

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Diabetes Mellitus

2.1.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Penyakit Diabetes melitus merupakan suatu penyakit dengan kondisi metabolik yang berlangsung lama dan ditandai oleh tingginya kadar gula dalam darah atau yang dikenal dengan hiperglikemia. Situasi ini bisa terjadi disebabkan oleh masalah dalam memproduksi insulin, sehingga menyebabkan ketidakmampuan tubuh dalam bereaksi terhadap insulin dengan efektif, atau bisa juga merupakan gabungan dari kedua faktor tersebut.¹⁶ Menurut *American Diabetes Association* (2022) klasifikasi Diabetes Mellitus terbagi menjadi empat, yaitu:

2.1.1.1.1 Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT1)

Penyakit DMT1 mencakup sekitar 5% hingga 10% dari semua kasus diabetes. Kondisi ini berkembang akibat sel beta pankreas mengalami kerusakan autoimun, sehingga kemampuan produksi insulin terganggu. Akibatnya, tubuh mengalami kekurangan insulin secara total. Faktor genetik dan lingkungan, seperti infeksi virus, paparan racun, atau pola makan tertentu, dianggap berperan dalam memicu respons autoimun ini. DMT1 paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja, tetapi dapat muncul pada usia berapa pun.

2.1.1.1.2 Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)

Penyakit DMT2 adalah suatu bentuk diabetes yang memiliki persebaran yang sangat luas dan mencakup sekitar 90% dari semua kasus. Pada DM tipe 2, tubuh akan menjadi kurang responsif atau kurang aktif terhadap insulin karena adanya kondisi resistensi insulin. Akibatnya, tubuh mencoba mengimbangnya dengan memproduksi insulin tambahan untuk menstabilkan kadar gula darah agar tidak melebihi nilai normal. Namun, seiring waktu, sekresi insulin mulai menurun dan akhirnya menyebabkan DM tipe 2. Diabetes tersebut biasanya muncul atau terpapar pada orang di atas usia 45 tahun. Namun, karena meningkatnya obesitas, perilaku sedentari, dan asupan kalori tinggi, DM tipe 2 juga mulai menyerang anak-anak, remaja, dan dewasa muda.

2.1.1.1.3 Diabetes Melitus Gestasional (DMG)

Penyakit DMG adalah kondisi kadar gula darah tinggi (hiperglikemia) yang pertama kali terdeteksi selama kehamilan. Berdasarkan data dari *American Diabetes Association* (ADA), DMG memengaruhi sekitar 7% dari semua kehamilan. Wanita yang mengalami DMG, serta anak yang dilahirkannya, memiliki kemungkinan yang sangat besar untuk mengalami perkembangan diabetes tipe 2 di masa mendatang sehingga hal tersebut harus diwaspadai.

Penyakit DMG dapat menyebabkan komplikasi seperti tekanan darah tinggi (hipertensi), preeklampsia, dan terlalu banyak cairan ketuban (hidramnion). Kondisi ini juga meningkatkan kemungkinan persalinan dengan operasi. Pada janin, DMG dapat menyebabkan ukuran tubuh yang besar (makrosomia) atau kelainan bawaan. Setelah lahir, bayi berisiko mengalami gangguan pernapasan, serta

obesitas saat masa kanak-kanak atau remaja. Beberapa faktor yang meningkatkan risiko DMG meliputi usia ibu yang lebih tua, obesitas, kenaikan berat badan berlebihan selama kehamilan, memiliki riwayat melahirkan bayi dengan kelainan bawaan seperti lahir mati, serta adanya riwayat diabetes dalam keluarga.

2.1.1.1.4 Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes monogenik termasuk diabetes yang muncul pada masa neonatal dan diabetes yang terjadi di usia muda atau MODY. Selain itu, diabetes juga dapat disebabkan oleh penyakit pada pankreas eksokrin, seperti fibrosis kistik atau pankreatitis. Keberadaan diabetes juga dapat dipicu oleh konsumsi obat-obatan atau bahan kimia tertentu. Misalnya, pemakaian glukokortikoid, pengobatan untuk pasien HIV/AIDS, serta kondisi setelah transplantasi organ dapat menyebabkan gangguan metabolisme.¹⁷

2.1.1.2 Epidemiologi

Menurut IDF, pada tahun 2019, penyakit diabetes mengakibatkan 4,2 juta orang kehilangan nyawa dan sekitar 463 juta orang dewasa yang berusia antara 20 hingga 79 tahun terdiagnosis diabetes. Angka ini diperkirakan akan meloncat menjadi 700 juta pada tahun 2045. Sebagian besar individu yang mengalami diabetes berusia antara 40 hingga 59 tahun. Indonesia berada di posisi kelima secara global dalam jumlah kasus diabetes melitus, dengan total penderita mencapai 19,5 juta.¹⁸

2.1.1.3 Faktor risiko

Beberapa faktor predisposisi terhadap DM2 dipicu oleh keterkaitan antara faktor bawaan, metabolik, dan lingkungan. Faktor risiko ini berperan besar

dalam meningkatnya prevalensi DMT2. Beberapa faktor seperti etnis dan riwayat keluarga, merupakan faktor yang sifatnya tetap dan tidak dapat diintervensi dan memiliki dasar genetik yang kuat. Kemudian determinan risiko meliputi obesitas, gaya hidup sedentari, dan konsumsi makanan tidak sehat merupakan faktor yang dapat diubah dan memiliki peran besar dalam perkembangan penyakit ini. Dengan fokus pada perubahan gaya hidup sehat, risiko DMT2 dapat ditekan secara signifikan.¹⁹

2.1.1.4 Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala diabetes melitus tipe 2 menurut American Diabetes Association mencakup:

1. Sering merasa haus (*Polidipsia*) : Penderita mungkin mengalami rasa haus yang berlebihan.
2. Sering buang air kecil (*Poliuria*) : Lebih sering pada malam hari (nokturia).
3. Sering merasa lapar (*Polifagia*) : Meskipun sudah makan, penderita tetap merasa lapar.
4. Penurunan massa tubuh: Pasien DM mungkin mengalami penurunan berat badan meski tetap memiliki selera makan yang baik.
5. Kelelahan: Penderita sering merasa lelah dan kurang energi.
6. Gangguan penglihatan: Perubahan kadar glukosa dalam darah berpotensi menurunkan kejernihan penglihatan.
7. Luka sulit sembuh: Luka atau infeksi yang tidak kunjung sembuh dapat menjadi tanda.²⁰

