

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat adanya resistensi insulin di jaringan dan/atau penurunan produksi insulin oleh sel beta pankreas. Penyakit DMT2 merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan global dan prevalensinya terus meningkat secara signifikan seiring dengan perubahan gaya hidup modern. Diabetes mellitus tipe 2 berkaitan dengan beberapa faktor risiko yang dapat dicegah seperti obesitas, diet yang tidak sehat, dan kurangnya aktivitas fisik. Diabetes berkontribusi terhadap lebih dari 3,4 juta kematian di dunia tahun 2024. Hal ini menegaskan bahwa pencegahan diabetes dan optimalisasi pengelolannya penting dilakukan untuk meningkatkan kesehatan dan kualitas hidup semua orang yang berisiko.<sup>1,2</sup>

Prevalensi diabetes secara global tahun 2024 pada usia 20-79 tahun adalah sebesar 11,1% (588,7 juta orang) dan diperkirakan akan meningkat menjadi 13,0% (852,5 juta orang) pada tahun 2050. Sekitar 95% peningkatan prevalensi diabetes diperkirakan akan terjadi di negara berpendapatan rendah dan menengah akibat cepatnya peningkatan pertumbuhan populasi. Prevalensi diabetes pada pria dan wanita memiliki proporsi yang sama dan dominasi usia yaitu pada mereka yang berusia 75-79 tahun. Prevalensi diabetes di wilayah Asia Tenggara adalah 9,7% dan diperkirakan akan meningkat hingga 13,2% (185 juta orang) pada tahun 2050.

Proporsi pasien diabetes yang tidak terdiagnosis juga menjadi masalah utama di Asia Tenggara dengan persentase jumlah kasus sekitar 42,7%.<sup>2</sup>

Indonesia merupakan salah satu negara di Asia Tenggara dengan prevalensi diabetes yang terus meningkat setiap tahunnya. Prevalensi DMT2 di Indonesia pada tahun 2007 adalah 5,7%, meningkat menjadi 6,9% pada tahun 2013, dan 8,5% pada tahun 2018. Berdasarkan IDF tahun 2025, prevalensi diabetes di Indonesia adalah 11,0% dan diperkirakan meningkat hingga 16,09% pada tahun 2045. Indonesia merupakan negara dengan penyakit diabetes kelima terbanyak di dunia yaitu 28,6 juta orang, dan menjadi negara dengan proporsi penyakit diabetes yang tidak terdiagnosa terbanyak di dunia yaitu 73,3%. Hal ini diakibatkan oleh rendahnya sistem pencatatan dan pemantauan pasien diabetes sehingga menjadi salah satu fokus perhatian dalam pengelolaannya.<sup>2,3</sup>

Komplikasi kronik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien DMT2. Secara umum komplikasi kronik pada DMT2 terbagi menjadi *traditional complication* dan *emerging complication*. *Traditional complication* merupakan komplikasi kronik pada vaskuler yang terdiri dari kerusakan mikrovaskuler (retinopati, nefropati, dan neuropati) dan makrovaskuler (penyakit kardiovaskuler, serebrovaskuler dan penyakit arteri perifer). *Emerging complication* merupakan komplikasi baru yang secara umum belum dikenal luas dan insidensinya mengalami peningkatan dalam dua dekade terakhir yaitu penyakit hati kronik, kanker, dan gangguan kognitif. Komplikasi DMT2 pada organ hati memiliki perjalanan penyakit yang bersifat kronik progresif. Gejala klinis hanya akan disadari pada

kondisi terminal (*irreversible*) seperti sirosis dan karsinoma hepatoseluler sehingga deteksi dini diperlukan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas. Penyakit hati kronik diawali dari perlemakan hati, kemudian fibrosis dan berlanjut menjadi sirosis dan karsinoma hepatoseluler.<sup>4-6</sup>

