

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis paling umum di dunia. Diabetes adalah penyakit kronis yang serius yang terjadi baik ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah, atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Diabetes Melitus menjadi perhatian penting karena merupakan bagian dari empat prioritas penyakit tidak menular yang selalu mengalami peningkatan setiap tahunnya (WHO Global Report on Diabetes, 2016). Diabetes merupakan penyakit yang berjangka panjang maka pasien dengan kontrol DM yang buruk dapat mengakibatkan hiperglikemia dalam jangka panjang, yang menjadi pemicu beberapa komplikasi yang serius baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler seperti penyakit jantung, penyakit vaskuler perifer, gagal ginjal, kerusakan saraf dan kebutaan (Wulandari et al., 2020).

Organisasi International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20 - 79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama. Angka diprediksi terus meningkat hingga mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045. Sementara Wilayah Asia Tenggara dimana Indonesia berada, menempati peringkat ke-3 dengan prevalensi sebesar 11,3%. Indonesia sendiri berada di peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak, yaitu sebesar 10,7 juta. Indonesia menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara pada daftar tersebut, sehingga dapat diperkirakan besarnya kontribusi Indonesia terhadap prevalensi kasus diabetes di Asia Tenggara (*International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2019*).

Diabetes Melitus tipe 2 dapat disebabkan oleh faktor risiko yang dikelompokkan menjadi dua. Pertama adalah faktor risiko yang tidak dapat diubah

misalnya jenis kelamin, umur, dan faktor genetik. Yang kedua adalah faktor risiko yang dapat diubah misalnya kebiasaan merokok, Indeks Massa Tubuh (IMT)  $>25 \text{ kg/m}^2$ , hipertensi, aktivitas fisik dan diet yang tidak seimbang. Orang dengan IMT  $> 25 \text{ kg/m}^2$  (obesitas) memiliki resiko diabetes mellitus lebih besar dibandingkan resiko penyakit lain. Sekitar 80% penderita diabetes melitus tipe 2 terbukti mengalami obesitas. Menurut Asian-pacific guidelines, Obesitas pada orang asia ditetapkan secara luas bila IMT  $>25 \text{ kg/m}^2$ . Bila IMT lebih dari  $35 \text{ kg/m}^2$ , resiko diabetes tipe 2 akan meningkat sepanjang 10 tahun sebesar 80 kali lipat dibandingkan dengan nilai IMT yang kurang dari  $22 \text{ kg/m}^2$ . Data terbaru dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) menunjukkan adanya peningkatan risiko diabetes tipe 2 sebanyak 6-10 kali lipat pada individu usia 18 tahun dengan IMT  $>35 \text{ kg/m}^2$  dibandingkan individu dengan IMT  $<18,5 \text{ kg/m}^2$  (Bilous & Donnelly, 2014)

Menurut Susantiningsih (2018) Obesitas memiliki hubungan yang kuat dengan resistensi insulin yang mana nantinya akan meningkatkan kadar HbA1c. Obesitas memiliki karakteristik adanya peningkatan ukuran (hipertrofi) dan jumlah (hiperplasia) jaringan adiposa. Jaringan adiposa bersifat parakrin yang menghasilkan *sitokin* dan mediator bioaktif dalam jumlah besar seperti *leptin*, *adiponectin*, *interleukin-6 (IL-6)* dan *tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )*. Pada obesitas terjadi peningkatan sitokin terutama *TNF- $\alpha$*  dan *IL-6*. peningkatan *IL-6* di jaringan adipose dan di sirkulasi akan menekan *insulin signaling* di perifer dengan cara menurunkan ekspresi *insulin receptor signaling components*, dan memicu supresi *cytokine signaling* (Susantiningsih & Mustofa, 2018)

Sedangkan peningkatan *TNF- $\alpha$*  akan berakibat pada meningkatnya *lipolisis* dan pelepasan asam lemak bebas yang akan ditimbun di hati, otot skelet, dan sel  $\beta$  pankreas yang pada akhirnya menyebabkan keadaan hiperglikemi dan hiperinsulinemia. Keadaan hiperinsulinemia pada obesitas ini menunjukkan penurunan sensitivitas insulin atau resistensi insulin. Resistensi insulin dapat meningkatkan kadar glukosa darah sehingga menyebabkan kegagalan pengambilan glukosa oleh otot. Seiring dengan peningkatan kadar glukosa darah maka kadar

HbA1c juga meningkat sebab terdapat hubungan langsung antara HbA1c dan rata-rata glukosa darah. Hubungan tersebut terjadi karena eritrosit terus-menerus terlikosilasi selama 120 hari masa hidupnya dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah. Kadar HbA1c yang tinggi akan ditemukan pada individu dengan kadar glukosa yang tinggi (Indrawati et al., 2019).

Pengendalian glukosa darah pada penderita DM Tipe 2 dilihat dari dua hal yaitu glukosa darah sesaat dan glukosa darah jangka panjang. Pemantauan glukosa darah sesaat dilihat dari glukosa darah puasa dan 2 jam post prandial, sedangkan pengontrolan glukosa darah jangka panjang dapat dilakukan dengan pemeriksaan HbA1c (Hemoglobin A1c). Pemeriksaan kadar HbA1c mencerminkan rerata pengontrolan glukosa darah dalam 2-3 bulan terakhir (Astutik et al., 2014).

