

**SKRIPSI**

**NOVEMBER 2020**

**GAMBARAN KADAR HBA1C PASIEN DM TIPE 2  
KOMPLIKASI SINDROM KORONER AKUT DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – JUNI 2019**



**Oleh**

**DWI PUTRI MULYANI JAMALUDDIN**

**C011 17 1546**

**Pembimbing:**

**Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K), Ph.D, M.Kes**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2020**

**GAMBARAN KADAR HBA1C PASIEN DM TIPE 2  
KOMPLIKASI SINDROM KORONER AKUT DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – JUNI 2019**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**DWI PUTRI MULYANI JAMALUDDIN**

**C011 17 1546**

**Pembimbing:**

**Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K), Ph.D, M.Kes**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**MAKASSAR**

**2020**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Patologi

Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“GAMBARAN KADAR HBA1C PASIEN DM TIPE 2  
KOMPLIKASI SINDROM KORONER AKUT DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – JUNI 2019”**

**Hari, Tanggal** : 25 November 2020

**Waktu** : 13.00 WITA

**Tempat** : *Zoom Meeting*

**Makassar, 25 November 2020**

  
**Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K), Ph.D, M.Kes**  
**NIP. 196411041990021001**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

"GAMBARAN KADAR HBA1C PASIEN DM TIPE 2  
KOMPLIKASI SINDROM KORONER AKUT DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – JUNI 2019"

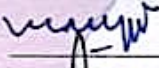
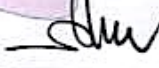
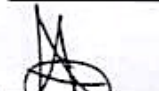
Disusun dan Diajukan Oleh :

**Dwi Putri Mulyani Jamaluddin**

**C011 17 1546**

Menyetujui


Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K), Ph.D, M.Kes	Pembimbing	1. 
2.	Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK	Penguji I	2. 
3.	dr. Kartika Paramita, Sp.PK	Penguji II	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

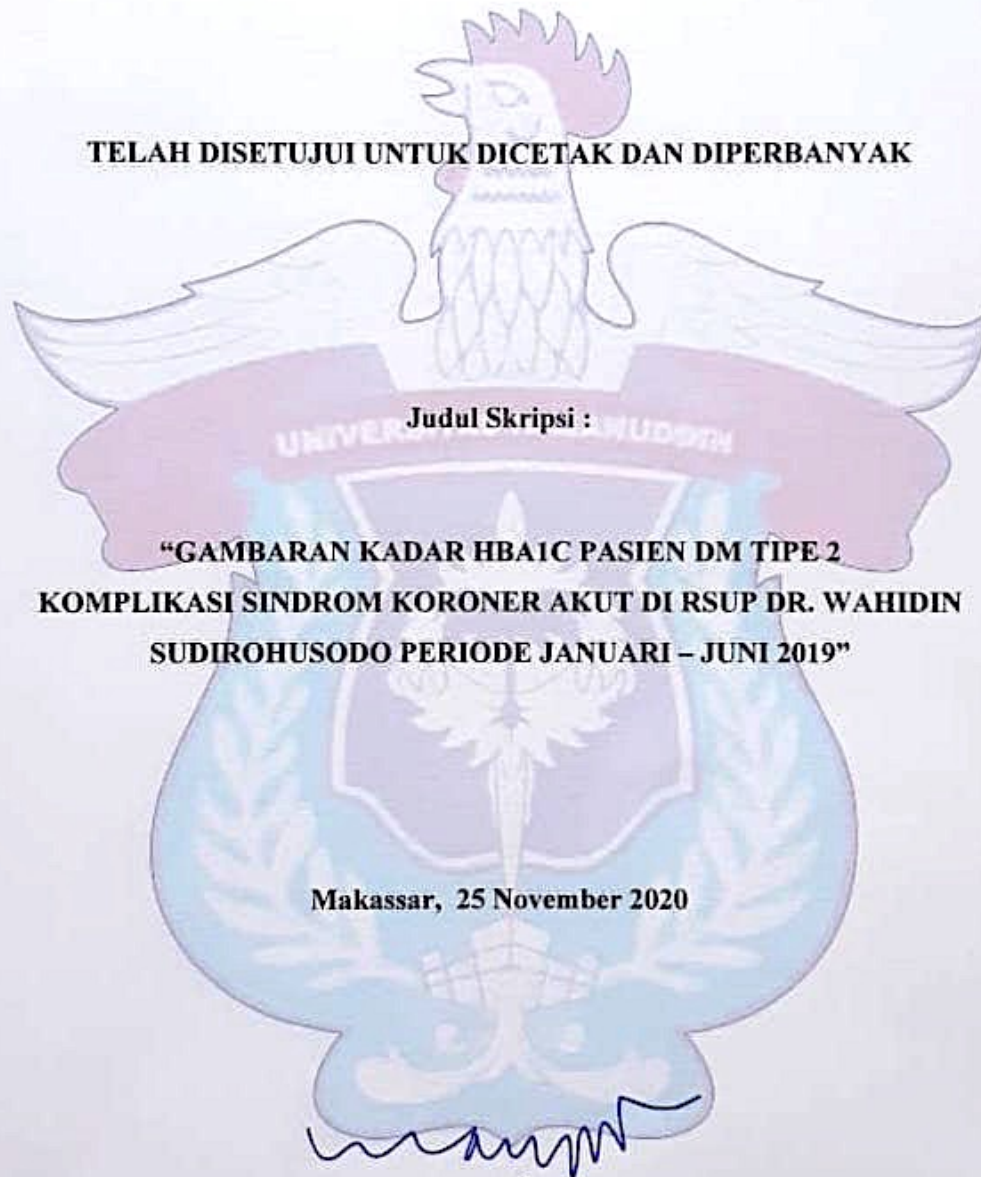
  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP 196711031998021001