Penyakit perlemakan hati menjadi salah satu penyebab paling umum dari penyakit hati kronik di dunia dan memengaruhi sekitar 38% populasi umum. Terminologi *metabolic (dysfunction)-associated steatotic liver disease* (MASLD) telah diusulkan pada tahun 2023 dan didefinisikan sebagai penyakit perlemakan hati yang disebabkan oleh kelainan metabolik. Sebagian besar pasien MASLD disebabkan oleh DMT2. Berdasarkan He Y, *et al* (2024), secara epidemiologi 85,2% pasien DMT2 yang mengalami perlemakan hati dikategorikan sebagai MASLD dan 29,5% di antaranya berlanjut menjadi fibrosis hati. Fibrosis hati tahap lanjut (*advanced liver fibrosis*) berupa sirosis hati dan karsinoma sel hati merupakan kondisi terminal perjalanan penyakit hati kronik dan memengaruhi sekitar 4,5% pasien MASLD.<sup>1,7</sup>

Sirosis hati adalah proses difus yang ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur hati normal yang merupakan tahap akhir dari kerusakan penyakit hati kronis. Sirosis hati merupakan bagian dari spektrum penyakit MASLD. Prevalensi sirosis hati pada MASLD lebih tinggi pada pasien DMT2 (28%) dibandingkan tanpa DMT2 (6%). Diabetes menjadi faktor risiko independen dari prognosis buruk pasien sirosis terkait mortalitas dan komplikasi mayor seperti ensefalopati hepaticum, sindroma hepatorenal, asites, dan infeksi. Berdasarkan hal tersebut, mengetahui risiko

sirosis hati pada pasien DMT2 secara dini perlu dilakukan untuk menurunkan morbiditas, mortalitas, dan status fungsional individu dengan DMT2.<sup>3,8,9</sup>

Sirosis hati merupakan kondisi yang *irreversible* dan perjalanan penyakitnya diawali dengan fibrosis ringan, fibrosis sedang, fibrosis berat, dan berlanjut menjadi sirosis hati. Fibrosis hati merupakan prediktor morbiditas dan mortalitas penyakit pada pasien DMT2. Fibrosis hati ditandai dengan adanya akumulasi jaringan ikat matriks ekstraseluler (MES) di jaringan hati akibat aktivasi sel stellata yang dipicu oleh stres oksidatif dan inflamasi. Pada pasien DMT2 terjadi resistensi insulin yang dapat meningkatkan kadar asam lemak bebas dan bersifat lipotoksik pada hepatosit. Hal ini memicu stres oksidatif sehingga terjadi disfungsi mitokondria dan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Molekul ROS mengaktifkan jalur inflamasi dan menyebabkan peningkatan pelepasan sitokin seperti TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  yang menginduksi deposisi kolagen dan pembentukan jaringan parut hati.<sup>10,11</sup>

Terdapat beberapa faktor diidentifikasi berhubungan dengan risiko sirosis hati pasien DMT2. Berdasarkan Fernando JN, *et al* (2019), kadar HbA1c  $\geq 7\%$  dan durasi penyakit DMT2 meningkatkan risiko sirosis hati pada pasien DMT2. Faktor komorbiditas penyakit yang menyertai pasien DMT2 seperti seperti obesitas (IMT  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), obesitas sentral, dislipidemia, dan hipertensi juga dapat meningkatkan risiko sirosis hati. Beberapa obat antidiabetes menunjukkan sifat protektif sehingga menurunkan risiko sirosis hati seperti golongan biguanid, *Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors* (SGLT-2i), *Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor* (DPP-4i), dan *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist* (GLP-1RA). Mekanisme yang

mendasarinya adalah akibat efek perbaikan kontrol gula darah, penurunan berat badan, metabolisme lipid, dan antiinflamasi yang dimiliki oleh obat tersebut.<sup>3,10,12,14</sup>

Berdasarkan He Y, *et al* (2024), faktor usia, jenis kelamin perempuan, peningkatan kadar AST, ALT dan trombosit secara independen berkorelasi positif dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2. Penelitian Dai CY, *et al* (2022) juga menunjukkan hal yang sama dimana faktor usia, obesitas, kadar AST, dan kadar ALT, dan trombosit berhubungan dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2. Hal ini penting diketahui karena dengan mengontrol faktor-faktor risiko tersebut, risiko sirosis hati pada pasien DMT2 menjadi menurun.<sup>13,15</sup>

