

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Diabetes Melitus**

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit akibat penumpukan glukosa dalam darah dan terjadi akibat tubuh tidak memproduksi cukup insulin, atau tidak bisa mempergunakan insulin secara tepat (Islamiasih, I., Abi Muhlisin, 2022). Kondisi ini menyebabkan berbagai komplikasi kronis pada organ tubuh seperti jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf. Menurut American Diabetes Association (ADA, 2021), Diabetes Melitus merupakan penyakit yang memerlukan penanganan medis berkelanjutan dan strategi pengelolaan multifaktorial untuk mengurangi risiko komplikasi. WHO (2022) juga menyebutkan bahwa Diabetes Melitus adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya.

Diabetes merupakan salah satu dari empat penyakit yang tidak menular. Kasus diabetes mellitus terus mengalami peningkatan setiap tahunnya (Tobroni et al., 2021). Edukasi mengenai perawatan diri dan manajemen penyakit sangat penting dalam mencegah timbulnya komplikasi (Tobroni et al., 2021). Diabetes mellitus (DM) atau yang biasa disebut dengan kencing manis merupakan penyakit yang ditandai dengan gejala hiperglikemia (kadar gula darah meningkat). Istilah lain diabetes mellitus ialah suatu keadaan hiperglikemia kronik yang diikuti oleh berbagai kelainan metabolisme sehingga menimbulkan gangguan hormonal yang menyebabkan berbagai komplikasi kronis disertai lecet pada membran basalis bila diperiksa di bawah mikroskop elektron (Sofyanti, 2020).

Berdasarkan laporan dari World Health Organization (WHO, 2022), DM telah menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, dengan peningkatan prevalensi yang signifikan di seluruh dunia. Diperkirakan bahwa lebih dari 422 juta orang di dunia hidup dengan diabetes, dan angka ini terus meningkat akibat perubahan pola makan, urbanisasi, serta kurangnya aktivitas fisik. Data dari International Diabetes Federation (IDF, 2021) juga mengungkapkan bahwa negara-negara berkembang mengalami lonjakan jumlah penderita diabetes yang lebih cepat dibandingkan dengan negara maju, hal ini disebabkan oleh perubahan gaya hidup yang

semakin tidak sehat, meningkatnya angka obesitas, serta faktor genetik yang turut berperan dalam perkembangan diabetes, oleh karena itu, strategi pencegahan dan edukasi mengenai diabetes menjadi sangat penting dalam upaya menekan angka kejadian DM serta mengurangi dampak komplikasi jangka panjangnya.

#### **a. Epidemiologi Diabetes Mellitus**

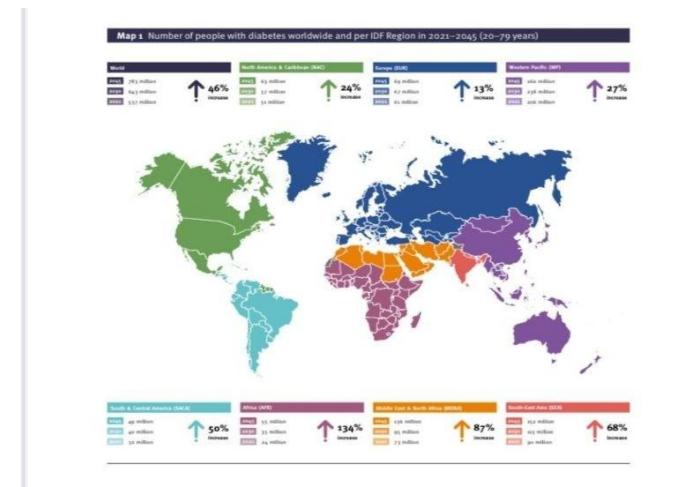
Diabetes Mellitus merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan tingkat prevalensi yang terus meningkat secara global. Menurut laporan International Diabetes Federation (IDF, 2021), jumlah penderita diabetes di dunia mencapai 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) pada tahun 2021 dan diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 serta 783 juta pada tahun 2045. Hal ini menunjukkan tren peningkatan yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir akibat faktor gaya hidup modern dan peningkatan angka obesitas.

Di Indonesia, data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2021 menunjukkan bahwa prevalensi DM mengalami peningkatan dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2021 (Kementerian Kesehatan RI, 2021). Peningkatan ini terutama terjadi pada kelompok usia produktif, yang berdampak pada beban ekonomi dan kesehatan masyarakat. Wilayah perkotaan mencatat angka kejadian yang lebih tinggi dibandingkan dengan pedesaan, yang diduga akibat pola makan tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, serta peningkatan faktor risiko seperti obesitas dan hipertensi.

Studi epidemiologi juga menunjukkan bahwa prevalensi DM lebih tinggi pada kelompok usia lanjut. WHO (2022) melaporkan bahwa sekitar 25% individu berusia di atas 65 tahun memiliki diabetes, dengan risiko komplikasi yang lebih besar dibandingkan kelompok usia yang lebih muda. Selain itu, faktor ras dan etnis turut berpengaruh terhadap prevalensi DM, dengan angka kejadian yang lebih tinggi pada kelompok Asia, Afrika, dan Amerika Latin dibandingkan dengan populasi Kaukasia.

Menurut Global Burden of Disease (GBD, 2021), DM merupakan penyebab utama kematian dini di banyak negara. Pada tahun 2019, sekitar 4,2 juta kematian di seluruh dunia dikaitkan dengan diabetes dan komplikasinya, dengan mayoritas kematian terjadi akibat penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan hiperglikemia kronis. Dengan semakin meningkatnya angka kejadian diabetes secara

global, diperlukan strategi pencegahan yang lebih efektif, termasuk promosi pola makan sehat, peningkatan aktivitas fisik, serta peningkatan kesadaran masyarakat akan pentingnya deteksi dini dan manajemen diabetes yang optimal.



