

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Pengertian Diabetes Melitus Tipe 2

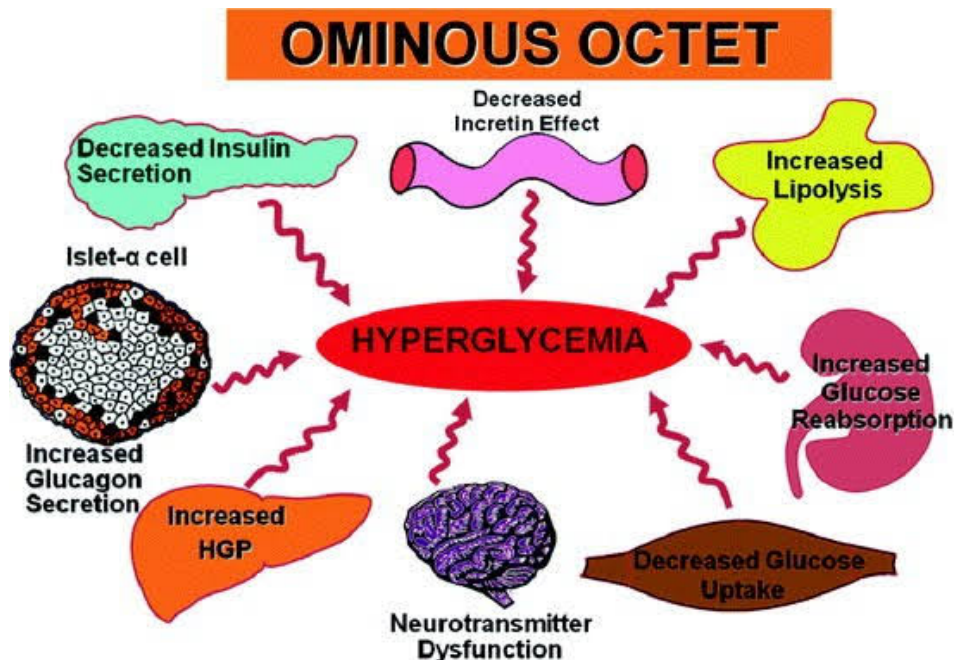
Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik jangka panjang yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah akibat gangguan produksi atau efektivitas insulin. Kondisi ini tidak hanya menyebabkan peningkatan glukosa darah, tetapi juga berpotensi menimbulkan berbagai komplikasi baik jangka pendek maupun jangka panjang yang berdampak negatif pada kualitas hidup penderita (Yoga,G dkk., 2025).

Diabetes melitus tipe 2 adalah salah satu gangguan metabolik paling umum diseluruh dunia dan perkembangannya disebabkan oleh kombinasi dua faktor yaitu gangguan sekresi insulin pada sel-sel β pankreas dan resistensi insulin pada jaringan perifer. DM tipe 2 ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi diantaranya komplikasi pada syaraf, mata dan kulit (Cahyani dkk., 2020). Insulin merupakan hormon yang menurunkan kadar glukosa darah, sehingga ketika produksi dan kerjanya terganggu akan terjadi hiperglikemia.

Hiperglikemia jika dibiarkan dalam jangka waktu lama akan merusak berbagai organ tubuh dan dapat menyebabkan komplikasi kesehatan salah satunya Nefropati Diabetik (ND). Nefropati diabetik merupakan penyebab Penyakit Ginjal Kronis (PGK)/ CKD dan Penyakit Ginjal Stadium Akhir (ESRD) (Gupta dkk., 2023).

2. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus Diabetes Melitus Tipe 2 secara genetik adalah resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin pada sel beta pankreas. Resistensi insulin merupakan kondisi umum bagi orang-orang dengan berat badan *overweight* atau obesitas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak dan hati (jaringan perifer) sehingga memaksa pankreas mengkompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. Produksi insulin yang tidak adekuat oleh sel beta pankreas dalam mengompensasi resistensi insulin menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah dan hiperglikemia kronis. Hiperglikemia kronik dapat menyebabkan sel beta semakin rusak dan memperburuk resistensi insulin, sehingga penyakit DM tipe 2 semakin progresif (Decroli, 2019).



Gambar 1. Patofisiologi Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2
Sumber : Santos *dkk.*,2017

Patofisiologi dari penyakit Diabetes Melitus tipe 2 adalah proses yang kompleks dan melibatkan banyak faktor. Konsep *ominous octet* yang dikemukakan oleh Ralph DeFronzo memegang peranan penting untuk menjelaskan patofisiologi dari diabetes melitus tipe 2. Kegagalan sel beta pankreas dan resistensi insulin pada otot dan hati merupakan defek utama yang terjadi. Kegagalan tersebut menjadi defisiensi incretin, lipolisis meningkat, hiperglukagonemia, resistensi insulin di otak dan peningkatan absorpsi glukosa di renal yang juga dapat menjadi akibat dari perkembangan penyakit (Amandari, 2019).

