikatan dwivalensi logam MT terjadi dalam dua dambel membentuk daerah-daerah, yang mana N-terminal, daerah  $\beta$  biasanya mengikat 3 batang-batang rel, sedangkan C-terminal L-domain mengikat 4 batang-batang rel (gambar 1). Pada kondisi-kondisi fisiologis, MT terutama mengikat Zn, tetapi pada kondisi stress tertentu Zn dapat digantikan oleh logam2 yang lain seperti Cu, Cd dan Fe (Li et al, 2007).



**Gambar 2.1** Ilustrasi skematis protein MT-II mamalia. Terdapat 20 residu sistein pada dua domain meta-thiolate (domain  $\beta$  dan  $\alpha$ ).

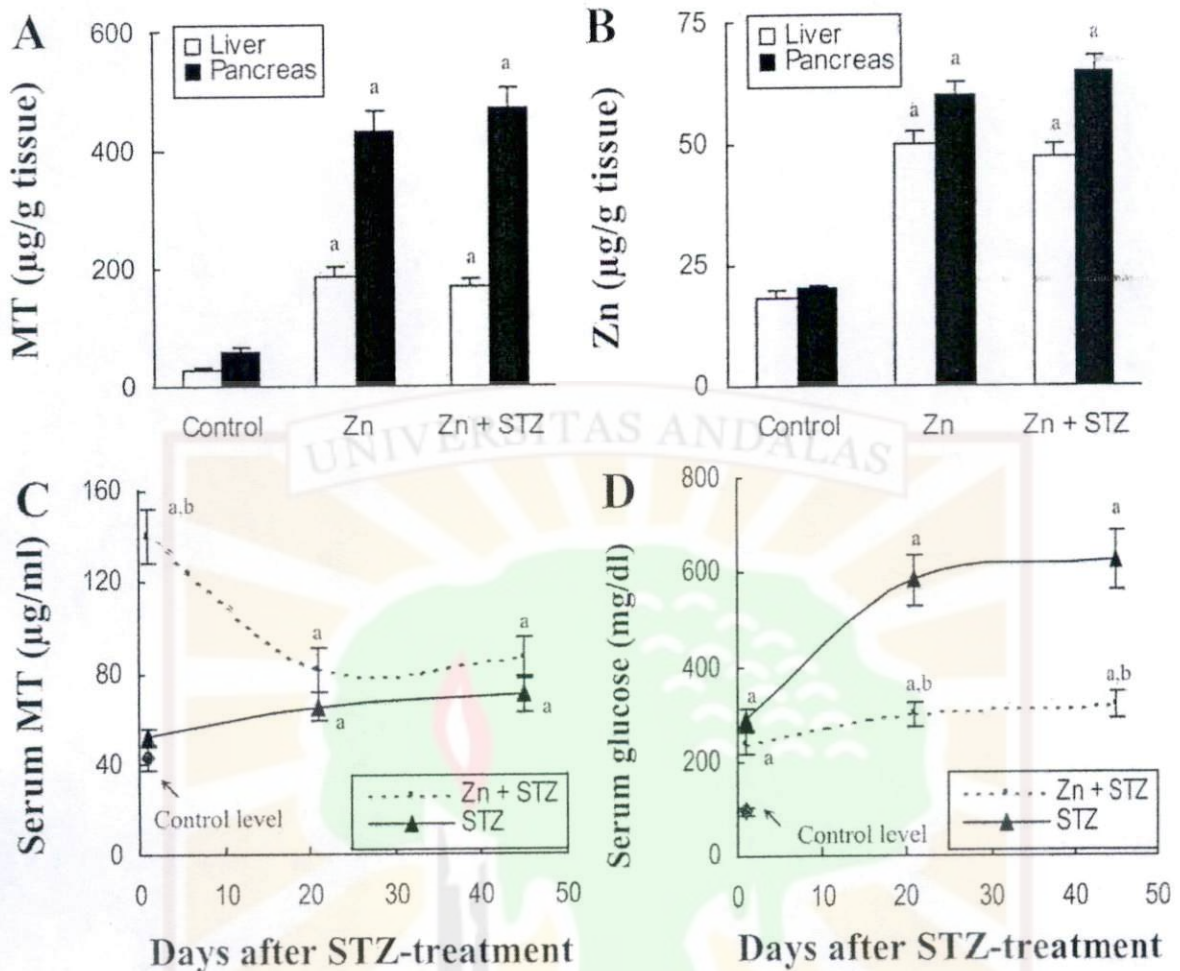
Usaha-usaha untuk memperlihatkan bentuk ikatan disulfida MT seperti yang tersebut diatas secara *in vivo*, yang bertanggung jawab untuk peran MT sebagai satu antioksidan, tak dapat dilaksanakan di masa lalu sebagian besar oleh karena konsentrasi MT yang tidak cukup di dalam jaringan. Baru-baru ini beberapa peneliti sudah menggunakan suatu cardiac transgenic MT pada tikus dan mempertunjukkan adanya formasi ikatan disulfida MT di dalam hati dari tikus-tikus MT-TG. Lebih banyak ikatan-ikatan disulfida ditemukan pada kondisi-kondisi stress oksidatif yang dipicu oleh suatu agen antineoplastik doksorubisin (Li et al, 2007).

Penglepasan Zn yang serentak dari MT pada kondisi-kondisi stress oksidatif sudah diperlihatkan pada kultur sel dan *cell-free system*. Pada kondisi-kondisi fisiologis, pembentukan ikatan-ikatan disulfida MT bisa dilibatkan dalam pengaturan homeostasis Zn melalui penglepasan Zn dari MT. Tambahan penglepasan Zn dari MT

pada kondisi-kondisi stress oksidatif akan disertai oleh peningkatan formasi ikatan disulfida MT. Sepanjang hampir tidak ada Zn bebas dalam sel, Zn yang dilepaskan dari MT pada kondisi stress oksidatif akan dipindahkan ke protein-protein Zn-dependent lain untuk mengatur fungsi-fungsi mereka. Bahwa ikatan MT-Zn ditransfer ke Zn-binding protein pada kondisi oksidatif sudah terlihat pada *cell-free system*. Perpindahan ini adalah mungkin melalui suatu interaksi langsung antara peptida MT dan Zn-binding protein, yang menyediakan suatu pengertian adanya peran yang mungkin dari MT dalam fungsi selular (Li et al, 2007).

MT merupakan suatu antioksidan yang kuat yang melindungi sel-sel dari kerusakan oksidatif. Sebagai suatu scavenger radikal bebas yang tidak spesifik, MT sudah terbukti lebih efektif dalam memuaskan suatu cakupan luas dari radikal bebas termasuk paling radikal aktif, radikal hidroksil dan peroxynitrite dibanding mereka yang spesifik. Peran fungsional yang unik dari MT ini adalah fitur strukturalnya yang unik. Formasi ikatan disulfida dan penganlepasan Zn yang serentak pada kondisi-kondisi stress oksidatif menyokong kepada fungsi selular MT sebagai suatu antioksidan dalam berbagai penyakit termasuk diabetes (Li et al, 2007).

Studi yang pertama menunjukkan pengaruh preventif dari sintesa MT pankreas pada *chemical-induced diabetes* dilaksanakan oleh Yang dan Cheria. Pada studi tersebut, sintesis dari MT pankreas dirangsang dengan suntikan subcutaneous Zn pada tikus Sprague Dawley, lalu 12 hari kemudian, dibuat diabetes yang dipicu dengan suntikan STZ. Hasil-hasil yang diringkas di dalam (gbr. 2), menunjukkan bahwa kadar Zn dan MT meningkat di dalam pankreas tikus dg Zn saja dan grup Zn +STZ pada 1 hari setelah pemberian STZ. Serum MT juga dengan signifikan meningkat pada grup Zn +STZ di hari 1, 21 dan 45 setelah pemberian STZ. Lebih penting lagi, kadar glukosa serum pada kedua-duanya STZ dan Zn+STZ meningkat dibandingkan dengan kelompok kendali, tetapi kadar glukosa pada kelompok Zn +STZ menurun secara signifikan dibanding kelompok STZ (gbr. 1D). Hasil ini menyatakan bahwa MT induksi oleh Zn pre-treatment bisa dengan significant mencegah STZ-induced diabetes (Li et al, 2007).



Gambar 2.2 Perubahan Zn dan MT di Jaringan, MT Serum dan Kadar Glukosa Serum. Tikus diberi Zn (10 mg/kg) selama 12 hr dan kemudian disuntikan STZ (65-80 mg/kg). Pada hari 1 (30 hr) setelah suntikan STZ, Kadar MT (A) dan Zn (B) pankreas dan hati diukur. MT serum (C) dan glukosa serum (D) diukur pada hari 1, 21 dan 45 setelah pemberian STZ. a:  $p < 0.05$  vs. kontrol; b:  $p < 0.05$  vs. STZ saja.

Suatu bukti klinik yang dikemukakan oleh Marchesini et al. memperlihatkan perbaikan pembuangan glukosa pada pasien-pasien shirosis dengan diabetes atau toleransi glukosa terganggu. Mereka menemukan bahwa kadar Zn menurun, tetapi pada akhirnya membuat normal dengan suplementasi Zn oral beserta suatu perbaikan yang penting dari metabolisme glukosa. Temuan seperti itu juga ditunjukkan oleh suatu studi yang terbaru pada DMT2, dengan uji klinis *double blind* menggunakan plasebo sebagai kontrol pada 46 pasien DMT2. Pasien-pasien itu diperlakukan selama 90 hari dengan dosis-dosis tunggal Zn dan metalotionin; Zn dan metalotionin di kombinasi dengan menggunakan metformin secara teratur, dan plasebo, berturut-turut. Glukosa plasma puasa dan hemoglobin glyated (HbA1c) diukur sebelum perawatan dimulai (nol waktu) dan setelah 30 dan 90 hari perawatan. Administrasi sehari-hari Zn dan

metaloionin dengan signifikan mengurangi kadar glukosa puasa dan hemoglobin glycated, ini menunjukkan pentingnya Zn suplementasi dalam signaling insulin (kepekaan insulin) atau metabolisme glukosa (Li et al, 2007).

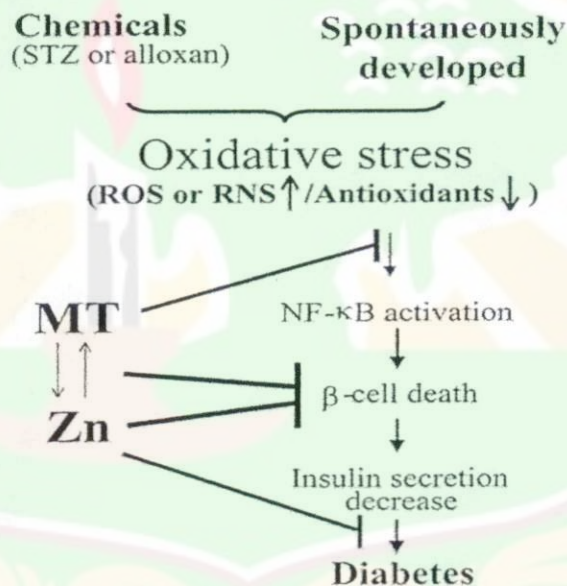
Bagaimanapun, tidak semua studi-studi mendukung dugaan ini. Beberapa studi-studi menandai tidak ada perbaikan metabolisme glukosa pada DMT1 atau DMT2 setelah perawatan Zn. Hasil-hasil ini yang berlawanan mungkin muncul dari bermacam faktor-faktor, seperti keaneka ragaman pasien dan jenis Zn.

#### **a. Zink Sebagai Antioksidan Pada Diabetes Mellitus**

Pankreas berisi MT yang relatif tinggi dibandingkan dengan jaringan lain seperti hati dan jantung. Ekspresi MT yang tinggi dalam pankreas perlu untuk fungsi fisiologis normal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlunya MT untuk fungsi fisiologis sel  $\beta$ -pankreas di mana MT bertindak sebagai satu antioksidan dalam pembersihan ROS dan RNS untuk melindungi protein sulfhydryls atau asam nukleat, yaitu dalam memelihara integritas membran sel dan kemampuan sekresi. Induksi MT oleh Zn pada sel  $\beta$ -pankreas signifikan melindungi tikus dan mencit dari STZ-induced diabetes, ini menunjukkan bahwa MT berperan penting dalam pencegahan lesi oksidatif yang memulai diabetes. Pada kultur *islet* kontrol dan tikus-tikus MT-transgenic pankreas spesifik, MT mengurangi gangguan islet akibat STZ-induced, kerusakan DNA dan deplesi NAD<sup>+</sup>. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa MT dapat mengurangi diabetes melalui inhibisi kerusakan DNA STZ-induced. Pengaktifan NF- $\kappa$ B (suatu faktor transkripsi sensitif ROS) berperan penting dalam menginisiasi/memulai kematian sel  $\beta$  yang mendorong serangan diabetes. MT berperan dalam negatif regulasi NF- $\kappa$ B, sedangkan suplemen Zn dalam diet yang merangsang MT pankreas ditemukan signifikan mengurangi hiperglikemia pada tikus-tikus pro-diabetes db/db dan diabetes yang dipicu oleh alloxan atau STZ, yang disertai oleh inhibisi pengaktifan NF- $\kappa$ B yang signifikan (Li et al, 2007).

