

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI (HBA1C) DAN NILAI
HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR)
PADA ANAK OBES**

***ANALYSIS OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN (HBA1C) LEVEL AND
HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR)
VALUE IN OBESITY CHILDREN***

A. ARWINNY ASMASARY

C105171006



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**ANALISIS KADAR HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI (HBA1C) DAN
NILAIHOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE
(HOMA-IR)PADA ANAK OBES**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

A. ARWINNY ASMASARY

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

ANALISIS KADAR HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI (HBA1C) DAN NILAI HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) PADA ANAK OBES

Disusun dan diajukan oleh:

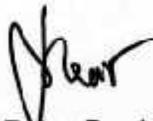
A. ARWINNY ASMASARY
NIM: C105171006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 19 Januari 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS
NIP. 19690820 200003 2 007



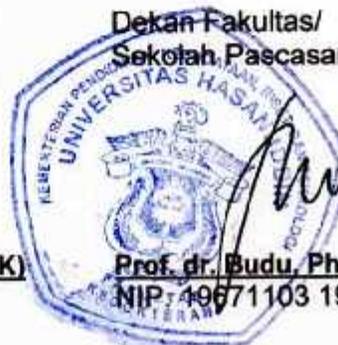
Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : A. Arwinny Asmasary

Nomor Mahasiswa : C105 171 006

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 19 Januari 2022

Yang menyatakan



A. Arwinny Asmasary

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Shalawat dan salam penulis haturkan kepada nabi Muhammad Shallallahu Alaihi Wasallam yang menjadi suri tauladan sepanjang zaman.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A (K), MARS.** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A (K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Serta **(Alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat beliau selalu memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Prof. dr. Husein Albar, Sp.A(K) dan Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A (K), Sp.GK, dr. Urfianty, M.Kes, Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Suami tercinta saya **dr. Murali Idris Madjid** dan anak kesayangan saya **A. Hanan Alifiah Adalwin, A. Hafidz Madjid Adalwin dan A. Hadi Madjid Adalwin** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
2. Bapak mertua saya **Abd. Malik Madjid** serta ibu **Sri Munasih** yang senantiasa sabar dan mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
3. Orang tua saya ayahanda **Prof. Dr. H. Muh. Basri D, MS** serta ibunda **Prof. Hj. Andi Tenri Ampa, MS**, yang senantiasa mendukung baik secara materil serta dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
4. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama Angkatan Juli 2017 (**TOP TEN**) : **dr. Johan Gautama, Sp.A, dr. Maya Susanti Sp.A, dr. Nadya A.R. Abubakar, dr. Try Kartika Eka Putri K, dr. Rugayya Arifin , dr. Rini Wulandari, dr. Nur Ramdhani, dr. Zukmianty Suaib, dan dr. Desi Nandiyarizky** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka bersama selama menjalani pendidikan.

5. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
6. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
7. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
8. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
9. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa

penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 19 Januari 2022

A. Arwinny Asmasary

ABSTRAK

Latar Belakang: Obesitas adalah pertumbuhan berlebihan dari jaringan adiposa yang timbul dari konsumsi kronis kalori yang melebihi kebutuhan energi individu. Resistensi insulin secara signifikan berhubungan dengan obesitas dan risiko penyakit metabolisme pada anak. Resistensi insulin pada anak obes dapat dicegah untuk berkembang menjadi diabetes melitus. **Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) dan** Glycated hemoglobin (HbA1c) dapat menjadi indikator terjadinya resistensi insulin.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar HbA1c dan nilai HOMA-IR pada anak obes.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada bulan November sampai Desember 2021, dengan sasaran siswa SMP dan SMA di kota Makassar berusia 11 sampai 18 tahun yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian dibagi ke dalam dua kelompok yaitu kelompok anak obes dan kelompok anak non obes

Hasil: Subjek penelitian 30 anak obes dan 30 anak non obes. Tidak ada perbedaan signifikan pada jenis kelamin dan usia. tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok HbA1c 5.7% pada anak obes dan non obes dengan nilai $p=0,052$. Pada kadar HOMA-IR 2.5 terdapat perbedaan jumlah anak obes (33,3%) dan non obes (3,3%) dengan nilai $p=0,008$ dan nilai OR (95%)= 14,5 (1,718-122,39). Analisis korelasi antara HbA1c dengan HOMA-IR didapatkan nilai $p= 0,012$, dengan nilai $r= 0.452$.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara HbA1c dan HOMA-IR pada anak obes. Semakin tinggi kadar HbA1c maka semakin besar risiko telah terjadi resistensi insulin pada anak obes.

Kata kunci: HbA1c, HOMA-IR, Anak, Obes.

ABSTRACT

Background: Obesity is the excessive growth of adipose tissue arising from chronic consumption of calories in excess of the individual's energy requirements. Insulin resistance is significantly associated with obesity and the risk of metabolic disease in children. Insulin resistance in obese children can be prevented from developing into diabetes mellitus. **Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Glycated hemoglobin (HbA1c)** can be an indicator of insulin resistance.

Purpose: The aim of this study is to analyze HbA1c levels and HOMA-IR values in obese children.

Method: The research was a cross sectional type. The research was conducted from November to December in 2021, targeting middle and high school students in Makassar with aged 11 to 18 years who had met the inclusion criteria. The research samples were divided into two groups, namely the group of obese children and the group of non-obese children.

Results: The research subjects consisted of 30 obese children and 30 non-obese children. There is no significant difference in gender and age. There is no significant difference between the HbA1c groups 5.7% in obese and non-obese children with $p= 0.052$. At the level of HOMA-IR 2.5, there is a difference in a number of obese (33.3%) and non-obese (3.3%) children with $p= 0.008$ and OR (95%) = 14.5 (1.718-122.39). The analysis of correlation between HbA1c and HOMA-IR obtained p value = 0.012, with a value of $r= 0.452$.

Conclusion: There is a significant relationship between HbA1c and HOMA-IR in obese children. The higher the HbA1c level, the greater the risk of insulin resistance in obese children will be.

Keywords: HbA1c, HOMA-IR, Child, Obese.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	6
I.3. Tujuan Penelitian	6
I.3.1. Tujuan Umum	6
I.3.2. Tujuan Khusus	6
I.4. Hipotesis penelitian	6
I.5. Manfaat Penelitian	7

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	9
II.1. Obesitas	9
II.1.1. Definisi	9
II.1.2. Kriteria Obesitas	9
II.1.3. Epidemiologi.....	13
II.1.4. Etiologi.....	14
II.1.5. Patogenesis.....	19
II.1.6. Penatalaksanaan	21
II.2. Diabetes Melitus	21
II.2.1. Definisi.....	21
II.2.2. Epidemiologi.....	23
II.2.3. Patofisiologi	24
II.2.4. Faktor risiko	28
II.2.5. Gejala Klinis	35
II.2.6. Diagnosa	36
II.2.7. Penatalaksanaan	38
II.2.8. Komplikasi.....	42
II.3. Alat Skrining Diabetes Melitus.....	45
II.3.1. Hemoglobin terglikosilasi (HbA1C).....	47
II.3.2. Homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR)	50
II.4. Hubungan Obesitas dengan kadar HbA1c dan Nilai HOMA-IR.	51
II.5. Kerangka Teori	58

BAB III. KERANGKA KONSEP	59
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	61
IV.1. Desain Penelitian	61
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	62
IV.3. Populasi Penelitian	61
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	62
IV.4.1. Pemilihan sampel	62
IV.4.2. Perkiraan besar sampel	64
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	65
IV.5.1 Kriteria Inklusi	65
IV.5.2 Kriteria Eksklusi	65
IV.6. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik.....	66
IV.7. Metode kerja.....	66
IV.7.1 Alokasi subjek.....	66
IV.7.2 Cara penelitian	67
IV.7.3 Prosedur pemeriksaan	67
IV.7.4 Alur penelitian	69
IV.8. Identifikasi dan klasifikasi variabel.....	70
IV.8.1 Identifikasi variabel.....	70
IV.8.2 Klasifikasi variabel	70
IV.9. Definisi operasional dan kriteria obyektif	71
IV.9.1. Definisi operasional	71
IV.9.2. Kriteria obyektif.....	75
IV.10. Pengolahan dan Analisis Data.....	76

IV.11. Penilaian Hasil Uji Hipotesis	77
BAB V. HASIL PENELITIAN	79
V.1. Jumlah Sampel.....	79
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian	80
V.3. Hubungan Demografi dengan kadar HbA1c dan Nilai HOMA-IR.....	82
V.4. Kadar HbA1c pada Kelompok Obes dan Non Obes	84
V.5. Kadar HOMA-IR pada Kelompok Obes dan Non Obes	85
V.6. Analisis Hubungan HbA1c dan HOMA-IR.....	86
BAB VI. PEMBAHASAN	88
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	97
VII.1. Kesimpulan	97
VII.2. Saran	97
DAFTAR PUSTAKA	99
LAMPIRAN	102

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Grafik pertumbuhan IMT persentil	12
2.	Ringkasan faktor risiko dan mekanisme yang mempengaruhi diabetes melitus tipe 2.....	28
3.	Komplikasi diabetes melitus tipe 2	43
4.	Pembentukan HbA1c	48
5.	Ringkasan jalur-jalur utama yang melibatkan molekul nutrien organic.....	52
6.	Faktor yang mempengaruhi konsentrasi glukosa darah	54
7.	Faktor yang mengontrol sekresi insulin	55
8.	Korelasi Kadar HbA1c dan Nilai HOMA-IR	87
9.	Persiapan alat kit dan sampel	109
10.	Sampel yang telah diberikan reagen dan cairan ELISA	109
11.	Sampel dilakukan inkubasi selama 60 menit dalam suhu 37°C....	110
12.	Sampel yang mengalami perubahan warna setelah penambahan substrat A dan B	110

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Kategori status IMT persentil anak dan remaja	13
2.	Kriteria diagnostik pra DM dan DM.....	37
3.	Karakteristik sampel penelitian.....	81
4.	Hubungan Demografi dengan kadar HbA1c.....	83
5.	Hubungan Demografi dengan Nilai HOMA-IR	84
6.	Kadar HbA1c pada Kelompok Obes dan Non Obes.....	85
7.	Kadar HOMA-IR pada Kelompok Obes dan Non Obes.....	86
8.	Hubungan HOMA-IR dan kelompok HbA1c pada anak obes.....	87

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/Subjek Penelitian.....	102
2.	Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan.. ..	105
3.	Prosedur Pengambilan Sampel	107
4.	Etik Penelitian.....	112
5.	Data Dasar Penelitian.....	113
6.	Analisis data	115

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ADA	= American Diabetes Association
HbA1c	= Hemoglobin terglikasi
HOMA-IR	= <i>Homeostatic model assessment of insulin resistance</i>
FPI	= <i>Fasted Plasma Insulin</i>
FPG	= <i>Fasted Plasma Glucose</i>
GDP	= Glukosa Plasma Puasa
TTG	= Tes Toleransi Glukosa Oral
IMT	= Indeks Massa Tubuh
IOTF	= <i>International Obesity Task Force</i>
CDC	= Centre of Disease Control
DM	= Diabetes Mellitus
PCOS	= Polycystic Ovary Syndrome
MODY	= Maturity onset diabetes of the young
IMCL	= Intramyocellular Lipid
VDR	= Reseptor Vitamin D
FDA	= Food and Drug Administration

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Obesitas didefinisikan sebagai suatu kelainan atau penyakit yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan. Obesitas pada anak merupakan masalah kesehatan serius di dunia yang telah banyak ditemukan juga pada negara berpenghasilan rendah dan menengah, khususnya di area perkotaan. Lebih dari 340 juta anak dan remaja usia 5-19 tahun di dunia menderita berat badan berlebih dan obesitas pada tahun 2016. Prevalensi berat badan berlebih dan obesitas di dunia meningkat sekitar 3 kali lipat antara tahun 1975 sampai 2016, di mana hanya 4% pada tahun 1975 dan 18% pada tahun 2016. Anak dengan berat badan berlebih dan obesitas sebagian besar tetap menjadi obesitas sampai usia dewasa dan berkembang menjadi penyakit tidak menular seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular pada usia dewasa muda. (Peterson, 2014)

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah yang menyebabkan kerusakan serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf. Sebagian besar penderita DM pada anak adalah DM tipe-1, namun akhir-akhir ini prevalensi DM tipe-2 pada anak juga meningkat seiring dengan peningkatan obesitas pada anak. DM tipe-1 adalah kelainan sistemik akibat terjadinya gangguan metabolisme glukosa yang ditandai oleh hiperglikemia kronik yang disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi

insulin berkurang bahkan terhenti. Sedangkan DM tipe-2 merupakan kondisi hiperglikemia persisten yang disebabkan oleh defek pada sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya. DM tipe-2 merupakan hasil dari perpaduan antara resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif (kompensasi sekresi insulin yang tidak adekuat). (WHO, 2018). (UKK Endokrin, 2015)

Toleransi glukosa terganggu merupakan tahap pertengahan dalam perjalanan alamiah DM tipe-2 dan merupakan faktor prediktor terhadap terjadinya DM tipe-2 dan penyakit kardiovaskular. Resistensi insulin sendiri tidak cukup untuk berkembang menjadi diabetes melitus. Untuk menjadi DM tipe-2 diperlukan kombinasi antara resistensi insulin dan ketidak-adekuatan sekresi sel beta pankreas. Pada pasien dengan DM tipe-2 terdapat keduanya, yakni aksi insulin yang terganggu dan kegagalan sekresi insulin. Kondisi hiperglikemia diduga memperburuk resistensi insulin maupun kelainan sekresi insulin, sehingga mengakibatkan perubahan dari kondisi gangguan toleransi glukosa menjadi diabetes melitus. Kontribusi relatif dari kedua komponen patofisiologi ini bervariasi dari resistensi insulin sampai kegagalan sel beta pankreas. (UKK Endokrin, 2015)

Prevalensi DM pada anak-anak dan remaja dapat terjadi di seluruh dunia di semua etnis. Sebagian besar remaja dan anak-anak yang didiagnosis DM ditemukan di subkelompok etnis seperti Afrika-Amerika, Hispanik, Kepulauan Asia / Pasifik, dan Indian Amerika (Reinehr, 2013). Prevalensi DM di Indonesia tahun 2017 sebanyak 16,7 juta. Di Indonesia, pada anak umur kurang dari 15 tahun yang berjumlah 1,94 miliar terdapat 586 anak yang mengalami DM (IDF, 2018). Selama 10 tahun terakhir, prevalensi DM pada anak usia 0 sampai 18 tahun mengalami

peningkatan dan tercatat sebanyak 1.213 kasus dalam kurun waktu tahun 2009 sampai September 2018 (IDAI, 2018).

