

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Tinjauan Umum Tentang Diabetes Militus

Diabetes militus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah, akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemia). Diabetes militus dikenal sebagai *silent killer* karena sering tidak disadari oleh penyandanginya dan saat diketahui sudah terjadi komplikasi (Data, P., 2014). Penyebab kenaikan kadar gula darah tersebut menjadi landasan pengelompokan jenis diabetes militus (Data, P., 2020).

a. Diabetes Militus Tipe 1

Diabetes yang disebabkan kenaikan kadar gula darah karena kerusakan sel beta pankreas sehingga produksi insulin tidak ada sama sekali. Penderita diabetes tipe ini membutuhkan asupan insulin dari luar tubuhnya (Data, P., 2020).

b. Diabetes Militus Tipe 2

Diabetes yang disebabkan kenaikan gula darah karena penurunan sekresi insulin yang rendah oleh kelenjar pankreas (Data, P., 2020).

Menurut ADA dalam buku kedokteran klinis Edisi 6 tahun 2005 menganjurkan penegakan diagnosis diabetes melitus berdasarkan hal berikut, Nilai HbA1c > 6,4%, kadar glukosa darah sewaktu > 200 mg/dL, kadar glukosa darah puasa > 126 mg/dL dan kadar glukosa darah *Post Prondial* > 200 mg/dL.

Pengontrolan kadar glukosa darah secara ketat sangat penting untuk mencegah komplikasi mikrovaskuler dan neuropati pasien diabetes. Pemeriksaan yang lebih bisa dipercaya untuk memonitor pengontrolan kadar glukosa darah secara objektif adalah pemeriksaan HbA1c. HbA1c adalah protein yang terbentuk dari perpaduan antara glukosa dan hemoglobin dalam sel darah merah.

2. Tinjauan Umum Tentang Glukosa

a. Pengertian Glukosa

Glukosa merupakan sumber energi utama untuk organisme hidup yang kegunaannya dikontrol oleh insulin. Selain sumber energi, glukosa juga diperlukan bagi sel-sel tubuh

untuk memenuhi kebutuhan fisiologis lainnya supaya bisa bekerja secara normal. Selain sumber energi, bagi sel darah merah glukosa juga diperlukan untuk sintesis senyawa biphosphogliserat. Biphosphogliserat berperan penting untuk proses disosiasi atau pelepasan oksigen dari hemoglobin dalam proses transportasi oksigen di jaringan (Firani, 2017). Glukosa adalah bahan bakar utama bagi kebanyakan jaringan (Murray, 2009).

b. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar glukosa darah

1) Pola makan

pengaturan pola makan menyesuaikan dengan kebutuhan kalori yang dibutuhkan oleh penyandang diabetes militus. Pengaturan meliputi kandungan, kuantitas dan waktu asupan (3J) jenis, jumlah dan jadwal (Data, P., 2014).

2) Aktifitas Fisik

Aktivitas fisik menyesuaikan dengan kemampuan tubuh, dikombinasikan dengan asupan makanan, sehingga berat badan ideal dan gula darah terkontrol dengan baik (Data, P., 2020).

3) Alkohol

Hasil penelitian Intan Ambarwati tahun 2018 penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara konsumsi alkoholisme berat dengan hipoglikemi dengan P value = 0,000 ($\alpha < 0,05$).

4) Merokok

Hasil penelitian Nisrina Sari pada tahun 2017 ini menunjukkan bahwa kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah postprandial, dan HbA1c lebih tinggi pada kelompok perokok sebesar 64 mg/dl; 58,00 mg/dl; 0,39% dibandingkan dengan kelompok yang tidak merokok.

5) Penundaan Pemeriksaan

Penundaan pemeriksaan dapat mempengaruhi kadar glukosa darah karena sebagian glukosa akan digunakan untuk metabolisme sel-sel darah (Sacher, 2004).

