

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.³ Tipe diabetes yang paling sering dijumpai secara global adalah diabetes melitus tipe 2 (DMT2), yang mencakup lebih dari 90% seluruh kasus. Hiperglikemia pada DMT2 disebabkan oleh resistensi insulin, yaitu ketidakmampuan sel dalam merespons insulin secara optimal. Saat resistensi terhadap insulin terjadi, efektivitas hormon ini menurun dan tubuh berupaya mengimbangnya dengan memproduksi insulin dalam jumlah lebih besar. Namun, produksi ini tidak dapat terus dipertahankan karena sel β pankreas mengalami kegagalan.⁴

2.1.2 Epidemiologi

Beban penyakit akibat diabetes sangat besar dan terus bertambah di setiap negara, didorong oleh meningkatnya angka obesitas dan kebiasaan hidup yang tidak sehat secara global.³⁰ Angka penderita diabetes melitus tipe 2 secara global mencapai sekitar 382 juta jiwa pada tahun 2013, dan telah menunjukkan tren peningkatan lebih dari dua kali lipat dalam beberapa dekade terakhir. Pada tahun 2035, jumlah penderita DMT2 diperkirakan akan melebihi 590 juta. Meskipun tingkat prevalensi dan kejadian DMT2 berbeda di setiap negara, penyakit ini tetap

menjadi masalah kesehatan global. Menariknya, peningkatan prevalensi DMT2 di negara berkembang diperkirakan hampir empat kali lipat lebih tinggi dibandingkan di negara maju.³¹

Menurut data dari IDF, perkiraan prevalensi diabetes di Indonesia mencapai 6,2% di tahun 2019 dan meningkat menjadi 10,8% pada tahun 2021. Hal ini menempatkan Indonesia sebagai salah satu dari 10 negara dengan prevalensi DM tipe 2 tertinggi di dunia, sekaligus memiliki tingkat peningkatan yang paling signifikan.³² Jumlah penderita diabetes di Indonesia diprediksi kian bertambah, mencapai 16,6 juta di tahun 2045.³³ Menurut Survei Kesehatan Indonesia, sekitar 50,2% dari 877.531 penderita diabetes di Indonesia menderita DMT2.⁵ Diabetes menduduki posisi tiga besar penyebab utama kematian di Indonesia pada tahun 2017. Kondisi ini semakin diperburuk oleh banyaknya kasus diabetes yang tidak terkontrol, yang berdampak buruk pada hampir seluruh sistem tubuh manusia.³³

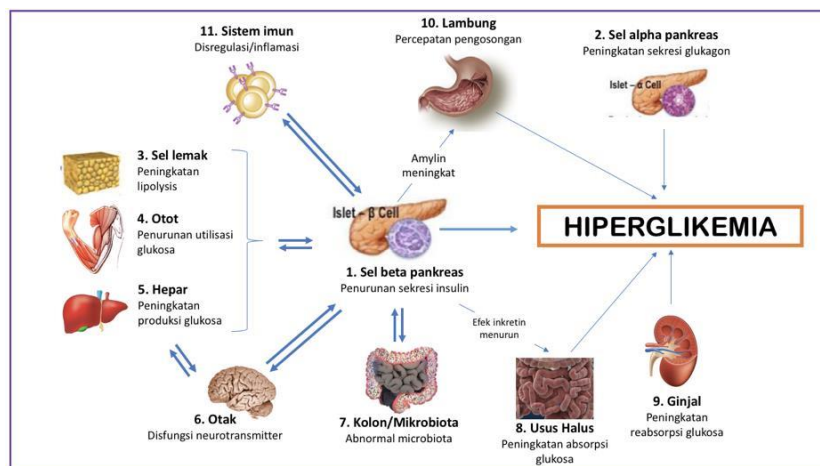
2.1.3 Faktor Risiko

Faktor risiko DM tipe 2 melibatkan interaksi kompleks antara genetik, metabolik, beserta lingkungan. Meskipun ada kecenderungan terhadap DMT2 yang tak bisa diubah, seperti etnis dan riwayat keluarga, perbaikan pada faktor risiko seperti obesitas, rendahnya aktivitas fisik, dan tidak sehatnya pola makan dapat mencegahnya.³⁴

