

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang mengganggu kemampuan tubuh untuk memetabolisme glukosa. Penyakit ini disertai dengan sejumlah gangguan metabolisme akibat ketidakseimbangan hormon, yang menyebabkan sejumlah masalah kronis pada ginjal, pembuluh darah, dan mata. Diabetes melitus juga menyebabkan lesi pada membran basal yang ditandai dengan hiperglikemia (Heryadi, 2023).

Menurut Fandinata (2017), faktor resiko diabetes melitus umumnya dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu :

1. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

a. Usia

Setelah usia empat puluh tahun, kemampuan fisiologis manusia mulai menurun. Peningkatan indeks massa tubuh (BMI) mungkin terjadi pada orang di atas usia 45 tahun. Pilihan makanan dan gaya hidup yang buruk dapat berkontribusi terhadap hal ini, dan aktivitas fisik secara keseluruhan mulai menurun, sehingga meningkatkan faktor risiko diabetes melitus (Musruroh, 2018). Orang di atas usia 40 tahun merupakan mayoritas penderita diabetes tipe 2. Hal ini karena, selain riwayat keluarga dan obesitas, retensi insulin pada diabetes melitus tipe 2 akan meningkat pada orang berusia 40 tahun ke atas. Menurut perkiraan WHO, kadar glukosa darah akan meningkat 1-2 mg/dL per tahun setelah usia 30 tahun, dan 5,6-13 mg/dL saat berpuasa, dalam waktu dua jam setelah makan (Hafizi, 2024).

b. Jenis Kelamin

Terdapat perbedaan yang signifikan dalam distribusi penderita diabetes melitus berdasarkan jenis kelamin. Salah satu variabel yang terkait dengan insiden diabetes melitus tipe 2 adalah jenis kelamin. Diabetes melitus tipe 2 cenderung lebih umum terjadi pada perempuan. Hal ini disebabkan perempuan memiliki kadar kolesterol yang lebih tinggi daripada orang malas, dan perbedaan cara mereka menjalani kehidupan sehari-hari, yang berdampak besar pada perkembangan diabetes melitus tipe 2 (Susilawati, 2019). Jumlah lemak pada laki-laki adalah 15-20% dari berat badan, sedangkan pada perempuan adalah 20-25% dari berat badan. Karena kadar lemak perempuan meningkat lebih banyak daripada laki-laki, perempuan memiliki kemungkinan tiga hingga tujuh kali lebih besar daripada laki-laki untuk terkena diabetes melitus, atau dua hingga tiga kali lebih besar (Imelda, 2019).

c. Faktor Keturunan

Diabetes melitus umumnya diwariskan, bukan diturunkan secara genetik. Dibandingkan dengan anggota keluarga tanpa diabetes, mereka yang memiliki riwayat keluarga dengan kondisi ini, terutama orang tua dan saudara kandung, berisiko lebih tinggi untuk mengalaminya sendiri (Fandinata, 2017). Menurut para ahli, diabetes melitus merupakan penyakit terkait jenis kelamin. Dalam kebanyakan kasus, perempuan membawa gen yang diturunkan kepada keturunannya, sementara laki-laki menderitanya (Jiha, 2022).

2. Faktor yang dapat dimodifikasi

a. Obesitas

Peningkatan penumpukan lemak tubuh di perut merupakan ciri khas obesitas sentral. Resistensi insulin, tahap awal diabetes melitus tipe 2, kemudian dipicu oleh obesitas sentral (Susilawati, 2019). Karena lemak dapat menghambat kerja insulin, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan menumpuk di dalam darah, sehingga mengakibatkan hiperglikemia. Sekitar 80–90% penderita diabetes melitus tipe 2 mengalami obesitas, sehingga obesitas menjadi faktor risiko penyakit ini (Nadia, 2021)

b. Aktivitas fisik yang kurang

Olahraga teratur dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menurut penelitian. Dibandingkan dengan orang yang aktif, mereka yang kurang aktif memiliki prevalensi diabetes melitus 2-4 kali lebih tinggi. Risiko diabetes meningkat seiring dengan menurunnya tingkat aktivitas fisik (Jiha, 2022). Aktivitas fisik, seperti olahraga, dapat membantu mengendalikan berat badan. Sel-sel tubuh menjadi lebih responsif terhadap insulin ketika glukosa darah digunakan untuk energi. Olahraga teratur juga dapat menurunkan faktor risiko diabetes melitus dan meningkatkan sirkulasi darah (Fandinata, 2017).