  
Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si  
NIP 196805301997032001

DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK



Judul Skripsi :

**“GAMBARAN KADAR HBA1C PASIEN DM TIPE 2  
KOMPLIKASI SINDROM KORONER AKUT DI RSUP DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI – JUNI 2019”**

**Makassar, 25 November 2020**

**Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K), Ph.D, M.Kes**  
**NIP. 196411041990021001**

## LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Dwi Putri Mulyani Jamaluddin  
NIM : C011 17 1546  
Tempat, tanggal lahir : Ujung Pandang, 31 Juli 1999  
Alamat : Jalan Tidung Mariolo no. 39 Makassar  
Email : dwipm99@gmail.com  
Nomor HP : 081218149082

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul: “Gambaran Kadar HbA1c Pasien DM Tipe 2 Komplikasi Sindrom Koroner Akut di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Juni 2019” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 12 November 2020

Yang Menyatakan,



Dwi Putri Mulyani Jamaluddin

**SKRIPSI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
NOVEMBER 2020**

**Dwi Putri Mulyani Jamaluddin, C011 17 1546  
Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K), Ph.D, M.Kes  
Gambaran Kadar HbA1c Pasien DM Tipe 2 Komplikasi Sindrom Koroner  
Akut di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Juni 2019**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Diabetes merupakan penyakit tidak menular yang dapat dicegah, namun prevalensinya terus meningkat setiap tahun. 422 juta orang dewasa mengalami diabetes pada tahun 2014 yang merupakan peningkatan dua kali lipat dari tahun 1980. Diabetes berkepanjangan tanpa kontrol glukosa darah dapat menimbulkan komplikasi, salah satunya adalah Sindrom Koroner Akut (SKA). *Global Report on Diabetes*, WHO (2016) menetapkan pemeriksaan HbA1c parameter terbaik untuk menilai kontrol glukosa darah. HbA1c dapat memprediksi kadar glukosa darah dalam 3-4 bulan sebelumnya dan tidak berpengaruh terhadap fluktuasi glukosa darah harian. **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* dengan metode pengambilan sampel *consecutive sampling* dari data rekam medis pasien SKA yang memiliki riwayat DM tipe 2 dan telah melakukan pemeriksaan HbA1c. **Hasil:** Dari total 80 sampel pasien didapatkan 87,5% diantaranya memiliki kadar HbA1c  $\geq 7\%$ . Telah dilakukan uji asosiasi *Chi square* terhadap variabel HbA1c dengan klasifikasi SKA, uji *pearson* antara HbA1c dan lama perawatan, serta uji *rank spearman* antara HbA1c dan luaran pasien dan diperoleh nilai  $p > 0,05$  sehingga  $H_0$  diterima dan  $H_1$  ditolak. **Kesimpulan:** Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan signifikan antara kadar HbA1c dengan jenis klasifikasi SKA, lama perawatan, dan luaran pasien.