6) Glikolisis

Glikolisis juga terjadi di luar tubuh (*invitro*) oleh karenanya sampel serum dan plasma harus segera dipisahkan dari sel-sel darah lainnya karena eritrosit ataupun leukosit yang terdapat di dalam darah akan tetap merombak glukosa untuk metabolisme meski sampel darah sudah diambil atau berada di luar tubuh. Kadar glukosa darah tetap stabil

selama 24 jam pada suhu lemari pendingin (Sacher, 2004).

Glikolisis adalah jalur metabolisme glukosa menjadi piruvat dan laktat yang terjadi di sitosol semua sel. Glikolisis dapat terjadi dalam dua keadaan yaitu tanpa oksigen (anaerob) yang produk akhirnya berupa laktat sedangkan yang menggunakan oksigen (aerob) berupa asam piruvat. Glukosa disimpan dalam hati dan otot dalam bentuk glikogen. Hati dapat mengubah glukosa yang tidak terpakai menjadi asam lemak yang disimpan dalam bentuk trigliserida atau asam amino yang akan digunakan untuk pembentukan protein. Hati memiliki peran penting dalam menentukan glukosa apakah digunakan langsung untuk menghasilkan energi, disimpan atau digunakan tujuan struktural (Sacher, 2009).

Glikolisis merupakan rute utama metabolisme glukosa dan karbohidrat lain yang berasal dari makanan. Kemampuan glikolisis untuk menghasilkan ATP tanpa oksigen merupakan hal yang sangat penting karena hal ini memungkinkan otot rangka bekerja keras ketika pasokan oksigen terbatas, dan memungkinkan jaringan bertahan hidup ketika mengalami anoksia (Murray, 2009).

Glikolisis dapat berfungsi dalam keadaan anaerob dengan membentuk kembali NAD^+ teroksidasi dengan mereduksi piruvat menjadi laktat. Laktat adalah produk akhir glikolisis pada keadaan anaerob (misalnya otot yang sedang bekerja) atau jika perangkat metabolik untuk oksidasi piruvat lebih lanjut tidak tersedia (misalnya di eritrosit). Eritrosit yang tidak memiliki mitokondria bergantung sepenuhnya pada glukosa sebagai bahan bakar metaboliknya, dan memetabolisme glukosa melalui glikolisis anaerob. Di eritrosit tempat pertama dalam glikolisis untuk menghasilkan ATP dapat dipintas sehingga terbentuk 2,3-bisfosfoglisarat yang penting untuk menurunkan afinitas hemoglobin terhadap O_2 (Murray, 2009).

Persamaan keseluruhan untuk glikolisis dari glukosa menjadi laktat adalah sebagai berikut :



(Sumber : Murray, 2009)

Gambar 2.1 Reaksi glikolisis

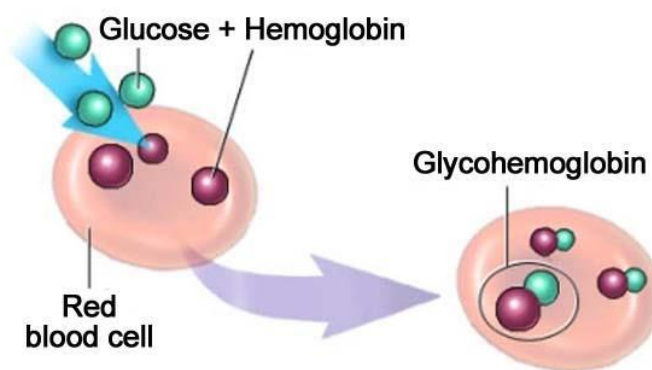
3. Tinjauan Umum Tentang *Glycated Hemoglobin* (HbA1c)

HbA1c adalah protein terglikasi di mana glukosa melekat pada N-terminus dari rantai hemoglobin (Yonehara et al., 2015). Tes HbA1c digunakan untuk mendiagnosa Diabetes Mellitus. Pada tes laboratorium HbA1c kadar glukosa tidak dipengaruhi oleh fluktuasi glukosa harian. Maka dari itu tes HbA1c digunakan sebagai tes pengendalian Diabetes

Mellitus (Prihandono, D. S., & Waluyo, F., 2019).