**Jumlah Penderita Diabetes Di Seluruh Dunia Dan Menurut Wilayah IDF Pada Tahun 2021–2045 (Usia 20–79 Tahun).**

Sumber : IDF 2021

### b. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Berdasarkan etiologinya, DM diklasifikasikan menjadi beberapa tipe utama:

#### 1) Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes tipe 1 atau biasa disebut dengan juvenile diabetes (diabetes anak-anak). Sebutan ini dikarenakan penderita diabetes ini adalah usia muda. Tidak hanya usia muda diabetes ini juga dapat menyerang orang dewasa. Sebutan lain dari diabetes ini yaitu insulin-dependent diabetes (bertumpu dengan insulin). Diabetes ini merupakan jenis diabetes yang disebabkan oleh gangguan pada pankreas yang tidak dapat menghasilkan insulin dengan baik. Insulin merupakan hormon yang penting untuk mengatur kadar gula darah pada tubuh. Tanpa insulin, gula yang masuk ke dalam tubuh tidak bisa diolah dan mengakibatkan gula di dalam darah menumpuk dan terjadi kenaikan kadar gula darah.

#### 2) Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 atau dikenal dengan noninsulin-dependent diabetes, diabetes yang tidak bergantung pada insulin karena pankreas masih dapat memproduksi 8 insulin hanya insulin yang dihasilkan sedikit dan tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan yang diperlukan tubuh. Perbedaan antara diabetes tipe 1 dengan diabetes tipe 2 ialah

penderita diabetes tipe 1 mempunyai ketergantungan untuk suntik insulin namun pada penderita diabetes tipe 2 insulin yang dihasilkan pankreas dalam kadar yang cukup tetapi sel-sel yang ada di dalam tubuh tidak dapat memakai insulin untuk menghasilkan energi sehingga terjadi resistensi. Kelebihan berat badan pada seseorang mempunyai risiko terkena resistensi insulin. Tetapi, orang-orang dengan badan kecil juga dapat terjangkit penyakit diabetes ini. Umumnya terdapat dua penyebab utama yaitu keturunan dan hiperglikemia. Keturunan memiliki pengaruh yang besar pada penyakit diabetes ini, terjadi secara tiba-tiba ditambah dengan kurangnya kegiatan sehari-hari contohnya seperti aktivitas fisik yang kurang, kebiasaan makan yang tidak baik, kebiasaan hidup yang tidak sehat, dan kelebihan berat badan.

### 3) Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes gestasional ialah diabetes yang pertama kali didiagnosis selama kehamilan dan dapat meningkatkan risiko ibu dan bayi mengalami DM tipe 2 di kemudian hari.

Pankreas tidak menghasilkan insulin yang baik. Biasanya, diabetes ini terjadi saat usia kehamilan 24 hingga 28 minggu. Ketika saat itulah keadaan janin sudah tersusun organ tubuhnya. Diabetes tidak menyebabkan kelainan pada janin namun, diabetes gestasional yang tidak teratasi memiliki risiko yang cukup besar pada bayi yaitu sebagai berikut:

- a) Karena diabetes ini membuat bayi menjadi gemuk, sehingga memiliki potensi untuk ibu melahirkan secara Caesar
- b) Jika memaksakan untuk melahirkan normal, kemungkinan akan terjadi risiko cedera bahu pada bayi
- c) Memiliki risiko terjadinya hipoglikemik pada ibu yang menderita diabetes gestasional sehingga memungkinkan ibu akan mengalami masalah pernapasan
- d) Bayi memiliki risiko tinggi terjangkit penyakit kuning
- e) Risiko paling parah yang terjadi ialah kematian pada bayi saat lahir

Dari risiko yang terjadi dampak yang dapat ditimbulkan dari diabetes gestasional di atas, maka dianjurkan untuk semua wanita hamil agar memeriksakan diri pada usia kehamilan 24 sampai 28 minggu. Gejala yang ditimbulkan ringan serta tidak berisiko terhadap kematian, tetapi akan menjadi fatal jika risiko diabetes tidak di kontrol. Pengobatan untuk diabetes ini memiliki tujuan untuk mengatur kadar glukosa darah

supaya selalu normal. Kadar gula darah yang terjaga bisa menurunkan risiko komplikasi. Diabetes gestasional umumnya bisa sembuh sehabis melahirkan tetapi, jika dibiarkan dan tidak diberikan obat, atau dikontrol dapat berisiko terjadinya diabetes tipe 2. Selain itu, seseorang yang sudah terjangkit diabetes gestasional mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjangkit lagi di kehamilan selanjutnya.

#### 4) Diabetes Mellitus Spesifik Lainnya

Termasuk diabetes yang disebabkan oleh kondisi atau sindrom spesifik lainnya seperti penyakit pankreas eksokrin, gangguan genetik, atau akibat penggunaan obat-obatan tertentu seperti kortikosteroid.

### c. Etiologi Diabetes Mellitus

Penyebab terjadinya resistensi insulin serta gangguan sekresi insulin diabetes mellitus hingga saat ini masih belum diketahui. Faktor genetik mempunyai peranan penting dalam proses terjadinya resistensi insulin. Menurut Decroli, etiologi diabetes mellitus yaitu:

#### 1) Resistensi Insulin

Resistensi insulin ialah terdapat pemfokusan pada insulin yang lebih tinggi dari keadaan normal yang diperlukan untuk menjaga kadar gula darah. Insulin tidak bisa bekerja secara baik di sel otot, lemak, dan hati akibatnya untuk menghasilkan insulin yang banyak pankreas harus memaksa mengkompensasi. Saat insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas tidak cukup untuk digunakan dalam mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, mengakibatkan kadar gula darah akan meningkat.

#### 2) Disfungsi sel beta pankreas

Terjadinya kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan diakibatkan karena adanya disfungsi sel beta pada pankreas. Beberapa teori menyebutkan bagaimana sel beta mengalami kerusakan di antaranya yaitu teori dari glukotoksisitas (peningkatan glukosa menahun), lipotoksisitas (toksisitas sel akibat dari akumulasi abnormal lemak), dan penumpukan amiloid (fibril protein di dalam tubuh).

