

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Diabetes Melitus Tipe 2

a. Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan aksi insulin atau keduanya (Chandra Mishra dan Selvakumar, 2023). Insulin adalah hormon yang dihasilkan pankreas untuk mengatur kadar gula darah (Ayu *dkk.*, 2023). Kadar glukosa darah yang meningkat (hiperglikemia) dan melebihi batas normal dapat menyebabkan penyakit komplikasi (Amanah, 2024). Diabetes Melitus merupakan penyakit serius yang sebagian besar disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat (Kustiyah S, 2020).

Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM) merupakan gangguan metabolik yang paling umum di seluruh dunia, yang penyebab utamanya adalah kombinasi dari dua factor: gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan ketidakmampuan jaringan yang sensitive terhadap insulin untuk merespon insulin (Galicia-garcia *dkk.*, 2020).

b. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Patofisiologi diabetes melitus tipe 2 (DMT2) terkait dengan resistensi insulin dan sekresi insulin yang menghasilkan kadar glukosa darah yang tinggi secara abnormal, dimana dalam kasus disfungsi sel terjadi kekurangan sekresi insulin, sehingga membatasi kapasitas tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Reseptor insulin juga berkontribusi pada peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan pengambilan glukosa baik di otot, hati dan jaringan adiposa (Galicia-garcia *dkk.*, 2020).

1) Resistensi Insulin

Jalur sinyal insulin merupakan rute biokimia yang dikenal penting dalam pemeliharaan homeostatis glukosa. Pengikatan insulin pada reseptor akan mengaktifkan reseptor insulin dan merekrut isoform substrat reseptor insulin dan terjadi aktivasi selanjutnya dari fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K). peristiwa ini meningkatkan pengambilan glukosa melalui translokasi protein transporter glukosa tipe 4 (GLUT-4) melalui membrane sel, meningkatkan sintesis glikogen, lipid dan protein, serta mengatur lipolysis dan glukoneogenesis (Triadisti, 2025).

Resistensi insulin didefinisikan sebagai gangguan dalam respon biologis terhadap kerja insulin di jaringan target, terutama hati, otot, jaringan adiposa dan otak. Resistensi insulin mempengaruhi fisiologis dalam banyak cara, dalam kaitannya dengan diabetes melitus dapat

menyebabkan hiperglikemi dan persistensinya mengarah pada perkembangan penyakit metabolik, termasuk diabetes. Resistensi insulin adalah gangguan metabolisme yang kompleks dengan patofisiologi terintegrasi. Beberapa mekanisme yang mendasari terjadinya resistensi insulin salah satunya adalah defek sinyal insulin. Progres resistensi insulin dikaitkan dengan perubahan besar dalam jalur sinyal insulin, termasuk perubahan pada GLUT-4. Translokasi GLUT-4 yang bergantung pada insulin telah dikaitkan dengan resistensi insulin. Penurunan ketersediaan GLUT-4 pada membran plasma menyebabkan penurunan penyerapan glukosa yang dapat menyebabkan konsekuensi yang berkaitan dengan resistensi insulin seperti penurunan fosforilasi AKT dan defek sintesis protein. Defek utama yang mendefinisikan resistensi insulin adalah gangguan translokasi GLUT-4 ke membran plasma (Triadisti, 2025).

2) Mekanisme Disfungsi Sel β Pankreas

Kesesuaian fungsi sel β tergantung dari integritas selular, selain itu juga berkaitan dengan mekanisme dan jalur-jalur yang berimplikasi pada fisiologi sel β pankreas. Sel β pankreas bertanggungjawab atas produksi insulin yang disintesis sebagai pra-proinsulin. Pada proses maturase, preproinsulin mengalami modifikasi konfirmasi yang dilakukan dengan bantuan beberapa protein di dalam retikulum endoplasma untuk menghasilkan proinsulin. Setelah itu, proinsulin

ditranslokasi dari retikulum endoplasma ke apparatus golgi, masuk ke dalam vesikel sekretorik yang belum matang dan dipecah menjadi peptide C dan insulin. Setelah matang, insulin disimpan dalam granula sampai terjadinya pelepasan insulin. Pelepasan insulin terutama dipicu oleh respon terhadap konsentrasi glukosa yang tinggi (Garcia-garcia *dkk.*, 2020).

Disfungsi sel β selama ini dikaitkan dengan kematian sel β , namun bukti terbaru menunjukkan bahwa disfungsi sel β pada DM2 dapat disebabkan oleh interaksi yang kompleks antara lingkungan dan jalur molekuler yang berbeda yang terlibat dalam biologi sel. Dalam keadaan gizi yang berlebihan, mirip dengan yang ditemukan pada obesitas, hiperglikemia dan hiperlipidemia sering terjadi, memicu resistensi insulin dan peradangan kronis. Dalam keadaan ini, sel β rentan dengan kondisi peradangan, stress inflamasi, stress retikulum endoplasma dan stress oksidatif. Dimana akhirnya menyebabkan hilangnya integritas islet (Triadisti, 2025).