Nilai HbA1c mewakili status glikemik seseorang selama 2 hingga tiga bulan terakhir. Menurut ADA (*American Diabetes Association*) dalam Nitin 2010 nilai HbA1c harus dijaga di bawah 7% pada semua penderita diabetes. Nilai HbA1c kurang dari 7% mengurangi komplikasi mikrovaskuler pada penderita diabetes (Nitin, 2010).

Dengan mengukur kadar HbA1c dapat diketahui kualitas kontrol penyakit DM dalam jangka panjang, sehingga diketahui ketaatan penderita dalam menjalani perencanaan makan dan pengobatan (Prabawa dkk, 2016). Pemeriksaan ini juga merupakan indikator yang sangat berguna untuk memonitor sejauh mana kadar glukosa darah terkontrol, efek diet, olah raga, dan terapi obat pada pasien diabetes mellitus. Selain itu, pengukuran nilai HbA1c dapat menggambarkan pendekatan yang sesuai pada penanganan diabetes mellitus (Prihandono, D.S., & Waluyo, F., 2019).



(Sumber : Prabawa dkk, 2016)

Gambar 2.2 Pembentukan HbA1c

HbA1c diketahui berkorelasi dengan kadar glukosa darah selama masa hidup sel darah merah, yaitu kurang lebih 120 hari. Meskipun kelangsungan hidup sel darah merah dapat menunjukkan perbedaan halus antara pasien diabetes dan pasien nondiabetes yang dapat dipertimbangkan, pemahaman mendasar adalah bahwa kadar glukosa darah menentukan kadar HbA1c, dan ini mendukung nilai HbA1c sebagai standar emas saat ini untuk pemantauan klinis diabetes (Sikaris, 2009). Manfaat pemeriksaan HbA1c :

- 1) Monitoring kontrol glikemik jangka panjang
- 2) Penyesuaian terapi
- 3) Menilai kualitas perawatan diabetes

4) Meprediksi resiko komplikasi

(Sumber : Harefa, 2011)

Tabel 2.1 Interpretasi Nilai HbA1c

Normal / kontrol glukosa	Glikat hemoglobin (%)
Nilai Normal	3,5 – 5,5
Kontrol Glukosa Baik	3,5 – 6,0
Kontrol Glukosa Sedang	7,0 – 8,0
Kontrol Glukosa Buruk	Lebih dari 8,0

(Sumber : Price, A. S., & Wilson, M. L., 2006)

a. Pemeriksaan HbA1c

Pengambilan spesimen harus dilaksanakan dengan cara yang benar, agar spesimen tersebut mewakili keadaan yang sebenarnya (Permenkes, 2016). Spesimen yang digunakan untuk pengukuran HbA1c adalah darah kapiler atau vena dengan antikoagulan (EDTA, sitrat, atau heparin). Pada sampel darah EDTA, sebaiknya pemeriksaan dilakukan selambatnya 2 jam pada suhu kamar (Jeppsson *et al.*, 2014). Namun pada sampel darah dengan antikoagulan tersebut dapat disimpan selama 7 hari pada suhu 2-8⁰C sebelum dilakukan pemeriksaan HbA1c (Ekanem, *et al.*, 2012).

b. Metode Pemeriksaan HbA1c

Pemeriksaan HbA1c dapat dilakukan dengan menggunakan 2 metode yaitu, metode pemisahan dan metode kimia (Weykamp, C., 2013).

1) Metode Pemisahan

Fakta bahwa HbA1c dan Hb non-terglikasi memiliki sifat kimia yang berbeda memungkinkan untuk fraksinasi dan kuantifikasi HbA1c. Prinsip ini diterapkan dalam *Ion Exchange Chromatography* (IEC), *Capillary Electrophoresis* (CE) dan *Affinity Chromatography* (AC). Metode ini menggunakan perbedaan muatan antara HbA1c dan fraksi Hb lainnya. Pemisahan dicapai dengan medan listrik tegangan tinggi dan arus dinamis (Weykamp, C., 2013).