Meningkatnya tingkat obesitas ditambah dengan kurangnya aktivitas fisik dan pola makan yang buruk dapat menyebabkan meningkatnya prevalensi DM pada anak-anak dan remaja. (IDF, 2019). Hal ini sebagaimana dinyatakan oleh Macedo dkk (2010) dalam penelitiannya terhadap anak usia 6 sampai 11 tahun yang mengalami DM di Brasil bahwa sebanyak 21,7% kelebihan berat badan, 6,6% mengalami obesitas, 27% memiliki obesitas sentral, 6,2% menunjukkan perubahan glukosa kapiler, dan 17% tekanan darah tinggi. Dengan demikian, obesitas dan berat badan berlebih dapat menjadi manifestasi terjadinya DM.

Penatalaksanaan DM pada anak-anak dan remaja timbul banyak permasalahan karena terdapat beberapa kemungkinan kasus yang tidak terdiagnosis dan kesulitan dalam menetapkan parameter diagnostik dan terapeutik (Macedo dkk, 2010). Onge dkk (2015) dalam penelitiannya menyatakan bahwa mengobati DM tipe-2 dengan obat oral pada anak-anak lebih sulit daripada mengobati pada orang dewasa. Kondisi tersebut diperparah karena sebagian besar obat yang tersedia untuk mengobati DM tipe-2 belum diteliti pada anak-anak. Diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi seperti kematian, penyakit kardiovaskular, gagal ginjal, retinopati yang menyebabkan kebutaan dan amputasi anggota tubuh (Temneanu dkk, 2016). Organisasi kesehatan dunia WHO melaporkan dalam *Global Status Report on NCDs* bahwa penduduk yang menderita diabetes melitus pada tahun 2008 terdapat sebanyak 1,3 juta jiwa meninggal akibat diabetes melitus bahkan WHO memperkirakan pada tahun 2030, DM menjadi penyakit tertinggi ketujuh

penyebab kematian di dunia (WHO, 2018). Data dari Kementerian Kesehatan RI menunjukkan lebih dari 60% laki-laki dan 40% perempuan dengan diabetes meninggal sebelum berusia 70 tahun di wilayah regional Asia Tenggara. Selain itu, besarnya manifestasi DM pada anak-anak dan remaja obesitas sering terjadi tanpa adanya gejala yang timbul, komorbiditas dan komplikasi resistensi insulin sering sudah ditemukan pada saat terdiagnosis atau muncul pada awal perjalanan penyakit DM. Demikian halnya dengan gangguan toleransi glukosa yang merupakan tanda awal DM tipe 2 masih belum tampak gejala klinis diabetes sehingga disebut juga sebagai fase asimtomatik. Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan sebagai penilaian awal terjadinya diabetes melitus pada remaja obesitas.

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan agar glukosa darah puasa diuji pada anak-anak dengan kegemukan (IMT > persentil ke-85 untuk usia dan jenis kelamin, IMT > persentil ke-85, atau berat > 120% dari tinggi ideal) tanpa gejala dengan faktor risiko tambahan yaitu riwayat keluarga DM tipe-2 pada kerabat tingkat pertama atau kedua, tanda-tanda resistensi insulin atau kondisi yang terkait dengan resistensi insulin (acanthosis nigricans, hipertensi, dislipidemia atau sindrom ovarium polikistik), atau riwayat ibu dengan diabetes gestasional (Macedo dkk, 2010). Beberapa alat pemeriksaan yang dapat digunakan untuk mendeteksi dini risiko DM pada anak dan remaja obesitas dan berat badan berlebih adalah glukosa plasma puasa (GDP), tes toleransi glukosa oral (Oral Glucose Tolerance Test/TTGO), hemoglobin terglikasi (HbA1c), dan model homeostatik resistensi insulin (Homeostatic model assessment of insulin resistance/HOMA-IR) (Brar dkk, 2014). Tes toleransi glukosa oral (TTGO) memerlukan fase puasa sebelum pemeriksaannya dan juga diperlukan dua kali pengambilan darah. Bagi anak dan

remaja, hal tersebut sangat mengganggu dan menyebabkan keengganan untuk melakukan pemeriksaan ini. Tes HbA1c tidak memerlukan keadaan puasa dalam pemeriksaannya, menggambarkan keadaan glukosa darah dalam jangka waktu yang lebih lama (2-3 bulan), tidak dipengaruhi perubahan gaya hidup jangka pendek, serta merupakan prediktor yang baik terhadap komplikasi yang berhubungan dengan DM. Tes yang jarang diperhatikan adalah pengukuran HOMA-IR. HOMA-IR menggambarkan bahwa insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas masih berfungsi dengan baik atau telah mengalami resistensi. Pada penelitian Wira (2017) disebutkan hasil kadar rata-rata variabel glukosa darah puasa, insulin puasa, HbA1C dan HOMA-IR semakin meningkat sejalan dengan peningkatan berat badan, berkorelasi positif dan bermakna secara statistik. Variabel HbA1C mempunyai kadar yang berbeda terhadap berat badan dengan p-value 0,005. Pada penelitian zehra (2014) yang membandingkan kadar HbA1c dan HOMA IR didapatkan bahwa kadar HbA1c yang tinggi pada anak obes dapat digunakan sebagai alat skrining untuk mendeteksi sensitivitas dan resistensi insulin secara dini. Bukti kuat menunjukkan bahwa perkembangan dari prediabetes menjadi diabetes tipe 2 dapat ditunda atau dicegah. Komplikasi serius dari diabetes melitus dapat dicegah dengan melakukan diagnosis dini dan inisiasi terapi (Temneanu dkk, 2016). Oleh sebab itu maka perlu untuk menganalisa kadar HbA1c dan nilai HOMA-IR untuk mendeteksi dini adanya resistensi insulin pada remaja obesitas. Sepengetahuan penulis, penelitian untuk menganalisa kadar HbA1c dan nilai

HOMA IR pada anak obes dan non obes masih terbatas dan belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah penelitian ini yaitu:

1. Apakah ada perbedaan kadar HbA1c pada anak obes dan non obes?
2. Apakah ada perbedaan nilai HOMA IR pada anak obes dan non obes?

I.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu

I.3.1. Tujuan umum

Untuk menganalisis kadar HbA1C dan nilai HOMA IR pada anak obes dan non obes

I. 3.2. Tujuan khusus

1. Kadar HbA1c
 - a. Mengukur kadar HbA1c pada anak obes
 - b. Mengukur kadar HbA1c pada anak non obes
 - c. Membandingkan kadar HbA1c pada anak obes dan non obes
2. Kadar HOMA IR
 - a. Mengukur nilai HOMA IR pada anak obes
 - b. Mengukur nilai HOMA IR pada anak non obes

- c. Membandingkan nilai HOMA IR pada anak obes dan non obes
3. Mengetahui korelasi kadar HbA1c dan nilai HOMA IR pada anak obes

I.4. Hipotesis

Hipotesis yang dapat diajukan dalam penelitian ini yaitu:

1. Kadar HbA1c pada anak obes lebih tinggi dibandingkan anak non obes
2. Nilai HOMA IR pada anak obes lebih tinggi dibandingkan anak non obes
3. Nilai HOMA IR berkorelasi positif terhadap kadar HbA1c pada anak obes

I.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat yaitu

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan
 - a. Meningkatkan pengetahuan tentang obesitas sebagai faktor risiko terjadinya diabetes melitus pada anak
 - b. Menambah informasi baru tentang perbedaan pemeriksaan penunjang HbA1c dan nilai HOMA IR pada anak obes
2. Manfaat untuk aplikasi klinis
 - a. Memberi informasi terkait pemeriksaan HbA1c dan HOMA IR sehingga membantu klinisi dalam mendeteksi diabetes melitus
 - b. Dapat menjadi solusi bagi masalah kesehatan untuk mencegah terjadinya diabetes melitus pada anak dengan melakukan pemeriksaan dini HbA1c atau HOMA IR pada anak obes

3. Manfaat bagi penelitian selanjutnya

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan data mengenai perbandingan pemeriksaan penunjang diabetes melitus pada anak dan acuan bagi penelitian selanjutnya yang akan melakukan penelitian terkait dengan diabetes melitus pada anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Obesitas

II.1.1. Definisi

Obesitas adalah lemak tubuh yang berlebihan yang disimpan dalam tubuh. Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi (*energy expenditures*), sehingga terjadi kelebihan energi yang selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Kelebihan energi tersebut dapat disebabkan oleh asupan energi yang tinggi atau keluaran energi yang rendah. (Peterson, 2014)

Lemak tubuh yang berlebihan pada obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko kesehatan, khususnya faktor risiko kardiovaskular. Indeks massa tubuh (IMT) dan pengukuran berat badan terhadap tinggi badan merupakan metode yang berguna untuk menilai lemak tubuh dan diukur dengan cara berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat dari tinggi badan (dalam meter). (IDAI, 2014)

II.1.2. Kriteria obesitas

Berdasarkan antropometris, umumnya obesitas pada anak ditentukan berdasarkan metode pengukuran sebagai berikut : (Sjarif D,2014)

1. Mengukur berat badan dan hasilnya dibandingkan dengan berat badan ideal sesuai tinggi badan (BB/TB). Obesitas pada anak didefinisikan sebagai berat

badan menurut tinggi badan di atas persentil 90, atau 120% dibandingkan berat badan ideal. Sedangkan berat badan lebih besar daripada 140% berat badan ideal didefinisikan sebagai superobesitas

2. Pengukuran langsung lemak subkutan yaitu dengan mengukur tebal lipatan kulit (TLK). Terdapat empat macam cara pengukuran TLK yang ideal untuk mendapatkan proporsi lemak tubuh yaitu TLK biceps, triseps, subkapsular, dan suprailiaka. Tebal lipatan kulit triseps di atas persentil ke-85, merupakan indikator adanya obesitas.
3. The world Health Organization (WHO) pada tahun 1997, The National Institutes of Health (NIH) pada tahun 1998 dan The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in adolescent Services telah merekomendasikan Body Mass Index atau indeks massa tubuh (IMT) sebagai baku pengukuran obesitas pada anak dan remaja di atas usia 2 tahun. Anak-anak dengan IMT terhadap usia terletak pada atau di atas persentil ke-95 dianggap obesitas, dan untuk kelebihan berat badan (overweighth), IMT terletak antara persentil ke-85 hingga 95

Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan alat atau cara yang sederhana untuk memantau status gizi, khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan. Berat badan kurang dapat meningkatkan resiko terhadap penyakit infeksi, sedangkan berat badan lebih akan meningkatkan resiko terhadap penyakit degeneratif. Oleh karena itu, mempertahankan berat badan normal memungkinkan seseorang dapat mencapai usia harapan hidup yang lebih panjang. Dengan IMT akan diketahui apakah berat badan seseorang dinyatakan normal, kurus atau gemuk. IMT dapat dihitung dengan rumus berikut (Depkes RI, 2011):

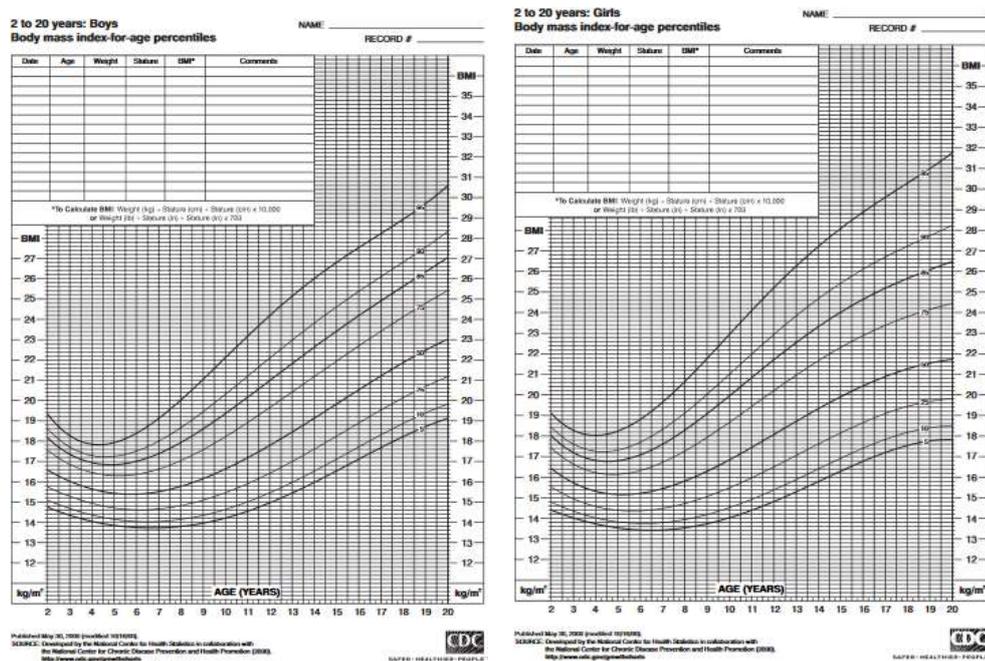
$$IMT = \frac{\text{Berat badan (Kg)}}{\text{Tinggi badan (m)} \times \text{tinggi badan (m)}}$$

Indeks Massa Tubuh untuk anak spesifik berdasarkan usia dan jenis kelamin dan sering disebut IMT untuk usia. Pada anak-anak, jumlah lemak tubuh yang tinggi dapat menyebabkan penyakit terkait berat badan dan masalah kesehatan lainnya dan anak yang mempunyai berat badan kurang juga dapat membuat seseorang berisiko terhadap masalah kesehatan. IMT yang tinggi dapat menjadi indikator kegemukan dan obesitas. IMT tidak mengukur lemak tubuh secara langsung, namun IMT dapat dianggap sebagai alternatif untuk mengukur langsung lemak tubuh. Secara umum, IMT adalah metode skrining yang murah dan mudah dilakukan untuk kategori berat badan yang dapat menyebabkan masalah kesehatan (CDC, 2018).

