

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diabetes Melitus (DM)

a. Definisi Diabetes Melitus (DM)

Diabetes Melitus (DM) atau yang biasa disebut dengan kencing manis merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Soelistijo, 2021).

Klasifikasi Etiologi dari Diabetes Melitus terdiri dari DM Tipe 1 atau *Insulin-Dependent Diabetes Melitus* (IDDM), DM Tipe 2 atau *Non-Insulin-Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM), Diabetes Melitus Gestasional atau Gestational Diabetes Melitus (GDM), dan Diabetes tipe lain yang spesifik berkaitan dengan penyebab lain atau *Impaired Glucose Tolerance* (IGT).

1) Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi pasien diabetes. Gangguan produksi insulin pada DM Tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel β pulau Langerhans yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Namun ada pula yang disebabkan oleh bermacam-macam virus, diantaranya virus Cocksakie, Rubella, CM Virus, Herpes, dan lain sebagainya.

Destruksi autoimun dari sel-sel β pulau Langerhans kelenjar pankreas langsung mengakibatkan defisiensi sekresi insulin. Defisiensi insulin inilah yang menyebabkan gangguan metabolisme yang menyertai DM Tipe 1. Selain defisiensi insulin, fungsi sel-sel α kelenjar pankreas pada pasien DM Tipe 1 juga menjadi tidak normal (Febrinasari, dkk., 2020).

2) Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak pasiennya dibandingkan dengan DM Tipe 1. Pasien DM Tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi pasien diabetes, umumnya berusia di atas 45 tahun, tetapi akhir-akhir ini pasien DM Tipe 2 di kalangan remaja dan anak-anak populasinya meningkat.

Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya DM tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang gerak badan. Patofisiologis DM Tipe 2 disebabkan oleh sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “Resistensi Insulin” (Febrinasari, dkk., 2020).

Organ yang terlibat pada DM tipe 2 yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolysis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin) (Soelistijo, 2021).

3) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus Gestasional (GDM = Gestational Diabetes Melitus) adalah keadaan intoleransi karbohidrat yang terjadi baik dalam berbagai tingkatan kehamilan maupun pertama kali diketahui saat hamil. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua atau ketiga kehamilan, dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes (Soelistijo, 2021).

Risiko terjadinya DM gestasional telah ada sebelum kehamilan, yaitu berupa disfungsi sel beta yang ditandai dengan penurunan fase awal sekresi insulin. Pada akhir usia kehamilan fase awal, insulin dijumpai lebih rendah pada ibu dengan DM gestasional dibandingkan kehamilan normal. Gangguan kinerja sel beta menjadi nyata saat resistensi insulin meningkat secara fisiologis pada akhir kehamilan, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Langi, 2021).

Diabetes dalam masa kehamilan, walaupun umumnya kelak dapat pulih sendiri beberapa saat setelah melahirkan, namun dapat berakibat buruk terhadap bayi yang dikandung. Akibat buruk yang dapat terjadi antara lain malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi ketika lahir dan meningkatnya risiko mortalitas perinatal (Febrinasari, dkk., 2020).

4) Diabetes Melitus Tipe Lain (spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain)

Diabetes Melitus Tipe Lain disebabkan oleh beberapa faktor seperti penggunaan obat atau zat kimia seperti glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ. Dapat juga disebabkan karena sindroma diabetes

monogenik (diabetes neonatal, *maturity-onset diabetes of the young* [MODY]) dan penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) (Soelistijo, 2021).

b. Diagnosis Diabetes Melitus (DM)

Untuk menegakkan diagnosis diabetes tipe 2 memerlukan pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c penderita. Dalam pemeriksaan kadar glukosa darah ini menggunakan metode enzimatis yang disarankan dalam pengecekannya, diambil dari darah vena. Pemantauan terapi pengobatan dapat dilakukan menggunakan alat glukometer dengan darah kapiler, serta diikuti adanya keluhan.

Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti :

- 1) Keluhan klasik DM : poluria, poldipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.
- 2) Keluhan lain : lemah badan, kesemutan, gatal-gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulva pada wanita (Soelistijo, 2021).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM

Kadar Glukosa	
Glukosa Plasma Puasa puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam	≥ 126 mg/dL
atau	
Glukosa Plasma setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram	≥ 200 mg/dL
atau	
Glukosa Plasma 2 Jam Sewaktu dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia	≥ 200 mg/dL
atau	
HbA1c Dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT)	$\geq 6,5$ %