Dengan adanya paparan stress oksidatif pada jaringan target, MT melepaskan Zn dan kemudian berperan sebagai proteksi dalam pencegahan diabetes. Kadar Zn yang tinggi ditemukan dalam pankreas dibandingkan dengan jaringan yang lain. Beberapa peran faali dari Zn dalam fungsi hormon insulin telah ditemukan: (a) Zn diperlukan untuk pembentukan kristal-kristal hexameric insulin, yang disimpan di dalam sel-sel  $\beta$

dan dilepaskan ke dalam sistem vena porta pada waktu dari degranulasi sel  $\beta$ ; (b) Rasio Zn terhadap insulin dalam kristal-kristal ini menentukan struktur tersier dan properti antigenic insulin dan kapasitas binding insulin kepada reseptornya; (c) Zn dilibatkan dalam metabolisme insulin yang tergantung pada protein, karbohidrat dan lemak, dan pengkelatan/*chelation* Zn dapat mempengaruhi diabetes; (d) Zn meningkatkan kadar Insulin Growth Like faktor (IGF-1) plasma; dan (e) Zn adalah satu faktor yang penting di dalam mencegah kematian sel. Zn dapat menghalangi aktivasi caspase-3 untuk mencegah kematian sel yang diaktifkan oleh Fas/FasL pathway atau *mitochondrial sitokrom-c-pathway*. Kematian sel  $\beta$  yang dipicu oleh berbagai sebab berperan penting dalam perkembangan diabetes. Oleh karena itu, dapat digarisbawahi bahwa Zn mempunyai fungsi ganda dan penting dalam pengaturan fungsi insulin dan mencegah diabetes secara spontan dan secara perangsangan kimiawi.

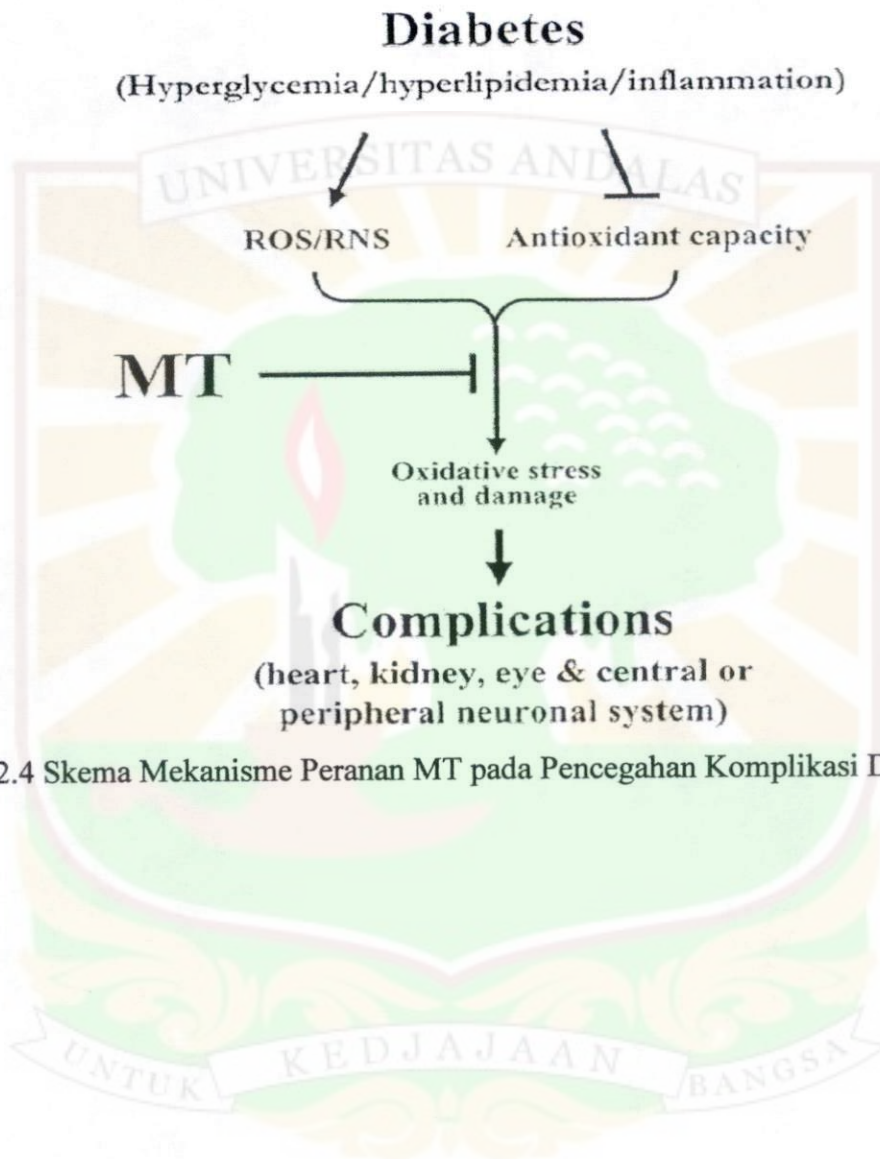


Gambar 2.3 Jalur Koordinasi MT dan Zn dalam Pencegahan Serangan Diabetes

### b. Zink Mencegah Komplikasi Diabetes Mellitus

Komplikasi kronik diabetes, termasuk beberapa lesi dan disfungsi organ tubuh merupakan efek fetal utama pada pasien-pasien diabetes. Komplikasi kronik diabetes dihubungkan dengan bermacam faktor, termasuk diabetes tak terkontrol, tekanan darah tinggi, hiperlipidemia, radang dan anemia, hanya mekanisme kausatif belum diketahui. Peningkatan bukti pada studi klinis dan eksperimental menyatakan bahwa stress oksidatif mempunyai peran yang utama dalam patogenesis komplikasi diabetes.

Selama MT kuat/poten, antioksidan endogen dan inducible antioksidan dalam berbagai jaringan tubuh, kita sudah menghipotesiskan bahwa MT boleh bertindak sebagai antioksidan yang efektif dalam mencegah komplikasi diabetes, seperti yang telah diindikasikan (Gbr 4).

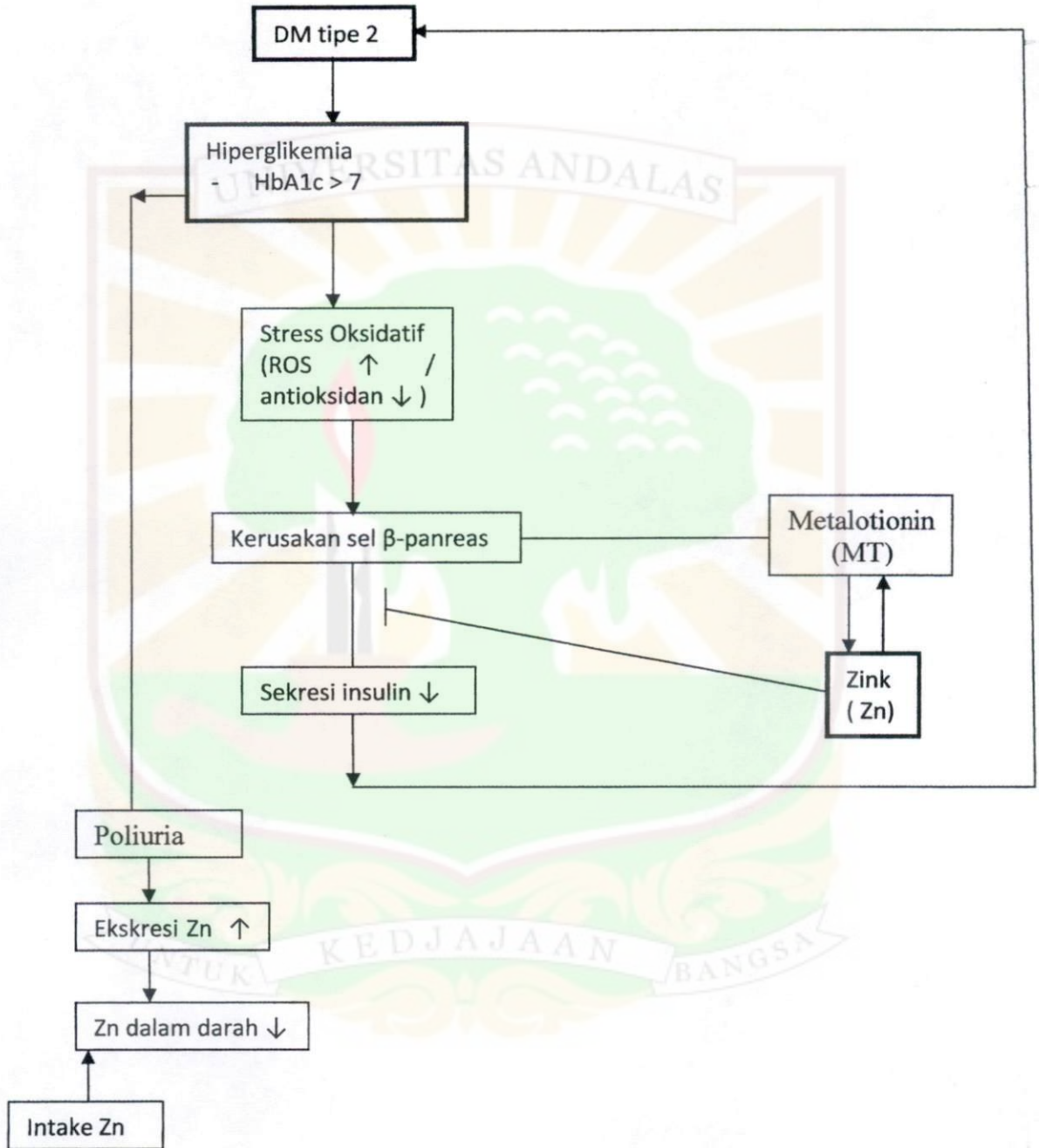


Gambar 2.4 Skema Mekanisme Peranan MT pada Pencegahan Komplikasi Diabetes.

### BAB III

## KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan : yang diperiksa

Pada penderita DM yang tidak terkontrol terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia yang terjadinya mengakibatkan poliuria, sehingga terjadi peningkatan ekskresi Zn urin di ginjal, akibatnya Zn dalam darah menurun. Hiperglikemia juga menyebabkan produksi radikal bebas yang berlebihan dan akan memicu terjadinya stress oksidatif, yaitu suatu keadaan dimana jumlah radikal bebas yang diproduksi melebihi kapasitas tubuh untuk menangkalnya.

Sel Beta pankreas sangat sensitif terhadap kerusakan oksidatif oleh radikal bebas karena rendahnya aktivitas enzim-enzim antioksidan dalam sel-sel ini. Peningkatan produksi radikal bebas adalah pemicu yang penting pada insulin resisten, bersamaan dengan hilangnya kompensasi oleh sel beta yang disebabkan oleh ROS.

Kadar Zn yang tinggi ditemukan dalam pankreas dibandingkan dengan jaringan yang lain. Dengan adanya paparan stress oksidatif pada jaringan target, MT melepaskan Zn dan kemudian berperan sebagai proteksi dalam pencegahan diabetes. MT berperan dalam negatif regulasi NF- $\kappa$ B, sedangkan suplemen Zn dalam diet yang merangsang MT pankreas ditemukan signifikan mengurangi hiperglikemia, yang disertai oleh inhibisi pengaktifan NF- $\kappa$ B yang signifikan (Li et al, 2007).

Tidak hanya stress oksidatif dihubungkan dengan pemicu diabetes dan komplikasinya, tetapi kondisi diabetes yang terjadi lebih lanjut mengakibatkan stress oksidatif melalui resistensi insulin memicu hiperglycaemia. Ini dimediasi oleh oksidasi lipoprotein, jalur poliol pathway dan autoksidasi glukosa. ROS yang dihasilkan menyebabkan AGEs, yang kembali mendorong ke arah pembentukan jenis-jenis radikal bebas yang lain. Meningkatnya stress oksidatif karena ROS yang meningkat dan overload nya sistem antioksidan, juga berimplikasi dalam perkembangan dari komplikasi-komplikasi micro dan makrovaskuler pada penyakit ini.

### **3.2 Hipotesis Penelitian**

Terdapat perbedaan kadar Zn dalam darah pada penderita DM2 dengan Non DM.

## BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

### 4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study comparative* dimana variabel dependen dan independen diperiksa dalam waktu yang bersamaan.

### 4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian dilakukan di 1). Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Jamil Padang, 2). Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unand, 3). Laboratorium Air Fakultas Teknik Jurusan Teknik Lingkungan Unand. Penelitian ini dilakukan Maret 2010 sampai dengan Juli 2010.

### 4.3 Populasi dan Sampel

#### 4.3.1 Populasi

Populasi penelitian adalah seluruh penderita DMT2 yang mempunyai nilai HbA1c > 7% yang menjalani rawat jalan maupun dirawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Jamil Padang

#### 4.3.2 Sampel

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang mempunyai kriteria inklusi dan eksklusi. Sebagai kontrol adalah orang sehat yang tidak menderita DM.