**Kata Kunci:** DM tipe 2, Sindrom Koroner Akut, HbA1c

**THESIS**  
**MEDICAL FACULTY**  
**HASANUDDIN UNIVERSITY**  
**NOVEMBER 2020**  
**Dwi Putri Mulyani Jamaluddin, C011 17 1546**  
**Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K), Ph.D, M.Kes**  
**HbA1c in type 2 Diabetes with Acute Coronary Syndrome Patients**  
**in Wahidin Sudirohusodo Hospital January – June 2019**

**ABSTRACT**

**Background:** Diabetes is a non communicable disease that can be prevented, but it's number are still constantly increasing every year. In 2014, 422 million adults were diagnosed with diabetes, which is twice the amount of diabetes patients in 1980. Prolonged diabetes without glycemc control will lead to Acute Coronary Syndrome (ACS). Based on WHO (2016) Global Report on Diabetes, HbA1c is considered as the best parameter to monitoring glycemc control in diabetes. HbA1c predicts average glycemc exposure during the preceding 3 to 4 months and does not interfere with daily blood glucose. **Method:** This is a cross-sectional study with consecutive sampling method from medical record of ACS patients with history of type 2 diabetes who undergo HbA1c test. **Results:** Out of 80 patients, 87,5% had HbA1c level  $\geq 7\%$ . Chi square test were used to analyze the association between HbA1c level and type of ACS, pearson test were used for HbA1c level and long of hospital stay, rank spearman test were used for HbA1c level and prognosis. Statistical analysis obtained  $p$  value  $>0,05$ , meaning  $H_0$  accepted and  $H_1$  rejected. **Conclusion:** There is no significant relationship between HbA1c level and type of ACS, long of hospital stay, and prognosis.

**Keywords:** Type 2 Diabetes, Acute Coronary Syndrome, HbA1c



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul “**Gambaran Kadar Hb<sub>1c</sub> Pasien DM Tipe 2 Komplikasi Sindrom Koroner Akut Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Juni 2019**” sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program studi pendidikan dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudddin.

Pada kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih yang tulus kepada:

1. Kedua orang tua penulis, Ayahanda Drs. H. Jamaluddin dan Ibunda Hj. Hasriati yang telah senantiasa memberikan kasih sayang, dukungan serta do’a yang tak terhingga kepada penulis sejak lahir hingga sekarang.
2. Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K), Ph.D, M.Kes selaku pembimbing skripsi sekaligus pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan berjalan dengan lancar.
3. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK dan dr. Kartika Paramita, Sp.PK selaku penguji skripsi I dan II yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
4. Prof. dr. Budu, Ph.D.,Sp.M., M.Med.Ed selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudddin beserta jajarannya atas dukungan dan nasihatnya.
5. Saudara penulis dr. Awaludin Jamal dan segenap keluarga besar yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis.

6. Teman-teman sejawat dan seperjuangan “CUCU TOK DALANG” Nurul Sakinah, Anfauziyah Eka, Ratri Indraswari, Kezia Febiola, Filza Salsabila, Ainun Maulidya, Luciana Leonard, A. Fitri Febrianty, Dhiya Lathifah, Rea Thalia, Retno Nurul, Aisyah Nurul, Visakha Thio, Muh. Farid, Anfasa, Farhan Yasir, dan Marsuki yang telah memberikan hiburan, doa dan motivasinya sejak awal perkuliahan hingga saat ini.
7. Staf dan asisten dosen Departemen Histologi Fakultas Kedokteran UNHAS yang memberikan rasa nyaman dan semangat selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Dan seluruh pihak yang telah membantu penyelesaian skripsi ini baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berdoa semoga Allah SWT senantiasa memberikan imbalan yang setimpal kepada semua pihak yang telah terlibat dalam penyelesaian skripsi ini. Aamiin YRA.