c. Hipertensi

Tekanan darah sistolik 140 mmHg atau tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih tinggi dianggap hipertensi. Berbagai penyakit, seperti stroke, penyakit jantung koroner, gagal ginjal, dan gangguan penglihatan, dapat disebabkan oleh hipertensi (Fandinata, 2017). Resistensi insulin, suatu gangguan di mana tubuh

kehilangan sensitivitasnya terhadap insulin, juga dapat disebabkan oleh hipertensi. Diabetes tipe 2 disebabkan oleh gangguan ini, yang mengganggu kemampuan sel-sel tubuh untuk menggunakan insulin secara efisien, sehingga meningkatkan kadar glukosa darah (Unja, 2024).

d. Pola Makan

Kelebihan berat badan atau malnutrisi dapat disebabkan oleh pola makan yang tidak tepat. Risiko diabetes dapat meningkat akibat kedua gangguan ini (Fandinata, 2017). Sekresi insulin dapat terganggu oleh malnutrisi, yang juga memengaruhi fungsi pankreas. Selain itu, kelebihan berat badan dapat memengaruhi kinerja insulin (Making, 2023)

e. Alkohol

Pankreatitis, peradangan kronis pankreas, dapat disebabkan oleh alkohol. Diabetes melitus pada akhirnya dapat disebabkan oleh gangguan sintesis insulin akibat penyakit ini (Fandinata, 2017).

1. Klasifikasi Diabetes Melitus

a. Diabetes Tipe 1

Ketika pankreas, yang memproduksi insulin, tidak mampu atau tidak cukup mampu melakukannya, diabetes jenis ini berkembang. Akibatnya, tubuh memproduksi sedikit atau tidak sama sekali insulin. Karena ketidakmampuannya untuk masuk ke dalam sel, gula terakumulasi dalam sirkulasi (Tandra, 2017)

Karena biasanya terjadi pada usia yang sangat muda, dulu diabetes tipe ini juga disebut *juvenile diabetes*. Namun, kedua istilah ini kini telah ditinggalkan karena diabetes tipe 1 kadang juga bisa ditemukan pada usia dewasa (Suryanti, 2025). Karena penderita diabetes tipe 1 sepenuhnya bergantung pada insulin,

penyakit ini terkadang dikenal sebagai diabetes yang bergantung pada insulin. Untuk memenuhi kebutuhan insulin tubuh, mereka harus menerima suntikan insulin setiap hari (Tandra, 2017)

Diabetes Melitus Tipe 1 (DMT1) adalah penyakit hiperglikemia umum yang ditandai dengan kerusakan autoimun pada sel beta pankreas penghasil insulin. DMT1 sering dikaitkan dengan penyakit autoimun lainnya, yang paling umum adalah gangguan tiroid autoimun yang memengaruhi lebih dari 90% penderita DMT1 dan gangguan autoimun lainnya (Popoviciu, 2023). Diabetes Tipe 1 ditandai dengan rusaknya sel-sel penghasil insulin (sel β pankreas) karena autoimun pada organ pankreas oleh sel T (CD4+ dan CD8+) dan makrofag. Karakteristik Diabetes Tipe 1 sebagai penyakit autoimun antara lain:

1. Adanya sel imuno dan asesoris dalam sel pankreas serta adanya autoantibodi spesifik dalam sel pankreas
2. Perubahan imunoregulasi yang dimediasi sel T
3. Keterlibatan monokin dan sel TH1 untuk memproduksi interleukin dalam proses penyakit
4. Respon terhadap imunoterapi
5. Sering terjadi penyakit autoimun pada organ spesifik lain pada individu atau keluarganya (Hardianto, 2020)

