

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi diabetes melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia (gula darah tinggi) yang terjadi ketika produksi atau kerja insulin tidak berjalan dengan baik, atau keduanya. Diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi seperti masalah pada pembuluh darah besar dan kecil, serta masalah pada sistem saraf, yang juga dikenal sebagai neuropati. Penderita diabetes tipe 2, baik yang sudah lama mengidapnya maupun yang baru mengetahuinya, dapat terkena penyakit ini. Gangguan mikrovaskular menyebabkan gangguan pada mata dan ginjal, sementara komplikasi makrovaskular biasanya terjadi pada jantung, otak, dan pembuluh darah. Penderita juga sering mengalami neuropati, yang dapat bersifat motorik, sensorik, atau otonom (PERKENI, 2021).

2. Klasifikasi diabetes melitus

Asosiasi Diabetes Amerika (ADA) tahun 2022 dan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2019 membagi kelompok DM berdasarkan etiologi menjadi empat kelompok antara lain :

a. Diabetes melitus tipe 1

Pada penderita Diabetes Tipe 1, produksi insulin berhenti total, yang menyebabkan kadar gula darah meningkat. Hal ini terjadi karena sel beta pankreas rusak. Penderita diabetes melitus tipe 1, juga disebut *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), tidak memproduksi insulin yang cukup karena sel beta mereka

rusak. Jika kadar glukosa darah puasa mencapai 126 mg/dl atau lebih tinggi, maka menderita diabetes tipe 1 (Faida, 2020).

b. Diabetes melitus tipe 2

Suryati (2021) menyatakan bahwa diabetes melitus tipe 2 terjadi ketika pelepasan insulin terganggu atau ketika insulin tidak bekerja dengan baik (resistensi insulin), terutama pada organ-organ seperti otot dan hati. Pada tahap awal, resistensi insulin tidak menunjukkan gejala apa pun karena sel beta pankreas dapat mengatasinya dengan memproduksi lebih banyak insulin. Kondisi ini menyebabkan hiperinsulinemia, yang membuat kadar glukosa tetap normal atau sedikit meningkat. Sekitar 90% penderita diabetes menderita diabetes melitus tipe 2, yang berarti tubuh mereka kurang sensitif terhadap insulin dan kesulitan memproduksinya. Ketika tubuh tidak dapat memproduksi insulin yang cukup untuk melawan resistensi insulin yang semakin meningkat, penyakit ini mulai muncul di dalam tubuh (Decroli dkk., 2019).

Disfungsi insulin dan kegagalan sel beta pankreas merupakan dua patofisiologi utama yang berperan dalam perkembangan genetik diabetes melitus tipe 2. Orang yang kelebihan berat badan atau gemuk seringkali mengalami resistensi insulin. Pada sel otot, lemak, dan hati, insulin tidak bekerja sebaik seharusnya, sehingga pankreas harus memproduksi insulin ekstra untuk mengimbangi resistensi insulin yang lebih tinggi. Hal ini menyebabkan kadar gula darah meningkat, yang pada akhirnya menyebabkan diabetes kronis. Situasi ini tidak hanya memperburuk sel beta pankreas, tetapi juga dapat memperburuk resistensi insulin, yang dapat menyebabkan diabetes melitus tipe 2 semakin memburuk seiring waktu (Decroli dkk., 2019).

c. Diabetes dalam Kehamilan (GDM)

Diabetes Melitus Gestasional (DMG) adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan resistensi insulin selama kehamilan. Umumnya, DMG ditemukan pada trimester kedua atau ketiga. DMG lebih mungkin terjadi jika ada anggota keluarga yang menderita diabetes, kelebihan berat badan, atau memiliki glikosuria. DMG membuat bayi baru lahir lebih mudah sakit. Hal ini terjadi karena bayi dari ibu yang menderita DMG memproduksi terlalu banyak insulin, yang menyebabkan mereka tumbuh besar dan menyebabkan makrosomia. Namun, setelah melahirkan kadar gula darah umumnya kembali normal (PERKENI, 2021).

d. Diabetes melitus tipe lain

Kondisi ini disebabkan oleh penyakit pankreas eksokrin, gejala diabetes monogenik, atau diabetes yang disebabkan oleh zat kimia atau obat. (PERKENI,2021)

3. Gejala klinis

Diabetes melitus memengaruhi proses metabolisme organ tubuh dalam rentang waktu tertentu, yang kemudian memicu terjadinya komplikasi. Gangguan pada mata, neuropati, serta nefropati merupakan dampak umum dari diabetes yang berkaitan dengan kerusakan pada pembuluh darah besar maupun kecil (Lestari dkk, 2021)

Lestari, Zulkarnain & Aisyah Sijid (2021) menjelaskan bahwa gejala-gejala yang dapat muncul pada DM antara lain :

a. Poliuri (sering buang air kecil)