Pada pasien diabetes melitus, hemoglobin terlikosilasi meningkat secara proporsional dengan kadar rata-rata glukosa darah selama 120 hari terakhir. Kadar HbA1c merupakan kontrol glikemik jangka panjang yang menggambarkan kondisi 8-12 minggu sebelumnya karena waktu paruh eritrosit. Maka dari itu, pemeriksaan HbA1c dianjurkan dilakukan tiap 3 bulan sekali. Pemeriksaan HbA1c dianjurkan untuk dilakukan secara rutin pada pasien DM. Pemeriksaan pertama untuk mengetahui keadaan glikemik pada tahap awal penanganan, pemeriksaan selanjutnya merupakan pemantauan terhadap keberhasilan pengendalian (Liauw Jaya Prabawa, 2016)

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk melihat hubungan obesitas dengan kadar HbA1c. Penelitian oleh Indrawati (2019) melaporkan tidak ada hubungan kadar HbA1c dengan Indeks Massa Tubuh (IMT). Namun menurut Saputra (2020) penelitian pada pasien diabetes melitus tipe 2 di praktik mandiri dokter K. Hakikiyah Lampung Tengah terdapat hubungan positif yang bermakna antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan kadar HbA1c. Studi lain dari penelitian Hasanuddin (2011) pada penelitian anak SMA usia 15-18 tahun, terdapat perbedaan yang bermakna antara HbA1c dengan indeks massa tubuh (IMT) dan lingkar pinggang (LP) pada overweight, obesitas dan normoweight. Dan Studi dari Al-Zurfi

(2012) mengatakan lingkaran pinggang (LP) berkorelasi dengan HbA1c, tetapi rasio lingkaran pinggang-tinggi badan (RLPTB) dan Indeks Massa Tubuh (IMT) tidak berkorelasi dengan HbA1c.

Berdasarkan latar belakang di atas Masih adanya perbedaan hasil dari berbagai penelitian tersebut. Masih ada celah penelitian (*research gap*), maka penelitian mengenai hubungan obesitas dengan kadar HbA1c masih sangat relevan untuk diteliti lebih lanjut. maka dari itu peneliti ingin melihat hubungan antara obesitas dengan kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu : “Apakah terdapat hubungan antara obesitas dengan kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2 di Klinik Tiara Medistra Desa Bandar Setia?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan antara obesitas dengan kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2 di Klinik Tiara Medistra Desa Bandar Setia.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengidentifikasi distribusi responden diabetes mellitus tipe 2 berdasarkan jenis kelamin
2. Mengidentifikasi distribusi responden diabetes mellitus tipe 2 berdasarkan usia
3. Mengidentifikasi distribusi responden diabetes mellitus tipe 2 berdasarkan durasi/lama menderita diabetes mellitus tipe 2
4. Mengetahui gambaran tinggi badan dan berat badan pada penderita diabetes mellitus tipe 2
5. Mengetahui distribusi obesitas berdasarkan indeks massa tubuh pada pasien diabetes mellitus tipe 2.
6. Mengetahui kadar HbA1c pada penderita diabetes mellitus tipe 2

7. Mengidentifikasi distribusi responden diabetes mellitus tipe 2 menurut kadar HbA1c.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1. Bagi Peneliti**

Penelitian ini dapat menjadi tambahan wawasan dan referensi khususnya mengenai hubungan obesitas dengan kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2 serta menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya bagi peneliti lain yang ingin melanjutkan penelitian ini.

##### **2. Bagi Institusi Pendidikan**

Penelitian ini dapat menjadi sumber informasi dan referensi bagi mahasiswa kedokteran tentang hubungan antara obesitas dengan kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2.

##### **3. Bagi masyarakat**

Penelitian ini dapat menjadi tambahan sumber informasi dan ilmu pengetahuan, sehingga dapat mengatur pola hidup terutama dalam mengontrol kadar glukosa darah dengan menghindari terjadinya keadaan obesitas.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus**

##### **2.1.1 Definisi Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus (DM) adalah kondisi kronis yang terjadi ketika terdapat peningkatan kadar glukosa dalam darah karena tubuh tidak dapat menghasilkan insulin atau menggunakan insulin secara efektif. Insulin adalah hormon penting yang diproduksi di pankreas, yang merupakan transports glukosa dari aliran darah ke dalam sel-sel tubuh di mana glukosa diubah menjadi energi. Kurangnya insulin atau ketidakmampuan sel untuk merespons insulin menyebabkan kadar glukosa darah tinggi, atau hiperglikemia, yang merupakan ciri khas DM. Hiperglikemi, jika dibiarkan dalam jangka waktu yang lama, dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh, yang menyebabkan perkembangan komplikasi kesehatan yang melumpuhkan dan mengancam jiwa seperti penyakit kardiovaskular, neuropati, nefropati dan penyakit mata, yang menyebabkan retinopati dan kebutaan (*International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2019*).

##### **2.1.2 Epidemiologi Diabetes Melitus**

Organisasi International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan terdapat 463 juta orang dengan usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes atau setara dengan 9,3% dari seluruh penduduk di usia yang sama pada tahun 2019. Berdasarkan usia, pada orang dengan usia 65-79 diperkirakan terdapat 19,9% pada tahun 2019 dan diprediksi meningkat menjadi 20,4% pada tahun 2030 dan 20,5% pada tahun 2045. Prevalensi diabetes pada tahun 2019 sebanyak 9% wanita dan 9,6% laki-laki. Angka diprediksi akan meningkat hingga 578,4 juta di tahun 2030 dan 700,2 juta di tahun 2045 (*International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2019*).