Makassar, 12 November 2020



Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA .....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB 1 LATAR BELAKANG .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus .....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1. DM Tipe 2 .....	5
2.1.1. Definisi DM Tipe 2.....	5
2.1.2. Klasifikasi Diabetes .....	5
2.1.3. Patofisiologi DM Tipe 2 .....	7
2.1.4. Diagnosis DM Tipe 2.....	9
2.1.5. Penatalaksanaan DM Tipe 2 .....	10
2.1.6. Komplikasi DM .....	16
2.1.7. Pengelolaan DM.....	18
2.2. Komplikasi SKA .....	19
2.2.1. Definisi SKA .....	19
2.2.2. Patofisiologi SKA.....	20
2.2.3. Klasifikasi SKA .....	22
2.2.4. Diagnosis SKA .....	22
2.3. Hemoglobin-glikosilat (HbA1c).....	24
2.3.1. Metode Pemeriksaan HbA1c .....	26
2.3.2. Kelebihan dan keterbatasan pemeriksaan HbA1c .....	27
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN.....</b>	<b>29</b>
3.1. Kerangka Teori.....	29
3.2. Kerangka Konsep .....	30
3.3. Hipotesis Penelitian .....	30
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
4.1. Jenis Penelitian .....	31
4.2. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	31
4.3. Populasi dan Sampel .....	31
4.3.1. Populasi.....	31
4.3.2. Sampel .....	31
4.4. Kriteria Sampel.....	32
4.4.1. Kriteria Inklusi.....	32

4.4.2.	Kriteria Eksklusi .....	32
4.5.	Variabel Penelitian .....	33
4.5.1.	Variabel Independen .....	33
4.5.2.	Variabel Dependen .....	33
4.6.	Jenis Data Penelitian .....	33
4.7.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	33
4.8.	Alur Penelitian.....	34
4.9.	Pengolahan dan Penyajian Data .....	34
4.9.1.	Pengolahan data .....	34
4.9.2.	Penyajian data .....	34
4.10.	Etika Penelitian.....	34
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL ANALISIS PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
5.1.	Analisis Univariat.....	36
5.2.	Analisis Bivariat .....	38
<b>BAB 6</b>	<b>PEMBAHASAN .....</b>	<b>41</b>
6.1.	Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin .....	41
6.2.	Distribusi Pasien Berdasarkan Usia.....	42
6.3.	Distribusi Pasien Berdasarkan Kadar HbA1c.....	43
6.4.	Analisis Hubungan Antara Kadar HbA1c dengan Klasifikasi SKA .....	43
6.5.	Analisis Hubungan Antara Kadar HbA1c dengan Lama Perawatan.....	44
6.6.	Analisis Hubungan Antara Kadar HbA1c dengan Luaran Pasien.....	45
<b>BAB 7</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>47</b>
7.1.	Kesimpulan.....	47
7.2.	Saran .....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>48</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Sasaran Pengendalian DM .....	19
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian Pasien DM Tipe 2 Komplikasi SKA.....	37
Tabel 5.2 Analisis Hubungan Kadar HbA1c dengan Jenis Klasifikasi SKA .....	39
Tabel 5.3 Analisis Hubungan Kadar HbA1c dengan Lama Perawatan.....	39
Tabel 5.4 Analisis Hubungan Kadar HbA1c dengan Luaran Pasien.....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>Ominous octet</i> dalam patogenesis hiperglikemia.....	8
Gambar 2.2 Algoritma Tatalaksana DM tipe 2.....	15
Gambar 2.3 Mekanisme Pembentukan Plak Aterosklerosis .....	21
Gambar 2.4 Alur diagnosis SKA .....	23
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	34

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Permohonan Penelitian .....	55
Lampiran 2. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik .....	56
Lampiran 3. Surat Keterangan Izin Penelitian .....	57
Lampiran 4 Surat Perpanjangan Izin Penelitian.....	58
Lampiran 5. Data Pasien dan Hasil Uji Statistik.....	59
Lampiran 6. Biodata Diri Penulis .....	62

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Diabetes adalah penyakit metabolik yang disebabkan oleh resistensi insulin, kurangnya produksi insulin, atau gabungan antara keduanya yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia. Diabetes merupakan penyakit tidak menular yang menjadi prioritas dari negara-negara di dunia, termasuk Indonesia. Meskipun menjadi salah satu penyakit yang kejadiannya dapat dicegah dan ditunda, angka kejadian diabetes tetap saja meningkat setiap tahunnya (PERKENI, 2019; WHO, 2016).