Sering buang air kecil(poliuria), terutama pada malam hari disebabkan oleh tingginya kadar gula darah yang melampaui ambang filtrasi ginjal(lebih dari 180

mg/dL) sehingga glukosa ikut terbuang bersama urin. Peningkatan frekuensi dan volume urin ini disebabkan oleh mekanisme tubuh yang menarik lebih banyak air ke dalam urin guna menurunkan konsentrasi glukosa yang dikeluarkan.

b. Polidipsia (sering merasa haus)

Dehidrasi atau kehilangan cairan akibat ekskresi urine yang berlebih akan terjadi didalam tubuh. Tubuh akan menciptakan rasa haus untuk mengatasi masalah ini, sehingga penderitanya selalu ingin minum banyak air terutama air dingin, manis dan segar.

c. Polifagi (nafsu makan meningkat)

Penderita DM mengalami kesulitan memproduksi insulin yang mengakibatkan asupan gula yang tidak memadai ke dalam sel-sel tubuh dan berkurangnya produksi energi. Hal ini menyebabkan kenaikan nafsu makan atau polifagi. Tubuh menimbulkan rasa lapar guna mendorong peningkatan asupan makanan agar kebutuhan energi tercukupi.

d. Berat badan menurun

Ketika jumlah insulin tidak mencukupi untuk membantu tubuh mendapatkan energi dari glukosa, tubuh akan segera memecah protein dan lemak sebagai sumber energi alternatif. 500 gram glukosa dapat dikeluarkan dari tubuh setiap 24 jam oleh pasien DM yang tidak terkontrol, yang setara dengan 2000 kalori perhari. Masalah ini juga dapat menimbulkan gejala tambahan seperti rasa gatal, kesemutan pada kaki, serta luka yang sulit sembuh. Pada pria, kondisi tersebut bisa menyebabkan balanitis (nyeri di ujung penis) sedangkan pada wanita dapat muncul pruritus vulva (rasa gatal di area selangkangan).

4. Patofisiologi

a. Resistensi Insulin

Tubuh memerlukan insulin dalam jumlah besar untuk mempertahankan kestabilan kadar glukosa darah. Pada diabetes melitus tipe 2, kondisi ini umumnya ditandai oleh munculnya resistensi terhadap insulin. Hiperglikemia yang berlangsung kronis dapat merusak sel β pankreas dan semakin memperparah resistensi insulin, sehingga memperkuat sifat progresif dari penyakit diabetes melitus tipe 2 (Decroli, 2019)

b. Disfungsi Sel B Pankreas

Penderita diabetes tipe 2 sering mengalami masalah resistensi insulin dan hiperglikemia kronis, yang dapat terjadi ketika sel-sel β pankreas berhenti berfungsi dengan baik seiring waktu. Kadar gula darah tinggi yang tidak kunjung turun juga terkait dengan kegagalan sel- β pankreas. Decroli (2019) menyatakan bahwa seseorang menderita diabetes tipe 2 jika sel-sel β pankreasnya hanya dapat bekerja setengah dari tingkat normalnya. Ini berarti mereka tidak dapat memproduksi insulin yang cukup untuk mencegah tubuh menjadi resisten terhadapnya.

5. Kriteria diagnostik diabetes melitus

Sesuai dengan Pedoman Nasional Pelayanan Medik Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020), salah satu faktor klinis berikut dapat digunakan untuk mendiagnosis DM:

- a. Tes Glukosa plasma darah puasa adalah tes yang dilakukan dengan puasa minimal 8 jam dengan hasil glukosa puasa sama dengan 126 mg/dL atau lebih.

- b. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) , jika hasil pemeriksaan menunjukkan nilai glukosa plasma sama atau lebih dari 200 mg/dL, dimana dua jam setelah mengonsumsi 75 gram glukosa.
- c. Kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c), jika hasil pemeriksaan sama atau lebih dari 6,5%. Program Standardisasi Glikohemoglobin Nasional (NGSP) merekomendasikan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) untuk mengukur HbA1c.
- d. Glukosa plasma Sewaktu , yaitu kadar glukosa plasma sewaktu sama atau lebih dari 200 mg/dL pada orang yang memiliki tanda-tanda diabetes standar seperti poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), dan polifagia (sering makan).

Kriteria ini bertujuan untuk memastikan diagnosis yang akurat dan memberikan dasar untuk penanganan DM yang efektif di fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia (Kementrian Kesehatan RI,2020)

HbA1c merupakan parameter penting dalam diagnosis dan pemantauan DM karena mencerminkan kadar gula darah rata-rata selama dua hingga tiga bulan terakhir. Pengukuran HbA1c sangat bermanfaat untuk menilai efektivitas pengobatan diabetes dan membantu dalam perencanaan terapi jangka panjang (Asosiasi Diabetes Amerika ,2022). Dengan menggunakan kriteria ini, diagnosis DM dapat ditegakkan lebih akurat dan pengelolaan pasien dapat disesuaikan berdasarkan kadar gula darah serta riwayat klinis pasien.