##### 4.3.2.1 Besar Sampel

Jumlah sampel diambil dengan menggunakan rumus :

$$n1 = n2 = \frac{Z^2 \cdot P \cdot Q}{d^2} \text{ (Kutipan Notoatmodjo S, 2002)}$$

n = besar sampel

d = penyimpangan terhadap populasi

Z = koefisien deviasi relatif

P = proporsi penyakit diabetes melitus

Z = 1,96

P = 0,1

d = 10 %

$$Q = 1 - P$$
$$= 1 - 0,1 = 0,9$$

$$Q = 0,9$$

$$n1 = n2 = (1,96)^2 \times 0,1 \times 0,9 / (0,1)^2$$

$$n1 = n2 = 35$$

Jumlah sampel minimal pada setiap kelompok adalah 35 orang.

#### 4.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel

Objek penelitian adalah penderita DMT2 yang tidak terkontrol yang mempunyai kadar HbA1c > 7%. Pengambilan sampel dilakukan secara random blok terhadap penderita DMT2 yang menjalani rawat jalan maupun dirawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Jamil Padang. Sebagai pembandingan diambil kelompok kontrol yang tidak menderita DM. Pada setiap sampel diambil darah vena sebanyak 10 ml. Pengukuran HbA1c dilakukan terhadap plasma. Untuk pemeriksaan kadar Zn dilakukan terhadap serum.

#### 4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

##### 4.4.1 Kriteria Inklusi

- Bersedia menanda tangani *informed consent*
- Umur berkisar antara 30 s/d 60 tahun

##### 4.4.2 Kriteria Eksklusi

Terdapat beberapa keadaan dimana subjek yang meskipun telah memenuhi kriteria, tetapi tidak dapat dimasukkan ke dalam penelitian, diantaranya; menderita penyakit kronis lainnya seperti penyakit hati, ginjal atau paru kronis, menderita diare, mengkonsumsi suplemen Zn.

#### 4.5 Variabel Penelitian

##### 4.5.1 Variabel independen

Kadar HbA1c

##### 4.5.2 Variabel dependen

Kadar Zn dalam darah

## 4.6 Bahan dan Instrumen Penelitian

### 4.6.1 Bahan Penelitian

KIT Reagen HbA1c, variant hemoglobin testing system keluaran BioRad Ca, USA,  
Kit Reagen Zn

### 4.6.2 Instrumen Penelitian

Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS)

Mikro pipet

Neraca analitik digital-Sartorius

pH meter

Sentrifuga :

- 230 volt. 50/60 Hz
- Drive : Brushless induction
- Speed range : 300- 15.000 rpm
- Run time : 0 – 9 hours 59 mins
- Maximum capacity : 4 x 400 ml atau 2x4 mikropate

Freezer -86 °C

- Electrical : 230 volt/50 Hz

Pipet takar

labu ukur

Magnetik stiker

Mikro pipet

Ice bath

Mikro tube

## 4.7 Definisi Operasional

- *Glycosylated haemoglobin* (HbA1c) adalah suatu molekul yang berikatan dengan haemoglobin. Kadar HbA1c diukur dengan teknik variant haemoglobin testing system keluaran Bio-Rad Ca, USA, dengan hasil ukur persen (%). Kadar normal HbA1c adalah  $\leq 7\%$ , kalau HbA1c  $>7$  adalah DM tipe 2 tak terkontrol.

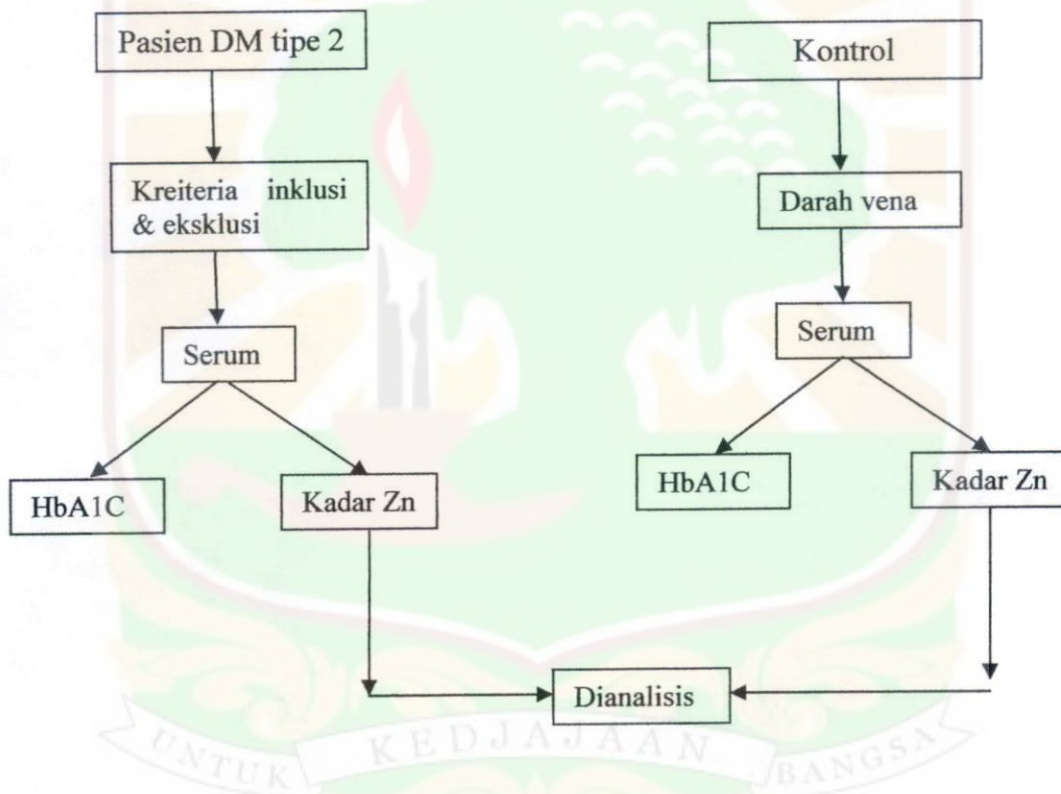
- Kadar Zn darah adalah kadar Zn dalam darah yang diukur dengan metoda atom serapan / Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS), dengan hasil ukur  $\mu\text{g/L}$

#### 4.8 Persyaratan Etik Penelitian

Penelitian ini sudah melalui Kaji Etik di depan Tim Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang pada tanggal 15 Maret 2010, dan dinyatakan Lolos Kaji Etik dengan surat Keterangan Lolos Kaji Etik No. 021/KEP/FK/2009.

#### 4.9 Prosedur Pengumpulan Data

##### 4.9.1 Kerangka Operasional Penelitian



##### 4.9.2 Prosedur Penelitian

Semua penderita DM yang menjalani rawat jalan di Poli Klinik Khusus Endokrin Bagian Penyakit Dalam RSUP M. Djamil Padang diukur kadar HbA1c. Pasien dengan kadar HbA1c  $> 7$  adalah penderita DMT2 tidak terkontrol, dijadikan sebagai populasi atau calon objek penelitian bagi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada penderita DMT2 ini dilakukan wawancara untuk menjelaskan tujuan penelitian. Setelah penjelasan dan menyatakan persetujuan untuk ikut serta

berpartisipasi dalam penelitian ini, maka penderita diberi formulir “*informed consent*” untuk dibaca dan dipahami. Kemudian menandatangani “*informed consent*”.

Pengambilan sampel dilakukan secara random blok terhadap penderita DM T2. Sebagai pembanding adalah kelompok kontrol yaitu orang yang tidak menderita DM. Setelah sampel didapat, maka diambil darah. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar Zn darah. Hal yang sama dilakukan pada kelompok kontrol.

#### 4.9.3 Cara Penentuan Kadar Zink dalam Darah

##### Prinsip Kerja :

Unsur logam berat dalam darah dapat diekstrak dengan menggunakan campuran asam pekat  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HClO}_4$ , dan  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Kadar logam berat dalam ekstrak diukur menggunakan Spektrofotometer Serapan Atom / Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS). Metode AAS berprinsip pada absorpsi cahaya oleh atom.

##### Cara Kerja :

- Ambil 1 ml darah masukkan kedalam Erlenmeyer, lalu tambahkan 1 ml asam perkorat, 1 ml asam nitrat, diamkan satu malam.
- Esoknya, panaskan pada suhu  $180^\circ\text{C}$  selama 3 jam atau sampai uap kuning habis.
- Dinginkan, lalu tambahkan 2 ml  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Panaskan lagi pada suhu  $180^\circ\text{C}$  selama lebih kurang setengah jam atau sampai larutan jernih.
- Dinginkan, lalu saring ekstrak dan pindahkan ke labu 1 ml, paskan volumenya dengan aquadest. Kocok dan diukur dengan SSA.
- Buat deret standar Zn dari stock standar dengan range konsentrasi 0; 0.5; 1; 1.5; 2; 2.5 ppb  
ppb =  $\mu\text{g/ml}$

#### 4.10 Analisis Data

Untuk analisis data digunakan t-test. Data yang disajikan terdiri dari : kadar HbA1c dan kadar Zn darah. Uji ini untuk melihat perbedaan kadar zink darah antara kelompok penderita DM tipe 2 dengan Non DM pada derajat kepercayaan 95%.

## BAB V HASIL PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional study comparative* terhadap pasien Diabetes Mellitus tipe 2, dari seluruh penderita DMT2 yang menjalani rawat jalan maupun dirawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Jamil Padang sejak Maret 2010 sampai dengan Juli 2010.

### 5.1 Karakteristik Responden Penelitian

**Tabel 5.1 Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Jenis Kelamin**

Jenis Kelamin	DMT2		Non DM	
	Frekuensi	%	Frekuensi	%
Laki-laki	17	48,57	16	45,70
Perempuan	18	51,43	19	54,30
Total	35	100	35	100

$p = 1,00$

Jenis kelamin penderita DMT2 yang diteliti (tabel 5.1) terdiri dari 17 orang laki-laki (48,57%) dan perempuan 18 orang (51,43%), sedangkan yang Non DM 16 orang laki-laki (45,7%) dan 19 orang perempuan (54,3%). Jenis kelamin pada penderita DMT2 dan Non DM sudah setara ditandai dengan perbedaan yang tidak signifikan ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 5.2 Rerata Umur Responden**

	Mean $\pm$ SD (th)	Minimum	Maximum
DMT2	51,40 $\pm$ 5,31	37	60
Non DM	48,94 $\pm$ 5,28	36	58

$p = 0,06$

Umur rata-rata pada kelompok penderita DMT2 adalah 51,40  $\pm$  5,31 dan umur rata-rata pada kelompok Non DM adalah 48,94  $\pm$  5,28 (Tabel 5.2). Umur pada penderita DMT2 dan Non DM sudah setara ditandai dengan perbedaan yang tidak signifikan ( $p > 0,05$ ).

Distribusi umur pasien yang diteliti bervariasi, pada kelompok DM paling tinggi berumur 60 tahun, terendah 37 tahun. Sedangkan pada kelompok Non DM paling tinggi berumur 58 tahun dan terendah berumur 36 tahun.

**Tabel 5.3 Rerata Kadar HbA1c**

	Mean ± SD (%)	Minimum	Maximum
Penderita DM	11.19 ± 1.91	7.5	14.0
Non DM	6.04 ± 0.57	4.0	6.8

Rerata kadar HbA1c (tabel 5.3) pada penderita DMT2 adalah 11.19 % dengan standar deviasi 1.91, sedangkan pada kelompok Non DM rerata HbA1c adalah 6.04 % dengan standar deviasi 0.57.

**Tabel 5.4 Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Kelompok HbA1c**

Kelompok HbA1c	Frekuensi	%
7% - 9%	4	11,4
9,1% - 11%	12	34,3
> 11%	19	54,3
Total	35	100

p = 0,70

Berdasarkan kelompok HbA1c (tabel 5.6), penderita DMT2 yang diperiksa paling banyak mempunyai kadar HbA1c > 11% (54%), dan paling sedikit mempunyai kadar HbA1c 7%-9% (11,4%). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada ketiga kelompok HbA1c (p>0,05).

