

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.¹ Secara umum DM dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomi dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana terdapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin. DM ditandai dengan terjadinya gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin.¹³ Gejala yang dikeluhkan pada penderita DM yaitu polidipsia, poliuria, polifagia, kesemutan dan penurunan berat badan yang tidak dapat di jelaskan penyebabnya.¹⁴

2.1.2 Faktor Risiko

Berdasarkan PERKENI (2011) yang termasuk dalam faktor risiko Diabetes melitus, yaitu:

- a. Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi :
 - 1) Ras dan etnik
 - 2) Riwayat keluarga dengan diabetes

3) Umur.

Risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia > 45 tahun harus dilakukan pemeriksaan Diabetes Melitus.

4) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita Diabetes Melitus Gestasional (DMG).

5) Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2500 gram akan mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi lahir dengan BB normal.

b. Faktor risiko yang bisa dimodifikasi;

1) Berat badan lebih (IMT > 23 kg/m²).

2) Kurangnya aktivitas fisik.

3) Hipertensi (> 140/90 mmHg).

4) Dislipidemia (HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL)

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi Diabetes mellitus menurut PERKENI (2011) adalah sebagai berikut:

1). Tipe 1

Pada diabetes tipe 1 terjadi destruksi sel β , dan biasanya menjurus ke defisiensi insulin absolut.

a. Autoimun

Umumnya terjadi pada masa kanak-kanak dan remaja, tetapi dapat terjadi pada usia berapapun, bahkan pada usia 80 sampai 90 tahun. Beberapa pasien pada anak-anak dan remaja dapat mengalami ketoasidosis, dan pasien-pasien

ini juga rentan terhadap gangguan autoimun, vitiligo, myasthenia gravis dan anemia pernisirosa.

b. Idiopatik

Beberapa pasien tipe ini memiliki permanen insulinopenia dan rentan terhadap ketoasidosis.

2). Tipe 2

Pada penderita DM tipe 2 ini bervariasi mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin. Diabetes tipe 2 sering tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun karena hiperglikemia berkembang secara bertahap dan pada tahap-tahap awal tidak nampak gejala klasik diabetes.

3. Tipe lain

1. Defek genetik fungsi sel beta
2. Defek genetik kerja insulin
3. Penyakit eksokrin pankreas
4. Endokrinopati
5. Karena obat atau zat kimia
6. Infeksi
7. Sebab imunologi
8. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM

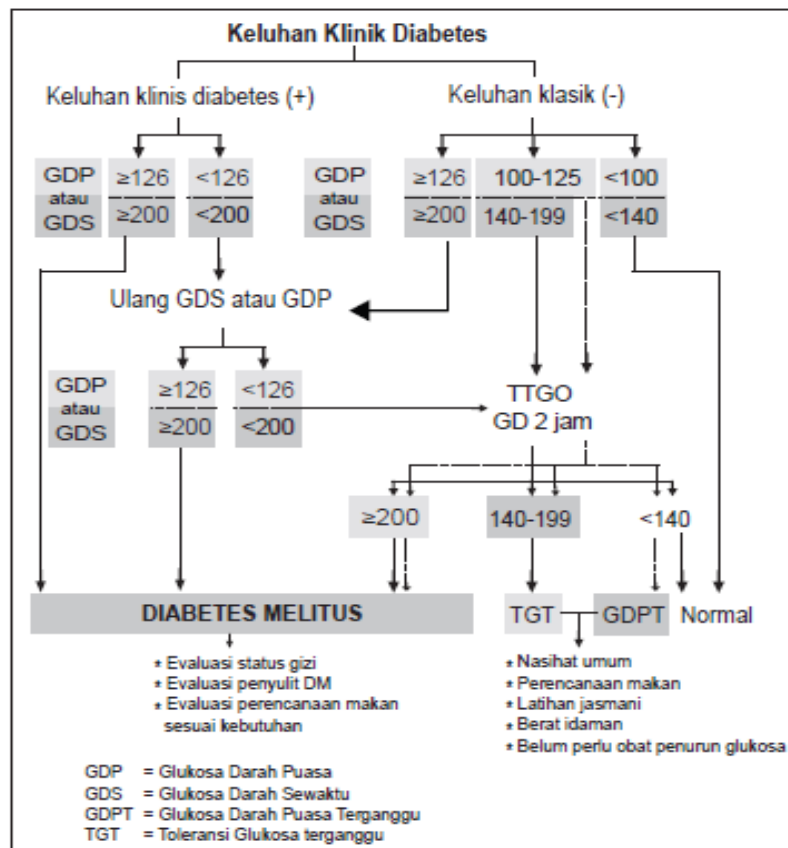
2.1.4 Penegakan Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria². Kemungkinan

adanya DM perlu diperiksa bila terdapat keluhan klasik berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak diketahui sebabnya¹⁴.

