

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang disebabkan oleh penurunan aktivitas atau sintesis insulin, atau keduanya (Yameny, 2024). Penyakit ini dapat memengaruhi berbagai organ tubuh, termasuk ginjal, mata, dan sistem kardiovaskular (Ghannadias & Lomer, 2022). Faktor utama yang menyebabkan diabetes melitus mencakup kombinasi antara faktor genetik dan lingkungan yang memengaruhi sistem pengaturan glukosa dalam tubuh (Modzelewski, 2022). Kondisi ini mengakibatkan lonjakan kadar gula darah secara signifikan dan berpotensi menimbulkan komplikasi kronis apabila tidak ditangani dengan tepat (Zhang, Zhou & Li, 2024). Insulin, hormon yang diproduksi oleh pankreas, berperan penting dalam proses metabolisme glukosa serta menjaga keseimbangan energi dalam tubuh (Al-Jabi, 2024).

Ketidakmampuan tubuh dalam merespons insulin secara optimal menyebabkan akumulasi glukosa dalam aliran darah, yang pada akhirnya memperparah kondisi penderita (Begum, Roy & Banik, 2022). Oleh karena itu, pengawasan kadar gula darah secara rutin serta penerapan terapi yang sesuai menjadi langkah krusial dalam pengelolaan penyakit ini (Garg, 2022). Sebagai salah satu gangguan metabolik yang paling umum, diabetes melitus menunjukkan angka prevalensi yang terus meningkat di berbagai belahan dunia (Yameny, 2024). Gaya hidup sedentari,

konsumsi makanan yang tidak seimbang, dan obesitas merupakan faktor utama yang memperbesar risiko terjadinya diabetes melitus (Ghannadias & Lomer, 2022).

Selain itu, stres dan gangguan tidur juga diketahui memiliki hubungan dengan peningkatan kadar glukosa darah pada individu yang rentan (Modzelewski, 2022). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pencegahan dan penanganan diabetes dapat dilakukan melalui intervensi dini bagi orang-orang berisiko tinggi dan perubahan gaya hidup sehat (Zhang, Zhou dan Li, 2024). Pendidikan kesehatan mengenai pola makan, olahraga, dan manajemen stres menjadi aspek penting dalam mengurangi angka kejadian diabetes melitus (Al-Jabi, 2024). Selain itu, penggunaan teknologi dalam pemantauan kadar glukosa darah semakin berkembang untuk membantu pasien mengelola kondisi mereka dengan lebih efektif (Begum, Roy dan Banik, 2022). Oleh karena itu, pendekatan holistik dalam menangani diabetes melitus menjadi perhatian utama dalam dunia medis (Garg dkk., 2022).

2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Berdasarkan asal dan proses patogeniknya, diabetes melitus dapat dibagi menjadi beberapa kategori (Garg, 2022). Kekurangan insulin total merupakan hasil dari kematian autoimun sel beta pankreas yang menyebabkan diabetes melitus tipe I (Modzelewski, 2022). Resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin berpadu menyebabkan diabetes melitus tipe II, yang memburuk seiring waktu (Yameny, 2024). Selain itu, terdapat juga diabetes gestasional yang terjadi pada wanita hamil akibat perubahan hormonal yang mengganggu metabolisme glukosa (Begum, 2022). Diabetes sekunder merupakan jenis lain yang dapat terjadi akibat penyakit atau kondisi tertentu seperti pankreatitis kronis atau penggunaan obat-obatan tertentu (Shrivastava, dkk., 2023). Setiap jenis diabetes memiliki pendekatan

pengelolaan yang berbeda, sehingga diagnosis yang tepat sangat penting untuk menentukan strategi terapi yang efektif (Ghannadiaz dan Lomer, 2022). Pencegahan dan pengelolaan diabetes harus disesuaikan dengan jenis dan karakteristik masing-masing pasien untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal (Al-Jabi, 2024).

B. Obesitas

1 Definisi Obesitas

Obesitas, menurut WHO dan Kementerian Kesehatan RI, adalah kondisi di mana lemak menumpuk secara berlebihan atau tidak normal dalam tubuh. Keadaan ini dapat memicu berbagai gangguan kesehatan, termasuk gangguan metabolik, penyakit jantung, diabetes, serta hipertensi. Ketidakseimbangan antara asupan energi dari makanan dan minuman dengan energi yang dikeluarkan tubuh selama aktivitas fisik sering kali menjadi penyebab obesitas. Ketika asupan energi melebihi energi yang digunakan dalam jangka waktu lama, kelebihan tersebut disimpan sebagai lemak, yang kemudian menyebabkan obesitas. Oleh sebab itu, menjaga pola makan sehat serta melakukan aktivitas fisik yang cukup menjadi kunci penting dalam mencegah obesitas dan berbagai dampak buruknya terhadap kesehatan (Asiah dkk., 2024).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Hastuty (2019), obesitas merupakan gangguan ketika terjadi ketidakseimbangan antara tinggi dan berat badan akibat penumpukan lemak tubuh yang berlebihan. Biasanya, jaringan subkutan menyimpan lemak ini, yaitu lapisan lemak di bawah permukaan kulit. Namun, ketika terjadi gangguan metabolisme atau kerusakan pada sistem penyimpanan lemak, tubuh mulai menimbun lemak di area visceral, yakni lemak yang

membungkus organ dalam seperti usus, hati, dan pankreas. Karena lemak visceral dapat meningkatkan risiko berbagai penyakit utama, termasuk diabetes tipe 2, penyakit jantung, hipertensi, dan gangguan metabolisme lainnya, lemak ini dianggap lebih berbahaya daripada lemak subkutan. Penumpukan lemak visceral juga berpotensi menimbulkan peradangan kronis dan resistensi insulin, yang dapat memperburuk kondisi kesehatan secara keseluruhan.