2.1.4 Patofisiologi

Diabetes tipe 2 ditandai oleh terganggunya hubungan timbal balik antara sekresi dan aksi insulin yang kemudian menyebabkan hiperglikemia. Tahap awal

ditandai dengan adanya toleransi glukosa, yang selanjutnya memicu resistensi terhadap insulin dan peningkatan produksi insulin. Disfungsi sel beta pankreas yang terjadi sebagai akibat dari kondisi ini menyebabkan sekresi insulin berkurang dan produksi glukosa hati meningkat.^{9,34}



Gambar 2. 1 Egregious eleven³

2.1.5 Klasifikasi

Secara konvensional, diabetes dikategorikan ke sejumlah tipe klinis, meskipun pengelompokan ini sedang ditinjau kembali menurut karakteristik genetik, metabolomik, ataupun faktor lainnya, serta patofisiologi.¹⁰

1) Diabetes tipe 1

Diabetes ini diakibatkan oleh gangguan sistem imun pada lebih dari 95% kasus (tipe 1a) dan penyebab yang tidak diketahui pada kurang dari 5% kasus (tipe 1b). Tingkat kerusakan sel β pankreas bervariasi, tetapi biasanya terjadi secara bertahap selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun, karena respons imun dapat terdeteksi jauh sebelum hiperglikemia terjadi pada pasien yang akhirnya mengembangkan diabetes tipe 1.³⁵

2) Diabetes tipe 2

Diabetes tipe 2 yang sebelumnya dikenal sebagai *non-insulin dependent diabetes*, disebabkan oleh kekurangan insulin relatif, berbeda dengan kekurangan insulin absolut pada diabetes tipe 1. Diabetes tipe 2 adalah kondisi yang bersifat heterogen, yang kemungkinan disebabkan oleh berbagai faktor genetik dan lingkungan yang berujung pada kekurangan insulin relatif, yaitu ketidaksesuaian antara produksi insulin dan kebutuhan tubuh. Secara klinis, penderita diabetes tipe 2 dapat memiliki variasi kondisi, mulai dari yang mengalami resistensi insulin parah dengan gangguan sekresi insulin ringan, hingga yang mengalami masalah utama dalam sekresi insulin.³⁵

3) Jenis diabetes spesifik akibat penyebab lain

Contohnya termasuk sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatorum dan diabetes yang muncul pada usia muda), gangguan pada pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), serta diabetes yang dipicu oleh penggunaan obat atau bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, pengobatan pada penderita HIV, atau setelah transplantasi organ).¹⁰

4) Diabetes melitus gestasional

DMG ialah kondisi ketika terjadi intoleransi glukosa yang mulai timbul atau terdiagnosis untuk pertama kalinya selama kehamilan.³⁵ DMG termasuk salah satu komplikasi medis yang biasanya sering timbul pada masa kehamilan, dan jika tidak ditangani dengan tepat, bisa mengakibatkan

permasalahan kesehatan serius bagi ibu dan anak.³⁶ Bayi yang lahir dari ibu yang menderita DMG mempunyai kemungkinan lebih tinggi untuk mengembangkan diabetes pada masa dewasa. Beberapa faktor risiko yang berdampak pada timbulnya diabetes gestasional antara lain riwayat keluarga dengan diabetes, obesitas, usia ibu yang lebih tua, sindrom ovarium polikistik, pola hidup yang kurang aktif, dan paparan terhadap polusi lingkungan.³⁷

2.1.6 Diagnosis

Diabetes ditandai dengan gangguan khas pada metabolisme karbohidrat, yang membedakannya dari penyakit lain. Kondisi ini menyebabkan hiperglikemia akibat pemanfaatan glukosa yang tidak optimal untuk sumber energi dan berlebihannya produksi glukosa melalui glukoneogenesis dan glikogenolisis yang tidak tepat. Diabetes dapat didiagnosis melalui pengukuran kadar glukosa yang meningkat pada plasma vena atau melalui peningkatan hemoglobin A1C dalam darah.³⁸ Kecurigaan terhadap diabetes melitus dapat dipertimbangkan apabila terdapat keluhan yang terbagi menjadi dua kategori, yaitu keluhan klasik dan keluhan lainnya. Keluhan klasik mencakup poliuria, polidipsia, beserta turunnya berat badan yang tak bisa diungkapkan penyebabnya, sementara keluhan lainnya mencakup kesemutan, kaburnya penglihatan, rasa lemah, gatal, disfungsi ereksi pada pria, beserta pruritus vulva pada wanita.³

