

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes melitus (DM)

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit berbahaya yang dikenal oleh masyarakat Indonesia dengan nama penyakit kencing manis. DM adalah penyakit gangguan metabolik yang terjadi secara kronis atau menahun karena tubuh tidak mempunyai hormon insulin yang cukup akibat gangguan pada sekresi insulin, hormon insulin yang tidak bekerja sebagaimana mestinya atau keduanya (Kemenkes RI, 2014). Mufeed Jalil Ewadh (2014) menyebutkan bahwa DM adalah penyakit gangguan metabolik dengan ciri ditemukan konsentrasi glukosa yang tinggi di dalam darah (hiperglikemia).

World Health Organization atau WHO (2016) menyebutkan bahwa Penyakit ini ditandai dengan munculnya gejala khas yaitu poliphagia, polidipsia dan poliuria serta sebagian mengalami kehilangan berat badan. DM merupakan penyakit kronis yang sangat perlu diperhatikan dengan serius. DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti kerusakan mata, ginjal pembuluh darah, saraf dan jantung.

2.1.1 Epidemiologi Diabetes Melitus (DM)

Prevalensi penderita DM di seluruh dunia sangat tinggi dan cenderung meningkat setiap tahun. Jumlah penderita DM di seluruh dunia mencapai 422 juta penderita pada tahun 2014. Jumlah penderita tersebut jauh meningkat dari tahun 1980 yang hanya 180 juta penderita. Jumlah penderita DM yang tinggi terdapat di wilayah *South-East Asia* dan *Western Pacific* yang jumlahnya mencapai setengah

dari jumlah seluruh penderita DM di seluruh dunia. Satu dari sebelas penduduk adalah penderita DM dan 3,7 juta kematian disebabkan oleh DM maupun komplikasi dari DM (WHO, 2016).

Penderita DM di Indonesia berdasarkan data dari IDF pada tahun 2014 berjumlah 9,1 juta atau 5,7 % dari total penduduk. Jumlah tersebut hanya untuk penderita DM yang telah terdiagnosis dan masih banyak penderita DM yang belum terdiagnosis. Indonesia merupakan negara peringkat ke-5 dengan jumlah penderita DM terbanyak pada tahun 2014. Indonesia pada tahun 2013 berada di peringkat ke-7 penderita DM terbanyak di dunia dengan jumlah penderita 7,6 juta (Perkeni, 2015).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus (DM)

Organisasi profesi yang berhubungan dengan DM seperti *American Diabetes Association* (ADA) telah membagi jenis DM berdasarkan penyebabnya. PERKENI dan IDAI sebagai organisasi yang sama di Indonesia menggunakan klasifikasi dengan dasar yang sama seperti klasifikasi yang dibuat oleh organisasi yang lainnya (Perkeni, 2015).

Klasifikasi DM berdasarkan etiologi menurut Perkeni (2015) adalah sebagai berikut :

a. Diabetes melitus (DM) tipe 1

DM yang terjadi karena kerusakan atau destruksi sel beta di pankreas. kerusakan ini berakibat pada keadaan defisiensi insulin yang terjadi secara absolut. Penyebab dari kerusakan sel beta antara lain autoimun dan idiopatik.

b. Diabetes melitus (DM) tipe 2

Penyebab DM tipe 2 seperti yang diketahui adalah resistensi insulin. Insulin dalam jumlah yang cukup tetapi tidak dapat bekerja secara optimal sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi di dalam tubuh. Defisiensi insulin juga dapat terjadi secara relatif pada penderita DM tipe 2 dan sangat mungkin untuk menjadi defisiensi insulin absolut.

c. Diabetes melitus (DM) tipe lain

Penyebab DM tipe lain sangat bervariasi. DM tipe ini dapat disebabkan oleh defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat, zat kimia, infeksi, kelainan imunologi dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM.

d. Diabetes melitus Gestasional

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus (DM)

Diabetes melitus yang merupakan penyakit dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak karena insulin tidak dapat bekerja secara optimal, jumlah insulin yang tidak memenuhi kebutuhan atau keduanya. Gangguan metabolisme tersebut dapat terjadi karena 3 hal yaitu pertama karena kerusakan pada sel-sel beta pankreas karena pengaruh dari luar seperti zat kimia, virus dan bakteri. Penyebab yang kedua adalah penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas dan yang ketiga karena kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Fatimah, 2015).

Insulin yang disekresi oleh sel beta pankreas berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah dalam tubuh. Kadar glukosa darah yang tinggi akan

menstimulasi sel beta pankreas untuk mengsekresi insulin (Hanum, 2013). Sel beta pankreas yang tidak berfungsi secara optimal sehingga berakibat pada kurangnya sekresi insulin menjadi penyebab kadar glukosa darah tinggi. Penyebab dari kerusakan sel beta pankreas sangat banyak seperti contoh penyakit autoimun dan idiopatik (NIDDK, 2014).

Gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin disebut dengan resistensi insulin. Keadaan ini dapat disebabkan oleh gangguan reseptor, pre reseptor dan post reseptor sehingga dibutuhkan insulin yang lebih banyak dari biasanya untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal. Sensitivitas insulin untuk menurunkan glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak serta menekan produksi glukosa oleh hati menurun. Penurunan sensitivitas tersebut juga menyebabkan resistensi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi (Prabawati, 2012).

Kadar glukosa darah yang tinggi selanjutnya berakibat pada proses filtrasi yang melebihi transpor maksimum. Keadaan ini mengakibatkan glukosa dalam darah masuk ke dalam urin (glukosuria) sehingga terjadi diuresis osmotik yang ditandai dengan pengeluaran urin yang berlebihan (poliuria). Banyaknya cairan yang keluar menimbulkan sensasi rasa haus (polidipsia). Glukosa yang hilang melalui urin dan resistensi insulin menyebabkan kurangnya glukosa yang akan diubah menjadi energi sehingga menimbulkan rasa lapar yang meningkat (polifagia) sebagai kompensasi terhadap kebutuhan energi. Penderita akan merasa mudah lelah dan mengantuk jika tidak ada kompensasi terhadap kebutuhan energi tersebut (Hanum, 2013).