6. Faktor resiko diabetes melitus tipe 2

Menurut Utomo dkk (2020), factor resiko yang mempengaruhi seseorang menderita DM tipe 2 yakni :

a. Faktor resiko yang bisa diubah

1). Obesitas (kegemukan)

Salah satu penyebab utama yang berkontribusi besar terhadap terjadinya diabetes melitus adalah obesitas. Kondisi ini timbul akibat akumulasi lemak yang berlangsung secara berkelanjutan, yang pada umumnya disebabkan oleh minimnya aktivitas fisik. Ketidakseimbangan antara asupan dan pembakaran energi ini memicu penumpukan lemak dalam tubuh

2) Aktivitas fisik

Tingkat aktivitas fisik memiliki peran penting dalam menentukan risiko seseorang terhadap diabetes melitus. Hal ini disebabkan oleh kemampuan aktivitas fisik dalam membakar kalori, sehingga dapat menurunkan kemungkinan terjadinya penyakit tersebut. Melakukan aktivitas fisik setidaknya selama 30 menit setiap hari sudah cukup untuk membantu pembakaran kalori secara efektif

3) Hipertensi

Individu yang menderita hipertensi memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk mengalami diabetes tipe 2 dibandingkan mereka yang tidak memiliki tekanan darah tinggi.

4) Dislipidemia

Kadar trigliserida yang tinggi dalam darah bisa dipicu oleh adanya resistensi insulin atau insufisiensi insulin (dislipidemia sekunder) atau kelainan bawaan (dislipidemia primer).

5) Kebiasaan merokok

Aktivitas merokok dapat menjadi pemicu timbulnya diabetes melitus. Nikotin yang terkandung dalam rokok merangsang sekresi hormon katekolamin,

termasuk adrenalin dan noradrenalin, yang peningkatannya berkorelasi dengan lonjakan kadar glukosa darah.

6) Pengelolaan stress

Stres merupakan salah satu faktor pemicu yang dapat mendorong terjadinya diabetes melitus. Ketika seseorang berada dalam kondisi tertekan, produksi hormon adrenalin dan kortisol meningkat, yang pada akhirnya memicu eskalasi kadar glukosa dalam sirkulasi darah

b. Faktor yang tidak dapat diubah

1) Riwayat keluarga

Genetik memiliki kontribusi besar terhadap timbulnya diabetes melitus. Kehadiran penderita DM dalam lingkup keluarga meningkatkan kesempatan anggota keluarga lainnya untuk turut mendapatkan penyakit tersebut

2) Usia

Pertambahan usia berkontribusi terhadap penurunan fungsi metabolisme tubuh, yang pada akhirnya dapat memicu resistensi insulin serta ketidakseimbangan kadar glukosa dalam darah. Proses penuaan ini juga berkaitan erat dengan menurunnya kinerja berbagai organ tubuh (Isnaini & Ratnasari, 2018)

3) Jenis kelamin

Perubahan hormonal yang memfasilitasi akumulasi lemak menjadikan perempuan dengan gangguan siklus pramenstruasi serta wanita pascamenopause lebih rentan terhadap diabetes melitus tipe 2 dibandingkan pria (Rita, 2018)

7. Komplikasi diabetes melitus tipe 2

Jika tidak merawat diabetes tipe 2 dengan benar, kondisi ini dapat menyebabkan banyak masalah serius dalam jangka pendek maupun panjang.

Penyakit jantung (seperti serangan jantung dan stroke), kerusakan ginjal (nefropati diabetik), kehilangan penglihatan (retinopati diabetik), dan kerusakan saraf (neuropati perifer), yang dapat menyebabkan amputasi, adalah beberapa efek yang paling umum. Penderita diabetes tipe 2 juga lebih mungkin mengalami infeksi dan kesulitan menyembuhkan luka. Penyakit ini tidak hanya menurunkan standar hidup tetapi juga membuat biaya perawatan kesehatan menjadi jauh lebih mahal. Untuk menghindari masalah tersebut, penderita diabetes perlu mengontrol gula darah secara cermat, menjalani hidup sehat, dan melakukan pemeriksaan rutin untuk mendeteksi masalah jantung sejak dini (Asosiasi Diabetes Amerika, 2022).

B. Glukosa

1. Definisi glukosa

Glukosa merupakan gula darah sederhana diperoleh tubuh melalui konsumsi makanan yang mengandung karbohidrat yang tersimpan sebagai glikogen di otot dan hati. Menurut Subiyono dkk. (2016), yang bertanggung jawab dalam menghasilkan energi dalam tubuh ialah glukosa. Glukosa adalah sumber dari pembakaran energi bagi otak dan sel darah merah .