Negara dengan jumlah penderita terbanyak pada tahun 2019 dengan usia 20-79 tahun adalah China, India, Amerika Serikat.. Wilayah Asia Tenggara dimana Indonesia termasuk didalamnya, menempati peringkat ketiga dengan prevalensi penderita diabetes sebesar 11,3%. Indonesia sendiri berada di peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak, yaitu sebesar 10,7 juta.

Indonesia menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara yang masuk kedalam daftar tersebut, sehingga dapat diperkirakan besarnya kontribusi Indonesia terhadap prevalensi diabetes di Asia Tenggara (Kemenkes RI, 2020)

Hasil Riskesdas tahun 2018 menunjukkan prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun sebesar 2%. Hampir semua provinsi menunjukkan peningkatan prevalensi pada tahun 2018, kecuali pada provinsi Nusa Tenggara Timur (0,9%). Terdapat 4 provinsi dengan prevalensi tertinggi yaitu DKI Jakarta (3,4%), Kalimantan Timur (3,1%), DI Yogyakarta (3,1%), dan Sulawesi Utara (3%). Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi diabetes tahun 2018 sebanyak 1,2% laki-laki dan 1,8% perempuan (Kemenkes RI, 2020)

### **2.1.3 Klasifikasi Etiologi Diabetes Mellitus**

Klasifikasi etiologis diabetes menurut American Diabetes Association (2018) dibagi dalam 4 jenis yaitu :

#### **1. Diabetes Melitus Tipe 1**

DM tipe 1 terjadi karena adanya destruksi sel beta pankreas karena sebab autoimun. Pada DM tipe ini terdapat sedikit atau tidak sama sekali sekresi insulin dapat ditentukan dengan level protein c-peptida yang jumlahnya sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinik pertama dari penyakit ini adalah ketoasidosis.

#### **2. Diabetes Melitus Tipe 2**

Pada penderita DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa.

Diabetes mellitus tipe II disebabkan oleh kegagalan relatif sel  $\beta$  pankreas dan resisten insulin. Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Sel  $\beta$  pankreas tidak mampu mengimbangi resistensi insulin ini sepenuhnya, artinya terjadi defisiensi relatif insulin. Ketidakmampuan ini terlihat dari berkurangnya sekresi insulin pada rangsangan glukosa, maupun pada rangsangan glukosa bersama bahan perangsang sekresi insulin lain.

Gejala pada DM tipe ini secara perlahan-lahan bahkan asimtomatik. Dengan pola hidup sehat, yaitu mengonsumsi makanan bergizi seimbang dan olah raga secara teratur biasanya penderita berangsur pulih. Penderita juga harus mampu mempertahankan berat badan yang normal. Namun pada penderita stadium akhir kemungkinan akan diberikan suntik insulin.

### 3. Diabetes Melitus Tipe Lain

DM tipe ini terjadi akibat penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar glukosa darah akibat faktor genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan penyakit DM. Diabetes tipe ini dapat dipicu oleh obat atau bahan kimia (seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

### 4. Diabetes Melitus Gestasional

DM tipe ini terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (American Diabetes Association, 2018)

#### 2.1.4 Faktor Risiko Diabetes Melitus

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar DM tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah, faktor risiko yang dapat diubah dan faktor lain. Menurut American Diabetes Association (ADA) bahwa DM berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan DM (first degree relative), umur  $\geq 45$  tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi  $>4000$  gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional dan riwayat lahir dengan berat badan rendah ( $<2,5$  kg). Faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas berdasarkan IMT  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> atau lingkar pinggang  $\geq 80$  cm pada wanita dan  $\geq 90$  cm pada laki-laki, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemi dan diet tidak sehat. Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes adalah penderita *polycystic ovarysindrome* (PCOS), penderita sindrom metabolic memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya, memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler seperti stroke, PJK, atau *peripheral arterial Diseases* (PAD), konsumsi alkohol, faktor stres, kebiasaan merokok, jenis kelamin, konsumsi kopi dan kafein (American Diabetes Association, 2018).

Faktor resiko penyakit tidak menular, termasuk DM Tipe 2, dibedakan menjadi dua. Yang pertama adalah faktor risiko yang tidak dapat berubah misalnya umur, faktor genetik, pola makan yang tidak seimbang jenis kelamin, status perkawinan, tingkat pendidikan pekerjaan, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, Indeks Masa Tubuh (Fatimah, 2015)

##### 1. Obesitas (kegemukan)

Terdapat korelasi bermakna antara obesitas dengan kadar glukosa darah, pada derajat kegemukan dengan IMT  $>23$  dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi 200 mg%.

##### 2. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah pada hipertensi berhubungan erat dengan tidak tepatnya penyimpanan garam dan air, atau meningkatnya tekanan dari dalam tubuh pada sirkulasi pembuluh darah perifer.

### 3. Riwayat Keluarga Diabetes Mellitus

Seorang yang menderita Diabetes Mellitus diduga mempunyai gen diabetes. Diduga bahwa bakat diabetes merupakan gen resesif. Hanya orang yang bersifat homozigot dengan gen resesif tersebut yang menderita Diabetes Mellitus.