Sel-sel β kelenjar pankreas menyekresi insulin dalam dua fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulus atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah, sedangkan sekresi fase kedua terjadi sekitar 20 menit sesudahnya. Awal perkembangan DM Tipe 2 yaitu sel-sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya kegagalan sel beta pankreas dalam mengkompensasi resistensi insulin. Kegagalan sekresi insulin apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita DM Tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-sel β pankreas yang terjadi secara progresif. Kerusakan yang terjadi sering kali mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga penderita memerlukan insulin eksogen (Yohana dkk., 2024)

3. Kasifikasi Diabetes

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes Mellitus (DM) tipe 1 atau yang dulu dikenal dengan nama Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), terjadi karena kerusakan sel beta pankreas (reaksi autoimun). Sel beta pankreas merupakan satu-satunya sel tubuh yang menghasilkan insulin yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam tubuh, ketika kerusakan sel beta pankreas telah mencapai 80-90% maka gejala DM mulai muncul. Kerusakan sel ini lebih cepat terjadi pada anak-anak daripada dewasa, hampir sebagian besar penderita DM tipe 1 disebabkan karena proses autoimun dan sebagian kecil non autoimun. Menurut ADA (2018) DM tipe 1 sekitar 75% kasus terjadi sebelum usia 30 tahun dan DM tipe ini diperkirakan terjadi sekitar 5-10 % dari seluruh kasus DM yang ada (Rivaldi, 2021).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Hiperglikemia dalam DM tipe 2 merupakan akibat dari ketidakmampuan sel-sel tubuh merespons insulin sepenuhnya, kondisi ini disebut resistensi insulin. Gangguan sekresi insulin disebabkan oleh sel β pankreas dan ketidaksensitivitasnya insulin untuk merespons. Faktor lingkungan memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit diabetes melitus tipe 2 yaitu obesitas, banyak makan dan aktivitas fisik. Diabetes Melitus tipe 2 merupakan gangguan hormon endokrin yang ditandai dengan adanya resistensi insulin dan sekresi insulin (Popoviciu dkk., 2023).

c. Diabetes Melitus Gestasional

Gestational Diabetes Melitus atau GDM menurut IDF (2025) adalah

hiperglikemia dalam kehamilan (HIP) dapat diklasifikasikan sebagai diabetes pre-kehamilan atau diabetes dalam kehamilan. Diabetes gestasional termasuk wanita dengan tipe 1, tipe 2 atau bentuk diabetes langka yang diketahui sebelum kehamilan.

Menurut IDF (2025) pada tahun 2024 terdapat ibu melahirkan dimana 15,6% mengalami hiperglikemia. Skrinning GDM direkomendasikan antara minggu ke-24 dan ke-28 kehamilan, tetapi untuk wanita berisiko tinggi skrinning harus dilakukan lebih awal pada tahap kehamilan.

Tabel 2. Klasifikasi Diabetes

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut (autoimun dan idiopatik)
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
DM Gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	1. Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity-onset diabetes of young</i> (MODY)) 2. Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) 3. Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Sumber :Perkeni,2021

4. Tanda dan Gejala Diabetes Melitus Tipe 2

Penyakit DM tipe 2 ini pada awalnya seringkali tidak dirasakan dan tidak disadari oleh penderita, beberapa keluhan dan gejala yang perlu mendapat perhatian yaitu:

a. Poliuri

Kadar glukosa tinggi akan menyebabkan banyak kencing, hal ini terjadi karena kadar gula darah melebihi ambang batas (gula darah sewaktu >200 mg/dl). Tubuh akan menyerap air sebanyak mungkin ke dalam urin untuk mengencerkan konsentrasi gula. Hasilnya volume urin bertambah dan peningkatan frekuensi buang air kecil (Lestari dkk., 2021).

b. Polidipsi

Pengeluaran urin yang banyak menyebabkan dehidrasi. Tubuh kemudian memunculkan rasa haus, sehingga penderita selalu ingin minum air terutama air dingin, manis, segar dan air dalam jumlah yang banyak (Lestari dkk., 2021).

c. Polifagi

Penderita diabetes melitus sering mengalami rasa lapar yang sangat besar. Kondisi ini terjadi karena pasien mengalami ketidakseimbangan kalori. Sel-sel tubuh juga kekurangan gula, sehingga otak menginterpretasikan kondisi ini sebagai kekurangan energi akibat kurang lapar. Tubuh kemudian merespons dengan memunculkan rasa lapar untuk meningkatkan asupan makanan (Lestari dkk., 2021).

5. Komplikasi Diabetes Tipe 2

Menurut Decroli (2019) penderita diabetes menghadapi dua kondisi gula darah yang berbahaya. Pertama, kadar gula darah tinggi yang berlangsung terus menerus dalam waktu lama (hiperglikemia kronis). Kedua, kadar gula darah yang naik turun secara drastis atau fluktuasi akut yaitu terkadang sangat tinggi dan terkadang turun drastis. Kedua kondisi ini menyebabkan komplikasi jangka panjang melalui 2 cara utama :

a. Glikasi protein (Protein yang dilapisi gula)

Glikasi protein adalah reaksi non-enzimatik dimana glukosa dan produk oksidasinya bereaksi secara *irreversible* (tidak bisa balik) dengan gugus amino pada protein, DNA dan lipid yang berumur panjang dalam

tubuh. Proses ini dikenal sebagai glikosilasi non-enzimatis dan menghasilkan serangkaian senyawa heterogen yang disebut *advanced glycation end-product* (AGEs) (Uceda dkk., 2024).