Hiperlipidemia dan hiperglikemia memicu disfungsi sel β dengan menginduksi stress retikulum endoplasma melalui aktivasi jalur apoptosis UPR (*Unfolded Protein Response*). Lipotoksitas, glukotoksitas dan glukolipotoksitas yang terjadi pada obesitas menginduksi stress metabolik dan stress oksidatif yang memicu kerusakan sel β . Kondisi hiperglikemia yang berkelanjutan akan

meningkatkan biosintesis proinsulin dan IAAP (*Islet Amyloid Polypeptides*) di dalam sel β yang menyebabkan akumulasi insulin dan IAAP dengan pelipatan yang tidak sesuai (*misfolded insulin and IAAP*) serta meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang dimediasi pelipatan protein oksidatif, dan dapat meningkatkan inflamasi islet (Galicia-garcia *dkk.*, 2020).

c. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2

Faktor risiko DM tipe 2 mencakup kombinasi faktor genetik, metabolik dan lingkungan yang saling berinteraksi dan berkontribusi terhadap prevalensinya. Meskipun predisposisi individu terhadap DM tipe 2 akibat factor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (etnis dan riwayat keluarga atau predisposisi genetic) memiliki dasar genetik yang kuat, bukti dari studi epidemiologi menunjukkan bahwa kasus DM tipe 2 dapat dicegah dengan memperbaiki factor risiko utama yang dapat dimodifikasi (obessitas, aktivitas fisik rendah dan pola makan tidak sehat). Obesitas (indeks massa tubuh (IMT) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) merupakan faktor risiko terkuat untuk T2DM dan berhubungan dengan kelainan metabolik yang mengakibatkan resistensi insulin. Aktivitas fisik rendah merupakan faktor risiko lain untuk T2DM seperti yang ditunjukkan oleh Studi Kesehatan Wanita dan Studi Faktor Risiko Penyakit Jantung Iskemik Kuipio, yang menunjukkan penurunan sebesar 34% dan 56% dari perkembangan T2DM pada peserta yang berjalan kaki 2-3 jam seminggu atau setidaknya 40 menit seminggu. Ada tiga

manfaat utama aktivitas fisik dalam menunda timbulnya DM tipe 2. Pertama, kontraksi sel otot rangka menginduksi peningkatan aliran darah ke otot, sehingga meningkatkan penyerapan glukosa dari plasma. Kedua, aktivitas fisik mengurangi lemak intra-abdominal yang terkenal, yang merupakan factor risiko yang diketahui dapat meningkatkan resistensi insulin. Ketiga, olahraga dengan intensitas sedang terbukti meningkatkan penyerapan glukosa hingga 40%. Aktivitas fisik meningkatkan penyerapan glukosa dan sensitivitas insulin tetapi juga dapat meningkatkan atau bahkan membalikkan peradangan dan stress oksidatif yang merupakan factor predisposisi T2DM (Galicia-garcia *dkk.*, 2020).

d. Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021) diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria.

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

No	Pemeriksaan Diabetes Melitus
1.	Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl
2.	Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
3.	Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl

Sumber: (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021)

Tabel 3. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Pradiabetes

	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: (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021)

e. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Komplikasi yang dapat ditimbulkan yaitu komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, selain itu dapat terjadi komplikasi lain yaitu terjadinya hiperglikemia dan serangan hipoglikemia. Komplikasi makrovaskular mengenai pembuluh darah arteri yang lebih besar, sehingga dapat menyebabkan aterosklerosis, sehingga timbul penyakit jantung koroner (PJK), hipertensi dan stroke. Komplikasi makrovaskular yang umumnya berkembang dan dialami penderita diabetes melitus adalah PJK, penyakit pembuluh darah otak dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi makrovaskular sering terjadi pada penderita DM tipe 2 yang mengalami hipertensi, dislipidemia dan obesitas (Purwandari *dkk.*, 2022).

Komplikasi mikrovaskular umumnya terjadi pada penderita DM. Hiperglikemia terjadi secara persisten dan pembentukan protein yang terglykasi akan menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi semakin lemah dan rusak sehingga dapat terjadi penyumbatan pada dinding

pembuluh darah kecil. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya komplikasi mikrovaskular, antara lain retinopati, nefropati dan neuropati (Dudi Hardianto, 2021).

Salah satu komplikasi mikrovaskular yang sering terjadi adalah nefropati diabetic dengan prevalensi sebanyak 20-40% pasien DM tipe 2 mengalami progresivitas menjadi nefropati. Nefropati diabetik adalah suatu gejala klinis yang ditandai dengan adanya albuminuria menetap yaitu 30-300 mg/24 jam atau $>200\mu\text{g}/\text{menit}$ dalam minimal dua kali pemeriksaan pada kurun waktu 3 sampai 6 bulan dan merupakan penyebab utama End Stage Renal Disease (ESRD) pada pasien diabetes melitus khususnya pasien DM tipe 2 (Tarawifa, 2020).