Penderita Diabetes Tipe 1 ditemukan pada anak-anak dan remaja. Data penderita Diabetes Tipe 1 secara global belum ada tetapi di negara maju penderita Diabetes Tipe 1 meningkat antara 3 sampai 4% pada anak-anak, baik laki-laki maupun perempuan per tahunnya. Diabetes Tipe 1 mengurangi harapan hidup sekitar 13 tahun di negara maju dan meningkat pada negara berkembang yang

mempunyai akses terbatas untuk mendapatkan insulin (Hardianto, 2020). Membedakan diabetes Tipe 1 dan Tipe 2 pada manusia bisa jadi sulit, dan angka prevalensinya dapat terpengaruh jika TDM1 keliru didiagnosis sebagai diabetes Tipe 2 atau sebaliknya (Febriana, 2023). Dibandingkan dengan wilayah lain di dunia, Eropa memiliki tingkat diabetes melitus tipe 1 tertinggi di kalangan anak-anak dan remaja. Antara tahun 1980 dan 2019, terdapat 15 kasus diabetes tipe 1 per 100.000 orang pada populasi umum di Eropa. Antara tahun 1994 dan 2022, insiden diabetes melitus tipe 1 meningkat secara signifikan di Eropa Timur, Selatan, dan Barat. Peningkatan kasus terbesar terjadi di Eropa Barat, dengan tingkat tahunan meningkat dari 14,79 menjadi 23,95 kasus per 100.000 orang (Ammatullah, 2024).

Setiap orang memiliki tingkat kerusakan sel β pankreas yang berbeda-beda. Meskipun biasanya menyerang anak-anak, diabetes tipe 1 juga dapat menyerang orang dewasa. Orang dewasa dapat mempertahankan aktivitas sel β pankreas untuk menghindari ketoasidosis selama bertahun-tahun, sementara anak-anak dan remaja biasanya menunjukkan tanda-tanda kondisi tersebut (Hardianto, 2020). Tanda-tanda klinis diabetes tipe 1 meliputi kadar C-peptida dalam darah atau urine yang rendah atau tidak terdeteksi, yang mengindikasikan sedikit atau tidak adanya produksi insulin. Respons autoimun terhadap transporter seng, antigen islet 2, dan dekarboksilase asam glutamat teridentifikasi pada sekitar 70–90% kasus diabetes tipe 1 (WHO, 2019). Sebelum memulai terapi insulin, mayoritas pasien diabetes tipe 1 memiliki antibodi anti-insulin yang terdeteksi, dan sekitar 85% di antaranya memiliki antibodi sel islet pankreas yang bersirkulasi (Baynest, 2015). Kelainan sel alfa pankreas dan peningkatan produksi glukagon merupakan

ciri-ciri lain dari diabetes melitus tipe 1. Meskipun hiperglikemia menyebabkan penurunan sekresi glukagon, hal ini tidak menghambat sekresi glukagon pada individu dengan diabetes melitus tipe 1. Penyakit metabolik akibat defisiensi insulin akan berkurang dengan peningkatan kadar glukagon (Ramadanti, 2022). Selain itu, lipolisis dan peningkatan asam lemak bebas dalam plasma dapat terjadi akibat insufisiensi insulin, yang menghambat metabolisme glukosa di jaringan perifer seperti otot rangka. Kelainan genetik dan variabel lingkungan, termasuk makanan, bahan kimia, dan infeksi virus, dapat memengaruhi perkembangan dan autoimunitas sel β pankreas, yang menyebabkan diabetes tipe 1 (Hardianto, 2020)

b. Diabetes Tipe 2

Tipe diabetes yang paling umum adalah tipe ini. Meskipun mereka yang berusia di atas 40 tahun lebih mungkin mengalaminya, orang di atas 20 tahun juga mungkin mengalaminya. Diabetes tipe 2 memengaruhi 90–95% penderita diabetes (Nisa, 2024). Pankreas masih dapat memproduksi insulin pada penderita diabetes tipe 2, tetapi sekresinya tidak memadai dan tidak dapat secara efektif membawa gula ke dalam sel. Akibatnya, kadar gula darah meningkat (Syamsiah, 2021). Pasien seringkali tidak memerlukan suntikan insulin lebih lanjut selama masa pengobatan, tetapi mereka membutuhkan obat untuk meningkatkan fungsi insulin, menurunkan gula darah, meningkatkan kemampuan hati dalam memproses gula, dan efek lainnya (Tandra, 2017)