World Health Organization telah menetapkan *cut off* ≥ 25 untuk orang Asia agar dianggap obesitas (Sulistiyowati, 2015).

Tabel 1.
Klasifikasi Obesitas Orang Dewasa Berdasarkan IMT Menurut WHO

Klasifikasi Obesitas	IMT (kg/m^2)
Obesitas I	25,0 – 29,9
Obesitas II	$\geq 30,0$

2 Pengukuran Obesitas Berdasarkan IMT

Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah teknik sederhana yang membandingkan tinggi dan berat badan untuk menentukan apakah seseorang kelebihan berat badan atau obesitas (P2PTM Kemenkes RI, 2019). Berat badan dalam kilogram (kg) dibagi dengan tinggi dalam meter kuadrat (kg/m^2) menghasilkan IMT.

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

Pengukuran IMT hanya membutuhkan dua data utama, yaitu tinggi dan berat badan, sehingga metode ini dianggap praktis dan sederhana. Salah satu kelebihanannya adalah biaya yang sangat minim, bahkan bisa dilakukan tanpa alat khusus dan secara gratis. Selain itu, proses pengukurannya mudah dilakukan, dan hasilnya dapat langsung dicocokkan dengan norma berbasis kriteria Asia Pasifik yang ditemukan dalam tabel IMT (Lasabuda, Wowor & Mewo, 2015).

Tabel 2.
Indeks Massa Tubuh

Klasifikasi	IMT (kg/m²)
<i>Underweight</i>	< 18,5
Normal	18,5 – 22,9
<i>Overweight</i>	> 23,0
Beresiko	23,0 – 24,9
Obesitas I	25,0 – 29,9
Obesitas II	≥ 30,0

Individu dengan berat badan berlebih umumnya memiliki nilai IMT yang tinggi, baik dalam kategori sedang maupun berat, yang dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai gangguan kardiovaskular seperti diabetes melitus, dislipidemia, tekanan darah tinggi, dan banyak masalah kesehatan lainnya di kemudian hari. Pengukuran IMT yang terlalu tinggi atau rendah berpotensi menjadi tanda penyakit dan kematian di masa mendatang. Meskipun IMT tidak secara langsung mengukur kadar lemak tubuh, metode ini tetap digunakan sebagai alat penilaian kelebihan berat badan dan obesitas karena mampu mencerminkan kondisi tersebut secara umum (Makmun and Pratama, 2021).

C. Patofisiologi Obesitas

Penimbunan lemak dalam tubuh terjadi ketika jumlah lemak yang disimpan di jaringan subkutan dan visceral perut melebihi kapasitas normal. Dalam kondisi tertentu, jaringan lemak subkutan yang seharusnya berperan sebagai tempat utama penyimpanan cadangan energi tidak mampu lagi menampung kelebihan lemak, sehingga tubuh mulai menyimpannya di jaringan visceral, yaitu lemak yang mengelilingi organ-organ dalam seperti hati, pankreas, dan usus. Akumulasi lemak visceral ini sering dikaitkan dengan gangguan metabolisme dan peningkatan risiko penyakit seperti diabetes, hipertensi, serta penyakit kardiovaskular. Faktor utama

yang menyebabkan ketidakseimbangan energi ini adalah perubahan gaya hidup yang tidak sehat, termasuk tingginya konsumsi alkohol, kebiasaan merokok, pola makan tinggi lemak, sering mengonsumsi makanan cepat saji, serta rendahnya aktivitas fisik. Gaya hidup tersebut menyebabkan tubuh lebih banyak menerima kalori dibandingkan yang dibakar, sehingga energi berlebih disimpan dalam bentuk lemak, yang jika dibiarkan terus-menerus dapat menyebabkan obesitas (Prastiwi dkk., 2019)

Penyebab utama obesitas adalah ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi tubuh, di mana mengonsumsi terlalu banyak kalori mengakibatkan kelebihan energi yang kemudian disimpan sebagai lemak. Ada dua elemen utama yang memengaruhi ketidakseimbangan ini: endogen (internal) dan eksogen (eksternal). Sekitar 90% kasus obesitas bersifat primer, yang sering kali disebabkan oleh kebiasaan makan yang buruk dan kurangnya olahraga, yang menyebabkan tubuh terus menyimpan kalori ekstra. Namun, hanya sekitar 10% kasus obesitas sekunder yang disebabkan oleh masalah internal tubuh seperti ketidakseimbangan hormon, sindrom tertentu, atau faktor keturunan. Melalui tiga mekanisme utama, hipotalamus mengatur keseimbangan energi tubuh: rasa lapar dan kenyang, laju metabolisme dan pengeluaran energi, serta sekresi hormon yang memengaruhi pemrosesan energi dan metabolisme lemak. Adiposit, yang merupakan sel lemak, menghasilkan hormon leptin. Jika sistem ini mengalami gangguan, baik akibat faktor eksternal maupun internal, maka risiko obesitas akan meningkat secara signifikan.