2.1.1.5 Patofisiologi

Penyakit Diabetes melitus tipe 2 tergolong sebagai penyakit yang berkaitan dengan gangguan metabolisme yang kompleks hingga melibatkan berbagai gangguan dalam tubuh, mulai dari penurunan produksi insulin, resistensi insulin, hingga produksi glukosa berlebih oleh hati dan gangguan metabolisme lemak. Salah satu faktor penting yang turut mempengaruhi keadaan ini adalah berat badan berlebih atau obesitas, terutama obesitas sentral, di mana lemak lebih banyak tertimbun di sekitar perut. Faktanya, lebih dari 80% kasus DMT2 berkaitan erat dengan obesitas. Pada tahap awal perkembangan penyakit ini, kadar gula darah seseorang dengan DMT2 masih bisa mendekati normal karena sel beta pankreas bekerja lebih keras untuk memproduksi insulin sebagai respons terhadap resistensi insulin. Namun, seiring waktu, kemampuan sel beta dalam menghasilkan insulin semakin menurun, sehingga kadar gula darah tetap tinggi meskipun tubuh masih memiliki tingkat insulin yang seimbang atau bahkan berlebih.

Resistensi insulin adalah keadaan di mana sel tubuh tidak memberikan respons yang memadai terhadap insulin, sehingga mengakibatkan fungsi hormon yang buruk. Umumnya kondisi ini disebabkan oleh pilihan gaya hidup yang buruk, konsumsi makanan berkalori tinggi, obesitas, dan kebiasaan makan yang buruk. Ketika resistensi insulin berkembang, proses penyerapan dan penggunaan glukosa oleh individu terganggu. Hal ini menyebabkan jaringan perifer, seperti jaringan otot, hati, dan lemak, menjadi kurang sensitif terhadap insulin, sehingga asupan glukosa menjadi tidak efektif. Gangguan ini berkontribusi pada peningkatan kadar glukosa darah dan merupakan salah satu penyebab utama diabetes tipe 2. Pada

tahap awal, terdapat hiperaktivitas sel beta di pankreas, yang mengakibatkan peningkatan produksi insulin untuk mengompensasi kadar gula darah normal. Pada titik ini, seiring menurunnya sensitivitas insulin, sel-sel beta mulai kehilangan kapasitasnya dan akhirnya menyebabkan defisiensi insulin. Akibat dari skenario ini adalah hiperglikemia, di mana tubuh gagal mempertahankan kadar gula darah normal. Disfungsi sel beta pankreas dalam DM2 merupakan hasil dari interaksi kompleks antara faktor lingkungan dan berbagai jalur molekuler di dalam tubuh. Kondisi nutrisi yang berlebihan, seperti hiperglikemia dan hiperlipidemia, sering kali memperburuk resistensi insulin dan menyebabkan peradangan kronis, yang pada akhirnya memberikan tekanan metabolik pada sel beta pankreas. Peningkatan kadar asam lemak jenuh serta tingginya kadar glukosa dalam darah dapat menginduksi stres pada *retikulum endoplasma* (ER), yang diikuti oleh aktivasi jalur respons protein yang salah lipatan atau dikenal sebagai *unfolded protein response* (UPR). Mekanisme ini merupakan faktor utama yang menyebabkan lipotoksisitas, glukotoksisitas, dan glukolipotoksisitas. Kondisi ini muncul ketika tubuh mengalami kelebihan asam lemak bebas dan glukosa dalam jangka waktu yang lama. Ketika seseorang mengalami obesitas, stres metabolik dan oksidatif meningkat. Proses ini mengakibatkan kerusakan progresif pada sel beta pankreas yang membuat kemampuan sel beta untuk memproduksi dan melepaskan insulin menjadi sangat lemah. Hal ini berkontribusi pada perkembangan disfungsi pankreas dan peningkatan risiko diabetes tipe 2.

Paparan kadar glukosa yang tinggi dalam jangka waktu yang lama semakin memperburuk kondisi sel beta pankreas. Peningkatan kadar gula darah terus-

menerus dapat merangsang biosintesis proinsulin dan *islet amyloid polypeptide* (IAAP) dalam sel beta menyebabkan akumulasi insulin serta IAAP yang salah lipatan. Kondisi ini turut berkontribusi pada peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) akibat gangguan pelipatan protein oksidatif. Akibatnya, terjadi perubahan dalam mobilisasi ion kalsium (Ca^{2+}) di dalam retikulum endoplasma, yang kemudian memicu sinyal *proapoptosis*, degradasi *mRNA proinsulin*, serta pelepasan *IL-1 β* , yang berperan dalam proses inflamasi di pulau *Langerhans* pankreas. Seiring waktu, kondisi ini akan semakin mengganggu integritas sel beta, menyebabkan gangguan komunikasi antar sel, regulasi pelepasan insulin dan glukagon yang tidak optimal, serta semakin memperburuk kondisi hiperglikemia.

