

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan Teori**

##### **1. Definisi Diabetes Mellitus**

###### **a. Definisi**

Menurut panduan dari Perkeni tahun 2019, Diabetes Mellitus adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa (gula) dalam darah. Kondisi ini terjadi ketika tubuh memiliki masalah dalam mengatur kadar gula darah karena gangguan dalam produksi atau respons terhadap hormon insulin. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh pankreas dan berperan penting dalam mengatur penggunaan glukosa oleh sel-sel tubuh (Marselin *et al.*, 2021).

Diabetes Mellitus adalah suatu kelainan yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah melewati tingkat normal. Kondisi ini juga termasuk gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein terkait dengan anggota keluarga atau kurangnya insulin, atau penyimpangan dalam reaksi tubuh terhadap insulin. Diabetes Mellitus timbul dari kerusakan pada sel beta pankreas, menghasilkan pengurangan produksi insulin. Kekurangan hormon insulin ini, baik secara relatif atau total, mengakibatkan gangguan dalam metabolisme glukosa, yang akhirnya menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah, yang dikenal sebagai hiperglikemia (Hartati *et al.*, 2013).

###### **b. Etiologi**

Penyakit diabetes mellitus timbul akibat gangguan dalam pengaturan kadar glukosa (gula) dalam darah. Ada beberapa faktor yang dapat memainkan peran dalam munculnya diabetes. Diabetes tipe 1 terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang dan merusak sel-sel di pankreas yang bertanggung jawab untuk menghasilkan insulin, hormon yang mengontrol tingkat gula dalam darah. Hasilnya, produksi insulin sangat terganggu atau bahkan tidak ada sama sekali. Diabetes tipe 2 berhubungan dengan resistensi insulin, di mana sel-sel tubuh tidak merespons insulin dengan baik, dan pankreas tidak dapat menghasilkan insulin dalam jumlah

cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Faktor risiko seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, serta faktor genetik dan riwayat keluarga dapat berperan dalam munculnya diabetes tipe 2. Di samping itu, ada juga diabetes gestasional yang muncul saat kehamilan, di mana perubahan hormonal mengganggu kerja insulin, mengakibatkan peningkatan kadar gula darah pada wanita hamil. Faktor-faktor ini secara kolektif berkontribusi dalam memicu dan mempengaruhi perkembangan diabetes mellitus pada individu (Lestari *et al.*, 2021).

### c. Patofisiologis

Patofisiologis diabetes mellitus berhubungan dengan ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi insulin, karena resistensi insulin, penghancuran sebagian atau total sel yang ada di pankreas, sel yang bertanggung jawab untuk produksi hormon insulin (Dos Santos *et al.*, 2023).

Pada Diabetes Mellitus Tipe 1, sistem kekebalan tubuh menyerang dan merusak sel-sel beta di pankreas yang berfungsi untuk menghasilkan insulin. Ini adalah kondisi autoimun di mana terdapat antibodi anti-insulin atau antibodi anti-islet dalam peredaran darah. Kerusakan pada pankreas mengakibatkan penurunan produksi insulin. Kerusakan yang diakibatkan oleh reaksi autoimun juga mempengaruhi sel-sel alpha pankreas, menyebabkan peningkatan sekresi glukagon yang berlebihan. Kedua faktor ini berkontribusi terhadap hiperglikemia yang berkelanjutan, dan menyebabkan gangguan metabolik yang mulai berkembang (Septi Fandinata & Ernawati, 2020).

Diabetes Mellitus tipe 2 terjadi akibat adanya ketidakresponsifan sel terhadap efek insulin, yang mengakibatkan sel-sel menjadi tidak responsif terhadap pelepasan insulin yang masih ada. Kondisi ini menyebabkan hiperglikemia, karena tubuh tidak dapat mengatur kadar glukosa dalam darah dengan efektif. Jadi dengan penurunan aksi insulin pada glukosa terjadi peningkatan sekresi hormon melawan regulator, terutama glukagon. Dengan demikian, fenomena katabolisme akhirnya terjadi, sehingga pengambilan glukosa yang lebih rendah di otot rangka, jaringan adiposa

meningkatkan lipolisis dan ada peningkatan produksi glukosa, yang menjelaskan hiperglikemia (Dos Santos *et al.*, 2023).

#### **d. Klasifikasi**

Dr Sidartawan Soegondo, SpPD-KEMD FACE, mengelompokkan diabetes ke dalam empat kategori, yaitu DM Tipe 1, DM Tipe 2, dan DM Gestasional:

- 1) Diabetes Tipe 1 (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) terjadi :
  - a) Produksi insulin oleh tubuh sedikit atau bahkan tidak ada sama sekali.
  - b) Tergantung pada insulin dan memerlukan suntikan/inhalasi secara teratur agar pasien tetap sehat.
  - c) Biasanya muncul sebelum usia 30 tahun, khususnya pada anak-anak dan remaja.
- 2) Diabetes tipe 2 (*Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus*) :
  - a) Tidak cukup efektif memproduksi insulin atau berkurang.
  - b) Dapat dikendalikan dengan tablet atau diet dan tidak tergantung pada insulin.
  - c) Cenderung diturunkan secara genetik dalam keluarga atau penyebab faktor keturunan namun juga dipicu gaya hidup yang tidak sehat.
- 3) Diabetes tipe lain-lain terjadi karena seseorang mengkonsumsi obat yang membuat produksi insulin terganggu, misalnya : obat yang mengandung steroid pada penderita asma.
- 4) Diabetes gestasional adalah kondisi diabetes yang muncul selama kehamilan pada seorang ibu.  
Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) adalah jenis diabetes yang muncul selama kehamilan dan biasanya menghilang setelah melahirkan. Ini adalah kondisi di mana kadar gula darah wanita hamil menjadi lebih tinggi dari biasanya. Kondisi ini terjadi karena hormon-hormon kehamilan dapat mengganggu kerja insulin, yang mengatur penggunaan glukosa dalam tubuh. (Maryunani, 2013).