#### 3) Faktor lingkungan

Beberapa faktor lingkungan yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit diabetes mellitus tipe 2 ialah obesitas, makan terlalu banyak, serta kurangnya latihan fisik.

Penelitian terbaru menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara diabetes mellitus tipe 2 dengan obesitas yang mengikuti sertakan sitokin proinflamasi yaitu tumor necrosis factor alfa (TNFa) dan interleukin-6 (IL-6), resistensi insulin, gangguan metabolisme asam lemak, proses selular seperti disfungsi mitokondria, dan stress retikulum endoplasma. Biasanya diabetes mellitus ditimbulkan karena rusaknya sel-sel  $\beta$  pulau langerhand yang terdapat di pankreas yang memiliki tugas untuk menghasilkan insulin, oleh karena itu terjadilah kekurangan insulin (Rahmadhani, 2021).

#### **d. Stabilisasi Kondisi Metabolik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2**

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin oleh pankreas. Setelah seseorang didiagnosis menderita Diabetes Melitus tipe 2, tubuh mengalami berbagai perubahan fisiologis yang dipengaruhi oleh terapi yang diberikan, baik berupa pengobatan farmakologis maupun intervensi gaya hidup seperti perubahan pola makan dan aktivitas fisik. Dalam periode awal setelah diagnosis, kadar glukosa darah dan parameter metabolismik lainnya cenderung masih fluktuatif karena pasien sedang dalam tahap adaptasi terhadap terapi yang diberikan. Oleh karena itu, stabilisasi kondisi metabolik menjadi faktor penting dalam menentukan validitas penelitian yang berhubungan dengan variabel klinis seperti kadar hemoglobin tergliksasi (HbA1c) dan kadar trigliserida. (Zulfian et al., 2020)

Penetapan kriteria bahwa pasien yang diikutsertakan dalam penelitian harus telah terdiagnosis Diabetes Melitus tipe 2 minimal 6 bulan sebelum penelitian memiliki dasar yang kuat dari berbagai aspek, baik secara medis, metodologis, maupun dalam konteks validitas penelitian. Dari segi medis, pasien yang baru terdiagnosis biasanya masih dalam tahap awal adaptasi terhadap kondisi diabetes, baik dalam aspek fisiologis maupun psikologis. Dalam kurun waktu enam bulan pertama setelah diagnosis, pasien umumnya masih dalam proses penyesuaian dengan pengobatan yang diberikan, baik melalui terapi farmakologis maupun perubahan gaya hidup, seperti pola makan, aktivitas fisik, serta manajemen stres. Hal ini berarti bahwa kadar glukosa darah dan parameter metabolismik lainnya masih dapat mengalami fluktuasi yang cukup

besar, tergantung pada efektivitas pengobatan dan kepatuhan pasien terhadap terapi yang diberikan. Oleh karena itu, dengan menetapkan kriteria minimal enam bulan setelah diagnosis, penelitian dapat memastikan bahwa pasien yang diikutsertakan memiliki kondisi metabolik yang lebih stabil, sehingga hasil penelitian lebih akurat dalam menggambarkan dampak jangka menengah dari Diabetes Melitus tipe 2 (Hafid & Suhartanto, 2021).

Selain itu, dari segi efektivitas pengobatan, periode enam bulan merupakan waktu yang cukup untuk mengevaluasi apakah terapi yang diberikan telah menunjukkan respons yang signifikan terhadap kondisi pasien. Diabetes Melitus tipe 2 adalah penyakit kronis yang membutuhkan pendekatan pengobatan secara bertahap, dan dalam enam bulan, pasien yang menjalani terapi biasanya sudah mulai menunjukkan pola respons yang lebih jelas terhadap pengobatan yang diberikan. Jika penelitian memasukkan pasien yang baru terdiagnosis kurang dari enam bulan, ada kemungkinan bahwa pasien tersebut belum mendapatkan terapi optimal, sehingga hasil penelitian dapat menjadi bias karena adanya variasi kondisi kesehatan yang sangat luas. Selain itu, pasien yang baru terdiagnosis mungkin masih mengalami perubahan signifikan dalam gaya hidup mereka, yang dapat mempengaruhi hasil penelitian secara signifikan, terutama jika penelitian berkaitan dengan variabel seperti kontrol glikemik, komplikasi diabetes, atau efektivitas pengobatan. (Zulfian et al., 2020)

Dari perspektif metodologis, menetapkan batasan minimal enam bulan setelah diagnosis juga membantu mengurangi bias dalam penelitian. Jika pasien dengan durasi diagnosis yang terlalu bervariasi diikutsertakan, hasil penelitian dapat menjadi kurang valid karena perbedaan karakteristik respon terhadap penyakit dan pengobatan yang masih belum stabil pada pasien yang baru didiagnosis. Dengan memastikan bahwa pasien yang diikutsertakan telah didiagnosis setidaknya enam bulan sebelumnya, penelitian dapat memperoleh populasi sampel yang lebih homogen dan memiliki karakteristik klinis yang lebih seragam, sehingga mempermudah analisis data dan meningkatkan validitas hasil penelitian. Hal ini juga selaras dengan banyak studi klinis yang sering menetapkan batasan minimal waktu diagnosis untuk memastikan bahwa pasien yang diikutsertakan telah memiliki kondisi yang cukup stabil dan dapat dibandingkan secara objektif. (Aryani, 2024)