Fungsi ginjal yang abnormal seperti kadar ureum darah dan makroalbuminuria yang abnormal merupakan ciri khas nefropati diabetik. Pada diabetes tidak terkontrol, hiperglikemia dapat dikaitkan dengan peningkatan ureum darah, oleh karena itu ureum merupakan faktor penting untuk mendeteksi kelainan pada ginjal. Hiperglikemia berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan permanen pada nefron ginjal. Unit penyaringan kecil ginjal, yaitu nefron rusak akibat kadar gula darah yang tinggi. Peningkatan kadar ureum darah disebabkan oleh penurunan GFR yang menunjukkan penurunan kapasitas filtrasi ginjal (Ravi *dkk.*, 2022).

Penderita diabetes yang memiliki kadar gula tinggi dapat menyebabkan gula menempel pada protein tubuh secara non enzimatik. Protein yang

sudah dilapisi gula ini kemudian berubah menjadi senyawa beracun yang disebut dengan reseptor AGEs yang bersifat *irreversible*. AGEs berikatan dengan reseptor AGEs pada reseptor khusus terutama sel mesangial di ginjal, ketika AGEs menempel pada reseptor ini akan terjadi peradangan dan kerusakan pada jaringan (Belén *dkk.*, 2024).

Serangan hipoglikemia ditandai dengan perasaan pusing, lemas, gemetar, keringat dingin, detak jantung meningkat, sampai dengan hilang kesadaran. Hipoglikemia biasanya akan timbul bila kadar glukosa darah <50 mg/dl dan ini terjadi apabila dosis obat anti diabetes atau insulin masih terlalu tinggi, makan terlalu sedikit, olahraga terlalu berat, minum alkohol dan depresi. Sedangkan hiperglikemia merupakan keadaan dimana kadar gula darah meningkat, hal ini disebabkan karena stress, infeksi dan konsumsi obat-obatan tertentu serta ditandai dengan beberapa ciri yaitu poliuria, polidipsia, polifagia, disertai juga dengan tanda kelelahan yang parah dan pandangan kabur. Keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama akan berkembang menjadi keadaan yang bahaya yaitu ketoasidosis diabetik (Widodo, 2014).

2. Hemoglobin A1c (HbA1c)

a. Definisi HbA1c

Hemoglobin (Hb) adalah protein glovular dengan diameter 6,4 nanometer dan berat molekul sekitar 64.500 Dalton (Da). Hemoglobin pada manusia dewasa terdiri dari 97% hemoglobin A (Hb A), 2,5% hemoglobin

A₂ (HbA₂) dan 0,5% hemoglobin Fetus (HbF). Hemoglobin A terbentuk dari empat rantai polipeptida yaitu dua rantai α dan dua rantai β . Berdasarkan analisis kromatografi, HbA dapat dipisahkan lagi menjadi fraksi atau hemoglobin minor yaitu fraksi pertama dianggap sebagai hemoglobin A murni sehingga dinamai HbA₀, fraksi selanjutnya diberi nama HbA_{1a}, HbA_{1b} dan HbA_{1c}. Pembentukan hemoglobin terglukasi dapat mengindikasikan adanya kelebihan glukosa dalam darah. Ketika kadar glukosa dalam darah tinggi, molekul glukosa akan menempel pada hemoglobin di dalam sel darah merah (eritrosit) (Harahap, 2024).

Hemoglobin A_{1c} atau HbA_{1c} adalah ukuran kontrol glikemik atau sejauh mana pasien diabetes mengikuti rencana pengobatan mereka. Salah satu cara untuk mengurangi kemungkinan komplikasi diabetes adalah dengan mempertahankan kontrol glikemik yang baik. Rata-rata kadar HbA_{1c} di Indonesia masih 8%. Maka itu, protokol pengobatan untuk diabetes melitus diperlukan (Sihombing, 2018).

Kontrol glikemik yang buruk dapat meningkatkan kemungkinan kejadian Gagal Ginjal Kronik (GGK) sebesar 63,64%. Kondisi HbA_{1c} meningkat karena hiperglikemia yang menyebabkan glukosa darah diikat secara berlebih oleh protein haemoglobin. Hiperglikemia mempengaruhi sel-sel yang berada di dalam tubuh untuk menggunakan lemak sebagai pengganti metabolisme yang menyebabkan peningkatan kadar VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) diikuti dengan meningkatnya kadar LDL (*Low*

Density Lipoprotein) sehingga terjadi ateroklerosis yang khas yaitu mikroangipati (Ayu *dkk.*, 2023).

b. Klasifikasi Kadar HbA1c

HbA1c dijumpai dalam eritrosit yang hanya bertahan hidup sekitar 120 hari, hal ini memperlihatkan seberapa baik metabolisme glukosa terkontrol selama periode kurang lebih 3 bulan. Menurut (ADA, 2024) HbA1c dibawah 7,0% terbukti mengurangi komplikasi mikrovaskular.

