

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes melitus

1. Definisi Diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi glukosa darah disertai dengan peningkatan gejala utama yang khas seperti urine berasa manis dalam jumlah yang banyak. Penyebab yang mendasari diabetes melitus adalah defisiensi relatif atau absolut dari hormon insulin. Insulin merupakan satu-satunya hormone yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah (Bilouse dan Donnelly, 2014)

Diabetes melitus menjadi masalah kesehatan masyarakat utama karena komplikasinya bersifat jangka pendek dan jangka panjang. Defisiensi absolute dari insulin menyebabkan ketoasidosis dan koma yang diikuti dengan kematian, bahkan di Inggris ataupun negara maju lainnya. Koma hiperosmolar hiperglikemik) tidak sering terjadi dan lebih bersifat tersembunyi, namun membahayakan. Meski demikian, kondisi tersebut tetap merupakan masalah yang serius pada penderita diabetes tipe 2 (Bilouse dan Donnelly, 2014)

Hiperglikemia jangka panjang dapat mempengaruhi system pembuluh darah kecil pada mata, ginjal, dan syaraf serta arteri yang lebih besar yang mengarah pada percepatan terjadinya aterosklerosis. Diabetes merupakan penyebab kebutaan paling sering pada kelompok usia produktif (usia kerja). Dan satu-satunya penyebab utama paling lazim untuk terjadinya *end-stage renal failure* (ESRF) atau gagal ginjal tahap akhir.

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

a. Diabetes melitus tipe 1

Penyakit diabetes tipe 1 sering disebut Insulin Dependent Diabetes melitus atau Diabetes melitus yang bergantung pada insulin. Diabetes tipe 1 berkaitan dengan ketidakmampuan pancreas untuk membuat insulin yang menimbulkan kerusakan atau gangguan fungsi pancreas dalam memproduksi insulin. Penderita DM 1 sebagian besar terjadi pada usia dibawah 30 tahun yang disebut juga penyakit DM anak-anak karena lebih banyak diderita oleh anak-anak dan remaja. Pada DM tipe 1, pancreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin akibat kelainan system imun tubuh yang menghancurkan sel penghasil insulin atau karena infeksi virus sehingga hormon insulin dalam tubuh berkurang dan menghasilkan timbunan gula pada aliran darah (Rafanani, 2012)

b. Diabetes melitus tipe 2

Merupakan penyakit diabetes yang sering disebut Non-Insulin Dependent Diabetes melitus atau diabetes melitus tanpa bergantung pada Insulin. Berbeda dengan diabetes tipe 1, pada tipe 2 masalahnya bukan karena pancreas tidak membuat insulin tetapi karena insulin yang dibuat tidak cukup. Kebanyakan dari insulin diproduksi dihisap oleh sel-sel lemak akibat gaya hidup dan pola makan yang tidak baik. Sehingga pancreas tidak dapat membuat cukup insulin untuk mengatasi kekurangan insulin yang menyebabkan glukosa darah meningkat. Diabetes tipe 2 merupakan jenis diabetes yang sebagian besar diderita. Sekitar 90% hingga 95% penderita diabetes tipe 2 dan dialami oleh orang dewasa berusia lebih dari 30 tahun dan cenderung semakin parah secara bertahap (Rafanani, 2012).

c. Diabetes gestational

Merupakan tipe diabetes yang terjadi saat kehamilan yang disebabkan karena hormon hasil ekskresi plasenta yang mengganggu kerja insulin (Bilouse dan Donnelly, 2014).

d. Diabetes melitus tipe kasus lain

Merupakan tipe diabetes yang disebabkan oleh kelainan genetik spesifik (kerusakan genetic sel β pancreas dan kerja insulin). Diabetes tipe lain ini ditandai dengan kondisi seperti endokrinopati, penyakit eksokrin pancreas, sindrom genetic, obat-obatan, atau bahan kimia (Bilouse dan Donnelly, 2014).