Sumber : Soelistijo, 2021

Tabel 2.2 Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes

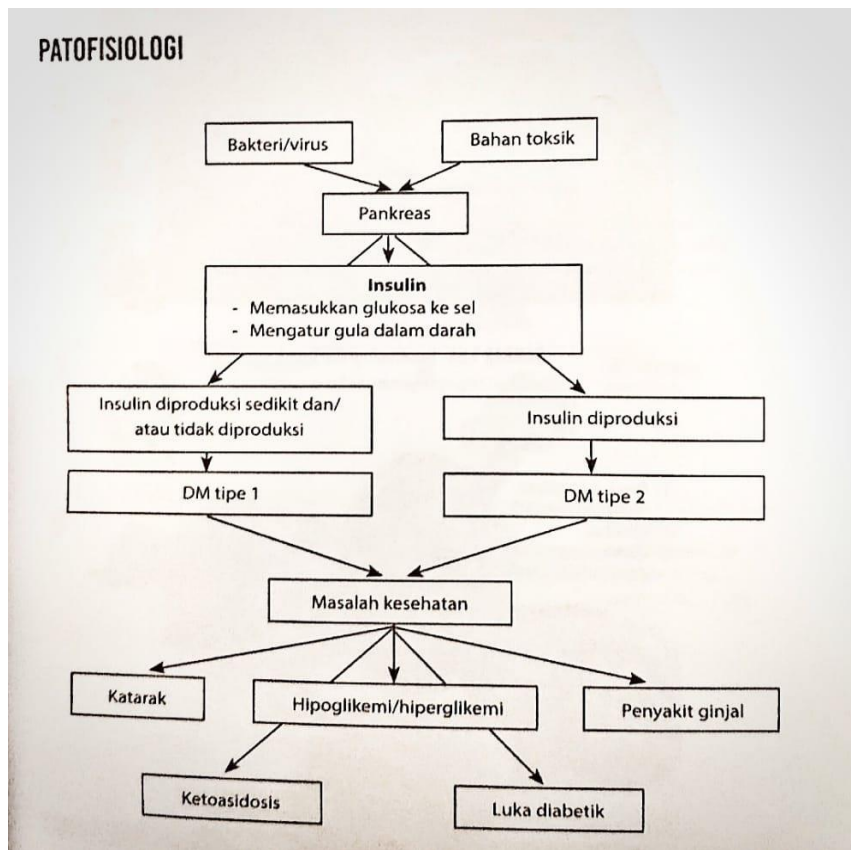
	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTG) (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	$< 5,7$	70 – 99	70 – 139

Sumber : Soelistijo, 2021

c. Patofisiologi Diabetes Melitus (DM)

Pengolahan bahan makanan dimulai dari mulut kemudian ke lambung dan selanjutnya ke usus. Dalam saluran pencernaan, makanan yang terdiri dari karbohidrat dipecah menjadi glukosa, protein dipecah menjadi asam amino dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga bahan makanan tersebut diedarkan keseluruh tubuh sebagai bahan bakar yang menghasilkan energi disebut metabolisme (Misnadiarly, 2006). Makanan mempunyai peranan penting dalam peningkatan kadar gula darah. Makanan dikonsumsi akan dicerna didalam saluran cerna (usus) kemudian akan diubah menjadi bentuk gula yang disebut glukosa. Gula diserap oleh dinding usus dan beredar didalam aliran darah kemudian gula tersebut didistribusikan ke sel tubuh (Masriadi, 2016).

Pankreas akan memproduksi insulin yang bertugas mengedarkan glukosa ke dalam sel tubuh. Insulin sendiri yaitu hormon kecil yang terletak disebelah belakang lambung dengan produksi insulin dipengaruhi oleh tingginya kadar gula darah. Semakin tinggi gula didalam darah, semakin tinggi pula insulin yang diproduksi. Kemudian insulin ikut aliran darah menuju ke sel untuk memasukan gula dan zat makanan lain kedalam sel. Selama insulin cukup jumlahnya dan normal kerjanya, maka sesudah makan, gula didalam darah akan lancar masuk ke sel, sehingga kadar gula turun kembali ke batas kadar sebelum makan (Masriadi, 2016). Proses patofisiologi secara lengkap terdapat pada Gambar 2.1.



Sumber: Maghfuri, 2016

Gambar 2.1. Patofisiologi Diabetes Melitus

Resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin) yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa.

Secara garis besar patogenitas hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu :

1) Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang.

2) Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ yang berperan dalam hiperglikemia yang berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya akan

meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (*hepatic glucose production*) dalam keadaan basal meningkat secara bermakna.

3) Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*). Peningkatan FFA akan merangsang proses gluconeogenesis dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin.

4) Otot

Pada pasien DM tipe 2 didapatkan kinerja insulin yang multiple di intramioseluler, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen dan penurunan oksidasi glukosa.

5) Hepar

Pada pasien DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (*hepatic glucose production*) meningkat.

6) Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obese baik yg DM maupun tidak DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

7) Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2 dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa bahwa hanya sebagian individu berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

8) Usus halus

Saluran pencernaan mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa glukosidase yang akan memecah polisakarida menjadi

monosakarida dan kemudian diserap oleh usus sehingga berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan.

9) Ginjal

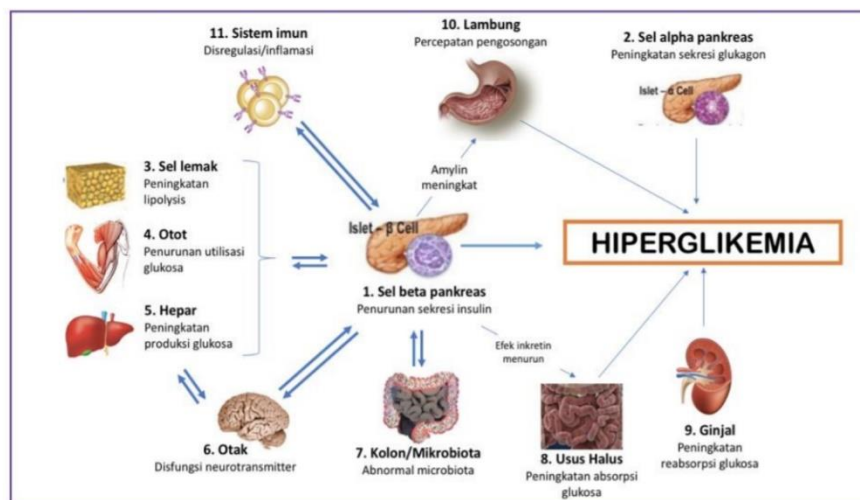
Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. 90% dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim *sodium glucose co-transporter-2* (SGLT-2) pada bagian *convulated* tubulus proksimal dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran *sodium glucose co-transporter-1* (SGLT-1) pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada pasien DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin.