Selain itu, dalam konteks perubahan fisiologis, diabetes tipe 2 merupakan penyakit progresif yang berkembang secara bertahap. Dalam enam bulan, tubuh pasien telah mengalami adaptasi terhadap kondisi hiperglikemia kronis, sehingga berbagai perubahan metabolismik yang terjadi lebih dapat dievaluasi secara akurat. Jika pasien yang baru terdiagnosis diikutsertakan, kemungkinan besar penelitian akan mencakup pasien dengan kadar glukosa darah yang masih berfluktuasi tinggi akibat belum stabilnya terapi, sehingga dapat mempengaruhi validitas data yang dikumpulkan. Dalam penelitian yang berfokus pada faktor-faktor seperti komplikasi diabetes, resistensi insulin, atau efektivitas pengobatan, kondisi metabolismik yang lebih stabil menjadi faktor penting dalam memastikan bahwa variabel yang diukur benar-benar mencerminkan kondisi jangka menengah dari penyakit tersebut, bukan hanya respons awal terhadap pengobatan. (Aryani, 2024)

Beberapa faktor diatas dapat diambil kesimpulan yaitu penetapan kriteria bahwa pasien yang diikutsertakan dalam penelitian harus telah terdiagnosis Diabetes Melitus tipe 2 minimal enam bulan sebelum penelitian merupakan langkah yang penting dalam memastikan validitas, reliabilitas, dan interpretasi hasil penelitian yang lebih akurat. Hal ini tidak hanya membantu dalam mendapatkan sampel penelitian yang lebih seragam dan representatif, tetapi juga mengurangi kemungkinan adanya bias akibat variasi dalam respons awal terhadap penyakit dan pengobatan. Oleh karena itu, ketentuan ini dapat dianggap sebagai standar yang kuat dalam penelitian yang melibatkan pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2.

## **2. Kadar Hemoglobin Terglikasi (HbA1c)**

### **a. Definisi HbA1c**

Hemoglobin terglikasi (HbA1c) adalah bentuk hemoglobin yang telah berikatan dengan glukosa dalam darah dan digunakan sebagai indikator kontrol glikemik jangka panjang pada penderita diabetes mellitus. Pemeriksaan HbA1c mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama 2-3 bulan terakhir dan sangat penting dalam menilai efektivitas pengelolaan diabetes. Menurut American Diabetes Association (ADA, 2021), nilai HbA1c  $\geq 6,5\%$  digunakan sebagai salah satu kriteria diagnostik diabetes mellitus. HbA1c terbentuk melalui proses non-enzimatis yang dikenal sebagai reaksi Maillard, di mana glukosa dalam darah mengikat residu valin pada rantai  $\beta$  globin dari hemoglobin. Semakin tinggi kadar glukosa dalam darah, semakin besar jumlah

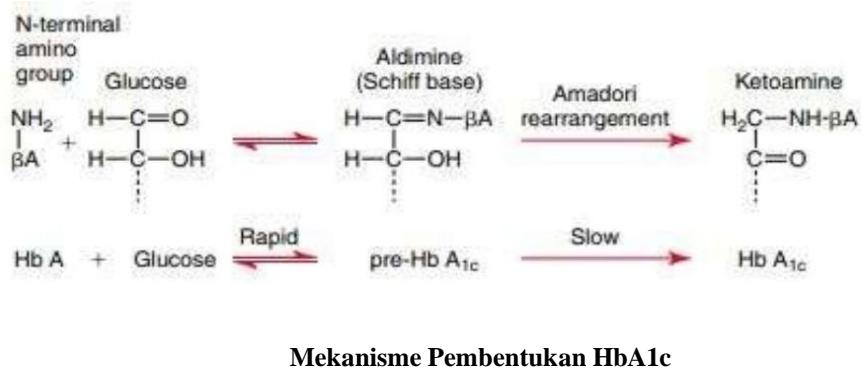
hemoglobin yang terglikasi, sehingga kadar HbA1c mencerminkan rata-rata kadar glukosa dalam jangka waktu tertentu (Kementerian Kesehatan RI, 2021). Selain sebagai alat diagnostik, HbA1c juga berperan dalam stratifikasi risiko komplikasi diabetes. Studi menunjukkan bahwa peningkatan kadar HbA1c berkorelasi dengan risiko yang lebih tinggi terhadap komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, seperti retinopati, nefropati, dan penyakit kardiovaskular (WHO, 2022). Oleh karena itu, pemantauan HbA1c secara berkala sangat penting dalam pengelolaan diabetes untuk memastikan kontrol glikemik yang optimal serta mencegah progresivitas penyakit. Selain faktor kadar glukosa darah, beberapa variabel lain dapat mempengaruhi kadar HbA1c, termasuk umur sel darah merah, anemia, penyakit ginjal kronis, serta ras dan etnisitas. Oleh karena itu, dalam interpretasi hasil HbA1c, dokter perlu mempertimbangkan faktor-faktor ini untuk mendapatkan evaluasi yang lebih akurat mengenai kontrol glikemik pasien (IDF, 2021).

Hemoglobin pada manusia dewasa terdiri dari 97% hemoglobin A (HbA), 2,5% hemoglobin A2 (HbA2), dan 0,5% hemoglobin Fetus (HbF). Hemoglobin A terbentuk dari empat rantai polipeptida yaitu dua rantai  $\alpha$  dan dua rantai  $\beta$ . Berdasarkan analisis kromatografi, HbA dapat dipisahkan lagi menjadi fraksi atau hemoglobin minor yaitu fraksi pertama dianggap sebagai hemoglobin A murni sehingga dinamai HbA0, fraksi selanjutnya diberi nama HbA1a, HbA1b dan HbA1c. Hemoglobin terglikasi memiliki muatan negatif lebih banyak sehingga pada elektroforesis molekul ini dapat bergerak cepat dan lebih mudah terdeteksi. Pembentukan hemoglobin terglikasi dapat mengindikasikan adanya kelebihan glukosa dalam darah. Ketika kadar glukosa dalam darah tinggi, molekul glukosa akan menempel pada hemoglobin di dalam sel darah merah (eritrosit). Ketika kadar glukosa dalam darah tinggi, molekul glukosa akan menempel pada hemoglobin di dalam sel darah merah (eritrosit).