Pada akhirnya, gangguan dalam sintesis, fungsi, serta mekanisme sekresi insulin menjadi penyebab utama dari disfungsi sel beta pankreas, yang kemudian membentuk dasar dari perkembangan DMT2. Kombinasi antara resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin ini menjadikan DMT2 sebagai penyakit progresif yang membutuhkan pendekatan manajemen yang menyeluruh termasuk perbaikan gaya hidup, terapi farmakologis, serta intervensi yang dapat mengurangi peradangan dan tekanan metabolik pada sel beta pankreas.^{19,21,22,23}

2.1.1.6 Diagnosis

Menurut PERKENI (2021), diabetes melitus didiagnosis menggunakan analisis HbA1c dan pengukuran glukosa darah. Metode yang digunakan untuk pengukuran glukosa adalah teknik enzimatik menggunakan plasma vena karena tingkat akurasinya yang tinggi. Dalam kasus lain, HbA1c berfungsi sebagai tes

serum yang mengukur kadar glukosa darah rata-rata selama dua hingga tiga tahun terakhir dan tidak terpengaruh oleh perubahan kadar glukosa darah dalam jangka pendek. Kombinasi kedua metode ini cukup efektif dalam menegakkan diagnosis dan mempertahankan kontrol glikemik.^{2,3}

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus PERKENI 2021

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.(B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT) . (B)

2.1.1.7 Manajemen dan Pengobatan

Manajemen dan pengobatan DMT2 fokus utamanya adalah pada strategi pengelolaan yang mencakup perubahan gaya hidup, terapi farmakologi, dan pemantauan rutin untuk menjaga kadar glukosa darah tetap terkendali.² Berikut adalah manajemen dan pengobatan dari DMT2 :

- 1) Edukasi
 - a) Pengenalan Penyakit.
 - b) Pencegahan.
 - c) Manajemen Gula Darah.
 - d) Terapi Nutrisi.
 - e) Pengobatan.
 - f) Dukungan Psikososial.

- g) Pencegahan Komplikasi.
 - h) Sumber Daya dan Dukungan.²
- 2) Terapi Nutrisi Medis (TNM)
- a) Karbohidrat: Konsumsi karbohidrat yang dianjurkan berkisar antara 45 hingga 65 persen dari total kebutuhan energi. mengandung serat, seperti sayuran, buah, dan biji-bijian utuh, karena dapat mengendahkan dan mengatur gula darah, mengurangi penyerapan glukosa, serta meningkatkan kesehatan sistem pencernaan.
 - b) Lemak: Jumlah lemak yang dianjurkan adalah antara 20 dan 25 persen dari total jumlah kalori harian, dan tidak boleh melebihi 30 persen untuk mengurangi risiko penyakit metabolik. Meskipun lemak sehat, seperti lemak tak jenuh yang terdapat pada minyak zaitun, alpukat, kacang, dan ikan kulkas, lebih bermanfaat bagi kesehatan jantung, lemak jenuh dan lemak trans harus dihindari.
 - c) Protein: Bagi penderita diabetes nefropati, jumlah protein yang dibutuhkan mencapai 0,8 gram per kilogram, atau sekitar 10% dari total energi yang dibutuhkan untuk menurunkan tekanan ginjal. Sumber protein seperti ikan, ayam tanpa kulit, tahu, tempe, dan susu rendah lemak karena lebih aman namun tetap memenuhi kebutuhan gizi.
 - d) Natrium: Penderita diabetes membutuhkan sekitar 1.500 mg natrium setiap hari, sama seperti orang tanpa diabetes. Pembatasan natrium sangat penting untuk mengurangi kemungkinan komplikasi

kardiovaskular dan tekanan darah. Konsumsi makanan tinggi natrium seperti garam, MSG, minuman bersoda, dan makanan pengawet seperti natrium nitrit harus dikurangi.

- e) Pengaturan Kalori: Bagi penderita obesitas, asupan kalori dianjurkan untuk dikurangi sekitar 20 hingga 30 persen sesuai dengan tingkat kelebihan berat badan untuk mendorong penurunan berat badan. Dalam situasi lain, kebutuhan makanan mungkin meningkat sekitar 20 hingga 30 persen bagi mereka yang memiliki berat badan sehat dan bertahap.²

3) Latihan Fisik

Olahraga teratur seperti latihan fisik berlangsung sekitar tiga hingga lima jam setiap hari, dengan durasi waktu 30-45 menit, sehingga nanti totalnya dapat mencapai 150 menit seminggu. Berikan waktu istirahat tidak lebih dari dua jam di antara sesi latihan. Jalan cepat, bersepeda, jogging, dan berenang adalah contoh latihan aerobik sedang. Penderita diabetes yang masih muda dan bugar dapat melakukan latihan aerobik intens, seperti lari cepat, hingga 90 menit.²

4) Terapi Farmakologis

Obat anti-hiperglikemia oral dikelompokkan ke dalam beberapa golongan, yaitu :

a. Pemacu sekresi insulin (*Insulin Secretagogue*)

- *Sulfonilurea*

Efek utama obat ini adalah menghambat pelepasan insulin dari sel beta pankreas dengan mengurangi jumlah ATP. Hipoglikemia dan penambahan berat badan merupakan efek samping utama. Glibenklamid, glipizid, glimepirid, glikuidon, dan gliklazid adalah contoh obat-obatan dalam golongan ini.^{2,24}

- *Glinid*

Glinid berfungsi serupa dengan sulfonilurea, tetapi dengan lokasi reseptor yang berbeda, hasil akhirnya adalah peningkatan fase 1 insulin. Dua contoh obat dalam golongan ini adalah nateglinide (turunan fenilalanin) dan repaglinide (turunan asam benzoat).²

b. Peningkat Sensitivitas Insulin (*Insulin Sensitizers*)

- *Metformin*

Metformin adalah obat pertama yang direkomendasikan untuk sejumlah besar pasien diabetes tipe 2. Zat ini berfungsi menekan pembentukan glukosa melalui proses glukoneogenesis, sehingga mendorong peningkatan pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer. Metformin adalah obat yang paling sering digunakan dalam pengobatan DM2 karena dapat mengurangi produksi glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia.^{2,25}

- *Tiazolidinedion (TZD)*

Tiazolidinedion bekerja dengan mengaktifkan reseptor PPAR- γ di otot dan jaringan adiposa, yang meningkatkan sensitivitas terhadap insulin dan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa (GLUT-4) untuk memfasilitasi pelepasan glukosa ke dalam tubuh. Obat ini dapat mengurangi resistensi insulin, tetapi juga dapat menyebabkan cairan dan meningkatkan kemungkinan patah tulang. Salah satu obat dalam kategori ini adalah pioglitazon.^{2,24}