Tabel 4. Target Kontrol Glikemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

No.	Klasifikasi	Kadar HbA1c
1.	Terkontrol	<7%
2.	Tidak terkontrol	≥7%

Sumber: (ADA, 2024)

c. Fungsi HbA1c

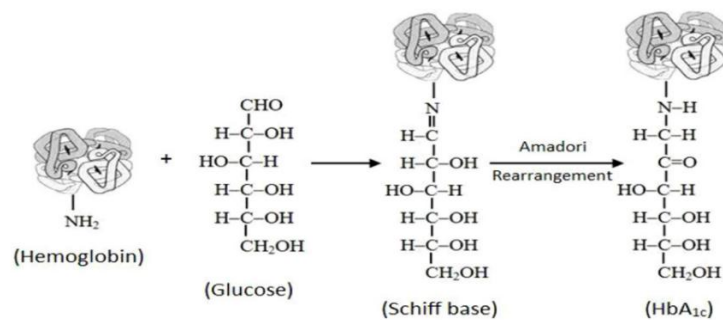
Hemoglobin terglukasi (HbA1c) berfungsi sebagai biomarker penting dalam manajemen diabetes melitus, karena menggambarkan rerata konsentrasi glukosa darah dalam kurun waktu kurang lebih tiga bulan terakhir. HbA1c terbentuk melalui ikatan glukosa dengan hemoglobin dalam sel darah merah dan peningkatan kadar HbA1c menandakan pengendalian glikemik yang kurang optimal, sehingga dapat berkontribusi pada berbagai kompliakasi diabetes (Wong *dkk.*, 2022).

d. Metabolisme HbA1c

HbA1c adalah komponen kecil hemoglobin yang terikat glukosa, umumnya dikenal sebagai hemoglobin glikosilasi. Glikoliasi adalah

pengikatan hemoglobin ke glukosa yang di mana rantai beta molekul hemoglobin berikatan secara *ireversibel* dengan gugus glukosa. Glikosilasi terjadi secara spontan dalam sirkulasi dan glikosilasi ini meningkat jika kadar glukosa dalam darah tinggi. Empat hingga enam persen hemoglobin terlikosilasi (Sherwani *dkk.*, 2016).

Hemoglobin A1c adalah glukosa stabil yang menempel pada gugus N-terminal rantai HBA0, membentuk modifikasi pasca-translasi yang mengikat glukosa ke gugus amino bebas pada residu valin N-terminal dari rantai β hemoglobin. Basa *Schiff* yang dihasilkan tidak stabil dan kemudian mengalami penataan ulang ireversibel untuk membentuk ketoamine yang stabil.



Gambar 1. Pembentukan hemoglobin terlikasi (HbA1c)

Sumber: (Sherwani *dkk.*, 2016)

HbA1c terkandung dalam eritrosit yang hidup sekitar 100-120 hari. Eritrosit yang tua memiliki kadar HbA1c yang lebih tinggi, hal ini disebabkan karena eritrosit yang tua berada dalam sirkulasi pembuluh darah lebih lama daripada eritrosit yang masih muda. Pada diabetes melitus tipe

2, peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) menyebabkan glukosa lebih banyak berikatan dengan komponen hemoglobin darah, sehingga mengakibatkan peningkatan jumlah hemoglobin yang terikat pada glukosa darah. Terdapat korelasi antara HbA1c dan glukosa darah karena sel darah merah (eritrosit) terus mengalami glikasi selama masa hidupnya. Laju pembentukan HbA1c setara dengan kadar glukosa darah dan umur sel darah merah. Karena umur rata-rata sel darah merah adalah sekitar 120 hari, HbA1c dapat digunakan sebagai penanda pengganti konsentrasi glukosa selama 8-12 minggu sebelumnya (Nasution, 2021).

e. Metode Pemeriksaan HbA1c

Menurut (Harahap, 2024) terdapat banyak metode pemeriksaan HbA1c namun secara prinsipnya sama yaitu memisahkan antara hemoglobin terglykasi dengan yang tidak terglykasi. Rekomendasi dari ADA bahwa laboratorium yang memeriksakan HbA1c hendaknya menggunakan alat dan metode yang sudah tersertifikasi oleh NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) yang selalu diperbarui setiap tahun, *up-date* terbaru dari NSGP tahun 2021 ada lima metode pemeriksaan HbA1c yaitu *immunoassay*, *ion-exchange HPLC*, *borronate affinity*, metode enzimatis dan *capillary electrophoresis*.

1) Metode *immunoassay*

Metode ini menggunakan antibody yang akan menangkap Amandari (ketoamin) dan asam amino terdekat di N-terminal pada rantai β

hemoglobin A (HbA). Prinsip metode ini yaitu apabila sampel pasien tidak mengandung HbA1c maka anti-HbA1c monoclonal antibody yang terikat pada lateks akan berikatan dengan aglutinator (polihapten yang merupakan polimer sintesis yang mengandung epitop multiple HbA1c) sehingga terjadi aglutinasi dan menghasilkan kompleks molekul yang tidak larut.