Penderita diabetes yang memiliki jumlah hemoglobin terglikasi yang tinggi menunjukkan kontrol yang buruk terhadap kadar glukosa dan risiko komplikasi kronik semakin meningkat (Firani et al., 2023). Hemoglobin A1c (HbA1c) adalah glukosa stabil yang terikat pada gugus N-terminal pada rantai HbA0 membentuk suatu modifikasi pasca translasi sehingga glukosa bersatu dengan kelompok amino bebas pada residu valin N-terminal dari rantai  $\beta$  hemoglobin (Destiani & Chondro, 2018;

KK, 2022). Pembentukan hemoglobin terglikasi dapat mengindikasikan adanya kelebihan glukosa dalam darah. Ketika kadar glukosa dalam darah tinggi, molekul glukosa akan menempel pada hemoglobin di dalam sel darah merah (eritrosit). Bila keadaan hiperglikemia berlangsung terus, maka akan semakin banyak glukosa yang menempel pada hemoglobin sehingga jumlah hemoglobin terglikasi meningkat. Pada diabetes, jumlah hemoglobin terglikasi yang tinggi menunjukkan kontrol yang buruk terhadap kadar glukosa dan risiko komplikasi kronik semakin meningkat (Saeedi et al., 2019).

### b. Mekanisme Pembentukan HbA1c



Mekanisme Pembentukan HbA1c

Sumber : Tietz

HbA1c terbentuk melalui reaksi non-enzimatik antara glukosa dan hemoglobin dalam eritrosit. Proses ini dimulai ketika glukosa dalam darah berikatan dengan gugus amino terminal pada rantai beta hemoglobin, membentuk basa Schiff melalui reaksi yang bersifat reversibel. Jika kadar glukosa darah tetap tinggi, reaksi ini akan berlanjut dengan proses Amadori rearrangement, di mana basa Schiff mengalami stabilisasi menjadi ketoamin yang lebih permanen. Ketoamin inilah yang membentuk HbA1c, yang bertahan sepanjang umur eritrosit, yaitu sekitar 120 hari. Selanjutnya terjadi penataan ulang basa Schiff menjadi ketoamin yang bersifat irreversible dan lebih stabil.

Adapun nilai logaritma negatif konstanta disosiasi gugus asam amino ( $pK_a$  gugus amino), serta muatan dan efek sterik residu, memengaruhi kemungkinan terjadinya glikasi. Nilai  $pK_a$  gugus amino residu valin pada N-terminal lebih rendah daripada gugus amino residu lys di Hb (Destiani et al., 2023). Selama reorganisasi ini, basis

Schiff berubah menjadi produk amadori yang merupakan hasil dari reaksi glukosa dan protein selama pemanasan, dengan HbA1c sebagai contoh yang paling terkenal. Dalam komposisi HbA, sekitar 6% mengalami proses glikasi. HbA1c adalah komponen yang paling banyak diproses, menyumbang sekitar 5% dari total komposisi HbA dalam kondisi normal. HbA1a dan HbA1b menyumbang masing-masing 1% dari komposisi HbA (Wang, 2021). Glikasi, juga disebut glikosilasi non-enzimatik, terjadi melalui pembentukan ikatan kovalen antara glukosa dan bagian-bagian hemoglobin. Keunikan HbA1c adalah dapat memperkirakan kadar glukosa dalam darah selama dua hingga tiga bulan terakhir yang sesuai dengan umur sel darah merah saat penggabungan dengan hemoglobin terjadi (Wang, 2021)

Kadar HbA1c mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah dalam kurun waktu tersebut, menjadikannya indikator utama dalam memonitor kontrol glikemik pada penderita diabetes. Semakin tinggi kadar glukosa darah yang bersirkulasi, semakin banyak hemoglobin yang mengalami glikasi, sehingga nilai HbA1c juga meningkat. Selain itu, kadar HbA1c yang tinggi berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif dan peradangan sistemik, yang dapat memperburuk komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada penderita diabetes, seperti nefropati diabetik, retinopati, dan penyakit kardiovaskular.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar HbA1c meliputi umur eritrosit, laju regenerasi sel darah merah, serta adanya kondisi medis lain seperti anemia atau hemoglobinopati. HbA1c juga dapat dipengaruhi oleh terapi farmakologis, di mana penggunaan obat-obatan seperti insulin atau agen hipoglikemik oral dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah dan, pada akhirnya, HbA1c. Beberapa penelitian sebelumnya mendukung pentingnya HbA1c dalam prediksi risiko komplikasi diabetes. Sebuah studi menyebutkan bahwa setiap peningkatan 1% pada kadar HbA1c berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner sebesar 18%. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c sebesar 1% dapat mengurangi risiko komplikasi mikrovaskular hingga 37%. Hal ini menegaskan pentingnya pemantauan kadar HbA1c dalam pengelolaan diabetes melitus.

Secara keseluruhan, kadar HbA1c bukan hanya sekadar indikator kontrol glikemik, tetapi juga merupakan faktor prediktif terhadap perkembangan komplikasi diabetes dalam jangka panjang. Oleh karena itu, pemantauan dan pengendalian kadar HbA1c menjadi salah satu aspek utama dalam manajemen diabetes melitus.