3. Faktor penyebab DM

Penyebab DM belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhinya yaitu genetik, obesitas, penyakit autoimun, dan virus. Selain itu, faktor lain seperti lingkungan, ekonomi, serta budaya juga dapat mempengaruhi terjadinya DM. Adapun faktor risiko yang memungkinkan seseorang terkena DM apabila ditemukan kondisi-kondisi berikut ini:

- a. Riwayat keluarga dengan DM
- b. Obesitas ($>20\%$, BB dieal) atau indeks masa tubuh (IMT) $>27 \text{ kg/m}^2$
- c. Umur diatas 40 tahun
- d. Tekanan darah tinggi ($>140/90 \text{ mmHg}$)
- e. Kelainan profil lipid darah (*dislipidemia*) yaitu kolesterol HDL $<35 \text{ mg/dl}$, dan atau trigliserida $>250 \text{ mg/dl}$

- f. Seseorang yang dinyatakan sebagai toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT)
- g. Wanita dengan riwayat diabetes kehamilan
- h. Wanita yang melahirkan bayi >4.000 gr
- i. Riwayat menggunakan obat-obatan oral atau suntikan dalam jangka waktu yang lama terutama obat golongan kortikosteroid yang biasa digunakan untuk pengobatan asma, kulit, rematik, dan lainnya
- j. Riwayat terkena infeksi tertentu antara lain virus yang menyerang kelenjar air liur (penyakit gondongan), virus morbili (Bilouse and Donnelly, 2014)

4. Faktor-faktor yang berhubungan dengan terkontrolnya kadar glukosa darah

a. Obesitas

Obesitas artinya berat badan yang berlebih minimal sebanyak 20% dari berat badan ideal. Rumus untuk menentukan berat badan ideal adalah sebagai berikut: Berat badan (Kg) : tinggi badan (m)². Obesitas disebutkan jika indeks masa tubuh lebih dari 25 kg/m² (Soegondo, 2007). Obesitas menyebabkan reseptor insulin pada target sel di seluruh tubuh kurang sensitif dan jumlahnya berkurang sehingga insulin dalam darah tidak dapat dimanfaatkan.

b. Asupan makanan

Kadar gula darah sebagian tergantung pada apa yang dimakan dan oleh karenanya sewaktu makan diperlukan adanya keseimbangan diet. Mempertahankan kadar gula darah agar mendekati nilai normal dapat dilakukan dengan asupan makanan yang seimbang sesuai dengan kebutuhan (Soegondo, 2007).

c. Olahraga atau latihan fisik

Manfaat latihan fisik atau olahraga sebagai terapi Diabetes Melitus telah cukup lama dikenal sebagai salah satu upaya penanggulangan penyakit DM disamping obat dan diet. Latihan fisik dapat meningkatkan sensitifitas jaringan terhadap insulin. Pada Diabetes Melitus tipe 2 peningkatan sensitifitas jaringan tersebut sangat penting dalam regulasi kadar glukosa darah (Soegondo, 2007).

d. Konsumsi obat atau penggunaan insulin

Cara kerja obat hipoglikemik oral pada umumnya merangsang sel beta pankreas untuk mengeluarkan insulin atau mengurangi absorpsi glukosa dalam usus, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Perencanaan makan masih merupakan pengobatan utama, tetapi bila hal ini bersama latihan jasmani ternyata gagal, maka diperlukan penambahan obat oral. Obat hipoglikemik oral diberikan agar Diabetes Melitus dapat terkontrol dengan baik (Soegondo, 2007).

5. Patofisiologi

DM tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel β pancreas yang dimediasi oleh system imun. Konsekuensi dari tidak adanya insulin, berhubungan dengan glukagon yang dapat menimbulkan efek kelaparan. Pada orang yang sehat puasa untuk beberapa hari dapat menjaga keseimbangan aksi glukagon pada modulasi produksi glukosa dan keton oleh liver (Bilouse dan Donnelly, 2014).

DM tipe 2 lebih umum terjadi daripada DM tipe 1, berkisar antara 90-95% dari semua kasus DM. DM tipe 2 merupakan gangguan heterogen yang disebabkan

oleh kombinasi genetik dan faktor lingkungan yang dapat mengganggu fungsi pancreas mencapai 50%.

Kerusakan sel β pancreas pada pasien DM tipe 2 terjadi melalui 5 tahap, yaitu:

- a. Tahap pertama: homeostasis glukosa normal tetapi individu memiliki risiko DM tipe 2. Pada tahap ini, toleransi glukosa normal dan kerusakan sel β pancreas belum tampak.
- b. Tahap kedua: terjadi penurunan sensitivitas insulin dan dikompensasi dengan peningkatan sekresi insulin oleh sel β pancreas, sehingga toleransi glukosa masih normal. Meskipun terjadi peningkatan sekresi insulin, tetapi terjadi penurunan fungsi sel β pancreas.
- c. Tahap ketiga: disfungsi sel β pancreas sudah mulai tampak, ditandai dengan tes toleransi glukosa posprandial yang abnormal. Akan tetapi kadar glukosa puasa normal.
- d. Tahap keempat: kerusakan sel β pancreas semakin parah yang disebabkan oleh toksisitas glukosa akibat hiperglikemia posprandial, berkurangnya sensitivitas insulin. Konsentrasi glukosa akan meningkat karena peningkatan produksi glukosa endogen basal.
- e. Tahap kelima: kerusakan sel β pancreas semakin parah, baik glukosa puasa maupun posprandial mencapai level diagnostic diabetes.