Gula yang berasal dari hasil pemecahan karbohidrat akan diserap ke dalam aliran darah dalam jumlah besar dan dikenal sebagai glukosa darah. Glukosa ini kemudian digunakan oleh sel dan jaringan untuk menghasilkan energi, serta disimpan dalam bentuk glikogen. Hormon insulin dan glukagon berperan dalam mengatur penyimpanan glukosa dari karbohidrat, khususnya di jaringan otot rangka

2. Metabolisme glukosa

Glukosa dalam tubuh berperan sebagai bahan dasar dalam sintesis berbagai senyawa penting seperti glikosaminoglikan, antigen sel, nukleotida, laktosa, serta

berbagai jenis gula lainnya. Selain itu, glukosa juga berkontribusi dalam pembentukan beragam lipid, termasuk vitamin, asam amino esensial, asam nukleat, kolesterol, dan hormon steroid. Senyawa heksosa yang terdapat dalam makanan seperti glukosa, galaktosa, dan fruktosa digolongkan ke dalam kelompok karbohidrat.

Dalam kondisi fisiologis normal, enzim heksokinase berperan sebagai katalis dalam proses konversi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat. Pada individu dengan diabetes, rasa lapar yang berkelanjutan sering muncul akibat meningkatnya kadar glukosa darah yang disebabkan oleh tingginya konsentrasi insulin. Sementara itu, jaringan otot dan hati memiliki kemampuan untuk menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen, yang dapat dimanfaatkan sebagai sumber energi selama aktivitas kontraksi otot (Wulandari, 2016)

Untuk menghasilkan energi, glukosa dapat diubah menjadi asam piruvat, asetil-KoA, dan asam laktat. Metabolisme glukosa sebagian besar dikendalikan oleh hati, yang menyimpan glikogen sebagai sumber glukosa untuk menjaga kadar gula darah tetap teratur. Selain itu, hati melakukan glukoneogenesis, yang mengubah sumber non-karbohidrat seperti asam amino atau asam lemak menjadi glikogen. Proses ini membutuhkan karbohidrat. Penderita diabetes akan merasa lapar jika tidak mengonsumsi cukup karbohidrat. Hipoglikemia dapat terjadi jika hati tidak mampu memproduksi glukosa yang cukup. Sebagian besar glukosa disimpan di hati dan otot sebagai glikogen, molekul yang terdiri dari residu glukosa yang dapat dilepaskan. Hati bertugas menyebarkan glukosa ke sel dan organ dalam tubuh untuk menghasilkan energi (Wulandari, 2016). Hal ini karena hati memiliki banyak enzim biokimia di dalamnya.

Faktor yang mempengaruhi kadar glukosa

a. Faktor usia

Diabetes melitus tipe 2 muncul akibat gangguan dalam produksi insulin, yang berdampak pada peningkatan kadar glukosa dalam darah. Memasuki usia sekitar 40 tahun, individu umumnya mengalami penurunan fungsi fisiologis yang cukup drastis, salah satunya secara langsung memengaruhi kinerja pankreas. (Komariah & Rahayu, 2020)

b. Aktivitas fisik

Berolahraga berdampak pada kadar gula darah. Saat tubuh sibuk, otot lebih sering menggunakan glukosa. Hipoglikemia, atau gula darah rendah, dapat terjadi. Ketika berolahraga terlalu keras dan tubuh tidak dapat mengimbangi kadar glukosa. Di sisi lain, kadar glukosa darah akan meningkat di atas hiperglikemia normal jika kadarnya lebih tinggi daripada yang dapat ditangani tubuh hanya dengan olahraga ringan (Wulandari & Kurnianingsih, 2018).

c. Pola makan

Pola makan seseorang mencerminkan kebiasaan konsumsi jenis makanan yang dilakukan secara berulang setiap harinya. Penderita diabetes tipe 2 dianjurkan untuk menghindari pola makan yang dapat memicu lonjakan kadar glukosa darah. Disfungsi pada produksi insulin turut memperbesar risiko terjadinya diabetes melitus akibat tidak terkontrolnya kadar gula dalam darah (Kabosu et al., 2019)

C. Hemoglobin Terглиikasi (HbA1C)

1. Definisi dan Pembentukan HbA1c

Hemoglobin (Hb) adalah protein berbentuk globular dengan ukuran diameter sekitar 6,4 nanometer dan massa molekul mendekati 64.500 Dalton (Da).