Beban sosial ekonomi terkait morbiditas dan mortalitas yang tinggi akibat penyakit hati kronik akibat DMT2 menimbulkan tantangan kesehatan global. Di negara maju, penelitian mengenai komplikasi DMT2 pada hati berkembang dan berdampak baik pada strategi pencegahan dan deteksi dini fibrosis hati, sedangkan di negara berkembang terdapat keterbatasan fasilitas kesehatan untuk diagnostik maupun edukasi kesehatan di masyarakat. Hal ini menyebabkan kesenjangan antara rendahnya capaian deteksi dini dan cepatnya progresivitas penyakit hati kronik di negara maju dan berkembang. Berdasarkan Lazarus JV *et al* (2022), sebagian besar negara di Asia Pasifik belum memiliki kebijakan khusus untuk mengatasi masalah komplikasi DMT2 pada hati, sementara progresivitas penyakit bersifat *silent* dan menyebabkan mortalitas yang bermakna.<sup>7,16,17</sup>

Salah satu prediktor yang paling penting yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas komplikasi pasien DMT2 pada hati adalah mengetahui adanya fibrosis. Untuk mengetahui adanya fibrosis hati, dapat dilakukan pemeriksaan dengan metode invasif dan non-invasif. Pemeriksaan dengan metode invasif yaitu biopsi hati menjadi baku emas dalam menilai fibrosis hati. Biopsi hati memiliki kekurangan dari segi prosedur yang invasif dan berisiko, tidak nyaman bagi pasien, membutuhkan waktu yang lebih lama, biaya mahal, dan ketersediaan tindakan yang belum merata dapat dilakukan di senter pelayanan kesehatan.<sup>18,19</sup>

Pemeriksaan dengan metode non-invasif atau *non-invasive tests* (NITs) dapat dilakukan dengan *transient elastography* dan pemeriksaan biomarker. Pemeriksaan *transient elastography* menggunakan FibroScan® tidak tersedia di seluruh pusat layanan kesehatan. Terdapat beberapa biomarker yang dapat menilai risiko sirosis hati di antaranya adalah rasio AST/ALT (AAR), indeks rasio AST/platelet (APRI), skor BARD (BMI, AST/ALT *ratio*, dan diabetes), NAFLD fibrosis *score* (NFS), dan Indeks Fibrosis-4 (FIB-4). Indeks Fibrosis-4 memiliki nilai diagnostik tertinggi dalam menilai risiko sirosis hati dibandingkan dibandingkan metode lainnya dengan nilai AUC (*area under the curves*) masing-masing adalah FIB-4 (0,8), NFS (0,75), skor BARD (0,69), APRI (0,67), dan AAR (0,66).<sup>20-23</sup>

*American Diabetes Association* (ADA) tahun 2025 merekomendasikan dilakukan pemeriksaan biomarker dengan indeks Fibrosis-4 (FIB-4) pada pasien DMT2, prediabetes, dan obesitas yang disertai salah satu faktor risiko kardiometabolik. Indeks FIB-4 terdiri dari empat komponen penilaian yaitu usia,

kadar enzim aspartat transaminase (AST), kadar alanine transaminase (ALT), dan trombosit. Komponen penilaian indeks FIB-4 bersifat praktis dan ketersediaan pemeriksaan yang baik karena tersedia pada hampir semua fasilitas pelayanan kesehatan. Angka dari masing-masing komponen indeks FIB-4 dikalkulasikan dengan rumus dan menghasilkan suatu nilai yang dapat digunakan untuk menentukan risiko sirosis hati. Indeks FIB-4  $\geq 1,3$  dikategorikan sebagai risiko tinggi sirosis hati, dan FIB-4  $< 1,3$  dikategorikan sebagai risiko rendah sirosis hati. Indeks FIB-4 dapat digunakan sebagai modalitas skrining deteksi dini dan pencegahan komplikasi DMT2 pada hati di populasi.<sup>19,24</sup>