Pengaturan penyimpanan energi dalam tubuh melibatkan mekanisme kompleks yang dikendalikan oleh hipotalamus melalui interaksi antara sinyal aferen dan

eferen. Sinyal aferen berasal dari berbagai organ perifer, seperti jaringan adiposa, usus, dan otot, yang mengirimkan informasi mengenai status energi tubuh ke hipotalamus. Setelah menerima sinyal tersebut, hipo-talamus merespons dengan mengeluarkan sinyal eferen yang dapat bersifat anabolik atau katabolik. Sinyal anabolik berfungsi untuk meningkatkan rasa lapar dan mengurangi pengeluaran energi, sehingga tubuh lebih cenderung menyimpan cadangan energi dalam bentuk lemak. Sebaliknya, sinyal katabolik berperan dalam menekan nafsu makan (anoreksia) serta meningkatkan pengeluaran energi, sehingga tubuh lebih banyak membakar cadangan lemak untuk kebutuhan metabolisme.

Leptin adalah hormon yang diproduksi oleh sel-sel lemak (adiposit) dan berfungsi sebagai pengatur keseimbangan energi dalam tubuh. Produksi leptin meningkat seiring dengan bertambahnya simpanan lemak di dalam tubuh. Setelah memasuki sirkulasi, hormon ini bergerak ke hipotalamus, bagian otak yang berperan dalam mengatur rasa lapar dan keseimbangan energi. Dalam hipotalamus, leptin berikatan dengan reseptor-nya pada nukleus arkuatus, yang kemudian merangsang produksi dan sekresi α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH). Proses ini dimulai dengan aktivasi Proopiomelanocortin (POMC), prekursor dari α -MSH. Setelah α -MSH terbentuk, hormon ini bekerja dengan menekan pusat lapar di hipotalamus, sehingga mengurangi keinginan untuk makan. Selain itu, α -MSH juga beredar melalui darah ke jaringan perifer dan meningkatkan metabolisme dengan cara merangsang lipolisis, yaitu pemecahan lemak yang tersimpan di jaringan adiposa untuk digunakan sebagai sumber energi.

Ketika tubuh mengalami kekurangan simpanan lemak akibat pembatasan asupan makanan atau peningkatan aktivitas fisik yang menyebabkan pembakaran

lemak berlebih, kadar hormon leptin dalam darah akan menurun. Penurunan leptin ini berdampak pada hipotalamus, di mana produksi α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH) berkurang. Akibatnya, neuron di pusat lapar hipotalamus terangsang untuk melepaskan Agouti-related Protein (AgRP), sebuah protein yang secara normal ditekan oleh leptin melalui interaksinya dengan reseptor tertentu. AgRP berperan dalam meningkatkan nafsu makan dengan cara bertindak sebagai antagonis terhadap α -MSH pada Melanocortin-4-Receptor (MC4-R), yaitu reseptor yang berperan dalam menekan rasa lapar. Selain itu, berkurangnya produksi α -MSH dari prekursor Proopiomelanocortin (POMC) menyebabkan penurunan proses katabolisme lemak, sehingga tubuh lebih cenderung mempertahankan dan mengisi kembali simpanan lemak di jaringan adiposa. Proses ini berlangsung sebagai respons alami tubuh untuk mengembalikan keseimbangan energi. Ketika simpanan lemak telah kembali mencukupi, mekanisme kontrol homeostasis akan beralih ke inhibisi nafsu makan dan peningkatan pengeluaran energi, sehingga berat badan tetap terjaga dalam batas normal (Rissa dkk., 2021).

D. Faktor Resiko Obesitas

Genetika, tingkat aktivitas fisik, nutrisi, dan gaya hidup adalah beberapa elemen yang berkontribusi terhadap obesitas. Ketidakseimbangan antara asupan makanan yang tinggi dan rendahnya pengeluaran energi menyebabkan akumulasi lemak berlebih dalam tubuh. Seiring dengan perkembangan zaman, pola hidup manusia juga mengalami perubahan, makanan cepat saji, yang sering kali mengandung banyak lemak dan karbohidrat, lebih disukai oleh banyak orang karena kesibukan mereka. Jika asupan kalori dari makanan ini melebihi kebutuhan energi tubuh, maka nutrisi tambahan akan diubah menjadi trigliserida dan disimpan sebagai simpanan

lemak di jaringan adiposa. Jika kondisi ini terus berlangsung tanpa adanya peningkatan aktivitas fisik atau pengeluaran energi yang seimbang, tubuh akan terus menimbun lemak, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kelebihan berat badan (overweight) dan berkembang menjadi obesitas, yang berisiko menimbulkan berbagai masalah kesehatan (Patonah dkk., 2019).