Komposisi hemoglobin dalam tubuh manusia normal terdiri atas 97% hemoglobin A (HbA), 2,5% hemoglobin A2 (HbA2), serta 0,5% hemoglobin fetal (HbF) dalam darah orang dewasa. Empat rantai polipeptida membentuk hemoglobin A: dua rantai α dan dua rantai β . Analisis kromatografi memungkinkan kita membagi HbA menjadi bagian-bagian yang lebih kecil, atau fraksi. Fraksi pertama adalah hemoglobin A murni dan disebut HbA0. Fraksi berikutnya disebut HbA1a, HbA1b, dan HbA1c. Hemoglobin terglukasi memiliki muatan negatif yang lebih kuat, yang membuatnya lebih mudah ditemukan dan dipindahkan dengan cepat melalui elektroforesis. Penumpukan hemoglobin terglukasi dapat berarti bahwa darah memiliki terlalu banyak glukosa. Ketika kadar gula darah tinggi, molekul glukosa akan mengikat hemoglobin dalam sel darah merah, yang disebut eritrosit. Molekul glukosa mengikat hemoglobin dalam sel darah merah (eritrosit) ketika kadar glukosa darah tinggi. Jika seseorang menderita diabetes melitus dan memiliki kadar hemoglobin terglukasi yang tinggi, artinya gula darahnya tidak terkontrol dengan baik dan lebih mungkin mengalami masalah jangka panjang (Firani dkk., 2023; Saeedi dkk., 2019).

Sebagaimana dinyatakan oleh Desestiani dan Chondro (2018) , haemoglobin terglukasi (HbA1c) adalah molekul glukosa stabil yang berikatan dengan gugus N-terminal rantai HbA0. Hal ini menciptakan perubahan pascatranslasi yang berikatan dengan gugus amino bebas pada residu valin N-terminal rantai β hemoglobin. Hemoglobin terglukasi dapat menjadi tanda bahwa terdapat terlalu banyak glukosa dalam darah. Ketika gula darah tinggi, molekul glukosa berikatan dengan hemoglobin dalam sel darah merah, yang disebut eritrosit. Lebih banyak glukosa berikatan dengan hemoglobin, menghasilkan lebih banyak

hemoglobin terglykasi jika hiperglikemia berlangsung lama. Jumlah hemoglobin terglykasi yang tinggi pada penderita diabetes berarti bahwa mereka tidak dapat mengontrol gula darahnya dengan baik dan lebih mungkin mengalami masalah jangka panjang (Saeedi dkk., 2019).

2. Metabolisme HbA1c

Karena glukosa bergerak melalui darah, ia menyebabkan reaksi kimia yang membentuk HbA1c. Enzim tidak mempercepat proses ini. Kebanyakan monosakarida, seperti glukosa, galaktosa, dan fruktosa, dapat berikatan dengan hemoglobin sendiri ketika berada di dalam darah. Proses menempelnya gula ke haemoglobin disebut dengan proses glikasi (Andarwati dkk., 2019; Harna dkk., 2022). Sebelumnya, proses ini disebut glikosilasi. Namun, hingga penelitian lebih lanjut dilakukan, istilah glikasi lebih tepat untuk tujuan ini karena lebih menggambarkan proses yang sebenarnya, yaitu reaksi non-enzimatik. Komisi Gabungan Tata Nama Biokimia dari Persatuan Kimia Murni dan Terapan Internasional juga menyatakan bahwa kata "glikasi" sebaiknya digunakan. Sebelum HbA1c terbentuk, glukosa berikatan dengan residu valin N-terminal pada setiap rantai β HbA. Hal ini menciptakan basa Schiff yang tidak stabil yang disebut aldimina, yang merupakan basa sebelum HbA1c. Seperti yang dikatakan Harahap (2024), basa Schiff dapat terpisah atau melalui proses yang disebut penataan ulang Amadori untuk menciptakan ketoamina stabil yang disebut HbA1c.

Proses pembentukan HbA1c bersifat ireversibel dan jumlah HbA1c dalam darah bergantung pada jumlah glukosa yang ada dan lamanya eritrosit hidup (rata-rata 120 hari). Karena eritrosit terus-menerus mengalami glikosilasi selama 120 hari hidupnya, terdapat hubungan yang jelas antara HbA1c dan glukosa darah normal.

Karena laju pembentukan HbA1c bergantung pada jumlah glukosa dalam darah dan lamanya eritrosit hidup, pengukuran HbA1c dapat menunjukkan kadar glukosa darah dari dua hingga tiga bulan yang lalu. Setiap kondisi yang memperpendek umur eritrosit akan mengubah angka HbA1c. Pada saat itu, kadar glukosa darah dari bulan sebelumnya membentuk setengah dari HbA1c. 25% dari HbA1c terdiri dari kadar glukosa darah dari dua hingga tiga bulan terakhir (Harahap, 2024).

3. Faktor yang mempengaruhi kadar HbA1c pada DM tipe 2

Adapun faktor yang mempengaruhi kadar HbA1C pada penderita DM tipe 2 yaitu

a. Usia

Diabetes melitus dan toleransi glukosa yang buruk jauh lebih umum terjadi pada orang yang lebih tua. Setelah usia 30 tahun, proses penuaan menyebabkan perubahan struktur, fungsi, dan biokimia tubuh. Hal ini juga menyebabkan penurunan kualitas hidup sebesar 1% setiap tahun. Berbagai bagian tubuh berubah seiring bertambahnya usia, yang menyebabkan resistensi insulin. Ditemukan bahwa reseptor insulin menjadi kurang aktif ketika massa otot turun dari 19% menjadi 12% dan jaringan lemak meningkat dari 14% menjadi 30%. Ketika seseorang menderita diabetes tipe 2, resistensi insulin menyebabkan kadar gula darahnya meningkat. Orang dengan kadar glukosa darah yang lebih tinggi memiliki lebih banyak hemoglobin yang terikat pada glukosa darah, yang berarti mereka memiliki lebih banyak hemoglobin terglukasi (Sherwani dkk., 2016).