### c. Penilaian HbA1c

Diagnosis dan prognosis pasien diabetes melitus yang dapat memberikan pemahaman yang komprehensif tentang insulin dan resistensi insulin menentukan signifikansi kadar HbA1c. kadar HbA1c normal  $< 5,7\%$  , Seorang pasien dengan pradiabetes memiliki kadar HbA1c  $5,7\%-6,4\%$  , sedangkan pada penderita diabetes memiliki kadar  $\geq 6,5\%$ . Nilai Kadar HbA1c dapat dilihat pada tabel berikut :

**Tabel 1 Penilaian HbA1c**

Kadar HbA1c	Keterangan
$< 5,7\%$	Normal
$5,7\%-6,4\%$	Pradiabetes
$\geq 6,5\%$	Diabetes Melitus

**Sumber : Perkeni 2021**

Selain sebagai alat diagnosis, HbA1c juga digunakan dalam pemantauan terapi diabetes. Studi menunjukkan bahwa kadar HbA1c yang lebih tinggi berhubungan erat dengan peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Menurut UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), setiap peningkatan 1% dalam HbA1c meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular sebesar 37% dan penyakit kardiovaskular sebesar 18% (UKPDS, 1998). Oleh karena itu, kontrol ketat terhadap kadar HbA1c sangat penting untuk mencegah komplikasi jangka panjang pada penderita diabetes.

### d. Faktor Yang mempengaruhi kadar HbA1c

Kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah :

1) Usia Pada penderita diabetes melitus

Usia memiliki pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan kadar HbA1c.

Metabolisme tubuh berubah seiring bertambahnya usia, yaitu terdapat perlambatan dalam pengelolaan glukosa. Kategori dewasa menurut kemenkes pada umur 18-59 tahun, pada orang dewasa proses penuaan menyebabkan perubahan pada komponen tubuh yang berdampak buruk pada sel beta pancreas jaringan, neuron, dan hormone lainnya semuanya berperan dalam mengatur kadar gula darah. Perubahan dimulai pada tingkat sel, kemudian berlanjut ke tingkat jaringan, dan terakhir terjadi pada tingkat organ. Sel beta mengalami penurunan produksi insulin serta sensitivitas sel. Pada usia lanjut, fungsi fisiologis tubuh menurun akibat menurunnya produksi atau resistensi insulin, sehingga kapasitas tubuh dalam menangani glukosa darah yang tinggi menjadi kurang ideal (Rohmatulloh., 2024). Menurut Perkeni pada tahun 2021, risiko menderita intoleransi glukosa akan meningkat seiring bertambahnya usia dan usia  $> 40$  tahun lebih rentan terkena intoleransi glukosa yang 10 berarti semakin tinggi usia semakin berisiko terkena DM (Asvirah et al ., 2022).

## 2) Indeks masa Tubuh (IMT)

SIndeks Masa Tubuh (IMT) berperan penting dalam mempengaruhi kadar HbA1c pada diabetes melitus tipe 2 karena IMT mencerminkan hubungan antara berat badan dan tinggi badan yang dapat memberikan gambaran tentang status gizi dan lemak tubuh, Ketika IMT tinggi, biasanya menunjukkan adanya kelebihan lemak terutama lemak visceral yang dapat menyebabkan resistensi insulin. Pada individu dengan IMT tinggi juga seringkali mengalami peradangan kronis yang dapat mempengaruhi metabolisme glukosa. Lemak berlebih dalam tubuh dapat menghasilkan sitokin inflamasi yang mengganggu fungsi insulin, sehingga memperburuk kontrol glukosa (Asvirah et al., 2022). Pada wanita masa pramenopause merupakan faktor tambahan yang dapat menyebabkan peningkatan IMT disebabkan menurunnya hormon estrogen yang mengakibatkan terjadinya resistensi insulin (Irawan et al., 2022).

## 3) Jenis Kelamin

Perbedaan biologis dan hormonal antara pria dan wanita dapat mempengaruhi kadar HbA1c pada diabetes melitus tipe 2. Pria memiliki massa otot dan metabolism basal lebih tinggi dibandingkan wanita. Pria sering kali cenderung mengkonsumsi makanan tinggi kalori dan kurang berolahraga dibandingkan wanita, yang dapat memengaruhi pengelolaan berat badan dan kadar glukosa darah. Stres dan faktor

psikososial yang berbeda antara jenis kelamin juga dapat mempengaruhi pola makan dan manajemen diabetes, yang berkontribusi pada perbedaan kadar HbA1c. Adapun wanita cenderung menyimpan lemak yang lebih banyak terutama di area subkutan, yang dapat meningkatkan resistensi insulin. Pada masa pramenopause wanita mengalami penurunan kadar estrogen, sehingga cenderung mengalami resistensi insulin (Asvirah et al ., 2022).

#### 4) Asupan Makanan

Asupan makanan memiliki peranan yang krusial dalam pengaturan kadar glukosa dalam darah. Pola makan yang seimbang menawarkan berbagai manfaat, termasuk pengendalian glukosa darah yang lebih baik. Salah satu indikator bahwa kadar glukosa darah berada dalam rentang normal adalah nilai HbA1c. Jenis dan jumlah karbohidrat yang dikonsumsi berpengaruh terhadap kadar glukosa dan HbA1c dalam darah. Oleh karena itu, dalam mengelola pasien diabetes melitus, penting untuk mengatur konsep diet dengan baik, yang mencakup waktu makan yang tepat, variasi jenis makanan, dan total kalori yang dikonsumsi (Soelistijo, 2021).

### 3. Trigliserida

#### a. Definisi Trigliserida

Tigliserida adalah jenis lemak dalam darah yang berfungsi sebagai sumber energi utama bagi tubuh. Trigliserida berasal dari dua sumber utama, yaitu makanan yang dikonsumsi dan sintesis oleh hati. Trigliserida dikaitkan dengan kolesterol dalam bentuk lipid plasma yang berasal dari lemak makanan dan lemak tubuh (karbohidrat). Kadar trigliserida dalam darah orang normal  $< 200$  mg/dL. Pada keadaan DM kadar trigliserida  $> 200$  mg/dL atau disebut kondisi hipertrigliseridemia (Isnaniar et al., 2020). Peningkatan trigliserida terhadap HbA1c pada penderita DM adalah melalui penurunan fungsi insulin yang mengakibatkan peningkatan hormone sensitive lipase sehingga menyebabkan lipolysis dan akhirnya terjadi pelepasan asam lemak dan gliserol ke dalam aliran darah. yang menyebabkan peningkatan pada kolesterol dan trigliserida (Hafid dan Suharmanto, 2021).