Diagnosis DM dapat ditegakkan dengan tiga cara yaitu :

- 1) Jika ada keluhan klasik, penegakan diagnosis cukup dengan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dl.
- 2) Untuk pemeriksaan glukosa plasma puasa, jika ada keluhan klasik > 126 mg/dl.
- 3) Tes toleransi glukosa oral (TTGO)



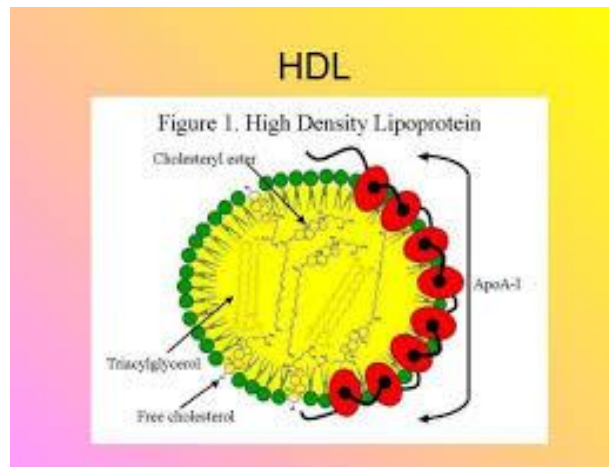
Gambar 1. Langkah-langkah diagnostik Diabetes Melitus tipe 2 dan gangguan toleransi glukosa¹⁴

2.2 HDL (*High Density Lipoprotein*)

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan bagian dari kelompok lipoprotein (Kilomikron, VLD, IDL, LDL, HDL).¹⁵ HDL diproduksi di hati dan usus halus, peranan HDL-kolesterol sangat unik dibandingkan lipoprotein lain. Bila kilomikron, VLDL, dan LDL mempunyai fungsi untuk mengangkut lemak ke sel-sel, sebaliknya HDL-kolesterol mempunyai fungsi untuk memindahkan kolesterol dari dalam arteri dan mengembalikannya ke dalam hati untuk diekskresi atau dimetabolisme kembali.¹⁶

2.2.1 Struktur dan fungsi HDL

HDL merupakan partikel lipoprotein yang terkecil, tetapi memiliki volume yang paling banyak dibandingkan dengan lipoprotein yang lain. Hal ini karena HDL banyak mengandung protein.¹⁷ HDL mengandung lipoprotein terutama apo A-I dan Apo A-II, dan dalam hati lipoprotein ini disintesis dari struktur kompleks apolipoprotein dan phospholipid. Suatu enzim plasma yang disebut *Lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) yang mengkonversi kolesterol bebas menjadi kolesteril ester, kemudian tersekuestrasi ke dalam inti dari partikel lipoprotein dan disekresi oleh hati.¹⁸ HDL berperan dalam proses perifer dikembalikan ke *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) yaitu suatu proses dimana kelebihan kolesterol dalam jaringan hati untuk dieksresikan.^{16,19}



Gambar 2. Struktur dari HDL²⁰

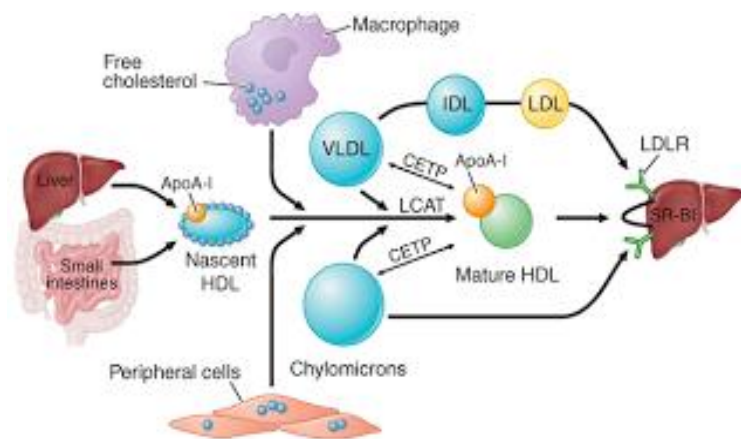
HDL membawa banyak lemak dan protein beberapa diantaranya memiliki konsentrasi yang sangat rendah, namun secara biologis sangat aktif. Misalnya, HDL dan protein dan konstituen lipid membantu untuk menghambat oksidasi LDL, meningkatkan produksi nitrit oksida dalam endotel, menghambat inflamasi dalam endotel, meningkatkan bioavailabilitas protasiklin, menghambat koagulasi serta agregasi platelet.²¹