### e. Manifestasi Klinis

Gejala klinis Diabetes Mellitus sering dimulai dengan pengurangan berat badan, terutama pada pasien dengan DM tipe 2. Walaupun penurunan berat badan ini biasanya tidak signifikan dan sering diabaikan. Kebanyakan pasien yang baru ditemukan menderita DM tipe 2 umumnya memiliki kelebihan berat badan. Selain itu, gejala lain yang sering terlihat pada pasien DM, diantaranya:

- 1) Poliuria, kondisi di mana seseorang mengalami buang air kecil dalam jumlah yang lebih banyak dari biasanya. Ini bisa menjadi gejala dari beberapa kondisi medis, termasuk diabetes mellitus, di mana peningkatan kadar gula darah dapat menyebabkan ginjal untuk membuang lebih banyak air dan gula melalui urin. Poliuria dapat mengindikasikan adanya masalah dalam regulasi kadar gula dalam darah atau gangguan ginjal.
- 2) Polidipsia, kondisi di mana seseorang merasa sangat haus dan terus-menerus ingin minum air dalam jumlah yang tidak wajar. Ini bisa menjadi gejala dari beberapa kondisi medis, seperti diabetes mellitus, terutama diabetes tipe 1 dan tipe 2, di mana peningkatan kadar gula dalam darah dapat menyebabkan tubuh kehilangan air lebih banyak melalui urin, sehingga memicu rasa haus yang berlebihan. Polidipsia adalah respons tubuh terhadap kebutuhan untuk mengatasi dehidrasi yang disebabkan oleh poliuria (buang air kecil yang berlebihan).
- 3) Polifagia, kondisi di mana seseorang mengalami peningkatan nafsu makan yang signifikan dan merasa sangat lapar sepanjang waktu. Kondisi ini dapat menjadi gejala dari beberapa gangguan, termasuk diabetes mellitus, terutama diabetes tipe 1 dan tipe 2. Pada diabetes, ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan glukosa secara efektif dapat mengakibatkan kelaparan berlebihan, karena sel-sel tubuh tidak mendapatkan energi yang cukup meskipun kadar gula darah tinggi. Polifagia adalah respons tubuh terhadap kebutuhan sel-sel untuk lebih banyak energi meskipun gula dalam darah tetap tinggi (Rahmasari & Wahyuni, 2019).

## **f. Komplikasi Diabetes Mellitus secara Umum**

Individu yang menderita diabetes mellitus menghadapi berbagai komplikasi, terutama jika kadar glukosa darah mereka tidak teratur (Maryunani, 2013). Komplikasi yang timbul dari diabetes mellitus dapat dikelompokkan menjadi dua jenis, yakni komplikasi akut dan komplikasi kronik:

### **1) Komplikasi akut :**

Komplikasi metabolik diabetes terjadi sebagai hasil dari perubahan yang cenderung mendadak pada konsentrasi glukosa dalam darah, dan ini dapat dibagi menjadi berbagai bentuk komplikasi yang berbeda:

#### **a) Hipoglikemia**

Hipoglikemia merupakan keadaan di mana tingkat glukosa (gula) dalam darah menurun di bawah ambang batas normal yang seharusnya. Penurunan kadar gula darah ini dapat mengakibatkan berbagai gejala yang terkait dengan kekurangan energi yang biasanya diberikan oleh glukosa kepada sel-sel tubuh dan otak. Kadar normal gula darah puasa (tidak makan selama minimal 8 jam) biasanya berada dalam kisaran 70-99 mg/dL (miligram per deciliter), sementara kadar gula darah sewaktu normal berada di bawah 140 mg/dL. Umumnya, hipoglikemia terjadi ketika kadar glukosa darah menurun di bawah 70 mg/dL (Maryunani, 2013).

#### **b) Hiperglikemia**

Hiperglikemia adalah situasi di mana tingkat glukosa (gula) dalam darah melebihi ambang batas normal yang seharusnya. Ini merupakan ciri utama daripada DM tipe 1 dan tipe 2. Kadar gula darah yang terlalu tinggi dapat menghadirkan risiko serius karena dapat mengakibatkan berbagai komplikasi kesehatan jangka panjang. Pada individu yang tidak menderita diabetes, tingkat glukosa darah normal saat berpuasa (tanpa makan selama setidaknya 8 jam) biasanya berada dalam rentang 70-99 mg/dL (miligram per deciliter). Kadar gula darah sewaktu yang normal berada di bawah 140 mg/dL. Namun, pada individu

dengan diabetes, target gula dalam darah biasanya lebih ketat dan disesuaikan berdasarkan kondisi dan jenis diabetes yang dialami (Maryunani, 2013).