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

Metode HPLC merupakan baku emas dalam pengukuran HbA1c. Metode ini memisahkan fraksi hemoglobin berdasarkan *cation-exchange* berbasis kromatografi. Prinsip pemeriksaannya yaitu darah dengan antikoagulan EDTA diencerkan dengan reagen hemolisis yang mengandung borat. Sampel kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 30 menit dengan tujuan untuk meniadakan bentuk labil (*Schiff base*). Langkah selanjutnya adalah menambahkan buffer yang dapat meningkatkan kekuatan ionic untuk melewati kolom. Deteksi hasil dibaca pada Panjang gelombang 415 dan 690 nm, hasilnya dengan mengukur area dibawah kurva kemudian dihitung rasio antara area kurva HbA1c dengan area kurva hemoglobin total.

3) Metode *Borrionate affinity chromatography*

Metode *borrionate affinity* adalah metode spesifik yang mengenali struktur gugus cis-diol dari glukosa yang terikat pada Hb. Pada metode

ini digunakan kolom gel afinitas untuk memisahkan hemoglobin terglikasi dengan yang tidak terglikasi, dimana hemoglobin terglikasi akan terikat pada kolom. *Boronic acid* yaitu *m-Aminophenylboronic acid* membentuk cross-linking dengan agarose atau matriks lain (glass fiber) yang tidak bergerak (*immobilized*). *Boronic acid* akan mengenali gugus cis-diol dari glukosa yang terikat pada Hb kemudian berikatan membentuk lima kompleks cincin yang reversible sehingga Hb yang terglikasi akan tertahan pada kolom, sementara yang tidak terglikasi tidak akan terikat pada kolom. Setelah terjadi ikatan, *buffer acid* ditambahkan untuk mengelusi Hb terglikasi. Absorbansi dari fraksi yang terikat dan yang tidak terikat dibaca pada Panjang gelombang 415 nm, yang digunakan untuk menghitung persentase dari Hb yang terglikasi.

4) Metode Enzimatik

Pada metode enzimatik sampel darah *whole blood* dengan antikoagulan EDTA akan dilisiskan untuk dilakukan pre-treatment dan pengukuran hemoglobin total yaitu dengan cara eritrosit yang lisis ditambah sodium nitrit untuk mengoksidasi total hemoglobin menjadi methemoglobin. Kemudian ditambahkan sodium azide yang menghasilkan azidomethemoglobin yang dapat diukur secara kolorimetri dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 476 nm sehingga diperoleh kadar hemoglobin total. Reaksi selanjutnya yaitu mengukur kadar

HbA1c Dimana protease ditambahkan untuk menghasilkan fructosyl dipeptide dari N-terminal rantai β hemoglobin kemudian dihidrolisis dengan bantuan enzim *Fructosyl Peptide Oxidase* (FPOX) menghasilkan hydrogen peroksidase yang akan bereaksi dengan kromogen, kemudian warna yang dihasilkan akan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 660 nm. Hasil analisis dengan metode ini berupa nilai HbA1c dalam persen dengan mengukur total hemoglobin.

5) Metode *capillary electrophoresis*

Teknik untuk memisahkan komponen suatu sampel dengan menggunakan suatu kapiler yang sempit yang diisi dengan *running buffer*, lalu diikuti dengan penempatan ke dalam medan Listrik disebut dengan *capillary electrophoresis* atau elektroporesis kapiler. Prinsip metode ini yaitu pemisahan molekul bermuatan berdasarkan mobilitas elektroforesis yang dipengaruhi oleh pH elektrolit dan aliran elektro-osmotik. Sampel dimasukkan ke dalam inlet kapiler. Ketika tegangan tinggi diaplikasikan di ujung awal kapiler, molekul sampel dipisahkan oleh *electro-osmotic flow* (EOF). Molekul yang bermuatan positif akan bergerak lebih cepat ke arah outlet kapiler, sedangkan molekul yang bermuatan negatif (HbA1c) bergerak lebih lambat. Saat molekul hampir mendekati outlet terdapat alat detector yang akan mendeteksi dan mengukur molekul yang lewat.