b. Stres Oksidatif

Ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas (oksidan) dan antioksidan di dalam tubuh, dimana jumlah oksidan melebihi batas kemampuan antioksidan untuk menetralkan. Metabolisme glukosa yang berlebihan akan menghasilkan radikal bebas. Stres oksidatif didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan yang menguntungkan pihak oksidan. Ketidakseimbangan antara kedua fraksi ini dapat berpotensi menyebabkan kerusakan sel (Uceda dkk., 2024). Beberapa jalur metabolik yang dapat menyebabkan stress oksidatif pada penderita Diabetes melitus tipe 2 adalah sebagai berikut:

1) Jalur Poliol

Kondisi hiperglikemia mengakibatkan peningkatan kadar glukosa intraseluler sehingga mengaktifkan jalur poliol sebagai mekanisme metabolisme alternatif glukosa. Jalur ini dimuali dengan aktivitas enzim aldosa reduktase yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol dengan menggunakan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phospat* (NADPH). Sorbitol diubah menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase. Proses ini menghabiskan NAD⁺ (zat untuk energi sel).

2) Jalur Heksosamin

Jalur ini teraktivasi saat terjadi akumulasi berlebihan metabolit glikolisis. Normalnya, 1-3% glukosa memasuki jalur ini. Kondisi hiperglikemia meningkatkan pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yaitu radikal bebas berbahaya yang merusak sel dan menyebabkan akumulasi metabolit teroksidasi.

3) *Advanced glycation end products* (AGEs)

Penderita diabetes yang memiliki kadar gula tinggi dapat menyebabkan gula menempel pada protein tubuh secara non enzimatis. Protein yang sudah dilapisi gula ini kemudian berubah menjadi senyawa beracun yang disebut dengan AGEs. AGEs bersifat *irreversible* artinya tidak bisa balik atau menetap. AGEs berikatan dengan reseptor AGEs pada reseptor khusus terutama sel mesangial dan podosit di ginjal, ketika AGEs menempel pada reseptor ini akan terjadi peradangan dan kerusakan pada jaringan.

Menurut Soelistijo dan Soebagijo (2019) terdapat beberapa komplikasi kronis akibat diabetes yang tidak terkontrol yaitu sebagai berikut:

- a. Retinopati Diabetika (RD), gejalanya penglihatan mendadak buram seperti berkabut akibatnya harus sering mengganti kaca mata
- b. Nefropati Diabetika (ND), gejalanya ada protein dalam air kencing, terjadi pembengkakan, hipertensi dan kegagalan fungsi ginjal yang menahun.

- c. Neuropati Diabetika (Neu.D), gejalanya perasaan terhadap gataran berkurang, rasa panas seperti terbakar di bagian ujung tubuh, rasa nyeri, rasa kesemutan serta rasa terhadap dingin dan panas berkurang.
- d. Diabetika Foot (DF) dan kelainan kulit, seperti tidak berfungsinya kulit (dermatopati diabetik), adanya gelembung berisi cairan di bagian kulit dan kulit mudah terinfeksi.

6. Faktor Risiko Diabetes elitus Tipe 2

Menurut Aryndra dkk (2019) ada beberapa faktor yang dapat menjadi risiko seseorang terkena diabetes melitus diantaranya sebagai berikut:

a. Umur

Menurut Perkeni (2021) usia >45 tahun merupakan salah satu risiko terjadinya Diabetes Melitus. Umur sangat erat kaitannya dengan kenaikan kadar glukosa darah, sehingga semakin meningkat usia prevalensi diabetes dan gangguan toleransi glukosa semakin tinggi. Proses menua yang berlangsung pada usia 45 tahun ke atas mengakibatkan perubahan anatomis, fisiologis dan biokimia tubuh yang salah satu dampaknya adalah meningkatnya resistensi insulin.

b. Jenis Kelamin

Laki-laki maupun perempuan memiliki risiko yang sama besar untuk mengidap diabetes sampai usia dewasa awal. Perempuan pada usia 30 tahun memiliki risiko yang lebih tinggi dibanding pria. Jenis kelamin perempuan lebih berisiko karena secara fisik perempuan

memiliki peluang peningkatan indeks massa tubuh yang lebih besar. Sindroma siklus bulanan pasca menopause membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga perempuan lebih berisiko terkena DM.

c. Obesitas

Obesitas juga merusak kemampuan sel beta pankreas untuk melepas insulin saat terjadi peningkatan glukosa darah. Obesitas menyebabkan respon sel beta pankreas terhadap peningkatan glukosa darah berkurang, selain itu reseptor insulin pada sel diseluruh tubuh termasuk di otot berkurang jumlah dan keaktifannya kurang sensitif.

d. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik mengakibatkan insulin semakin meningkat sehingga kadar gula dalam darah akan berkurang. Orang yang jarang olahraga zat makanan yang masuk ke dalam tubuh tidak dibakar tetapi ditimbun dalam tubuh sebagai lemak dan gula. Insulin tidak mencukupi untuk proses mengubah glukosa menjadi energi yang dibutuhkan insulin dalam jumlah cukup, jika insulin tidak mencukupi maka akan muncul DM.

e. Pola Konsumsi

Pola konsumsi yang salah dapat menyebabkan kenaikan kadar gula darah pada pasien DM tipe 2. Konsumsi makanan yang berlebihan akan menyebabkan jumlah energi yang masuk ke dalam tubuh tidak seimbang dengan kebutuhan energi konsumsi makanan tersebut

terutama berasal dari jenis makanan sumber karbohidrat dan lemak.

7. Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut Widiyanti dkk (2021) ada empat tes diagnostik untuk diabetes yang direkomendasikan yaitu:

- a. Pengukuran glukosa darah sewaktu dengan kadar ≥ 200 mg/dL atau 11,1 mmol/L
- b. Pengukuran glukosa puasa, orang dengan nilai glukosa puasa ≥ 126 mg/dL atau 7 mmol/L
- c. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) 2 jam pasca angkat beban 75 g dengan kadar ≥ 200 mg/dL atau 11,1 mmol/L
- d. Kadar HbA1c dengan kadar $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)

Tabel 3. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial Assay</i> (DCCT)

Sumber : Perkeni, 2021

8. HbA1c

- a. Pengertian

Hemoglobin (Hb) adalah protein globular 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 (Hb A₂) dan 0,5% hemoglobin Fetus (Hb F). Hemoglobin A terbentuk dari empat rantai polipeptida yaitu dua rantai α dan dua rantai β . HbA_{1c} merupakan hemoglobin yang dibentuk oleh penempelan non enzimatis glukosa pada gugus amino N-terminal dari hemoglobin A rantai β (Silangit dkk., 2018).

Hemoglobin terglykasi memiliki muatan negatif lebih banyak sehingga pada elektroforesis molekul ini dapat bergerak lebih cepat dan lebih mudah terdeteksi. Pembentukan hemoglobin terglykasi dapat mengindikasikan adanya kelebihan glukosa dalam darah, ketika kadar glukosa dalam darah tinggi molekul glukosa akan menempel pada hemoglobin terglykasi yang tinggi menunjukkan kontrol yang buruk terhadap kadar glukosa dan risiko komplikasi kronik semakin meningkat (Saeedi dkk., 2019).

Pemeriksaan HbA_{1c} merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium klinik yang bertujuan untuk mengetahui apakah kadar glukosa darah penderita normal atau tidak. Pemeriksaan HbA_{1c} menggambarkan kadar rerata glukosa darah tiga bulan sebelumnya. Komite ahli dari *The American Diabetes Association* (ADA) dan *The European Association for the Study of Diabetes* (EASD) merekomendasikan penggunaan HbA_{1c} untuk diagnosis diabetes melitus, pada tahun 2010 ADA memasukkan HbA_{1c} ke dalam kriteria

diagnosis diabetes (Silangit dkk., 2018).

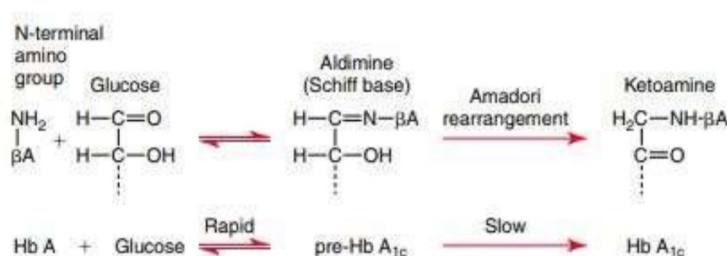
Pengukuran hemoglobin terglikasi (HbA1c) adalah kontrol glikemik terbaik atau *gold standar* yang digunakan untuk mengetahui gambaran kadar glukosa darah selama 3 bulan terakhir. Pemeriksaan HbA1c sangat penting dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis, kontrol glikemik jangka panjang, manajemen dan prognosis dari penyakit Diabetes Melitus tipe 2.

Kontrol glikemik adalah tingkat kemampuan pasien diabetes melitus dalam mempertahankan kadar glukosa darah mendekati rentang normal untuk mencegah komplikasi kronis (Sherwani dkk., 2016). Kontrol glikemik disebut terkontrol apabila kadar HbA1c berada dibawah nilai $<7\%$ (ADA, 2024). Nilai hbA1c yang terkontrol menunjukkan risiko komplikasi dapat menurun dan keberhasilan terapi. Kontrol glikemik tidak terkontrol berada pada $\geq 7\%$ (ADA, 2024), hal tersebut juga tergantung pada kondisi pasien (usia lanjut dan komorbid).

b. Metabolisme

Proses pembentukan HbA1c terjadi melalui reaksi kimia akibat paparan glukosa yang beredar dalam darah dan tidak dikatalis oleh enzim. Monosakarida dengan jumlah banyak termasuk glukosa, galaktosa dan fruktosa ketika berada dalam sirkulasi darah manusia dapat secara spontan berikatan dengan hemoglobin. Proses dimana gula menempel pada hemoglobin disebut proses glikasi. Pembentukan HbA1c dimulai dari kondensasi glukosa dengan residu valin terminal-

N pada setiap rantai β dari Hb A kemudian membentuk schiff base yang bersifat tidak stabil. Schiff base dapat berdisosiasi atau mengalami suatu proses perubahan penataan ulang yang disebut *amadori rearrangement* membentuk ketoamin yang stabil yaitu HbA1c (Iqbal dkk., 2024). Proses pembentukan HbA1c dapat dilihat sebagai berikut :



Gambar 2. Metabolisme HbA1c
sumber :Iqbal dkk., 2024

Sintesis HbA1c bersifat *irreversibel* dan konsentrasinya bergantung pada konsentrasi glukosa serta umur eritrosit (rata-rata 120 hari). Hubungan langsung antara HbA1c dan rata-rata glukosa terjadi karena eritrosit terus-menerus mengalami glikasi selama 120 hari masa hidupnya. Laju pembentukan HbA1c dapat merepresentasikan nilai glukosa darah dalam tiga bulan terakhir. Kondisi apa pun yang memengaruhi umur eritrosit akan memengaruhi kadar HbA1c. Kadar glukosa darah dalam satu bulan terakhir berkontribusi 50% terhadap pembentukan HbA1c, sedangkan kadar glukosa 2-3 bulan sebelumnya berkontribusi 25% (Alamsyah dkk., 2024).