2.1.4 Gejala Diabetes Melitus (DM)

Penyakit DM dapat menimbulkan berbagai gejala-gejala pada penderita. Gejala-gejala yang muncul pada penderita DM sangat bervariasi antara satu penderita dengan penderita lainnya bahkan, ada penderita DM yang tidak menunjukkan gejala yang khas penyakit DM sampai saat tertentu. Gejala-gejala DM tersebut telah dikategorikan menjadi gejala akut dan gejala kronis (Fitriyani, 2015).

Gejala akut DM pada permulaan perkembangan yang muncul adalah banyak makan (poliphagia), banyak minum (polidipsia) dan banyak kencing (poliuria). Keadaan DM pada permulaan yang tidak segera diobati akan menimbulkan gejala akut yaitu banyak minum, banyak kencing dan mudah lelah.

Gejala kronik DM adalah Kulit terasa panas, kebas, seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal pada kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, penglihatan memburuk (buram) yang ditandai dengan sering berganti lensaacamata, gigi mudah goyah dan mudah lepas, keguguran pada ibu hamil dan ibu melahirkan dengan berat bayi yang lebih dari 4 kilogram.

2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus (DM)

Diagnosis dini penyakit DM sangat menentukan perkembangan penyakit DM pada penderita. Seseorang yang menderita DM tetapi tidak terdiagnosis dengan cepat mempunyai resiko yang lebih besar menderita komplikasi dan kesehatan yang memburuk (WHO, 2016). Diagnosis DM dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan glukosa darah yang dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai macam pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan glukosa darah. Metode yang paling

dianjurkan untuk mengetahui kadar glukosa darah adalah metode enzimatik dengan bahan plasma atau serum darah vena (Perkeni, 2015).

Alat diagnostik glukometer (rapid) dapat digunakan untuk melakukan pemantauan hasil pengobatan dan tidak dianjurkan untuk diagnosis. DM tidak dapat didiagnosis berdasarkan glukosa dalam urin (glukosuria). Keluhan dan gejala DM yang muncul pada seseorang dapat membantu dalam mendiagnosis DM. Seseorang dengan keluhan klasik DM (poliuria, polidipsia, poliphagia) dan keluhan lain seperti lemas, kesemutan, gatal, pandangan kabur dan disfungsi ereksi dapat dicurigai menderita DM (Perkeni, 2015). Kriteria diagnosis DM menurut Perkeni (2015) adalah sebagai berikut :

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 mg.
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
- d. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5$ % dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP). Catatan untuk diagnosis berdasarkan HbA1c, tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standar NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi.

Kadar glukosa darah yang tidak memenuhi kriteria normal dan tidak juga memenuhi kriteria diagnosis DM dikategorikan sebagai kategori prediabetes. Kriteria prediabetes menurut Perkeni (2015) adalah glukosa Darah Puasa

Terganggu (GDPT), toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4 % berdasarkan standar NGSP

Perbedaan antara prediabetes dan diabetes adalah bagaimana tinggi kadar gula darah. Pradiabetes adalah ketika kadar gula darah (glukosa) lebih tinggi dari normal tetapi tidak cukup tinggi untuk didiagnosis sebagai diabetes tipe 2. Prediabetes tidak harus menghasilkan diabetes jika perubahan gaya hidup yang dijalani adalah gaya hidup sehat (Nordisk, 2016).

Pemeriksaan penyaring perlu dilakukan pada seseorang yang mungkin menderita DM tetapi tidak menunjukkan gejala dan keluhan. Pemeriksaan penyaring dilakukan untuk mendiagnosis DM tipe 2 dan prediabetes. Pemeriksaan penyaring ini dilakukan pada kelompok dengan resiko menderita DM yang tinggi yaitu kelompok dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang besar, kelompok dengan faktor risiko DM tinggi dan kelompok usia >45 tahun (Perkeni, 2015).

Komplikasi yang ditimbulkan oleh DM dibagi menjadi kategori komplikasi akut dan komplikasi kronis. Komplikasi akut menunjukkan perubahan relatif glukosa darah yang akut dan diabetik ketoasidosis. DM yang terjadi begitu lama dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah dan menimbulkan komplikasi kronik. Retinopati, neuropati, nefropati, penyakit arteri koroner, infeksi, katarak dan glaukoma adalah beberapa contoh komplikasi kronik dari DM (Hanum, 2013).

2.2 Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2)

DM tipe 2 adalah penyakit kronis dengan karakteristik terjadi peningkatan glukosa darah (hiperglikemia) dalam tubuh. Penyebab dari DM adalah gangguan pada sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya. DM tipe 2 disebabkan oleh

perpaduan antara gangguan aksi insulin (resistensi insulin) dan defisiensi insulin yang terjadi secara relatif sebagai kompensasi sekresi insulin yang tidak adekuat (IDAI, 2015).

2.2.1 Epidemiologi DM tipe 2

Jumlah penduduk Indonesia saat ini mencapai 240 juta jiwa. Penderita DM di Indonesia berjumlah 9,1 juta penderita pada tahun 2014 dan terus meningkat. DM tipe 2 lebih banyak diderita oleh orang dengan umur > 40 tahun dan orang dengan obesitas. Kelompok umur remaja dan anak-anak jarang menderita DM tipe 2. DM tipe 2 lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan DM tipe 1 dan DM tipe lain yang jumlah penderitanya mencapai 90-95 % dari seluruh atau total penderita diabetes melitus (Purba, 2009).