## 5.2 Perbedaan Kadar Zink Dalam Darah Pada Penderita DMT2 dan Non DM

**Tabel 5.5 Rerata Kadar Zink Darah**

	Mean ± SD (µg/mL)	Minimum	Maximum
DMT2	1,54 ± 0,31	1,14	2,23
Non DM	1,53 ± 0,28	1,18	2,32

p=0,83

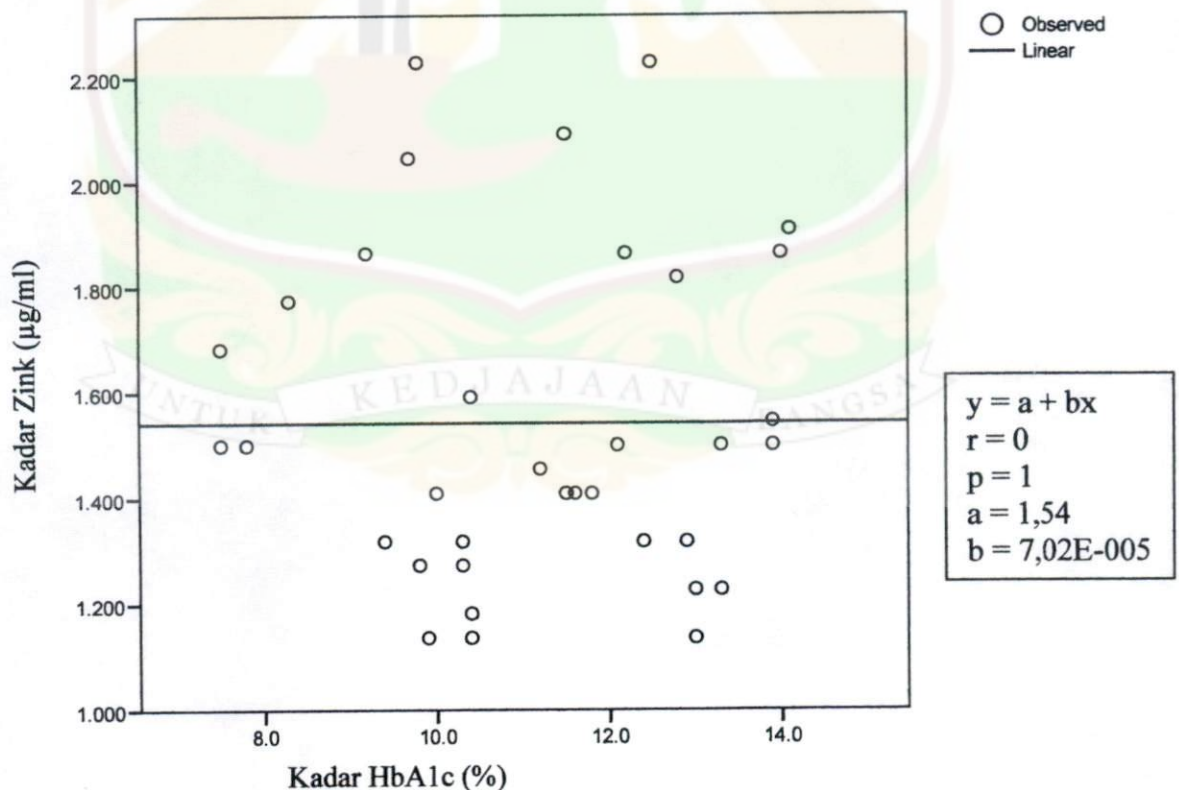
Rerata kadar Zn dalam darah (tabel 5.4) pada penderita DMT2 adalah  $1,54 \pm 0,31 \mu\text{g/mL}$ , sedangkan pada kelompok Non DM  $1,53 \pm 0,28$ . Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ).

### 5.3 Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink dalam Darah pada Penderita DMT2 dan Non DM

**Tabel 5.6 Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink dalam Darah**

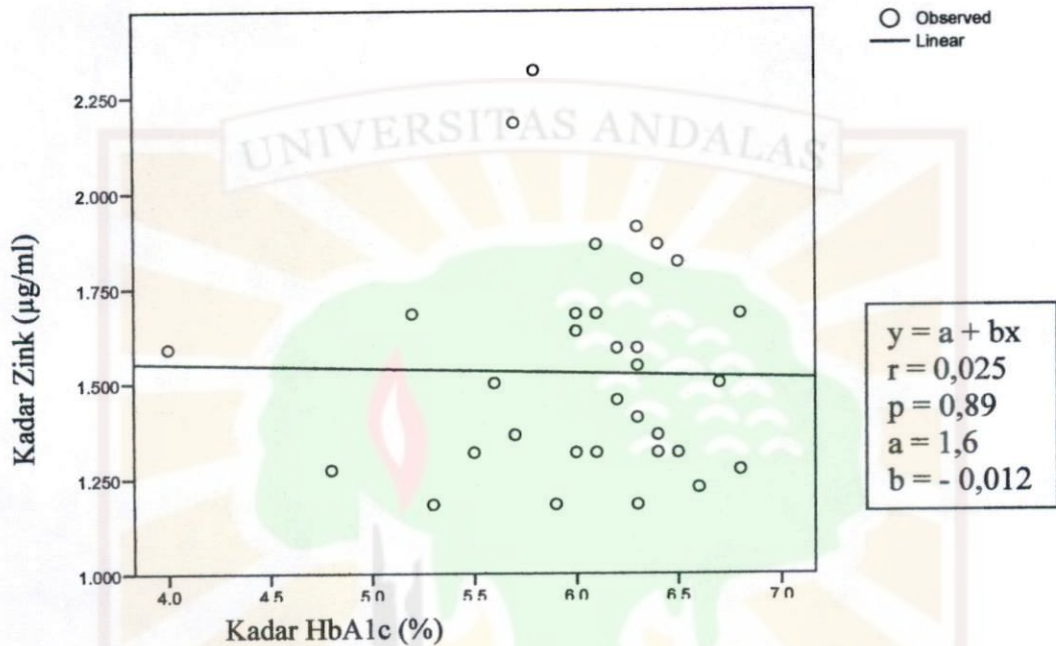
	r	P
Penderita DM	0.001	0.994
Non DM	0.025	0.888

Berdasarkan tabel 5.5 dapat dilihat bahwa hasil analisa korelasi HbA1c dengan kadar Zn dalam darah pada kelompok DMT2 maupun Non DM menunjukkan hubungan yang sangat lemah ( $r < 0,25$ ), dan secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan ( $p > 0,05$ ).



**Gambar 5.1 Korelasi HbA1c dengan Zink dalam Darah pada Penderita DMT2**

Tidak terdapat korelasi antara kadar HbA1c dengan kadar zink dalam darah penderita DMT2 (gambar 5.1), dengan nilai  $r=0$ . Dan hal ini secara statistik tidak bermakna ( $p>0,05$ ).



**Gambar 5.2 Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink dalam Darah Pada Non DM**

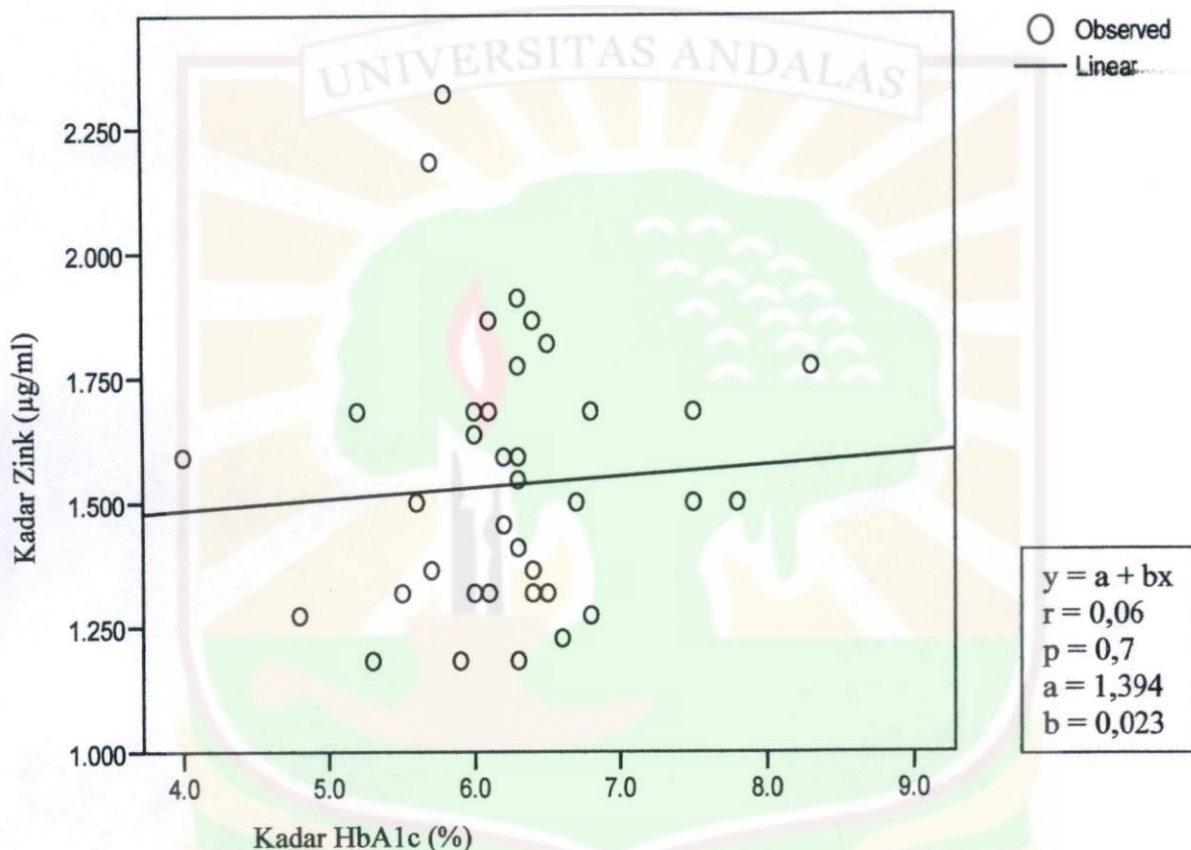
Terdapat korelasi yang sangat lemah antara kadar HbA1c dengan kadar zink dalam darah kelompok Non DM (gambar 5.2), dengan nilai  $r=0,025$ . Namun demikian terdapat kecenderungan kadar zink menurun dengan peningkatan HbA1c. Tapi hal ini secara statistik tidak bermakna ( $p>0,05$ ).

**5.4 Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink dalam Darah Pada Penderita DMT2**

**Tabel 5.7 Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink dalam Darah Pada Penderita DMT2**

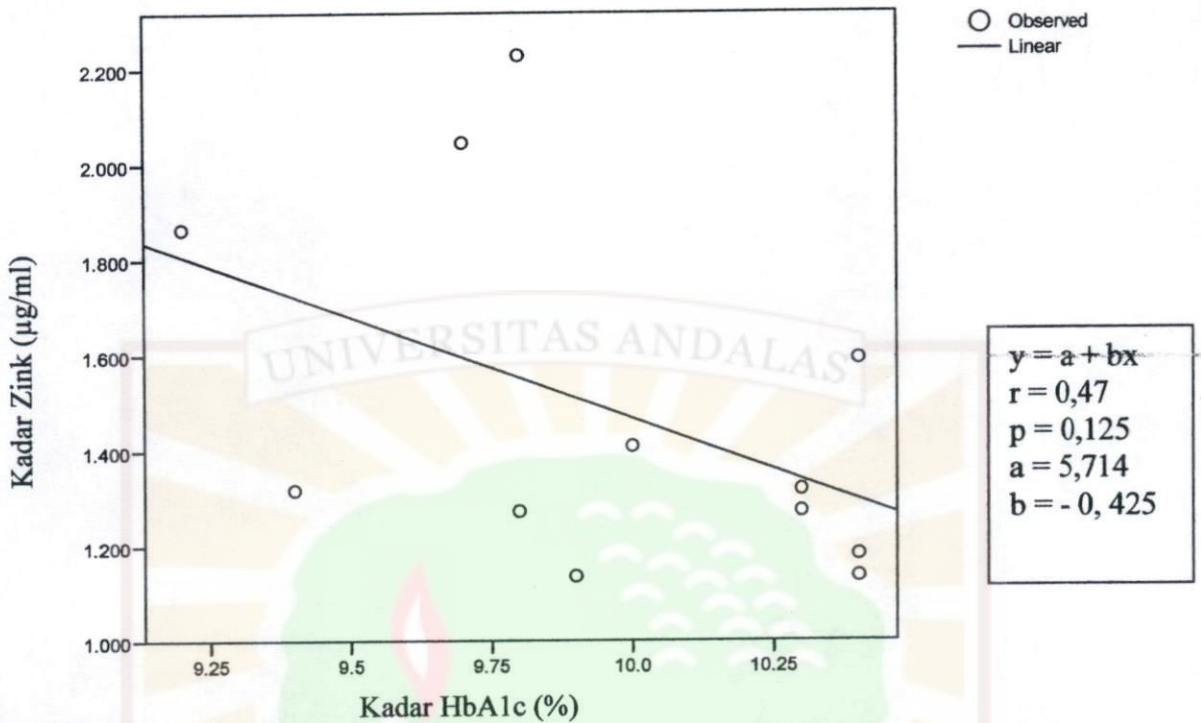
Kelompok HbA1c	r	p
7% - 9%	0,06	0,7
9,1% – 11%	0,47	0,13
> 11%	0,03	0,91

Korelasi HbA1c dengan kadar zink dalam darah penderita DMT2 yang didapatkan bervariasi (tabel 5.6). Pada kelompok HbA1c 9,1% – 11%, didapatkan korelasi yang sedang dengan nilai  $r=0,47$ . Pada kelompok pasien dengan kadar HbA1c 7%-9% dan HbA1c >11%, terdapat korelasi sangat lemah. Namun secara statistik tidak terdapat korelasi yang signifikan pada ketiga kelompok tersebut ( $p>0,05$ ).