Menurut Saraswati dkk., (2021) bahwa faktor faktor risiko terjadinya obesitas adalah sebagai berikut:

1. Faktor Lingkungan

Kurangnya aktivitas fisik menjadi salah satu penyebab utama obesitas, di mana banyak orang hanya berolahraga sebagai tren dan bukan sebagai bagian dari gaya hidup sehat. Selain itu, tingginya durasi screen time, seperti menonton TV atau bermain gadget, menyebabkan seseorang lebih banyak duduk dan cenderung sering ngemil, sehingga meningkatkan asupan kalori tanpa adanya pengeluaran energi yang seimbang. Faktor lain yang turut berkontribusi adalah keberagaman pilihan makanan, terutama makanan cepat saji yang tinggi kalori, lemak, dan gula, yang semakin mudah diakses dan dikonsumsi secara berlebihan. Selain itu, kebiasaan dalam keluarga juga memiliki pengaruh besar, di mana pola makan yang tidak sehat serta gaya hidup kurang aktif yang diwariskan dari orang tua ke anak dapat meningkatkan risiko obesitas dalam keluarga.

2. Faktor Pelayanan Kesehatan

Penyuluhan kesehatan memiliki peran penting dalam pencegahan obesitas, tetapi seringkali informasi mengenai pola hidup sehat kurang tersampaikan dengan baik kepada masyarakat. Kurangnya edukasi mengenai pola makan sehat dan pentingnya aktivitas fisik menyebabkan banyak orang tidak menyadari bahaya

obesitas serta langkah-langkah pencegahannya. Selain itu, persepsi yang salah tentang obesitas juga menjadi hambatan, di mana sebagian orang masih menganggap obesitas bukan masalah serius yang memerlukan perhatian medis. Hal ini menyebabkan rendahnya kesadaran masyarakat dalam menjaga berat badan ideal serta kurangnya upaya pencegahan obesitas sejak dini.

3. Faktor Genetik

Genetika memiliki peran penting dalam menentukan risiko seseorang mengalami obesitas, di mana faktor seperti usia, jenis kelamin, dan riwayat keluarga turut berpengaruh. Seiring bertambahnya usia, metabo-lisme tubuh melambat, yang menyebabkan pengeluaran energi lebih rendah sehingga mudah mengalami penambahan berat badan, terutama pada wanita yang memasuki masa menopause. Selain itu, wanita secara alami memiliki tingkat metabolisme yang lebih rendah dibandingkan pria, sehingga lebih rentan menyimpan lemak dalam tubuh. Faktor paren tal fatness juga berkontribusi besar, di mana anak-anak dengan orang tua obesitas memiliki peluang lebih tinggi untuk mengalami obesitas karena faktor genetik dan pola hidup yang diwariskan. Selain itu, mutasi gen tertentu yang memengaruhi regulasi hormon leptin dan metabolisme tubuh juga dapat meningkatkan risiko obesitas pada individu.

4. Faktor Perilaku

Perkembangan obesitas sebagian besar disebabkan oleh pola makan yang tidak sehat, terutama ketika makanan yang mengandung banyak kalori, lemak, dan gula dikonsumsi secara berlebihan tanpa diimbangi dengan aktivitas fisik yang cukup. Maka-nan olahan, minuman bersoda, serta makanan cepat saji yang dikonsumsi dalam jumlah besar dapat menyebabkan penumpukan lemak dalam tubuh. Selain

itu, rendahnya aktivitas fisik, baik dalam kehidupan sehari-hari maupun melalui olahraga teratur, semakin memperburuk ketidakseimbangan energi dalam tubuh. Kebiasaan makan di luar rumah juga berkontribusi terhadap obesitas, karena restoran dan gerai makanan cepat saji sering menawarkan porsi besar atau promosi makanan yang menggoda, yang dapat meningkatkan asupan kalori harian hingga 43%. Jika pola makan ini terus berlangsung tanpa adanya pengendalian yang baik, maka risiko obesitas dan penyakit terkait akan semakin meningkat.

5. Faktor Usia dan Jenis Kelamin

Usia dan jenis kelamin berkontribusi terhadap risiko obesitas melalui perubahan metabolisme, hormon, serta kebiasaan hidup. Seiring pertambahan usia, metabolisme tubuh melambat, menyebabkan penumpukan lemak lebih mudah terjadi, terutama pada lansia. Pada anak-anak dan remaja, obesitas sering kali dipicu oleh pola makan berlebihan serta kurangnya aktivitas fisik, sedangkan pada usia dewasa, gaya hidup yang tidak sehat menjadi faktor utama. Selain itu, perbedaan hormon pada laki-laki dan perempuan turut memengaruhi distribusi lemak. Laki-laki cenderung mengalami penumpukan lemak di perut (pola android), yang meningkatkan risiko gangguan metabolik, sementara perempuan lebih banyak menyimpan lemak di area paha dan pinggul (pola ginoid) akibat pengaruh hormon estrogen. Namun, setelah menopause, penurunan kadar estrogen menyebabkan lemak lebih mudah terakumulasi di perut, yang dapat meningkatkan risiko obesitas sentral.

E. Genetik

Gen adalah unit *genetic* pada organisme hidup yang tersimpan di lokasi tertentu pada kromosom. Gen berfungsi sebagai kode genetik yang terdapat dalam materi

genetik organisme, yaitu DNA pada makhluk hidup dan RNA pada beberapa jenis virus. Banyak variabel internal dan eksternal yang dapat memengaruhi ekspresi gen, termasuk kondisi fisiologis, lingkungan, perilaku organisme, serta interaksi dengan faktor epigenetik. Secara struktural, gen terdiri dari dua bagian utama dalam urutan basa nukleotida, yaitu ekson dan intron. Ekson merupakan bagian yang mengandung informasi genetik dan berperan dalam sintesis protein, sedangkan intron adalah segmen non-koding yang tidak diterjemahkan menjadi protein, tetapi berperan dalam regulasi ekspresi gen serta proses penyambungan RNA (splicing). Selain itu, gen juga mengandung elemen pengatur, seperti promotor, enhancer, dan silencer, yang berfungsi dalam mengontrol kapan dan seberapa banyak suatu gen diekspresikan dalam sel (Suhaeny, 2021).