### 4. Dislipidemia

Adalah keadaan yang ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah (Trigliserida  $> 250$  mg/dl). Terdapat hubungan antara kenaikan plasma insulin dengan rendahnya HDL ( $< 35$  mg/dl) sering didapat pada pasien Diabetes.

### 5. Umur

Berdasarkan penelitian, usia yang terbanyak terkena Diabetes Mellitus adalah  $> 45$  tahun.

### 6. Riwayat persalinan

Riwayat abortus berulang, melahirkan bayi cacat atau berat badan bayi  $> 4000$  gram.

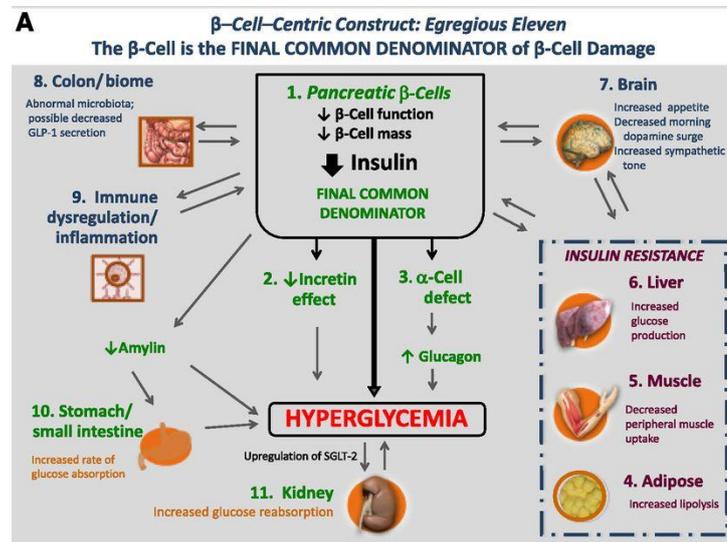
### 7. Faktor Genetik

DM tipe 2 berasal dari interaksi genetik dan berbagai faktor mental, penyakit ini sudah lama dianggap berhubungan dengan agregasi familial. Risiko empiris dalam hal terjadinya DM tipe 2 akan meningkat dua sampai enam kali lipat jika orang tua atau saudara kandung mengalami penyakit ini

### 8. Alkohol dan Rokok

Perubahan-perubahan dalam gaya hidup berhubungan dengan peningkatan frekuensi DM tipe 2. Walaupun kebanyakan peningkatan ini dihubungkan dengan peningkatan obesitas dan pengurangan ketidakaktifan fisik, faktor-faktor lain yang berhubungan dengan perubahan dari lingkungan tradisional kelingkungan kebarat-baratan yang meliputi perubahan-perubahan dalam konsumsi alkohol dan rokok, juga berperan dalam peningkatan DM tipe 2. Alkohol akan mengganggu metabolisme gula darah terutama pada penderita DM, sehingga akan mempersulit regulasi gula darah dan meningkatkan tekanan darah. Seseorang akan meningkat tekanan darah apabila mengkonsumsi etil alkohol lebih dari 60ml/hari yang setara dengan 100 ml proof wiski, 240 ml. (Fatimah, 2015).

## 2.1.5 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2



**Gambar 2. 1 Egregious eleven, patofisiologi DM tipe 2** (Schwartz et al., 2016)

Kegagalan sel beta adalah penyebab utama terbaru. Sebelas jalur hiperglikemia yang diketahui saat ini ditampilkan pada gambar. Banyak dari hal ini berkontribusi terhadap disfungsi sel beta (hati, otot, jaringan adiposa [ditampilkan dalam warna merah untuk menggambarkan hubungan tambahan dengan resistensi insulin], otak, usus besar, dan disregulasi/peradangan imun [ditampilkan dalam warna biru]) dan hasil lain dari disfungsi sel beta melalui efek penurunan yang drastis (insulin berkurang, efek inkretin menurun, defek sel alfa, lambung/usus halus melalui berkurangnya amylin dan ginjal (ditampilkan dengan warna hijau). (Schwartz et al., 2016)

Secara garis besar patofisiologi DM tipe 2 disebabkan oleh sebelas hal (egregious eleven) berikut:

1. Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang.

2. Efek inkretin menurun

Penurunan efek inkretin dapat terjadi karena penurunan insulin pada sel  $\beta$ .

### 3. Sel Alpha Pankreas

Sel- $\alpha$  berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat yang akan menyebabkan Hepatic Glucose Production (HGP) dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal.

### 4. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas Free Fatty Acid (FFA) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis dan mencetuskan resistensi insulin di hati dan otot.

### 5. Otot

Pada penderita DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transpor glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

### 6. Hati

Pada penderita DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi Hepatic Glucose Production (HGP) meningkat.

### 7. Otak

Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

### 8. Usus besar

Pada penderita DM tipe 2 mengalami defisiensi Glucagon-like Polypeptide-1 (GLP-1) dan resisten terhadap Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). Perubahan mikrobiota usus dapat berkontribusi pada keadaan diabetes.

### 9. Disregulasi imun/Inflamasi

Studi awal menunjukkan inkretin memiliki efek anti-inflamasi, yang mungkin merupakan bagian manfaat inkretin.