c. Pemeriksaan

Menurut Little dkk (2019) metode yang digunakan menurut NGSP

(*National Glycohemoglobin Standardization Program*) adalah :

1) *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

Teknik yang digunakan adalah pemisahan kromatografi. Hemoglobin dipisahkan berdasarkan interaksi ioniknya. Absorbansi diukur pada panjang gelombang 415 nm. Kelemahan dari metode HPLC ini adalah memerlukan alat yang khusus, waktu yang lama dan tenaga yang ahli sehingga metode ini tidak bisa digunakan dalam rumah sakit dengan pemeriksaan HbA1c yang banyak. Menurut Dildar dkk (2021) menyebutkan keuntungan metode ini adalah dapat memeriksa kromatogram Hb varian dengan tingkat presisi yang tinggi.

2) *Borrionate affinity chromatography*

Uji afinitas boronat sepenuhnya otomatis untuk penentuan persentase Hemoglobin A1c (HbA1c %). *Catridge* uji terdiri dari *Catridge* dan paket reagen yang diperlukan untuk penentuan hemoglobin A1c. Paket reagen sudah diisi sebelumnya dengan larutan reaksi dan larutan pencuci. Larutan reaksi mengandung eritrosit yang dapat mengikat hemoglobin secara spesifik, serta resin boronat yang mengikat cis-diol dari hemoglobin yang terglifikasi. Hemoglobin terglifikasi tercuci dan pengukuran dilakukan secara fotometrik.

3) *Immunoassay*

Prinsip metode ini adalah ikatan yang terjadi antara antibodi

dengan glukosa dan antara asam amino-4 dengan 10 N-terminal rantai β . Antibodi HbA1c terikat pada enzim kemudian ditambahkan substrat sehingga akan dapat diukur reaksi enzimnya. Metode immunoassay dapat digunakan dalam instrument otomatis, hemat waktu dan tidak memerlukan tenaga ahli. Kelemahan metode ini adalah dipengaruhi oleh gangguan hemoglobinopati dengan asam amino lengkap pada sisi yang berikatan dan beberapa gangguan yang berasal dari HbF, sehingga metode ini hanya mampu mengukur HbA1c dan tidak bisa mengukur kadar HbA1c yang labil maupun HbA1a dan HbA1b.

4) Enzimatik

Metode enzimatik menggunakan sampel darah whole blood dengan antikoagulan EDTA yang akan dilisiskan untuk dilakukan pre-treatment dan pengukuran hemoglobin total. Eritrosit yang lisis ditambahkan natrium nitrit untuk mengoksidasi total hemoglobin menjadi methemoglobin. Natrium azida kemudian ditambahkan untuk menghasilkan azidomethemoglobin yang dapat diukur secara kolorimetri dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 476 nm sehingga diperoleh kadar hemoglobin total. Hasil analisis dengan metode ini berupa nilai HbA1c dalam persen, yang dihitung setelah mengukur total hemoglobin terlebih dahulu.

Metode enzimatik memiliki berbagai keuntungan yaitu tidak dipengaruhi oleh Hb varian, Hb terkarbamilasi, fraksi labil (Schiff

base), tidak dipengaruhi oleh kontaminasi lateks seperti pada metode *immunoassay* dan waktu pengerjaan cepat.. Kekurangan dari metode ini adalah biaya relatif mahal (Iqbal dkk., 2024).

9. Kreatinin

a. Pengertian

Kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan dieksresi dalam urine dengan kecepatan yang sama. Menurut Samsudin dan Widyastuti (2021) kadar kreatinin dalam plasma (serum) hampir konstan dan berkisar antara 0,7 sampai 1,5 mg per 100 ml (nilai ini lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan karena otot laki-laki lebih besar). Jumlah kreatinin yang dikeluarkan seseorang setiap hari lebih bergantung pada massa otot total daripada aktivitas otot atau tingkat metabolisme protein walaupun keduanya juga menimbulkan efek. Pembentukan kreatinin harian umumnya tetap, kecuali jika terjadi cedera fisik yang berat atau penyakit degeneratif yang menyebabkan kerusakan masif pada otot (Sakti dkk., 2015).

Kreatinin dikeluarkan dari tubuh terutama melalui ginjal, yaitu disaring di glomerulus dan diekskresikan melalui urine. Kadar kreatinin dalam darah mencerminkan fungsi filtrasi ginjal. Peningkatan kadar kreatinin dalam darah dapat menandakan adanya masalah pada fungsi ginjal, seperti disfungsi ginjal atau penyakit ginjal kronis (Melani dan Kartikasari, 2020). Nilai normal kreatinin pada wanita berkisar 0,5-0,9

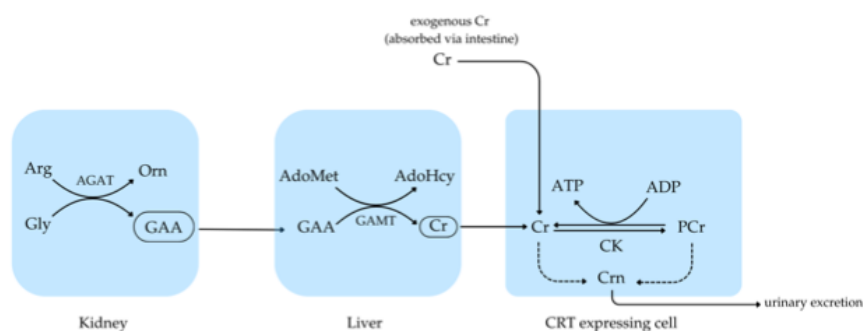
mg/dL dan laki-laki berkisar antara 0,6-1,1 mg/dL (Melani,AK., 2020).