2.2.2 Metabolisme

HDL disintesis di hati dan usus kecil, dan memiliki kandungan protein yang tinggi yaitu bisa mencapai sekitar 50 % dari partikel berat total.²⁰ Partikel HDL yang baru disintesis oleh usus dan hati, segera setelah diekskresikan apoA-1 dengan cepat akan memperoleh fosfolipid dan kolesterol tanpa esterifikasi dari tempat sintesisnya. Pada proses ini menghasilkan pembentukan partikel HDL *nascent*, yang kemudian akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesteol bebas dari sel makrofag, kolesterol akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim

LCAT. Kolesterol di bagian dalam makrofag agar dapat diambil oleh HDL *nascent* harus dibawa ke permukaan membran makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate binding cassette transporter-1(ABC-1)*.²¹

Karena HDL memperoleh banyak kolesterol ester sehingga berbentuk lebih bulat. Selanjutnya kolesterol HDL diangkut ke hepatosit dengan jalur langsung maupun tidak langsung. Jalur pertama kolesterol HDL diambil langsung oleh hepatosit melalui reseptor SR-B1, sedangkan jalur yang kedua kolesterol ester dalam HDL dapat ditransfer ke apoB yang mengandung lipoprotein dalam pertukaran dengan trigliserida oleh protein transfer kolesterol ester(CETP).¹⁹



Gambar 3. Metabolisme HDL²²

2.2.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi HDL

Beberapa hal yang dapat mempengaruhi tinggi rendahnya kolesterol HDL yaitu^{20,22}

1. Obesitas

Obesitas membuat asam lemak berlebih sehingga mengganggu penggunaan glukosa pada otot skelet.

2. Jenis kelamin

Wanita lebih relatif kebal terhadap penyakit sampai setelah menopause, dan kemudian menjadi sama rentannya seperti pria, hal ini adanya efek perlindungan dari estrogen. Oleh karena itu tanpa adanya upaya - upaya menjadi perokok wanita sudah berisiko. Pada wanita dengan pemakaian kontrasepsi oral selama kehamilan akan dapat meningkatkan kadar kolesterol.

3. Aktivitas

Aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur dapat menghindari kegemukan dan juga dapat menolong mencegah terjadinya penyakit akibat pola hidup seperti diabetes ,stroke ,dan serangan jantung. Orang yang melakukan olahraga secara teratur ditemukan adanya peningkatan kadar HDL, penurunan LDL dan trigliserida. Peningkatan HDL ini disebabkan karena berkurangnya aktivitas lipase hati, sedangkan penurunan trigliserida di sebabkan oleh karena meningkatnya aktivitas lipoprotein lipase.

4. Merokok

Bahan dasar rokok mengandung zat-zat kimia yang berbahaya bagi kesehatan, karena dapat mempercepat proses penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah, serta dapat mengganggu metabolisme lipid, sehingga kadar HDL menjadi menurun. Pada orang –orang yang merokok ditemukan kadar kolesterol HDL rendah, hal ini karena pembentukan kolesterol HDL yang bertugas membawa lemak dari jaringan menjadi

terganggu. Sebaliknya kadar kolesterol LDL menjadi tinggi, karena lemak yang berada dihati justru dibawa kembali ke jaringan tubuh.