Kriteria diagnosis diabetes pada individu yang tidak hamil menurut ADA tahun 2024 mencakup:

- 1) $A1C \geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol). Tes ini harus dilakukan di laboratorium dengan metode yang telah disertifikasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan distandarisasi sesuai dengan uji *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)
- 2) $GDP \geq 126$ mg/dL (≥ 7.0 mmol/L). Puasa didefinisikan sebagai periode tanpa asupan kalori selama minimal 8 jam
- 3) $GD2PP \geq 200$ mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) pada TTGO. Uji ini harus sesuai dengan prosedur WHO, menggunakan larutan 75 gram glukosa anhidrat dalam air
- 4) Pada individu yang menunjukkan gejala klasik hiperglikemia atau mengalami krisis hiperglikemia, kadar glukosa plasma acak ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L). Pengukuran acak dapat dilakukan kapan saja sepanjang hari tanpa memperhitungkan waktu sejak makan terakhir.¹⁰

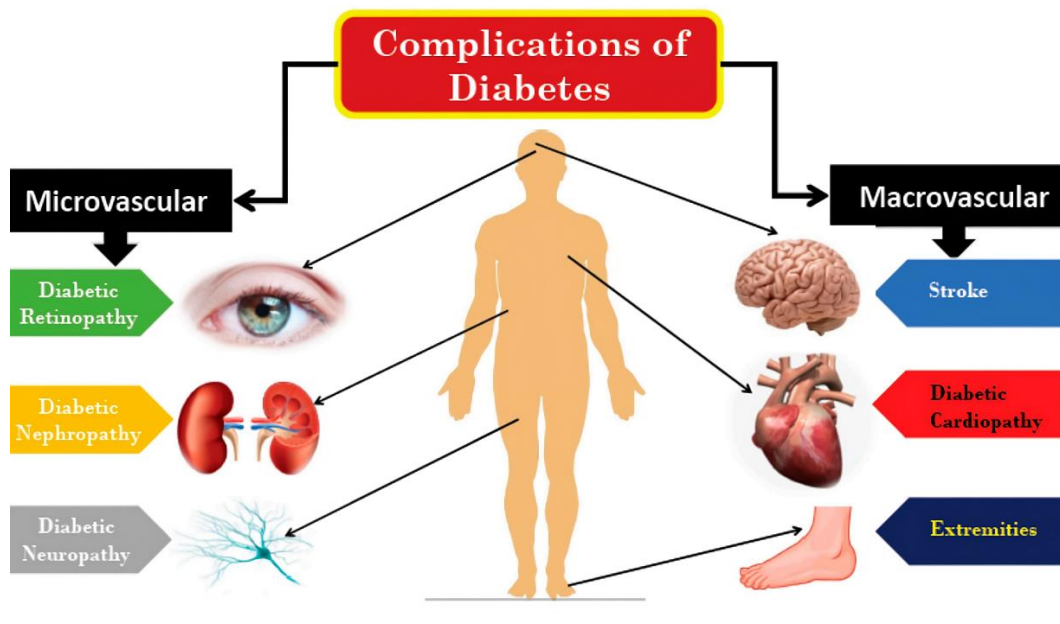
Berdasarkan standar yang ditetapkan oleh PERKENI, kriteria diagnosis diabetes sebagai berikut:

- 1) Jika kadar glukosa plasma saat berpuasa ≥ 126 mg/dL setelah tidak mengonsumsi kalori selama minimal 8 jam
- 2) Jika kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah melakukan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa sebanyak 75 gram

- 3) Jika kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL disertai dengan gejala klasik atau krisis hiperglikemia
- 4) Jika hasil pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode standar *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT).³