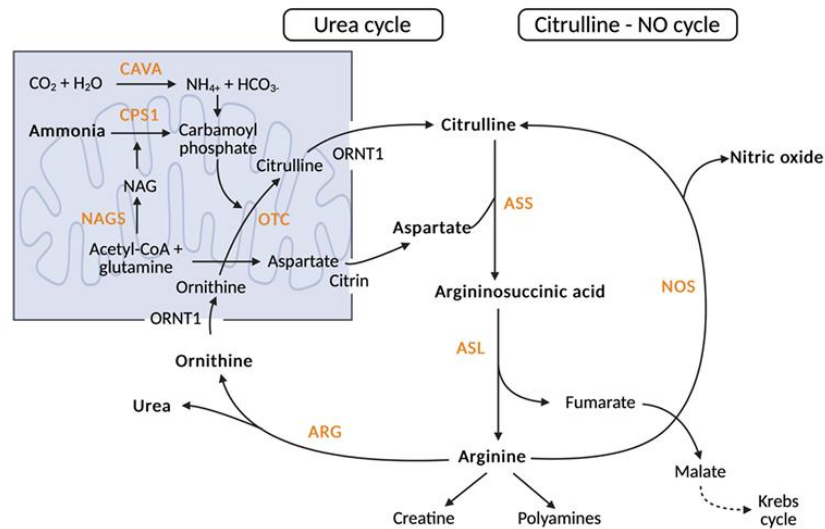
3. Ureum

a. Definisi Ureum

Ureum adalah produk akhir dari proses pemecahan protein dan asam amino yang dikeluarkan dari tubuh. Peningkatan kadar ureum sebanding dengan jumlah penurunan nefron fungsional, sehingga kadar ureum merupakan parameter penting untuk menilai tingkat kegagalan ginjal. Tingginya kadar ureum dalam darah yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh karena menurunnya fungsi ginjal dapat menyebabkan racun bagi tubuh (Liftyowati, 2022).

b. Metabolism ureum

Ureum merupakan produk akhir dari metabolisme asam amino. Dalam katabolisme protein di pecah menjadi asam amino dan deaminasi ammonia. Ammonia dalam proses ini di sintesis menjadi urea. Ureum adalah produk limbah dari pemecahan protein dalam tubuh. Siklus urea disebut juga siklus *ornithine* adalah reaksi pengubahan ammonia (NH_3) menjadi urea ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$). Reaksi kimia ini sebagian besar terjadi di hati dan sedikit terjadi di ginjal. Hati menjadi pusat pengubahan ammonia menjadi urea terkait fungsi hati sebagai tempat menetralkan racun. (Irendem K.A. dkk., 2016).



Gambar 2. Siklus Urea

Sumber:(Duff dan Baruteau, 2022)

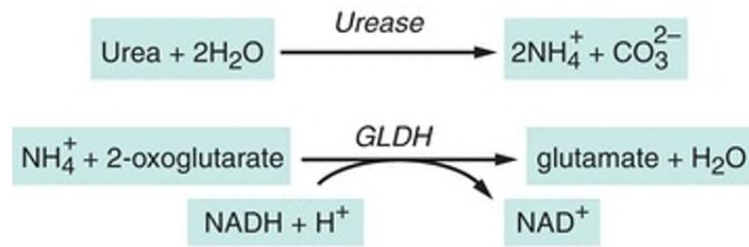
Tahapan siklus urea terjadi di mitokondria dan sitoplasma sel hati. Ammonia (NH_3) bergabung dengan CO_2 dan H_2O menghasilkan karbonik fosfat. Enzim yang membantu adalah CPS1 (Carbamoyl Phosphate Synthetase I) dengan aktivatornya adalah N-acetylglutamate (NAG). Karbonil fosfat bergabung dengan ornitin membentuk sintrulin dengan bantuan enzim OTC (Ornithine Transcarbamylase) kemudian sitrulin keluar dari mitokondria menuju sitoplasma. Sitrulin bereaksi dengan aspartate menghasilkan argininosuksinat dengan bantuan enzim ASS (Argininosuccinate Synthetase). Argininosuksinat dipecah jadi arginin dan furmarat, dengan bantuan enzim ASL (Argininosuccinate Lyase). Furmarat masuk ke siklus Krebs untuk menghasilkan energi. Arginin dipecah oleh

enzim arginase (ARG) menghasilkan urea dan ornitin. Urea keluar dari hati dan dibawa darah ke ginjal lalu dibuang lewat urin. Ornithine Kembali ke mitokondroa untuk mengulangi siklus lagi (Duff dan Baruteau, 2022).

c. Penentuan Kadar Ureum

Pemeriksaan ureum merupakan salah satu parameter dalam analisis laboratorium kimia yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Ureum dapat diukur dari plasma, serum, ataupun urin, untuk bahan plasma harus menghindari penggunaan antikoagulan, natrium citrate dan natrium fluoride, hal ini disebabkan karena citrate dan fluoride menghambat urease. Kadar ureum dalam serum mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Metode penetapannya adalah dengan mengukur nitrogen atau sering disebut BUN (Blood Urea Nitrogen). Nilai BUN akan meningkat apabila seseorang mengkonsumsi protein dalam jumlah banyak (Astari Nurisani *dkk.*, 2025).

Menurut (Michael, 2018) metode pemeriksaan yang sering digunakan adalah metode enzimatik. Enzim urease (urea amidohydrolase) mengatalisis hidrolisis urea dalam sampel, dan ion ammonium (NH_4^+) yang dihasilkan dari reaksi tersebut diukur. Metode yang paling umum menggabungkan reaksi urease dengan glumatar dehydrogenase (GLDH) dan laju hilangnya nikotinamida adenin dinukleotida (bentuk tereduksi, NADH) pada panjang gelombang 340 nm diukur.