2.2.2 Patofisiologi DM tipe 2

Otot dan hati yang mengalami resistensi insulin menjadi penyebab utama DM tipe 2. Kegagalan sel beta pankreas untuk dapat bekerja secara optimal juga menjadi penyebab dari DM tipe 2 (Perkeni, 2015). DM tipe 2 adalah jenis DM yang paling umum diderita oleh penduduk di Indonesia. Kombinasi faktor risiko, resistensi insulin dan sel-sel tidak menggunakan insulin secara efektif menyebabkan DM tipe 2 (NIDDK, 2014).

Resistensi insulin pada otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Kegagalan sel beta pada DM tipe 2 diketahui terjadi lebih dini dan lebih berat daripada sebelumnya. Otot, hati, sel beta dan organ lain seperti jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal

(peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin) ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe 2 (Perkeni, 2015). DM tipe 2 pada tahap awal perkembangannya tidak disebabkan oleh gangguan sekresi insulin dan jumlah insulin dalam tubuh mencukupi kebutuhan (normal), tetapi disebabkan oleh sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal (Fitriyani, 2012).

Penderita DM tipe 2 juga mengalami produksi glukosa hepatic secara berlebihan tetapi tidak terjadi kerusakan pada sel-sel beta langerhans seperti pada DM tipe 1. Keadaan defisiensi insulin pada penderita DM tipe 2 umumnya hanya bersifat relatif. Defisiensi insulin akan terjadi seiring dengan perkembangan DM tipe 2. Sel-sel beta langerhans akan menunjukkan gangguan sekresi insulin fase pertama yang berarti sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Perkembangan DM tipe 2 yang tidak ditangani dengan baik akan menyebabkan kerusakan sel-sel beta langerhans pada tahap selanjutnya. Kerusakan sel-sel beta langerhans secara progresif dapat menyebabkan keadaan defisiensi insulin sehingga penderita membutuhkan insulin endogen. Resistensi insulin dan defisiensi insulin adalah 2 penyebab yang sering ditemukan pada penderita DM tipe 2 (Fitriyani, 2012).

2.2.3 Diagnosis DM tipe 2

Diagnosis DM tipe 2 juga dapat ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl pada pemeriksaan glukosa 2 jam post prandial dan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik DM adalah ketentuan untuk

mendiagnosis DM tipe 2 berdasarkan hasil pemeriksaan glukosa darah (WHO, 2016).

Ketentuan mendiagnosis DM tipe 2 menggunakan kadar glukosa darah dibuat oleh WHO dan Perkeni. Pemeriksaan kadar glukosa darah dan pemeriksaan kadar C-Peptide dapat dilakukan untuk mendiagnosis DM tipe 2. Kadar C-peptide pada penderita DM tipe 2 yang baru didiagnosis cenderung tinggi dibandingkan dengan kondisi tidak menderita DM dan DM tipe 1 (Purba, 2009).

2.2.4 Faktor risiko DM tipe 2

Faktor risiko DM tipe 2 dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu faktor risiko sosiodemografi, perilaku dan gaya hidup dan keadaan klinis dan mental (Irawan, 2010). Faktor risiko sosiodemografi diabetes melitus tipe 2 adalah umur, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan. Aktifitas fisik, konsumsi sayur dan buah, asap rokok dan alkoholisme termasuk ke dalam faktor risiko pola hidup pada diabetes melitus tipe 2. Indeks massa tubuh, lingkar perut, tekanan darah, kadar kolesterol dan stress adalah faktor risiko kondisi klinis dan mental diabetes melitus tipe 2. Selain itu, ada juga faktor risiko riwayat kesehatan keluarga terutama riwayat diabetes melitus (Fitriyani, 2012).

Faktor-faktor risiko penyakit DM tipe 2 menurut garnita (2016) antara lain sebagai berikut :

a. Riwayat DM keluarga / Genetik

DM tipe 2 sangat dipengaruhi oleh faktor genetik. Seorang anak memiliki risiko 15 % menderita DM tipe 2 jika kedua salah satu dari kedua orang tuanya menderita DM tipe 2. Anak dengan kedua orang tua menderita DM tipe 2

mempunyai risiko 75 % untuk menderita DM tipe 2 dan anak dengan ibu menderita DM tipe 2 mempunyai risiko 10-30 % lebih besar daripada anak dengan ayah menderita DM tipe 2.

b. Berat lahir

Bayi yang lahir dengan berat kurang dari 2500 gram atau keadaan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) mempunyai risiko lebih tinggi menderita DM tipe 2 pada saat dewasa. Hal ini terjadi karena bayi dengan BBLR mempunyai risiko menderita gangguan fungsi pankreas sehingga produksi insulin terganggu.

c. Stress

Stress adalah perasaan yang dihasilkan dari pengalaman atau peristiwa tertentu. Sakit, cedera dan masalah dalam kehidupan dapat memicu terjadinya stress. Tubuh secara alami akan merespon dengan banyak mengeluarkan hormon untuk mengatasi stress. Hormon-hormon tersebut membuat banyak energi (glukosa dan lemak) tersimpan di dalam sel. Insulin tidak membiarkan energi ekstra ke dalam sel sehingga glukosa menumpuk di dalam darah.

d. Umur

Umur yang semakin bertambah akan berbanding lurus dengan peningkatan risiko menderita penyakit diabetes melitus karena jumlah sel beta pankreas yang produktif memproduksi insulin akan berkurang. Hal ini terjadi terutama pada umur yang lebih dari 45 tahun.