1 Deoxyribonucleic Acid (DNA)

Gen dalam inti sel tersusun dari DNA dan asam nukleat. Watson dan Crick awalnya mendalilkan struktur heliks ganda DNA pada tahun 1953. Gugus fosfat, gula deoksiribosa, dan basa nitrogen yang dipisahkan menjadi pirimidin (timin dan sitosin) dan purin (adenin dan guanin) membentuk setiap nukleotida. Cara utama DNA berfungsi adalah membawa informasi genetik yang diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya melalui proses replikasi. Mekanisme replikasi DNA bersifat semi-konservatif, yang berarti setiap untai baru memiliki satu untai lama sebagai templatnya. Selain itu, melalui transkripsi dan translasi, DNA berkontribusi secara signifikan terhadap sintesis protein. Semua proses ini memastikan kelangsungan hidup serta regulasi ekspresi gen dalam organisme (Zhang, Zhou dan Li, 2024).

Dalam proses transkripsi, *Deoxyribonucleic Acid* berperan sebagai cetakan bagi sintesis RNA yang kemudian diterjemahkan menjadi protein. Proses ini diawali dengan enzim RNA polimerase yang mengenali promotor dan mulai mensintesis mRNA. Nukleotida yang sesuai ditambahkan ke rantai RNA berdasarkan urutan DNA template. Proses ini sangat penting dalam regulasi ekspresi gen dan dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan serta internal seluler. Kesalahan dalam transkripsi dapat menyebabkan mutasi yang berakibat pada gangguan fisiologis dan perkembangan penyakit genetik. Selain itu, modifikasi epigenetik seperti metilasi DNA juga dapat mempengaruhi ekspresi gen. Oleh karena itu, pemahaman tentang mekanisme transkripsi sangat krusial dalam penelitian bioteknologi dan pengobatan genetic (Garg, 2022).

Deoxyribonucleic Acid (DNA) juga mengalami berbagai bentuk mutasi yang dapat berdampak positif maupun negatif terhadap organisme. Mutasi dapat terjadi secara spontan akibat kesalahan replikasi atau dipicu oleh faktor eksternal seperti radiasi dan bahan kimia. Mutasi tertentu dapat mengakibatkan penyakit keturunan seperti anemia sel sabit, kanker, dan fibrosis kistik. Namun, dalam beberapa kasus, mutasi juga dapat memberikan keuntungan selektif yang mendukung evolusi organisme. Teknologi rekayasa genetika saat ini telah memungkinkan manipulasi DNA untuk terapi gen dan perbaikan mutasi yang menyebabkan penyakit. Kemajuan dalam teknologi CRISPR-Cas9 telah membuka peluang besar dalam bidang terapi genetik. (Modzelewski, 2022).

Regulasi ekspresi gen dalam DNA dikendalikan oleh berbagai elemen seperti enhancer, silencer, dan faktor transkripsi. Faktor-faktor ini bekerja secara kompleks untuk menentukan kapan dan di mana suatu gen diekspresikan dalam suatu

organisme. Interaksi antara DNA dan protein regulator ini memainkan peran penting dalam perkembangan dan diferensiasi sel. Ketidakseimbangan dalam regulasi gen dapat menyebabkan berbagai penyakit termasuk gangguan metabolik dan autoimun. Oleh karena itu, penelitian dalam bidang genetika terus berkembang untuk memahami mekanisme pengendalian ekspresi gen. Studi tentang epigenetik juga semakin mendapat perhatian karena pengaruhnya terhadap berbagai aspek kesehatan dan perkembangan individu. (Yameny, 2024).

2 RNA

Ribonucleic Acid (RNA) adalah molekul asam nukleat yang terlibat dalam banyak proses biologis, termasuk pembentukan protein. Karena RNA mencakup basa urasil sebagai pengganti timin dan mengandung gula ribosa, strukturnya berbeda dari DNA. Masing-masing dari beberapa bentuk RNA, termasuk messenger RNA (mRNA), transfer RNA (tRNA), dan ribosomal RNA (rRNA), memiliki peran yang berbeda dalam sintesis protein. Selain itu, RNA juga ditemukan dalam beberapa virus sebagai materi genetik utama. Peran RNA dalam regulasi ekspresi gen telah menjadi fokus utama dalam penelitian bioteknologi modern (Begum, Roy dan Banik, 2022).

Sintesis RNA dimulai dari proses transkripsi yang berlangsung di dalam inti sel. Proses ini dikatalisis oleh enzim RNA polimerase yang mengikat promotor DNA dan menyintesis rantai RNA komplementer. Setelah transkripsi, RNA mengalami proses pasca-transkripsi yang meliputi splicing, penambahan cap 5', dan ekor poli-A untuk meningkatkan stabilitasnya. Untuk menjamin bahwa RNA yang dihasilkan dapat digunakan secara efisien dalam translasi protein, prosedur ini sangat penting.