5) Penghambat alfa-glukosidase

Obat kelompok ini bertindak dengan menghambat kerja enzim alfa-glukosidase di saluran pencernaan, sehingga laju penyerapan glukosa dalam usus melambat. Efek samping yang kerap muncul berupa peningkatan gas di usus (kembung) yang dapat menyebabkan seringnya keluarnya gas (flatulensi). Acarbose merupakan salah satu contoh obat dari golongan ini.²

6) Penghambat Enzim Dipeptidil Peptidase-4

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) merupakan enzim protease serin yang ditemukan dalam tubulus. Inhibitor DPP-4 bekerja dengan menghalangi bentuk aktif DPP-4, yang selanjutnya menghambat GLP-1. Penghambat dari enzim ini memiliki kemampuan untuk meningkatkan kadar GLP-1 dan GIP dalam sirkulasi darah. Ini mendukung peningkatan toleransi terhadap glukosa dan insulin, yang berimplikasi pada penurunan

produksi glukagon. Beberapa contoh obat dalam kategori ini termasuk vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin.²

7) Penghambat Enzim Sodium-Glucose Co-Transporter 2

Golongan obat ini bekerja dengan mengurangi reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal. Hal ini mengakibatkan lebih banyak glukosa yang dikeluarkan melalui urin, sehingga secara efektif menurunkan kadar gula darah. Selain mengontrol gula darah, golongan obat ini menawarkan manfaat lain seperti penurunan berat badan, penurunan tekanan darah, dan perlindungan kardiovaskular, termasuk penurunan risiko gagal jantung pada pasien diabetes tipe 2.^{2,25}

8) Terapi Insulin

Apabila hasil pemeriksaan HbA1c $\geq 7,5\%$ pada pasien yang telah menggunakan satu atau dua obat antidiabetes, atau jika HbA1c melebihi 9%, maka terapi yang diberikan adalah:

- Insulin Basal : Mulai dengan dosis 10 unit perhari atau sekitar 0,2 unit per kilogram berat badan setiap hari
- *Co-Formulation* atau *Premixed Insulin* : Diberikan satu kali sehari, dan biasanya pada malam hari
- Kombinasi Insulin Basal dan GLP-1 Receptor Agonist : IdegLira atau IglarLixi, dengan dosis awal 10 unit perhari.²

2.1.1.8 Komplikasi

Penyakit DMT2 berdampak buruk pada berbagai organ tubuh dalam jangka panjang, dengan komplikasi kronis sebagai masalah utama. Berikut komplikasi Diabetes mellitus tipe 2.

1) Microangiopathy

a. *Diabetic retinopathy*

Komplikasi ini menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah mata, yang dapat mengakibatkan penurunan penglihatan yang parah dan menjadi penyebab utama kebutaan di negara-negara Barat.

b. *Diabetic nephropathy*

Merupakan gangguan pada ginjal yang berisiko berkembang menjadi gagal ginjal kronis jika tidak ditangani dengan baik.

c. *Diabetic neuropathy*

Ditandai dengan gangguan sensorik, atrofi otot, dan rasa sakit hebat, terutama di ekstremitas bawah. Selain itu, dapat menyebabkan kesulitan berjalan, luka yang sulit sembuh, takikardia, hipotensi ortostatik, inkontinensia urin, gangguan pencernaan, mual, diare, atau sembelit.

2) Macroangiopathy

a. Penyakit Jantung Koroner (PJK).

b. Penyakit Cerebrovaskular.

c. Penyakit Arteri Perifer (PAD).^{2,26}

3) Hiperglikemia Akut

a. Ketoasidosis Diabetik (KAD)

KAD ditandai oleh hiperglikemia, asidosis metabolik, dan ketonemia. Gejala meliputi mual, muntah, nyeri perut, dan pernapasan dalam atau cepat (respirasi *Kussmaul*). Jika tidak ditangani segera, KAD dapat menyebabkan koma atau kematian.

b. Sindrom Hiperglikemik Hiperosmolar (SHH)

SHH ditandai oleh hiperglikemia ekstrem (sering kali >600 mg/dL) dan peningkatan osmolaritas serum tanpa adanya ketosis signifikan. Gejala meliputi dehidrasi berat, penurunan kesadaran, dan dapat berujung pada koma. SHH memiliki tingkat mortalitas yang tinggi dan memerlukan intervensi medis segera.²⁷

4) Hipoglikemia Akut

Kadar glukosa darah yang terlalu rendah (biasanya <70 mg/dL), merupakan komplikasi akut yang sering terjadi pada pasien DMT2, terutama akibat penggunaan insulin atau obat antidiabetes lainnya. Gejala hipoglikemia meliputi pusing, lemas, gemetar, pandangan kabur, keringat dingin, palpitasi, hingga hilang kesadaran.²⁸

2.1.1.9 Pencegahan dan skrining

Pencegahan DMT2 menurut Kemenkes dapat dilakukan melalui beberapa cara, yaitu:

1) Pencegahan

- Makanan yang mengandung banyak serat dan beragam sayuran, serta diet yang rendah gula dan lemak jenuh, akan berkontribusi dalam meningkatkan kesehatan metabolisme dan menghindari obesitas.
- Melakukan aktivitas fisik secara teratur, seperti jalan kaki, makan, atau berolahraga, dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menjaga kesehatan yang optimal.
- Membangun kebiasaan makan yang sehat secara konsisten dapat menurunkan kemungkinan peningkatan kadar gula darah dan gangguan metabolisme.
- Mengurangi konsumsi alkohol dalam mendukung kebiasaan makan yang sehat adalah penting untuk menurunkan kemungkinan penyakit kronis, termasuk diabetes tipe 2.
- Melakukan pemeriksaan kesehatan secara rutin termasuk pengukuran kadar gula darah, tekanan darah, dan profil lipid memudahkan dalam mendeteksi masalah metabolisme sehingga risiko diabetes tipe 2 dapat diminimalkan.²⁹

2) Skrining

Skrining dikatakan positif jika terdapat 2 pemeriksaan abnormal dari sampel yang sama atau 2 sampel terpisah untuk 3 pemeriksaan pertama di bawah ini :

- HbA1c lebih dari 6,5 persen.
- Glukosa plasma puasa lebih besar atau sama dengan 126 mg/dL.