Sekitar tahun 1980 terhitung 108 juta orang dewasa mengalami diabetes dan angka ini terus meningkat hingga tahun 2014 tercatat sebanyak 422 juta jiwa mengalami diabetes, menunjukkan peningkatan hampir dua kali lipat dari tahun 1980. Penduduk wilayah Asia Tenggara mengalami diabetes 10 tahun lebih awal dibandingkan dengan orang-orang di wilayah Eropa. Pada tahun 2012, sekitar 1 juta orang dewasa meninggal akibat komplikasi diabetes (WHO, 2016).

Diabetes di Indonesia juga memiliki kecenderungan untuk terus meningkat. Pada tahun 2007 prevalensi diabetes sebanyak 5,7% dan meningkat menjadi 6,9% pada tahun 2013. Hingga pada tahun 2015, Indonesia menempati urutan ke tujuh negara dengan prevalensi diabetes terbanyak setelah China, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia, dan Meksiko. Saat ini DM Tipe 2 dan komplikasinya merupakan penyebab ke tiga kematian terbanyak di Indonesia (WHO, 2016).

Di Sulawesi Selatan, prevalensi diabetes melitus (DM) pada penduduk usia diatas 15 tahun meningkat dari tahun 2013 sebanyak 1,6% menjadi 1,8% pada tahun 2018. Di Kota Makassar pada tahun 2015, terhitung kasus baru DM



sebanyak 21.018, sedangkan kasus lama sebanyak 57.087. Di tahun yang sama, terdapat 811 kematian akibat DM (Dinkes Kota Makasar, 2015; Riskesdas, 2018).

Diabetes yang berkepanjangan tanpa kontrol gula darah yang rutin pada akhirnya berkembang menyebabkan berbagai komplikasi. Komplikasi kronik diabetes secara garis besar dibagi berdasarkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular diabetes dapat berupa penyakit kardiovaskular, *peripheral arterial disease* (PAD), dan stroke. Sedangkan komplikasi mikrovaskular berupa neuropati, retinopati, dan nefropati (PERKENI, 2019).

Salah satu komplikasi diabetes terbanyak adalah penyakit kardiovaskular. Komplikasi ini merupakan penyebab utama kematian pasien dengan DM Tipe 2. Manifestasi klinis dari komplikasi kardiovaskular salah satunya yaitu Sindrom koroner akut (SKA). SKA terdiri dari angina pektoris tidak stabil (UAP), infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (STEMI), dan infark miokard akut non-elevasi segmen ST (NSTEMI) timbul akibat hiperglikemia yang mempercepat aterosclerosis yang melibatkan berbagai mekanisme (Baynest, 2015; PERKI, 2018).

Beberapa tindakan preventif dapat dilakukan untuk mencegah DM Tipe 2. Hingga saat ini belum ditemukan teknologi yang dapat digunakan untuk menuntaskan penyakit tersebut. Hal ini mengharuskan pasien mengontrol glukosa darah secara teratur untuk mencegah komplikasi dan menghindari kematian prematur. Pemeriksaan Hemoglobin-glikosilat (HbA1c) merupakan metode pilihan untuk kontrol glukosa darah yang telah ditetapkan oleh *Global Report on Diabetes* yang dikeluarkan oleh WHO pada tahun 2016. Tes laboratorium ini

menunjukkan kadar glukosa darah dalam 3-4 bulan sebelumnya sehingga tidak hanya untuk melihat kadar glukosa darah namun dapat pula memantau seberapa baik pasien mengontrol diabetes beberapa bulan sebelumnya. Adapun pengobatan diabetes saat ini belum dapat mencegah semua komplikasi, namun dapat memperlambat perkembangannya (WHO, 2013).