2.1.7 Komplikasi

Komplikasi akibat diabetes dibagi berdasarkan waktu kemunculannya menjadi dua jenis, yaitu akut dan kronis.³⁹ Komplikasi yang bersifat akut mencakup hipoglikemia dan krisis hiperglikemia, sedangkan komplikasi kronis meliputi mikroangiopati serta makroangiopati.³ Selain itu, berdasarkan jenisnya diabetes dikelompokkan menjadi dua jenis, yaitu komplikasi vaskular dan nonvaskular. Komplikasi vaskular diabetes dibagi lebih lanjut menjadi dua subkategori, yaitu komplikasi mikrovaskular (termasuk neuropati, retinopati, beserta nefropati) dan komplikasi makrovaskular (termasuk CHD, PAD, dan penyakit serebrovaskular). Sementara itu, komplikasi nonvaskular mencakup infeksi, perubahan kulit, dan gangguan pendengaran.⁹



Gambar 2. 2 Jenis komplikasi diabetes dan organ yang terlibat⁴⁰

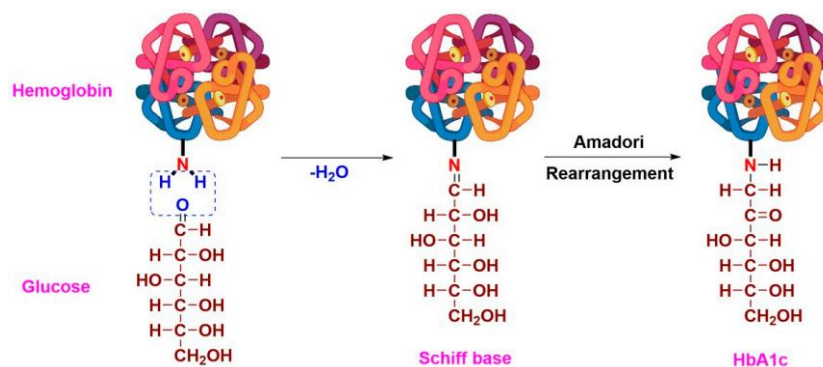
2.2 Hemoglobin A1c (HbA1c)

2.2.1 Definisi

Hemoglobin ialah protein yang mengandung besi dan berfungsi mengangkut oksigen dalam sel darah merah. Hemoglobin pada orang dewasa yang normal (HbA) terdiri dari satu kelompok heme dan dua rantai globin, yaitu rantai α dan β ($\alpha_2\beta_2$), yang menyusun sekitar 97% dari total hemoglobin pada orang dewasa. Sekitar 6% dari HbA terglykasi, dengan HbA1c sebagai komponen utama (5%) dan komponen minor lainnya berupa HbA1a dan HbA1b (1%). Pembentukan HbA1c terjadi karena glukosa terikat secara kovalen pada valin terminal N pada rantai β hemoglobin melalui proses glikasi yang tidak melibatkan enzim. HbA1c dipengaruhi oleh interaksi antara kadar glukosa darah dan usia sel darah merah. Dengan usia rata-rata sel darah merah sekitar 120 hari, HbA1c berfungsi sebagai indikator yang menggambarkan konsentrasi glukosa selama 8-12 minggu terakhir.⁸

2.2.2 Pembentukan

HbA1c terbentuk selama siklus hidup eritrosit saat glukosa bereaksi secara non-enzimatik dengan grup NH₂ dari *valin N-terminal* rantai β -globin, membentuk residu *fruktosamin* yang terikat. Jumlah HbA1c yang dihasilkan ditentukan oleh akumulasi paparan terhadap konsentrasi glukosa dalam plasma.^{41,42}



Gambar 2. 3 Skema pembentukan HbA1c melalui glikasi non-enzimatik hemoglobin⁴³

2.2.3 Keterbatasan

Pemeriksaan HbA1c tidak dapat digunakan sebagai alat evaluasi pada kondisi tertentu, seperti:

- 1) Anemia
- 2) Hemoglobinopati
- 3) Riwayat transfusi darah dalam 2–3 bulan terakhir
- 4) Gangguan umur eritrosit
- 5) Gangguan fungsi ginjal

Karena adanya keterbatasan tersebut, alternatif lain seperti pemeriksaan *glycated albumin* (GA) dapat digunakan untuk pemantauan glikemik. GA mampu menilai kontrol glukosa tanpa dipengaruhi kelainan metabolisme hemoglobin maupun perubahan masa hidup eritrosit seperti pada HbA1c.³