Tinggi badan dan berat badan anak dalam IMT sama seperti yang digunakan pada orang dewasa, meskipun analisis rinci menunjukkan bahwa IMT bervariasi berdasarkan usia dan jenis kelamin selama pertumbuhan. Oleh karena itu kriteria telah dikembangkan untuk menentukan berat badan normal untuk anak-anak dan remaja sampai berumur 18 tahun dalam IMT untuk setiap kelompok umur, berdasarkan jenis kelamin. Terdapat tiga pendekatan untuk analisis kategori IMT pada anak-anak dan remaja yaitu pendekatan tradisional di mana kelompok "abnormal" dianggap lebih dari dua standar deviasi dari rata-rata, pendekatan *International Obesity Task Force (IOTF)* yang baru yang menghubungkan kategori IMT di masa kanak-kanak ke klasifikasi yang diterima pada orang dewasa, dan *Centre of Disease Control (CDC)* menetapkan standar di mana obesitas ditentukan

sebagai persentil IMT ke-95 dari data representatif yang dipilih dengan cermat dari Amerika Serikat (James dkk, 2016).

Berdasarkan IMT persentil, setelah IMT dihitung untuk anak-anak dan remaja, IMT dinyatakan sebagai persentil yang dapat diperoleh dari grafik. Grafik pertumbuhan IMT persentil dipaparkan pada Gambar 2.1.



Gambar 1. Grafik pertumbuhan IMT persentil

Sumber: CDC (2018)

Persentil mengekspresikan IMT anak relatif terhadap anak-anak di AS yang berpartisipasi dalam survei nasional yang dilakukan dari tahun 1963 sampai 1965 dan tahun 1988 sampai 1994. Karena berat dan tinggi berubah selama pertumbuhan dan perkembangan, seperti halnya hubungannya dengan kegemukan tubuh, IMT anak harus ditafsirkan relatif terhadap anak-anak lain dari jenis kelamin dan usia yang sama. Grafik pertumbuhan persentil IMT untuk usia adalah indikator yang

paling umum digunakan untuk mengukur ukuran dan pola pertumbuhan anak-anak. Kategori status berat badan IMT untuk usia dan persentil yang sesuai didasarkan pada rekomendasi komite ahli ditunjukkan dalam Tabel 2.2.

Tabel 1. Kategori status IMT persentil pada anak dan remaja

Kategori status IMT	Rentang persentil
Berat badan kurang	< 5
Normal	5 sampai <85
Berat badan berlebih/kegemukan	85 sampai < 95
Obesitas	≥ 95

Sumber: CDC (2018)

II.1.3. Epidemiologi

Anak obes adalah salah satu tantangan kesehatan masyarakat paling serius dari abad ke-21. Prevalensi meningkat pada tingkat yang mengkhawatirkan. Secara global, pada tahun 2010 jumlah anak yang kelebihan berat badan di bawah usia lima tahun, diperkirakan lebih dari 42 juta. Hampir 35 juta di antaranya hidup di negara berkembang. (WHO, 2012) Prevalensi seluruh dunia, pada masa kanak-kanak, kelebihan berat badan dan obesitas meningkat dari 4,2% pada tahun 1990 menjadi 6,7% pada tahun 2010. Tren ini diperkirakan akan mencapai 9,1% atau 60 juta, pada tahun 2020. Prevalensi lebih rendah di Asia dibandingkan di Afrika (4,9% pada tahun 2010), tetapi jumlah anak yang terkena (18 juta) lebih tinggi pada Asia. (WHO, 2012) Di Indonesia, prevalensi obesitas pada balita menurut SUSENAS menunjukkan peningkatan, pada tahun 1992 prevalensi obesitas 4,6% laki-laki dan

5,9% perempuan. Prevalensi obesitas tahun 1995 di 27 provinsi adalah 4,6%. Data penelitian multisenter tahun 2004 yang dilakukan di 10 kota didapatkan prevalensi obesitas pada anak usia sekolah dasar sekitar 12%. (Sjarif, 2014) Tingginya prevalensi obesitas memiliki konsekuensi kesehatan yang serius. Indeks massa tubuh yang berlebih merupakan faktor risiko utama untuk penyakit seperti penyakit jantung, diabetes tipe 2 dan kanker (termasuk kanker kolorektal, kanker ginjal dan kanker esofagus). Penyakit ini, sering disebut sebagai penyakit tidak menular (*non communicable diseases*), tidak hanya menyebabkan kematian prematur tetapi juga morbiditas jangka panjang. Selain itu, obesitas pada anak dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup yang signifikan dan risiko mengalami intimidasi dan isolasi sosial. Karena peningkatan prevalensi obesitas yang pesat, dan konsekuensi kesehatan yang serius, obesitas menjadi salah satu tantangan masalah kesehatan yang paling serius dari awal abad ke- 21. (WHO 2012)

II.1.4. Etiologi

Secara garis besar, penyebab obesitas antara lain :

a. Faktor Lingkungan

1) Keluarga

Pengaruh keluarga juga berkaitan dengan meningkatnya kejadian obesitas. Ketersediaan jenis makanan yang disajikan di rumah dan makanan kesukaan anggota keluarga dapat mempengaruhi konsumsi makanan. (Kumar, 2016)

2) Sosial budaya

Faktor sosial budaya juga diketahui berpengaruh terhadap obesitas pada anak. Masyarakat kita cenderung menggunakan makanan sebagai suatu hadiah sebagai suatu bagian dari bentuk sosialisasi di lingkungan masyarakat. Hal ini memicu terjadinya pola hidup yang tidak sehat berkaitan dengan makanan sehingga menjadi faktor risiko terjadinya obesitas. (Kumar, 2016)

b. Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu faktor penting penyebab terjadinya obesitas. Namun, kecenderungan genetik juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan kebiasaan yang dapat menaikkan berat badan. (Sahoo K, 2015) Anak dengan obesitas terkait dengan kelainan genetik ditandai dengan obesitas yang terjadi secara dini dengan karakteristik yang dapat ditemukan pada pemeriksaan fisis yaitu, perawakan pendek, dismorfik, gangguan perkembangan, dan gangguan intelektualitas (retardasi mental), gangguan pada retina, serta ketulian. Sindrom *Prader- Willi* adalah suatu sindrom yang paling sering berkaitan dengan obesitas yang ditandai dengan hipotonia dan gangguan makan selama bayi sehingga menyebabkan gagal tumbuh, diikuti dengan hiperplegia dan selanjutnya menjadi obesitas. (Kumar, 2016)

Gen yang pertama kali diketahui berkaitan dengan obesitas pada anak yaitu mutase pada gen *melanocortin receptor-4* (MC4R). Selanjutnya gen *leptin*, *leptin receptor*, *proopiomelanocortin*, *proprotein convertase-1* (PC1).(Kumar, 2016)

c. Gangguan Endokrin

Gangguan endokrin sebagai penyebab ditemukan hanya sekitar kurang dari 1% obesitas anak dan remaja. Pada umumnya anak dengan kelainan endokrin ditandai dengan peningkatan berat badan secara linear, perawakan pendek, dan atau hipogonad. Gangguan endokrin menyebabkan peningkatan berat badan termasuk bertambahnya glukokortikoid endogen dan eksogen (penggunaan kortikosteroid atau Sindrom Cushing), hipotiroid, defisiensi hormone pertumbuhan, dan *pseudohypoparathyroidism* tipe 1a (*Albright hereditary osteodystrophy*). (Kumar S, 2016)

d. Asupan Nutrisi

1) Minuman mengandung gula

Konsumsi minuman yang mengandung gula merupakan suatu faktor yang berkontribusi dalam peningkatan obesitas. Banyak studi yang telah dilakukan untuk menghubungkan antara konsumsi minuman mengandung gula dengan berat badan. Studi tersebut menunjukkan konsumsi minuman mengandung gula merupakan faktor yang berkontribusi terhadap kelebihan berat badan. (Sahoo K, 2015)

2) Makanan ringan (*snack foods*)

Faktor lain yang turut berperan dalam obesitas pada anak yaitu konsumsi makanan ringan. Makanan ringan atau *snack foods* yang dimaksud seperti kerupuk, makanan yang dipanggang, dan permen. Banyak studi yang

menunjukkan makanan tersebut berhubungan dengan kejadian obesitas pada anak. (Sahoo K, 2015)

3) Porsi makanan

Ukuran porsi makanan yang disajikan meningkat drastis dalam 10 tahun terakhir. Konsumsi dengan porsi yang besar, ditambah makanan ringan berdampak pada peningkatan asupan kalori. Ketidakseimbangan energi ini dapat menyebabkan peningkatan berat badan selanjutnya menjadi obesitas. (Sahoo K, 2015)

e. Aktifitas Fisik

Pengaruh yang sangat besar dari media seperti televisi, komputer, telepon dan media elektronik yang lain menyebabkan munculnya gaya hidup yang malas karena mengurangi aktifitas fisik yang dilakukan oleh anak. Waktu yang dihabiskan untuk menonton televisi di dalam kamar menunjukkan hubungan yang langsung terhadap kejadian obesitas pada anak. (Kumar,2016)

Meningkatnya waktu yang dihabiskan untuk menonton televisi berdampak berkurangnya waktu anak untuk melakukan aktifitas fisik. Selain itu, waktu yang dihabiskan menonton televisi memiliki korelasi terhadap konsumsi makanan dan minuman selama menonton seperti sereal, minuman manis, dan makanan ringan yang mengandung garam. (Sahoo K, 2015)

Pada umumnya dahulu anak-anak berjalan kaki atau menggunakan sepeda menuju ke sekolah. Suatu studi di tahun 2002, menunjukkan bahwa 53% orang tua mengantar anaknya ke sekolah. Dari jumlah tersebut, sekitar 66% orang tua

mengatakan jarak antara rumah dan sekolah anaknya cukup jauh. Alasan lainnya orang tua mengantar anaknya ke sekolah karena keamanan, ancaman predator anak, dan kenyamanan anak. Hal ini berkaitan dengan berkurangnya aktifitas fisik yang dilakukan anak. (Sahoo K, 2015)

f. Faktor Psikologis

Gangguan psikologis merupakan salah satu penyebab penting pada obesitas anak dan remaja. Ada sebagian anak yang makan terlalu banyak sebagai pelampiasan dan kompensasi terhadap masalahnya terutama masalah emosi, stres atau kebosanan. (Sahoo K, 2015) (Kumar S, 2016)

1) Depresi dan kecemasan

Studi yang terbaru saat ini umumnya menyimpulkan terdapat hubungan antara gangguan makan dan depresi. Namun, hubungan ini tidak searah, depresi dapat menjadi penyebab dan akibat dari obesitas. Selain itu, dalam sebuah penelitian klinis remaja dengan obesitas, terdapat prevalensi remaja dengan kecemasan lebih tinggi bila dibandingkan kelompok remaja non obes. Walaupun terdapat beberapa studi yang menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara peningkatan indeks massa tubuh (IMT) dengan gejala kecemasan yang terjadi. Dengan demikian, hubungan antara obesitas dan kecemasan belum searah dan belum mencapai kesimpulan. (Sahoo K, 2015)

2) Masalah sosioemosional

Dari sedikit penelitian yang mencari hubungan faktor psikologis dengan terjadinya obesitas pada anak, terdapat 10 publikasi ilmiah selama 10 tahun terakhir dengan sampel lebih dari 50 orang menunjukkan bahwa semua peneliti melaporkan terdapat efek psikososial sebagai akibat dari status obesitas. Obesitas digambarkan sebagai suatu stigma dan kondisi yang tidak dapat diterima pada masa kanak-kanak. (Sahoo K, 2015)

II.1.5. Patogenesis

Menurut teori termodinamik, obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi (*energy expenditure*) sehingga terjadi kelebihan energi yang selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Ada beberapa etiologi untuk ketidakseimbangan ini, sehingga peningkatan prevalensi obesitas tidak dapat diatasi dengan etiologi tunggal. Obesitas dapat dibagi dalam dua macam menurut patogenesis, yaitu *regulatory obesity* dan *metabolic obesity*. Pada *regulatory obesity*, gangguan primernya terletak pada pusat yang mengatur masukan makanan (*central mechanism regulating food intake*), misalnya gangguan pada hipotalamus, sedangkan pada *metabolik obesity* terdapat kelainan pada metabolisme lemak dan karbohidrat, misalnya pada obesitas karena kelainan genetik (Subardja dkk, 2010).

Keadaan obesitas selalu dikaitkan dengan menumpuknya jumlah jaringan lemak atau adiposa. Terdapat dua tipe jaringan adiposa dalam tubuh, jaringan adiposa putih dan jaringan adiposa coklat. Jaringan adiposa putih

memiliki fungsi otokrin, parakrin, dan endokrin (pada otak, otot, hati, pembuluh darah, ginjal, tulang, dan lainnya). Sedangkan jaringan adiposa coklat berfungsi untuk meregulasi thermogenesis pada tubuh sebagai respons terhadap asupan makanan dan suhu dingin. Jaringan adiposa memiliki dua kemampuan, yaitu kemampuan untuk membesar dan elastis. Kemampuan untuk membesar, memungkinkan jaringan adiposa untuk menyimpan lipid dengan cara hipertrofi maupun hiperplasia. Adiposit yang hipertrofi, akan merangsang adiposit lainnya menjadi adiposity yang hiperplasia. Jika proses hipertrofi dan hyperplasia sudah melampaui batas, maka lipid akan memenuhi jaringan non-adiposa (hati, otot, pankreas, ginjal, dan tulang) Adiposit yang hipertrofi mengalami disfungsi dan bersifat sangat lipolitik yang akan menghasilkan asam lemak bebas (FFA) berlebihan serta menurunkan sekresi adipokin pada sirkulasi. Sekresi adipokin yang menurun akan meningkatkan leptin dan resistin, namun menurunkan sekresi adiponektin. Lipotoksisitas dan apoptosis akan terjadi pada organ yang berkaitan. Adiposit yang mengalami hipertrofi akan menyebabkan hipoksia lokal pada Retikulum Endoplasma(RE) sel, kematian adiposit, dan infiltrasi makrofag. Jika hal ini terus terjadi, sekresi sitokin proinflamasi seperti $TNF-\alpha$, interleukin (IL)-6, interleukin (IL)-1, IFNY, dan protein (MCP)-1 akan meningkat dan mengakibatkan terjadinya inflamasi local maupun sistemik yang dapat mengganggu pensinyalan insulin (Ye J, 2012).