2) Metode Kimia

Dalam uji kimia, kadar HbA1c diukur berdasarkan reaksi kimia spesifik dengan valin terminal-N terglikasi dari rantai. Total konsentrasi Hb diukur secara paralel fotometrik. Dua uji independen, uji HbA1c dan uji Hb total, oleh karena itu memerlukan untuk

menghitung konsentrasi HbA1c. Konsep ini diterapkan dalam uji imunohistokimia dan enzimatik (Weykamp, C., 2013).

a) *Immunoassay* (IA)

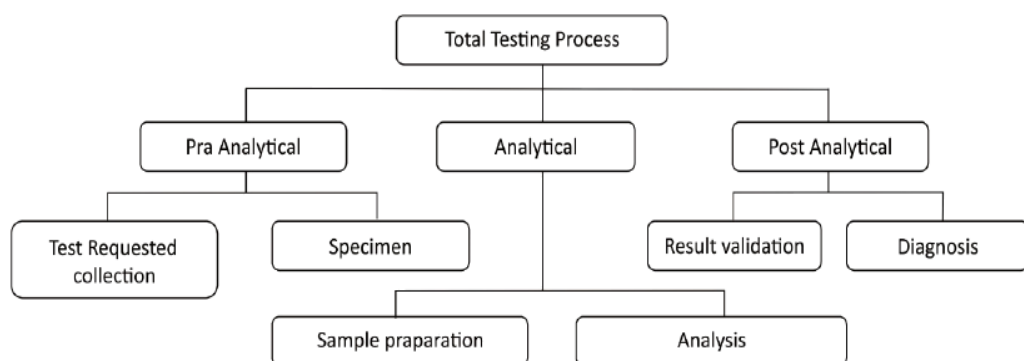
Antibodi anti-HbA1c berlebih ditambahkan ke sampel yang dicerna. Setelah mengikat HbA1c, kelebihan antibodi menggumpal. Kekeruhan dari *immunoassay* diperoleh diukur secara fotometrik dengan turbidimeter atau turbidimeter. Secara paralel, konsentrasi total Hb diukur secara biologis selama periode pra-inkubasi (Weykamp, C., 2013).

b) Uji Enzim

Sebuah protease memotong rantai untuk melepaskan peptida. Dipeptida bereaksi dengan peptida fruktosil oksidase, dan hidrogen peroksida yang dihasilkan digunakan untuk mengukur HbA1c. Secara paralel, konsentrasi total Hb diukur secara fotometri (Weykamp, C., 2013).

4. Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Hasil pemeriksaan laboratorium yang bermutu merupakan tanggung jawab seorang ATLM, sehingga dalam melaksanakan kegiatan laboratorium selalu memperhatikan setiap tahapannya agar dapat mengendalikan mutu laboratorium. Hasil pemeriksaan laboratorium menjadi kunci dalam menegakkan diagnosa penyakit seorang pasien, sehingga harus bermutu, dapat dijamin ketelitian dan ketepatannya. (Siregar, dkk., 2018). Tahap-tahap pemeriksaan spesimen di laboratorium mulai dari tahap pra analitik lalu tahap analitik dan yang terakhir tahap pasca analitik, yang dapat dilihat pada gambar di bawah ini :



(Sumber : Siregar,dkk., 2018)

Gambar 2.5 Tahap-tahap pemeriksaan spesimen di Laboratorium

Secara umum kesalahan-kesalahan yang mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium dikelompokkan menjadi kesalahan pra analitik, analitik dan pasca analitik. Kesalahan yang terjadi pada tahap pra analitik adalah yang terbesar, yaitu dapat mencapai 68%, sedangkan kesalahan pada tahap analitik sekitar 13%, dan pada tahap pasca analitik kesalahannya sekitar 19% (Siregar, dkk., 2018). Secara umum kesalahan-kesalahan yang mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium dikelompokkan menjadi:

- 1) Pra analitik meliputi ketatausahaan (*clerical*), persiapan penderita (*patient Praparation*), pengumpulan spesimen (*specimen Collection*) dan Penanganan sampel (*sampling handling*)
- 2) Analitik meliputi reagen (*reagents*), peralatan (*instruments*), kontrol & bakuan (*control & standard*), metode analitik (*analytical method*) dan ahli teknologi (*technologist*)
- 3) Pasca analitik meliputi perhitungan (*calculation*), cara menilai (*method evaluation*), ketatausahaan (*clerical*) dan Penanganan informasi (*information handling*) (Siregar, dkk., 2018).