- Kadar glukosa yaitu 2 jam \geq 200 mg/dL pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 g glukosa.
- Glukosa darah acak lebih besar atau sama dengan 200 mg/dL pada pasien simptomatis (haus, poliuria, penurunan berat badan, penglihatan kabur).³⁰

2.1.2 Obesitas

2.1.2.1 Definisi

Obesitas adalah kondisi yang dipicu oleh kebiasaan makan yang berlebihan atau tidak normal. Penumpukan lemak ini tidak hanya memengaruhi komposisi tubuh tetapi juga dapat mengganggu proses fisiologis dan metabolisme. Kondisi ini sangat terkait dengan peningkatan risiko beberapa penyakit kronis, seperti diabetes melitus, penyakit jantung, hipertensi, dan hiperlipidemia. Obesitas dapat berdampak negatif pada kualitas hidup seseorang dan menyebabkan komplikasi kesehatan jika tidak ditangani dengan tepat.⁸

2.1.2.2 Etiologi

Obesitas adalah suatu kondisi rumit yang dipicu oleh berbagai faktor genetik, budaya, dan sosial. Berbagai penelitian genetika telah menunjukkan bahwa kelebihan berat badan sangat tidak diinginkan; beberapa gen yang berhubungan dengan kegemukan dan peningkatan berat badan telah ditemukan. Penyebab lainnya dari obesitas meliputi perubahan aktivitas fisik, berkurangnya gerak, gangguan hormonal, penggunaan obat-obatan, akses yang buruk terhadap makanan yang tinggi karbohidrat dan lemak, serta laju pengeluaran energi yang lebih lambat.⁸

2.1.2.3 Epidemiologi

Pada tahun 2022, sekitar 1 dari 8 orang di dunia mengalami obesitas, dengan tingkat obesitas yang lebih dari dua kali lipat dibandingkan tahun 1990. Peningkatan ini sangat terlihat di kalangan remaja, yang tingkat obesitasnya meningkat empat kali lipat. Obesitas kini mempengaruhi berbagai kelompok usia, dengan sekitar 16% orang dewasa dan 8% anak-anak serta remaja (berusia 5-19 tahun) yang diklasifikasikan obesitas pada 2022. Selain itu, sekitar 2,5 miliar orang dewasa mengalami overweight, dan sekitar 890 juta di antaranya berada dalam kondisi obesitas.¹²

2.1.2.4 Faktor risiko

Berikut faktor risiko obesitas menurut Kemenkes :

1) Faktor Gen

Anak-anak dari orang tua yang obesitas lebih berisiko daripada anak-anak dengan orangtua dengan berat badan normal. Gen mengajarkan tubuh untuk menanggapi perubahan lingkungan, jadi faktor keturunan sangat penting.

2) Pola Makan yang Tidak Sehat

Karena jumlah kalori yang dikonsumsi oleh tubuh memiliki dampak langsung terhadap berat badan, pola makan yang tidak sehat juga berdampak pada pilihan makanan dan kebiasaan makan seperti:

- a) Konsumsi buah dan sayur yang rendah
- b) Konsumsi makanan berlemak berlebihan
- c) Makan minuman manis dan berkalori tinggi.

- d) Seringkali melewatkan sarapan
 - e) Mengonsumsi jumlah makanan yang berlebihan
 - f) Sering makan makanan cepat saji
- 3) Jarang berolahraga atau bergerak.

Dibandingkan dengan pola makan yang tidak sehat, kurang bergerak meningkatkan risiko obesitas.³¹

4) Obat dan Hormonal

Penggunaan obat tertentu seperti obat *antidepresan* dan *antipsikotik* dapat meningkatkan nafsu makan dan menyebabkan penambahan berat badan berlebih. Kelainan hormonal seperti *hipotiroidisme* dapat memperlambat metabolisme, yang menyebabkan penambahan berat badan.³²

2.1.2.5 Tanda Gejala

Obesitas ditandai oleh berbagai tanda dan gejala yang memengaruhi fisik, psikologis, dan kesehatan seseorang secara keseluruhan. Tanda dan gejala dari obesitas menurut Kemenkes adalah sebagai berikut :

1) Keluhan Pernafasan

Mendengkur saat tidur (*snoring*) atau mengalami *sleep apnea*, yang sering terjadi pada individu dengan berat badan berlebih.

2) Timbunan Lemak di Area Tubuh Tertentu

Lemak berlebih terlihat pada dada, leher, wajah, lengan, perut, pinggang, pinggul, dan paha.

3) Faktor Psikologis

Stres dapat menjadi salah satu faktor pemicu atau konsekuensi dari obesitas.

4) Riwayat Gen dari Keluarga

Orang tua yang mengalami berat badan berlebih atau obesitas dapat memperbesar kemungkinan kondisi serupa muncul pada anak.

5) Penggunaan Obat-obatan

Konsumsi obat tertentu, seperti steroid atau terapi hormonal, dapat memengaruhi berat badan.

6) Riwayat Berat Badan

Perubahan signifikan dalam berat badan sebelumnya dapat menjadi petunjuk risiko obesitas.³³

2.1.2.6 Patofisiologi

2.1.2.6.1 *Food Intake and Energy Balance*

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan energi, yaitu ketika kalori yang masuk melalui makanan lebih banyak dibandingkan dengan yang digunakan tubuh. Pola makan yang tidak sehat ini sering kali dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk kondisi sosial, ekonomi, dan lingkungan, yang memengaruhi kemampuan individu untuk menjaga keseimbangan energi.³⁴

2.1.2.6.2 *Family History and Lifestyle*

Obesitas dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk riwayat keluarga, gaya hidup, dan faktor psikologis. Faktor genetik memainkan peran penting, dengan kecenderungan untuk menumpuk lemak yang bisa diperoleh dari keluarga. Gaya hidup seperti pola makan yang buruk dan kurangnya aktivitas fisik.