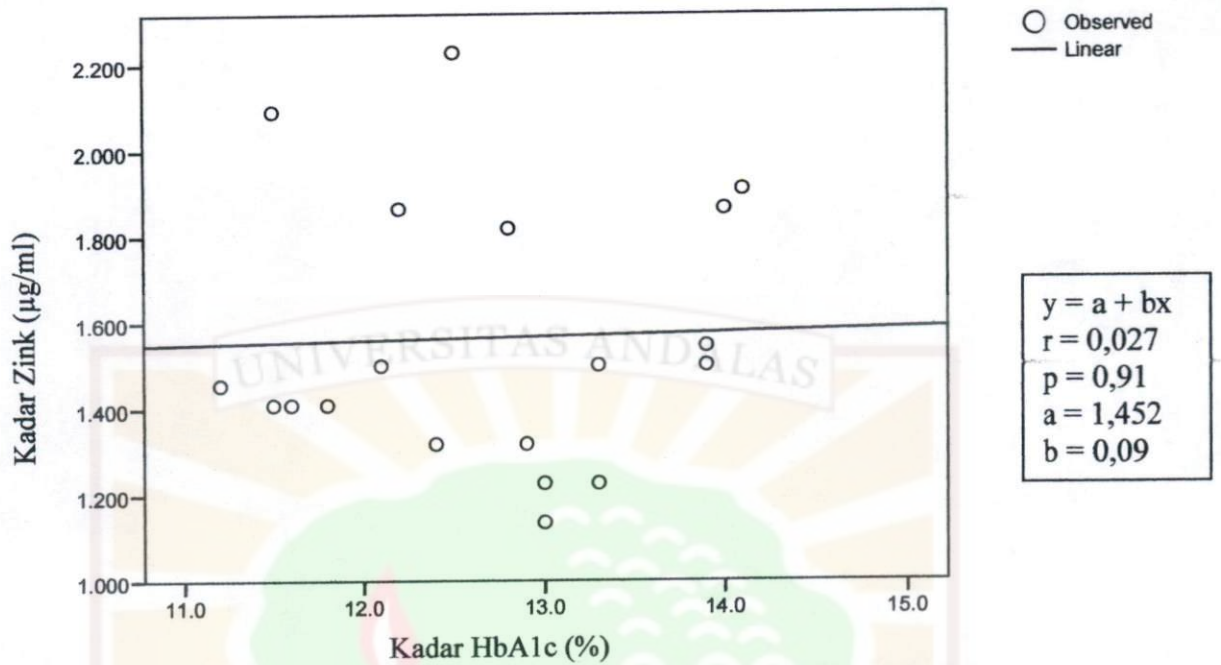
Gambar 5.3. Korelasi HbA1c (7% – 9%) dengan Kadar Zink dalam Darah Penderita DMT2

Pada kelompok HbA1c 7%-9% (gambar 5.3) didapatkan korelasi yang lemah dengan nilai  $r=0,06$  antara kadar HbA1c dengan kadar zink dalam darah penderita DMT2. Persamaan regresi yang diperoleh adalah  $\text{Kadar zink} = 1,394 + 0,023 \text{ HbA1c}$ . Ini berarti, setiap peningkatan 1 unit HbA1c, kadar zink meningkat  $1,394 + 0,023 \text{ HbA1c}$ . Secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan ( $p>0,05$ ).



Gambar 5.4. Korelasi HbA1c (9,1% – 11%) dengan Kadar Zink dalam Darah Penderita DMT2

Didapatkan korelasi negatif antara kadar HbA1c dengan kadar zink dalam darah penderita DMT2 pada kelompok HbA1c 9,1%-11% (gambar 5.4). Persamaan regresi yang diperoleh adalah  $\text{Kadar zink} = 5,714 - 0,425 \text{ HbA1c}$ . Ini berarti, setiap peningkatan 1 unit HbA1c, kadar zink menurun  $5,714 - 0,425 \text{ HbA1c}$ . Namun hal ini secara statistik tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



Gambar 5.5. Korelasi HbA1c (> 11%) dengan Kadar Zink dalam Darah Penderita DMT2

Pada kelompok HbA1c >11% (gambar 5.4) didapatkan korelasi yang lemah dengan nilai  $r=0,027$ . Persamaan regresi yang diperoleh adalah Kadar zink =  $1,452+0,09$  HbA1c. Ini berarti, setiap peningkatan 1 unit HbA1c, kadar zink meningkat  $1,452+0,09$  HbA1c. Secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan ( $p>0,05$ ).

## BAB VI PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Jamil Padang dari bulan Maret 2010 sampai dengan Juli 2010, dan didapatkan 70 orang sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan menyetujui secara tertulis untuk ikut dalam penelitian. Dari jumlah tersebut terdiri dari 35 orang penderita DMT2 (kelompok kasus) dan 35 orang Non DM sebagai pembanding (kontrol). Penelitian ini merupakan *cross-sectional, study comparative* dimana variabel dependen dan independen diperiksa pada waktu yang bersamaan.

### 6.1 Karakteristik Responden Penelitian

Didapatkan 35 orang penderita DMT2 yang dapat dijadikan sampel dari 54 orang penderita DMT2 yang diperiksa, sedangkan 19 orang lainnya tidak memenuhi kriteria inklusi. Sementara untuk kontrol, didapatkan 35 orang kontrol yang Non DM dari 70 orang yang diperiksa. Kesulitan dalam mendapatkan kontrol yang memenuhi kriteria inklusi misalnya, seseorang yang kelihatannya sehat baik dari anamnesa dan pemeriksaan fisik ternyata mempunyai HbA1c > 7%. Ini berarti pasien tersebut telah mengalami resistensi insulin atau mungkin sudah menderita DM, sehingga dianjurkan untuk menjalani pemeriksaan lebih lanjut di poliklinik khusus endokrinologi RSUP Dr. M. Jamil.

Jumlah penderita DMT2 sebagai kelompok kasus pada penelitian ini adalah 35 orang, terdiri dari 17 orang laki-laki (48,57%) dan 18 orang perempuan (51,43%). Sedangkan kelompok kontrol didapatkan 35 orang Non DM, 16 orang laki-laki (45,7%) dan 19 orang perempuan (54,3%). Hasil uji statistik untuk karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin didapatkan nilai  $p=1,00$  maka dapat disimpulkan, tidak terdapat perbedaan jenis kelamin pada kelompok penderita DMT2 dan Non DM.

Umur rata-rata responden kelompok DMT2 adalah  $51,40 \pm 5,31$  tahun dan umur rata-rata pada kelompok Non DM adalah  $48,94 \pm 5,28$  tahun. Pada uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ( $p=0,06$ ). Terdapat kesetaraan usia antara kelompok kasus dan kontrol.

Dari analisis statistik dapat disimpulkan bahwa faktor jenis kelamin dan usia pada kedua kelompok penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p > 0,05$ . Jadi dapat dikatakan bahwa dari segi karakteristik kedua kelompok penelitian ini cukup setara sehingga layak untuk dibandingkan.

Berdasarkan kadar HbA1c, didapatkan rerata HbA1c pada penderita DMT2 adalah  $11,19 \pm 1,91 \mu\text{g/mL}$  dan rerata HbA1c pada Non DM adalah  $6,04 \pm 0,57 \mu\text{g/L}$ . HbA1c atau hemoglobin glikosilat adalah salah satu fraksi hemoglobin di dalam tubuh manusia yang berikatan dengan glukosa secara enzimatik. Kadar HbA1c mencerminkan pengendalian metabolisme glukosa selama 3-4 bulan, sesuai dengan umur sel darah merah manusia. Kadarnya dalam darah menggambarkan keterkendalian glukosa darah puasa dan post prandial. Pada orang normal, nilai sekitar 4-6%. Peningkatan kadar HbA1c  $> 7\%$  mengindikasikan diabetes mellitus yang tidak terkontrol, dan penderita berisiko tinggi mengalami komplikasi jangka panjang, seperti nefropati, retinopati, neuropati, dan/atau kardiopati.

## **6.2 Perbedaan Kadar Zink Dalam Darah pada Penderita DMT2 dan Non DM**

Rerata kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 didapatkan  $1.54 \pm 0.31 \mu\text{g/mL}$  dimana kadar Zn tertinggi adalah  $2.23 \mu\text{g/mL}$  dan yang terendah adalah  $1.14 \mu\text{g/mL}$ . Jika dibandingkan dengan nilai normal kadar Zn dalam darah ( $0.8 - 1.0 \mu\text{g/mL}$ ), kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 ini relatif normal tinggi (Dutra et al, 2006).

Kadar Zn dalam darah tertinggi pada kelompok Non DM yaitu  $2.3 \mu\text{g/L}$ , terendah  $1.19$ , dan kadar Zn rata-rata adalah  $1.57 \pm 0.28 \mu\text{g/mL}$ . Jadi penderita DMT2 dan kontrol yang diperiksa mempunyai kadar Zn dalam darah yang relatif normal tinggi.

Hasil analisis perbedaan kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM dengan menggunakan t-test, menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) dengan derajat kepercayaan 95%. Hal ini tidak sesuai dengan yang dikemukakan oleh Chausmer 1998 yang menyatakan bahwa Zn serum 40% lebih rendah pada penderita diabetes, dan hipozinkemia ini dapat disebabkan oleh hiperzinkuria dan penurunan absorpsi pada gastrointestinal, atau karena keduanya. Penelitian yang dilakukan oleh Kinlaw dkk menemukan 9% dari penderita DMT2

mempunyai kadar Zn < 70  $\mu\text{g/dL}$  (0,70  $\mu\text{mL}$ ). Albertus J. mendapatkan kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 lebih rendah secara signifikan dibandingkan pada orang yang Non DM, yaitu  $0.68 \pm 0.31 \mu\text{g/mL}$ .

Zn memainkan suatu peran kunci di dalam pengaturan/regulasi produksi hormon insulin oleh pankreas dan pemanfaatan/utilisasi glukosa oleh jaringan otot dan sel lemak. Kemampuan sintesis dan sekresi insulin, dan penggunaan glukosa bersifat lemah pada kondisi defisiensi Zn. Absorpsi Zn intestinal dan kadar Zn plasma menurun pada pasien-pasien diabetes. Zn dilibatkan dalam pengaturan mekanisme perangsangan transduksi sinyal pada reseptor insulin dan sintesis reseptor insulin (Chausmer, 1998; Mehl dan Madrona, 2007).

Pada penderita DM yang tidak terkontrol terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia ini dapat menyebabkan produksi radikal bebas yang berlebihan dan akan memicu terjadinya stress oksidatif, yaitu suatu keadaan dimana jumlah radikal bebas yang diproduksi melebihi kapasitas tubuh untuk menangkalnya (Syahbudin, 2000). Dengan adanya paparan stress oksidatif metalotionin, yang jumlahnya relatif tinggi pada pankreas, melepaskan Zn yang kemudian berperan sebagai proteksi dalam pencegahan diabetes. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa Zn mempunyai fungsi ganda dan penting dalam pengaturan fungsi insulin dan juga sebagai antioksidan yang efektif dalam mencegah diabetes dan komplikasinya.

Namun demikian memang tidak semua studi mendukung dugaan ini. Hasil-hasil yang berlawanan ini mungkin muncul dari bermacam faktor, seperti keanekaragaman pasien dan jenis Zn (pada penelitian yang memberikan suplementasi Zn) (Li et al, 2007). Hasil penelitian yang penulis lakukan, dimana didapatkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan antara kadar Zn dalam darah penderita DMT2 dengan orang yang Non DM. Hal ini mungkin disebabkan karena banyak faktor yang menentukan status Zn seseorang dan penyakit DM adalah penyakit yang multifaktorial. Kadar Zn dalam darah antara lain dipengaruhi oleh faktor intake (diet) dan absorpsinya dalam usus. Dalam penelitian ini tidak meninjau bagaimana kebiasaan diet sampel yang dapat diketahui dengan melakukan wawancara tentang pola makan sampel (Food Frequency Questioner / FFQ), sehingga faktor intake Zn sebagai variabel pengganggu dapat diminimalisir.

Disamping itu DM adalah penyakit yang heterogen, dimana dalam patofisiologinya terdapat berbagai faktor risiko yang memegang peranan, antara lain faktor genetik dan faktor lingkungan. *Lifestyle* seseorang menyangkut diet sehari-hari, kebiasaan olah raga, serta berat badan merupakan contoh faktor lingkungan yang berperan dalam perjalanan penyakit DM (Manaf, 2004).

### 6.3 Korelasi HbA1c dengan Kadar Zink dalam Darah

Hasil analisa korelasi HbA1c dengan kadar Zn dalam darah pada penderita DM tipe 2 didapatkan korelasi yang lemah ( $r < 0,25$ ) dengan derajat kepercayaan 95%. Ini menunjukkan bahwa dengan meningkatnya kadar HbA1c tidak diikuti oleh peningkatan atau penurunan kadar Zn dalam darah. Jadi dapat dikatakan bahwa secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2.

Demikian juga halnya pada kelompok Non DM, didapatkan korelasi hubungan yang lemah ( $r < 0,25$ ) antara kadar HbA1c dengan kadar Zn dalam darah, dengan nilai  $p > 0,05$  dan derajat kepercayaan 95%. Namun demikian pada gambar 5.2 dapat terlihat bahwa terdapat kecenderungan korelasi negatif, dimana dengan meningkatnya kadar HbA1c diikuti dengan penurunan kadar Zn dalam darah. Secara statistik tidak terdapat hubungan antara HbA1c dengan kadar zink dalam darah ( $p > 0,05$ ), dengan derajat kepercayaan 95%.