## 2) **Komplikasi Kronik**

### a) **Makrovaskuler**

Secara umum, komplikasi makrovaskular sering ditemukan pada individu yang menderita diabetes, dan sering kali ini berkembang menjadi masalah seperti penyakit jantung koroner, gangguan pada pembuluh darah otak, serta kelainan dalam pembuluh darah di bagian perifer tubuh. Kompleksitas ini lebih umum pada Diabetes Mellitus tipe 2, terutama pada orang yang juga memiliki hipertensi, dislipidemia, atau obesitas. Namun, keterikatan makrovaskular juga dapat terjadi pada Diabetes Mellitus tipe 1. Orang dengan diabetes memiliki pertaruhan besar penyakit koroner. Oleh karena itu, penting untuk melakukan langkah-langkah untuk mencegah gangguan jantung yang meliputi pengendalian tekanan darah, kadar kolesterol, dan lipid darah. Bagi penderita diabetes, disarankan untuk menjaga tekanan darah agar tidak melebihi angka 130/80 mmHg (Widodo, 2017).

### b) **Mikrovaskuler**

Komplikasi mikrovaskular terkait dengan hiperglikemia terus menerus dan perkembangan protein terglifikasi yang merusak konstruksi dinding pembuluh darah dan menyebabkan hambatan pada pembuluh darah kecil. Hal ini terutama terjadi dalam kondisi seperti nefropati diabetik (kerusakan ginjal), *retinopati* (masalah penglihatan, termasuk kebutaan), dan neuropati (kerusakan saraf) (Yuhelma *et al.*, 2013)

## **g. Diagnosis**

Dalam catatan medis, umumnya terlihat tanda-tanda khas diabetes seperti poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (haus berlebihan), polifagia (nafsu makan meningkat), serta penurunan berat badan yang tak dapat dijelaskan. Ada juga beberapa gejala lain yang sering muncul, termasuk kelemahan fisik, sensasi kesemutan, rasa gatal,

gangguan penglihatan, masalah disfungsi ereksi, dan pruritus vulvae (Widodo, 2017).

Menurut Decroli (2019) Diagnosis Diabetes Mellitus ditegakkan berdasarkan analisis kadar glukosa dalam darah. Disarankan untuk menjalani pemeriksaan glukosa darah dengan menggunakan metode enzimatik melalui pengambilan plasma dari darah vena. Namun, baik penggunaan darah vena maupun darah kapiler dapat digunakan, dengan tetap mempertimbangkan standar kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pedoman yang ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO).

Disarankan untuk menjalani pemeriksaan glukosa darah dengan menggunakan metode enzimatik melalui pengambilan plasma dari darah vena. Kriteria diagnostik untuk DM meliputi empat aspek, yakni :

- 1) Analisis tersebut dapat dipastikan dengan asumsi hasil pemeriksaan gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dL. Selama puasa, tidak ada asupan kalori minimal 8 jam sebelum penilaian.
- 2) Diagnosa Diabetes Mellitus dapat dikonfirmasi jika pemeriksaan glukosa darah menunjukkan hasil  $\geq 200$  mg/dL 2 jam setelah uji toleransi glukosa oral (TTGO) dengan mengonsumsi 75 gram glukosa.
- 3) Diagnosis DM dapat dikonfirmasi jika pemeriksaan glukosa darah sewaktu menunjukkan hasil  $\geq 200$  mg/dL dan bersamaan dengan gejala klasik yang terkait.
- 4) Temuan Diabetes Mellitus dapat masuk akal dengan asumsi hasil HbA1c  $\geq 6,5\%$ , menggunakan strategi standar yang telah disesuaikan dengan Program Normalisasi Glikohaemoglobin Publik (Kemenkes RI., 2020).

#### **h. Pemeriksaan Penyaring**

Pemeriksaan skrining ditujukan kepada individu yang memiliki risiko terkena Diabetes Mellitus, meskipun belum menunjukkan gejala penyakit tersebut. Alasan untuk penilaian skrining adalah untuk mengidentifikasi dan menganalisis pasien yang menderita Diabetes Mellitus, toleransi glukosa terganggu (TGT), dan resistensi glukosa darah puasa terganggu (GDPT), sehingga dapat melakukan penanganan lebih cepat.

Penderita TGT dan GDPT juga sering disebut sebagai penderita prediabetes (Decroli, 2019).

Prediabetes adalah fase transisi yang mengarah terhadap adanya penyakit Diabetes Mellitus. Pemeriksaan skrining dapat melibatkan pengukuran kadar glukosa darah sewaktu atau kadar glukosa darah dalam keadaan puasa. Jika hasil pemeriksaan skrining menunjukkan kadar glukosa darah yang tinggi sesuai dengan kriteria diagnosis diabetes, langkah selanjutnya dapat melibatkan pemeriksaan lanjutan untuk mengkonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan glukosa plasma dalam keadaan puasa yang kedua atau melalui uji toleransi glukosa oral (TTGO) (Decroli, 2019).