b. Pola Makan

Jumlah makanan yang dikonsumsi memengaruhi kadar glukosa. Kebiasaan makan yang baik dapat membantu menjaga kadar gula darah. Salah satu tanda kadar gula darah terkontrol adalah angka HbA1C kurang dari 7,0%. Jumlah dan jenis

karbohidrat yang dikonsumsi dapat mengubah kadar glukosa darah dan HbA1C. Penderita diabetes melitus perlu diajarkan tentang pengendalian pola makan, termasuk pentingnya mengonsumsi makanan yang tepat pada waktu yang tepat dan membatasi asupan kalori (PERKENI, 2021).

c. Aktivitas fisik

Minimnya aktivitas fisik berkontribusi terhadap peningkatan berat badan serta terjadinya resistensi insulin, dua faktor yang dapat memicu naiknya kadar HbA1c dalam tubuh (PERKENI, 2021)

d. Kondisi medis

Anemia, penyakit ginjal, penyakit hati dapat mempengaruhi kadar HbA1c. Kondisi anemia, terutama anemia hemolitik, dapat menurunkan kadar HbA1c karena eritrosit yang lebih muda memiliki umur yang lebih pendek. Penyakit ginjal kronis dapat mempengaruhi produksi eritropoietin, hormon yang merangsang pembentukan eritrosit, yang pada akhirnya dapat memengaruhi kadar HbA1c. Penyakit hati dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan lipid, yang dapat mempengaruhi kadar HbA1c. (PERKENI,2021)

D. Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan kadar glukosa

a. Glukosa darah sewaktu

Untuk melakukan tes glukosa darah atau gula darah acak, tidak perlu berpuasa. Orang tanpa diabetes biasanya memiliki kadar gula darah antara 80 dan 144 mg/dL. Orang dengan kondisi ringan biasanya memiliki kadar antara 145 dan 179 mg/dL, dan penderita diabetes melitus memiliki kadar di atas 200 mg/dL.

Kadar gula darah dapat berubah dari normal menjadi tinggi tergantung pada apa yang dimakan (Fahmi, Firdaus dan Putri, 2020).

b. Glukosa darah puasa

Pasien umumnya diminta untuk menjalani puasa selama delapan jam sebelum dilakukan pemeriksaan glukosa darah puasa, agar bisa memantau kestabilan kadar glukosa dalam darah mereka (Wahiduddin, 2019)

c. Kadar glukosa darah post prandial (G2JPP)

Kadar glukosa darah pasien dua jam setelah makan dapat diketahui melalui pemeriksaan glukosa darah post-prandial. Wahiduddin (2019) menyatakan bahwa tes ini berfungsi untuk mengevaluasi kemampuan pankreas dalam menghasilkan insulin.

d. Test Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

Prosedur skrining toleransi glukosa oral dilakukan dengan memeriksa kadar glukosa melalui tes glukosa darah puasa (GDP) atau glukosa darah sewaktu (GDS) guna memastikan kadar gula tetap dalam kisaran normal. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara memberikan glukosa secara oral untuk merangsang produksi insulin, yang berfungsi menjaga kestabilan kadar glukosa darah (Masdar dkk., 2021).

e. Test HbA1c (Hemoglobin terglikasi)

Dalam menilai efektivitas terapi diabetes, pemeriksaan hemoglobin terglikasi (HbA1c) memegang peran penting. HbA1c merepresentasikan rata-rata kadar glukosa darah selama dua hingga tiga bulan terakhir. Selain pemeriksaan glukosa standar, tes HbA1c juga dilakukan untuk meninjau kendali jangka panjang terhadap kadar gula darah. Pemeriksaan ini juga berfungsi sebagai alat pemantauan

terhadap pola makan, tingkat aktivitas fisik, serta kepatuhan terhadap pengobatan yang dijalani (Wahiduddin, 2019)

2. Metode pemeriksaan glukosa

Terdapat berbagai metode yang dapat digunakan untuk mengukur kadar glukosa, antara lain :

a. Metode enzimatik

Banyak orang memilih metode kimia untuk memeriksa glukosa darah karena sangat akurat. Metode ini digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah. Teknik yang menggunakan enzim meliputi:

1) Metode glukosa oksidase (GOD- PAP)