10) Lambung

Penurunan produksi amylin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amylin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa *postprandial*.

11) Sistem Imun

Sitokin menginduksi respon fase akut (disebut sebagai inflamasi derajat rendah, merupakan bagian dari aktivasi sistem imun bawaan/innate) yang berhubungan erat dengan patogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin.



Sumber : Soelistijo, 2021

Gambar 2.2. Patogenesis Hiperglikemia (*The Egregious Eleven*)

d. Komplikasi DM

Beberapa konsekuensi yang timbul dari diabetes melitus antara lain

1) Komplikasi DM akut

- a) Hipoglikemia, yaitu kondisi turunnya kadar gula darah yang drastis akibat terlalu banyak insulin dalam tubuh, terlalu banyak mengonsumsi obat penurun gula darah, atau terlambat makan.
- b) Ketosidosis Diabetik (KAD), yaitu ketika tubuh tidak dapat menggunakan gula atau glukosa sebagai sumber bahan bakar, sehingga tubuh mengolah lemak dan menghasilkan zat keton sebagai sumber energi.
- c) Hyperosmolar Hyperglycemic State (HHS), terjadi akibat adanya lonjakan kadar gula darah yang sangat tinggi dalam waktu tertentu. Gejala HHS ditandai dengan haus yang berat, kejang, lemas, dan gangguan kesadaran hingga koma.

2) Komplikasi DM kronis

- a) Gangguan pada mata (retinopati diabetik), tingginya kadar gula darah dapat merusak pembuluh darah di retina yang berpotensi menyebabkan kebutaan. Kerusakan pembuluh darah di mata juga meningkatkan risiko gangguan penglihatan, seperti katarak dan glaukoma.
- b) Kerusakan ginjal (nefropati diabetik), kondisi ini bisa menyebabkan gagal ginjal, bahkan bisa berujung kematian jika tidak ditangani dengan baik. Saat

terjadi gagal ginjal, penderita harus melakukan cuci darah rutin ataupun transplantasi ginjal.

- c) Kerusakan saraf (neuropati diabetik), terjadi karena saraf mengalami kerusakan, baik secara langsung akibat tingginya gula darah, maupun karena penurunan aliran darah menuju saraf. Rusaknya saraf akan menyebabkan gangguan sensorik, yang gejalanya dapat berupa kesemutan, mati rasa, atau nyeri.
- d) Masalah luka pada kulit yang sulit sembuh, Hal tersebut disebabkan oleh kerusakan pembuluh darah dan saraf, serta aliran darah ke kaki yang sangat terbatas. Gula darah yang tinggi mempermudah bakteri dan jamur untuk berkembang biak. Terlebih lagi akibat diabetes juga terjadi penurunan kemampuan tubuh untuk menyembuhkan diri.

Pada penyakit kardiovaskuler, kadar gula darah yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah sehingga terjadi gangguan pada sirkulasi darah di seluruh tubuh termasuk pada jantung (Febrinasari, dkk., 2020).

2. HbA1c

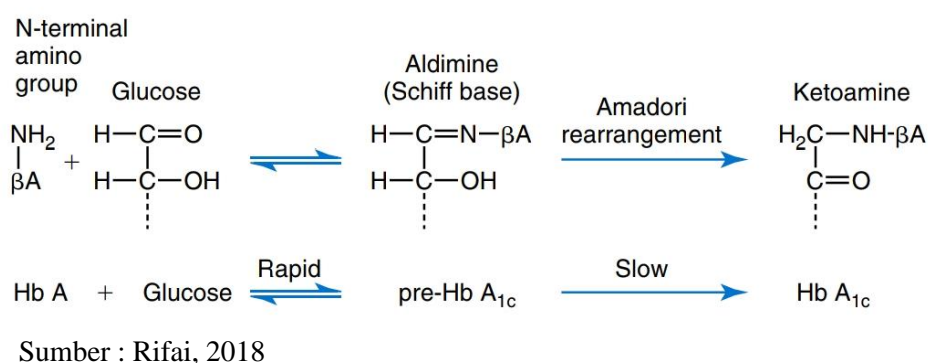
a. Pengertian HbA1c

HbA1c adalah *glycated hemoglobin* atau *glycosylated hemoglobin* yang sering disingkat A1C. *Glycated* adalah penambahan nonenzymatic dari residu gula untuk kelompok amino protein. Hemoglobin dewasa manusia (Hb) biasanya terdiri dari HbA (97% dari total), HbA2 (2,5%), dan HbF (0,5%). HbA terdiri dari empat rantai polipeptida, dua rantai α dan dua rantai β . Analisis kromatografi HbA mengidentifikasi beberapa hemoglobin minor, yaitu, HbA1a, HbA1b, dan HbA1c, yang secara kolektif disebut sebagai HbA1. HbA1c dibentuk oleh kondensasi glukosa dengan residu valin N-terminal dari setiap rantai β HbA untuk membentuk basis Schiff yang tidak stabil (Rifai, 2018).