II.1.6. Penatalaksanaan

Cara menurunkan berat badan yang dianjurkan yaitu (Depkes RI, 2011):

a. Diet

- 1) Makan teratur (2 atau 3 kali sehari) dengan gizi seimbang.
- 2) Mengurangi jumlah makanan terutama sumber energi
- 3) Mengurangi makanan yang berminyak, berlemak atau bersantan karena memberikan energi yang tinggi
- 4) Mengurangi konsumsi gula dan makanan yang manis, karena makanan tersebut juga menghasilkan energi yang tinggi.
- 5) Makan banyak sayuran dan buah-buahan karena makan tersebut banyak mengandung serat.
- 6) Menghindari minuman beralkohol karena merupakan sumber kalori dan berpotensi menimbulkan gangguan kesehatan.

b. Olah raga dan kegiatan fisik

- 1) Olahraga secara teratur selama $\frac{1}{2}$ - 1 jam minimal 3 kali seminggu.
- 2) Memilih olah raga yang sesuai dengan usia dan kondisi kesehatan.
- 3) meningkatkan kegiatan fisik sesuai yang dilakukan sehari-hari.

II.2 Diabetes Melitus

II.2.1. Definisi

Istilah diabetes melitus (DM) menggambarkan gangguan metabolisme kompleks yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat defek sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Sekresi insulin yang tidak memadai dan/atau respons

jaringan yang berkurang terhadap insulin dalam jalur kompleks aksi hormon mengakibatkan aksi insulin yang kurang pada jaringan target, yang menyebabkan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Sekresi dan/ atau kerja insulin yang terganggu dapat terjadi bersamaan pada pasien yang sama (ISPAD, 2018). DM merupakan kelainan metabolisme glukosa dan diklasifikasikan menjadi beberapa tipe berdasarkan patofisiologi yang mendasarinya. Dua tipe diabetes yang paling umum pada anak adalah tipe 1 dan tipe 2 yaitu DM yang tergantung insulin (DM tipe 1) dan DM yang tidak tergantung insulin (DM tipe 2) (Wu dkk, 2014). DM tipe 1 ditandai dengan defisiensi insulin absolut, sedangkan DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin, sekresi insulin yang tidak memadai dan umumnya terkait dengan kelebihan berat badan dan obesitas (Nadella dkk, 2017).

Faktor pembeda pasien dengan DM tipe 1 yaitu memiliki kelainan autoimun, biasanya kadar C-peptida rendah dan biasanya bukan obesitas. Di sisi lain, pasien DM tipe 2 umumnya mengalami peningkatan kadar C-peptida (mungkin normal pada saat diagnosis), biasanya tidak ada autoantibodi, memiliki riwayat keluarga diabetes yang kuat, biasanya obesitas dan menunjukkan tanda-tanda resistensi insulin (HTN, acanthosis, PCOS). Secara umum pada DM tipe 2, obesitas merupakan faktor penting untuk dipertimbangkan dengan peningkatan kadar C-peptida (mungkin normal pada saat diagnosis) dan tidak ada gangguan autoimun (Rao, 2015). Tetapi prevalensi anak-anak yang kelebihan berat badan dengan diabetes mellitus tipe 1 meningkat paralel dengan epidemi obesitas. (Reinehr, (2013).

II.2.2. Epidemiologi

Insidens DM tipe-1 sangat bervariasi baik antar negara maupun di dalam suatu negara. Di beberapa negara barat kasus DM tipe-1 terjadi 5-10% dari seluruh jumlah penderita diabetes, dan lebih dari 90% penderita diabetes pada anak dan remaja adalah DM tipe-1. Insidens tertinggi terdapat di Finlandia yaitu 43/100.000 dan insidens yang rendah di Jepang yaitu 1,5-2/100.000 untuk usia kurang 15 tahun. Insidens DM tipe-1 lebih tinggi pada ras Kaukasia dibandingkan ras-ras lainnya. Diperkirakan diseluruh dunia 80.000 anak-anak berusia kurang dari 15 tahun akan berkembang menjadi DM tipe-1. Data registri nasional DM tipe-1 pada anak dari PP IDAI hingga tahun 2014 didapatkan 1021 kasus.. Diperlukan suatu faktor pemicu yang berasal dari lingkungan (infeksi virus, toksin dll) untuk menimbulkan gejala klinis DM tipe-1 pada seseorang yang rentan. (UKK Endokrin, 2015)

Sedangkan DM tipe 2 pada anak telah menjadi masalah kesehatan masyarakat global. Individu dengan DM tipe 2 berada pada risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan komplikasi awal (Nadella dkk, 2017). DM terus meningkat secara stabil di negara maju, seperti Amerika Serikat dan Jepang. DM tipe 2 telah menjadi masalah serius pada tingkat yang mengkhawatirkan di negara-negara berkembang. Diperkirakan bahwa angka kejadian DM tipe 2 akan terus meningkat dalam dua puluh tahun ke depan, dan lebih dari 70% pasien akan muncul di negara-negara berkembang, dengan mayoritas dari mereka adalah berusia 45-64 tahun. Pada tahun 2014, tujuh dari sepuluh negara dengan jumlah pasien diabetes terbesar

adalah negara berpenghasilan rendah atau menengah, termasuk India, Cina, Rusia, Brasil, Pakistan, Indonesia, dan Bangladesh, di antaranya tingkat prevalensi adalah 12,1% di India dan 9,7% di Cina (Wu dkk, 2014). Mayoritas orang muda yang didiagnosis dengan DM tipe 2 ditemukan di subkelompok etnis tertentu seperti Afrika-Amerika, Hispanik, Kepulauan Asia / Pasifik, dan Indian Amerika yang tertinggi di India (22,3 / 1000 pada 10 - 14 tahun anak-anak). Selain itu, sebagian besar anak-anak mengalami obesitas. Studi skrining pada remaja obesitas telah melaporkan prevalensi 0,4% hingga 1% dari diabetes mellitus tipe 2 pada anak-anak obes ≥ 12 tahun (Reinehr, 2013). Bertambahnya usia merupakan faktor risiko DM tipe 2, meningkatnya angka obesitas pada masa kanak-kanak telah menyebabkan DM tipe 2 menjadi penyakit yang umum terjadi pada anak-anak dan remaja, yang merupakan perkembangan serius dari epidemi dan masalah kesehatan masyarakat baru dengan proporsi signifikan (Wu dkk, 2014).

II.2.3. Patofisiologi

Diabetes Melitus tipe 1 ditandai dengan kerusakan kronis sel β pankreas yang dimediasi oleh imun, yang menyebabkan sebagian, atau dalam banyak kasus, defisiensi insulin absolut. Sebagian besar kasus disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas yang dimediasi oleh autoimun, yang terjadi pada tingkat yang bervariasi, dan menjadi gejala klinis ketika sekitar 90% sel β pankreas dihancurkan. Wawasan baru tentang risiko remaja untuk mengembangkan diabetes tipe 1 menunjukkan bahwa penyakit awal adalah kontinum yang berkembang melalui tahap yang dapat diidentifikasi sebelum gejala klinis. Remaja berkembang melalui tiga tahap pada tingkat yang bervariasi: tahap 1 ditandai dengan adanya autoimunitas sel β dengan

normoglikemia dan kurangnya gejala klinis, yang dapat berlangsung selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun, stadium 2 berlanjut menjadi disglukemia tetapi tetap asimtomatik, dan stadium 3 didefinisikan sebagai permulaan penyakit simtomatik. (ISPAD, 2018)

Diabetes mellitus tipe 2 (diabetes tipe 2) ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh resistensi insulin, dan gangguan relatif pada sekresi insulin akibat disfungsi sel β baik sebagai cacat genetik bawaan atau didapat dari toksisitas glukosa, lipotoksitas, atau mekanisme lainnya. Etiologi mencakup kontribusi oleh komponen genetik dan fisiologis, faktor gaya hidup seperti asupan energi berlebih, aktivitas fisik yang tidak mencukupi, dan perubahan perilaku menetap. Patogenesis diabetes tipe 2 bervariasi antara individu dan dipersulit oleh heterogenitas dalam tingkat resistensi dan defisiensi insulin, pengaruh genetik, dan lingkungan, dan komorbiditas termasuk hipertensi, hiperlipidemia, dan obesitas. Resistensi insulin perifer adalah komponen utama yang terjadi pada awal perjalanan penyakit, dan awalnya dikompensasi dengan peningkatan sekresi insulin yang tercermin dalam hiperinsulinemia. Hiperglikemia yang berkelanjutan dari waktu ke waktu. menyebabkan kelelahan sel β dan penurunan sekresi insulin (toksisitas glukosa). (IDF, 2019)

Diabetes tipe 2 pada masa muda biasanya secara klinis ditandai dengan resistensi insulin, serta ciri-ciri sindrom metabolik lain yang umumnya muncul, termasuk hipertensi, hiperlipidemia, acanthosis nigricans, pererlemakan hati, dan penyakit ovarium polikistik. (ISPAD, 2018)

Diabetes melitus tipe 2 bersifat progresif, dan salah satu faktor utama yang bertanggung jawab untuk terjadinya DM tipe 2 adalah penurunan fungsi sel β yang berkelanjutan. Diabetes dan prediabetes tidak berkembang sampai sel- β gagal mengkompensasi keadaan resistensi insulin perifer secara tepat. Kemampuan sel- β untuk mengeluarkan insulin yang cukup untuk merespon keadaan resistensi insulin perifer secara memadai tergantung pada beberapa faktor, termasuk massa sel β dan kapasitas sekretor, yang dipengaruhi oleh genetik dan lingkungan. Hilangnya fungsi sel β secara progresif dapat disebabkan oleh berbagai gangguan metabolisme (resistensi insulin, lipotoksisitas), beberapa penelitian menunjukkan bahwa disfungsi sel- β juga tergantung pada risiko yang sudah ada sebelumnya dan mungkin ditentukan secara genetika, yang merupakan risiko penting untuk terjadinya disfungsi sel β . (Reinehr, 2013).

Mekanisme patofisiologis DM tipe 2 tidak sepenuhnya dipahami, resistensi insulin memainkan peran penting dalam perkembangannya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa resistensi insulin terjadi 10-20 tahun sebelum timbulnya penyakit dan itu adalah prediktor terbaik apakah seseorang nantinya akan menjadi diabetes atau tidak. Selain itu, resistensi insulin, meningkatkan permintaan pada sel β terhadap insulin hipersekreasi, mempengaruhi kegagalan sel β progresif dari diabetes tipe 2. Mekanisme yang tepat dimana resistensi insulin menyebabkan kegagalan sel β tetap tidak diketahui. Penyebab resistensi insulin juga secara langsung bertanggung jawab atas kegagalan sel- β (yaitu, lipotoksisitas). (Reinehr, 2013).

Obesitas adalah penyebab paling penting dalam perkembangan resistensi insulin. Efek buruk obesitas pada metabolisme glukosa terbukti sejak dini di masa kanak-kanak. Anak yang obesitas mengalami hiperinsulinemia dan memiliki metabolisme glukosa yang distimulasi insulin sekitar 40% lebih rendah dibandingkan dengan anak-anak yang tidak gemuk. Hubungan terbalik antara sensitivitas insulin dan lemak perut lebih kuat untuk visceral daripada lemak subkutan. Jaringan adiposa yang berkembang dalam keadaan obesitas mensintesis dan mengeluarkan metabolit dan protein pemberi sinyal seperti leptin, adiponektin, dan tumor necrosis factor-alpha. Faktor-faktor ini diketahui mengubah sekresi dan sensitivitas insulin dan bahkan menyebabkan resistensi insulin di bawah kondisi eksperimental dan klinis. (Reinehr, 2013).

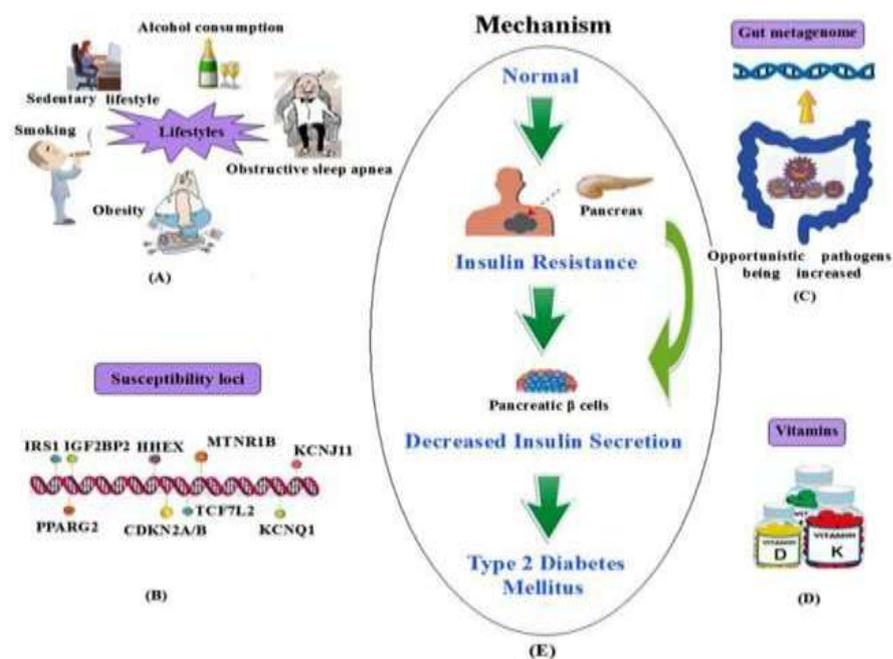
Terlepas dari obesitas, keparahan hati berlemak berkaitan dengan adanya kondisi prediabetes dan steatosis hati, secara independen, diprediksi prediabetes pada remaja gemuk. Selain itu, sejajar dengan keparahan steatosis hati, ada penurunan yang signifikan dalam sensitivitas insulin dan penurunan fungsi sel β . Akumulasi lemak intrahepatik merupakan faktor risiko yang kuat untuk diabetes tipe 2, dan identifikasi awal sangat penting untuk mencegah perkembangan komplikasi metabolisme pada remaja (Adamo dan Caprio, 2011).

Pubertas juga memainkan peran utama dalam perkembangan DM tipe 2 pada anak-anak. Selama masa pubertas, terjadi peningkatan resistensi terhadap aksi insulin, menghasilkan hiperinsulinemia. Setelah pubertas, respons insulin basal dan stimulasi menurun. Peningkatan sekresi hormon pertumbuhan pada masa pubertas bertanggung jawab atas resistensi insulin selama masa pubertas. Kondisi tersebut

membuat usia puncak DM tipe 2 pada anak-anak bertepatan dengan usia pertengahan pubertas. (WHO, 2018)

II.2.4. Faktor Risiko

Wu dkk (2014) melaporkan faktor risiko DM tipe 2 yang digambarkan pada Gambar 2.3.