Resistensi insulin dan penurunan produksi insulin akibat malfungsi sel β merupakan penyebab diabetes tipe 2. Gangguan pada beberapa jalur seluler menyebabkan resistensi insulin, yang menurunkan sensitivitas atau reaktivitas sel-sel di jaringan perifer, terutama otot, hati, dan jaringan adiposa, terhadap insulin.

Produksi insulin meningkat untuk mempertahankan normoglikemia pada tahap awal penyakit akibat hiperaktivitas sel β yang disebabkan oleh penurunan sensitivitas insulin (Nisa, 2024). Untuk mengatasi resistensi insulin, sel-sel islet akan mensekresi lebih banyak insulin. Salah satu penyebab utama Diabetes Tipe 2 adalah hiperinsulinemia, yang bermanifestasi pada fase awal dan menengah penyakit (Hardianto, 2020).

Orang Asia lebih mungkin mengalami malfungsi sel β pada Diabetes Tipe 2 dibandingkan orang Eropa. Karena hiperglikemia tidak cukup parah untuk menimbulkan gejala, diabetes tipe 2 sering kali tidak terdeteksi. Usia, obesitas, gaya hidup, ras, dan diabetes gestasional merupakan faktor-faktor yang meningkatkan insidensi diabetes Tipe 2. Lima puluh lima persen kasus Diabetes Tipe 2 disebabkan oleh obesitas (Hardianti, 2020). Hiperinsulinemia, suatu strategi kompensasi untuk resistensi insulin, terlihat pada orang obesitas dengan dan tanpa diabetes melitus. Makanan meningkatkan resistensi insulin pada penyakit ini, yang juga memengaruhi otak. Melalui kerja enzim α -glukosidase, yang mengubah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus, sistem pencernaan berkontribusi pada penyerapan karbohidrat, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah setelah makan. Hiperglikemia terjadi akibat perubahan komposisi mikrobiota usus (Nisa, 2024).

Peningkatan obesitas pada rentang tahun 1960 sampai dengan tahun 2000 menyebabkan kasus Diabetes Tipe 2 pada anak-anak dan remaja. Racun/toksin yang berasal dari lingkungan, seperti adanya senyawa bisfenol A sebagai komponen plastik di dalam urin dapat menginduksi terjadinya Diabetes Tipe 2 (Hardianto, 2020).

c. Diabetes Gestasional

Kehamilan menyebabkan diabetes gestasional. Setelah melahirkan, kadar gula darah biasanya kembali normal, tetapi perempuan yang menderita diabetes gestasional lebih mungkin mengalami diabetes tipe 2 di kemudian hari (Harefa, 2023). Resistensi insulin dan intoleransi glukosa disebabkan oleh sejumlah hormon yang diproduksi oleh perempuan hamil. Kondisi ini biasanya baru terdeteksi setelah trimester kedua atau ketiga kehamilan (Soelistijo, 2021).

d. Diabetes Tipe Lain

Berbagai jenis diabetes yang tidak termasuk dalam kategori diabetes tipe 1 maupun tipe 2 termasuk dalam kategori ini. Contohnya meliputi diabetes yang berkaitan dengan penyakit pankreas (misalnya, pankreatitis kronis) dan diabetes monogenetik (misalnya, MODY atau diabetes monogenetik lainnya). Jenis diabetes langka dengan berbagai etiologi termasuk dalam kategori ini (Harefa, 2023)

2. Komplikasi Diabetes Melitus

Menurut Fandinata, diabetes melitus dapat mengakibatkan berbagai komplikasi yang dapat dibagi menjadi 2 secara garis besar yaitu :

a. Komplikasi Makrovaskular

Komplikasi makrovaskular adalah komplikasi yang mengenai pembuluh darah arteri yang lebih besar, sehingga menyebabkan atherosklerosis. Komplikasi makrovaskular ini sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan atau kegemukan (Fandinata, 2017). Komplikasi kronik makrovaskuler meliputi penyakit arteri koroner, penyakit vaskuler verifer, penyakit cerebrovaskuler (Novita, 2019).