Terdapat beberapa penelitian yang mendukung penggunaan indeks FIB-4 di populasi. Berdasarkan Kakar F, *et al* (2024) akurasi diagnostik FIB-4 lebih baik dalam skrining risiko sirosis hati dibandingkan FibroScan dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 98% dan 65,6%. Berdasarkan Guangqin X, *et al* (2017), indeks FIB-4 memiliki sensitivitas 87% dan spesifisitas 79% sementara Fibroscan memiliki sensitivitas 26,6% dan spesifisitas 96,5%. Berdasarkan hal di atas, akurasi diagnostik fibroscan lebih baik dibandingkan FIB-4 namun sensitivitas FIB-4 lebih tinggi dibandingkan Fibroscan sehingga dapat dijadikan sebagai metode diagnostik dini pada pasien DMT2. Penelitian oleh Chen M, *et al* (2024), menyebutkan bahwa FIB-4 dinilai dapat menggantikan peran biopsi hati sebagai baku emas untuk menilai adanya fibrosis hati dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing adalah 95,24% dan 85%.<sup>1,25,26,27</sup>

Penelitian oleh Dai CY, *et al* (2022), Luo Y, *et al* (2023), Abreu J *et al* (2024) membuktikan bahwa faktor-faktor terkait usia, jenis kelamin, genetik, kadar HbA1c, durasi penyakit DMT2, jenis obat antidiabets, serta komorbiditas metabolik (obesitas, obesitas sentral, dislipidemia, dan hipertensi) berperan dalam risiko sirosis hati pada pasien DMT2.<sup>14,28,29</sup> Berdasarkan hal di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang faktor yang berhubungan dengan risiko sirosis hati pada pasien diabetes mellitus tipe 2 berdasarkan indeks FIB-4 di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Diabetes mellitus tipe 2 adalah faktor risiko untuk perkembangan penyakit hati kronik berupa sirosis hati. Pasien DMT2 juga sering disertai dengan kondisi obesitas, obesitas sentral, hipertensi, dan dislipidemia yang dapat meningkatkan risiko sirosis hati. Faktor usia, jenis kelamin, kadar HbA1c, jenis obat antidiabetes, dan durasi penyakit juga memiliki hubungan dalam progresivitas risiko sirosis hati pada pasien DMT2. Berdasarkan hal tersebut peneliti ingin mengetahui faktor yang berhubungan dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4 di RSUP Dr M Djamil Padang.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui faktor yang berhubungan dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks Fibrosis-4 di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik dasar pasien DMT2 meliputi kategori usia, jenis kelamin, durasi penyakit, penggunaan obat antidiabetes, kadar HbA1c, obesitas, obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan kategori risiko sirosis hati berdasarkan indeks FIB-4.
2. Mengetahui hubungan antara usia dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4.
3. Mengetahui hubungan antara jenis kelamin dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4.
4. Mengetahui hubungan antara penggunaan obat antidiabetes dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4.
5. Mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4.
6. Mengetahui hubungan antara durasi penyakit dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan kategori indeks FIB-4.
7. Mengetahui hubungan antara obesitas dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4.
8. Mengetahui hubungan antara obesitas sentral dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4.
9. Mengetahui hubungan antara dislipidemia dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4.
10. Mengetahui hubungan antara hipertensi dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4.

11. Mengetahui faktor yang paling berhubungan dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2 berdasarkan indeks FIB-4

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan**

Memberikan kontribusi ilmiah dalam memperkaya pemahaman mengenai faktor yang berhubungan dengan risiko sirosis hati pada pasien DMT2, khususnya terkait peran obesitas sentral sebagai faktor risiko yang lebih representatif dibandingkan obesitas berdasarkan indeks massa tubuh.

##### **1.4.2 Manfaat untuk Praktisi**

Membantu klinisi dalam mengidentifikasi faktor yang berperan penting dalam meningkatkan risiko sirosis hati pada pasien DMT2. Temuan bahwa obesitas sentral memiliki hubungan yang lebih kuat dengan risiko sirosis hati dapat mendorong penggunaan pengukuran lingkaran perut sebagai bagian dari evaluasi rutin dalam praktik klinis untuk deteksi dini risiko sirosis hati pada pasien DMT2.

##### **1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat**

Membantu masyarakat untuk mengedukasi diri terkait risiko sirosis hati pada pasien DMT2, terutama yang disertai dengan obesitas sentral.