Pemeriksaan HbA1c baru dapat dilakukan ketika pasien rutin memeriksakan dirinya. Salah satu masalah terbesar adalah dua dari tiga orang dengan diabetes tidak mengetahui bahwa dirinya merupakan salah satu pengidap diabetes dan baru memeriksakan dirinya setelah gejala dari komplikasi mulai muncul (WHO, 2016).

Melihat dari seberapa seriusnya masalah ini, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “Gambaran Kadar HbA1c Pasien DM Tipe 2 Komplikasi Sindrom Koroner Akut di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Juni 2019”.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimanakah gambaran kadar HbA1c pada pasien DM Tipe 2 komplikasi SKA di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Adapun tujuan umum dari penelitian ini adalah menganalisis kadar HbA1c pada pasien DM Tipe 2 komplikasi SKA di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi SKA.

2. Untuk menganalisis hubungan antara kadar HbA1c dengan jenis klasifikasi SKA pada pasien DM tipe 2.
3. Untuk menganalisis hubungan antara kadar HbA1c dengan lama perawatan pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi SKA.
4. Untuk menganalisis hubungan antara kadar HbA1c dengan luaran pada pasien DM tipe 2 komplikasi SKA.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan gambaran mengenai kadar HbA1c pada pasien DM Tipe 2 dengan komplikasi SKA.
2. Mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dengan SKA pada pasien DM Tipe 2.
3. Sebagai acuan untuk meningkatkan pelayanan kesehatan terhadap pasien DM Tipe 2 dengan dan tanpa komplikasi.
4. Sebagai acuan untuk mencegah terjadinya komplikasi SKA pada pasien DM Tipe 2.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. DM Tipe 2**

##### **2.1.1. Definisi DM Tipe 2**

DM merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, atau gabungan antar keduanya yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia. Hiperglikemia kronik akibat diabetes dihubungkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan terhadap beberapa organ, khususnya mata, ginjal, sistem saraf, jantung, dan pembuluh darah. Faktor genetik dan lingkungan sangat berperan penting dalam munculnya penyakit ini. Adapun faktor risiko dapat meningkat pada orang-orang dengan usia tua, berat badan berlebih dan obesitas, wanita dengan riwayat melahirkan lebih dari 4 kg, riwayat keluarga diabetes, pola makan yang tidak sehat, kurangnya aktifitas fisik, serta merokok (ADA, 2010; PERKENI, 2019; WHO, 2016).

##### **2.1.2. Klasifikasi Diabetes**

Diabetes diklasifikasikan berdasarkan etiologinya, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain. DM Tipe 1 disebabkan oleh destruksi sel beta pankreas akibat proses autoimun maupun idiopatik yang berkahir pada penurunan insulin yang absolut. Puncak insidens DM tipe 1 yaitu pada anak usia 5-6 tahun dan 11 tahun. Faktor genetik dan lingkungan berperan penting dalam timbulnya penyakit ini. Faktor genetik dikaitkan dengan HLA tertentu, namun tetap diperlukan faktor pemicu dari lingkungan untuk dapat menimbulkan gejala DM tipe 1. Akibat dari penurunan insulin yang absolut, penderita DM tipe 1 harus

mengonsumsi insulin seumur hidup untuk menyeimbangi keadaan hiperglikemia (IDAI, 2015).

DM tipe 2 adalah tipe diabetes dengan kejadian terbanyak di dunia. DM tipe 2 atau disebut juga diabetes onset dewasa merupakan penyakit metabolik yang didasari oleh resistensi insulin yang menyebabkan gangguan fungsi insulin dan berakhir pada sekresi insulin yang tidak adekuat. Diabetes tipe ini seringkali luput dari pengetahuan penderitanya akibat hiperglikemia yang berkembang secara perlahan dan tidak menunjukkan gejala yang signifikan di awal perkembangannya (ADA, 2010; PERKENI, 2019).