b. Komplikasi Microvaskular

Penderita diabetes melitus tipe 1 lebih mungkin mengalami masalah mikrovaskular. Penyumbatan pembuluh darah kecil disebabkan oleh melemahnya dan rapuhnya dinding pembuluh darah akibat hiperglikemia persisten dan produksi protein terglukasi (Fandinata, 2017). Nefropati, neuropati sensorik dan motorik, serta penyakit mata (retinopati, edema makula) merupakan contoh konsekuensi mikrovaskular kronis pada diabetes melitus (Novita, 2019).

3. Diagnosis Diabetes Melitus

Jika pasien menunjukkan keluhan khas seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan, diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan dengan mudah. Hiperglikemia juga dapat menyebabkan mati rasa, terutama pada ekstremitas bawah, penglihatan kabur, atau infeksi jamur, terutama balanitis pada pria (Novita, 2019). Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) menyatakan bahwa pemeriksaan glukosa enzimatis dengan plasma vena dan pemeriksaan HbA1c merupakan dasar diagnosis diabetes melitus. Glukometer dapat digunakan untuk memantau hasil pengobatan. Glukosuria saja tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis diabetes melitus. Diagnosis klinis diabetes melitus tidak dapat ditegakkan hanya dengan satu kali pemeriksaan glukosa darah yang buruk. Diperlukan pengumpulan hasil pemeriksaan yang abnormal lebih lanjut untuk konfirmasi lebih lanjut (Novita, 2019).

Nilai laboratorium biokimia yang berkaitan dengan diabetes melitus meliputi kadar Gula Darah Puasa (GDP), kadar glukosa plasma pada pemeriksaan tes toleransi glukosa oral (TTGO), kadar gula darah sewaktu (GDS), dan kadar HbA1c. Menurut PERKENI, diagnosis Diabetes Melitus sebaiknya ditegakkan

dengan menggunakan pemeriksaan gula darah plasma darah vena. Tidak dianjurkan untuk menegakkan diagnosis dengan glukosuria (Sholihah, 2024)

Kriteria Diabetes Melitus menurut PERKENI antara lain :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan energi minimal 8 jam; atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL setelah 2 jam setelah TTGO dengan beban glukosa 75 gram; atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik (polyuria, polydipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya) atau krisis hiperglikemia; atau
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Trial Assay* (DCCT).

Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Adapun kriteria diabetes meliputi :

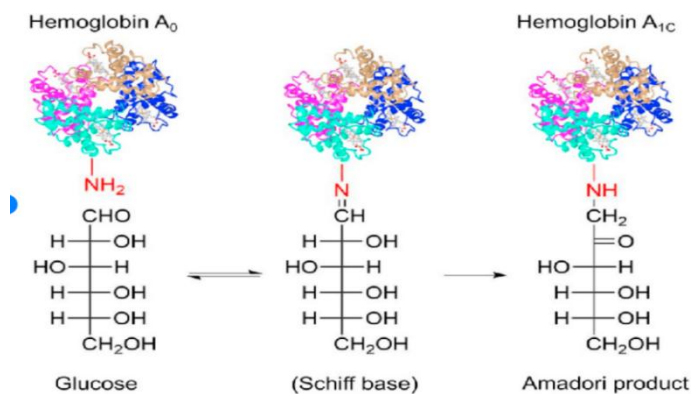
Tabel 1. Kadar Tes Darah untuk Diagnosa Diabetes dan Prediabetes

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

Sumber : (PERKENI, 2021)