2.3 Glycated hemoglobin (HbA1c)

HbA1c merupakan salah satu komponen hemoglobin di dalam tubuh manusia yang berikatan dengan glukosa secara enzimatik dan menggambarkan kondisi glukosa darah selama 2-3 bulan yang lampau, sehingga hal ini dapat memberikan informasi seberapa tinggi kadar glukosa pada waktu 3 bulan yang lalu.²³ *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* dan *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* mengungkapkan bahwa penurunan HbA1c akan banyak sekali memberikan manfaat. Setiap penurunan HbA1c sebesar 1% akan mengurangi risiko kematian akibat diabetes sebesar 21%, serangan jantung 14%, komplikasi mikrovaskular 37% dan penyakit vaskuler perifer 43%.⁷

American Diabetes Association membagi klasifikasi kadar HbA1c yaitu :

Tabel 2. Nilai Rujukan HbA1c

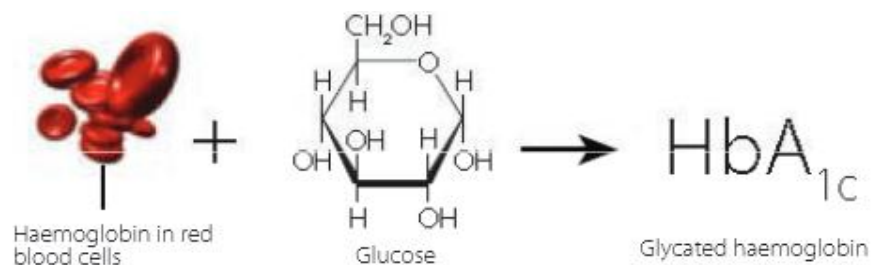
Normal	< 5,7 %
Prediabetes	5,7-6,4 %
Diabetes	≥ 6,5 %

2.3.1 Struktur dan pembentukan HbA1c

Hemoglobin A (HbA) berjumlah 91-95% dari jumlah hemoglobin total. Jika hemoglobin bercampur dengan larutan yang berkadar glukosa tinggi, maka rantai beta molekul mengikat satu gugus glukosa secara ireversibel, proses inilah yang dinamakan glikosilasi.²⁴ Glikosilasi ini terjadi secara spontan dalam sirkulasi

dan tingkat glikosilasi ini meningkat apabila kadar glukosa dalam darah tinggi. HbA1 terdiri dari tiga fraksi yaitu Hba1A, Hba1B, Hba1C dan dimana fraksi yang terakhir menempati 60% dari keseluruhan glukosa.²⁵

HbA1c terbentuk dari ikatan glukosa dengan gugus amida pada asam amino valin di ujung rantai beta dari globulin Hb dewasa normal yang terjadi pada 2 tahap. Tahap pertama terjadi ikatan kovalen aldimin berupa basa Schiff yang bersifat stabil dan tahap kedua terjadi penyusunan kembali secara Amadori menjadi bentuk ketamin yang stabil. Apabila terjadi hiperglikemia yang berlangsung lama, maka ikatan tersebut akan bersifat stabil dan menetap sebagai HbA1c. Kecepatan pembentukan HbA1c bergantung pada konsentrasi glukosa, jika kadar glukosa darah meningkat selama waktu yang lama, maka sel darah merah akan tersaturasi dengan glukosa sehingga menghasilkan glikohemoglobin²⁶



Gambar 4. Pembentukan HbA1c⁶

2.3.2 Faktor yang mempengaruhi kadar HbA1c

HbA1c merupakan bagian dari hemoglobin, dimana setiap perubahan masa hidup, jumlah, dan susunan eritrosit akan mempengaruhi kadar HbA1c¹². Ada beberapa keadaan dimana salah satu parameter terpengaruh, sedangkan yang

lainnya tidak misalnya kadar HbA1c terganggu, pada keadaan hemoglobinopati, hemakromatosis, retikulositosis serta anemia hemolitik.²⁷

Pada anemia kadar hemoglobin dan sel darah merah (eritrosit) lebih rendah dibandingkan normal . Penentuan anemia pada seseorang tergantung pada usia , jenis kelamin , dan tempat tinggal.²⁸ Secara klinis kriteria anemia di Indonesia umumnya adalah :

1. Hemoglobin < 10 g/dl
2. Hematokrit < 30 %
3. Eritrosit < 2,8juta/mm³

Derajat anemia berdasarkan kadar hemoglobin menurut WHO adalah :

1. Ringan sekali : Hb 10 g/dl-batas normal
2. Ringan : Hb 8 g/dl-9,9 g/dl
3. Sedang : Hb 6 g/dl-7,9 g/dl
4. Berat : Hb < 6 g/dl

Anemia akan menginduksi terjadinya mekanisme kompensasi terhadap penurunan konsentrasi Hemoglobin. Hemoglobin baru akan mengalami penurunan apabila cadangan zat besi dalam sumsum tulang menurun.²⁹ Pada penderita DM tipe 2 dengan anemia, kadar glukosa darah akan meningkat, sedangkan konsentrasi hemoglobin menurun, sehingga glukosa yang terikat dengan hemoglobin akan juga menurun maka jika dilakukan pemeriksaan HbA1c akan di dapatkan nilai yang menurun.