e. Jenis kelamin

Wanita lebih memiliki potensi untuk menderita diabetes melitus daripada pria karena adanya perbedaan anatomi dan fisiologi. Secara fisik wanita memiliki

peluang untuk mempunyai indeks massa tubuh di atas normal. Selain itu, adanya menopause pada wanita dapat mengakibatkan pendistribusian lemak tubuh tidak merata dan cenderung terakumulasi.

f. Pendidikan

Pendidikan yang tinggi akan membuat seseorang mempunyai pengetahuan yang baik khususnya tentang diabetes melitus.

g. Pekerjaan

Pekerjaan yang lebih cenderung tidak melakukan aktifitas fisik dalam pekerjaan tersebut dapat meningkatkan risiko menderita diabetes melitus.

h. Penghasilan

Penghasilan yang rendah akan membatasi seseorang untuk mengetahui dan mencari informasi tentang diabetes melitus. Semakin rendah penghasilan, maka akan semakin tinggi risiko menderita diabetes melitus tipe 2.

i. Pola makan

Ada hubungan yang signifikan antara pola makan dengan kejadian diabetes melitus tipe 2. Pola makan yang jelek atau buruk merupakan faktor risiko yang paling berperan dalam kejadian diabetes melitus tipe 2. Pengaturan diet yang sehat dan teratur sangat perlu diperhatikan terutama pada wanita. Pola makan yang buruk dapat menyebabkan kelebihan berat badan dan obesitas yang kemudian dapat menyebabkan diabetes melitus tipe 2.

j. Aktivitas fisik

Perilaku hidup sehat dapat dilakukan dengan melakukan aktivitas fisik yang teratur. Manfaat dari aktivitas fisik sangat banyak dan yang paling utama adalah

mengatur berat badan dan memperkuat sistem dan kerja jantung. Aktivitas fisik atau olahraga dapat mencegah munculnya penyakit diabetes melitus tipe 2. Sebaliknya, jika tidak melakukan aktivitas fisik maka risiko untuk menderita penyakit diabetes melitus tipe 2 akan semakin tinggi.

k. Merokok

Terdapat hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dengan kejadian diabetes melitus tipe 2. Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko diabetes melitus tipe 2 karena memungkinkan untuk terjadinya resistensi insulin. Kebiasaan merokok juga telah terbukti dapat menurunkan metabolisme glukosa yang kemudian menimbulkan diabetes melitus tipe 2.

Pola makan yang buruk seperti terlalu banyak mengonsumsi karbohidrat, lemak dan protein dan tidak melakukan aktivitas fisik merupakan faktor risiko dari obesitas. Obesitas merupakan faktor risiko yang berperan penting dalam diabetes melitus tipe 2 karena obesitas dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin di jaringan otot dan adipose. Semakin tinggi angka obesitas maka akan semakin tinggi risiko untuk menderita diabetes melitus tipe 2 (Garnita, 2012).

Seseorang yang mempunyai faktor risiko diabetes melitus mempunyai potensi lebih besar menderita diabetes melitus dibandingkan dengan yang tidak mempunyai faktor risiko (IDAI, 2015). Obesitas juga telah diketahui berhubungan dengan terjadinya kerusakan pankreas sehingga pankreas tidak berfungsi secara optimal. Hal ini dapat memicu terjadinya defisiensi insulin dan kadar glukosa dalam darah tinggi (Nurchayadi, 2013).

2.3 Glukosa darah

Karbohidrat di dalam tubuh yang kemudian akan digunakan oleh tubuh sebagai sumber energi terbagi menjadi 2 bentuk yaitu glukosa darah dan glikogen otot. Glukosa darah merupakan karbohidrat dari makanan yang diserap oleh tubuh melalui serangkaian proses metabolisme. Glukosa berfungsi sebagai sumber energi untuk sel dan sebagai cadangan energi yang disimpan di dalam sel (Widiyanto, 2013).

Glukosa darah berasal dari karbohidrat dalam makanan yang kemudian dipecah menjadi monosakarida (glukosa, galaktosa, fruktosa) oleh usus halus dan diserap oleh darah. Glukosa masuk ke dalam darah melalui 2 tahap, yaitu masuknya glukosa melewati membran apikal usus ke dalam sel epitel dan masuk melewati membran basal dari sel epitel. Sel menggunakan glukosa sebagai sumber energi setelah diubah ke dalam bentuk ATP. Hidrolisis ATP menjadi ADP dan AMP melepaskan banyak energi yang digunakan oleh sel. Kelebihan glukosa dalam tubuh akan disimpan sebagai cadangan energi (Widiyanto, 2013).

Glukosa diubah menjadi glukosa-6-fosfat oleh reaksi ATP dan dikatalis oleh heksokinase. Glukosa 6-fosfat diubah menjadi glikogen dan disimpan di hati yang disebut dengan glikogen hati. Glikogen hati berfungsi sebagai cadangan glukosa dan akan digunakan saat tubuh mengalami kekurangan glukosa. Glukosa yang tidak diubah menjadi glikogen hati kemudian dioksidasi. Glukosa yang dioksidasi berubah menjadi glikogen otot atau lemak yang disimpan di dalam depot-depot lemak melalui sirkulasi sistemik jaringan. Glikogen otot dikonversi menjadi asam

laktat dan lemak menjadi cadangan glukosa saat tubuh kekurangan glukosa (Justitia, 2012).

Jumlah kandungan glukosa dalam plasma disebut dengan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah yang normal adalah jika kadar glukosa darah puasa 70-110 mg/dl dan kadar glukosa darah puasa rendah adalah < 55 mg/dl. Keadaan dimana kadar glukosa tubuh rendah disebut dengan hipoglikemia dan kadar glukosa darah tinggi disebut dengan hiperglikemia. Penyakit yang mempunyai karakteristik hiperglikemia adalah semua jenis DM karena terjadi gangguan pada homeostasis glukosa darah (Gaol, 2015).