Gambar 3. *Enzymatic assay for urea*

Sumber: (Michael, 2018)

Ammonium dari reaksi urease dapat diukur melalui perubahan warna yang terkait dengan indikator pH. Pendekatan ini telah diintegrasikan ke dalam alat pengukur yang menggunakan reagen acair, format film berlapis-lapis dan strip reagen. Metode yang menggunakan elektroda untuk mengukur laju peningkatan konduktivitas seiring dengan pembentukan ion ammonium dari urea.

Sebuah metode referensi yang menggunakan spektrometri massa pengenceran isotop (IDMS) telah dikembangkan seperti pada tabel

Tabel 5. Ringkasan Metode Analitik Urea

No	Metode Enzimatik		
1.	Menggunakan metode yang serupa-dikatalisis bertahap oleh urease	Produksi enzimatik ion ammonium (NH_4^+) dari urea	
2.	Enzim berpasangan GLDH	Reaksi enzimatik NH_4^+ , 2-oxoglutarate dan NADH untuk membentuk glutamate dan NAD^+	Digunakan pada banyak instrument otomatis, paling baik sebagai pengukuran kinetik

No	Metode Enzimatik		
3.	Indicator warna	Perubahan warna indicator NH_4^+ +pH	Digunakan dalam sistem otomatis, reagen film multilayer dan strip reagen kering
4.	Konduktometri	Konversi urea tak terionisasi menjadi NH_4^+ dan CO_3^{2-} menghasilkan peningkatan konduktivitas	Spesifik dan cepat
Metode Lain			
5.	Masa pengenceran isotop spektrometri	Deteksi fragmen karakteristik mengikuti ionisasi; kuantifikasi menggunakan senyawa berlabel isotop	Metode referensi yang diusulkan

Sumber: (Michael, 2018)

Tabel 6. Nilai Rujukan Kadar Ureum

No.	Klasifikasi	Kadar Ureum mg/dl
1.	Rendah	<10 mg/dl
2.	Normal	10-50 mg/dl
3.	Tinggi	>50 mg/dl

Sumber: (Nurhayati *dkk.*, 2023).

d. Mekanisme Hubungan HbA1c dengan ureum

Kadar HbA1c merupakan indikator utama pengendalian glikemik jangka panjang pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2. Kadar HbA1c yang semakin tinggi menggambarkan kontrol glikemik yang buruk pada pasien. Pengendalian glukosa yang buruk secara kronis akan meningkatkan komplikasi mikrovaskular, salah satunya adalah nefropati diabetic yang

ditandai dengan gangguan fungsi ginjal dan peningkatan kadar ureum. Peningkatan kadar ureum mengindikasikan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) sehingga digunakan sebagai indikator kerusakan ginjal.

Proses metabolisme tertentu yang diaktifkan oleh hiperglikemia menyebabkan komplikasi salah satunya nefropati diabetik, antara lain aktivasi PKC, peningkatan jalur poliol dan peningkatan sintesis *advanced glycation end products* (AGEs) (Ohiagu *dkk.*, 2021).

1. Aktivasi PKC (Protein C Kinase)

PKC β merupakan protein penting yang terkait dengan diabetes melitus, dimana aktivasi PKC β dimulai oleh hiperglikemia. Peningkatan kadar glukosa darah disertai dengan aktivasi PKC menyebabkan stress oksidatif di berbagai jaringan termasuk jantung, retina dan glomerulus ginjal yang pada akhirnya akan memperburuk komplikasi diabetes salah satunya nefropati diabetik.