Kesalahan yang terjadi di laboratorium selama proses pemeriksaan, dikelompokkan menjadi 2 jenis kesalahan analitik, yaitu kesalahan teknik dan kesalahan non teknik. Kesalahan teknis sering terjadi pada tahap analitik, yaitu berhubungan dengan reagensia, peralatan, bahan kontrol, metode pemeriksaan yang digunakan dan pada tenaga ATLM. Kesalahan ini sering terjadi pada saat proses pemeriksaan berlangsung, yaitu dapat berupa kesalahan acak dan kesalahan sistematis. Kesalahan non teknis sering terjadi pada tahap pra analitik dan pasca analitik. Pada tahap pra analitik kesalahan yang terjadi berhubungan dengan ketatausahaan, persiapan pasien, pengumpulan spesimen, dan penanganan specimen (Siregar, dkk., 2018).

Pengalaman di laboratorium menunjukkan bahwa sering dijumpai keadaan yang mengakibatkan pemeriksaan tidak dapat dilakukan terhadap spesimen yang telah diambil oleh karena beberapa keadaan. Kendala-kendala yang mungkin ditemui misalnya adanya pemadaman listrik, kerusakan alat, atau adanya kesibukan petugas laboratorium karena kesibukan terlalu banyak pasien yang ditangani dan diperiksa. Hal-hal yang mengakibatkan tes yang akan diperiksa segera setelah pengambilan darah dan terjadi penundaan tes dalam beberapa jam karena terjadinya kendala bagi petugas laboratorium (Ishak M., 2018).

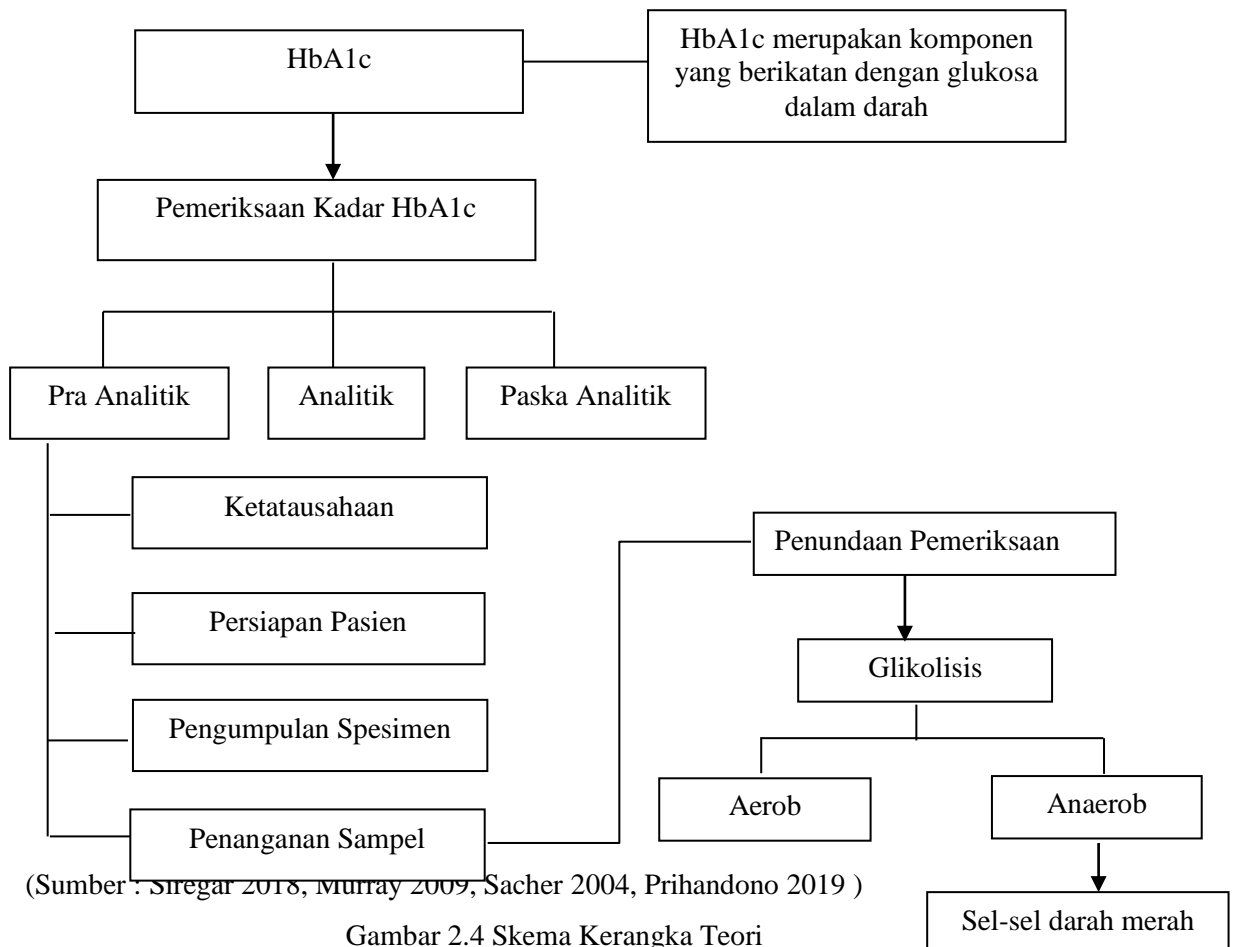
Selain itu, umumnya sampel darah pasien rawat inap yang sudah diambil tidak langsung diperiksa, namun dikumpulkan terlebih dahulu dengan sampel pasien lain kemudian baru dibawa ke laboratorium untuk dilakukan pemeriksaan secara bersama-