Tubuh mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal melalui suatu proses homeostasis. Glukagon dan insulin sangat berperan dalam homeostasis kadar glukosa darah. Glukagon menimbulkan dan merangsang glikogenolisis dengan mengaktifkan fosforilase sehingga cadangan energi yang disimpan dalam bentuk lemak dan glikogen kembali diubah menjadi glukosa saat tubuh mengalami kekurangan glukosa. Kerja insulin berlawanan dengan glukagon dalam menjaga homeostasis glukosa darah. Insulin mempunyai efek untuk meningkatkan penyerapan atau ambilan glukosa oleh sel-sel di jaringan adiposa, otot dan hati. Sekresi insulin dirangsang oleh keadaan glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) dalam tubuh (Widiyanto, 2013).

Homeostasis glukosa darah dapat terganggu karena organ yang berfungsi untuk mensekresi hormon-hormon yang berperan dalam homeostasis mengalami kerusakan sehingga tidak berfungsi optimal. Keadaan ini dapat menyebabkan kadar glukosa darah tinggi (Justitia, 2012). Penelitian yang dilakukan McArdle dkk pada

tahun (2013) menyebutkan bahwa terdapat hubungan obesitas dengan kerusakan pankreas seperti nekrosis pankreas.

2.4 Obesitas

Masyarakat mengenal obesitas dengan istilah kegemukan karena pada saat obesitas tubuh menjadi gemuk. Obesitas ditandai dengan adanya penumpukan jaringan adiposa (*adipocytes*) atau jaringan lemak khusus yang disimpan dalam tubuh. Obesitas adalah suatu keadaan dimana seseorang memiliki berat badan yang lebih besar dibandingkan dengan berat idealnya yang disebabkan oleh terjadinya penumpukan jaringan adiposa di tubuh (Supriyanto, 2015). Obesitas merupakan suatu kelainan atau penyakit yang ditandai dengan penumpukan atau penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan (Isbayuputra, 2009).

2.4.1 Klasifikasi obesitas

Obesitas dibagi menjadi tipe hiperplastik, hipertropik dan gabungan (hiperplastik dan hipertropik) berdasarkan keadaan sel lemak penyebab obesitas. Obesitas hiperplastik adalah obesitas yang disebabkan karena jumlah sel lemak yang semakin banyak tetapi ukuran sel-sel lemak tidak membesar. Tipe ini banyak diderita oleh anak-anak. Obesitas hipertropik adalah obesitas yang terjadi karena sel-sel lemak menjadi lebih besar tetapi jumlah sel tidak bertambah banyak. Obesitas gabungan merupakan obesitas yang terjadi karena ukuran sel dan jumlah sel melebihi normal atau berlebihan. Pembentukan sel-sel lemak baru terjadi setelah sel membesar (hipertropik) sampai derajat maksimal (Nurdinah, 2014).

Obesitas juga diklasifikasikan menjadi obesitas sentral dan general. Obesitas sentral terjadi karena penumpukan jaringan lemak di intra-abdominal yang

terdiri dari lemak visceral sedangkan obesitas general adalah obesitas yang disebabkan oleh penumpukan lemak yang berlebih di dalam tubuh melebihi kebutuhan skeletal dan fisik menyebabkan peningkatan berat badan (Yanita, 2017).

2.4.2 Patofisiologi obesitas

Ketidakseimbangan antara energi yang masuk dan energi yang keluar atau digunakan menjadi penyebab utama dari obesitas. Energi yang tidak digunakan kemudian disimpan dalam bentuk lemak dan menumpuk di tubuh. Obesitas merupakan penyakit yang mempunyai faktor risiko yang cukup banyak dan saling berinteraksi terus menerus (Lestari, 2012).

2.4.3 Faktor risiko obesitas

Faktor-faktor risiko obesitas menurut Lestari (2012) adalah :

a. Faktor genetik

Anak dengan kedua orangtua menderita obesitas memiliki risiko 80 % menderita obesitas, risiko 40 % jika salah satu dari kedua orangtua menderita obesitas dan berisiko 14 % untuk anak dengan kedua orangtua tidak menderita obesitas.

b. Faktor nutrisi

Asupan makanan yang tinggi kalori dan lemak seperti pada makanan cepat saji dapat meningkatkan risiko menderita obesitas.

c. Aktifitas fisik yang rendah

d. Sosial ekonomi

Gaya hidup, pengetahuan, perilaku dan peningkatan pendapatan mempengaruhi pemilihan jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi.

e. Umur dan jenis kelamin

Obesitas banyak diderita oleh kelompok umur dewasa dan wanita berisiko menderita obesitas lebih besar karena adanya pengaruh hormon, menopause dan pasca kehamilan.

f. Psikologis

Kondisi psikologis dan keyakinan seseorang berpengaruh terhadap asupan makanan. Faktor stabilitas emosi berkaitan dengan obesitas.

2.4.4 Indeks Massa Tubuh (IMT)

Penilaian obesitas dapat ditentukan dengan menghitung Indeks Massa Tubuh seseorang. Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur berat badan berlebih dan obesitas pada orang dewasa (Yanita, 2015). IMT menurut LaMorte (2013) dapat dihitung menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\text{IMT} = \text{Berat Badan (kg)} / \text{Tinggi badan}^2 \text{ (m)}$$

Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas berdasarkan IMT untuk kriteria Asia Pasifik menurut WHO (2000, 2004, 2012) adalah sebagai berikut :

Tabel 2. Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas berdasarkan IMT untuk Asia Pasifik menurut WHO (2000,2004,2012)

Klasifikasi IMT	IMT (kg/m ²)
Berat Badan Kurang (<i>underweight</i>)	< 18,5
Normal	18,5 – 22,9
Berat Badan Lebih (<i>overweight</i>)	≥ 23,0
Beresiko obesitas	23,0 – 24,9
Obesitas I	25,0 – 29,9
Obesitas II	≥ 30,0

2.5 Amilase

Amilase adalah suatu enzim yang disekresikan oleh pankreas dan kelenjar saliva. Amilase di dalam tubuh manusia terbagi menjadi 2 jenis yaitu isoamilase-s dan isoamilase-p. Keduanya dibedakan dari organ yang mensekresi, isoamilase-p disekresikan oleh pankreas dan isoamilase-s disekresikan oleh kelenjar saliva (Wirawan, 2015).