**Tabel 1. Penggunaan Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Kadar Glukosa Darah dalam Keadaan Puasa sebagai Alat Penyaringan dan Kriteria Diagnostik untuk Diabetes Mellitus**

| <b>Kriteria</b> | <b>Kadar glukosa sewaktu (mg/dl) Plasma vena</b> | <b>Kadar glukosa sewaktu (mg/dl) Darah kapiler</b> | <b>Kadar glukosa puasa (mg/dl) Plasma vena</b> | <b>Kadar glukosa puasa (mg/dl) Darah kapiler</b> |
|-----------------|--|--|--|--|
| Bukan DM        | <110   | <90  | <100   | <90  |
| Prediabetes     | <110-199   | <90-199  | 100-125  | 90-99  |
| DM              | ≥200   | ≥200   | ≥126   | ≥100   |

Sumber : (Rahmasari & Wahyuni, 2019)

#### **i. Faktor Risiko**

Ada dua kelompok faktor risiko Diabetes Mellitus Tipe 2, yaitu faktor spesifik yang tidak dapat diubah dan faktor yang dapat diubah. Faktor yang tidak dapat diubah antara lain usia, orientasi, dan keturunan keluarga. Risiko terkena DM tipe 2 cenderung meningkat setelah usia mencapai 45 tahun. Meskipun belum ada mekanisme pasti yang menghubungkan jenis kelamin dengan DM, namun di Amerika Serikat, prevalensi penderita DM lebih tinggi pada wanita. Diabetes

Mellitus bukanlah penyakit yang dapat menular dari satu individu ke individu lain, tetapi kondisi ini dapat diwariskan kepada generasi berikutnya. Seseorang yang memiliki kerabat, seperti orang tua atau kerabat, dengan latar belakang yang ditandai dengan Diabetes Mellitus memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena penyakit DM (Nasution *et al*, 2021).

#### **j. Pencegahan dan Pengendalian Diabetes Mellitus**

Upaya untuk mencegah dan mengendalikan Diabetes Mellitus dilakukan untuk menjaga kesehatan individu yang sudah sehat dan mengatasi risiko-risiko yang ada. Orang yang memiliki faktor risiko dapat mengelolanya untuk mencegah perkembangan penyakit diabetes, dan individu yang telah terdiagnosis diabetes mellitus dapat mengelola kondisinya agar tidak mengalami komplikasi atau risiko kematian dini. Langkah-langkah pencegahan dan pengendalian diabetes meliputi edukasi, pengaturan pola makan, meningkatkan aktivitas fisik, serta penggunaan terapi baik dengan obat-obatan maupun tanpa obat (Kemenkes RI., 2020).

- 1). Edukasi, tujuan dari edukasi adalah mentransfer pengetahuan, keterampilan, dan pemahaman kepada individu atau kelompok dengan tujuan meningkatkan pemahaman, penerimaan, dan kemampuan mereka dalam suatu subjek tertentu. Edukasi memiliki berbagai tujuan yang berkaitan dengan pengembangan pribadi, pemahaman konsep, dan peningkatan kemampuan praktis (Rahmasari & Wahyuni, 2019).
- 2). Gizi, Aturan yang ditentukan adalah menerapkan pola makan yang adil dalam struktur pati, protein, dan lemak, yang sebanding dengan kebutuhan sehat yang ideal. Secara spesifik, satu porsi karbohidrat seharusnya mencakup 45-65% asupan energi total, protein 10-20% dari total asupan energi keluar, dan lemak sekitar 20-25% kebutuhan kalori. Jumlah kalori yang dikonsumsi harus disesuaikan dengan perkembangan, kondisi gizi, usia, tekanan aktual sementara, dan tingkat aktivitas kerja agar berat badan tetap berada dalam jangkauan ideal. Jumlah kalori yang dibutuhkan dapat ditentukan dari berat badan ideal, yang dikalikan dengan kebutuhan kalori dasar (30

kalori untuk setiap kilogram berat badan pria dan 25 kalori untuk setiap kilogram berat badan wanita). Pada tingkat dasar, kebutuhan kalori penderita diabetes pada dasarnya tidak sama dengan orang tanpa diabetes. Persyaratan ini perlu menggabungkan tindakan fisik dan mental, serta menjaga berat badan agar tetap mendekati keadaan ideal. (Rahmasari & Wahyuni, 2019).

- 3). Aktivitas fisik perlu disesuaikan dengan kondisi tubuh dan sebaiknya dipadukan dengan pola makan yang tepat. Kegiatan fisik dijalankan dengan durasi sekitar 30 menit per hari atau setara dengan 150 menit per minggu, dengan intensitas sedang (50-70% dari denyut jantung maksimum). Konsistensi dalam menjalankan aktivitas fisik ini penting bagi penderita Diabetes Mellitus untuk mencapai berat badan yang ideal dan mengontrol kadar glukosa darah dengan efektif (Kemenkes RI., 2020).
- 4). Terapi Obat, dalam jangka waktu beberapa minggu, mencakup pengaturan pola makan serta latihan fisik. Jika hasil pemeriksaan kadar glukosa darah masih belum mencapai target yang diinginkan, tindakan farmakologis akan diterapkan menggunakan obat-obatan hipoglikemik oral (OHO) dan/atau suntikan insulin. Dalam situasi khusus, pemberian OHO dapat dilakukan dengan cepat dalam bentuk tunggal atau kombinasi sesuai dengan indikasi medis. Dalam keadaan yang mengarah kepada ketidakseimbangan metabolik yang serius, seperti ketoasidosis, tekanan fisik yang tinggi, penurunan berat badan yang tiba-tiba, dan adanya ketonuria, pemberian insulin mungkin perlu dilakukan secara mendesak (Rahmasari & Wahyuni, 2019).
- 5). Pendekatan Non-Farmakologi, juga mencakup penggunaan bahan-bahan alami, seperti obat-obatan herbal yang berasal dari tanaman atau buah-buahan (Rahmasari & Wahyuni, 2019).

