

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1. Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik yang disebabkan karena terganggunya sekresi hormon insulin, kerja hormon insulin, atau keduanya yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia / tingginya glukosa dalam darah.¹

2.1.2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi DM menurut Perkeni-2011 dan ADA-2014.¹

1. Diabetes Melitus Tipe 1 (DMT1), destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut
2. Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2), bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin sebagai akibat dari resistensi insulin
3. Diabetes Melitus Tipe Lain (DMTL)
4. Diabetes Melitus Gestasional (DMG)

2.1.3. Kriteria Diagnostik

Kriteria diagnostik DM menurut ADA-2014.¹

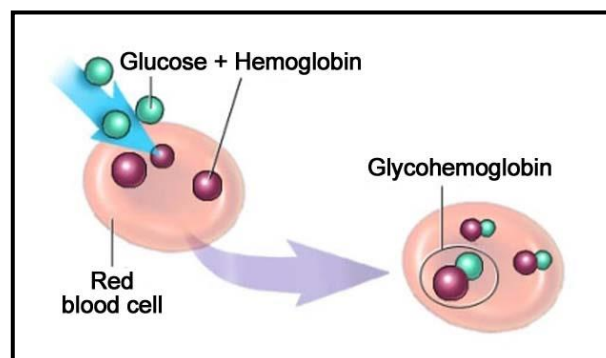
1. A1c \geq 6,5%. Tes yang akurat seharusnya dilakukan oleh laboratorium yang mempunyai sertifikat internasional The National Glycohemoglobin Standardization Program

2. GDPT ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Yang dimaksud puasa adalah puasa minimal 8 jam
3. 2-h PLASMA GLUCOSE (2 jam PP) ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) dengan OGTT menurut WHO, dengan beban glukosa 75 gram yang dilarutkan dalam air
4. Glukosa Darah Acak (GDA) ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) pada pasien dengan gejala klasik dari hiperglikemia

2.2. HbA1c

2.2.1. Definisi dan Metabolisme

Hemoglobin pada manusia terdiri dari HbA1, HbA2, dan HbF. Molekul glukosa yang berikatan dengan HbA1 dalam proses glikosilasi disebut hemoglobin terlikosilasi / hemoglobin terlikasi. Pada penyandang DM, hemoglobin terlikosilasi ini meningkat secara proporsional dengan kadar rata-rata glukosa darah selama 120 hari terakhir.¹¹



Gambar 1. Pembentukan HbA1c

Jumlah hemoglobin yang terglukosilasi bergantung pada jumlah glukosa yang tersedia. Jika kadar glukosa darah meningkat dalam waktu yang lama, sel darah merah akan tersaturasi dengan glukosa menghasilkan glikohemoglobin.¹²

Kadar HbA1c merupakan kontrol glikemik jangka panjang yang menggambarkan kondisi 8-12 minggu sebelumnya karena waktu paruh eritrosit. Maka dari itu, pemeriksaan HbA1c dianjurkan dilakukan tiap 3 bulan sekali.³

Pemeriksaan HbA1c dianjurkan untuk dilakukan secara rutin pada pasien DM. Pemeriksaan pertama untuk mengetahui keadaan glikemik pada tahap awal penanganan, pemeriksaan selanjutnya merupakan pemantauan terhadap keberhasilan pengendalian.¹³

2.2.2. Pemeriksaan

Sampel yang digunakan adalah darah vena dengan antikoagulan. Pengambilan sampel untuk pemeriksaan HbA1c pada penderita DM biasa dilakukan bersamaan dengan pengambilan sampel pemeriksaan glukosa darah. Metoda pemeriksaan yang dipakai dapat berupa *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) atau Hb elektroforesis.¹²

Keadaan anemia merupakan salah satu faktor interferensi yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan HbA1c. Anemia defisiensi besi dapat meningkatkan kadar HbA1c sedangkan anemia jenis lain seperti anemia hemolitik dapat menurunkan kadar HbA1c.

Kondisi anemia juga dapat terjadi pada wanita menstruasi (terutama pada kondisi menometroragi). Dikatakan seseorang mengalami anemia ketika Hb <12%.

Ibu hamil juga tidak dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan HbA1c karena pada beberapa kasus terjadi Diabetes Melitus Gestasional dimana kadar glukosa darah ibu meningkat selama kehamilan dan akan kembali normal saat sesudah melahirkan.