Jika dilihat berdasarkan pengelompokan kadar HbA1c pada penderita DMT2, didapatkan hasil yang bervariasi. Pada kelompok HbA1c 9,1%-11% (gambar 5.4), didapatkan korelasi negatif antara kadar HbA1c dengan kadar Zn dalam darah dengan nilai  $r = 0,47$ , tapi hal ini tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ). Berbeda halnya pada dua kelompok lainnya, dimana terdapat kecenderungan korelasi yang positif antara kadar HbA1c dengan kadar Zn dalam darah. Pada kelompok HbA1c 7%-9% (gambar 5.3), didapatkan korelasi yang lemah dengan nilai  $r = 0,06$  antara HbA1c dengan kadar Zn dalam darah, hal ini tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ). Demikian juga halnya dengan kelompok HbA1c  $> 11\%$  (gambar 5.4), didapatkan korelasi yang lemah dengan nilai  $r = 0,027$ , dan ini tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

## BAB VII

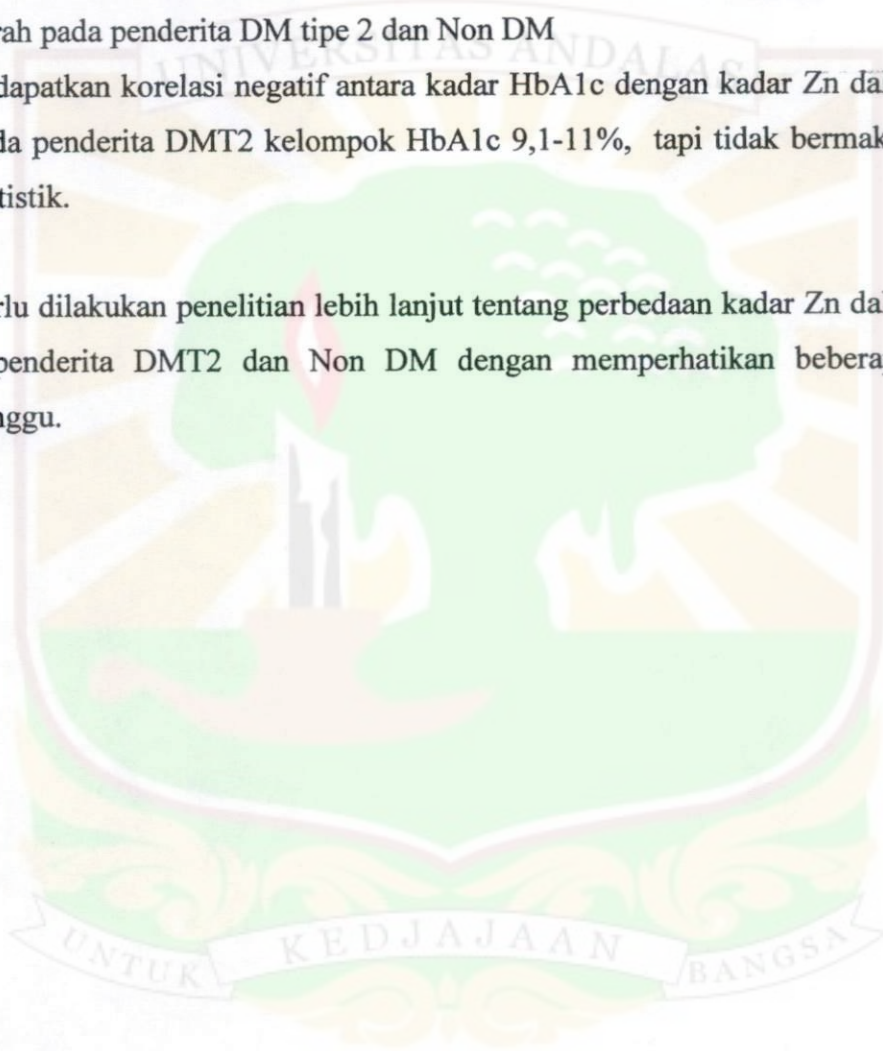
### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

1. Rerata kadar HbA1c pada penderita DMT2 lebih tinggi dari pada Non DM.
2. Rerata kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM relatif normal.
3. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara kadar Zn dalam darah pada penderita DM tipe 2 dan Non DM
4. Didapatkan korelasi negatif antara kadar HbA1c dengan kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 kelompok HbA1c 9,1-11%, tapi tidak bermakna secara statistik.

#### 7.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang perbedaan kadar Zn dalam darah pada penderita DMT2 dan Non DM dengan memperhatikan beberapa faktor pengganggu.



## DAFTAR PUSTAKA

- Antonio c, Enrico U, 2004. Oxidative Pathogenic mechanism Underlying insulin resistance, Diabetes and cardiovascular Disease.
- Armin SA, 2005. Zat GiziMikro Zn, dari Aspek Molekuler sampai pada Program Kesehatan Masyarakat. Suplement vol 26(3)
- Brownlee, M. 2003. A Radical Explanation for Glucose-induced  $\beta$  cell dysfunction. *J Clin Invest* 112 : 1788-1790
- Chausmer AB, 1998. Zinc, Insulin and Diabetes. *Journal of American College of Nutrition*:17;2;109-115.
- Cousins RJ, Hempe JM. 1996. Zinc. Dalam: Brown ML (ed). *Present knowledge in Nutrition* 6<sup>th</sup> ed. ILSI press. 251-67. Washington, D.C.
- Cutler RG, Rodriquez H, 2003. Oxidative Stress and Aging, *Advances in basic Science Diagnostic and Intervention*. Kronos Longevity research Institute, Arizona, USA; 166-189; 491-494; National Institute of Standars and Technology, Gaithersburg, Maryland, USA;1.
- Dutra RL, Cantos GA, Carasek E, 2006. Analysis of Zinc in Biological Samples by flame Atomic Absorption Spectrometry. *Biological Trace Element Research*. Clifton : Summer vol 111. Iss.1-3; p.265.
- Gerbitz KD, Gempel K and Brdiezka D, 1996. Mitochondria and diabetes genetic, biochemical and clinical implication of cellular energy unit diabetes : 45; 13-126.
- Halliwell B, Gutteridge,2004. free radicals in Biology and Medicine. Department of Biochemistry, Osaka University Medical School, Osaka, Third ed; Oxford University Press, 36-95; 267-276; 640-645.
- Hambidge, M. 1997. Zinc Defesiensi in young Childern. *Am. J. Clin. Nutr.* 65:160
- Hambidge M, Krebs NF. 2001. Interrelationship of Key Variables of Human Zinc Homeostasis : Relevance to Dietary Zinc Requirements. *Annu. Rev. Nutr.* 21: 429-452
- Islam MS and Loots DT, 2007. Diabetes, metallothionein, and zinc interactions : A review. *BioFactors* : 29 ; 203-212.
- Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, et al. 1983. Abnormal Zinc Metabolism in Type II Diabetes Melitus. *Am J med*; 75:273-7.
- Lonnerdal B. (2000): Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr.*; 130 (Suppl): 1378S – 1383S.

- Li X, Lu C, Feng W. 2007. Diabetes and Metallothionein. Mini-review in Medicinal Chemistry. 2007. 7. 761-768.
- Manaf A, 2007. Chronic Acute Postprandial Hyperglycemia with Stress Oxidative: the Backround of Tissue damage in Type 2 Diabetes Mellitus. Pertemuan Ilmiah Berkala VIII Ilmu Penyakit Dalam, Pangeran Beach Hotel, Padang 8-9 September.
- Manaf A, 2004. Pengendalian Hiperglikemia Akut Postprandial dalam upaya Menghambat Progresi resistensi Insulin dengan Toleransi Glukosa Terganggu. Disertasi Program Pasca sarjana Universitas Airlangga Surabaya; 13-24.
- McLange L Kathryn and Huethler Sue (1998): Pathophysiology, the biologic basis for disease in adults and children. Third ed. Mosby.
- Mills, 1989. Zinc in Human Biology. Springer-Verlag; 337-49. London.
- Notoatmodjo S, 2002. Metodologi Penelitian Kesehatan. Rineka Cipta. Jakarta.
- PERKENI, 2002. Petunjuk Praktis Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2. PB Perkeni. Jakarta
- PERKENI, 2006. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. PB Perkeni. Jakarta.
- Robbins, 2007, Buku Ajar Patologi edisi 7, EGC; Jakarta
- Sastroasmoro S, Ismail S, 2008. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis.edisi-3. Sagung Seto. Jakarta.
- Shankar HA, Prasad AS (1998): Zinc and immune function : The biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr, 68 (Suppl): 447 S – 463 S.
- Soegondo, S., 2005, Diagnosis Dan Klasifikasi Diabetes Melitus Terkini, dalam *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*, 17-26, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Suryohudoyo P, 2000. Oksidan, antioksidan, dan radikal bebas. pengaruh bebas terhadap penuaan
- Suyono, S., 2005, Kecenderungan Peningkatan Jumlah Penyandang Diabetes, dalam *Penatalaksanaan Diabetes Terpadu*, 1-4, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Syahbudin S, 2000. Peran Radikal Bebas dan Antioksidan pada Proses Penuaan pada Diabetes Melitus. Naskah Lengkap Simposium Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Penuaan dalam Rangka Lustrum IX Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang 7 September 1955-2000.

Tjay, T. H., dan Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting: Khasiat Penggunaan dan Efek Samping*, Edisi IV, 567-584, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

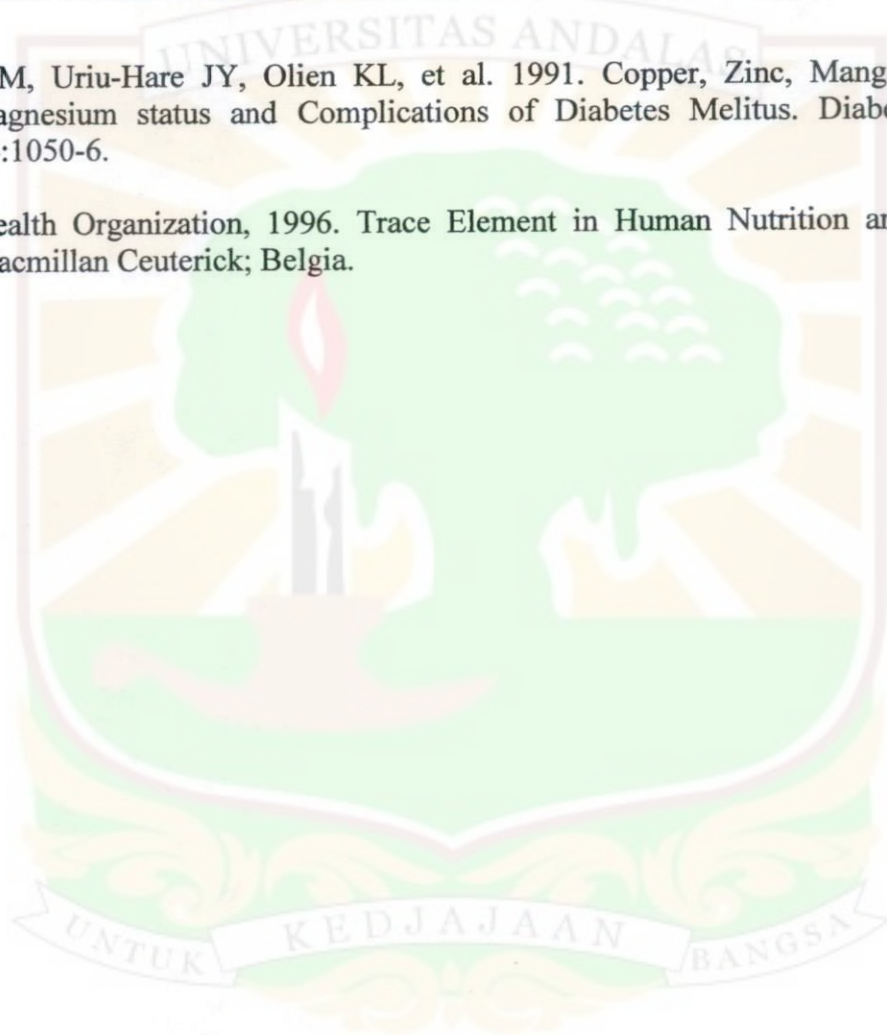
Tjokroprawiro, A., 2006, *Hidup Sehat dan Bahagia Bersama Diabetes Melitus*, Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.

Tjokroprawiro, A., 2001. *Diabetes mellitus; klasifikasi, diagnosis, dan terapi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.

Xiao L, 2003. *Oxidative Stress and Diabetes*. The University of Iowa, IA 52242-1181

Walter RM, Uriu-Hare JY, Olien KL, et al. 1991. Copper, Zinc, Manganese and magnesium status and Complications of Diabetes Melitus. *Diabetes Care*; 14:1050-6.

World Health Organization, 1996. *Trace Element in Human Nutrition and Health*. Macmillan Ceuterick; Belgia.