Basis Schiff dapat memisahkan atau mungkin menjalani penataan ulang Amadori untuk membentuk ketoamine stabil, HbA1c. HbA1a1 dan HbA1a2, yang membentuk HbA1a, masing-masing memiliki fruktosa-1,6-difosfat dan glucose-6-fosfat, yang melekat pada terminal amino dari rantai β . HbA1b mengandung asam piruvat yang terkait dengan valin terminal amino dari rantai β , mungkin dengan ikatan ketamin. HbA1c adalah fraksi utama, yang merupakan sekitar 80% dari HbA1. Jumlah hemoglobin glikasi total, tidak dapat dipisahkan dari hemoglobin

nonglycated dengan metode berdasarkan muatan, tetapi diukur dengan kromatografi afinitas boronat (Rifai, 2018).

Gula darah akan diikat pada molekul hemoglobin dari sel darah merah, dan akan bertahan dalam darah sesuai dengan usia hemoglobin yaitu 2 – 3 bulan. Makin tinggi gula darah, makin banyak molekul hemoglobin yang berikatan dengan gula. Tes ini dipakai untuk memantau pengobatan diabetes serta menilai keberhasilan diet yang dilakukan. Gula darah seorang pengidap diabetes yang dikatakan terkendali baik jika nilai HbA1c di bawah 6,5% (Tandra, 2021).



Gambar 2.3. Pembentukan HbA_{1c}

b. Manfaat Pemeriksaan HbA_{1c}

Pemeriksaan HbA_{1c} penting dilaksanakan karena memiliki beberapa manfaat, diantaranya :

- 1) Mencerminkan kadar rata-rata glukosa 3 bulan terakhir
- 2) Sebagai monitoring pengobatan penderita DM
- 3) Memantau risiko kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tingginya kadar glukosa darah, sehingga tidak hanya digunakan untuk monitoring, melainkan untuk diagnosa DM
- 4) Digunakan untuk konfirmasi bila hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan

c. Pemeriksaan HbA_{1c} untuk penderita Diabetes Melitus (DM)

HbA_{1c} dapat diukur secara akurat pada sebagian besar pasien diabetes. Hemoglobin A_{1c} dalam Diagnosis Diabetes Pada tahun 2009, Komite Ahli Internasional menyarankan bahwa HbA_{1c} dapat digunakan untuk diagnosis diabetes. HbA_{1c} juga direkomendasikan sebagai alternatif glukosa untuk skrining diabetes. Rekomendasi terakhir ini telah diterima oleh ADA. Hemoglobin A_{1c}

dalam pemantauan diabetes HbA1c ditetapkan dengan kuat sebagai indeks konsentrasi glukosa darah jangka panjang dan ukuran risiko berkembangnya komplikasi mikrovaskuler pada pasien dengan diabetes. Risiko absolut retinopati dan nefropati berbanding lurus dengan konsentrasi rata-rata HbA1c (Rifai, 2018).

Pemeriksaan kadar HbA1c merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk menegakkan diagnosa diabetes, baik tipe 1 maupun tipe 2. Pemeriksaan ini juga berguna untuk mengetahui apakah kontrol penyakit diabetes baik atau tidak. Pemeriksaan HbA1c menggambarkan kadar glukosa darah rata-rata dua atau tiga bulan yang lalu, bukan kadar glukosa darah saat ini. Itulah sebabnya pemeriksaan ini sering digunakan untuk menilai keberhasilan kontrol diabetes. Pemeriksaan kadar HbA1c memiliki banyak keunggulan dibandingkan pemeriksaan glukosa darah yaitu antara lain :

- 1) Menilai kontrol glukosa karena nilai HbA1c bebas dari fluktuasi glukosa sehari-hari dan tidak terpengaruh oleh olahraga atau konsumsi makanan, sehingga pasien tidak persiapan puasa.
- 2) Memperkirakan keadaan glukosa darah dalam jangka waktu lebih lama (2-3 bulan), karena pembentukan HbA1c pada dasarnya *ireversibel*, dan konsentrasi dalam darah tergantung pada masa hidup sel darah merah (RBC : rata-rata 120 hari) dan konsentrasi glukosa darah. Karena tingkat pembentukan HbA1c berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa dalam darah, konsentrasi HbA1c mewakili nilai terintegrasi untuk glukosa selama 8 hingga 12 minggu sebelumnya.
- 3) Sebagian besar kesalahan yang mempengaruhi nilai HbA1c, seperti penyakit hemolitik dan anemia akut menghasilkan efek kecil dan HbA1c dapat diukur secara akurat pada sebagian besar pasien diabetes, karena menggunakan metode NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) rekomendasi dari ADA.
- 4) Pengambilan sampel lebih mudah dan pasien merasa lebih nyaman
- 5) Berdasarkan rekomendasi ADA dan WHO, HbA1c dapat digunakan untuk diagnosa diabetes dan sebagai alternatif glukosa untuk skrining diabetes.