Sedangkan peningkatan kadar HbA1c terjadi pada Diabetes melitus yang tidak terkontrol, hiperglikemia, hemodialisis, dan faktor kehamilan, selain itu

adanya pengaruh obat seperti asupan kortisol jangka panjang. Pada kehamilan terjadi perubahan hematologis, perubahan pada sistem ini berupa peningkatan volume darah ibu, penurunan hemoglobin dan hematokrit, peningkatan kebutuhan besi, perubahan pada leukosit dan sistem imunologis.³⁰ Peningkatan volume darah disebabkan oleh meningkatnya plasma dan eritrosit. Peningkatan plasma biasanya lebih banyak dari pada eritrosit, sedangkan konsentrasi hemoglobin dan hematokrit sedikit menurun selama kehamilan normal, sehingga pada wanita hamil terjadi peningkatan kadar HbA1c yang disebabkan karena defisiensi zat besi.³¹

Keuntungan pemeriksaan HbA1c dalam mendiagnosis DM adalah tidak diperlukan puasa sehingga nyaman untuk pasien, hasil yang stabil untuk memantau kondisi hiperglikemik selama tiga bulan yang lalu tanpa dipengaruhi stress dan sakit²⁷. Sedangkan kerugiannya antara lain karena biaya lebih mahal dan hasil yang tidak bermakna pada kondisi tertentu oleh karena adanya faktor yang mempengaruhi hasil dari HbA1c.³¹

2.3.3 Metode pemeriksaan HbA1c

Terdapat beberapa metode yang sering di gunakan dalam pemeriksaan kadar HbA1c antara lain³²

1. Metode Kromatografi Pertukaran Ion (Ion Exchange Chromatography)
2. Metode HPLC (High Performance Liquid Chromatography)
3. Metode Agar Gel Elektroforesis
4. Metode Immunoassay(EIA)

5. Metode Affinity Chromatography
6. Metode Analisis Kimiawi dengan Kolorimetri
7. Metode Spektrofotometri

Bahan atau spesimen yang digunakan untuk pemeriksaan HbA1C adalah sampel darah yang diambil dari pembuluh darah vena.

2.4 Hubungan HbA1c dengan HDL pada pasien DM tipe 2

Pada orang dengan DM tipe 2 pada umumnya mempunyai latar belakang kelainan berupa resistensi insulin. Resistensi ini dapat meningkatkan kadar glukosa darah sehingga menyebabkan kegagalan pengambilan glukosa oleh otot. Namun sebelumnya hal ini dapat dikompensasi dengan peningkatan sekresi insulin, akan tetapi dengan progresifitas penyakit maka produksi insulin akan menurun dan menimbulkan keadaan klinis yaitu hiperglikemia.¹⁴ Selain itu resistensi insulin dapat menghambat enzim lipoprotein lipase, sehingga terjadi peningkatan trigliserid di jaringan adiposa.²³ Keadaan ini menyebabkan peningkatan pelepasan asam lemak bebas, dimana peningkatan pelepasan FFA yang tinggi melalui sirkulasi portal akan menuju kehati, kemudian akan mestimulasi kolesterol total dan meningkatkan sintesis trigliserida di hati. Sedangkan asam lemak di hati akan menjadi trigliserida kembali dan menjadi bagian VLDL.²¹