B. Pemeriksaan HbA1c

Hemoglobin adalah protein yang tersusun atas empat rantai polipeptida, terdiri dari dua rantai α dan dua rantai β . Selain hemoglobin utama (HbA), terdapat fraksi minor yang disebut HbA1, yang terdiri atas HbA1a, HbA1b, dan HbA1c. Fraksi ini memiliki muatan lebih negatif dibanding HbA sehingga bermigrasi lebih cepat dalam medan listrik. Seluruh bentuk HbA1 terbentuk melalui proses glikasi, yaitu penempelan glukosa atau derivatnya pada rantai globin, baik pada residu N-terminal valin maupun residu lisin (Novita, 2019). HbA1c merupakan bentuk paling stabil dari glikasi hemoglobin, terbentuk melalui ikatan non-enzimatik antara glukosa dan gugus amino bebas di residu valin rantai β . Ikatan awal menghasilkan Schiff base yang bersifat labil, kemudian mengalami penyusunan ulang Amadori sehingga terbentuk ketoamin yang stabil dan ireversibel (EMedicine, 2025). Proses ini menyebabkan HbA1c mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama masa hidup eritrosit, yakni sekitar 120 hari, sehingga menjadikannya parameter penting dalam penilaian kontrol glikemik jangka panjang (Novita, 2019).



Sumber : Hörber, 2019

Gambar 1. Pembentukan HbA1c

Proses glikasi juga dapat berlangsung pada residu lisin tertentu dari rantai α maupun β hemoglobin, sehingga menghasilkan total hemoglobin terglykasi yang dikenal sebagai HbA1c. Mekanisme ini tidak memerlukan katalis enzim, melainkan terjadi melalui reaksi kimia non-enzimatik antara molekul glukosa yang beredar dalam darah dengan hemoglobin di dalam eritrosit. (American Diabetes Association, 2020). Pembentukan HbA1c bergantung pada konsentrasi glukosa plasma serta lamanya paparan eritrosit terhadap glukosa, sehingga kadar HbA1c mencerminkan kombinasi antara kadar glukosa darah rata-rata dan usia sel darah merah (Novita, 2019).

Ada beberapa faktor yang menjadikan HbA1c sebagai pilihan utama dalam skrining dan diagnosis diabetes melitus. Pertama, pemeriksaan HbA1c tidak memerlukan kondisi puasa dan dapat dilakukan kapan saja, berbeda dengan tes glukosa puasa maupun tes toleransi glukosa oral (TTGO) yang membutuhkan puasa minimal 8 jam serta konfirmasi ulang pada pemeriksaan glukosa puasa (American Diabetes Association, 2022). Kedua, HbA1c mampu menggambarkan kadar glukosa darah rata-rata dalam periode 2–3 bulan terakhir, sehingga lebih mencerminkan kondisi glikemik jangka panjang dan tidak mudah dipengaruhi oleh perubahan gaya hidup sesaat (Bonora, 2019). Selain itu, HbA1c memiliki variabilitas biologis dan ketidakstabilan preanalitik yang lebih rendah dibandingkan dengan glukosa plasma puasa, pengambilan sampel lebih praktis, serta lebih stabil pada suhu kamar, sehingga direkomendasikan untuk pemantauan pengendalian glukosa. Lebih jauh, kadar HbA1c terbukti berkorelasi erat dengan risiko komplikasi diabetes, baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler, sehingga lebih unggul dalam memprediksi komplikasi tersebut (Pattanayak, 2023).

Pemeriksaan HbA1c tidak dapat digunakan pada kondisi tertentu seperti anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, dan gangguan fungsi ginjal karena dapat mempengaruhi umur eritrosit (PERKENI, 2021)

Prinsip pemeriksaan HbA1c adalah mendeteksi proporsi hemoglobin yang terglykasi dibandingkan dengan total hemoglobin. Beberapa metode yang digunakan meliputi kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), imunoturbidimetri, kapiler elektroforesis, dan enzimatik. HPLC merupakan metode standar yang memisahkan HbA1c berdasarkan perbedaan muatan ion, sedangkan metode imunoturbidimetri menggunakan antibodi monoklonal yang spesifik terhadap struktur HbA1c (Jeppsson et al., 2020).

Pada metode kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), HbA1c dipisahkan dari fraksi hemoglobin lainnya dengan perbedaan muatan, kemudian diukur secara kuantitatif. Hasil yang diperoleh lebih akurat, namun memerlukan alat khusus. Sementara itu, metode imunoturbidimetri mengukur kekeruhan akibat ikatan antigen-antibodi antara HbA1c dengan antibodi spesifik, sehingga konsentrasi HbA1c dapat ditentukan secara tidak langsung (Little et al., 2019).