Anak yang memiliki orang tua obesitas memiliki risiko tiga kali lipat untuk menjadi obesitas saat dewasa. Risiko ini meningkat lebih tinggi jika kedua orang tua anak tersebut obesitas, dengan kemungkinan 10 kali lipat. Sebuah studi terhadap 260 anak menunjukkan bahwa riwayat keluarga dengan penyakit *kardiometabolik* dan obesitas adalah faktor risiko utama dalam tingkat keparahan obesitas pada masa kanak-kanak.^{35,36,37}

2.1.2.6.3 Faktor Genetik

Obesitas dapat dipengaruhi oleh faktor genetik, dengan salah satu penyebab utamanya adalah mutasi gen tunggal yang mempengaruhi jalur *leptin-melanokortin*. Beberapa gen seperti AgRP (*Agouti-related peptide*), PYY (*orexogenic*), dan MC4R (reseptor *melanocortin-4*) telah diidentifikasi sebagai faktor penyebab obesitas monogenik. Gen-gen ini dapat mengganggu sistem yang mengatur nafsu makan dan berat badan. Secara khusus, hormon-hormon seperti *ghrelin*, *leptin*, dan *insulin*, yang berfungsi untuk mengontrol rasa lapar dan keseimbangan energi, dapat bekerja tidak efektif karena gangguan pada reseptor di nukleus arkuata hipotalamus, yang berperan penting dalam pengaturan makan dan berat badan.³⁸

Obesitas sindromik merujuk pada obesitas berat yang terjadi akibat kelainan dalam perkembangan saraf atau gangguan pada organ dan sistem tubuh lainnya. Penyebabnya bisa beragam, termasuk perubahan pada gen tunggal atau bahkan perubahan besar di daerah kromosom yang mempengaruhi beberapa gen sekaligus.³⁹

Obesitas poligenik disebabkan oleh kombinasi berbagai gen yang bekerja bersama-sama. Pada beberapa individu, kecenderungan untuk mengalami kelebihan berat badan dapat dipengaruhi oleh gen-gen tertentu yang mendorong mereka untuk mengonsumsi lebih banyak makanan. Faktor genetik ini membuat individu tersebut lebih mudah merasa tertarik pada makanan, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan asupan kalori dan penumpukan lemak tubuh.⁴⁰

2.1.2.7 Diagnosis dan Klasifikasi

2.1.2.7.1 Diagnosis

1) Indeks Massa Tubuh (IMT)

IMT adalah ukuran yang paling umum digunakan untuk menentukan apakah seseorang menderita obesitas. IMT dihitung dengan menggunakan rumus (IMT = berat badan (kg) / tinggi badan (m)²).⁴¹

$$IMT = \frac{BB (kg)}{TB^2}$$

Gambar 2.1 Rumus IMT⁴

2) Klasifikasi

Tabel 2.2 Klasifikasi Obesitas berdasarkan WHO⁴²

Klasifikasi	IMT (kg/m²)	Risiko Komorbiditas
Berat badan kurang	<18,5	Rendah (namun risiko masalah klinis lain meningkat)
Rentang normal	18,5–24,9	Rata-rata
Kelebihan berat badan (pra-obesitas)	25,0–29,9	Sedikit meningkat
Obesitas	≥30,0	
Kelas I	30,0–34,9	Sedang
Kelas II	35,0–39,9	Berat
Kelas III	≥40,0	Sangat berat

2.1.2.8 Management dan Treatment**2.1.2.9 Edukasi**

- 1) Menyiapkan sajian yang beragam dengan mencakup sumber energi, protein, sayuran, serta buah dalam setiap kali makan.
- 2) Mengurangi konsumsi makanan cepat saji dan minuman manis yang mengandung gula berlebih.
- 3) Mengonsumsi makanan bergizi lengkap dan seimbang, dengan memilih makanan yang memiliki indeks glikemik rendah untuk mengatur kadar gula darah.
- 4) Menjalankan pola makan teratur dengan tiga kali makan utama (pagi, siang, malam) serta 1–2 kali konsumsi makanan selingan.

- 5) Menambah durasi aktivitas fisik setidaknya selama 1 jam setiap hari.
- 6) Mengurangi waktu untuk kegiatan pasif, seperti menonton televisi, menggunakan komputer, atau bermain gim.
- 7) Berolahraga secara teratur dengan intensitas sedang, seperti bersepeda atau berenang, setidaknya 30 menit sehari atau 150 menit per minggu.
- 8) Mencukupi waktu tidur dan istirahat yang cukup untuk membantu proses pemulihan tubuh dan mengatur hormon yang mengatur rasa lapar.
- 9) Mengelola stres dengan baik, misalnya melalui yoga atau meditasi, untuk menghindari kebiasaan makan berlebihan sebagai respons terhadap stres.³³

2.1.2.9.1 Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis obesitas adalah bagian dari pendekatan komprehensif untuk manajemen obesitas, terutama bagi pasien yang menghadapi kesulitan untuk menurunkan berat badan hanya melalui diet dan olahraga. Berikut terapi farmakologis dari Obesitas, yaitu :

1) *Orlistat (Alli, Xenical)*

Orlistat bekerja dengan cara menghambat enzim lipase pankreas, yang bertugas memecah lemak dalam makanan. Dengan mengurangi penyerapan lemak, obat ini membantu menurunkan jumlah kalori yang diserap tubuh.

2) *Liraglutiraglutide*

Liraglutiraglutide digunakan untuk menurunkan berat badan dengan cara meniru hormon *GLP-1* yang mengatur nafsu makan dan meningkatkan rasa kenyang.

3) *Naltrexone-bupropion*

Obat ini bekerja dengan cara mengurangi nafsu makan dan meningkatkan kontrol impuls. *Naltrexone* adalah obat yang digunakan untuk mengobati kecanduan, sedangkan *bupropion* adalah obat *antidepresan* yang juga membantu mengurangi nafsu makan.

4) *Semaglutide (Wegovy)*

Semaglutide digunakan untuk mengobati obesitas dengan cara mengurangi rasa lapar dan meningkatkan rasa kenyang. Bekerja mirip dengan *liraglutide*, tetapi lebih poten dalam menurunkan berat badan.⁴³

2.1.2.10 Prognosis

Obesitas memiliki tingkat *morbiditas* dan *mortalitas* yang sangat besar.