Enzim adalah protein yang berfungsi untuk mengkatalis reaksi-reaksi kimia di dalam tubuh. Amilase berfungsi sebagai enzim hidrolase glikosida yang mengkatalis pemecahan pati menjadi gula. Amilase pada manusia berfungsi saat terjadi proses pencernaan. Amilase merupakan enzim yang tidak hanya disekresikan tubuh manusia, tetapi juga ada pada bakteri, tumbuhan, jamur dan hewan (Opmusunggu dkk, 2015).

2.5.1 Jenis amilase

Amilase terbagi menjadi 3 jenis yaitu sebagai berikut (Opmusunggu dkk, 2015) :

a. α -amilase

enzim ini berfungsi untuk memotong karbohidrat rantai panjang pada lokasi yang acak di sepanjang rantai pati. α -amilase memecah pati menjadi amilosa, maltosa dan glukosa pada manusia. Bakteri, tumbuhan dan bakteri juga menggunakan α -amilase untuk memecah pati.

b. β -amilase

β -amilase adalah bentuk lain dari amilase yang hanya diproduksi oleh bakteri, jamur dan tanaman. β -amilase berfungsi untuk mengkatalisis hidrolisis

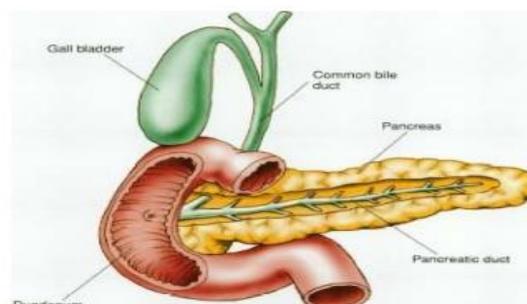
ikatan glikosidik kedua dan memecah maltosa menjadi dua unit glukosa pada suatu waktu. Jaringan hewan tidak mempunyai enzim β -amilase.

c. γ -amilase

γ -amilase atau glukoamilase berfungsi untuk memecah ikatan glikosidik, selain glikosidik dan terakhir memecah amilosa menjadi glukosa. γ -amilase tidak seperti amilase yang lainnya, γ -amilase hanya berfungsi secara optimal dalam lingkungan asam dengan pH maksimum 3.

2.5.2 Alpha amilase (α -amilase)

Alpha amilase di dalam tubuh manusia disekresi oleh pankreas. Pankreas merupakan organ istimewa yang mempunyai 2 fungsi sekaligus yaitu sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Pankreas berbentuk kelenjar yang lunak dengan permukaan yang membentuk lobulasi dan berwarna putih keabuan hingga kemerahan (Uray, 2009). Pankreas pada manusia tampak panjang dan tebal dengan ukuran panjang 12,5 cm dan tebal 2,5 cm. Pankreas manusia terletak membentang dari atas sampai ke lengkung besar dari perut, biasanya dihubungkan oleh dua saluran ke duodenum dan terletak pada dinding posterior abdomen di belakang *peritoneum* sehingga termasuk organ retroperitonal kecuali bagian *cauda* pankreas (Yuandani, 2011).



Gambar 1. Anatomi Pankreas (Yuandani, 2011)

Jaringan utama penyusun pankreas adalah asinus dan pulau Langerhans. Asinus terlibat dalam pencernaan dengan mengekresikan pencernaan ke dalam duodenum dan pulau Langerhans yang tidak mempunyai alat untuk mengeluarkan getahnya tetapi mensekresi insulin dan glukagon secara langsung ke dalam darah. Sel-sel penyusun pankreas antara lain *duct cells* (sel duktulus) , *acinar cells* (sel asinus) dan *islet cells* (sel Islet). Jumlah sel duktulus dan sel asinus dalam pankreas masing-masing 10 % dan 80 % dari semua bagian pankreas dan keduanya termasuk ke dalam uni eksokrin pankreas. Unit ini berfungsi untuk menghasilkan dan mensekresikan enzim pankreas. Sel islet mengisi 10 % dari semua bagian pankreas dan termasuk ke dalam unit endokrin. Sel islet sebagai bagian endokrin pankreas mensekresi hormon-hormon pankreas seperti insulin dan glukagon (Yuandani, 2011).

Fungsi pankreas sebagian besar dilaksanakan oleh bagian endokrin dan eksokrin yang terdiri dari sel-sel berbeda. Endokrin pankreas sangat berperan dalam mengatur kadar glukosa darah dan metabolisemenya dengan mensekresikan dua hormon utama yaitu insulin dan glukokagon. Sel-sel islet pada bagian endokrin pankreas dibagi menjadi sel alfa, sel beta dan sel gamma yang masing-masing berbeda fungsi. Sel alfa yang berjumlah 25 % dari seluruh bagian endokrin mempunyai fungsi mensekresikan glukagon sebagai respon keadaan glukosa darah rendah (Yuandani, 2011).

Sel beta berfungsi mensekresikan hormon insulin yang dipengaruhi oleh meningkatnya kadar glukosa darah setelah makan. Insulin berfungsi menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan transpor ke dalam sel-sel hati, otot dan

lemak. Sel delta pada pankreas yang merupakan 10 % dari seluruh bagian endokrin mensekresikan somatostatin yang menurunkan dan menghambat aktivasi sekresi sel alfa maupun sel beta melalui pengaruh lokal di dalam pulau langerhans (Uray, 2009).