Gambar 2. Ringkasan faktor risiko dan mekanisme yang mempengaruhi DM tipe 2, (A) Gaya Hidup; (B) Lokasi kerentanan; (C) Asosiasi metagenom usus; (D) Vitamin dan (E) Mekanisme DM tipe 2

Sumber : Wu dkk. (2014)

Ringkasan faktor risiko dan mekanisme yang mempengaruhi DM tipe 2 dijelaskan sebagai berikut Wu dkk (2014) dan IDF (2009):

a. Gaya hidup

Berbagai macam faktor gaya hidup juga sangat penting untuk pengembangan DM, seperti gaya hidup menetap, kurang aktivitas fisik, merokok dan konsumsi alkohol.

b. Korelasi genetik

Korelasi genetik yang diwariskan ini terdiri dari komponen genetik dan lokasi kerentanan. Berdasarkan aspek komponen genetik, sebanyak 40% dari kerabat tingkat pertama dari pasien DM tipe 2 dapat mengembangkan diabetes melitus, sedangkan tingkat insiden hanya 6% pada populasi umum. Berdasarkan aspek lokasi kerentanan: selain sejumlah besar komponen genetik yang terkait dengan DM tipe 2, analisis segregasi juga menunjukkan sifat poligenik dari DM tipe 2. Lokasi kerentanan DM tipe 2 telah ditemukan oleh studi asosiasi genome-wide (GWAS) Banyak GWAS yang dilakukan di berbagai negara dan kelompok etnis telah melaporkan sinyal hubungan pada kromosom yang sama atau berbeda dengan DM tipe 2, dan telah berhasil mengidentifikasi sekitar 75 lokus kerentanan terkait dengan DM seperti KCNJ11 (kalium saluran penyearah ke dalam, subfamili J, anggota 11), TCF7L2 (faktor transkripsi 7-like 2, lokus T2D terkuat yang diidentifikasi hingga saat ini), IRS1 (reseptor insulin substrat 1), MTNR1B (reseptor melatonin-reseptor 1) gen), PPARG2 (peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor gamma 2), IGF2BP2 (insulin-like growth factor dua protein pengikat 2), CDKN2A (penghambat kinase tergantung-siklin 2A), HHEX (homeobox yang diekspresikan secara hematopoietik) dan FTO (massa lemak dan obesitas) terkait) gen. Van Exel dan kelompoknya menemukan bahwa kapasitas produksi IL-10 yang rendah juga terkait dengan DM.

c. Diet tidak sehat

Diet tidak sehat dianggap sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk DM. Diet rendah serat dengan indeks glikemik tinggi secara positif terkait

dengan risiko DM yang lebih tinggi, dan asam lemak makanan tertentu dapat mempengaruhi resistensi insulin dan risiko diabetes dalam berbagai derajat. Asupan lemak total dan jenuh dikaitkan dengan peningkatan risiko DM secara independen dari IMT, tetapi asupan asam linoleat yang lebih tinggi memiliki efek sebaliknya, terutama di antara pria yang lebih kurus dan lebih muda. Konsumsi daging olahan yang sering, tetapi tidak pada daging lain, dapat meningkatkan risiko DM setelah penyesuaian untuk IMT, perubahan berat badan sebelumnya, dan konsumsi alkohol dan energi. Minuman ringan juga dikaitkan dengan peningkatan risiko DM dan sindrom metabolik, karena terkait langsung dengan IMT.

d. Vitamin

Vitamin D memiliki peran potensial dalam pengendalian DM karena dalam status glikemik pasien DM, di mana hipovitaminosis D yang sering terjadi di musim dingin cenderung terjadi. Kekurangan vitamin D memiliki efek negatif pada intoleransi glukosa, sekresi insulin dan DM, baik secara langsung melalui aktivasi reseptor vitamin D (VDR) atau secara tidak langsung melalui hormon kalsemik dan juga melalui peradangan. Oleh karena 1- α -hidroksilase dan VDR hadir dalam sel β pankreas, vitamin D memiliki peran penting dalam sintesis dan pelepasan insulin. Selanjutnya, vitamin D memiliki pengaruh pada sensitivitas insulin dengan mengendalikan fluks kalsium melalui membran di kedua sel β dan jaringan target insulin perifer. Selain itu, suplemen vitamin D diakui sebagai terapi yang menjanjikan dan murah, yang dapat menurunkan risiko DM dan meningkatkan parameter glikemik pada pasien DM. Oleh karena itu, vitamin D

berkorelasi dengan aksinya pada sekresi dan sensitivitas insulin serta pada peradangan. Vitamin K memiliki dua bentuk alami, termasuk phyloquinone (vitamin K1) dan menaquinone. Menaquinone-4 (vitamin K2) dianggap sebagai bentuk aktif vitamin K dalam jaringan tulang dan berfungsi dalam menjaga kualitas tulang dan juga sebagai pengatur transkripsi gen spesifik tulang yang bertindak melalui reseptor steroid dan xenobiotik (SXR) untuk mempromosikan ekspresi penanda osteoblastik.

e. Obesitas

Obesitas adalah faktor risiko terpenting yang mempengaruhi terjadinya DM pada anak-anak, remaja dan usia dewasa muda, yang dapat mempengaruhi perkembangan resistensi insulin. Hampir 90% pasien diabetes mengembangkan DM yang sebagian besar berkaitan dengan kelebihan berat badan menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO, 2011). Peningkatan prevalensi DM bersama dengan obesitas, yang berhubungan dengan resistensi insulin, diamati terutama pada anak-anak dan remaja. Resistensi insulin adalah manifestasi umum dari obesitas dan berhubungan dengan hiperlipidemia DM, hipertensi, acanthosis nigricans, hyperandrogenism ovarium, dan NAFLD. Awalnya, sel beta pankreas mampu mengkompensasi resisten insulin dengan meningkatkan sekresi insulin dalam patogenesis intoleransi glukosa. Hiperinsulinemia kompensasi menginduksi peningkatan nafsu makan dan penambahan berat badan. Setelah fungsi sel beta pankreas menurun dan sekresi insulin tidak cukup muncul, transisi akan disebabkan dari tahap resistensi insulin menjadi gangguan toleransi glukosa, diikuti oleh DM. Penyakit DM didiagnosis sekitar usia 13-14

tahun, dengan onset dini pada anak perempuan, menunjukkan bahwa resistensi insulin fisiologis selama masa pubertas mungkin memainkan peran penting. Faktor risiko utama untuk DM pada anak-anak dan remaja adalah obesitas yang dikombinasikan dengan kecenderungan genetik dan / atau riwayat keluarga di samping dengan anak-anak yang lahir kecil untuk usia kehamilan (<2500 g), makrosomia bayi baru lahir dari ibu penderita diabetes (> 4000 g), adrenarke dini pada anak perempuan (rambut kemaluan muncul sebelum usia 8 tahun) (Temneanu dkk, 2016).

Peran adipositokin

Penelitian terakhir membuktikan bahwa adipositokin (adipokin) yang dihasilkan oleh sel lemak berperan pada berbagai proses metabolisme dan terjadinya resistensi insulin. Leptin, tumor necrosis factor-Alfa (TNF-Alfa), interleukin-6 (IL-6), dan resistin bekerja meningkatkan resistensi insulin, sebaliknya adiponektin bekerja meningkatkan sensitivitas insulin .

Leptin

Kadar leptin dalam plasma meningkat dengan meningkatnya berat badan. Leptin bekerja pada sistem saraf perifer dan pusat. Peran leptin terhadap terjadinya resistensi insulin belum jelas. Penelitian pada tikus percobaan, leptin menghambat fosforilasi insulin receptor substrate-1 (IRS) yang akibatnya menghambat ambilan glukosa. Sebaliknya penelitian lain pada hewan dengan diabetes dan obes, pemberian leptin meningkatkan sensitivitas insulin. Hal yang serupa juga dilaporkan penelitian pada manusia.

Tumor necrosis factor – Alfa

Sama dengan leptin dan asam lemak bebas, kadar TNF-Alfa plasma meningkat dengan meningkatnya berat badan, dan berperan dalam mekanisme resistensi insulin perifer. Walaupun demikian pada manusia kadar TNF-Alfa dalam sirkulasi sangat sedikit untuk dapat menghambat kerja insulin pada jaringan otot. Diduga kerja TNF-Alfa lebih bersifat parakrin daripada endokrin, atau dengan perantaraan faktor lain, misalnya asam lemak bebas, karena TNF-Alfa memacu lipolisis. Pada jaringan adiposa tikus percobaan dan manusia, TNF-Alfa diekspresikan secara berlebihan sehingga mengganggu insulin signaling yang akibatnya fosforilasi IRS-1 terhambat dan menekan ekspresi glucose transporter (GLUT)-4.

Interleukin-6

Sebagai protein proinflamasi yang disekresikan oleh jaringan adiposa, IL-6 juga meningkat dengan meningkatnya berat badan. Pada manusia, IL-6 memacu pelepasan glukagon dan kortisol dan meningkatkan glukoneogenesis. Bastard, dkk. menemukan bahwa penderita diabetes melitus yang obes lebih resisten terhadap insulin, kadar IL-6, TNF-Alfa dan leptin meningkat dibandingkan kontrol penderita diabetes melitus yang tidak obes. Peran IL-6 pada resistensi insulin diduga melalui perlemakan (adiposity), secara tidak langsung berhubungan dengan kerja insulin. Hal ini dilaporkan oleh Vozarova, dkk. yang menemukan bahwa kadar IL-6 mempunyai korelasi dengan persentasi lemak tubuh, tetapi tidak ada korelasi dengan sensitifitas insulin.

Resistin

Lazar, dkk menemukan suatu molekul signalling disekresikan oleh adiposit dan dinamakan resistin. Kadar resistin meningkat pada tikus obes akibat makan berlebihan dan obes karena genetik, dan berkurang dengan pemberian obat anti diabetik agonis peroxisome proliferator-activator receptor (PPAR), seperti rosiglitazone

Adiponektin

Adiponektin adalah hormon peptida yang terutama dihasilkan oleh adiposit. Dibandingkan dengan adipositokin lainnya, kadar adiponektin paling tinggi dalam sirkulasi. Adiponektin mempunyai efek yang berlawanan dengan adipositokin lainnya, yaitu mencegah terjadinya resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2. Weyer dkk, melaporkan kadar adiponektin pada orang kulit putih dan Indian Pima berkurang. Kadar adiponektin juga berkorelasi dengan sensitivitas insulin, dan sebaliknya berkurang dengan semakin buruknya toleransi glukosa. Penelitian lain pada manusia, kadar adiponektin meningkat dengan penurunan berat badan dan pemberian agonis PPAR, rosiglitazone. Kerja adiponektin diduga dengan memacu ekspresi gen-gen yang mengatur metabolisme lemak pada jaringan otot, yaitu CD36, acyl co-enzyme A (CoA) oxidase, dan uncoupling protein (UCP)-2 yang akan meningkatkan efisiensi transpor asam lemak, pembakaran lemak dan termogenesis.

IDF (2019) menambahkan bahwa faktor risiko DM adalah ketidakaktifan fisik, bertambahnya usia, tekanan darah tinggi, etnisitas, gangguan toleransi

glukosa (IGT), riwayat diabetes gestasional dan gizi buruk selama kehamilan. Gangguan toleransi glukosa (IGT) adalah kategori lebih tinggi dari glukosa darah normal, tetapi di bawah ambang batas untuk mendiagnosis diabetes. Perubahan dalam diet dan aktivitas fisik yang berkaitan dengan perkembangan pesat dan urbanisasi telah menyebabkan peningkatan tajam dalam jumlah orang yang hidup dengan diabetes.

II.2.5. Gejala Klinis

Peningkatan obesitas pada anak mengaburkan diagnosis antara DM tipe 1 dan DM tipe 2. Diagnosis DM tipe 2 pada anak-anak dan remaja berfokus pada konsentrasi glukosa darah dan adanya gejala-gejala utama. Gejala-gejala khas ini termasuk poliuria, polidipsia, penglihatan kabur, penurunan berat badan sehubungan dengan glukosuria, dan berpotensi ketonuria (Onge dkk, 2015). IDF (2019) melaporkan gejala-gejala DM tipe 2 yang mirip dengan gejala DM tipe 1 yang dijelaskan sebagai berikut:

- a. Rasa haus yang berlebihan dan mulut kering
- b. Sering buang air kecil
- c. Kurang energi, kelelahan
- d. Luka penyembuhan lambat
- e. Infeksi berulang pada kulit
- f. Penglihatan kabur
- g. Kesemutan atau mati rasa di tangan dan kaki.

Diabetes pada usia muda biasanya muncul dengan gejala khas seperti poliuria, polidipsia, nokturia, enuresis, penurunan berat badan yang dapat disertai

dengan polifagia, gangguan perilaku termasuk kinerja sekolah yang menurun, dan penglihatan kabur. Penurunan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi tertentu juga dapat menyertai hiperglikemia kronis. Dalam bentuk yang paling parah, ketoasidosis atau (lebih jarang) sindrom hiperosmolar non-ketotik dapat berkembang dan menyebabkan pingsan, koma, dan kematian jika tidak ada pengobatan yang efektif. (ISPAD, 2018)

DM tipe 2 sering tanpa gejala pada anak-anak dan remaja. Gejala-gejala DM tipe 2 bisa ringan atau tidak ada gejala sama sekali. Dengan tidak adanya gejala atau adanya gejala ringan diabetes, hiperglikemia terdeteksi secara kebetulan atau dalam kondisi infeksi akut, traumatis, peredaran darah, atau stres lainnya mungkin sementara dan tidak boleh dianggap sebagai diagnosis diabetes itu sendiri. Dengan tidak adanya gejala, diagnosis diabetes tidak boleh didasarkan pada konsentrasi glukosa plasma tunggal (Temneanu dkk, 2016).