- 6) Pemeriksaan HbA1c selain digunakan untuk diagnosa, juga digunakan untuk monitoring pengobatan DM dalam melihat hasil terapi dan rencana perubahan terapi.
- 7) Digunakan untuk pemeriksaan konfirmasi bila hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan.

HbA1c tidak dapat dipergunakan sebagai alat untuk evaluasi pada kondisi tertentu, seperti anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, dan keadaan lain yang mempengaruhi umur eritrosit, sehingga dapat dilakukan pemeriksaan *glycated albumin* (GA) dalam tindakan monitoring. Pemeriksaan GA digunakan untuk menilai indeks kontrol glikemik yang tidak dipengaruhi oleh gangguan metabolisme hemoglobin dan masa hidup eritrosit. Pemeriksaan HbA1c merupakan indeks kontrol glikemik jangka panjang (2-3 bulan), sedangkan proses metabolik albumin terjadi lebih cepat daripada hemoglobin dengan perkiraan 15-20 hari sehingga GA merupakan indeks kontrol glikemik jangka menengah. Beberapa gangguan seperti sindrom nefrotik, pengobatan steroid, obesitas berat dan gangguan fungsi tiroid dapat mempengaruhi kadar albumin yang berpotensi mempengaruhi nilai pengukuran GA (Soelistijo, 2021).

d. Metode Pemeriksaan HbA1c

Metode pemeriksaan HbA1c dapat dibagi berdasarkan metode memisahkan glikasi Hb dari hemoglobin *non glycated* menggunakan teknik berdasarkan perbedaan muatan (kromatografi pertukaran ion, HPLC, elektroforesis, dan pemfokusan isoelektrik) atau perbedaan struktural (kromatografi afinitas dan *immunoassay*). Analisis kimia (enzimatik, fotometri, dan spektrofotometri) juga telah digunakan. Baru-baru ini, metode telah menjadi tersedia secara komersial yang menggunakan *Capillary Electrophoresis* atau tes enzimatik yang secara khusus mengukur HbA1c. Hasilnya dinyatakan sebagai persentase dari total hemoglobin. Pemilihan metode oleh laboratorium dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk volume sampel, populasi pasien, dan biaya. ADA merekomendasikan bahwa laboratorium hanya menggunakan tes HbA1c yang disertifikasi oleh NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*).

- 1) Metode Kromatografi Pertukaran Ion (*Ion Exchange Chromatography*)

Prinsip dari metode ini adalah titik isoelektrik HbA1c lebih rendah dan lebih cepat bermigrasi dibandingkan komponen Hb lainnya. Apabila menggunakan metode ini harus dikontrol perubahan suhu reagen dan kolom, kekuatan ion dan pH dari buffer (Widijanti dan Ratulangi, 2011).

- 2) Metode HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)
HbA1c dan fraksi hemoglobin lainnya dipisahkan oleh HPLC, dengan kromatografi pertukaran kation. Tes hanya membutuhkan 5 μ L seluruh darah, dan sampel kapiler dapat dikumpulkan dalam tabung kapiler untuk dianalisis. Darah antikoagulan diencerkan dengan reagen hemolisis yang mengandung borat. Waktu analisis hanya 3 menit (Rifai, 2018).

- 3) Metode Elektroforesis Kapiler (*Capillary Electrophoresis*)

Keuntungan metode ini termasuk kemampuan penyelesaian tinggi dan volume sampel sedikit. Molekul bermuatan dipisahkan oleh mobilitas elektroforesisnya dalam buffer alkali (pH 9,4) dan oleh pH elektrolit dan aliran elektroosmotik. Hemoglobin dideteksi dengan spektroskopi penyerapan pada ujung katodik kapiler (Rifai, 2018).

- 4) Metode Immunoassay (EIA)

Prinsip dari metode ini adalah ikatan yang terjadi antara antibodi dengan glukosa dan antara asam amino-4 dengan 10 N-terminal rantai β . Metode ini digunakan untuk mengukur HbA1c dalam darah lengkap dengan penghambatan aglutinasi lateks. HbA1c dalam sampel pasien bersaing untuk antibodi pada lateks, menghambat aglutinasi, sehingga mengurangi hamburan cahaya. Beberapa varian hemoglobin, seperti HbF, HbA2, HbS, dan *carbamyated hemoglobin* tidak terdeteksi. Prosedur ini telah disesuaikan untuk sampel darah kapiler menggunakan analisis *bench-top* dengan kartrid reagen yang dirancang untuk digunakan (Rifai, 2018).