Ginjal yang mulai kehilangan kemampuan untuk menyaring limbah secara efektif menyebabkan kadar kreatinin dalam darah cenderung meningkat. Kondisi ini terjadi karena ginjal yang rusak tidak dapat mengeluarkan kreatinin dengan efisien, sehingga menyebabkan penumpukan dalam darah. Tingginya kadar kreatinin biasanya merupakan tanda bahwa ginjal telah kehilangan sebagian besar fungsinya. Kadar kreatinin digunakan untuk mengukur laju filtrasi glomerulus (GFR) yang merupakan ukuran seberapa baik ginjal menyaring darah (Faizal dan Zahwani, 2024).

b. Metabolisme

Tahap pertama terjadi di ginjal dimulai dari dua asam amino yaitu arginin (Arg) dan Glisin (Gly) yang digabungkan dengan enzim AGAT (Arginin-Glisin Aminotransferase) yaitu enzim sebagai kunci untuk memulai seluruh proses pembuatan kreatinin dalam tubuh. Enzim AGAT menggabungkan keduanya menghasilkan Asam guanidinoasetat (GAA) sebagai bahan dasar pembuatan kreatinin dan Ornitin sebagai produk sampingan. Asam guanidinoasetat sebagai bahan dasar dilepaskan ke darah kemudian masuk ke hati. Enzim GAMT (Guanidinoacetate Methyl Transferase) menambahkan gugus metil (diambil dari AdoMet) dan dihasilkan kreatin (Cr). Kreatin dilepaskan ke darah dan digunakan di beberapa organ seperti otot, otak dan jantung. Kreatin diserap oleh sel melalui transpoter. Kreatin di dalam

sel diubah menjadi fosfokreatin (PCr) oleh enzim kreatin kinase (CK). Fosfokreatin (energi) adalah baterai cadangan energi untuk menghasilkan ATP dengan cepat. Kreatin dan fosfokreatin secara spontan (non-enzimatis) berubah menjadi kreatinin (Crn) proses ini dapat terjadi setiap 1,7% dari total kreatin. Kreatinin adalah produk limbah yang harus dibuang. Kreatinin keluar dari sel darah kemudian ginjal menyaring kreatinin dari darah dan dikeluarkan melalui urin (Nedeljkovic & Ostojic, 2024)



Gambar 3. Metabolisme Kreatinin
Sumber: Nedeljkovic & Ostojic, 2024

c. Metode Pemeriksaan

Metode Jaffe konvensional dan metode enzimatik berturut-turut banyak digunakan untuk menentukan konsentrasi kreatinin serum (Konasagara dan Devanath, 2020).

1) Metode Jaffe

Prinsip pemeriksaannya adalah kreatinin dalam suasana alkalis dengan penambahan asam pikrat akan membentuk senyawa berwarna kuning jingga. Intensitas warna yang terbentuk setara dengan kadar kreatinin dalam darah yang dibaca dengan panjang

gelombang 510 nm (Rasiyanto dkk., 2017).

Reaksi jaffe akan efektif jika terjadi pada pH 10,0 – 11,7.

Reaksi yang terjadi sebagai berikut :

Kreatinin + asam pikrat $\longrightarrow$ kreatinin pikrat kompleks

Keuntungan dari reaksi jaffe adalah sederhana dan penggunaannya mudah dan sederhana digunakan selama bertahun-tahun. Kelemahan dari reaksi jaffe adalah gangguan yang signifikan dari senyawa-senyawa selain kreatinin. Uji kinetik otomatis Jaffe nonenzimatik yang paling umum digunakan pada instrumen otomatis untuk memperkirakan kreatinin, dengan laju reaksi kreatinin-pikrat diukur dari 20 hingga 60 detik setelah dimulainya reaksi, memberikan nilai 15%–20% lebih tinggi karena adanya interferensi dengan kromogen nonkreatinin seperti protein, glukosa, piruvat dan keton (Konasagara dan Devanath, 2020).

2) Metode Enzimatik

Dasar metode ini adanya substrat dalam sampel bereaksi dengan enzim membentuk senyawa enzim substrat. Uji enzimatik pada saat ini merupakan uji yang paling populer untuk mendeteksi kreatinin serum. Prinsip metode enzimatik didasarkan pada deteksi kolorimetrik hidrogen peroksida dengan peroksidase yang dihasilkan oleh reaksi berurutan kreatininase, kreatinase dan sarkosin oksidase. Kelebihan metode enzimatik adalah spesifisitas lebih baik dibanding Jaffe, gangguan analitik lebih sedikit terutama

pada konsentrasi rendah kreatinin. Kekurangan metode ini adalah biaya yang mahal, reagent/metode bisa lebih kompleks dan belum semua laboratorium menggunakannya (Konasagara dan Devanath, 2020).