II.2.6. Diagnosa

Diagnosis diabetes tidak boleh didasarkan pada kadar glukosa darah plasma tunggal tanpa gejala yang jelas. Jika diagnosis meragukan, observasi lanjutan dengan puasa dan atau tes toleransi glukosa oral (OGTT) mungkin diperlukan. Namun, OGTT tidak diperlukan dan tidak boleh dilakukan jika diabetes dapat didiagnosis menggunakan kriteria puasa, sewaktu, atau postprandial karena dapat mengakibatkan hiperglikemia yang berlebihan. Hiperglikemia yang terdeteksi dalam kondisi stres, seperti infeksi akut, trauma, pembedahan, gangguan pernapasan, peredaran darah, atau stres lain mungkin bersifat sementara dan

memerlukan pengobatan tetapi tidak dengan sendirinya dianggap sebagai diagnosis diabetes. (ISPAD, 2018)

Kriteria diagnostik untuk diabetes melitus dan pra-diabetes didasarkan pada pengukuran glukosa darah dengan ada atau tidak adanya gejala (ISPAD, 2018; American Diabetes Associations, 2015; Nadella dkk, 2017) pada Tabel 2.4.

Tabel 2. Kriteria diagnostik pra DM dan DM

Kriteria diagnostik untuk pra-diabetes	
HbA1c	5,7-6,4%
Glukosa plasma puasa (GDP)	100-125 mg /dL (5,6-6,9 mmol /L)
Glukosa plasma 2 jam	140-200 mg/dL (7,8 hingga <11,1 mmol/L)
Kriteria diagnostik untuk diabetes melitus	
HbA1c	≥6,5%
Glukosa plasma puasa (GDP)	≥126 mg /dL (≥7.0 mmol / L)
Glukosa plasma 2 jam	≥200 mg/dL (≥11,1 mmol / L)
Glukosa darah acak	≥200 mg/dL berhubungan dengan gejala hiperglikemia, atau krisis hiperglikemia

Sumber: ISPAD (2018); Nadella dkk (2017); American Diabetes Associations (2015)

Penting untuk membedakan antara DM tipe 1 dan DM tipe 2, dalam kasus seorang pasien yang baru didiagnosis dengan diabetes pada awal penilaian. Tanda-tanda klinis yang membantu membedakan DM tipe 1 dan DM tipe 2 adalah obesitas dan tanda-tanda resistensi insulin. Pasien dengan DM tipe 2 sering mengalami

peningkatan kadar C-peptida, tidak adanya autoantibodi insulin, dan dekarboksilase asam glutamat.

Onset awal DM tipe 2 menyebabkan onset komplikasi awal (neuropati progresif, retinopati yang menyebabkan kebutaan, nefropati yang menyebabkan gagal ginjal kronis, penyakit kardiovaskular aterosklerotik). Oleh karena itu, diagnosis dini dan perawatan intensif sangat penting (Temneanu dkk, 2016).

II.2.7. Penatalaksanaan

Landasan mengelola diabetes tipe 2 adalah gaya hidup sehat, yang meliputi diet sehat, aktivitas fisik teratur, tidak merokok, dan menjaga berat badan yang sehat. Seiring waktu, gaya hidup sehat mungkin tidak cukup untuk menjaga kadar glukosa darah tetap terkendali dan penderita diabetes tipe 2 mungkin perlu minum obat oral. Jika pengobatan dengan obat tunggal tidak mencukupi, pilihan terapi kombinasi dapat diresepkan. Ketika obat oral tidak cukup untuk mengontrol kadar glukosa darah, orang dengan diabetes tipe 2 mungkin memerlukan suntikan insulin (IDF, 2019).

Obat oral yang paling umum digunakan untuk diabetes tipe 2 meliputi (IDF, 2019):

- a. Metformin: mengurangi resistensi insulin dan memungkinkan tubuh menggunakan insulinnya sendiri secara lebih efektif. Ini dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk diabetes tipe 2 di sebagian besar pedoman di seluruh dunia. Food and Drug Administration (FDA) menyetujui Metformin untuk anak berusia 10 tahun atau lebih, yang didiagnosis dengan DM. Metformin bekerja terutama dengan menghambat glukoneogenesis hati dan

menurunkan glukosa basal. Monoterapi dengan Metformin dapat menyebabkan penurunan HbA1c rata-rata 1,5 persen. Toleransi umumnya baik, efek samping yang paling umum terjadi pada gastrointestinal (mis. Diare, mual, sakit perut). Monoterapi dengan Metformin tidak disertai dengan hipoglikemia atau penambahan berat badan (Temneanu dkk, 2016).

- b. Sulfonilurea: merangsang pankreas untuk meningkatkan produksi insulin. Sulfonilurea termasuk *gliclazide*, *glipizide*, *glimepiride*, *tolbutamide* dan *glibenclamide*.

Manajemen DM pada anak-anak dan remaja fokus pada pengurangan komplikasi. Ada beberapa penelitian tentang anak-anak dengan DM, tetapi data yang diberikan menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang ketat mengurangi risiko komplikasi mikrovaskular. Tujuan terapeutik DM menurut American Diabetes Association adalah sebagai berikut (Temneanu dkk, 2016):

- a. Penurunan berat badan;
- b. Peningkatan kapasitas latihan;
- c. Normalisasi glikemia;
- d. Kontrol komorbiditas, termasuk hipertensi, dislipidemia, nefropati, dan steatosis hati.

Pendidikan pasien dan keluarga untuk remaja dengan DM sangat penting dan akan fokus pada perubahan perilaku (diet dan aktivitas). Sebagian besar bukti klinis mengenai DM pada anak-anak, melibatkan perubahan gaya hidup (peningkatan aktivitas fisik dan perubahan asupan makanan) dan penggunaan hanya Metformin, atau dengan insulin juga. Terapi remaja dengan DM harus

bertujuan untuk mencapai kadar glukosa puasa di bawah 126 mg / dL dan tingkat HbA1c di bawah 6,5% dalam 3-4 bulan. Terapi farmakologis digunakan dan dikombinasikan dengan beberapa perubahan gaya hidup dan tujuannya adalah untuk mengurangi resistensi insulin, meningkatkan sekresi insulin, memperlambat penyerapan keadaan makan glukosa. Sebagian besar jalur terapi yang direkomendasikan untuk pengobatan pada anak-anak dengan DM diekstrapolasi dari pengalaman saat ini pada orang dewasa (Temneanu dkk, 2016).

Metformin tidak boleh digunakan pada pasien dengan penyakit hipoksik yang diketahui, infeksi parah, penyakit hati, atau penyalahgunaan alkohol. Ini juga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal ginjal dan harus dihentikan jika diberikan secara paralel dengan zat radiokontras setidaknya 48 jam sebelum prosedur dan dipasang kembali hanya setelah fungsi ginjal terbukti normal. Pasien yang menerima Metformin bersamaan dengan beberapa obat (amilorid, digoksin, morfin, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim, dan vankomisin) harus dipantau untuk potensi toksisitas. Jika monoterapi Metformin tidak berhasil selama 3-6 bulan, beberapa alternatif dapat dipertimbangkan. Obat lain yang tidak disetujui untuk anak-anak (Temneanu dkk, 2016).

DM tipe 2 dapat dicegah. Sejumlah faktor yang mempengaruhi perkembangan diabetes tipe 2 yaitu gaya hidup, diet sehat dan aktivitas fisik. Faktor yang paling berpengaruh dalam mencegah DM tipe 2 adalah perilaku gaya hidup. Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar kasus, hingga 80% menurut beberapa penelitian, diabetes tipe 2 dapat dicegah melalui diet sehat dan aktivitas

fisik teratur. Diet sehat termasuk mengurangi jumlah kalori jika kelebihan berat badan, mengganti lemak jenuh (mis. Krim, keju, mentega) dengan lemak tak jenuh (mis. Alpukat, kacang-kacangan, minyak zaitun dan minyak nabati), makan serat makanan (mis. Buah, sayuran, biji-bijian), dan menghindari penggunaan tembakau, alkohol berlebihan dan gula tambahan. Aktivitas fisik yang teratur sangat penting untuk membantu menjaga kadar glukosa darah tetap terkendali. Cara ini paling efektif jika mencakup kombinasi latihan aerobik (mis. Joging, berenang, bersepeda) dan latihan resistensi, serta mengurangi jumlah waktu yang dihabiskan untuk tidak aktif (IDF, 2019).

Kriteria klinis yang menunjukkan perlunya inisiasi terapi insulin pada diabetes adalah dehidrasi, ketosis, dan asidosis. Keuntungan dari antidiabetik oral meliputi (Temneanu dkk, 2016):

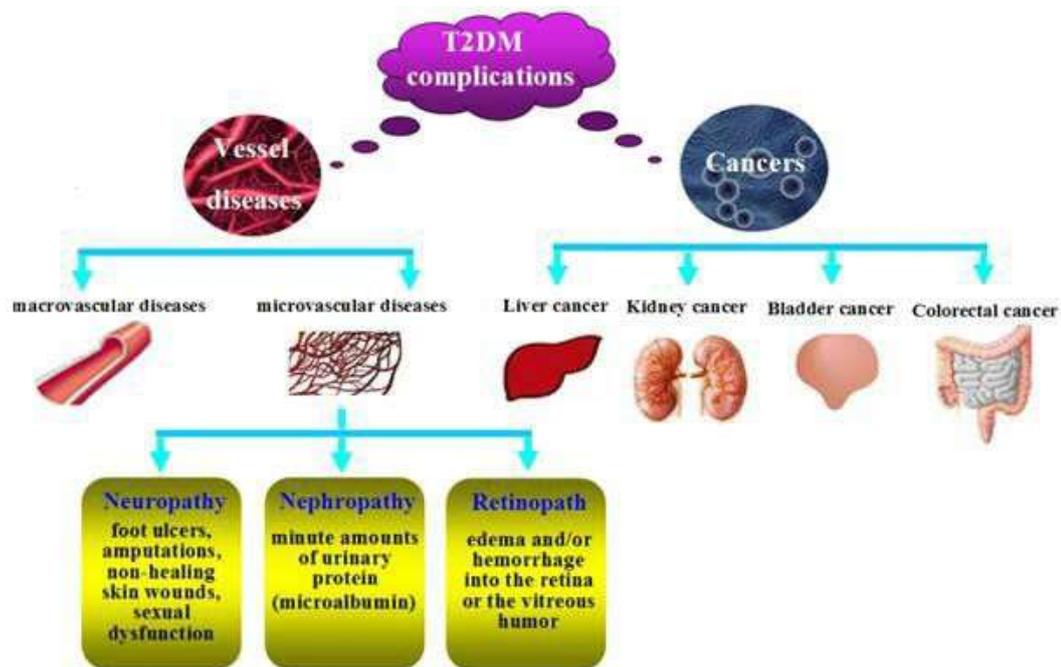
- a. Kepatuhan pasien yang lebih tinggi dengan pengobatan
- b. Efek anoreksia awal yang menyebabkan penurunan berat badan
- c. Mengurangi risiko hipoglikemia
- d. Pengurangan HbA1c sebesar 1-2% jika digunakan untuk jangka waktu yang lama
- e. Risiko rendah asidosis laktat
- f. Perbaikan metabolisme lipid dengan menurunkan trigliserida dan kolesterol LDL.

Rekomendasi untuk pengujian spesifik komorbiditas dan komplikasi DM tipe 2 pada orang muda dijelaskan sebagai berikut (Temneanu dkk, 2016):

- a. pengujian albuminuria harus dilakukan pada saat diagnosis dan setiap tahun sesudahnya;
- b. tekanan darah harus dipantau pada setiap kunjungan;
- c. tes untuk dislipidemia harus dilakukan segera setelah diagnosis ketika kontrol glukosa darah telah dicapai dan setiap tahun sesudahnya;
- d. evaluasi untuk NAFLD harus dilakukan saat diagnosis dan setiap tahun sesudahnya; dan
- e. pertanyaan tentang pubertas, penyimpangan menstruasi, dan OSA harus dilakukan pada saat diagnosis dan secara teratur sesudahnya;
- f. pemeriksaan retinopati harus dilakukan saat diagnosis dan setiap tahun sesudahnya.

II.2.8. Komplikasi

Pasien DM lebih rentan terhadap berbagai bentuk komplikasi jangka pendek dan jangka panjang. Komplikasi DM yang terjadi seperti penyakit makrovaskular (hipertensi, hiperlipidemia, serangan jantung, penyakit arteri koroner, stroke, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer), penyakit mikrovaskuler (retinopati, nefropati, dan neuropati) dan kanker.



Gambar 3. Komplikasi diabetes melitus

Sumber: Wu dkk (2014)

Komplikasi DM dijelaskan sebagai berikut (Wu dkk, 2014):

a. Penyakit kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada pradiabetes dan DM, mekanisme potensial yang merupakan stres oksidatif yang memiliki efek penting pada aterogenesis dan dapat berkontribusi pada oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL). Pencegahan kejadian kardiovaskular melibatkan perawatan interaktif yang kompleks dengan antihipertensi, agen penurun lipid, dan pemberian aspirin dosis rendah rutin.

b. Neuropati diabetes

Neuropati diabetes berkaitan dengan ulkus kaki, amputasi, luka kulit yang tidak sembuh, dan disfungsi seksual. Neuropati menyebabkan hilangnya sensasi perlindungan pada kaki, yang mengarah pada pembentukan ulserasi, dan cedera lainnya, dan juga dapat mengakibatkan infeksi pada kulit (misalnya selulitis) dan / atau tulang kaki (misalnya osteomielitis) dan gangren. Disfungsi seksual biasanya terjadi pada pasien diabetes usia muda karena stres oksidatif pada jaringan kavernosa.

c. Nefropati diabetik

Nefropati diabetik adalah salah satu komplikasi mikrovaskuler yang paling penting, yang manifestasi paling awal adalah adanya jumlah protein urin (mikroalbumin) yang tidak dapat dideteksi dalam urinalisis rutin, tetapi dapat dideteksi dengan pengujian khusus. Jika deteksi dapat dilakukan pada fase sebelumnya, perkembangan nefropati dapat dicegah.

d. Retinopati diabetes

Retinopati diabetes adalah daerah paling vaskular dalam tubuh, karena membutuhkan oksigen tinggi untuk mengubah cahaya menjadi energi listrik. Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan mikrovaskular pada pembuluh retina, menyebabkan edema dan / atau perdarahan ke dalam retina atau humor vitreus karena permeabilitas pembuluh darah.

e. Kanker

Diabetes melitus dapat meningkatkan risiko kanker seperti kanker kolorektal, kanker hati, kanker kandung kemih, kanker payudara, kanker

ginjal, yang bervariasi tergantung pada subsitus. kanker tertentu. Mekanisme yang mendasari hubungan DM dengan risiko kanker adalah pertama, DM dan kanker biasanya memiliki banyak faktor risiko seperti usia, obesitas, gaya hidup menetap, merokok, asupan lemak jenuh dan karbohidrat olahan yang lebih tinggi, dan beberapa faktor psikologi. Kedua, hiperinsulinemia adalah salah satu karakteristik utama DM. Hiperinsulinemia dapat meningkatkan kadar IGF-1 yang memiliki aksi mitogenik dan antiapoptosis pada sel kanker, dan kadar plasma atau serum IGF-1 juga berkorelasi positif dengan risiko kanker.