- 5) Metode *Affinity Chromatography*

Prinsip dari metode ini adalah glukosa yang terikat pada asam maminofenilboronat. Keuntungan metode ini adalah non-glycated hemoglobin serta bentuk labil dari HbA1c tidak mengganggu penentuan hemoglobin glikasi, tidak dipengaruhi suhu, presisi baik, HbF, HbS dan HbC hanya sedikit mempengaruhi metode ini (Widijanti dan Ratulangi, 2011). Prinsip metode

Affinity Chromatography adalah sampel darah diencerkan dan dicampur dengan cairan yang melepaskan hemoglobin dari eritrosit menjadi endapan hemoglobin. Campuran sampel dipindahkan ke asam boronik biru terkonjugasi yang mengikat ke dalam cis-diol dari hemoglobin terglikasi. Campuran reaksi direndam melalui selaput saringan dan semua hemoglobin yang diendapkan, selaput terikat ikatan dan tak terikat pada membran. Setiap kelebihan konjugasi dihilangkan dengan reagen cuci. Analyzer mengevaluasi endapan pada membran. Dengan mengukur reflektansi, hemoglobin biru (glikasi) dan intensitas warna merah (total hemoglobin) dievaluasi, rasio antara keduanya sebanding dengan persentase HbA1c pada sampel. Nilai yang diperoleh berasal dari persamaan regresi linier antara total hemoglobin glikasi dan analisis HbA1c oleh HPLC. Hubungan linier telah ditunjukkan, dan nilai HbA1c standar dengan demikian sebanding dengan nilai yang diperoleh dengan metode khusus untuk HbA1c (Rifai, 2018).

6) Metode Analisis Kimiawi dengan Kolorimetri

Metode ini memerlukan waktu inkubasi yang lama yaitu sekitar 2 jam tetapi keuntungannya lebih spesifik karena tidak dipengaruhi oleh glycosylated ataupun glycosylated labil. Kerugiannya adalah waktu lama, sampel besar dan satuan pengukuran yang kurang dikenal oleh klinisi yaitu mmol/L (Widijanti dan Ratulangi, 2011).

7) Metode Enzimatik

Metode ini untuk mengukur HbA1c telah dikembangkan baru-baru ini berdasarkan metode kolorimetri di mana *fructosyl peptide oxidase* mengkatalisis *deglycation of N-(deoxyfructosyl)-Val-His* (Rifai, 2018).

8) Metode Spektrofotometri

Prinsip dari metode ini adalah penghilangan fraksi labil dari hemoglobin dengan cara *haemolysate* kemudian ditambahkan agen penukar ion kationik kemudian dibaca dengan instrument spektrofotometer pada panjang gelombang 415 nm (Widijanti dan Ratulangi, 2011).

e. Nilai Rujukan Pemeriksaan HbA1c

Nilai HbA1c yang lebih besar dari 6,5% dipilih sebagai titik keputusan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin

Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT).

3. Ginjal

a. Ginjal

Ginjal adalah organ ekskresi dalam vertebrata yang terbentuk seperti kacang. Sebagai bagian dari sistem perkemihan, ginjal berfungsi menyaring kotoran (terutama urea) dari darah dan membuangnya bersama air dalam bentuk urin (Purnomo, 2007 dalam Harmilah, 2018).

Ginjal penting untuk mengeluarkan sisa-sisa metabolisme, mempertahankan keseimbangan air, garam, elektrolit, dan kelenjar endokrin yang mengeluarkan tiga hormon yakni renin, erythropoetin dan calcitrol. Ginjal membantu mengontrol tekanan darah dan sangat rentan mengalami kerusakan apabila tekanan darah terlalu tinggi atau terlalu rendah (Corwin, 2009 dalam Hamilah, 2018).

b. Pengertian estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG)

Filtrasi glomerulus adalah proses masuknya 20% plasma ke kapiler glomerulus menembus kapiler untuk masuk ke ruang interstitium, kemudian masuk ke dalam kapsula Bowman. Kapiler glomerulus pada ginjal sangat permeable terhadap air dan zat terlarut yang berukuran kecil.

Kecepatan filtrasi glomerulus (*estimated glomerular filtration rate/eGFR*) didefinisikan sebagai volume filtrat yang masuk ke dalam kapsula Bowman per satuan waktu. eLFG dianggap sebagai ukuran yang paling dapat diandalkan dari kapasitas fungsi ginjal dan digunakan sebagai indikasi jumlah nefron yang berfungsi. Sebagai pengukuran fisiologis, terbukti menjadi penanda yang berguna sebagai pengukuran fungsi ginjal secara keseluruhan.

Fungsi ginjal tidak konstan sepanjang hidup. eLFG menurun seiring bertambahnya usia sekitar 1 ml/menit/1,73 m² per tahun diatas usia 40 tahun dan laju penurunan eLFG meningkat setelah usia 65 tahun (Rifai, 2018).

1) Perhitungan estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG)

Pengukuran estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain dengan rumus *Cockcroft-Gault*, rumus *Modification*

of Diet in Renal Disease (MDRD), dan rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

a) Rumus *Cockcroft-Gault* (CG)

Keuntungan dari rumus ini adalah sederhana. Rumus Cockcroft-Gault memiliki kelemahan, seperti memperkirakan bersihan kreatinin 24 jam dan bukan eLFG dan kovariat berat badan yang terintegrasi dalam formula merupakan sumber potensial inakurasi pada individu dengan indeks massa tubuh (IMT) yang abnormal. Rumus ini secara sistematis menginterpretasikan eLFG lebih tinggi pada individu yang obesitas atau edema.

$$(140 - \text{Umur}) \times \text{Berat Badan} / (72 \times \text{kreatinin serum}) \times 0,85 \text{ jika Wanita}$$

b) Rumus *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)