Sumber : Widyanto dan Triwibowo (2013)

6. Gejala DM

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- a. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya
- b. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Rudijanto *dkk.* 2015)

7. Kriteria Diagnosis DM

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 125 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
- d. Pemeriksaan HbA1c $\geq 7\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP). Sumber: (Bilouse dan Donnelly, 2014)

B. Diabetes melitus tipe 2

1. Pengertian diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. DM tipe 2 merupakan keadaan dimana tubuh yang mengalami resistensi insulin pada otot dan liver karena kegagalan sel beta pankreas yang menyebabkan kerusakan sentral. Selain otot, liver dan sel beta, organ lain seperti: jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe 2. Delapan organ penting tersebut dalam gangguan toleransi glukosa ini penting dipahami karena dasar patofisiologi konsep tentang:

- a. Pengobatan harus ditujukan guna memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja
- b. Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasari atas kinerja obat pada gangguan multipel dari patofisiologi DM tipe 2.
- c. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kegagalan sel beta yang sudah terjadi pada penyandang gangguan toleransi glukosa.

2. Bahaya diabetes

Berikut ini beberapa bahaya serius yang diakibatkan oleh diabetes melitus, antara lain :

a. Komplikasi Jangka Panjang

Diabetes dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang seperti serangan jantung, stroke, kebutaan akibat glukoma, penyakit ginjal, dan luka yang tidak dapat sembuh. Komplikasi tersebut disebabkan oleh kerusakan pembuluh darah, kerusakan saraf, dan ketidaksanggupan tubuh melawan infeksi. Namun, tidak semua penderita diabetes mengalami komplikasi jangka panjang ini (Rafanani, 2012)

b. Hipoglikemia

Penderita diabetes dapat secara tiba-tiba mengalami gula darah yang sangat rendah atau hipoglikemia yang membuat penderitanya gemetar, berkeringat, lelah, lapar, detak jantung cepat, pandangan kabur, nyeri kepala, tubuh kebas, kesemutan disekitar mulut dan bibir (Rafanani, 2012).

c. Ketoasidosis

Jika glukosa tidak dapat diolah dengan baik oleh tubuh, maka lemak dan protein dalam tubuh dimanfaatkan tubuh menjadi energi. Namun saat tubuh membakar lemak, terbentuklah sisa pembakaran yang disebut keton. Keton menumpuk dalam darah dan mengalir ke dalam air seni. Keton bersifat lebih asam dari jaringan sehat, jika kadarnya tinggi dalam darah maka dapat menyebabkan terjadinya kondisi serius yang disebut ketoasidosis (Rafanani, 2012).

3. Penyebab diabetes melitus tipe 2

Secara garis besar patogenesis DM tipe 2 disebabkan oleh delapan hal berikut:

a. Kegagalan sel beta pancreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor (Widyanto dan Triwibowo, 2013)

b. Liver

Pada penderita DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP=*hepatic glucose production*) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses gluconeogenesis (Widyanto dan Triwibowo, 2013).

c. Otot

Pada penderita DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion (Widyanto dan Triwibowo, 2013)

d. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan

mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipototoxicity. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion (Widyanto dan Triwibowo, 2013).

e. Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) dan GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide atau disebut juga gastric inhibitory polypeptide). Pada penderita DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim *DPP-4*, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja *DPP-4* adalah kelompok *DPP-4* inhibitor. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase adalah akarbose (Widyanto dan Triwibowo, 2013).

f. Sel Alpha Pancreas

Sel- α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat

reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP-4 inhibitor dan amylin (Widyanto dan Triwibowo, 2013)

g. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (Sodium Glucose co-Transporter) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya (Widyanto dan Triwibowo, 2013)

h. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-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. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin (Widyanto dan Triwibowo, 2013).