#### 10. Usus Halus/Lambung

Penurunan kadar amilin menyebabkan pengosongan lambung yang lebih cepat dan meningkatkan penyerapan glukosa di usus kecil, dengan peningkatan yang sesuai dalam kadar glukosa postprandial.

#### 11. Ginjal

Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen Sodium Glucose CoTransporter (SGLT-2) yang akan menghambat penyerapan Kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine. (Schwartz et al., 2016)

### 2.1.6 Manifestasi Klinis

Gejala diabetes melitus dibedakan menjadi akut dan kronik. Gejala akut diabetes melitus yaitu : poliphagia (banyak makan), polidipsia (banyak minum), poliuria (banyak kencing/sering kencing di malam hari), nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu), dan mudah lelah. Gejala kronik diabetes melitus yaitu : Kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk tusuk jarum, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan pada pria bisa terjadi impotensi, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4kg (Fatimah, 2015).

Tidak semua orang dapat merasakan adanya perbedaan pada bagian tubuhnya. Banyak orang merasa cemas saat mengetahui mengidap penyakit diabetes melitus. Hal ini disebabkan karena gejala yang bervariasi tergantung organ mana yang terkena dan gejala berjalan secara lambat sampai tidak terasa. Tidak sedikit orang yang mengetahui dirinya mengidap diabetes melitus, dan saat periksa ke dokter telah mengalami komplikasi. Terdapat dua gejala utama yang harus diketahui, yaitu sering kencing dan banyak, juga merasa sangat haus. Menurut (Tandra, 2018) gejala diabetes yaitu :

#### 1. Banyak Mengeluarkan Urin dan Rasa Haus

Banyak mengeluarkan urin dan rasa haus merupakan gejala umum bagi pasien diabetes melitus. Kadar gula darah yang tinggi akan membuat ginjal tidak dapat menyerap kembali kelebihan gula di dalam darah. Gula akan menarik air keluar melalui urin, sehingga ginjal sering kali banyak mengeluarkan urin. Akibat banyak mengeluarkan urin yang mengandung gula, sehingga terjadi dehidrasi yang membuat rasa haus berlebihan. Untuk mengatasi dehidrasi tersebut, diharapkan untuk minum yang banyak tetapi tidak minuman yang manis.

#### 2. Berat Badan Turun

Penurunan berat badan terjadi karena adanya metabolisme yang terganggu. Terganggunya metabolisme membuat gagalnya proses pembentukan energi. Otot tidak mempunyai cukup gula untuk tumbuh dan mendapatkan energi, sehingga jaringan otot dan lemak harus di pecah untuk memenuhi energi yang dibutuhkan.

#### 3. Timbul Rasa Lapar dan Lemas

Kadar gula yang tinggi membuat penyimpanan gula di dalam tubuh sedikit, karena pada pasien diabetes melitus gula menumpuk dalam peredaran darah. Hal ini terjadi karena insulin tidak mampu menyalurkan gula ke dalam sel untuk menjadi energi, sehingga tubuh menjadi merasa mudah letih, flu, capek, dan lemas. Akibat gula tidak masuk ke dalam sel, maka akan timbul rasa lapar karena tidak ada energi.

#### 4. Mata Kabur

Mata akan mengalami kesulitan untuk fokus, sehingga pandangan kabur. Hal ini disebabkan gula darah yang tinggi menarik cairan yang berada di dalam lensa mata sehingga lensa menjadi tipis. Diharapkan pasien diabetes melitus dapat mengontrol gula darah agar tetap normal, sehingga pengelihatannya normal kembali.

#### 5. Luka Sukar Sembuh

Luka yang sukar sembuh disebabkan oleh infeksi yang hebat akibat kuman, jamur yang tumbuh saat gula darah tinggi, terjadi kerusakan dinding pada pembuluh darah sehingga aliran darah tidak lancar, dan adanya kerusakan saraf atau luka yang tidak terasa hingga membusuk.

#### 6. Rasa Kesemutan

Kerusakan saraf akibat kadar gula yang tinggi dapat merusak dinding pembuluh darah yang akan mengganggu nutrisi pada saraf, sehingga membuat rasa kesemutan, nyeri, rasa terbakar pada anggota tubuh seperti tangan dan kaki.

#### 7. Mudah Terkena Infeksi

Ketika gula darah tinggi rongga mulut tidak mampu melawan infeksi, sehingga gusi menjadi bengkak dan merah, gigi terlihat tidak rata dan mudah goyang. Leukosit tidak berfungsi dengan baik dalam melawan infeksi, sehingga kulit mudah terkena infeksi terasa kering dan gatal. Infeksi jamur juga menyerang kemaluan, seperti pada vagina yang mengeluarkan cairan kental putih kekuningan disertai rasa gatal.

(Tandra, 2018)

### **2.1.7 Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2**

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glucosuria (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

1. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
2. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada Wanita

(Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)

**Tabel 2. 1 Kriteria Diagnosis DM** (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)

Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. **(B)**

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. **(B)**

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan keluhan klasik.