Gangguan atau kerusakan pada pankreas dapat mempengaruhi fungsi endokrin dan eksokrin pankreas. Diagnosis gangguan fungsi pankreas dapat ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan histologi pankreas, etiologi, gejala, tes laboratorium dan *imaging technology*. Parameter pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk menganalisa fungsi pankreas adalah pemeriksaan amilase, lipase, urinologi, hematologi dan kalsium. Pemeriksaan kadar amilase dan lipase lebih diutamakan untuk mengetahui fungsi pankreas (Yuandani, 2011).

Kadar amilase meningkat pada gangguan fungsi pankreas atau kerusakan pankreas seperti pankreatitis akut (Wirawan, 2015). Kadar amilase total merupakan tes yang paling sering digunakan untuk mengetahui fungsi pankreas dan penyakit pankreas. Kadar amilase meningkat 6 – 12 jam setelah munculnya gejala atau tanpa munculnya gejala dan akan kembali normal setelah 8 – 14 hari. Kadar amilase yang tetap tinggi setelah hari ke-14 kemungkinan terjadi karena nekrosis pankreas dan komplikasi lain (Yuandani, 2011).

Kadar amilase yang meningkat tiga kali lebih besar dari nilai normal adalah kriteria diagnosis gangguan atau kerusakan pankreas seperti pankreatitis dan nekrosis pankreas. Pemeriksaan laboratorium yang lain seperti urinologi, CRP, leukosit dan *imaging technology* dibutuhkan untuk dapat mendiagnosis gangguan atau kerusakan pankreas tersebut secara pasti (Nurchayadi, 2013).

2.6 Hubungan kadar glukosa darah penderita DM tipe 2 yang obesitas dengan kadar α -amilase

DM tipe 2 yang merupakan penyakit gangguan metabolisme kronis dengan karakteristik tingginya kadar glukosa darah disebabkan oleh resistensi insulin dan defisiensi insulin. Penderita DM tipe 2 mempunyai karakteristik yaitu obesitas. WHO menyebutkan bahwa 1 dari 10 penderita DM tipe 2 juga mengalami obesitas. Resistensi insulin pada penderita DM tipe 2 disebabkan oleh obesitas. Kadar asam lemak yang tinggi dan munculnya beberapa metabolit seperti kinase dan resistin yang dapat mengganggu kepekaan sel terhadap insulin pada penderita obesitas menjadi penyebab utama resistensi insulin.

Resistensi insulin menyebabkan tubuh tidak dapat menggunakan glukosa secara maksimal sehingga glukosa menumpuk di dalam darah dan menimbulkan hiperglikemia (Fitriyani, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh William Steinberg (2014) menyebutkan bahwa peningkatan kadar glukosa darah berhubungan dengan peningkatan kadar α -amilase pada penderita DM tipe 2.

Peningkatan kadar glukosa darah diikuti juga oleh peningkatan kadar α -amilase pada penderita DM tipe 2 karena peradangan pankreas (pankreatitis akut). Penderita DM tipe 2 yang ditandai dengan hiperglikemia mempunyai gangguan sistem kekebalan tubuh (imunodefisiensi) sehingga risiko menderita peradangan pankreas lebih tinggi (Steinberg, 2014). Peradangan pankreas juga dapat disebabkan oleh obesitas.

Penelitian-penelitian tentang obesitas menyebabkan kerusakan pankreas telah cukup banyak dilakukan. Penelitian yang dilakukan oleh Frossard dkk (2009) menyebutkan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi interleukin (IL) pada penderita obesitas. Interleukin tersebut adalah interleukin-1 α , interleukin receptor antagonist (IL 1 –ra), interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10 dan interleukin-12p70. Obesitas dapat menginduksi terjadinya peradangan di pankreas sehingga terjadi kerusakan pankreas.

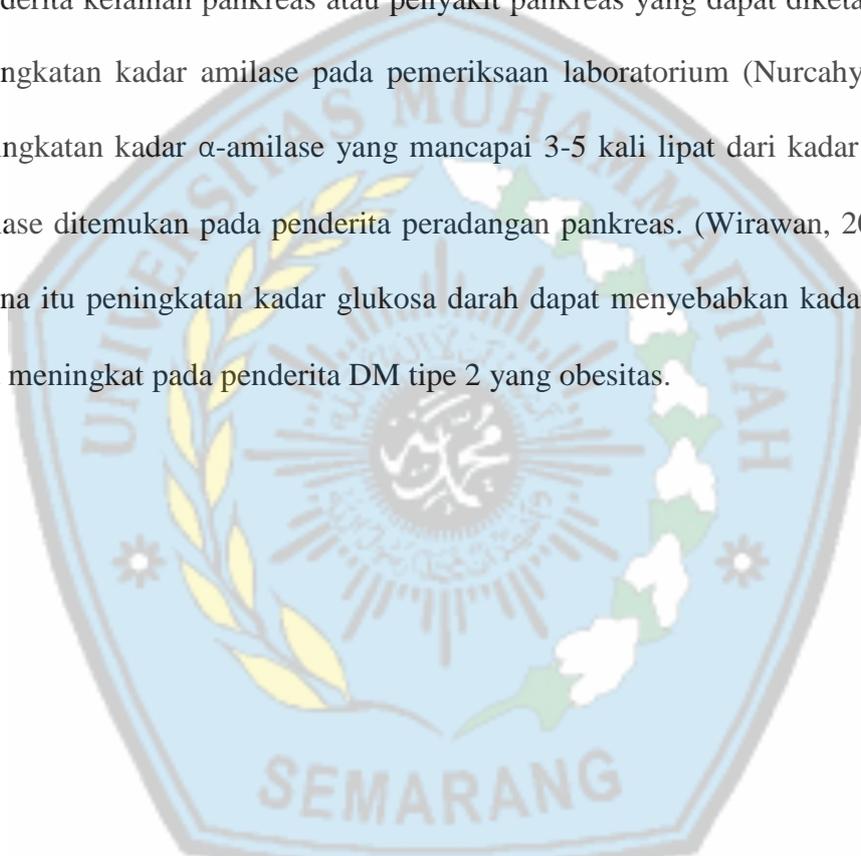
Lemak yang banyak terakumulasi atau menumpuk di dalam pankreas dan sekitar pankreas pada penderita obesitas menjadi tempat terjadinya nekrosis. Peningkatan lemak di peripankreas dan intrapankreas dan kehadiran sel-sel inflamasi di jaringan adiposa menjelaskan tingginya insiden peradangan pankreas dan nekrosis pada pasien obesitas (Clement dan Langin, 2007).