Peningkatan kadar trigliserida dalam darah sering dikaitkan dengan resistensi insulin dan gangguan metabolisme lipid pada penderita diabetes mellitus (IDF,

2021). Selain itu, kadar trigliserida yang tinggi juga berhubungan dengan dislipidemia aterogenik, yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol LDL kecil dan padat serta penurunan kadar kolesterol HDL. Kondisi ini meningkatkan risiko penyakit jantung koroner dan komplikasi vaskular lainnya pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (Kementerian Kesehatan RI, 2021).

Kadar trigliserida dalam darah dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti pola makan, aktivitas fisik, resistensi insulin, dan metabolisme lemak. Peningkatan kadar trigliserida sering dikaitkan dengan obesitas, diabetes melitus, sindrom metabolik, serta gaya hidup yang tidak sehat seperti konsumsi tinggi karbohidrat sederhana dan kurangnya aktivitas fisik. Studi menunjukkan bahwa kadar trigliserida yang tinggi berkaitan erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit jantung koroner dan stroke.

Menurut National Cholesterol Education Program (NCEP), kadar trigliserida dikategorikan sebagai berikut:

- Normal : <150 mg/dL
- Borderline tinggi : 150-199 mg/dL
- Tinggi : 200-499 mg/dL
- Sangat tinggi :  $\geq 500$  mg/dL

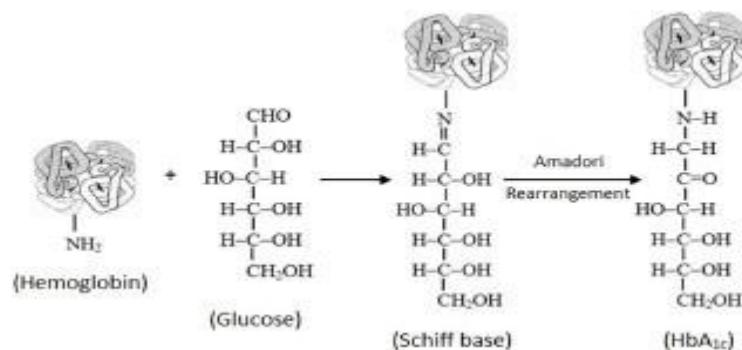
Peningkatan kadar trigliserida yang tidak terkontrol dapat menyebabkan dislipidemia aterogenik, yang berperan dalam perkembangan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, pemantauan kadar trigliserida menjadi bagian penting dalam manajemen kesehatan pasien dengan risiko metabolik, termasuk penderita diabetes melitus.

## **b. Mekanisme Peningkatan Trigliserida pada Diabetes**

Pada penderita diabetes, resistensi insulin menyebabkan gangguan sinyal insulin dalam sel, yang mengarah pada peningkatan lipolisis di jaringan adiposa. Proses ini memicu pelepasan asam lemak bebas (FFA) ke dalam sirkulasi darah, yang kemudian meningkatkan produksi Very Low-Density Lipoprotein (VLDL) di hati. Akumulasi VLDL berkontribusi terhadap peningkatan kadar trigliserida dalam plasma. Selain itu, resistensi insulin juga menurunkan aktivitas lipoprotein lipase

(LPL), enzim yang berperan dalam pemecahan trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol untuk digunakan sebagai energi. Penurunan aktivitas LPL ini menyebabkan penurunan pemecahan trigliserida, yang semakin memperburuk hipertrigliseridemia. Selain itu, stres oksidatif akibat hiperglikemia kronis juga dapat merusak keseimbangan metabolisme lipid, memperburuk kondisi dislipidemia yang sering terjadi pada penderita diabetes melitus.

### c. Hubungan HbA1c dengan Kadar Trigliserida



Gambar Pembentukan hemoglobin terglikasi (HbA1c) dari pengikatan glukosa ke hemoglobin.

Sumber : Biomarker Insights. 2016;11. doi:10.4137/BMI.S38440

Berbagai studi menunjukkan bahwa peningkatan kadar HbA1c berhubungan erat dengan dislipidemia, termasuk peningkatan kadar trigliserida. Hubungan ini didasari oleh beberapa mekanisme utama yang melibatkan resistensi insulin, gangguan metabolisme lipid, serta stres oksidatif yang terjadi akibat hiperglikemia kronis. Pada kondisi resistensi insulin, terjadi peningkatan lipolisis di jaringan adiposa yang mengakibatkan peningkatan asam lemak bebas dalam sirkulasi. Hal ini merangsang hati untuk meningkatkan sintesis trigliserida, yang pada akhirnya menyebabkan hipertrigliseridemia.

Selain itu, hiperglikemia kronis memicu peningkatan produksi Reactive Oxygen Species (ROS), yang menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif ini berperan dalam modifikasi lipoprotein, mengurangi aktivitas lipoprotein lipase (LPL), dan meningkatkan sintesis Very Low-Density Lipoprotein (VLDL) oleh hati, yang berkontribusi pada peningkatan kadar trigliserida.

Beberapa studi telah menunjukkan adanya hubungan positif antara kadar HbA1c yang tinggi dan kadar trigliserida yang meningkat pada penderita diabetes melitus tipe 2. Ketika kadar glukosa darah tidak terkontrol dengan baik, terjadi peningkatan produksi VLDL di hati, yang menyebabkan tingginya kadar trigliserida dalam darah (WHO, 2022). Selain itu, hiperglikemia kronis juga dapat menyebabkan disfungsi enzim lipoprotein lipase, yang berperan dalam pemecahan trigliserida, sehingga meningkatkan akumulasi trigliserida dalam darah (ADA, 2021). Penelitian oleh Smith et al. (2021) menunjukkan bahwa kadar HbA1c yang tinggi berhubungan signifikan dengan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL pada penderita diabetes mellitus. Studi ini menegaskan bahwa kontrol glikemik yang buruk dapat memperburuk profil lipid darah, yang berkontribusi pada komplikasi kardiovaskular yang lebih serius.