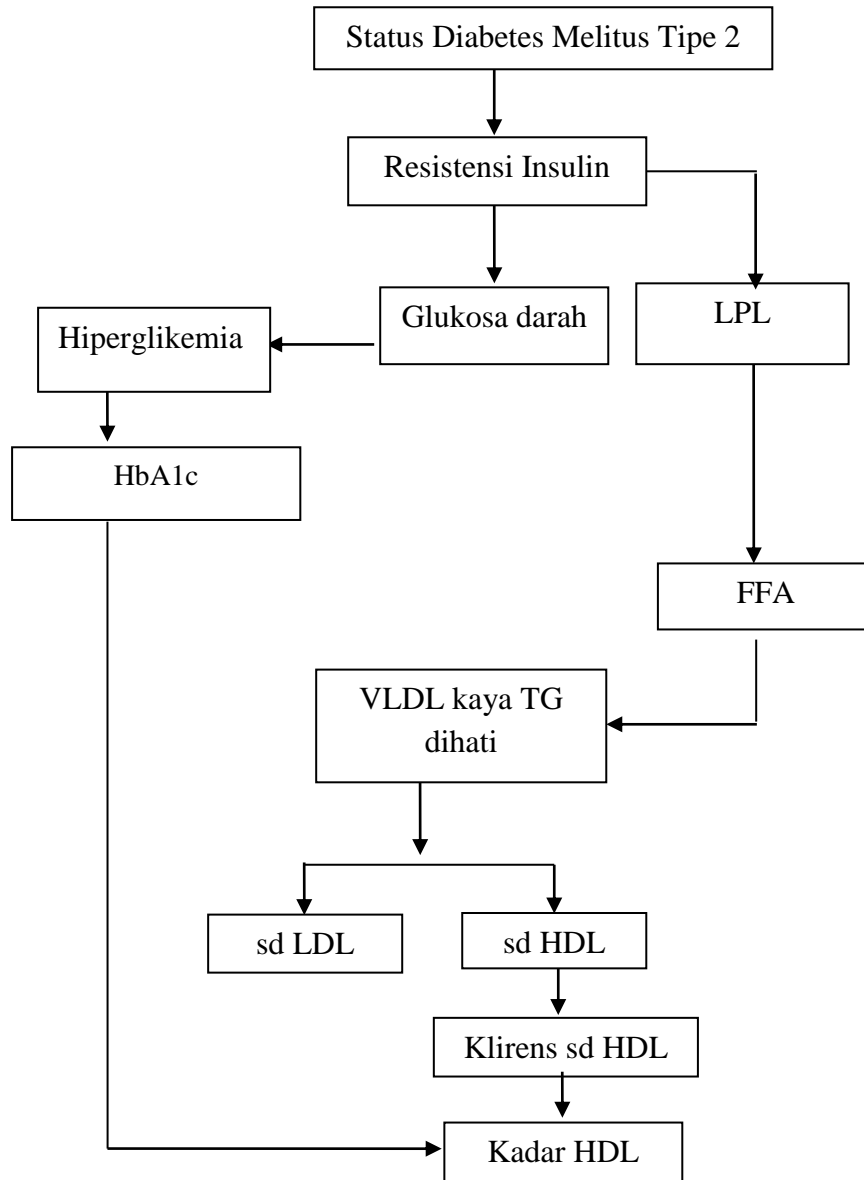
Oleh karena itu dalam keadaan resistensi insulin terjadi peningkatan VLDL yang kaya akan trigliserida. VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL dan akan menghasilkan LDL yang kaya akan trigliserida. Dengan *Cholesteryl ester transport protein* (CETP), akan

memfasilitasi pertukaran trigliserid dari VLDL dengan kolesterol ester dari HDL yang menghasilkan HDL miskin kolesterol ester dan kaya trigliserida dimana ini akan menjadi target hepatic lipase (HP) untuk dihidrolisis dan menghasilkan partikel HDL yang kecil sehingga lebih mudah untuk diekskresikan oleh ginjal, hal inilah yang menyebabkan kadar kolesterol HDL dalam darah menurun.¹⁹

Pada keadaan resistensi insulin akan terjadi peningkatan kolesterol trigliserid, peningkatan subfraksi *small dense LDL*, dan penurunan kolesterol HDL. Oleh karena itu kadar HbA1c yang tinggi mencerminkan kontrol glikemik yang buruk dan dapat menggambarkan bahwa terjadi resistensi insulin, sehingga HbA1c dapat digunakan sebagai indikator control glikemik juga dapat sebagai prediktor status lipid penderita DM tipe 2.^{33,26}

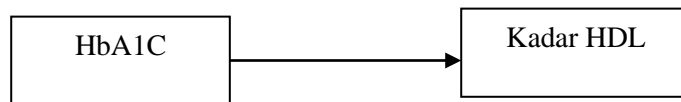
2.5 Kerangka Teori

KERANGKA TEORI



2.6 Kerangka Konsep

KERANGKA KONSEP



2.7 Hipotesis

Terdapat hubungan negatif antara HbA1c dengan kadar HDL pada pasien diabetes melitus tipe 2.