## **2. Hemoglobin Terглиkosisilasi (HbA1c)**

Hemoglobin terглиkosisilasi merupakan reaksi kimia di mana molekul gula, seperti glukosa, bergabung secara tidak terbalik dengan molekul hemoglobin dalam sel darah merah.

Proses ini disebut juga glikasi atau glikosilasi nonenzimatik. Reaksi ini terjadi secara alami dalam tubuh manusia dan juga pada organisme lainnya, dan ini menjadi salah satu indikator penting dalam pengukuran kadar gula darah jangka panjang (Anggraini *et al.*, 2020).

Hemoglobin terglykosilasi yang berbentuk normal di dalam tubuh akan berkumpul dalam keping darah merah dan akan mengalami pembusukan yang stabil saat harapan hidup keping darah merah mendekati (sekitar +120 hari atau sekitar 90 hari). Ini menyiratkan bahwa tes HbA1c dapat mencerminkan fiksasi glukosa darah normal selama jangka waktu 2 bulan. Hasil HbA1c tidak dipengaruhi oleh asupan glukosa makanan, kerja nyata, obat yang dikonsumsi, dan tidak perlu puasa. Pengujian hemoglobin terglykosilasi dapat digunakan untuk mengevaluasi respons terhadap pengobatan dan mengukur pengendalian penyakit diabetes mellitus, dengan tujuan untuk mencegah munculnya komplikasi (Tanujya *et al.*, 2014).

#### **a. Parameter Pemeriksaan HbA1c**

Salah satu parameter pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan oleh Asosiasi Diabetes Amerika (ADA) sebagai bagian dari upaya untuk mengonfirmasi diagnosa diabetes mellitus adalah Hemoglobin Adult 1C (HbA1c). Penggunaan pemeriksaan HbA1c memiliki peran penting dalam pemantauan perkembangan penyakit diabetes mellitus, karena pemeriksaan ini dapat memberikan gambaran yang lebih akurat tentang kondisi sebenarnya pada individu yang menderita diabetes mellitus. Pemeriksaan HbA1c merupakan alat diagnostik yang mencerminkan rerata kadar glukosa darah selama periode 2-3 bulan atau sekitar 120 hari sebelum pemeriksaan dilakukan (Sartika & Hestiani, 2019).

Jika seorang pasien diabetes mengacu pada HbA1c, langkah awal adalah melakukan pemeriksaan HbA1c sebagai titik awal, dan proses ini akan diulang dalam setiap interval tiga bulan. Jika pengendalian kadar glukosa darah berjalan baik selama tiga bulan, maka hasil pemeriksaan HbA1c akan mengalami penurunan dibandingkan dengan hasil tiga bulan sebelumnya. Apabila kedisiplinan dalam menjaga pola makan dan penggunaan obat tidak dijaga dengan baik, maka kadar

HbA1c akan tetap tinggi. Rentang nilai normal HbA1c diklasifikasikan sebagai berikut: jika kadar berada di bawah 6 persen, dianggap normal; jika kadar berada antara 6 hingga 6,4 persen, tergolong dalam kondisi pradiabetes; dan jika kadar melebihi 6,5 persen, maka seseorang sudah tergolong dalam kategori diabetes mellitus. (Anggraini *et al.*, 2020).

#### **b. Metode Pemeriksaan HbA1c**

Pemeriksaan HbA1c adalah standart untuk memeriksa glikemia jangka panjang pada diabetes mellitus, ada beberapa metode untuk mengukur glikohemoglobin (Suryaatmaja, 2013). Berikut ini merupakan beberapa metode yang digunakan, di antaranya:

- a. Memanfaatkan kontras muatan [(kromatografi segmen perdagangan ion, kromatografi cairan eksekusi elit), elektroforesis, pemfokusan isoelektrik].
- b. Mengingat kontras dalam struktur (kromatografi parsialitas, immunoassay).
- c. Cara penanganan pemeriksaan zat (fotometri dengan enzimatik langsung).

*High performance liquid chromatography* (HPLC) adalah metode referensi untuk mengstandarkan metode lainya dengan validitas, akurasi dan stabilitas jangka panjang, selain itu kalibrasi berdasarkan HPLC telah terbukti meningkatkan komparabilitas di antara berbagai metode. Pada satu sisi, perangkat HPLC sangat mahal sulit dan memakan waktu untuk dikerjakan; oleh karena itu diperlukan tenaga profesional untuk bekerja dan tidak hemat biaya untuk semua laboratorium. Di sisi lain pasien diabetes perlu sering memeriksa HbA1c dan kebayaan dari mereka tidak mampu membayar HbA1c dengan metode HPLC (Baradaran & Karami, 2014).

Teknik *Immunoassay* dan metode *boronate affinity*, khususnya Immunoassay, telah menjadi sangat terkenal akhir-akhir ini. Metode Immunoassay bisa dilakukan menggunakan perangkat kimia dan dapat mengolah banyak sampel dalam waktu singkat. Meskipun demikian, hasilnya bisa dipengaruhi oleh variasi-variasi dalam hemoglobin.

Estimasi HbA1c menggunakan teknik enzimatik diselesaikan dengan memusatkan perhatian pada estimasi valin fruktosil N-terminal. Penggunaan protein fructosyl amino corrosive oxidase (FAOD) dalam penelitian ini telah disesuaikan untuk digunakan dalam perangkat sains klinis mekanis, memungkinkan estimasi cepat dengan volume contoh yang sangat besar. Teknik estimasi enzimatik ini menunjukkan tingkat reproduktifitas dan ketepatan yang identik dengan strategi HPLC, serta tingkat kemudahan yang mirip dengan teknik immunoassay. Keuntungannya, strategi enzimatik ini tidak dipengaruhi oleh variasi dalam hemoglobin (Suryaatmaja, 2013).