10. Nefropati Diabetik

Komplikasi kronis akibat diabetes melitus berupa komplikasi makrovaskular dan komplikasi mikrovaskular. Nefropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular pada ginjal akibat diabetes melitus. Nefropati diabetik secara klinis ditandai dengan adanya proteinuria, hipertensi dan penurunan glomerular filtration rate (GFR) secara progresif. Nefropati diabetik dapat dijumpai pada 20-40% penderita DM dan menjadi penyebab paling utama *End Stage Renal Disease* (ESRD) atau gagal ginjal stadium akhir, yaitu suatu keadaan dimana ginjal telah kehilangan kemampuan bekerjanya dengan baik dan irreversibel (Putri dkk., 2025)

Nefropati diabetik dapat terjadi pada penderita DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Prevalensi DM tipe 2 yang tinggi menyebabkan banyak penderita DM tipe 2 berakhir dengan gagal ginjal stadium akhir akibat nefropati diabetik, kondisi ini menyebabkan insiden gagal ginjal stadium akhir meningkat setiap tahunnya dan menjadi penyebab kematian terbesar pada penderita DM. Perkembangan penyakit DM hingga menjadi gagal ginjal stadium akhir dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti peningkatan tekanan darah, kontrol gula darah yang buruk, dislipidemia, usia tua, resistensi insulin, jenis kelamin, lama menderita DM, obesitas dan

kebiasaan merokok (Putri dkk., 2025)

Nefropati diabetik merupakan penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) di negara-negara maju. Nefropati diabetik adalah komplikasi mikrovaskular yang memengaruhi individu dengan diabetes tipe 1 dan tipe 2. Gambaran patologis utama nefropati diabetik meliputi hipertrofi glomerulus, penebalan membran basal glomerulus, penipisan prosesus kaki podosit, dan ekspansi matriks mesangial. Kondisi ini ditandai dengan albuminuria persisten dan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang progresif (Rout & Jialal I., 2025).

Glukosa yang berlebih dapat mengglisikasi hemoglobin lebih banyak sehingga meningkatkan kadar HbA1c, pada saat yang sama glukosa juga mengglisikasi protein struktural ginjal menyebabkan terbentuknya AGEs. AGEs menempel pada protein membran basal glomerulus dan berikatan dengan RAGE (Reseptor khusus) pada sel endotel, podosit dan mesangial. Aktivitas RAGE tersebut dapat meningkatkan stres oksidatif. Stres oksidatif dapat memicu peradangan kronis yaitu ginjal dapat melepaskan zat-zat peradangan kemudian jaringan ginjal menebal dan mengeras dan kerusakan pada glomerulus. Hal tersebut mengakibatkan Penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (eGFR) dan peningkatan kreatinin.

11. Mekanisme Hubungan HbA1c dengan Kreatinin

Kadar HbA1c merupakan indikator utama pengendalian glikemik jangka panjang pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2. Nilai HbA1c menggambarkan rata-rata kadar glukosa darah selama 2-3 bulan terakhir.

Kadar HbA1c yang semakin tinggi menggambarkan kontrol glikemik yang buruk pada pasien. Pengendalian glukosa yang buruk secara kronis akan meningkatkan komplikasi mikrovaskuler, salah satunya adalah nefropati diabetik yang ditandai dengan gangguan fungsi ginjal dan peningkatan kadar kreatinin.

Kreatinin adalah zat sisa dari aktivitas otot di dalam tubuh. Kreatinin dibuang oleh ginjal setiap hari, jika ginjal tidak bekerja dengan baik kreatinin akan menumpuk dalam darah menyebabkan kadar kreatinin menjadi tinggi. Peningkatan kadar kreatinin mengindikasikan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) sehingga sering digunakan sebagai indikator kerusakan ginjal. Hiperglikemia kronis terjadi pada pasien DM tipe 2 mengakibatkan kerusakan membran glomerulus, penebalan membran basal, stres oksidatif dan aktivasi jalur inflamasi yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal, proses ini berkontribusi pada peningkatan kadar kreatinin.

Beberapa mekanisme patofisiologis menjelaskan hubungan antara kadar HbA1c dengan kadar kreatinin antara lain:

a. Hiperglikemia kronis memicu glikosilasi protein glomerulus

Gula darah yang terus-menerus tinggi mengakibatkan glukosa akan menempel pada protein-protein di ginjal. Proses ini disebut dengan glikosilasi. Akibat dari proses glikosilasi adalah struktur penyaring ginjal (glomerulus dan membran filtrasi) berubah, pori-pori penyaring menjadi tidak normal dan kemampuan ginjal untuk menyaring zat sisa

termasuk kreatinin menjadi berkurang.

- b. Aktivasi jalur poliol, AGEs (*Advanced Glycation End-products*) dan stres oksidatif

Gula darah yang tinggi menyebabkan beberapa reaksi berbahaya di dalam tubuh yaitu

- 1) Stres Oksidatif

Kadar gula tinggi menyebabkan pembentukan radikal bebas yang merusak ginjal.

- 2) Jalur Poliol

Glukosa akan diubah menjadi sorbitol sehingga akan menumpuk dan merusak ginjal.