Selain itu, penelitian lain oleh Johnson et al. (2022) menemukan bahwa pasien dengan HbA1c di atas 8% memiliki risiko peningkatan trigliserida lebih dari 50% dibandingkan dengan pasien yang memiliki HbA1c di bawah 7%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin buruk kontrol glikemik seseorang, semakin tinggi pula risiko dislipidemia dan komplikasi kardiovaskular yang menyertainya.

Dengan demikian, kontrol terhadap kadar HbA1c tidak hanya penting untuk mencegah komplikasi mikrovaskular, tetapi juga berperan dalam mengurangi risiko komplikasi makrovaskular akibat dislipidemia, termasuk hipertrigliseridemia. Oleh karena itu, pemantauan kadar HbA1c dan trigliserida secara simultan menjadi langkah penting dalam manajemen diabetes melitus.

#### **d. Hubungan HbA1c dengan Komplikasi Diabetes**

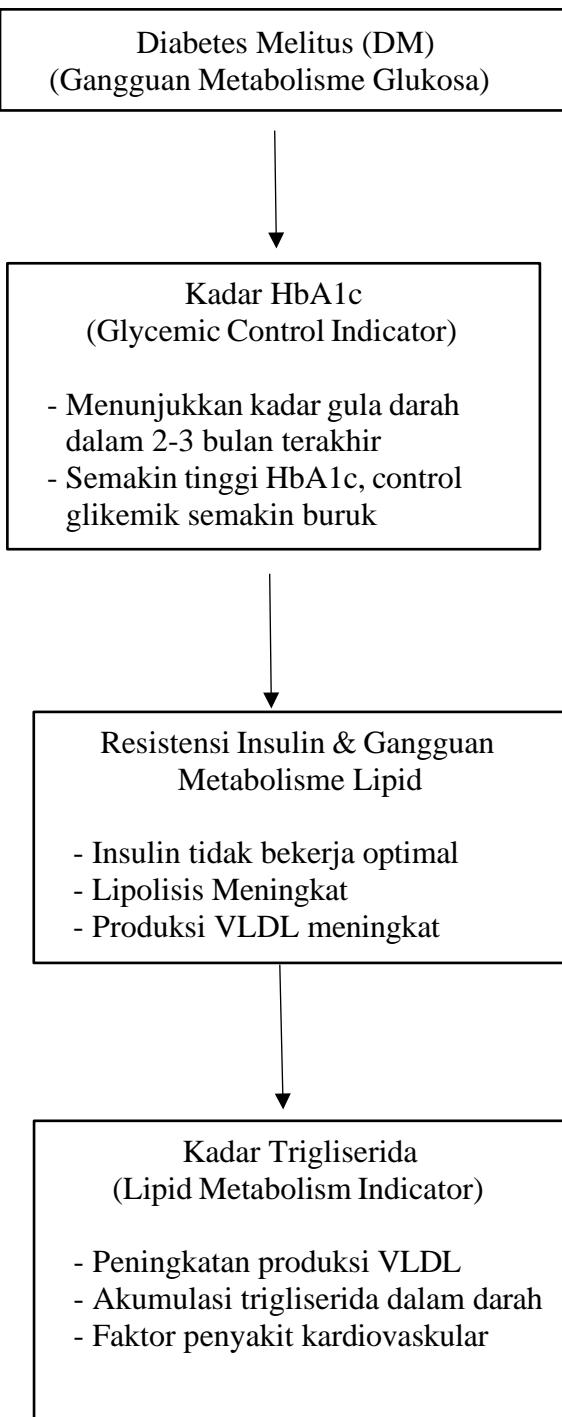
Penelitian menunjukkan bahwa kadar HbA1c yang tinggi berkaitan erat dengan peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, termasuk retinopati diabetik, nefropati, dan neuropati (IDF, 2021). HbA1c yang tinggi mencerminkan hiperglikemia kronis, yang berkontribusi pada peningkatan stres oksidatif dan peradangan sistemik, faktor utama dalam perkembangan komplikasi diabetes (WHO, 2022). Retinopati diabetik, misalnya, merupakan salah satu penyebab utama kebutaan di seluruh dunia dan berhubungan dengan kadar HbA1c

yang tidak terkontrol (ADA, 2021). Selain itu, peningkatan kadar HbA1c juga berkorelasi dengan penurunan fungsi ginjal yang dapat berkembang menjadi nefropati diabetik, kondisi yang dapat menyebabkan gagal ginjal kronis (Kementerian Kesehatan RI, 2021).

Lebih lanjut, neuropati diabetik terjadi akibat akumulasi produk akhir glikasi (AGEs) yang merusak saraf perifer, menyebabkan gangguan sensorik, nyeri kronis, dan meningkatkan risiko ulkus diabetik serta amputasi (GBD, 2021). Studi epidemiologi menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c sebesar 1% dapat mengurangi risiko komplikasi mikrovaskular hingga 37% (IDF, 2021). Oleh karena itu, pemantauan dan pengelolaan kadar HbA1c yang optimal sangat penting dalam mencegah progresivitas penyakit dan mengurangi morbiditas serta mortalitas terkait diabetes.

## B. Kerangka Teori

Berikut adalah kerangka teori yang bisa digambarkan dalam penelitian ini :



### C. Kerangka Konsep



### D. Hipotesis

**Hipotesis Nihil (H0):** Tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c dan kadar trigliserida pada penderita Diabetes Mellitus di Sukadana Lampung Timur.

**Hipotesis Alternatif (H1):** Terdapat hubungan antara kadar HbA1c dan kadar trigliserida pada penderita Diabetes Mellitus di RSUD Sukadana Lampung Timur.