**c. Faktor Pemeriksaan HbA1c**

1). Anemia

*Anemia* dapat menyebabkan peningkatan atau penurunan HbA1c yang salah tergantung pada jenis anemia, anemia defisiensi besi dikaitkan dengan peningkatan palsu HbA1c. Beberapa jenis anemia defisiensi besi misalnya anemia hemolitik telah dilaporkan secara palsu menurunkan kadar HbA1c (Sakamoto *et al.*, 2020).

2). Hb F berlebih

Hemoglobin F adalah jenis hemoglobin yang melimpah pada bayi di perut dan bayi. Hemoglobin adalah protein dalam keping darah merah yang berfungsi untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh dan membawa karbondioksida kembali ke paru-paru untuk dibuang.

3). Hemoglobin S (Hb S)

Hemoglobin S (Hb S), merupakan varian hemoglobin terbanyak di seluruh dunia. Hemoglobin S mengubah bentuk normal sel darah merah (RBC) menjadi sel berbentuk sabit. Penyakit sel sabit (SCD) dapat mengubah kemampuan HbA1c untuk secara akurat mencerminkan glikemia sebelumnya. Bila dibandingkan dengan orang dengan hemoglobin normal, masa hidup sel darah merah pada orang dengan SCD dapat dipersingkat, menyisakan lebih sedikit waktu untuk glikasi, hubungan HbA1c yang

lebih tinggi dengan adanya sifat sel sabit dibandingkan dengan tidak adanya sifat sel sabit (Klonoff, 2020).

4). **Thalasemia**

Thalasemia merupakan penyakit kelainan darah yang berasal dari kelainan genetik. Thalasemia diklasifikasikan menurut molekul hemoglobin yang menjadi talasemia alfa dan beta. Thalasemia beta disebabkan oleh delesi gen beta-globin pada kromosom 11, hal ini menyebabkan pengurangan atau absennya pembentukan rantai beta-globin. Gejala ini dicirikan oleh penurunan produksi sel darah merah dan kerusakan sel darah merah yang berlangsung terus-menerus. Karena pembawa  $\beta$ -thalasemia memiliki waktu hidup eritrosit yang lebih pendek, eritropoiesis yang tidak efektif dan hemolisis perifer dapat menurunkan kadar HbA1c (Alzahrani *et al.*, 2023).

5). **Defisiensi vitamin B12**

Defisiensi vitamin B12 penyebab megaloblastic anemia. Vitamin B12 sangat penting untuk sintesis DNA selama eritropoiesis, dan kekurangannya, yang diakibatkan oleh asupan yang tidak memadai atau malabsorpsi, dikaitkan dengan penurunan sintesis sel darah merah yang sehat dan matang. Menurut hipotesis bahwa HbA1c meningkat dengan sel darah merah tua dan menurun dengan peningkatan jumlah sel darah yang belum matang, HbA1c dihipotesiskan menjadi normal pada anemia megaloblastik (MA) ketika dikaitkan dengan menurunnya sintesis sel darah merah tanpa sel darah merah tua (Alzahrani *et al.*, 2023).

**d. Fungsi Pemeriksaan HbA1c**

- 1) Suatu metode yang dapat berpotensi digunakan untuk mengidentifikasi diabetes melitus.
- 2) Sebuah ukuran yang menggambarkan keadaan diabetes melalui perhitungan tingkat HbA1c yang mengindikasikan rata-rata kadar darah.
- 3) Suatu kerangka kerja yang digunakan untuk menyelidiki gangguan yang terjadi pada diabetes melitus yang tidak teratur dalam jangka waktu yang panjang.

- 4) Suatu tanda yang digunakan untuk mengawasi proses metabolisme karbohidrat dan respons terhadap insulin (Hartati *et al.*, 2013).



**Gambar 1. Kriteria Diabetes, Pradiabetes dan Normal**

Sumber : (Kemenkes RI., 2020).

### 3. Hipertensi

Hipertensi adalah kekuatan yang diterapkan oleh aliran darah terhadap dinding pembuluh darah ketika jantung menyedot darah ke dalam sistem peredaran darah. Ini adalah ukuran penting dalam kesehatan kardiovaskular dan mencerminkan seberapa keras jantung harus bekerja untuk memompa darah melalui arteri dan pembuluh darah lainnya ke seluruh tubuh. Umumnya, tekanan dalam peredaran darah diukur menggunakan dua nilai: tekanan sistolik (angka yang lebih tinggi) dan tekanan diastolik (angka yang lebih rendah), yang dinyatakan dalam milimeter air raksa (Sari *et al.*, 2017).