Pada tahun 1999, Levey dkk. mengusulkan rumus berbasis kreatinin baru, yaitu rumus MDRD. Formula ini dimaksudkan untuk memperkirakan eLFG yang sebenarnya diukur dengan klearens urin iothalamat dan diindeks dengan LPS. Kelebihan rumus MDRD adalah rumus ini tidak membedakan subjek berdasarkan berat badan, namun satuan baku luas rata-rata tubuh manusia (1,73 m²) serta lebih akurat dibanding pengukuran dengan metode lainnya, seperti metode Cockcroft-Gault dan rumus ini telah divalidasi untuk mengukur eLFG pada pasien dengan nefropati diabetik.

$$175 \times \text{kreatinin serum}^{-1,54} \times \text{umur}^{-0,203} \times 0,742 \text{ jika Wanita}$$

c) Rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)

Konsorsium CKD-EPI mengusulkan rumus baru berdasarkan kreatinin serum, yaitu rumus CKD-EPI kreatinin. Rumus ini dikembangkan dari populasi yang lebih majemuk sehingga diharapkan mempunyai bias yang lebih rendah dibandingkan MDRD.

$$141 \times \min(\text{kreatinin serum}/k, 1)^a \times \max(\text{kreatinin serum}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{umur}} \times 1,018 \text{ jika Wanita}$$

Dimana $k=0,7$ jika Wanita dan $0,9$ jika pria.

a adalah $-0,329$ untuk Wanita dan $-0,411$ untuk pria.

2) Nilai Normal estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG)

Tabel 2.3 Tahapan penyakit ginjal berdasarkan eLFG

Stadium	Terminologi	eLFG (ml/min/1,73m ²)
G1	Normal	≥ 90
G2	Ringan	60 – 89
G3a	Ringan – Sedang	45 – 59
G3b	Sedang – Berat	30 – 44
G4	Berat	15 – 29
G5	Gagal Ginjal	< 15

Sumber : (National Kidney Foundation, 2014)

c. Patogenesis Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan suatu sindroma klinik yang ditandai dengan keadaan mikroalbuminuria yang menetap pada keadaan diabetes yang tergantung dan tidak tergantung dengan pemberian insulin. Diabetes melitus penyebab terbanyak dari penyakit ginjal kronis stadium akhir, serta merupakan salah satu faktor tradisional terjadinya penyakit gagal ginjal dengan penurunan estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG). Nefropati ditandai dengan kehilangan protein lebih besar dari 0,5 g/hari, kira-kira setara dengan kehilangan albumin lebih dari 300 mg/hari. Nefropati diabetik merupakan penyakit paling umum dari gagal ginjal stadium akhir (ESRD) yang berakibat pada tindakan hemodialisa. Keterlibatan ginjal pada diabetes dibagi menjadi 5 stadium berdasarkan derajat penurunan fungsi dan morfologi ginjal :

- 1) Stadium 1 ditandai dengan pembesaran ginjal dan hiperfiltrasi glomerulus tanpa kelainan histologis pada glomerulus atau struktur vascular.
- 2) Stadium 2 terjadi 2 – 5 tahun dengan kelainan pembesaran ginjal, hiperfiltrasi glomerulus, dan kelainan histopatologis berupa penebalan membran basalis dan ekspansi daerah mesangium. Biopsi ginjal tidak terindikasi pada stadium 2.
- 3) Stadium 3 atau nefropati diabetik insipient disebut juga fase mikroalbuminuria. eLFG mulai menurun apabila ekskresi albumin mencapai 70ul/menit dengan penurunan 3-4ml/menit/tahun. Tekanan darah sistemik meningkat disertai penurunan eLFG yang progresif, anemia dan gangguan keseimbangan homeostasis kalsium-fosfor.