Kesalahan dalam proses ini dapat menyebabkan berbagai gangguan genetik dan penyakit (Shrivastava, 2023).

Ribonucleic Acid juga memiliki peran dalam regulasi ekspresi gen melalui RNA interferensi (RNAi). Mekanisme ini melibatkan microRNA (miRNA) dan small interfering RNA (siRNA) yang dapat menargetkan mRNA tertentu untuk degradasi atau penghambatan translasi. Proses ini berfungsi dalam kontrol post-transkripsi dan menjadi strategi terapeutik potensial untuk berbagai penyakit. RNAi telah digunakan dalam penelitian terapi gen untuk menangani penyakit seperti kanker dan gangguan neurodegeneratif. Oleh karena itu, pemahaman tentang RNAi terus berkembang dalam dunia bioteknologi dan pengobatan (Ghannadiaz dan Lomer, 2022).

Peran Ribonucleic Acid dalam berbagai fungsi seluler semakin dipahami seiring dengan berkembangnya penelitian genetika. Selain sebagai perantara dalam sintesis protein, RNA juga berperan dalam berbagai mekanisme regulasi seluler, termasuk adaptasi terhadap stres lingkungan dan respons imun. RNA non-koding seperti long non-coding RNA (lncRNA) dan circular RNA (circRNA) semakin mendapat perhatian dalam studi biologi molekuler. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut tentang RNA terus dilakukan untuk mengungkap berbagai fungsinya dalam regulasi biologis dan aplikasi medis (Al-Jabi, 2024).

F. Polimorfisme Gen *ADIPOQ* dan Gen Terkait Dalam Regulasi Obesitas

1 Polimorfisme

Polimorfisme genetik adalah variasi dalam susunan DNA yang umum ditemukan dalam suatu populasi. Variasi ini bisa terjadi pada urutan basa nukleotida atau panjang segmen DNA, yang dapat memengaruhi ekspresi gen dan karakteristik

individu. Polimorfisme dapat muncul akibat mutasi atau ketidakseimbangan dalam proses rekombinasi dan diwariskan secara turun-temurun dalam populasi. Suatu populasi dikatakan mengalami polimorfisme jika memiliki dua atau lebih bentuk fenotipe yang berbeda dalam lingkungan yang sama dan pada waktu yang bersamaan. Agar dianggap sebagai polimorfisme, variasi ini harus terjadi dalam populasi yang berkembang biak secara acak (Arimbi dkk., 2022).

Single Nucleotide Polymorphism/SNP yang merupakan perubahan pada satu nukleotida tunggal dalam DNA, merupakan salah satu sumber polimorfisme.. Selain itu, polimorfisme juga dapat terjadi akibat perbedaan dalam rangkaian DNA yang berulang, seperti minisatelit dan mikrosatelit. SNP sendiri bukan penyebab langsung suatu penyakit, tetapi dapat berperan sebagai faktor predisposisi yang memengaruhi risiko seseorang terhadap penyakit tertentu (Mahama dan Surydanari, 2023).

2 Gen *ADIPOQ*

Gen *ADIPOQ*, yang terletak pada kromosom 3q27 dan memiliki panjang sekitar 3.000 pasangan basa. Gen *ADIPOQ* berperan dalam metabolisme lipid dan glukosa serta mengkodekan adiponektin, yaitu hormon protein yang diproduksi oleh jaringan adiposa dan berfungsi dalam regulasi metabolisme lemak, sensitivitas insulin, serta peradangan dalam tubuh. Gen ini hanya diekspresikan dalam jaringan adiposa dan berperan dalam mengkode protein yang berhubungan dengan faktor komplemen C1q serta kolagen tipe X dan VIII. Protein yang dihasilkan oleh gen ini beredar dalam plasma dan berperan dalam fungsi metabolisme serta hormonal. Kekurangan adiponektin sering dikaitkan dengan adanya mutasi pada gen ini. Selain itu, ditemukan berbagai bentuk penyambungan alternatif dari protein yang

sama. Adipokin ini sangat penting karena memiliki sifat antiobesitas, antiaterogenik, dan antiinflamasi, yang berperan langsung dalam mengatur metabolisme lemak dan sensitivitas insulin. Adiponektin juga meningkatkan fosforilasi dan aktivasi AMPK di otot rangka serta hati, yang berkontribusi dalam meningkatkan pembakaran asam lemak dan penyerapan glukosa (Punjungari, 2023).

Selain itu, adiponektin berperan dalam menghambat TNF-alfa dengan mengatur ekspresinya di berbagai jaringan, seperti hati dan makrofag, serta mencegah efek inflamasi yang ditimbulkannya. Adiponektin juga menghambat aktivasi NF-kappa-B dalam sel endotel melalui mekanisme yang bergantung pada cAMP. Dengan berinteraksi dan mengisolasi faktor pertumbuhan yang memiliki afinitas pengikatan berbeda, adiponektin berkontribusi terhadap proliferasi sel, angiogenesis, serta remodeling jaringan. Variasi pada gen *ADIPOQ* dapat memengaruhi pengaturan metabolisme lemak dan berat badan, sehingga penting untuk mengetahui apakah individu dengan obesitas memiliki polimorfisme pada gen ini (Punjungari, 2023).