Salah satu metode untuk mengetahui konsentrasi glukosa dalam darah adalah dengan menggunakan teknik berbasis enzim yang dikenal sebagai metode glukosa oksidase (Fahmi et al., 2020). Metode ini memiliki tingkat spesifisitas yang tinggi terhadap β -D-glukosa karena kemampuannya bereaksi dan menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2) sebagai produk samping. Enzim peroksidase kemudian mengkatalisis reaksi antara senyawa kromogen, yang menyebabkan perubahan warna dan memungkinkan pengukuran absorbansi melalui spektrofotometri (Nurhayati et al., 2019). Keunggulan dari metode GOD-PAP meliputi akurasi tinggi, selektivitas terhadap glukosa darah, serta ketahanannya terhadap pengaruh variabel seperti volume sampel, suhu, kadar vitamin C, dan hematokrit. Namun, kelemahan dari metode ini, sebagaimana diungkapkan oleh Subiyono et al. (2016), terletak pada kebutuhan penggunaan bahan kimia dalam jumlah besar serta perlunya perawatan rutin dan spesifik terhadap peralatan yang digunakan.

2) Metode heksokinase

Salah satu metode yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa adalah melalui teknik heksokinase. Metode ini secara khusus digunakan untuk mendeteksi dekstrosa. Heksokinase merupakan enzim yang berfungsi memfosforilasi dekstrosa menggunakan molekul ATP, sehingga menghasilkan senyawa glukosa-6-fosfat. Reaksi yang melibatkan enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase menghasilkan pembentukan NADPH dan 6- fosfoglukonat. Absorbansi NADPH dapat diukur pada 334, 340, atau 365 nm. Proses fosforilasi dapat berlangsung ketika enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase bereaksi dengan manosa serta fruktosa. Pendekatan ini memiliki sejumlah keunggulan, di antaranya tingkat kesalahan manusia yang rendah, waktu inkubasi yang relatif singkat, penggunaan reagen yang lebih efisien dibandingkan metode GOD-PAP, tidak bergantung pada prinsip reaksi reduksi, serta minim risiko interferensi dari senyawa lain yang dapat menghasilkan hasil positif palsu (Susiwati, 2018).

b. Metode kimia

Dalam metode kimiawi, perubahan warna dimanfaatkan sebagai indikator, dengan prinsip dasar reaksi reduksi glukosa. Namun, karena senyawa lain dalam darah seperti urea juga dapat mengalami reduksi melalui pendekatan ini, maka kelemahan utamanya terletak pada rendahnya spesifisitas dan sensitivitas

c. POCT (*Point Care of Testing*)

POCT, singkatan dari *Point of Care Testing*, adalah metode untuk mendeteksi enzim glukosa dehidrogenase dalam sampel darah kecil menggunakan metode elektrik. Arus listrik diubah menjadi sinyal oleh monitor yang menunjukkan jumlah glukosa dalam sampel. Metode ini menggunakan glukometer dengan strip

yang berisi enzim glukosa dehidrogenase untuk mengubah jumlah glukosa dalam darah menjadi glukolakton (Hilda dkk., 2017).

3. Metode pemeriksaan HbA1c (Hemoglobin terglukasi)

Nasional Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tahun 2021 menetapkan ada lima metode pemeriksaan HbA1c yaitu *immunoassay*, *ion-exchange HPLC*, *borronate affinity*, *metode enzimatik* dan *capillary electrophoresis* (Harahap dkk,2024)

a. Metode *immunoassay*

Pada metode ini, antibodi akan mengenali dan berikatan dengan produk Amadori (ketoamina) serta asam amino yang terletak di bagian N-terminal dari rantai β hemoglobin A (HbA). Metode *immunoassay* generasi pertama menargetkan antara 4 hingga 10 asam amino pada rantai β tersebut. Ini bisa menjadi masalah untuk sampel yang kadar Hb-nya sering berubah, seperti yang memiliki HbS dan HbC. Metode ini bekerja berdasarkan gagasan bahwa jika sampel pasien tidak memiliki HbA1c, antibodi monoklonal anti-HbA1c yang melekat pada lateks akan mengikat aglutinator, yang merupakan polimer sintesis dengan beberapa epitop HbA1c. Ini akan menyebabkan aglutinasi, yang menciptakan kompleks molekuler yang tidak dapat dilarutkan. Sebagai hasil dari proses ini, cahaya dihamburkan, yang membuat penyerapan lebih tinggi. Jika sampel pasien mengandung HbA1c, ia akan bersaing dengan aglutinator untuk mengikat antibodi monoklonal anti-HbA1c. Ini akan menghentikan proses aglutinasi dan mengurangi kecerahan cahaya. Metode ini lebih baik karena tidak mendeteksi bentuk labil (basa Schiff) atau tipe Hb seperti HbF, HbA2, dan hemoglobin terkarbamilasi. Selain itu, metode ini cukup mudah dan tidak memerlukan biaya besar.

b. Metode *Ion-exchange High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*