Atau

Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP). **(B)**

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi : toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) : Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam  $< 140$  mg/dl.
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/dl.
3. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT.
4. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

**Tabel 2. 2 Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Daibetes dan Prediabetes** (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

|             | HbA1c (%) | Glukosa darah puasa (mg/dL) | Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL) |
|-------------|-----------|-----------------------------|-------------------------------------------|
| Diabetes    | > 6,5     | > 126 mg/dL                 | > 200 mg/dL                               |
| Prediabetes | 5,7-6,4   | 100-125                     | 140-199                                   |
| Normal      | < 5,7     | < 100                       | < 140                                     |

**Tabel 2. 3 Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa Sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM (mg/dl)** (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

|                                     |               | Bukan DM | Belum Pasti DM | DM         |
|-------------------------------------|---------------|----------|----------------|------------|
| Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl) | Plasma vena   | <100     | 100-199        | $\geq 200$ |
|                                     | Darah kapiler | <90      | 90-199         | $\geq 200$ |
| Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)   | Plasma vena   | <100     | 100-125        | $\geq 126$ |
|                                     | Darah kapiler | <90      | 90-99          | $\geq 100$ |

### 2.1.8 Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Menurut PERKENI (2015) komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu :

#### a. Komplikasi akut

- Hipoglikemia, adalah kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal (< 50 mg/dl). Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita DM tipe 1 yang dapat dialami 1-2 kali per minggu, Kadar gula darah yang terlalu

rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan.

- Hiperglikemia, adalah apabila kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, Koma Hiperosmoler Non Ketotik (KHNK) dan kemolakto asidosis

(Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

#### b. Komplikasi Kronis

- Komplikasi makrovaskuler, komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada penderita DM adalah trombotik otak (pembekuan darah pada sebagian otak), mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke.
- Komplikasi mikrovaskuler, komplikasi mikrovaskuler terutama terjadi pada penderita DM tipe 1 seperti nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi

(Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)

## 2.2 Obesitas

### 2.2.1 Definisi

Obesitas merupakan suatu kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan oleh beberapa faktor biologik spesifik, faktor genetik sangat berpengaruh, secara fisiologis, obesitas didefinisikan. Sebagai suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang abnormal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu Kesehatan (Sidartawan, 2015).

### 2.2.2 Pengukuran

Rumus dibawah ini digunakan untuk mengukur tinggi dan berat badan dengan mengacu pada Indeks Massa Tubuh (IMT)

$$IMT = \frac{\text{Berat Badan (Kg)}}{(\text{tinggi badan (m)})^2}$$

Adapun dari hasil yang didapatkan berdasarkan rumus diatas maka dimasukkan dalam kategori IMT berdasarkan tabel:

**Tabel 2. 4 Klasifikasi Obesitas berdasarkan WHO dan Asia-Pacific guidelines (2017)**

| <b>Classification</b> | <b>WHO (BMI)</b> | <b>Asia-Paacific (BMI)</b> |
|-----------------------|------------------|----------------------------|
| Underweight           | <18.5            | <18.5                      |
| Normal                | 18.5 – 24.9      | 18.5 – 22.9                |
| Overweight            | 25 - 29.9        | 23 - 24.9                  |
| Obese I               | 30 – 34,9        | 25 – 29.9                  |
| Obese II              | 35 – 39,9        | >30                        |

### 2.2.3 Tipe Obesitas

#### A. Tipe *Android/* Obesitas Sentral atau Viseral

Distribusi lemak tubuh penting karena lemak perut atau visceral adalah organ endokrin yang sangat aktif, yang dapat menyebabkan keadaan inflamasi kronis yang disebabkan oleh pelepasan asam lemak bebas dan sitokin dari jaringan adiposa ini. Lebih sering terjadi pada pria dan berhubungan dengan peningkatan risiko resistensi insulin, hiperlipidemia, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan stroke (Boyett et al., 2017).

#### B. Tipe *Gynoid*

Pola ginekoid obesitas ditandai dengan akumulasi kelebihan lemak subkutan di pinggul dan paha, biasanya terlihat pada wanita. Obesitas ginekoid lebih jarang dikaitkan dengan efek metabolik yang merugikan (Boyett et al., 2017).

## 2.3 Hemoglobin A1C

### 2.3.1 Definisi HbA1c

HbA1c adalah substraksi dari hemoglobin A (HbA). HbA paling umum ditemukan pada orang dewasa sebanyak 91-95% dari total hemoglobin. HbA memiliki dua rantai alfa dan dua rantai beta. Sekitar 6% dari bentuk HbA adalah

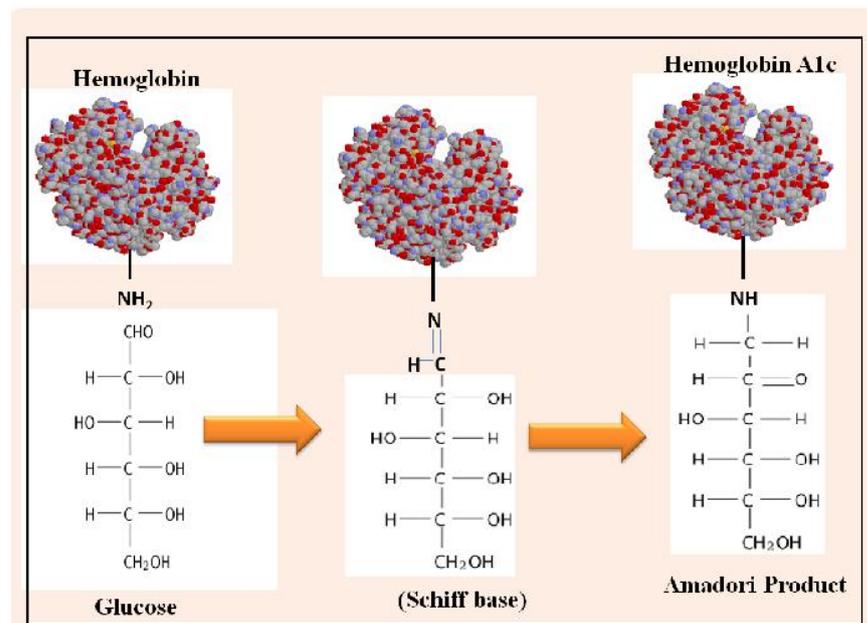
HbA1. HbA1 memiliki tiga bentuk fraksi : HbA1A, HbA1B dan HbA1C (Setiawan & Muflihatin, 2020).