#### a. Patofisiologis

Ada beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah. Pertama, jantung mengalami penguatan dalam pompaannya, mengakibatkan darah mengalir dengan kecepatan yang lebih tinggi setiap kali denyut jantung terjadi. Kedua, arteri-arteri besar kehilangan elastisitas mereka dan menjadi lebih kaku. Akibatnya, saat jantung berkontraksi, darah harus melewati saluran pembuluh darah yang lebih sempit dari biasanya, yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan tekanan darah. Fenomena ini sering terjadi pada populasi lansia, di mana dinding arteri mereka telah mengalami penebalan dan menjadi kurang

elastis akibat penumpukan kolesterol dalam aliran darah. Ketiga, ada juga kemungkinan kelainan fungsi ginjal di mana ginjal tidak mampu mengeluarkan sejumlah garam dan cairan dari tubuhnya, yang berujung pada peningkatan volume darah. Hal ini dapat menjadi pemicu terjadinya peningkatan tekanan darah (Ridwan, 2017).

#### b. Klasifikasi Hipertensi

Hipertensi bisa dibagi menjadi dua jenis, yakni hipertensi primer atau esensial (mencakup sekitar 90% kasus hipertensi) yang tidak memiliki penyebab yang jelas, dan hipertensi sekunder (mencakup sekitar 10%) yang disebabkan oleh berbagai faktor, seperti gangguan ginjal, kelainan hormonal, penyakit jantung, dan gangguan endokrin (Widyawati *et al.*, 2022).

**Tabel 2. Klasifikasi Hipertensi JNC 6**

| <b>Kategori</b>   | <b>Tekanan Diastolik (mmHg)</b> | <b>Tekanan Sistolik (mmHg)</b> |
|-------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <b>Optimal</b>    | <80                             | <120                           |
| <b>Normal</b>     | 80 – 84                         | 120 – 129                      |
| <b>Boderline</b>  | 85-89                           | 130/139                        |
| <b>Hipertensi</b> | >90                             | >140                           |
| <b>Stadium 1</b>  | 90-99                           | 140-159                        |
| <b>Stadium 2</b>  | 100-109                         | 160=179                        |
| <b>Stadium 3</b>  | >110                            | >180                           |

Sumber : (Ridwan, 2017)

#### c. Faktor Risiko Hipertensi Pada Daibetes Mellitus

Faktor hipertensi memiliki hubungan erat dengan faktor usia, dimana semakin seseorang menua, risiko terkena hipertensi semakin meningkat. Dengan bertambahnya usia, kemungkinan terkena hipertensi juga meningkat, yang menyebabkan prevalensi hipertensi pada orang tua mencapai angka kritis, mencapai sekitar 40%. Di usia di atas 60 tahun, angka kematian akibat hipertensi juga mencapai sekitar 50%. Menurut Studi Wawancara Kesejahteraan Publik pada tahun 2012, di atas usia 45 tahun adalah usia ketika beberapa kondisi penyakit terus-menerus muncul seperti diabetes,

hipertensi, penyakit jantung, kanker, stroke, dan penyakit ginjal (Sari *et al.*, 2017).

Terdapat beberapa faktor risiko yang tidak dapat diubah, termasuk: usia, jenis kelamin, dan riwayat keluarga. Usia dapat mempengaruhi risiko hipertensi, di mana prevalensi hipertensi cenderung meningkat seiring bertambahnya usia. Faktor jenis kelamin juga berperan, dimana laki-laki memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami peningkatan tekanan darah dibandingkan perempuan. Pada perempuan, risiko ini cenderung meningkat setelah memasuki masa menopause, dan setelah usia 65 tahun, dimana faktor hormonal dapat memengaruhi kejadian hipertensi. Riwayat keluarga juga merupakan faktor risiko, di mana adanya riwayat hipertensi dalam keluarga dapat meningkatkan risiko seseorang mengalami kondisi tersebut (Delfiana. Ayu *et al.*, 2022).

Faktor perjudian yang dapat diubah adalah: merokok, konsumsi makanan berdaun rendah, konsumsi garam berlebihan, kelebihan berat badan atau obesitas, tidak aktif bekerja, konsumsi minuman keras berlebihan, adanya penurunan kadar lemak darah (dislipidemia), pola makan tinggi lemak, dan emosi tinggi. kecemasan (Delfiana. Ayu *et al.*, 2022).