Perlu diperhatikan, ada beberapa hal lain yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan HbA1c:

Tabel 2. Faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan HbA1c^{14,15}

No	Faktor
1	Gangguan hemoglobin Hemoglobinopati, HbF, methemoglobin dapat meningkatkan atau menurunkan HbA1c
2	Glikasi Meningkatkan HbA1c : alkoholisme, gagal ginjal kronik, penurunan pH intra eritrosit Menurunkan HbA1c : aspirin, vitamin C dan E, peningkatan pH intra eritrosit
3	Destruksi eritrosit Meningkatkan HbA1c : splenektomi Menurunkan HbA1c : splenomegali, obat anti reumatik
4	Pemeriksaan lain Meningkatkan HbA1c : hiperbilirubinemia

2.2.3. Nilai Rujukan

Tabel 3. Nilai Rujukan HbA1c¹²

HbA1c <6%	Normal
HbA1c <7%	Kendali glikemik baik
HbA1c 7-8%	Kendali glikemik sedang
HbA1c >8%	Kendali glikemik buruk

Tabel 4. Korelasi HbA1c dengan Estimasi Rerata Glukosa Plasma¹²

HbA1c (%)	eAG (mg/dL)	eAG (mmol/L)
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.1
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9

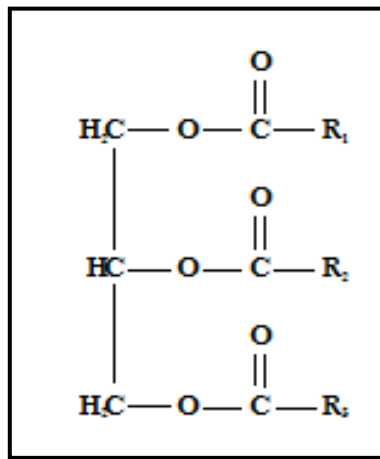
Korelasi antara nilai HbA1c dengan rata-rata glukosa plasma tersebut berdasarkan hubungan formula konversi yang merupakan hasil studi multinational ADAG (A1c Derived Average Glucose) yang didukung oleh ADA, *Eruopean Association for the Study of Diabetes* (EASD) dan *International Diabetes Federation* (IDF):¹²

- Average plasma glucose (mg/dL) = $28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7$
- Average plasma glucose (mmol/L) = $1,59 \times \text{HbA1c} - 2,59$

2.3. Triglicerida

2.3.1. Definisi dan Metabolisme

Triglicerida atau yang lebih dikenal dengan sebutan triasilgliserol merupakan gliserol yang diesterifikasi dengan 3 asam lemak.¹⁶



Gambar 2. Molekul Triglicerida

Dalam mukosa usus, triglicerida diselubungi oleh kolesterol dan fosfolipid membentuk kilomikron yang disekresi ke kelenjar getah bening mesenterika. Kilomikron bersirkulasi secara bertahap mengalami penurunan triglicerida karena aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPL). Sisa kilomikron dengan triglicerida yang rendah akan diambil oleh hepar.^{17,18}

Triglicerida dari hepar dieksresi ke dalam darah sebagai *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL). Di dalam otot dan jaringan adiposa, kapiler-kapilernya memiliki suatu enzim LPL yang menghidrolisis triglicerida menjadi asam lemak. Kemudian, asam lemak tersebut memasuki sel otot (menjadi energi) dan jaringan

adiposa (sebagai cadangan). Partikel VLDL yang kehilangan sebagian trigliserida disebut *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL). IDL juga dapat mengalami penurunan kadar trigliserida menjadi partikel residu yang kaya akan kolesterol yang disebut partikel *Low Density Lipoprotein* (LDL).^{17,18}

2.3.2. Nilai Rujukan

Tabel 5. Nilai Rujukan Trigliserida¹⁹

Trigliserida (mg/dL)	Interpretasi
<150	Normal
150-199	Borderline
200-499	Tinggi
≥500	Sangat tinggi