Metode enzimatik HbA1c didasarkan pada pemecahan hemoglobin menjadi peptida kecil dan kemudian mengukur gugus fruktosil valin yang terdapat pada N-terminal rantai beta hemoglobin menggunakan enzim spesifik. Metode ini memiliki keuntungan berupa hasil yang lebih cepat, presisi tinggi, dan interferensi yang lebih minimal dibandingkan metode lain (Sacks, 2021).

Secara klinis, hasil pemeriksaan HbA1c dilaporkan dalam satuan persen atau mmol/mol sesuai standar International Federation of Clinical Chemistry

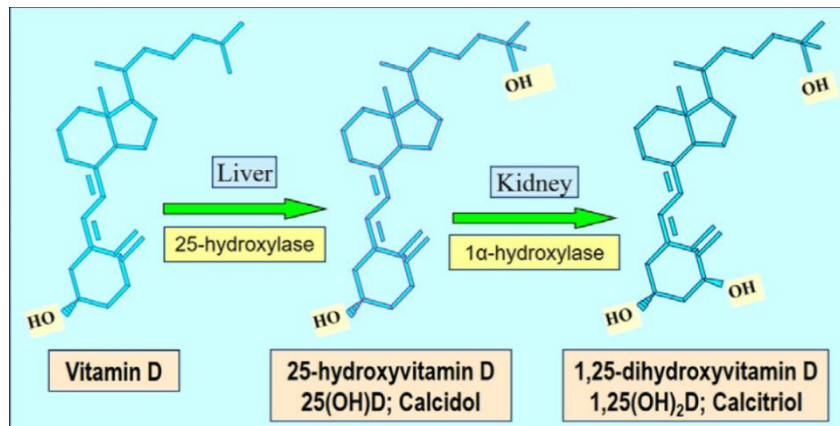
(IFCC). Pemeriksaan ini sangat penting dalam diagnosis dan pemantauan terapi diabetes melitus karena mampu menggambarkan kontrol glikemik jangka panjang pasien (American Diabetes Association, 2023).

C. Vitamin D

Vitamin D adalah hormon steroid yang larut dalam lemak yang diproduksi oleh kulit dan dapat diperoleh melalui makanan (Christakos, 2016). Meskipun hanya memenuhi sekitar 30% dari kebutuhan harian, makanan yang mengandung vitamin D antara lain kuning telur, minyak ikan seperti salmon dan sarden, serta minuman yang difortifikasi seperti susu dan jus buah (Pilz dkk., 2019). Paparan sinar ultraviolet B (UVB), yang memiliki panjang gelombang 290–315 nm, merupakan metode utama untuk memperoleh vitamin D. Sinar ini menyebabkan 7-dehidrokolesterol pada kulit berubah menjadi previtamin D₃, yang kemudian diisomerisasi menjadi vitamin D₃ (kolekalsiferol) (Bouillon, 2019). Bentuk vitamin D₃ dari makanan maupun sintesis kulit bersifat tidak aktif, sehingga perlu mengalami dua tahap hidroksilasi: pertama di hati menjadi 25(OH)D₃ atau kalsidiol, dan kedua di ginjal menjadi 1,25(OH)₂D₃ atau kalsitriol yang merupakan bentuk aktif dan berperan dalam fungsi endokrin maupun parakrin (Christakos, 2016).

Kalsitriol diproduksi di ginjal dan kemudian disirkulasikan ke jaringan yang membutuhkan, terutama tulang dan gigi (Christakos, 2016). Sebagai hormon aktif, kalsitriol berperan penting dalam mengatur kadar kalsium dan fosfat dalam darah guna menjaga homeostasis mineral (Bouillon, 2019). Selain fungsi klasiknya pada metabolisme tulang, bukti ilmiah menunjukkan bahwa 1,25(OH)₂D₃ juga berperan dalam modulasi sistem imun dan diduga berkontribusi

terhadap patogenesis diabetes melitus tipe 2 (Saponaro, 2020). Untuk menilai status vitamin D tubuh, metode paling akurat adalah pengukuran kadar serum 25(OH)D₃, bukan 1,25(OH)₂D₃, karena bentuk aktif ini memiliki waktu paruh yang singkat sehingga tidak mencerminkan cadangan vitamin D secara keseluruhan (Novita, 2019).