Reinehr (2013) menambahkan bahwa komplikasi kronis diabetes melitus pada dapat mempercepat perkembangan penyakit kardiovaskular yang mengarah pada stroke dan infark miokard, dan penyakit mikrovaskuler seperti retinopati, nefropati dan neuropati yang menyebabkan penyakit ginjal tahap akhir, kehilangan ketajaman penglihatan, dan amputasi tungkai. Semua komplikasi tersebut berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas. Anak-anak dan remaja dengan DM memiliki risiko komplikasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa dengan diabetes mellitus. Pengembangan DM pada usia yang lebih muda juga berkaitan dengan risiko penyakit kardiovaskular jangka panjang yang jauh lebih tinggi daripada DM tipe 2 pada usia pertengahan.

II.3. Alat Skrining Diabetes Melitus

Toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) adalah tahap peralihan dalam riwayat alami metabolisme karbohidrat yang

tidak teratur antara homeostasis glukosa normal dan diabetes. GDPT dan TGT tidak dapat dipertukarkan dan menunjukkan kelainan regulasi glukosa yang berbeda atau tahapan yang berbeda dalam perkembangan disglukemia. GDPT adalah ukuran metabolisme karbohidrat yang terganggu dalam keadaan basal sedangkan TGT adalah ukuran dinamis dari intoleransi karbohidrat setelah beban glukosa standar. GDPT dan TGT bukanlah entitas klinis yang berdiri sendiri; pasien dengan GDPT dan / atau TGT disebut memiliki "pradiabetes" yang menunjukkan risiko relatif tinggi untuk berkembangnya diabetes dan penyakit kardiovaskular, terutama dalam konteks obesitas. Kriteria diagnostik untuk pradiabetes dan diabetes pada anak, termasuk glukosa plasma puasa (GDP), OGTT, dan HbA1c belum dievaluasi secara ketat seperti pada orang dewasa. (ISPAD, 2018)

Pada 2015, American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan skrining untuk DM tipe 2 pada anak-anak dengan kegemukan (IMT > persentil ke-85 untuk usia dan jenis kelamin, IMT > persentil ke-85, atau berat > 120% dari tinggi ideal) dengan faktor risiko tambahan untuk DM tipe 2 yaitu riwayat keluarga dengan diabetes tipe 2 pada kerabat pertama atau kedua, ras / etnis (Asli Amerika, Afrika Amerika, Latin, Asia Amerika, Kepulauan Pasifik), tanda-tanda resistensi insulin atau kondisi yang berhubungan dengan resistensi insulin: acanthosis nigricans, hipertensi, dislipidemia, sindrom ovarium polikistik, atau berat lahir kecil untuk usia kehamilan-usia kehamilan dan riwayat diabetes ibu atau diabetes melitus gestasional selama kehamilan. Usia inisiasi skrining untuk DM tipe 2 pada anak-anak adalah 10 tahun atau pada awal pubertas, jika pubertas terjadi pada usia

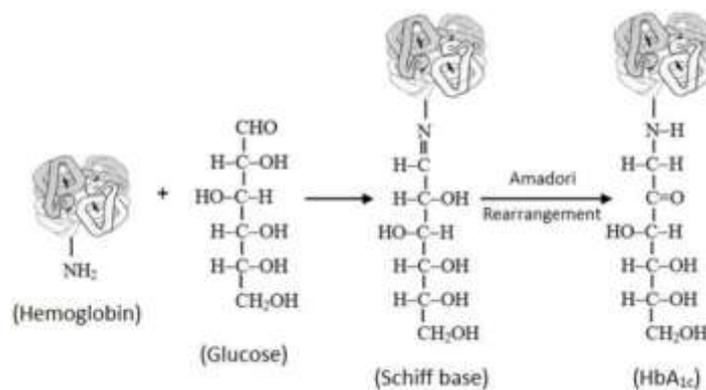
yang lebih muda. Pengujian ulang berkala harus dilakukan setiap 3 tahun, sampai diagnosis ditegakkan atau disangkal (Temneanu dkk, 2016).

Glukosa darah puasa dinyatakan gagal mendiagnosis diabetes mellitus pada seperempat dari anak-anak dengan diabetes melitus tipe 2 dalam penelitian kohort di Eropa, sehingga *Oral Glucose Tolerance Test* (TTGO) dinyatakan menjadi alat skrining yang lebih baik bahkan jika glukosa puasa lebih disukai karena biaya yang lebih rendah dan kenyamanan yang lebih besar. Namun, TTGO mempunyai reproduktifitas yang rendah. Penggunaan kriteria diabetes melitus tipe 2 pada kerabat tingkat pertama atau kedua, permulaan pubertas, dan obesitas ekstrem memungkinkan untuk mengidentifikasi sebagian besar anak-anak Eropa yang kelebihan berat badan, yang harus diskriminasi oleh TTGO, ketika dua dari tiga kriteria tersebut terpenuhi. Glycated hemoglobin (HbA1c) telah dimasukkan dalam rekomendasi ADA untuk diagnosis DM. HbA1c dapat digunakan sebagai tes diagnostik untuk diabetes selama terdapat jaminan kualitas yang ketat dan tes distandarisasi dengan kriteria yang sesuai dengan nilai referensi internasional, dan tidak ada kondisi yang menghalangi pengukuran yang akurat. (Reinhr, 2013).

II.3.1 Hemoglobin terlikosilasi (HbA1c)

HbA1c adalah produk hemoglobin glikosilasi non-enzimatik, dan levelnya mencerminkan konsentrasi glukosa rata-rata dalam darah selama 3 sampai 4 bulan sebelumnya. HbA1c telah direkomendasikan sebagai penanda diagnostik untuk diabetes dan prediabetes pada orang dewasa, kegunaannya pada anak-anak dan remaja masih belum jelas karena perbedaan antara hasil tes berbasis glukosa dan

HbA1c (Lee dkk., 2019). Analisis hemoglobin terglykasi (HbA1c) dalam darah memberikan bukti tentang kadar glukosa darah rata-rata individu selama dua hingga tiga bulan sebelumnya, yang merupakan perkiraan paruh waktu sel darah merah (RBC). HbA1c direkomendasikan sebagai *standar of care* (SOC) untuk pengujian dan pemantauan diabetes, khususnya diabetes tipe 2. Protein sering terglykasi selama berbagai reaksi enzimatik ketika kondisinya menguntungkan secara fisiologis. Namun, dalam kasus hemoglobin, glykasi terjadi oleh reaksi nonenzimatik antara glukosa dan ujung N-terminal rantai β , yang membentuk basa Schiff. Selama penataan ulang, basa Schiff diubah menjadi Amadori produk, yang paling dikenal adalah HbA1c (Sherwani dkk, 2016). Reaksi pembentukan HbA1c dipaparkan pada Gambar 2.5.



Gambar 4. Pembentukan HbA1c. (Sherwani dkk, 2016)

Pada langkah utama pembentukan hemoglobin terglykasi, hemoglobin dan glukosa darah berinteraksi membentuk aldimine dalam reaksi reversibel. Pada langkah sekunder, yang bersifat ireversibel, aldimine secara bertahap diubah menjadi bentuk ketoamine yang stabil. Pembentukan hemoglobin terglykasi adalah

bagian normal dari siklus fungsi fisiologis. Namun, dengan meningkatnya glukosa plasma rata-rata, demikian juga jumlah hemoglobin terglukasi dalam plasma. Karakteristik khusus dari biomarker hemoglobin tersebut digunakan untuk memperkirakan kadar glukosa darah rata-rata selama dua sampai tiga bulan sebelumnya (Sherwani dkk, 2016).

HbA1c merupakan tes yang relatif mudah, tidak mengharuskan pasien untuk berpuasa dan hanya menggunakan sampel darah tunggal. Hal ini merupakan pertimbangan penting, karena hal itu dapat memungkinkan peningkatan pengambilan tes dan peningkatan deteksi diabetes, mengingat sebagian besar kasus diabetes yang tidak terdiagnosis. HbA1c tidak dipengaruhi oleh status prandial dan tidak memiliki ritme diurnal, memungkinkan pengukuran setiap saat sepanjang hari. HbA1c menunjukkan variabilitas pra-analitik minimal. Sangat stabil setelah pengumpulan tanpa perubahan konsentrasi 'di tabung pengumpulan'. Idealnya ketika mengukur glukosa plasma, sampel darah vena harus diambil dan plasma dipisahkan dalam beberapa menit setelah pengambilan sampel karena sel darah merah terus mengkonsumsi glukosa sekitar 7% per jam secara *in vitro*, yang mengarah ke glukosa yang sangat rendah diukur (Florkowski, 2013).

Tingkat HbA1c yang tinggi adalah faktor risiko untuk diabetes dan komplikasi terkait diabetes menurut studi epidemiologi. Pengukuran kadar HbA1c memiliki beberapa keunggulan dibandingkan pengukuran FPG atau kadar glukosa plasma 2 jam, yang mencakup tidak perlu puasa, variabilitas antar individu yang lebih sedikit, dan stabilitas biologis yang lebih baik setelah pengambilan sampel (Lee dkk, 2019). Karakaya dkk (2014) menyatakan bahwa HbA1c memiliki

beberapa keunggulan pada FPG dan OGTT, termasuk kenyamanan yang lebih besar, karena puasa tidak diperlukan. HbA1c memberikan informasi tentang status diabetes suatu subjek dengan mudah dengan sampel darah yang diambil dari subjek tersebut setiap saat sepanjang hari dan prosesnya sangat mudah.

II.3.2. Homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR)

Homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) adalah marker untuk mengukur resistensi insulin. Indeks pengukuran resistensi insulin ini pertama kali diperkenalkan oleh Matthews dkk pada tahun 1985, menggunakan kadar glukosa puasa dan insulin. Kadar insulin bergantung pada efek sel β pankreas terhadap kadar glukosa, sedangkan kadar glukosa diregulasi oleh produksi glukosa hepatic yang dimediasi insulin. Resistensi insulin digambarkan sebagai penurunan efek supresi insulin terhadap produksi glukosa hepatic (Singh and Saxena, 2010).

Nilai HOMA-IR dapat dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{HOMA - IR} = \text{Glukosa (mmol/L)} \times \text{Insulin (}\mu\text{U/L)} / 22,5 \text{ atau}$$

$$\text{HOMA - IR} = \text{Glukosa (mg/dL)} \times \text{Insulin (}\mu\text{U/L)} / 405$$

Ambang batas nilai normal HOMA-IR adalah <2,5. Pemeriksaan kadar insulin puasa dilakukan dengan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) dianalisis dengan Dynex MRX II microplate-reader yang dibaca pada panjang gelombang 450 nm. Nilai rujukan insulin serum adalah 2,5-24,9 $\mu\text{U/mL}$ (Roche, 2013)

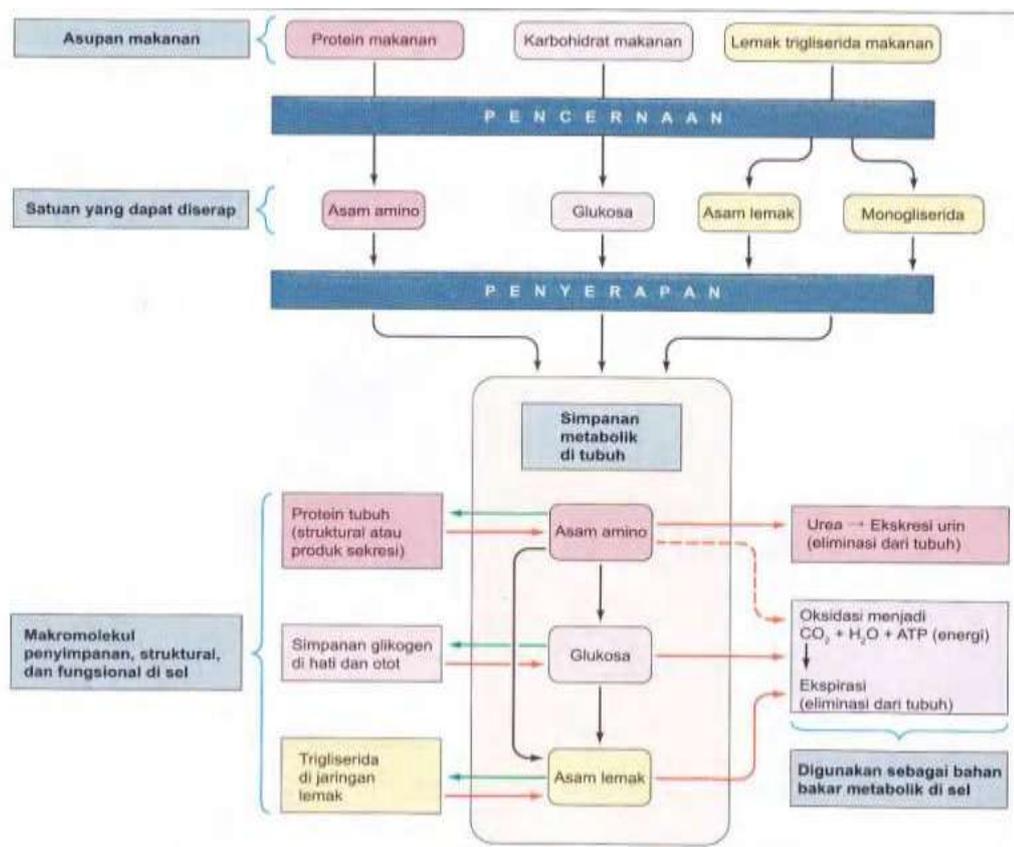
Pengukuran resistensi insulin pada manusia berperan penting dalam ilmu pengetahuan dasar dan dalam praktik klinis. Teknik euglycemic hyperinsulinemic clamp merupakan suatu metode untuk memperkirakan resistensi insulin secara langsung. Teknik ini dianggap sebagai gold standard, yang mengukur efek insulin terhadap penggunaan glukosa secara terus-menerus in vivo namun teknik ini sulit diterapkan pada pemeriksaan skala besar karena prosedur yang berbelit, meliputi infus insulin intravena, pengambilan sampel darah berulang selama 3 jam dan penyesuaian infus glukosa secara kontinu. Sejumlah penelitian menunjukkan HOMA-IR memiliki korelasi tinggi dengan gold standard pada populasi yang berbeda.