3 Gen VDR

Vitamin D Receptor (VDR) adalah gen yang mengkode reseptor vitamin D, yang termasuk dalam kelompok inti reseptor dan bekerja sebagai protein pengatur transkripsi yang diaktifkan oleh ligan. Reseptor ini secara selektif mengikat hormon 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) dan mengontrol ekspresi gen tertentu di sel target. VDR berperan dalam berbagai proses biologis, termasuk metabolisme kalsium, fungsi imun, dan sekresi insulin. Selain itu, polimorfisme pada gen VDR juga dikaitkan dengan berbagai kondisi kesehatan, termasuk obesitas, karena

berpengaruh terhadap sensitivitas tubuh terhadap vitamin D, yang berperan dalam regulasi metabolisme lemak dan inflamasi (Ainun et al., 2021).

4 Gen MC4R

Sekitar 332 asam amino dikodekan oleh gen Melanocortin 4 Receptor (MC4R) yang terdiri dari 800 pasangan basa. Kromosom 18q21.3 mengandung gen ini (Arieska & Meutia, 2023). Banyak bagian dari sistem saraf, termasuk batang otak, sumsum tulang belakang, saraf simpatis preganglionik, dan nukleus paraventricular di hipotalamus, mengandung MC4R. Tugas utamanya adalah mengendalikan bagaimana tubuh menggunakan energi dan berapa banyak makanan yang dikonsumsi (Heyder et al., 2019). MC4R merupakan bagian dari keluarga G-protein-coupled receptors (GPCRs), yaitu protein transmembran yang berperan dalam regulasi obesitas dan terutama diekspresikan di area hipotalamus (Rohmawan, 2022).

G. Metode Pemeriksaan *Polimorfisme*

1 *Polymerase Chain Reaction (PCR)*

Polymerase Chain Reaction telah menjadi metode utama dalam analisis genetik dan polimorfisme DNA. Teknik ini digunakan untuk memperbanyak fragmen DNA secara spesifik melalui siklus denaturasi, penempelan primer, dan ekstensi. Dengan sensitivitas tinggi, PCR memungkinkan deteksi mutasi genetik yang berkontribusi terhadap berbagai penyakit, termasuk obesitas. Efektivitasnya bergantung pada keberhasilan perancangan primer yang spesifik terhadap sekuens target. PCR juga dapat diterapkan dalam skrining genetik untuk mengidentifikasi individu dengan risiko penyakit yang lebih tinggi. *Taq polymerase* merupakan salah satu enzim DNA polimerase tahan panas yang digunakan dalam metode ini. Menurut Zhang (2024),

penggunaan PCR dalam studi genetika dapat membantu memahami patogenesis penyakit yang melibatkan variasi genetika.

Polymerase Chain Reaction sering dikombinasikan dengan teknik lain untuk meningkatkan spesifisitas dan akurasi analisis genetika. Modifikasi seperti PCR kuantitatif (qPCR) dan PCR berbasis alel-spesifik telah digunakan untuk mengukur ekspresi gen dan mendeteksi mutasi spesifik. Dengan kemajuan teknologi, PCR telah berkembang menjadi alat diagnostik yang lebih cepat dan akurat. Penggunaan PCR juga diperluas dalam forensik dan penelitian lingkungan. Dalam studi klinis, PCR berperan dalam mengidentifikasi mutasi yang berhubungan dengan resistensi obat. Keterbatasan utama dari teknik ini adalah kemungkinan terjadinya kontaminasi silang, yang dapat menyebabkan hasil positif palsu. Modzelewski (2022) menyatakan bahwa PCR tetap menjadi standar emas dalam deteksi genetika berkat kecepatan dan efisiensinya.

2 *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP)*

Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism yang digunakan untuk mengidentifikasi polimorfisme berdasarkan variasi pola pemotongan enzim restriksi, memunculkan polimorfisme. Teknik ini mengamplifikasi segmen DNA target sebelum dipotong oleh enzim restriksi yang spesifik terhadap sekuens tertentu. Fragmen hasil pemotongan kemudian dianalisis menggunakan elektroforesis gel agarosa untuk mengidentifikasi variasi genetika. PCR-RFLP sering diterapkan dalam studi asosiasi genetika untuk memahami hubungan antara polimorfisme genetika dan penyakit kompleks. Keunggulan utama metode ini adalah kemampuannya dalam mendeteksi polimorfisme nukleotida

tunggal (SNP) dengan presisi tinggi. Yameny (2024) mengemukakan bahwa PCR-RFLP memberikan alternatif yang lebih ekonomis dibandingkan metode sekuensing dalam analisis genetik.

Meskipun memiliki keunggulan dalam deteksi variasi genetik, PCR-RFLP memiliki beberapa keterbatasan. Teknik ini membutuhkan enzim restriksi yang spesifik dan kondisi reaksi yang optimal agar hasilnya akurat. Selain itu, pemilihan enzim yang tepat dan perancangan primer yang tepat sangat penting untuk keberhasilan metode ini. Elektroforesis gel juga dapat menyebabkan kesalahan interpretasi jika visualisasi fragmen tidak jelas. Proses analisis yang memakan waktu lebih lama dibandingkan metode modern seperti sekuensing DNA membatasi penerapannya dalam studi berskala besar. Butayeva (2023) menyatakan bahwa meskipun PCR-RFLP masih digunakan dalam penelitian, metode yang lebih canggih mulai menggantikannya dalam analisis polimorfisme.