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

AGEs terbentuk ketika glukosa bereaksi dengan protein dan lemak. Pembentukan AGEs dapat menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah, mengganggu fungsi sel ginjal dan merangsang fibrosis (pengikatan jaringan).

Ketiga proses ini membuat pembuluh darah ginjal rusak dan menyebabkan pengerasan glomerulus akibatnya kemampuan ginjal menurun dan meningkatnya kadar kreatinin.

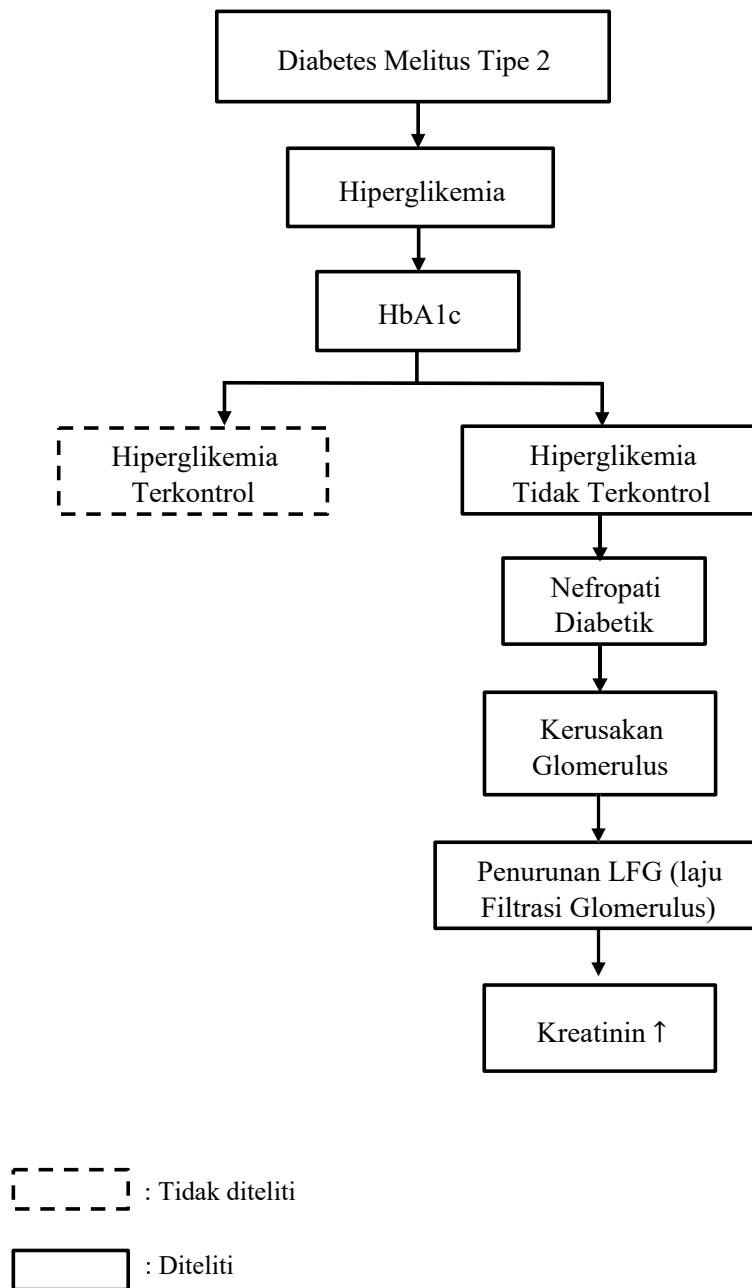
- c. Hiperfiltrasi awal ginjal yang berlanjut menjadi kerusakan kronis menyebabkan penurunan Laju Filtrasi Ginjal, sehingga kreatinin meningkat seiring memburuknya kontrol glikemik.

d. Inflamasi kronis

HbA1c tinggi mencerminkan gula darah yang tidak terkontrol. Gula darah tinggi ini memicu peradangan seluruh tubuh termasuk ginjal dan memicu pelepasan sitokin inflamasi (IL-6, TNF- α). Kedua hal tersebut dapat merusak sel sel ginjal sehingga kapasitas ginjal menurun dan kreatinin menumpuk dalam darah.

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan signifikan antara HbA1c dan kreatinin. Penelitian Emy dan Listiawati (2024) menemukan korelasi positif lemah antara HbA1c dan kreatinin pada pasien DM tipe 2 di RS Krakatau Medika Cilegon ($r = 0,337$; $p = 0,031$). Penelitian lain oleh Zulfian dkk (2021) melaporkan hubungan signifikan antara kontrol glikemik yang buruk dengan kerusakan fungsi ginjal pada pasien diabetes. Temuan-temuan tersebut mendukung bahwa kadar HbA1c yang tidak terkontrol berkaitan dengan terjadinya gangguan fungsi ginjal.

Berdasarkan teori dan empiris menunjukkan adanya dasar yang kuat bahwa kadar HbA1c memiliki hubungan dengan kadar kreatinin. Nilai HbA1c yang tinggi mencerminkan hiperglikemia yang berlangsung terus-menerus, hal tersebut dapat mempercepat kerusakan ginjal dan berdampak pada peningkatan kreatinin. Berdasarkan kondisi tersebut, pengendalian kadar HbA1c menjadi pencegah untuk kerusakan ginjal pada pasien Diabetes Melitus tipe 2.

B. Kerangka Teori

Gambar 4. Kerangka Teori

C. Hipotesis Penelitian

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