#### **d. Hubungan Kadar HbA1c dan Hipertensi pada pasien diabetes mellitus**

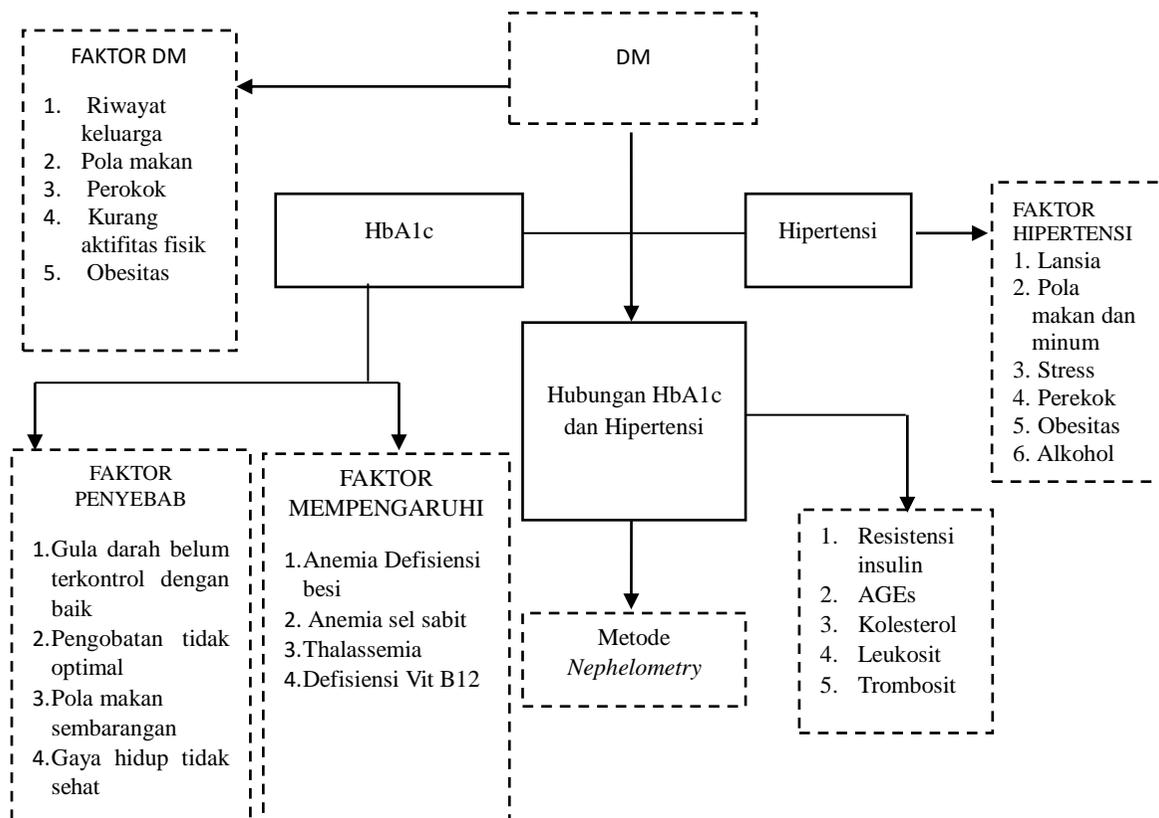
Peningkatan denyut nadi atau hipertensi pada penderita diabetes melitus muncul karena hiperglikemia yang dapat memicu peningkatan produksi angiotensin II. Efek ekspansi pada angiotensin II ini adalah ekspansi pada tekanan sirkulasi. Kekhasan hipertensi yang berkembang dalam kondisi ini kemudian dapat memicu keterikatan lebih lanjut, seperti penyakit jantung, nefropati diabetik (kerusakan ginjal karena diabetes), dan retinopati diabetik (kerusakan mata karena diabetes). Diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi merupakan dua penyakit persisten yang umum di mata masyarakat dan sering terjadi bersamaan pada satu pasien. Kedua penyakit ini termasuk dalam golongan penyakit degeneratif, dan itu berarti bahwa mereka muncul karena

penurunan kemampuan atau desain jaringan atau organ tubuh secara terus menerus setelah beberapa waktu. Variabel pemicu kondisi ini dapat dihubungkan dengan usia atau keputusan cara hidup yang dijalani oleh masyarakat (Husni *et al.*, 2022).

Hubungan antara diabetes dan hipertensi terkait erat dengan jenis keterikatan makroangiopati yang sering muncul pada penderita diabetes. Keterikatan ini disebabkan oleh perubahan kadar glukosa dalam darah. Ketika glukosa dalam darah tinggi, itu dapat berkomunikasi dengan dinding pembuluh darah. Proses oksidasi berikut terjadi ketika glukosa terhubung dengan protein di dinding pembuluh darah, membentuk AGEs (produk akhir glikosilasi tingkat tinggi). AGEs adalah hasil kerja sama yang sangat tinggi antara gula dan protein. Keadaan ini menyebabkan kerusakan pada lapisan dalam pembuluh darah dan menarik lemak atau kolesterol terlarut untuk menempel pada dinding pembuluh darah. Nyatanya, ada respons yang berapi-api. Selain itu, komponen seperti bagian dari keping darah putih (leukosit) dan sel pengental darah (trombosit) serta berbagai zat bekerja sama untuk membentuk plak yang terbuat dari komponen ini. Plak ini membuat pembuluh darah menjadi keras, kehilangan kelenturannya, dan dalam jangka panjang menyebabkan penyumbatan yang mempengaruhi perubahan denyut nadi yang dikenal dengan hipertensi (Widyaswara *et al.*, 2022)

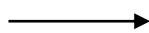
Hipertensi berperan sebagai faktor risiko utama dalam timbulnya diabetes mellitus (DM). Hubungan antara hipertensi dan DM tipe 2 memiliki aspek yang rumit; hipertensi dapat menginduksi resistensi insulin, yaitu ketidakresponsifan sel terhadap insulin. Insulin memiliki fungsi dalam mengatur penyerapan glukosa oleh berbagai jenis sel dan mengatur metabolisme karbohidrat secara keseluruhan. Ketika resistensi insulin terjadi, kemampuan sel dalam mengambil glukosa terganggu, sehingga menyebabkan ketidakstabilan kadar glukosa dalam darah (Ida, Ayu *et al.*, 2019).

## B. Kerangka Pikir



Gambar 2. Kerangka Pikir

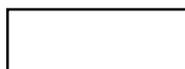
### Keterangan :



: Mempengaruhi atau Proses selanjutnya



: Tidak Digunakan



: Variabel yang diteliti



: Variabel yang tidak diteliti

## C. Hipotesis

Berdasarkan kerangka teoritis yang telah dijelaskan, dapat diajukan hipotesis bahwa terdapat korelasi antara tingkat HbA1c dan hipertensi pada pasien diabetes mellitus yang berobat di Klinik Dili *Medical Center*, Timor-Leste.