4. Gejala kronis diabetes melitus tipe 2

a. Gangguan penglihatan

Gangguan penglihatan pada pasien Diabetes Melitus sering dijumpai pada fase awal.

b. Gangguan saraf tepi atau kesemutan

Pasien mengeluh rasa sakit atau kesemutan terutama pada kaki di waktu malam, sehingga mengganggu tidur.

c. Gatal-gatal atau bisul

Kelainan kulit berupa gatal, biasanya terjadi pada daerah kemaluan atau daerah lipatan kulit seperti ketiak dan di bawah payudara. Sering pula dikeluhkan timbulnya bisul dan luka yang lama sembuhnya.

d. Rasa tebal pada kulit

e. Gangguan fungsi seksual

f. Keputihan (Widyanto dan Triwibowo, 2013)

5. Penatalaksanaan DM tipe 2

Penatalaksanaan DM tipe 2 bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi :

a. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.

b. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.

c. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM.

Secara garis besar penatalaksanaannya dilakukan dengan:

- 1) Diet atau asupan makanan
 - a) Memberi semua unsur makanan esensial seperti vitamin dan mineral.
 - b) Mencapai dan mempertahankan berat badan yang sesuai
 - c) Memenuhi kebutuhan energi
 - d) Mencegah fluktuasi kadar glukosa darah setiap harinya dengan mengupayakan kadar glukosa darah mendekati normal melalui cara yang aman dan praktis
 - e) Mengurangi porsi makan
- 2) Olahraga atau latihan otot dapat menurunkan kadar glukosa darah dan menurunkan faktor risiko kardiovaskuler dengan meningkatkan pengambilan glukosa oleh otot dan memperbaiki pemakaian insulin, sirkulasi darah dan tonus otot. Latihan yang dianjurkan adalah 3-4 kali dalam seminggu selama 30 menit.
- 3) Obat-obatan
 - (1) Golongan sulfonilurea
 - (2) Golongan Biguanid
 - (3) Insulin (Widyanto dan Triwibowo, 2013)

C. Glukosa darah

1. Pengertian

Glukosa darah adalah glukosa yang terbentuk dari karbohidrat yang terdapat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen didalam hati dan otot rangka. Kadar glukosa darah dapat dipengaruhi oleh faktor endogen dan eksogen. Faktor endogen yaitu humoral faktor yang terdiri dari hormone insulin, glucagon dan kortisol yang berfungsi sebagai system resptor di sel otot dan sel hati. Faktor eksogen yaitu jenis

dan jumlah makanan yang dikonsumsi serta aktivitas fisik yang dilakukan (Lestari dan Purwanto, 2013)

2. Macam-macam pemeriksaan

- a. Glukosa darah puasa merupakan kadar glukosa yang diukur setelah dilakukan puasa selama 8 jam dengan nilai rujukan 70-110 mg/dl
- b. Glukosa Darah Sewaktu/acak merupakan kadar glukosa yang diukur tanpa mengambil kira waktu makan terakhir dengan nilai rujukan 80-144 mg/dl
- c. Glukosa 2 Jam Post Prandial merupakan kadar glukosa yang diukur tepat 2 jam setelah makan dengan nilai rujukan 70-120 mg/dl
- d. Tes Toleransi Glukosa Oral merupakan kadar glukosa yang diukur setelah pasien diberikan gula murni 75 gr.

D. Tes HbA1c

1. Pengertian

Hemoglobin (Hb) adalah protein berpigmen merah yang mengandung besi, terletak di eritrosit. Fungsi utamanya adalah mengangkut oksigen dan karbon dioksida dalam darah. Hemoglobin terdiri dari berbagai varian (seperti HbA dewasa dan HbF janin) dan turunannya (misalnya asetil, glycated). Hemoglobin A menghasilkan fraksi terbesar (> 95%) Hb pada subjek dewasa dan terdiri dari 4 rantai protein (2 alfa, 2 rantai beta). Hemoglobin A 1 C (HbA1c) merupakan salah satu hemoglobin terglykasi, subfraksi yang dibentuk oleh pelekatan berbagai glukosa ke molekul HbA yang terbentuk dalam dua tahap oleh reaksi glukosa nonenzimatik dengan gugus amino N-terminal dari rantai beta Hb normal dewasa (HbA). Pada

eritrosit, jumlah relatif HbA yang diubah menjadi stabil HbA1c meningkat dengan konsentrasi glukosa dalam darah rata-rata. Konversi ke HbA1c stabil dibatasi oleh rentang umur eritrosit sekitar 100 sampai 120 hari. Akibatnya, HbA1c mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama 2 sampai 3 bulan sebelumnya daripada variasi kadar glukosa darah setiap hari. Dengan demikian HbA1c cocok untuk memantau kontrol glukosa darah jangka panjang pada individu dengan diabetes melitus(COBAS, 2013)