**FORMULIR PERSETUJUAN**

*(Inform Consent)*

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PASCA SARJANA UNIVERSITAS ANDALAS**

**SURAT PERSETUJUAN UJI KLINIK**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Jenis Kelamin :

Alamat Lengkap :

Setelah mendapat keterangan secukupnya dan mengerti manfaat penelitian tersebut dibawah ini yang berjudul :

**PERBEDAAN KADAR ZINK (Zn) DALAM DARAH PADAP PENDERITA  
DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN NON DOIABETES MELITUS**

Dengan sukarela menyetujui diikutsertakan dalam penelitian diatas, dengan catatan bila sewaktu-waktu merasa dirugikan dalam bentuk apapun, saya berhak mengundurkan diri dari persetujuan ini.

Peneliti

Padang, Maret 2010

Subyek penelitian

dr. Rini Astika

(.....)



No: 021/KEP/FK/2009

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
***ETHICAL CLEARANCE***

Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul:

*The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed the research protocol entitled:*

**Dampak Peningkatan Kadar Glukosa Darah yang Abnormal Secara Molekuler Terhadap Beberapa Faktor Aterogenik pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2**

Nama Peneliti Utama : Dra. Eti Yerizel, MS  
*Name of the Investigator*

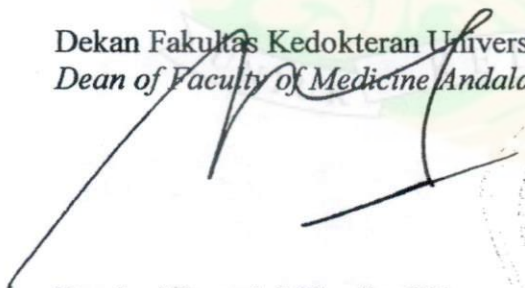
Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
*Name of Institution*

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut diatas.  
*and recommended the above research protocol.*

Padang, 15 Maret 2010

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
*Dean of Faculty of Medicine Andalas University*

Ketua  
*Chairperson*

  
Dr. dr. Masrul, MSc, Sp.GK  
NIP. 1956 1226 1987 101 001

  
Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)  
NIP. 1953 1109 1982 112 001



MASTER TABEL

REKAP DATA KONTROL

DATA SAMPEL (DMT2)

No	Sampel	Sex	Umur	HbA1C	C Zink( $\mu\text{g/ml}$ )
1	1	lk	48	6	1.636
2	2	lk	46	6.7	1.5
3	3	pr	45	5.7	1.364
4	6	pr	50	4	1.591
5	9	pr	48	6.1	1.682
6	10	pr	48	6.1	1.864
7	11	pr	54	6.8	1.273
8	12	pr	43	6.3	1.545
9	15	lk	51	6.2	1.591
10	16	pr	58	6.3	1.182
11	21	pr	48	6	1.682
12	23	lk	50	6.5	1.818
13	24	pr	50	6.1	1.318
14	25	pr	49	6.6	1.227
15	26	lk	48	6.3	1.409
16	37	pr	50	6.3	1.591
17	38	pr	53	5.6	1.5
18	39	pr	54	6.4	1.864
19	40	pr	43	6	1.318
20	41	lk	56	5.2	1.682
21	42	lk	53	6.5	1.318
22	43	lk	36	6.3	1.909
23	44	lk	43	5.7	2.182
24	45	lk	47	6.3	1.182
25	46	lk	43	6.1	1.318
26	47	lk	58	5.3	1.182
27	7	pr	52	5.8	2.318
28	49	lk	41	6.4	1.364
29	50	lk	43	6.8	1.682
30	51	lk	38	6.3	1.773
31	52	lk	50	6.2	1.455
32	53	lk	45	5.5	1.318
33	54	pr	52	4.8	1.273
34	5	lk	54	5.9	1.182
35	8	pr	50	6.4	1.318

No	Sampel	Sex	Umur	HbA1C	C Zink( $\mu\text{g/ml}$ )
1	1	lk	54	12.9	1.318
2	2	Pr	54	11.6	1.409
3	3	Pr	53	11.2	1.455
4	8	Pr	47	10.3	1.273
5	10	Pr	57	10.3	1.318
6	11	Pr	52	9.7	2.045
7	13	Pr	58	13.9	1.5
8	14	Pr	48	10.4	1.182
9	15	Pr	60	12.1	1.5
10	16	Lk	55	12.5	2.227
11	17	Pr	53	9.4	1.318
12	18	Pr	56	13	1.227
13	20	Pr	50	11.8	1.409
14	21	Pr	50	13	1.136
15	22	Lk	52	13.3	1.5
16	23	Pr	52	12.2	1.864
17	24	Lk		12.4	1.318
18	25	Lk	54	7.8	1.5
19	26	Pr	56	13.3	1.227
20	27	Pr	57	14.1	1.909
21	28	Lk	56	11.5	1.409
22	29	Pr	52	9.9	1.136
23	30	Pr	55	13.9	1.545
24	31	Lk	52	12.8	1.818
25	32	Lk	46	10	1.409
26	33	Lk	45	8.3	1.773
27	35	Lk	41	10.4	1.136
28	36	Lk	52	9.8	1.273
29	37	Lk	57	9.2	1.864
30	38	Lk	42	7.5	1.5
31	40	Lk	54	10.4	1.591
32	41	Lk	51	11.5	2.091
33	42	Lk	41	7.5	1.682
34	43	Lk	51	14	1.864
35	44	Pr	49	9.8	2.227

## Kelompok Kasus Frequencies

### Statistics

		HbA1C	K.ZINK(mg/L)
N	Valid	35	35
	Missing	0	0
Mean		11,189	1,54151
Median		11,500	1,50000
Mode		10,4	1,500
Std. Deviation		1,9103	,313672
Minimum		7,5	1,136
Maximum		14,0	2,227

## NPar Tests

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		HbA1C	K.ZINK(mg/L)
N		35	35
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	11,189	1,54151
	Std. Deviation	1,9103	,313672
Most Extreme Differences	Absolute	,117	,181
	Positive	,117	,181
	Negative	-,086	-,098
Kolmogorov-Smirnov Z		,694	1,072
Asymp. Sig. (2-tailed)		,722	,201

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

## Kelompok Kontrol Frequencies

### Statistics

		HbA1C	K.ZINK(mg/L)	Umur
N	Valid	35	35	35
	Missing	0	0	0
Mean		6,043	1,52603	48,94
Median		6,200	1,50000	50,00
Mode		6,3	1,318	48 <sup>a</sup>
Std. Deviation		,5689	,283074	5,280
Minimum		4,0	1,182	36
Maximum		6,8	2,318	58

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

## Frequencies

### Statistics

		Jenis Kelamin	Kelompok Umur
N	Valid	35	35
	Missing	0	0

## Frequency Table

### Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	16	45,7	45,7	45,7
	Perempuan	19	54,3	54,3	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

### Kelompok Umur

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	< 40 th	2	5,7	5,7	5,7
	40 - 49 th	15	42,9	42,9	48,6
	>= 50 th	18	51,4	51,4	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

## NPar Tests

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		HbA1C	K.ZINK(mg/L)
N		35	35
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	6,043	1,52603
	Std. Deviation	,5689	,283074
Most Extreme Differences	Absolute	,184	,145
	Positive	,097	,145
	Negative	-,184	-,112
Kolmogorov-Smirnov Z		1,090	,858
Asymp. Sig. (2-tailed)		,186	,453

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## Kasus vs kontrol

### T-Test

#### Group Statistics

Kelompok		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
K.ZINK(mg/L)	Sampel	35	1,54151	,313672	,053020
	Kontrol	35	1,52603	,283074	,047848

#### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
K.ZINK(mg/L)	Equal variances assumed	,429	,515	,217	68	,829	,015486	,071418	-,127028	,157999
	Equal variances not assumed			,217	67,296	,829	,015486	,071418	-,127055	,158026

## Frequencies

Statistics

hba1cgr

N	Valid	35
	Missing	0

hba1cgr

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1.00	4	11.4	11.4
	2.00	12	34.3	45.7
	3.00	19	54.3	100.0
Total	35	100.0	100.0	

## ANOVA

K.ZINK(mg/L)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.075	2	.037	.366	.696
Within Groups	3.270	32	.102		
Total	3.345	34			

## K.ZINK(mg/L)

### Linear

#### Model Summary

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
.064	.004	-.023	.275

The independent variable is HbA1Cgrp.

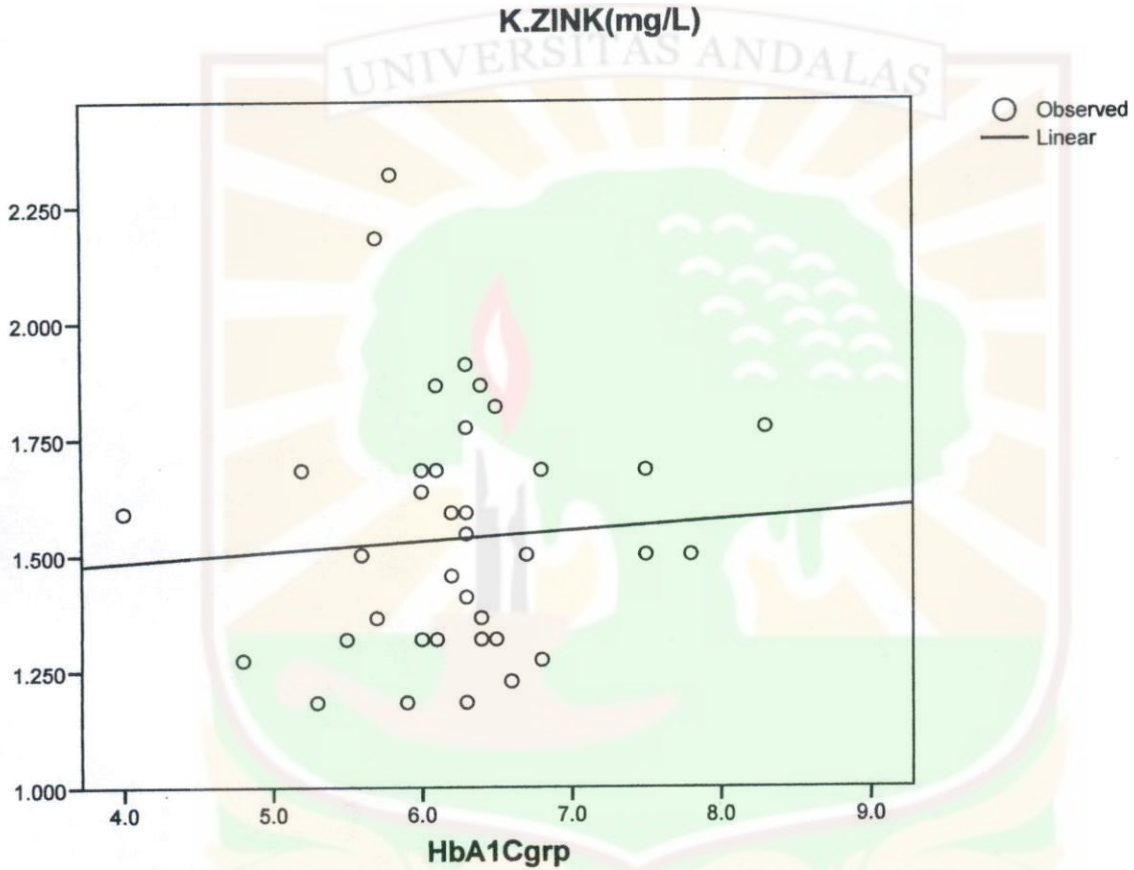
## ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	.011	1	.011	.151	.700
Residual	2.797	37	.076		
Total	2.808	38			

The independent variable is HbA1Cgrp.

**Coefficients**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t		Sig.
	B	Std. Error	Beta	B	Std. Error	
HbA1Cgrp	.023	.058	.064	.389	.700	
(Constant)	1.394	.366		3.813	.001	



**Case Processing Summary**

	N
Total Cases	12
Excluded Cases(a)	0
Forecasted Cases	0
Newly Created Cases	0

a Cases with a missing value in any variable are excluded from the analysis.

### Variable Processing Summary

	Variables	
	Dependent	Independent
	K.ZINK(mg/L)	HbA1Cgrp
Number of Positive Values	12	12
Number of Zeros	0	0
Number of Negative Values	0	0
Number of Missing Values	0	0
User-Missing	0	0
System-Missing	0	0

### K.ZINK(mg/L)

#### Linear

##### Model Summary

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
.468	.219	.141	.343

The independent variable is HbA1Cgrp.