Faktor-faktor yang memperburuk *morbiditas* meliputi :

- 1) Usia timbulnya obesitas.
- 2) Jumlah adipositas sentral.
- 3) Tingkat keparahan obesitas.
- 4) Jenis kelamin.
- 5) Ras.⁴⁴

2.1.2.11 Komplikasi

Komplikasi Obesitas bersifat multifaktorial dan melibatkan berbagai sistem organ dalam tubuh. Berikut adalah beberapa komplikasi dari obesitas :

- 1) Diabetes Mellitus Tipe 2

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko paling utama terhadap terjadinya Diabetes Mellitus tipe 2. Dampak Obesitas adalah terjadinya

peningkatan kondisi resistensi insulin, yang merupakan faktor kunci dalam perkembangan DM2.

2) Penyakit Kardiovaskular

Obesitas berhubungan dengan hipertensi, *dislipidemia*, dan penyakit jantung koroner. Risiko penyakit jantung meningkat seiring dengan kenaikan Indeks Massa Tubuh (IMT).

3) Stroke

Individu dengan obesitas memiliki risiko dua kali lipat untuk mengalami stroke dibandingkan dengan individu dengan IMT normal.

4) Penyakit Neurologis

Obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko demensia dan penyakit Alzheimer, terutama jika obesitas terjadi pada usia paruh baya.

5) Kanker

Obesitas berkontribusi pada sekitar 20% kasus kanker, termasuk kanker payudara, kolorektal, dan endometrium. Prognosis untuk beberapa jenis kanker juga lebih buruk pada individu obesitas.

6) Masalah Pernapasan

Obesitas meningkatkan risiko *obstructive sleep apnea* (OSA) dan asma dengan dampak negatif pada kesehatan secara keseluruhan.

7) Sistem Kekebalan

Obesitas menyebabkan disfungsi sistem kekebalan, meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, dan mengurangi respons terhadap vaksin.

8) Penyakit Gastrointestinal

Obesitas berhubungan dengan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), penyakit kantong empedu, dan *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

9) Penyakit Ginjal

Obesitas meningkatkan risiko gagal ginjal tahap akhir dan batu ginjal, serta dapat menyebabkan *glomerulopati* terkait obesitas.

10) Psikososial

Individu dengan obesitas sering mengalami stigma sosial, diskriminasi, dan masalah kesehatan mental seperti depresi, yang dapat diperburuk oleh obesitas.⁴⁵

2.1.2.12 Pencegahan

Pencegahan obesitas adalah upaya untuk mengurangi risiko seseorang mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Berikut pencegahan obesitas menurut Kemenkes 2022, yaitu :

1. Mengonsumsi makanan yang menyehatkan dan gizi seimbang, dengan minimal lima porsi setiap harinya.
2. Pemakaian gula, garam, dan lemak disesuaikan dengan anjuran G4 G1 L5, yaitu batas konsumsi gula maksimal 4 sendok makan (50 gram) per hari, garam tidak lebih dari 1 sendok teh (2 gram) per hari, serta lemak dibatasi hingga 5 sendok makan (67 gram) per hari.
3. Secara rutin berpartisipasi dalam kegiatan fisik dengan prinsip BBTT (Baik, Benar, Teratur dan Terukur), seperti lari, membersihkan, dan berkegiatan sosial.

4. Memelihara berat badan agar Indeks Massa Tubuh (IMT) berada pada kisaran 18-23 kg/m² yang dianggap ideal dan tidak berisiko.⁴⁶

2.1.3 HbA1c

2.1.3.1 Definisi

Tes hemoglobin A1c, juga dikenal sebagai HbA1c adalah tes yang digunakan untuk mengukur tingkat kontrol glukosa seseorang. Tes ini menunjukkan kadar gula darah rata-rata selama 90 hari terakhir, tes ini juga dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit diabetes melitus.⁴⁷ Nilai HbA1c bergantung pada interaksi antara konsentrasi glukosa dalam darah dan usia eritrosit, yang rata-rata bertahan selama sekitar 120 hari. Sekitar 50% nilai HbA1c mencerminkan kadar glukosa darah dalam 30 hari terakhir, 40% terkait dengan paparan glukosa antara 31–90 hari sebelumnya, dan 10% berasal dari 91–120 hari terakhir. Dengan karakteristik ini, HbA1c menjadi indikator penting untuk memantau kontrol glikemik jangka panjang pada pasien diabetes.³

2.1.3.2 Cara pemeriksaan

Pemeriksaan HbA1c digunakan untuk menilai rata-rata kadar glukosa darah selama 2–3 bulan terakhir. Berikut merupakan tahapan dalam pelaksanaan pemeriksaan HbA1c:

- 1) Persiapan Pasien

Tidak diperlukan puasa sebelum pemeriksaan HbA1c, sehingga pasien dapat menjalani tes kapan saja dalam sehari. Pasien disarankan untuk memberi tahu dokter tentang semua obat yang sedang dikonsumsi, karena beberapa obat dapat mempengaruhi hasil tes.

2) Pengambilan Sampel Darah

Sampel darah diambil dari vena, biasanya di lengan, menggunakan jarum kecil. Volume darah yang diperlukan sekitar 3-5 mL. Pengukuran kadar HbA1c memerlukan sampel darah vena yang diambil menggunakan teknik flebotomi. Sesuai dengan Standar Operasional Prosedur (SOP) Klinik Asa Medika, pengambilan darah dilakukan dengan metode vena menggunakan spuit, yang meliputi persiapan alat, pemasangan tourniquet, palpasi vena, sterilisasi area tusukan, penyedotan darah dengan sudut jarum 15-30°, serta tindakan pencegahan setelah pengambilan darah.