Pemeriksaan HbA1c dapat menghindari masalah variabilitas nilai glukosa sehari-hari. Kadar glukosa darah berfluktuasi dari menit ke menit, jam ke jam, dan hari ke hari. Sedangkan kadar HbA1c berubah secara perlahan, sehingga dapat digunakan untuk mengetahui 'kualitas' dari kontrol glukosa darah. Pada penderita diabetes, kadar glukosa cenderung mudah meningkat dibandingkan kondisi normal, menurun dengan olah raga, meningkat setelah makan, apalagi setelah makan makanan manis, sehingga sulit untuk dikontrol. Pemeriksaan HbA1c dianjurkan untuk dilakukan setiap 3 bulan sekali atau 4 kali dalam setahun (Papatungan dkk., 2014).

2. Manfaat pemeriksaan HbA1c

Pemeriksaan HbA1c penting dilaksanakan karena memiliki beberapa manfaat, diantaranya :

- a. Mencerminkan kadar rata-rata glukosa 3 bulan terakhir.
- b. Melihat kepatuhan pengobatan penderita DM
- c. Memantau risiko kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tingginya kadar glukosa darah.

3. Pemeriksaan HbA1c untuk penderita diabetes

Pemeriksaan kadar HbA1c merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk menegakkan diagnosis diabetes, baik tipe 1 maupun tipe 2. Pemeriksaan ini juga berguna untuk mengetahui apakah control 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:

- a. Tidak perlu puasa dan dapat diperiksa kapan saja
- b. Memperkirakan keadaan glukosa darah dalam jangka waktu lebih lama (2-3 bulan) atau tidak dipengaruhi perubahan gaya hidup jangka pendek.
- c. Metode telah terstandarisasi dengan baik dan keakuratannya dapat dipercaya
- d. Kesalahan yang disebabkan oleh faktor nonglikemik yang dapat mempengaruhi nilai HbA1c sangat jarang ditemukan dan dapat diminimalisasi dengan melakukan pemeriksaan konfirmasi diagnosis dengan glukosa plasma.
- e. Pengambilan sampel lebih mudah dan pasien merasa lebih nyaman.
- f. Lebih direkomendasikan untuk pemantauan pengendalian glukosa
- g. Level HbA1c berkorelasi dengan komplikasi diabetes sehingga lebih baik dalam memprediksi komplikasi.

4. Metode Pemeriksaan HbA1c

Metode pemeriksaan HbA1c dapat dibagi menjadi 3 kategori berdasarkan cara pemisahan komponen hemoglobin glikosilasi dan non glikosilasi:

a. 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).

b. Metode HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)

Metode ini memiliki prinsip yang sama dengan *Ion Exchange Chromatography*, bisa diotomatisasi serta memiliki akurasi dan presisi yang baik sekali. Metode ini juga direkomendasikan menjadi metode referensi untuk pemeriksaan kadar HbA1c (Widijanti dan Ratulangi, 2011).

c. Metode Agar Gel Elektroforesis

Metode ini memiliki hasil yang berkorelasi dengan baik dengan HPLC tetapi presisinya kurang dibandingkan HPLC. Hemoglobin F (HbF) memberikan hasil positif palsu tetapi kekuatan ion, pH, suhu, HbS dan HbC tidak banyak berpengaruh pada metode ini (Widijanti dan Ratulangi, 2011).

d. 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 (Widijanti dan Ratulangi, 2011).

e. Metode *Affinity Chromatography*

Prinsip dari metode ini adalah glukosa yang terikat pada asam m-aminofenilboronat. 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 terglykasi. 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. % HbA1c ditampilkan pada Afinion AS100 Analyzer.

f. 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)

g. 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)

5. Nilai Rujukan Pemeriksaan HbA1c

Pada orang yang tidak diabetes, kadar HbA1c berkisar 4,5 sampai 6 persen. Jika kadarnya 6,5% atau lebih pada dua pemeriksaan terpisah, maka kemungkinan orang tersebut menderita diabetes. Nilai antara 6 sampai 6,5% menunjukkan keadaan prediabetes. Penderita diabetes yang tidak terkontrol dalam waktu yang lama biasanya memiliki kadar HbA1c lebih dari 9 persen. Sedangkan target pengobatan adalah kadar HbA1c sebesar 7 persen atau kurang.