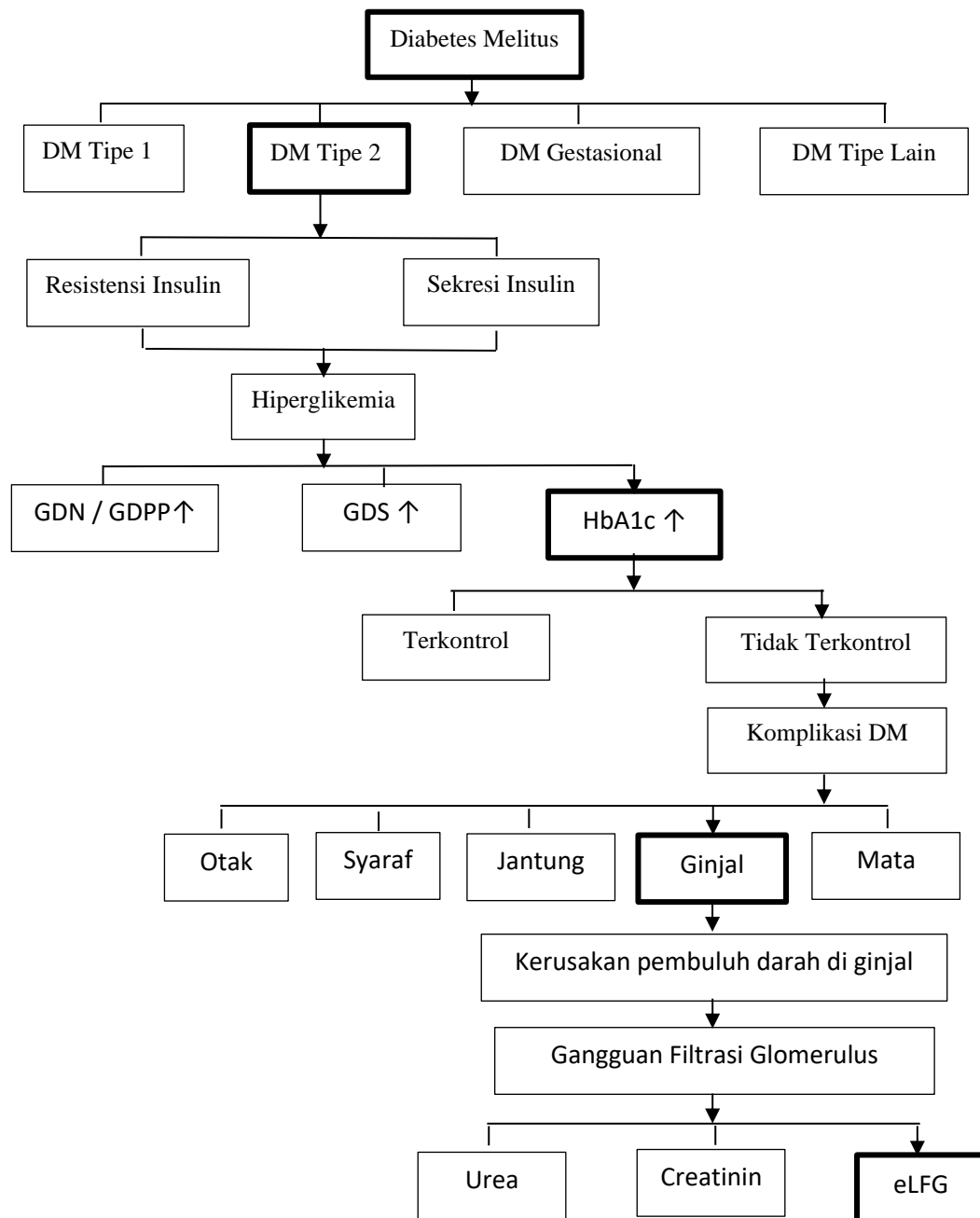
- 4) Stadium 4 adalah nefropati yang ditandai dengan proteinuria positif dengan dipstik, penurunan eLFG dengan cepat, hipertensi berat, dan infusensi ginjal sedang sampai berat. Stadium ini biasanya terjadi dalam 10 tahun.
- 5) Stadium 5 adalah nefropati berupa sindrom nefrotik dan penyakit ginjal stadium akhir dengan uremia yang memerlukan terapi pengganti dialysis dan transplantasi ginjal (Pardade. SO, 2008 dalam Ariza, 2021).

4. Hubungan Diabetes Melitus dengan estimasi Laju Filtrasi Glomerulus

Diabetes melitus sering disebut sebagai *the great imitator* karena dapat mengenai semua organ tubuh. Salah satu organ yang menjadi target kerusakan utama adalah ginjal. Pada penderita diabetes melitus tipe 2, terjadi peningkatan kadar glukosa didalam aliran darah, karena adanya resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas menyebabkan glukosa yang berada di aliran darah tidak dapat masuk kedalam sel reseptor, akibatnya sel reseptor akan menggunakan lemak sebagai bahan metabolisme energi sel, akibat adanya pemecahan lemak yang berlebih mengakibatkan terjadinya peningkatan lemak didalam aliran pembuluh darah dan menyebabkan terjadinya aterosklerosis selanjutnya akan mengalami kerusakan. Apabila menyerang pembuluh darah kecil maka akan timbul komplikasi mikroangiopati, salah satu komplikasi mikroangiopati yaitu nefropati diabetik, mengakibatkan terjadinya destruksi ginjal dimana fungsi-fungsi ginjal seperti: filtrasi, reabsorpsi, dan augmentasi diginjal akan terganggu. Kerusakan tersebut menyebabkan gangguan pada estimasi laju filtrasi glomerulus (Guyton, 2016).

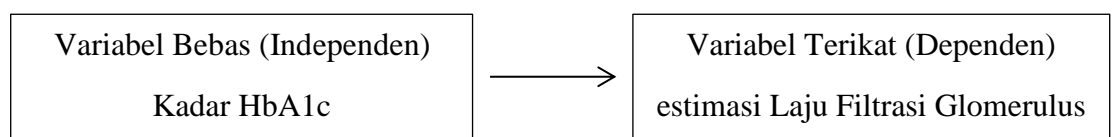
Estimasi laju filtrasi glomerulus atau *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) adalah pengukuran yang paling baik untuk fungsi ginjal dan mengukur seberapa jauh kerusakan saringan sudah terjadi. Jutaan saringan superkecil ini bekerja menyaring darah dan membuang racun. Dari estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) bisa diketahui adakah gangguan ginjal yang terjadi dan seberapa beratkah kerusakan ginjal pada tubuh seseorang. Semakin buruk kontrol gula, semakin mudah inflamasi terjadi, maka semakin gampang pula komplikasi pada filtrasi darah pada ginjal timbul (Tandra, 2018).

B. Kerangka Teori



Sumber : Soelistijo, 2021

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

Ho : Tidak ada hubungan kadar HbA1c dengan estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di RS Pertamina Bintang Amin Tahun 2022.

Ha : Ada hubungan kadar HbA1c dengan estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di RS Pertamina Bintang Amin Tahun 2022.