3) Analisis di Laboratorium

Setelah pengambilan, sampel darah dikirim ke laboratorium untuk dianalisis. Di laboratorium, HbA1c diukur menggunakan metode yang telah terstandarisasi, seperti *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) atau metode lain yang sesuai. Hasil pemeriksaan biasanya tersedia dalam waktu 1-3 hari kerja.⁴⁸

4) Interpretasi Hasil

Nilai HbA1c di bawah 5,7% dianggap normal atau berada dalam kisaran non-diabetes. Nilai antara 5,7% dan 6,4% mengindikasikan prediabetes melitus, sedangkan kadar 6,5% atau lebih tinggi merupakan diagnostik untuk diabetes melitus.⁴⁹

2.1.3.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi HbA1c

1) Usia Sel Darah Merah

Kondisi medis seperti anemia hemolitik atau penyakit ginjal kronis dapat memperpendek umur sel darah merah, yang bisa membuat hasil tes HbA1c terlihat lebih rendah dari yang sebenarnya.

2) Perubahan Kadar Glukosa

Tes HbA1c memberikan gambaran kadar glukosa rata-rata dalam darah, tetapi tidak menunjukkan naik turunnya kadar glukosa sepanjang hari.

3) Gangguan Hematologi

Kondisi seperti anemia defisiensi besi dan *hemoglobinopati* dapat memengaruhi hasil tes HbA1c.⁵⁰

2.1.3.4 Implikasi Klinis

1) Sebagai Indikator Keberhasilan Terapi Diabetes

Kadar HbA1c yang dianjurkan bagi penderita diabetes adalah $< 7\%$, namun target ini dapat disesuaikan dengan kondisi masing-masing individu.

2) Hubungan HbA1c dengan Risiko Komplikasi Diabetes

Kadar HbA1c yang tinggi meningkatkan potensi timbulnya komplikasi (misalnya, penyakit jantung, stroke) dan mikro (misalnya, *retinopati, nefropati, neuropati*).

3) Rekomendasi Frekuensi Pemeriksaan

- Pemeriksaan HbA1c sebaiknya dilakukan setiap 3 bulan bagi penderita diabetes yang kadar gula darahnya belum terkontrol.

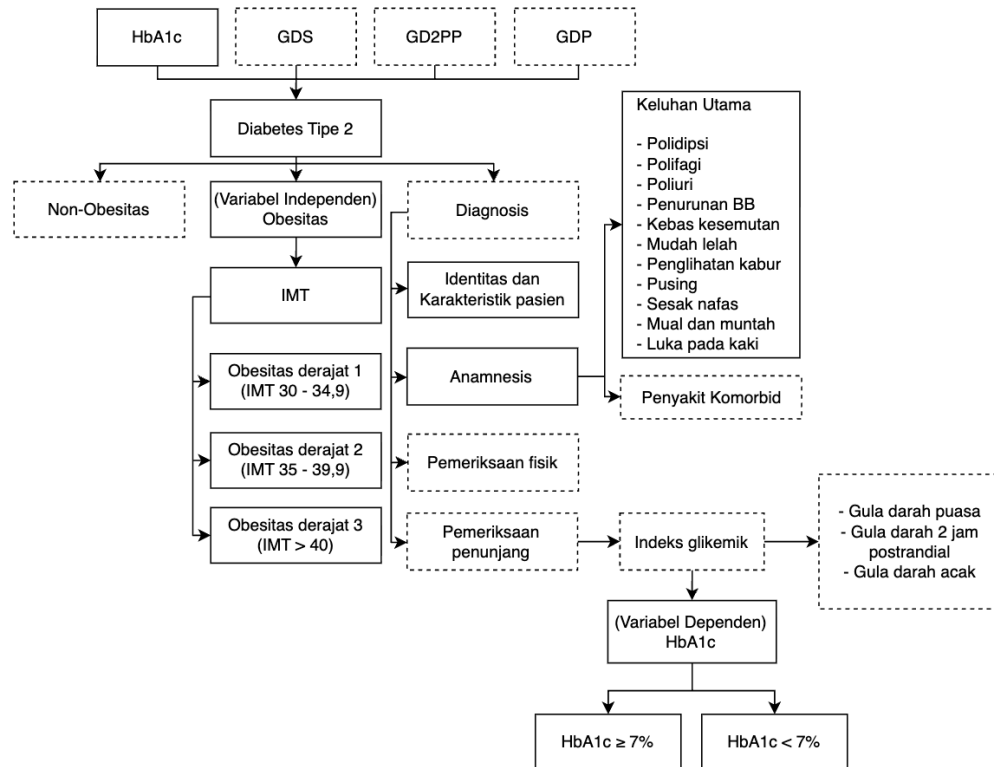
- Pemeriksaan HbA1c sebaiknya dilakukan setiap 6 bulan bagi penderita diabetes yang kadar gula darahnya sudah terkontrol dengan baik.⁵¹

2.2 Obesitas dan Kadar HbA1c

Obesitas merupakan salah satu factor risiko utama yang mempengaruhi kadar HbA1c pada individu dengan diabetes mellitus tipe 2. Kondisi kelebihan lemak terutama lemak visceral dapat mengganggu sensitivitas tubuh terhadap insulin. Hal ini menyebabkan glukosa dalam darah sulit diserap oleh sel-sel tubuh sehingga kadar gula darah menjadi tinggi. Penumpukan glukosa yang berkepanjangan akan meningkatkan kadar HbA1c, yaitu indikator utama rerata gula darah selama 2-3 bulan terakhir. Beberapa sitokin pro-inflamasi yang berperan terhadap resistensi insulin yaitu Tumor Necrosis alfa (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), dan Interleukin-1 beta (IL-1 β).

Pada kondisi obesitas, jaringan lemak visceral yang berlebihan memproduksi dan melepaskan sitokin pro-inflamasi ini ke aliran darah. TNF- α dapat menghambat sinyal insulin sehingga sel-sel tubuh menjadi kurang responsive terhadap insulin, IL-6 dapat meningkatkan stress oksidatif merusak fungsi sel beta pankreas dan menghambat sinyal insulin melalui SOCS3, menyebabkan produksi insulin berkurang, sementara IL-1 β juga berkontribusi dengan menghambat dan merusak fungsi insulin melalui NF- κ B, stress oksidatif, dan kerusakan sel β .⁵²

2.3 Kerangka Pemikiran



Keterangan :

= yang diteliti

= yang tidak diteliti

Gambar 2.2 Kerangka Pemikiran