Mikrosirkulasi pankreas lebih rendah pada penderita obesitas dibandingkan dengan non-obesitas. Hal ini memungkinkan dan meningkatkan terjadinya cedera iskemik dan infeksi lokal. Cedera iskemik karena mikrosirkulasi yang rendah dapat terjadi pada sel pankreas dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan pankreas. Penderita obesitas juga mengalami keadaan imunodefisiensi sehingga risiko infeksi lokal menjadi lebih tinggi. Infeksi dapat terjadi di pankreas dan penderita obesitas tidak mempunyai sistem imun yang cukup kuat untuk mengatasi infeksi tersebut sehingga terjadi kerusakan pankreas (Nurcahyadi, 2010).

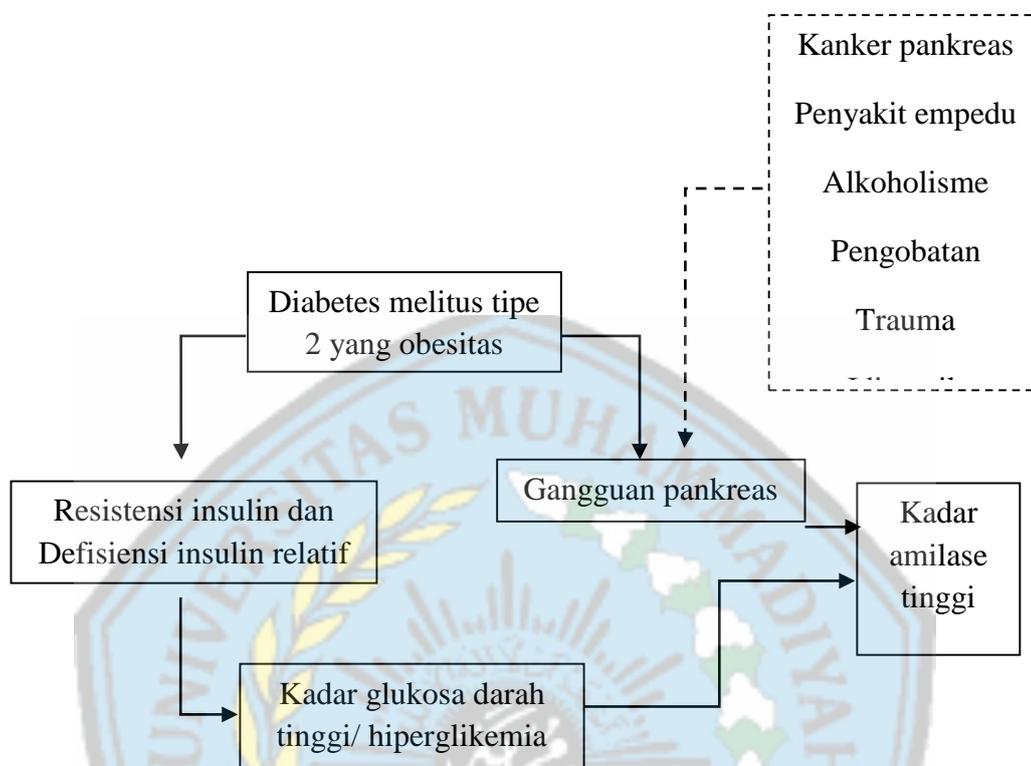
Obesitas juga dapat menyebabkan terjadinya hipoksemia karena kapasitas respirasi berkurang akibat lemak membatasi pergerakan dinding dada dan diafragma. Hipoksemia mengakibatkan jaringan pankreas kekurangan oksigen dan

menyebabkan kerusakan pankreas dan nekrosis (Lamas dkk, 2002)). Penelitian yang dilakukan oleh Keun Young Shin (2011) di Korea Selatan menyebutkan bahwa seseorang dengan obesitas mempunyai risiko menderita pankreatitis lebih besar dibandingkan dengan orang non-obesitas.

Seseorang yang menderita DM tipe 2 disertai obesitas ($IMT \geq 30$) berisiko menderita kelainan pankreas atau penyakit pankreas yang dapat diketahui dengan peningkatan kadar amilase pada pemeriksaan laboratorium (Nurchayadi, 2013). Peningkatan kadar α -amilase yang mencapai 3-5 kali lipat dari kadar normal. α -amilase ditemukan pada penderita peradangan pankreas. (Wirawan, 2015). Oleh karena itu peningkatan kadar glukosa darah dapat menyebabkan kadar α -amilase juga meningkat pada penderita DM tipe 2 yang obesitas.



2.6 Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori

2.7 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

2.8 Hipotesis

Ada hubungan antara kadar glukosa darah dengan kadar α -amilase pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang obesitas.