2.3.3. Dislipidemia pada Diabetes

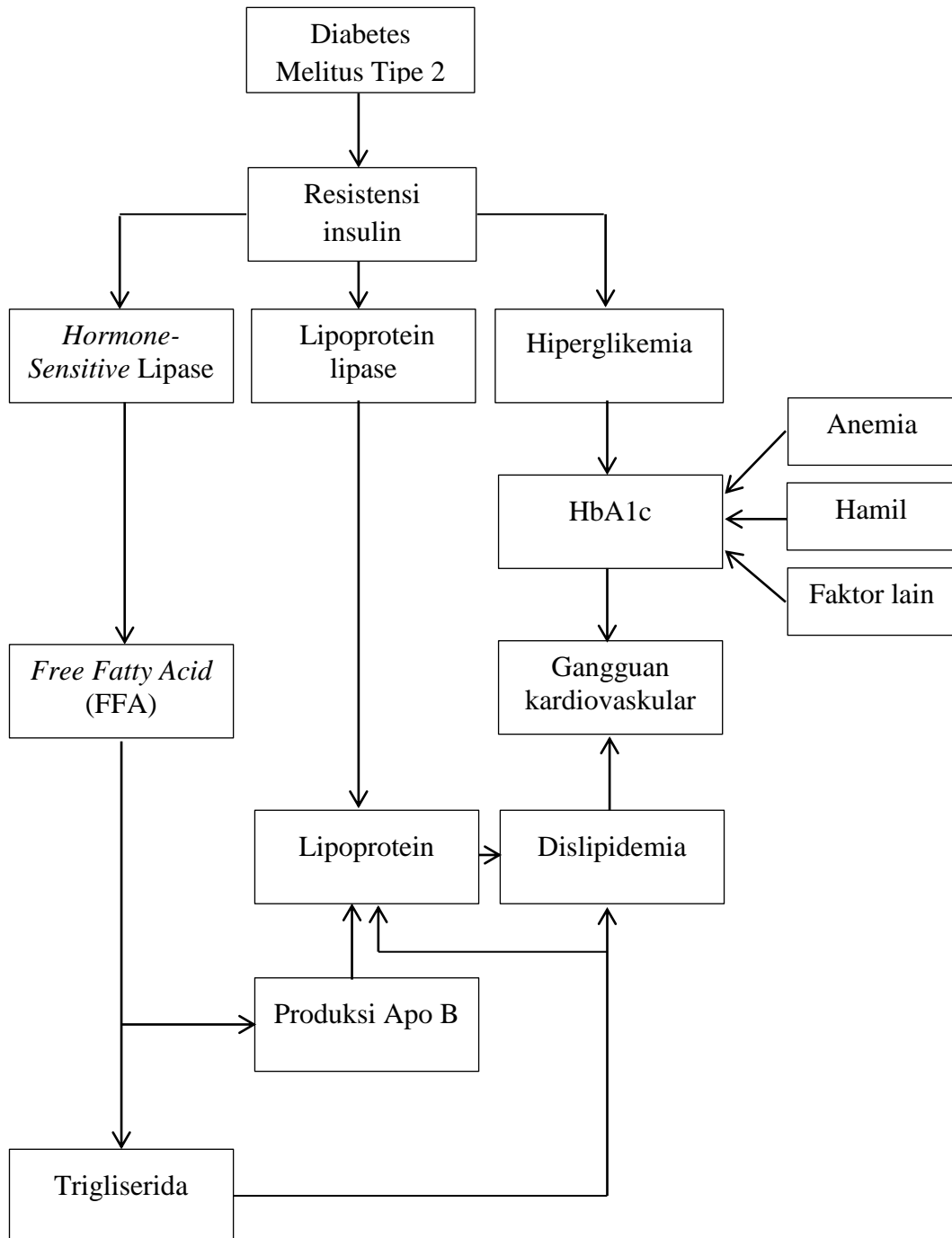
Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lemak yang ditandai dengan meningkat atau menurunnya fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi yang dimaksud terutama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, serta penurunan kolesterol HDL.²⁰

Pada kasus DMT2, jumlah insulin dalam darah yang berlebihan / hiperinsulinemia karena adanya resistensi insulin mengakibatkan teraktivasinya *Hormone-Sensitive Lipase* (HSL).

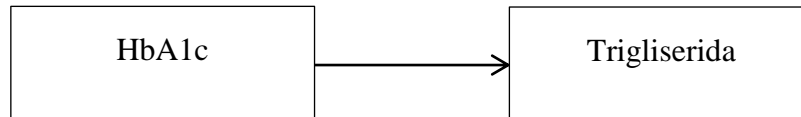
HSL berfungsi untuk *break down* cadangan lemak di jaringan adiposa sehingga menghasilkan *Free Fatty Acid* (FFA). FFA kemudian dibawa ke hepar via aliran darah untuk dibentuk menjadi trigliserida. FFA yang berlebih juga merangsang hepar untuk memproduksi Apo B yang terlalu banyak. Seperti yang telah diketahui, bahwa Apo B merupakan apolipoprotein dari VLDL, IDL, dan LDL.²¹

Selain itu, karena resistensi insulin, enzim LPL yang bertugas untuk menghidrolisis trigliserida pada lipoprotein pun menjadi turun sekresinya. Akibatnya, lipoprotein yang berdensitas sangat kecil akan terus berada di pembuluh darah sehingga menyebabkan dislipidemia.²¹

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep



2.6. Hipotesis

Terdapat hubungan positif antara kadar HbA1c dengan kadar trigliserida pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.