##### ANOVA

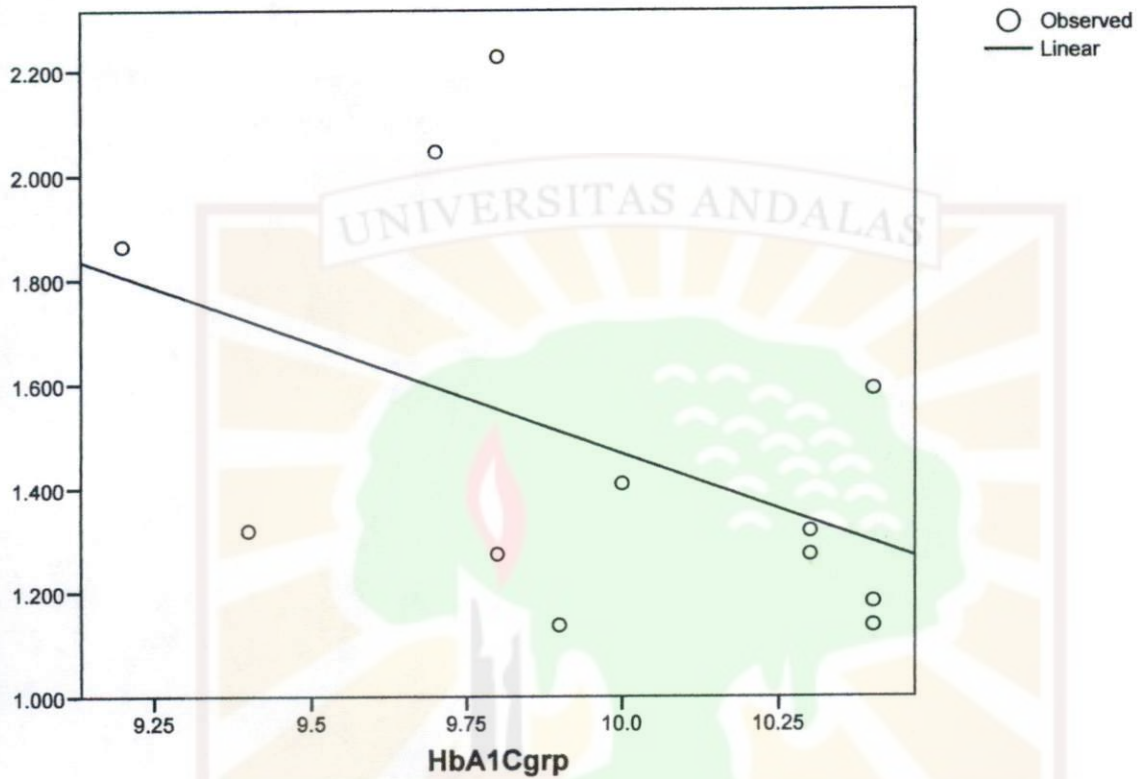
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	.329	1	.329	2.801	.125
Residual	1.176	10	.118		
Total	1.506	11			

The independent variable is HbA1Cgrp.

##### Coefficients

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta	B	Std. Error
HbA1Cgrp	-.425	.254	-.468	-1.674	.125
(Constant)	5.714	2.531		2.258	.048

### K.ZINK(mg/L)



### K.ZINK(mg/L) Linear

#### Model Summary

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
.027	.001	-.058	.317

The independent variable is HbA1Cgrp.

### Linear

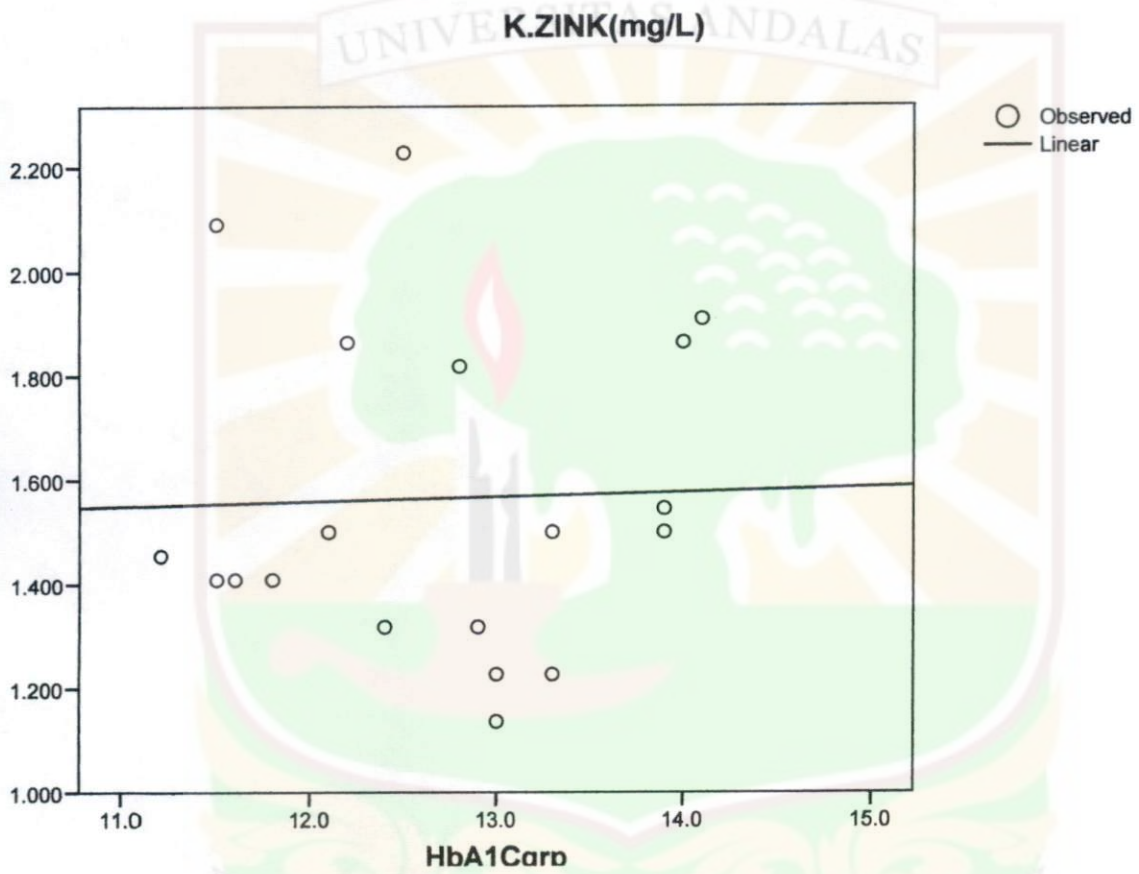
#### ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	.001	1	.001	.012	.914
Residual	1.708	17	.100		
Total	1.709	18			

The independent variable is HbA1Cgrp.

**Coefficients**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t		Sig.
	B	Std. Error	Beta	B	Std. Error	
HbA1Cgrp	.009	.081	.027	.110		.914
(Constant)	1.452	1.028		1.412		.176



**K.ZINK(mg/L)  
Linear**

**Model Summary**

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
.000	.000	-.030	.318

The independent variable is HbA1Cgrp.

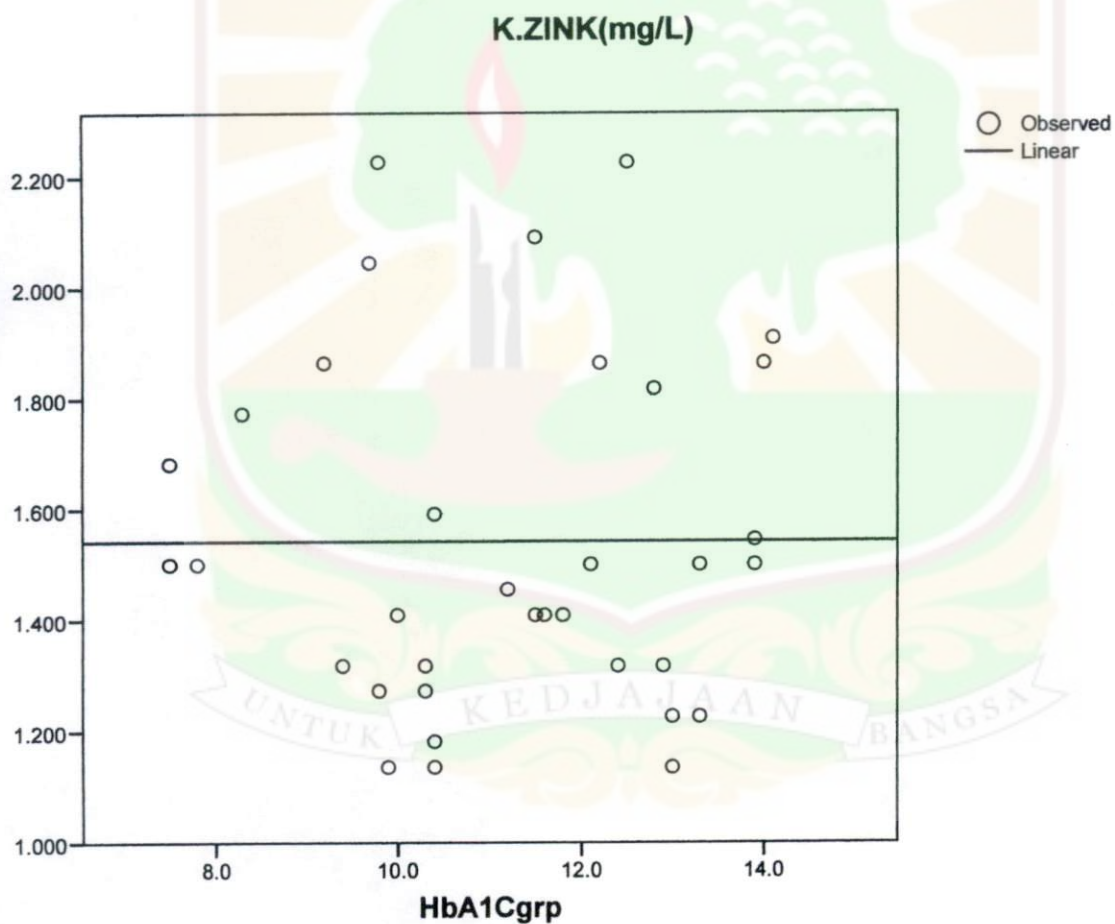
**ANOVA**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	.000	1	.000	.000	.998
Residual	3.345	33	.101		
Total	3.345	34			

The independent variable is HbA1Cgrp.

**Coefficients**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t		Sig.
	B	Std. Error	Beta	B	Std. Error	
HbA1Cgrp	7.02E-005	.029	.000	.002		.998
(Constant)	1.541	.324		4.760		.000



## K.ZINK(mg/L) Linear

### Model Summary

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
.025	.001	-.030	.287

The independent variable is HbA1Cgrp.

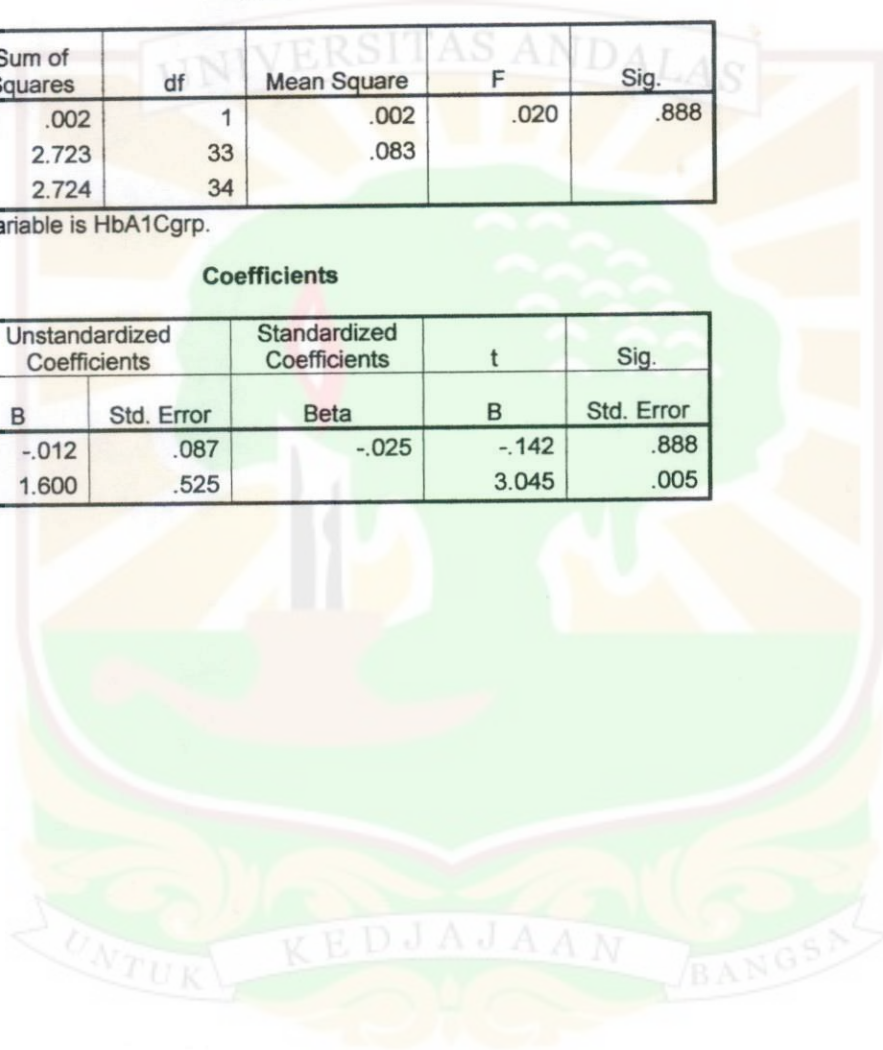
### ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	.002	1	.002	.020	.888
Residual	2.723	33	.083		
Total	2.724	34			

The independent variable is HbA1Cgrp.

### Coefficients

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta	B	Std. Error
HbA1Cgrp	-.012	.087	-.025	-.142	.888
(Constant)	1.600	.525		3.045	.005



### K.ZINK(mg/L)