HbA1c merupakan bentuk fraksi hemoglobin yang mengalami proses glikosilasi (penambahan gugus glukosa) yang berikatan kovalen dengan valin Nterminal rantai beta molekul hemoglobin secara spontan akibat paparan glukosa terhadap hemoglobin, dan tanpa bantuan enzim. Jumlah hemoglobin terglykasi bergantung pada konsentrasi glukosa darah, dimana semakin tinggi kadar glukosa darah maka konsentrasi hemoglobin terglykasi juga akan meningkat (Setiawan & Muflihatin, 2020)

### **2.3.2 Pembentukan HbA1C**

Pembentukan HbA1c melibatkan suatu proses glikosilasi non-enzimatik (glykasi) antara gugus amino protein dengan glukosa, reaksi ini disebut dengan *Maillard reaction*. Proses ini diawali difusi terfasilitasi glukosa melalui GLUT-1 *transporter* eritrosit sehingga glukosa terpapar dengan hemoglobin. Glukosa kemudian berikatan dengan N-terminal valin rantai beta hemoglobin membentuk senyawa aldimine (*Schiff base*) yang tidak stabil. Selanjutnya *schiff base* menjalani suatu penyusunan molekul yang disebut dengan *Amadori rearrangement*, menghasilkan produk Amadori dengan ketoamin yang lebih stabil, yaitu HbA1C (Gupta et al., 2017).

Oleh karena masa hidup eritrosit yang berlangsung sekitar 120 hari, HbA1C dianggap dapat mencerminkan kadar glukosa darah sampai 3 bulan sebelumnya dan tidak dipengaruhi perubahan keadaan glukosa darah harian yang sangat fluktuatif. Pada tahap akhir proses glykasi, karena paparan glukosa yang berlangsung lama, dapat terbentuk *Advanced Glycation End-product (AGE)* yang merupakan bentuk ireversibel dari *Maillard reaction*. Akumulasi dari protein AGE juga dapat menjadi pemicu dari berbagai komplikasi DM seperti retinopati, nefropati dan neuropati (Gupta et al., 2017)



**Gambar 2. 2 Reaksi Kimia Terkait dengan Proses Glikasi Hemoglobin**  
(Gupta et al., 2017)

*Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* dan *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* mengungkapkan bahwa penurunan HbA1c akan banyak sekali memberikan manfaat. Setiap penurunan HbA1c sebesar 1% akan mengurangi kematian akibat diabetes sebesar 21%, serangan jantung 14%, komplikasi mikrovaskular 37% dan penyakit vaskuler perifer 43% (Hartini, 2016). *American Diabetes Association* membagi klasifikasi kadar HbA1c yaitu :

**Tabel 2. 5 Klasifikasi Kadar HbA1c** (American Diabetes Association, 2018)

|             |          |
|-------------|----------|
| Normal      | <5,7%    |
| Prediabetes | 5,7-6,4% |
| Diabetes    | >6,5%    |

### 2.3.3 Metode Pemeriksaan HbA1C

Metode pemeriksaan HbA1C dapat dibedakan berdasarkan cara pemisahan komponen hemoglobin glikosilasi dan non-glikosilasi, seperti :

- Metode pemeriksaan berdasarkan perbedaan muatan
- Metode pemeriksaan berdasarkan reaktivitas kimia

c. Metode pemeriksaan berdasarkan perbedaan struktural

Pada umumnya, hasil antar metode yang menggunakan prinsip berbeda akan menunjukkan korelasi sangat baik dan belum ada data pasti mengenai metode yang lebih unggul. Hasil HbA1C dapat bervariasi. Kurangnya standarisasi internasional terkait pemeriksaan HbA1C mendorong beberapa negara mengembangkan program harmonisasi sendiri. NGSP menetapkan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) sebagai metode utama dengan prinsip dasar pertukaran molekul kation. Metode HPLC mampu mendeteksi hemoglobin abnormal dan memiliki reproduibilitas yang baik dengan CV < 1%, namun kelemahan metoda ini adalah memerlukan alat yang khusus, tenaga yang ahli dan waktu yang lama sehingga tidak bisa digunakan di rumah sakit dengan sampel pemeriksaan HbA1c yang banyak. (Gupta et al., 2017) Metode lain yang sering digunakan untuk pemeriksaan HbA1C adalah *Turbidimetric Inhibition Immunoassay* (TINIA) dengan prinsip dasar terbentuknya struktur khas antara antigen dengan antibodi HbA1C. Keduanya memiliki konkordansi hasil pemeriksaan yang baik (Genc et al., 2012).