2.3 Profil Lipid

2.3.1 Definisi

Profil lipid ialah pemeriksaan laboratorium yang mengukur kadar lipid dan lipoprotein dalam darah.⁴⁴ Pemeriksaan profil lipid melibatkan pengukuran kolesterol total, LDL kolesterol, HDL kolesterol, beserta trigliserida yang biasanya dilakukan setelah berpuasa semalam. Namun, penelitian menunjukkan bahwa perubahan lipid dan lipoprotein sebagai respons terhadap asupan makanan normal sangatlah minimal. Oleh karena itu, banyak negara mulai beralih ke pengukuran profil lipid dalam keadaan tidak berpuasa.⁴⁵

Tabel 2. 1 Klasifikasi Kadar Lipid Plasma⁴⁶

Kolesterol total	Diinginkan	<200
(mg/dl	Sedikit tinggi	200-239
	Tinggi	≥240
Kolesterol LDL	Optimal	<100
(mg/dl)	Mendekati optimal	100-129
	Sedikit tinggi	130-159
	Tinggi	160-189
	Sangat tinggi	≥190
Kolesterol HDL	Rendah	<40
(mg/dl)	Tinggi	≥60
Trigliserida (mg/dl)	Normal	<150
	Sedikit tinggi	150-199
	Tinggi	200-499
	Sangat Tinggi	≥500

2.3.2 Kolesterol Total

Kolesterol total adalah gabungan dari berbagai lipoprotein, termasuk kolesterol yang dibawa oleh HDL, VLDL, dan LDL.⁴⁷ Kolesterol total dapat dihitung dengan menjumlahkan kolesterol LDL, HDL, dan VLDL, dengan kolesterol VLDL dihitung dengan membagi jumlah trigliserida dengan 5 karena trigliserida mencakup sekitar 20% dari volume VLDL.⁴¹

2.3.3 HDL Kolesterol

HDL merupakan lipoprotein yang memiliki kandungan sekitar 40-45% protein, 5-10% trigliserida, 20% kolesterol, beserta 30% fosfolipid. HDL bertanggung jawab untuk mengeluarkan kolesterol berlebih dari sel tubuh ataupun darah, serta mengangkutnya kembali ke hati untuk dieliminasi. Fungsinya adalah untuk mencegah penumpukan kolesterol dalam aliran darah, sehingga HDL dikenal sebagai “kolesterol baik”.⁴⁸

HDL dapat terbentuk melalui beberapa mekanisme yang berbeda. Pertama, melalui proses pembentukan HDL nascent oleh hati dan usus, yang mengandung fosfolipid, kolesterol bebas, dan berbagai apoprotein. Kedua, melalui proses pemecahan apoprotein dari partikel *chylomicrons* dan VLDL yang kemudian dapat mengakumulasi lebih banyak lipid. Ketiga, melalui apoAI bebas yang mengambil kolesterol dan fosfolipid dari lipoprotein serta membran sel lainnya, membentuk partikel HDL dalam aliran darah.⁴⁹

2.3.4 LDL Kolesterol

LDL merupakan jenis lipoprotein yang mengandung sekitar 25% protein, 20% fosfolipid, 5% trigliserida, beserta 50% kolesterol. LDL bertanggung jawab atas sekitar 75% dari total kolesterol dalam aliran darah dan mengangkutnya ke berbagai sel di seluruh tubuh. Karena kemampuannya untuk membentuk plak lemak di sekitar dinding arteri, LDL sering disebut “kolesterol jahat”.⁴⁸

VLDL diproduksi di hati dan terutama mengandung trigliserida endogen. Fungsinya adalah mengirim lipid dari hati ke jaringan perifer. VLDL dilepaskan secara langsung ke dalam darah oleh hati yang mengandung apo B-100. Saat VLDL mengalir dalam sirkulasi, trigliserida dipecah oleh LPL, menyebabkan VLDL menyusut dan menjadi lebih padat. Dengan perubahan ini, VLDL diubah menjadi LDL dalam plasma.⁴¹

2.3.5 Trigliserida

Trigliserida merupakan ester dari gliserol dengan asam lemak. Sebuah trigliserida terdiri dari gliserol dengan masing-masing dari tiga grup hidroksilnya yang terikat kovalen ke asam lemak melalui ikatan ester. Trigliserida disimpan dalam jaringan adiposa dan digunakan sebagai sumber energi selama olahraga berkepanjangan atau defisit kalori jangka panjang. Trigliserida bergerak melintasi membran sel baik di dalam partikel lipoprotein atau sebagai produk dari hidrolisis trigliserida.⁵⁰

Sel epitel usus mensintesis ulang trigliserida dan melepaskannya ke sistem limfatik dengan menggunakan *chylomicrons*. Hati menghasilkan trigliserida dari

gliserol 3-fosfat dan asam lemak yang diperoleh dari darah atau *synthesis de novo* dari glukosa berlebih.