3 Sequencing DNA

Sequencing DNA merupakan teknik yang digunakan untuk menentukan urutan nukleotida dalam suatu fragmen DNA. Metode ini memungkinkan analisis genetik secara lebih mendetail dibandingkan dengan PCR atau PCR-RFLP. *Sequencing* DNA dapat mengidentifikasi mutasi spesifik yang mungkin tidak terdeteksi dengan metode lain. Teknologi ini digunakan secara luas dalam penelitian genetik, diagnostik medis, dan studi evolusi molekuler. Metode klasik seperti Sanger *sequencing* masih digunakan dalam beberapa aplikasi, terutama untuk sekuensing fragmen DNA yang pendek. *sequencing* DNA sangat penting dalam memahami mekanisme molekuler yang mendasari berbagai penyakit genetik (Ghannadias dan Lomer., 2022).

Teknik sequencing DNA terus berkembang dengan hadirnya metode yang lebih cepat dan efisien. Penggunaan *sequencing* dalam diagnostik klinis memungkinkan deteksi dini mutasi yang berhubungan dengan penyakit. Selain itu, pengembangan metode *high-throughput* sequencing telah mempercepat analisis genom secara keseluruhan. *Sequencing* juga digunakan dalam studi farmakogenomik untuk menyesuaikan terapi berdasarkan profil genetik individu. Tantangan utama dari teknik ini adalah biaya yang relatif tinggi dan kebutuhan akan perangkat lunak bioinformatika yang kompleks. seiring dengan meningkatnya efisiensi dan penurunan biaya, *sequencing* DNA menjadi alat yang semakin penting dalam penelitian biomedis (Ohiagu., 2021).

4 *Next Generation Sequencing* (NGS)

Next Generation Sequencing merupakan teknologi sequencing terbaru yang mampu menganalisis seluruh genom dalam waktu yang lebih singkat dibandingkan metode konvensional. Teknologi ini menggunakan pendekatan paralel untuk mengurutkan jutaan fragmen DNA secara bersamaan. Dibandingkan dengan mesin sekuensing yang menggunakan teknik Sanger, mesin NGS menghasilkan pembacaan sekuens DNA yang jauh lebih pendek. NGS menghasilkan sekuens DNA sepanjang 50–500 bp. Setiap fragmen DNA harus diurutkan berkali-kali lipat ukuran genom karena sekuens pendek yang dihasilkan oleh NGS (cakupan sekuens genom). NGS telah merevolusi penelitian genetik dengan memungkinkan identifikasi variasi genetik secara lebih cepat dan akurat. Aplikasi utama NGS meliputi studi kanker, penyakit genetik, dan mikrobioma. Dengan peningkatan efisiensi dan penurunan biaya, NGS mulai digunakan dalam diagnostik klinis untuk mendukung pengobatan yang lebih personal. NGS menjadi standar baru dalam studi

genomik karena kemampuannya dalam menganalisis sampel dengan resolusi tinggi (Freckmann, dkk., 2021)

5 Hibridisasi Fluoresensi In Situ

Hibridisasi Fluoresensi In Situ (FISH) merupakan metode untuk mengidentifikasi dan memetakan posisi tepat sekuens RNA atau DNA dalam sel. Metode ini menggunakan probe DNA berlabel fluoresen yang berikatan dengan target spesifik pada kromosom. Dengan bantuan mikroskop fluoresensi, lokasi dan jumlah salinan gen dapat dianalisis secara langsung. Teknik FISH banyak digunakan dalam diagnostik genetik, terutama dalam mendeteksi kelainan kromosom dan translokasi genetik. Keunggulan utama metode ini adalah kemampuannya dalam menganalisis sel secara individu tanpa perlu ekstraksi DNA (Suardi, dkk., 2021).

Selain digunakan dalam diagnostik klinis, FISH juga diterapkan dalam penelitian biologi perkembangan dan studi evolusi. Metode ini dapat mendeteksi aberasi kromosom yang tidak terlihat dengan teknik konvensional seperti kariotipe. Salah satu aplikasi penting FISH adalah dalam diagnosis prenatal untuk mengidentifikasi kelainan genetik pada janin. Meskipun memiliki keunggulan dalam spesifisitas, teknik ini memiliki keterbatasan dalam resolusi dibandingkan metode sequencing. Tantangan lainnya adalah biaya yang relatif tinggi dan keterbatasan dalam mendeteksi variasi genetik yang sangat kecil. Al-Jabi (2024) menekankan bahwa FISH tetap menjadi teknik penting dalam studi genetika klinis dan penelitian biomedis.

6 DNA Microarray

Teknologi DNA microarray mengumpulkan data genetik menggunakan susunan probe DNA atau oligonukleotida dengan kepadatan tinggi. Segmen kecil rantai DNA yang membentuk oligonukleotida biasanya memiliki kurang dari 50 basa. Kumpulan probe ini ditempatkan di atas sebuah chip, yaitu semacam platform berbahan semikonduktor yang digunakan untuk analisis. Kuantitas sekuens DNA yang sangat sedikit, sekitar pikomol (10–12 mol), disertakan dalam setiap probe oligonukleotida pada chip (Ihsani, Arifin dan Fatoni, 2020).