Tidak ada persiapan khusus yang perlu dilakukan untuk pengambilan sampel darah dalam pemeriksaan HbA1C. Jenis sampel darah yang digunakan adalah *whole blood*. Diambil sebanyak 5.0 mL atau minimum 2.5 mL. Sampel *whole blood* dimasukkan ke dalam tube dengan penggunaan *Ethylenediaminetetraacetic Acid* (EDTA) sebagai antikoagulan. Kemudian *tube* berisi sampel dibolak-balik hingga 8-10 kali sebelum dimasukkan ke alat penghitung HbA1C (Hartini, 2016)

Ada beberapa kondisi dimana pemeriksaan kadar HbA1C akan sangat terganggu dan tidak akurat, misalnya :

- a. Specimen ikterik (kadar bilirubin >5.0 mg/dl), Warna kekuningan pada serum akibat penimbunan bilirubin dalam tubuh yang menandakan terjadinya gangguan fungsi dari hepar (Sinha, 2011).
- b. Specimen hemolisis Pada destruksi Eritrosit , membran sel pecah sehingga Hb keluar dari sel, hemolisis menunjukkan destruksi eritrosit yang terlalu cepat , baik kelainan intrinsik maupun proses ekstrinsik terhadap eritrosit dan serum berwarna merah atau kemerahan (Sinha, 2011).

- c. Penurunan sel darah merah (Anemia, thalasemia, kehilangan darah jangka panjang) akan menurunkan kadar HbA1C palsu. Anemia didefinisikan sebagai berkurangnya kadar Hb darah, penurunan kadar Hb biasanya disertai penurunan Eritrosit dan Hematokrit.  
(Sinha, 2011)
- d. Gagal ginjal kronik, menurut Oppenheimer (2013) HbA1c bukan suatu alat ukur yang baik untuk mengukur estimasi dari penyakit ginjal tahap akhir dikarenakan HbA1c dapat kehilangan kredibilitasnya dalam mengukur glikemia pada pasien penyakit ginjal kronis. Penyakit ginjal kronik ini menyebabkan uremia, sehingga mengubah masa hidup eritrosit (lebih banyak eritrosit muda) sehingga kadar HbA1c dapat dijumpai dalam kadar yang sangat rendah (Oppenheimer et al., 2013).

#### **2.3.4 Kelebihan dan Kekurangan Pemeriksaan HbA1c**

Dibandingkan dengan pemeriksaan glukosa lainnya, HbA1C memiliki beberapa kelebihan :

- 1) Terstandardisasi sesuai DCCT/UKPDS.
- 2) Dapat menilai komplikasi jangka panjang.
- 3) Memiliki variabilitas biologis yang rendah (< 2% dari hari ke hari untuk HbA1c dibandingkan dengan glukosa puasa yang memiliki variabilitas 12-15%).
- 4) Dapat dilakukan kapan saja dan tidak perlu puasa atau persiapan khusus.
- 5) Dapat digunakan untuk diagnosis dan penilaian kontrol glikemik  
(Papatungan et al., 2014)

Pemeriksaan HbA1C dianggap tidak relevan pada pasien dengan kondisi berikut :

- 1) Anak-anak.
- 2) Kehamilan pada trimester 2 dan 3.
- 3) Konsumsi obat-obatan yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah dengan cepat, seperti kortikosteroid, dalam jangka panjang.
- 4) Gagal ginjal kronik.  
(Papatungan et al., 2014)

## 2.4 Hubungan Obesitas dan Kadar HbA1c

Obesitas secara patofisiologis terkait dengan resistensi insulin atau penurunan sensitivitas insulin yang merupakan risiko terjadinya gangguan toleransi glukosa. Obesitas memiliki karakteristik adanya peningkatan ukuran (hipertrofi) dan jumlah (hiperplasia) jaringan adiposa. Jaringan adiposa bersifat parakrin yang menghasilkan sitokin dan mediator bioaktif dalam jumlah besar seperti leptin, adiponectin, interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Pada obesitas terjadi peningkatan sitokin terutama TNF- $\alpha$  dan IL-6. Peningkatan IL-6 di jaringan adipose dan di sirkulasi akan menekan insulin signaling di perifer dengan cara menurunkan ekspresi insulin receptor signaling components, dan memicu supresi cytokine signaling (Susantiningsih & Mustofa, 2018) sedangkan peningkatan TNF- $\alpha$  akan berakibat pada meningkatnya lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas yang akan ditimbun di hati, otot skelet, dan sel  $\beta$  pankreas yang pada akhirnya menyebabkan keadaan hiperglikemia dan hiperinsulinemia. Keadaan hiperinsulinemia pada obesitas ini menunjukkan penurunan sensitivitas insulin atau resistensi insulin. Penurunan sensitivitas insulin perifer ini juga terbukti berhubungan dengan lemak visceral. Resistensi insulin dapat meningkatkan kadar glukosa darah sehingga menyebabkan kegagalan pengambilan glukosa oleh otot. Seiring dengan peningkatan kadar glukosa darah maka kadar HbA1c juga meningkat sebab terdapat hubungan langsung antara HbA1c dan rata-rata glukosa darah. Hubungan tersebut terjadi karena eritrosit terus-menerus terglukosilasi selama 120 hari masa hidupnya dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah. Kadar HbA1c yang tinggi akan ditemukan pada individu dengan kadar glukosa yang tinggi (Indrawati et al., 2019).

## 2.5 Kerangka Teori