sama, sehingga pada sampel pertama mengalami penundaan waktu pemeriksaan. Hal tersebut dilakukan untuk mengefisienkan waktu, tenaga dan reagen pemeriksaan (Apriani dan Umami, 2018).

Upaya untuk mendapatkan hasil laboratorium yang andal dalam tahap analitik, harus diiringi dengan tahap pra analitik dan pasca analitik yang benar. Prosedur yang tepat pada tahap pra analitik dan pasca analitik sama pentingnya, tahap dimana persiapan, pengambilan dan pengolahan spesimen (pra analitik), analitik dan tahap setelah spesimen dianalisis di laboratorium (pasca analitik) memberikan kontribusi yang besar untuk keandalan hasil laboratorium (Siregar, dkk., 2018).

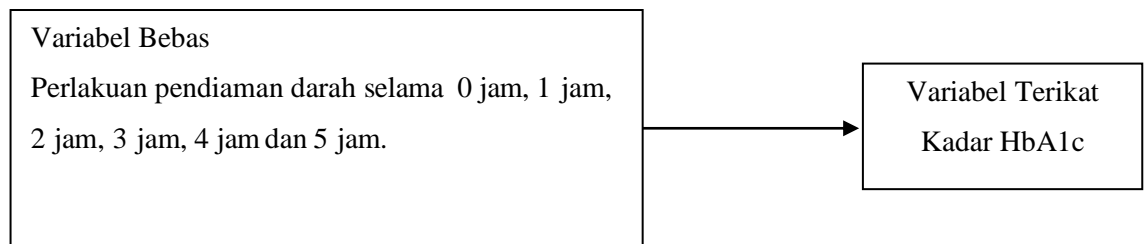
Pengendalian setiap tahap ini untuk mengurangi atau meminimalisir kesalahan yang terjadi di laboratorium. Ini penting dalam semua tahap proses pemeriksaan laboratorium, mulai dari penerimaan sampel, pemeriksaan hingga pelaporan hasil uji (Siregar, dkk., 2018).

B. Karangka Teori



Gambar 2.4 Skema Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

D. Hipotesis Penelitian

H₀ : Tidak ada pengaruh lamanya pendiaman darah terhadap kadar HbA1c.

H_a : Ada pengaruh lamanya pendiaman darah terhadap kadar HbA1c.