Sumber : Wimawalansa, 2016

Gambar 2. Struktur Vitamin D

Pemeriksaan kadar vitamin D terutama dilakukan dengan mengukur konsentrasi 25(OH)D dalam serum atau plasma. Beberapa metode yang digunakan antara lain immunoassay, kromatografi cair k^oinerja tinggi (HPLC), dan liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Immunoassay banyak digunakan di laboratorium klinik karena relatif sederhana, cepat, dan otomatis, namun dapat dipengaruhi oleh adanya cross-reactivity dengan metabolit vitamin D lainnya (Binkley et al., 2017).

Metode HPLC dan LC-MS/MS dianggap sebagai metode yang lebih akurat dan spesifik. LC-MS/MS terutama digunakan sebagai *gold standard* karena mampu membedakan 25(OH)D₂ dan 25(OH)D₃, serta meminimalisir gangguan

dari metabolit lain. Kekurangannya adalah membutuhkan peralatan canggih, biaya tinggi, dan tenaga analis yang terampil (Singh et al., 2022).

Secara klinis, kadar 25(OH)D dikategorikan menjadi defisiensi (<20 ng/mL), insufisiensi (20–29 ng/mL), dan suffisiensi (\geq 30 ng/mL), meskipun batas referensi dapat bervariasi sesuai pedoman internasional (Bouillon et al., 2019).

D. Hubungan Vitamin D dengan kadar HbA1c pada Diabetes Melitus

Faktor utama yang berperan dalam perkembangan diabetes melitus tipe 2 adalah resistensi insulin, disfungsi sel β pankreas, serta adanya peradangan sistemik (DeFronzo et al., 2015). Vitamin D diketahui dapat meningkatkan fungsi sel β pankreas melalui aktivasi intraseluler oleh enzim 1- α -hidroksilase, yang berperan dalam meningkatkan sekresi insulin dan menjaga kelangsungan hidup sel β dengan cara memodulasi produksi sitokin pro-inflamasi (Chrysostomou, 2020). Selain itu, sekresi insulin merupakan proses yang bergantung pada kalsium, dan vitamin D secara tidak langsung memengaruhi mekanisme ini dengan mengatur pergerakan ion kalsium melalui membran sel serta mengendalikan ekspresi calbindin, yaitu protein pengikat kalsium sitosol yang berfungsi dalam pelepasan insulin akibat depolarisasi membran (Novita, 2019). Kekurangan vitamin D juga dapat menimbulkan hiperparatiroidisme sekunder (SHPT), di mana peningkatan kadar hormon paratiroid (PTH) menghambat sekresi insulin, meningkatkan resistensi insulin, serta mengganggu sinyal kalsium yang diperlukan untuk sekresi insulin terinduksi glukosa, kondisi ini dikenal sebagai *calcium paradox* (Chrysostomou, 2020).

Vitamin D dapat meningkatkan sensitivitas insulin melalui stimulasi ekspresi reseptor insulin serta aktivasi *peroxisome proliferator-activated receptor*

delta (PPAR- δ), yang berperan penting dalam regulasi metabolisme asam lemak pada jaringan otot rangka maupun adiposa (Novita, 2019). Aktivasi jalur ini berkontribusi terhadap peningkatan fungsi metabolisme energi dan pencegahan resistensi insulin (Alshahrani, 2015). Selain itu, vitamin D juga memengaruhi homeostasis kalsium dengan mengatur perpindahan ion kalsium melalui membran sel dan mengendalikan kadar kalsium intraseluler dalam waktu singkat (Christakos et al., 2016). Perubahan abnormal kalsium intraseluler pada jaringan target insulin dapat mengganggu transduksi sinyal, yang pada akhirnya menurunkan transport glukosa dan memicu resistensi insulin perifer (Novita, 2019).