Trigliserida dilepaskan ke dalam darah di dalam VLDL yang mengandung apolipoprotein B-100. Kelenjar susu menghasilkan trigliserida dari sel alveolar. Kelenjar susu mendapatkan asam lemak untuk produksi trigliserida dari asam lemak dalam darah, *chylomicrons*, VLDL, dan *synthesis de novo*.⁵⁰

2.4 Program Pengelolaan Penyakit Kronis

2.4.1 Definisi

PROLANIS ialah program yang mengedepankan pendekatan proaktif dan kolaboratif dalam pelayanan kesehatan melalui keterlibatan BPJS Kesehatan, fasilitas kesehatan, dan para peserta. Tujuan utamanya adalah mempertahankan kondisi kesehatan peserta BPJS dengan penyakit kronis demi mencapai hidup yang berkualitas tanpa membebani sistem pembiayaan pelayanan kesehatan.⁵¹

2.4.2 Tujuan

Peningkatan kualitas hidup peserta dengan penyakit kronis menjadi fokus utama dengan target 75% pasien yang datang ke fasilitas kesehatan tingkat pertama mendapatkan hasil pemeriksaan diabetes tipe 2 dan hipertensi yang sesuai standar klinis untuk mencegah komplikasi.⁵¹

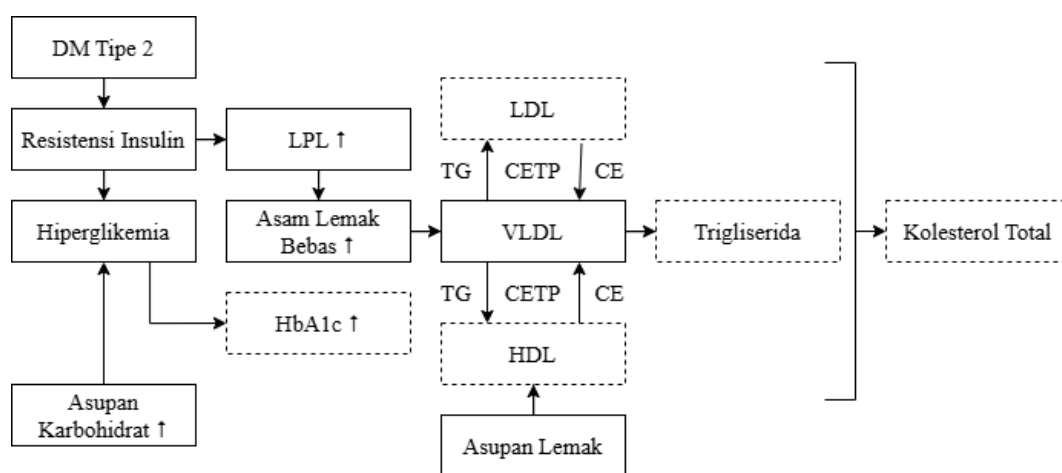
2.4.3 Sasaran

Seluruh anggota BPJS Kesehatan dengan kondisi kronis seperti diabetes tipe 2 dan hipertensi.⁵¹

2.4.4 Bentuk Pelaksanaan

Program Prolanis mencakup berbagai kegiatan seperti konsultasi dan edukasi medis, kunjungan ke rumah, pengingat, kegiatan klub, serta pemantauan kesehatan.⁵¹

2.5 Kerangka Pemikiran



Keterangan:

----- : Variabel Diteliti

———— : Variabel Tidak Diteliti

LPL : Lipoprotein Lipase

LDL : Low Density Lipoprotein

HDL : High Density Lipoprotein

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

TG : Trigliserida

CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein

CE : Cholesteryl Esters

Gambar 2. 4 Kerangka pemikiran