II. 4. Hubungan Obesitas dengan kadar HbA1c dan Nilai HOMA-IR

Pankreas adalah suatu organ yang terdiri dari jaringan eksokrin dan endokrin. Bagian eksokrin mengeluarkan larutan encer alkalis serta enzim pencernaan melalui duktus pankreatikus ke dalam lumen saluran cerna. Di antara sel-sel eksokrin di seluruh pankreas tersebar kelompok-kelompok, atau "pulau", sel endokrin yang dikenal sebagai pulau Langerhans. Sel endokrin pankreas yang terbanyak adalah sel B (beta), tempat sintesis dan sekresi insulin, dan sel α (alfa), yang menghasilkan glucagon. Sel D (delta), yang lebih jarang, adalah tempat sintesis szimatostatin. (Sherwood, 2012)

Insulin memiliki efek penting pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Hormon ini menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino darah serta mendorong penyimpanan bahan-bahan tersebut. Sewaktu molekul nutrisi ini masuk ke darah selama keadaan absorptif, insulin mendorong

penyerapan bahan-bahan ini oleh sel dan pengubahannya masing-masing menjadi glikogen, trigliserida, dan protein. Insulin melaksanakan banyak fungsinya dengan mempengaruhi transpor nutrisi darah spesifik masuk ke dalam sel atau mengubah aktivitas enzim-enzim yang berperan dalam jalur-jalur metabolik tertentu. (Sherwood, 2012)



Gambar 5. Ringkasan jalur-jalur utama yang melibatkan molekul nutrien organik (Sherwood, 2012).

Konsentrasi glukosa dalam darah ditentukan oleh keseimbangan antara proses-proses penyerapan glukosa dari saluran cerna, pemindahan glukosa ke dalam sel, produksi glukosa oleh hati, dan (secara abnormal) ekskresi glukosa di

urin. Insulin memiliki empat efek yang menurunkan kadar glukosa darah dan mendorong penyimpanan karbohidrat: (Sherwood, 2012)

1. Insulin mempermudah transpor glukosa ke dalam sebagian besar sel.
2. Insulin merangsang glikogenesis, pembentukan glikogen dari glukosa, di otot rangka dan hati.
3. Insulin menghambat glikogenolisis, penguraian glikogen menjadi glukosa, maka insulin cenderung menyebabkan penyimpanan karbohidrat dan mengurangi pengeluaran glukosa oleh hati.
4. Insulin juga menurunkan pengeluaran glukosa oleh hati dengan menghambat glukoneogenesis, perubahan asam amino menjadi glukosa di hati dengan menghambat enzim-enzim hati yang diperlukan untuk mengubah asam amino menjadi glukosa. Insulin mengurangi konsentrasi glukosa darah dengan mendorong penyerapan glukosa oleh sel dari darah dan secara bersamaan menghambat dua mekanisme pembebasan glukosa oleh hati ke dalam darah (glikogenolisis dan glukoneogenesis).

Insulin juga memiliki efek penting pada lemak, antara lain:

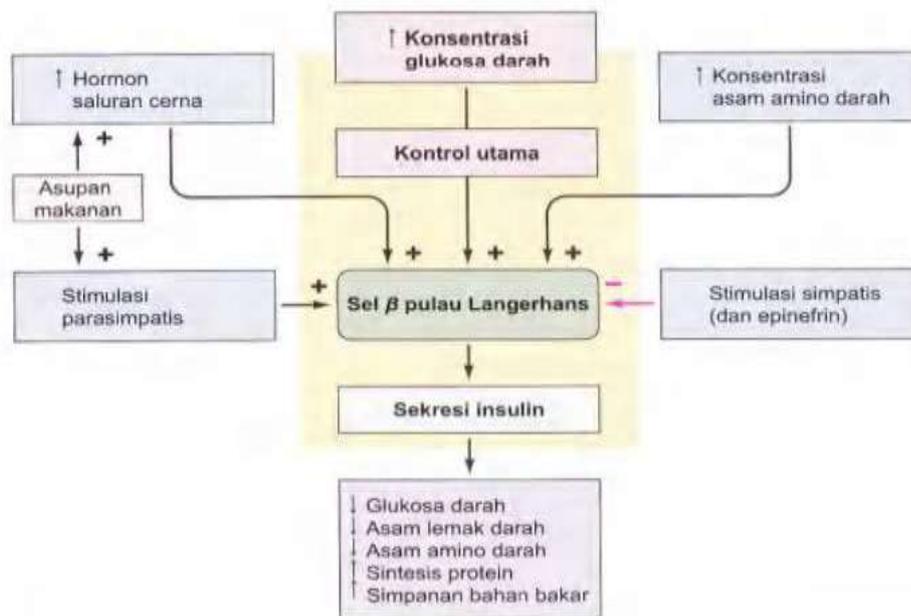
1. Insulin meningkatkan pemasukan asam lemak dari darah ke dalam sel jaringan lemak
2. Insulin meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel jaringan lemak melalui rekrutmen GLUT 4. Glukosa berfungsi sebagai prekursor untuk pembentukan asam lemak dan gliserol, yaitu bahan mentah untuk membentuk trigliserida.
3. Insulin mendorong reaksi-reaksi kimia yang akhirnya menggunakan turunan asam lemak dan glukosa untuk sintesis trigliserida.

4. Insulin menghambat lipolisis (penguraian lemak), mengurangi pembebasan asam lemak dari jaringan lemak ke dalam darah. Secara kolektif efek-efek ini cenderung mengeluarkan asam lemak dan glukosa dari darah dan mendorong penyimpanan keduanya sebagai trigliserida.

Pengontrol utama sekresi insulin adalah sistem umpan balik negatif langsung antara sel B pankreas dan konsentrasi glukosa dalam darah yang mengalirinya. Peningkatan kadar glukosa darah, seperti selama penyerapan makanan, secara langsung merangsang sel B untuk membentuk dan mengeluarkan insulin. Peningkatan insulin menurunkan kadar glukosa darah ke normal dan mendorong pemakaian serta penyimpanan nutrisi ini. Sebaliknya, penurunan glukosa darah di bawah normal, misalnya sewaktu puasa, secara langsung menghambat sekresi insulin. Karena itu, sistem umpan balik negatif sederhana sudah dapat mempertahankan pasokan glukosa yang relatif konstan ke jaringan tanpa memerlukan partisipasi saraf atau hormon lain. (Sherwood, 2012)



Gambar 6. Faktor yang mempengaruhi konsentrasi glukosa darah. (Sherwood, 2012)



Gambar 7. Faktor yang mengontrol sekresi insulin. (Sherwood, 2012)

Selain konsentrasi glukosa darah, masukan lain yang mengatur sekresi insulin adalah sebagai berikut:

- Peningkatan kadar asam amino darah, misalnya setelah makan makanan tinggi protein, secara langsung merangsang sel B untuk meningkatkan sekresi insulin.
- Hormon saluran cerna yang dikeluarkan sebagai respons terhadap adanya makanan, khususnya glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) merangsang pankreas mengeluarkan insulin
- Sistem saraf otonom juga secara langsung mempengaruhi sekresi insulin. Pulau-pulau Langerhans memiliki banyak persarafan parasimpatis (vagus) dan simpatis. Peningkatan aktivitas parasimpatis yang terjadi sebagai respons terhadap makanan di saluran cerna merangsang pengeluaran insulin. Sebaliknya, stimulasi simpatis dan peningkatan epinefrin menghambat sekresi insulin.

Penurunan kadar insulin memungkinkan kadar glukosa naik, suatu respons yang sesuai dengan keadaan-keadaan yang biasanya menyebabkan pengaktifan simpatis generalisata-yaitu stress dan olahraga. (Sherwood, 2012)

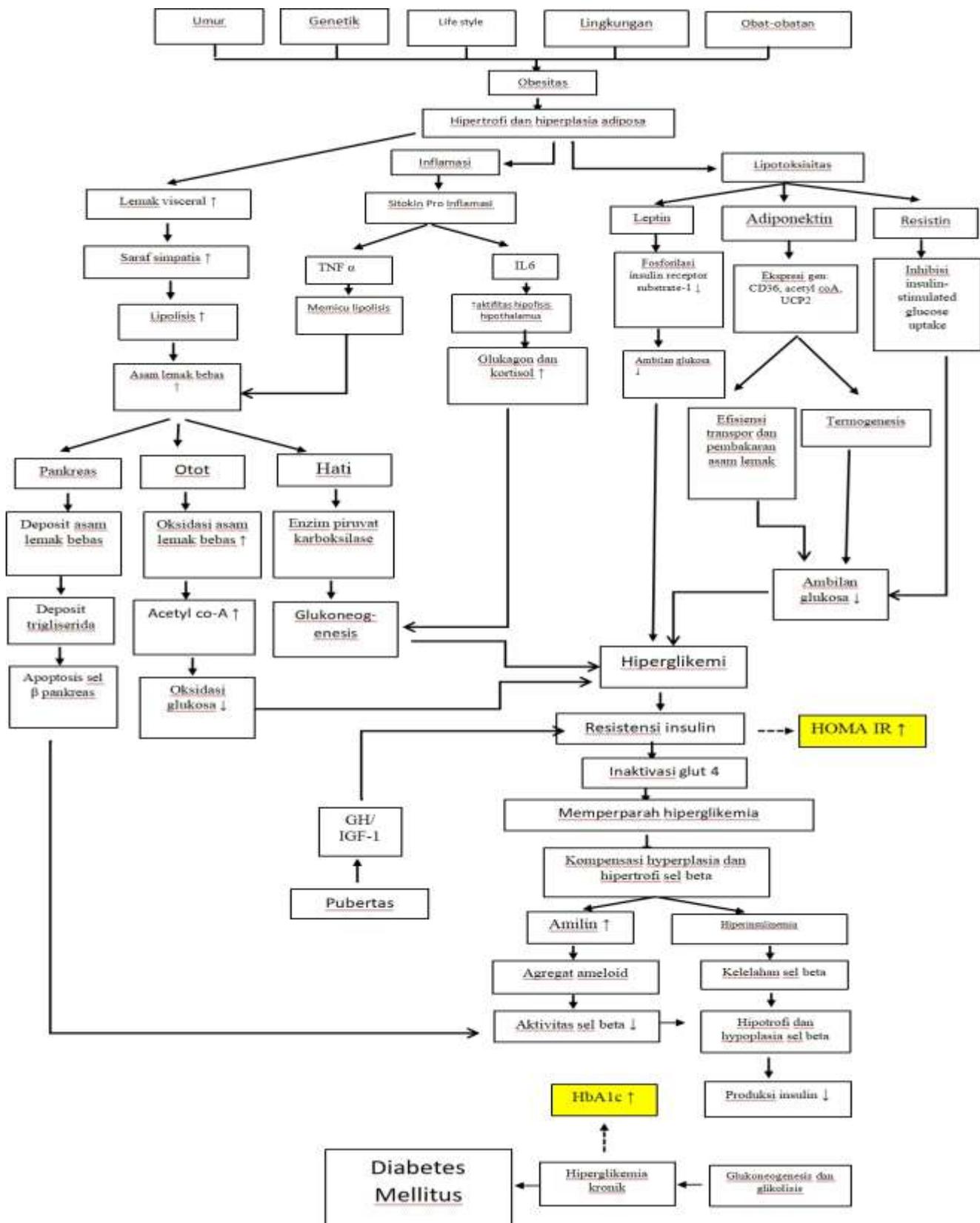
Hiperglikemia, tanda utama diabetes melitus, terjadi karena berkurangnya penyerapan glukosa oleh sel, disertai oleh peningkatan pengeluaran glukosa oleh hati. Karena proses-proses glikogenolisis dan glukoneogenesis yang menghasilkan glukosa berlangsung tanpa kendali karena tidak adanya insulin maka pengeluaran glukosa oleh hati meningkat. Dengan meningkatnya glukosa plasma rata-rata, demikian juga jumlah hemoglobin terglukasi dalam plasma juga meningkat yang disebut HbA1c. Karena banyak sel tubuh tidak dapat menggunakan glukosa tanpa bantuan insulin maka terjadi kelebihan glukosa ekstrasel bersamaan dengan defisiensi glukosa intrasel. (Sherwood, 2012)

Penyebab paling mendasar pada diabetes tipe 2 masih belum diketahui meskipun telah dilakukan penelitian intensif, tetapi para peneliti telah mengidentifikasi sejumlah keterkaitan antara obesitas dan penurunan sensitivitas terhadap insulin. Studi-studi terakhir menunjukkan bahwa responsivitas otot rangka dan hati terhadap insulin dapat dimodifikasi oleh adipokin (hormon yang dikeluarkan oleh sel lemak) darah. Peran adipokin berbeda dari leptin (hormon yang dikeluarkan oleh sel lemak dan berperan mengontrol asupan makanan) Sebagai contoh, jaringan lemak mengeluarkan hormon resistin, yang mendorong resistensi insulin dengan mengganggu kerja insulin. Produksi resistin meningkat pada obesitas. Sebaliknya, adiponektin, adipokin lainnya, meningkatkan sensitivitas

terhadap insulin dengan meningkatkan efek insulin, tetapi produksi hormon ini berkurang pada obesitas. (Sherwood, 2012)

Selain itu, asam-asam lemak bebas yang dikeluarkan dari jaringan lemak pada obesitas dapat menumpuk secara abnormal di otot dan mengganggu kerja insulin di otot. Bukti juga mengisyaratkan bahwa kelebihan asam lemak dapat secara tidak langsung memicu apoptosis sel beta pancreas. Pada awal pembentukan penyakit, penurunan kepekaan terhadap insulin diatasi oleh peningkatan sekresi insulin. Namun, pengaktifan berlebihan pankreas yang terus-menerus akhirnya menghabiskan kapasitas sekresi sel beta yang secara genetis telah lemah. Meskipun sekresi insulin mungkin normal atau agak meningkat namun timbul gejala insufisiensi insulin karena jumlah insulin tetap kurang memadai untuk mencegah hiperglikemia signifikan. Hal tersebut menyebabkan kadar insulin plasma dan atau HOMA-IR menjadi rendah.

II. 5. KERANGKA TEORI



BAB III

KERANGKA KONSEP