2. Jalur Poliol

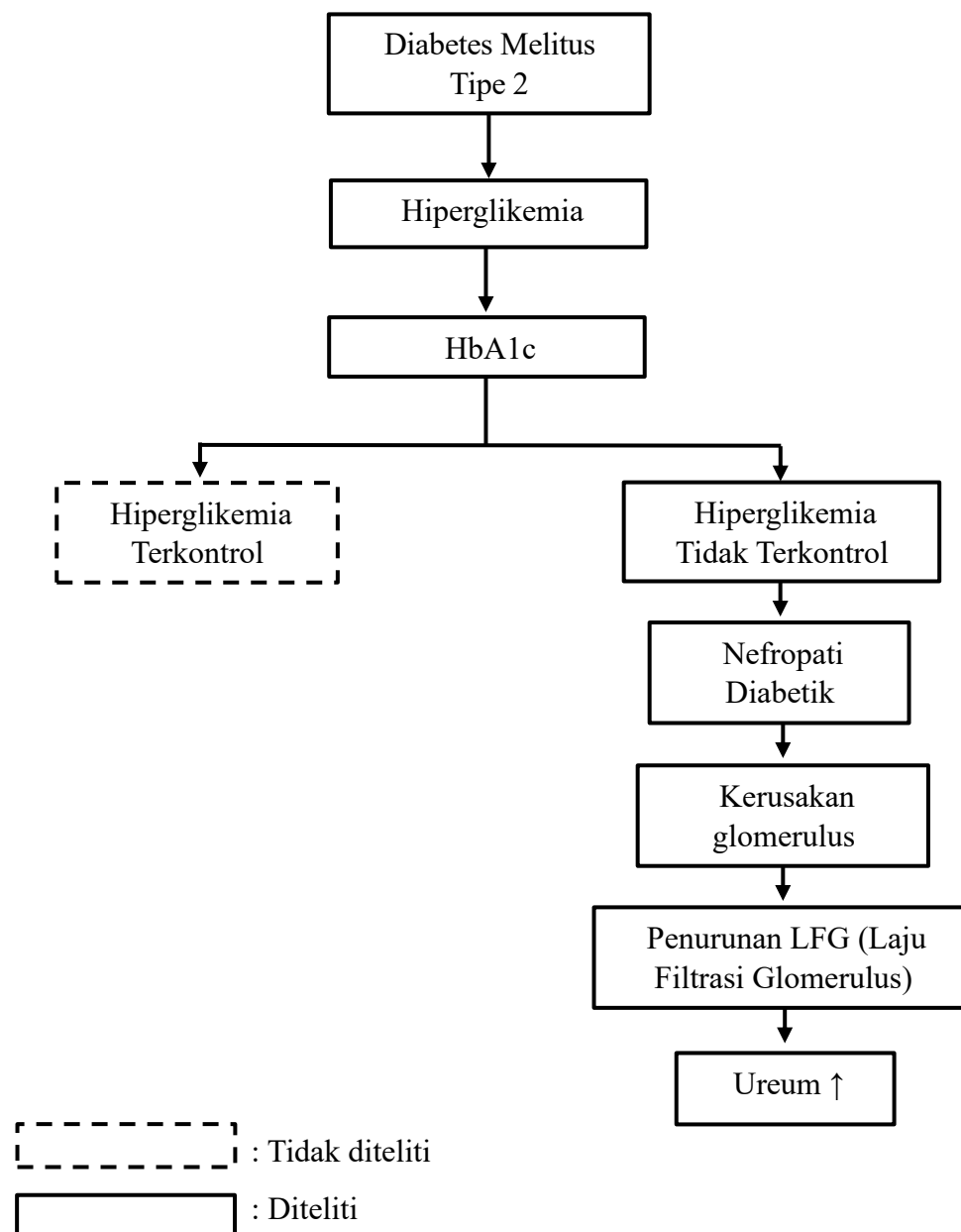
Fluks jalur poliol terdiri dari dua enzim yaitu aldose reductase (AR) dan sorbitol dehydrogenase (SD). Dalam jalur poliol, glukosa direduksi menjadi sorbitol oleh AR, diikuti oleh oksidasi sorbitol menjadi fruktosa oleh SD. Proses katalisis baik dengan AR maupun SD melibatkan penggunaan asam nikotinat adenin dinukleotida fosfat (NADPH). Dalam kondisi hiperglikemik, AR diaktifkan oleh peningkatan kadar glukosa intraseluler. Reaksi AR mengarah pada

pembentukan sorbitol polar yang menembus membrane sel, mengakibatkan terjadinya distorsi struktur dan aktivitas seluler, pembengkakan sel osmotik dan pengurangan fungsi ATPase. Stres oksidatif dihasilkan di jalur poliol melalui ketidakseimbangan reaksi redoks, dengan demikian jalur poliol dikaitkan dengan beragam komplikasi diabetes.

3. *Advances Glycation End-products (AGEs)*

AGEs diproduksi melalui reaksi non-enzimatik antara gula pereduksi (glukosa) dan gugus amino protein, yang mengarah pada sintesis senyawa amadori, selanjutnya senyawa amadori mengalami reaksi dehidrasi dan kondensasi irreversible untuk menghasilkan AGEs. AGEs juga disintesis dari senyawa dikarbonil seperti *methylglyoxal*, *3-deoxyglucosone* dan *glyoxal*, yang merupakan hasil dari autoksidasi dan degradasi glukosa. Peningkatan sintesis dan akumulasi AGEs terjadi di bawah kondisi hiperglikemik kronis yang mengarah pada komplikasi diabetik. Adanya AGEs akan menginduksi reseptor AGE (RAGE). Interaksi antara AGEs dan RAGE akan meningkatkan terjadinya stress oksidatif dan meningkatkan pelepasan sitokin yang akhirnya mengarah pada respon inflamasi. Interaksi antara AGEs dan RAGE selanjutnya dapat meningkatkan perkembangan arteriosklerosis, sehingga menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan meningkatkan kadar ureum (Triadisti, 2025).

B. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

C. Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi antara HbA1c tidak terkontrol ($\geq 7\%$) dengan kadar ureum pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.