Cara terbaik untuk mengukur HbA1c adalah dengan metode HPLC. Berdasarkan kromatografi pertukaran kation, metode ini memilah berbagai jenis hemoglobin. Lisat sel darah merah dimasukkan ke dalam kolom yang telah diberi lem bermuatan negatif. Molekul bermuatan positif bergerak melalui kolom lebih cepat daripada molekul bermuatan negatif. Terdapat puncak karena molekul HbA1c bergerak melalui kolom lebih cepat daripada molekul HbA0 karena bermuatan negatif.

c. Metode *Borrionate affinity chromatography*

Hanya metode afinitas boronat yang dapat menemukan struktur cis-diol glukosa yang terikat pada Hb. Kolom gel afinitas digunakan dalam metode ini untuk memisahkan hemoglobin terglikasi dari hemoglobin tak terglikasi. Hemoglobin terglikasi akan menempel pada kolom.

d. Metode Enzimatik

Dengan menggunakan metode kimia, inhibitor EDTA akan digunakan untuk memecah sampel darah lengkap sehingga dapat diolah dan diukur kadar hemoglobin totalnya. Hal ini dilakukan dengan menambahkan natrium nitrit ke eritrosit yang telah lisis, yang akan mengubah hemoglobin total menjadi methemoglobin. Selanjutnya, natrium azida ditambahkan untuk menghasilkan azidomethemoglobin. Hal ini dapat diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 476 nm untuk mendapatkan jumlah total hemoglobin yang ada. Sebagai langkah selanjutnya, yaitu mengukur kadar HbA1c, protease ditambahkan untuk menghasilkan fruktosil dipeptida dari rantai β N-terminal hemoglobin. Fruktosil dipeptida ini kemudian dipecah oleh enzim Fruktosil Peptida Oksidase

(FPOX) untuk menghasilkan hidrogen peroksidase, yang bereaksi dengan kromogen dan menghasilkan warna. Absorbansi warna pada 660 nm akan diukur. Dengan metode ini, hasilnya akan berupa angka HbA1c dalam persen, yang diperoleh dengan mengukur kadar darah total terlebih dahulu.

e. Metode *capillary eletrophoresis*

Elektroforesis kapiler adalah cara memisahkan bagian-bagian sampel dengan meletakkannya dalam medan listrik dan kemudian menggunakan kapiler kecil yang diisi dengan buffer yang mengalir.

E. Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Kadar HbA1c

Mengukur hemoglobin terglikasi (HbA1c) adalah cara terbaik bagi penderita diabetes jangka panjang untuk memantau gula darah mereka. Karena HbA1c menunjukkan kadar gula darah rata-rata selama tiga bulan terakhir, kadar tersebut harus diukur secara teratur pada semua pasien diabetes, baik pada kunjungan pertama maupun sebagai bagian dari perawatan berkelanjutan mereka. Beberapa penelitian terdahulu telah menemukan hubungan antara faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, lamanya diabetes, pendidikan, obat-obatan yang dikonsumsi, dan makanan pasien dengan seberapa baik gula darah mereka terkontrol. Kadar HbA1c yang lebih tinggi dikaitkan dengan kadar gula darah yang lebih tinggi. Asosiasi Diabetes Amerika (ADA), Asosiasi Eropa untuk Studi Diabetes (EASD), dan Federasi Diabetes Internasional (IDF) mendanai studi *International A1c-Derived Average Glucose* (ADAG). Studi ini melibatkan 600 peserta dari sebelas negara dan memantau kadar gula darah mereka 24 jam sehari serta kadar HbA1c lebih sering. Hasilnya menunjukkan hubungan yang kuat antara gula darah dan HbA1c. Masyarakat umum biasanya tidak melakukan tes HbA1C,

dan fasilitas pelayanan kesehatan, terutama puskesmas, belum diwajibkan untuk melakukannya karena mahal. Penting untuk mengetahui rata-rata GDP agar dapat mengetahui seberapa baik HbA1c dapat menjadi ukuran kontrol gula darah pasien ketika melihat karakteristik pasien dan faktor-faktor yang memengaruhinya. Hal ini berasal dari Hasanah N. dkk. (2021).

Terdapat hubungan yang kuat ($r=0,615$; $p=0,0005$) antara rata-rata kadar glukosa darah puasa dan angka HbA1c, menurut sebuah studi oleh Acivrida Mega Charisma (2017) dengan 100 partisipan. Studi Nidaul Hasanah pada tahun 2021 dengan 100 partisipan menemukan hubungan positif yang kuat antara GDP dan kadar HbA1c. Ini berarti terdapat hubungan antara kadar glukosa darah puasa dan kadar HbA1c, dengan ambang batas korelasi yang wajar ($r=0,74$, nilai- $P <0,0001$). Namun sebagian besar studi penelitian dilakukan pada populasi wilayah perkotaan dengan akses layanan kesehatan yang lebih baik, belum ada cukup banyak kajian teoritis yang mengeksplorasi hubungan ini dalam konteks geografis wilayah kepulauan seperti Nusa Penida.