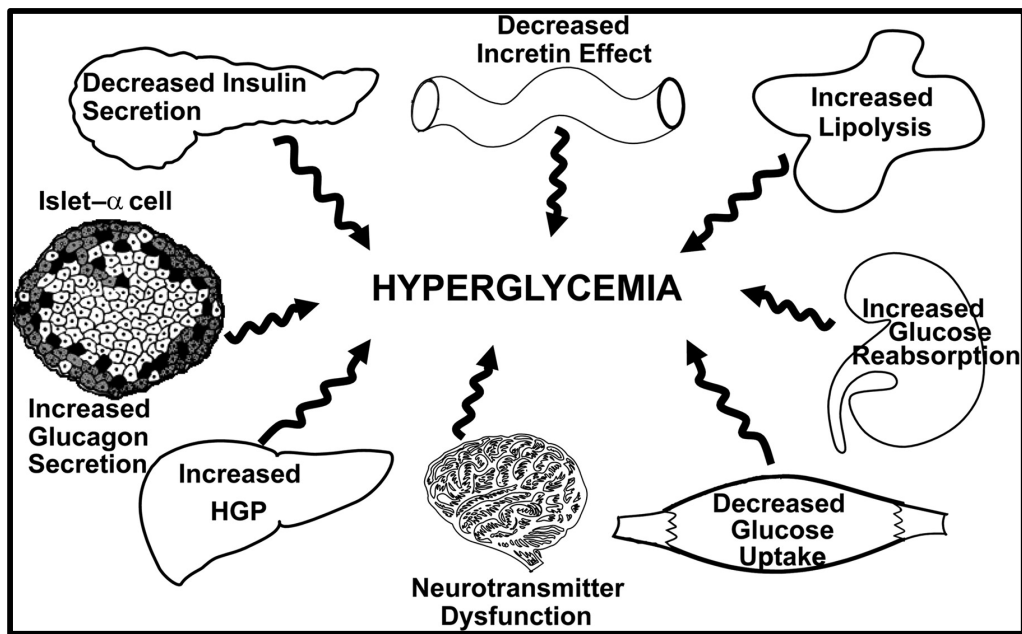
DM gestasional merupakan gangguan toleransi karbohidrat yang menyebabkan keadaan hiperglikemia yang pertamakali diketahui pada saat hamil. Neonatus dengan riwayat ibu DM gestasional memiliki risiko yang lebih besar terhadap cedera dalam proses kelahiran, kelahiran dengan *sectio caesarea*, dan membutuhkan perawatan *newborn intensive care unit* (NICU) (Moore, 2018; Wilmot *et al.*, 2014).

DM tipe lain adalah diabetes dengan penyebab selain dari ketiga klasifikasi lainnya. DM tipe lain dapat disebabkan oleh penyakit penyerta maupun konsumsi obat-obatan tertentu. Beberapa penyakit mendasari DM tipe lain utamanya kerusakan sel beta pankreas akibat pankreatitis, sistik fibrosis, dan keganasan pada pankreas; Sindrom hormonal yang dapat mengganggu sekresi insulin seperti feokromositoma; Sindrom hormonal yang menyebabkan resistensi insulin perifer seperti akromegali dan sindroma Cushing; serta penggunaan obat seperti fentoin, glukokortikoid, dan estrogen (Khardori, 2019).

### 2.1.3. Patofisiologi DM Tipe 2

Patofisiologi utama yang mengawali DM tipe 2 adalah resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Pada orang-orang dengan berat badan berlebih dan obesitas, terjadi gangguan fungsi insulin pada otot dan hati sehingga memaksa sel beta pankreas untuk mengeluarkan lebih banyak insulin ke dalam darah sebagai kompensasi. Kompensasi ini menyebabkan kadar glukosa darah dapat normal untuk sementara waktu. Ketika sel beta pankreas tidak dapat mengimbangi kenaikan glukosa darah dengan menghasilkan insulin yang cukup, maka glukosa darah akan tetap meningkat. Akibatnya terjadilah hiperglikemia kronik. Keadaan ini akan memperburuk resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Ketika diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi normal sel beta pankreas tersisa 50% (Decroli, 2019).

Secara normal, kadar glukosa dalam darah yang meningkat akan merangsang pengeluaran hormon insulin oleh sel beta pankreas. Insulin kemudian berikatan dengan *Insulin Receptor Substrat-1* (ISR-1) yang merangsang proses penghantaran sinyal untuk produksi GLUT-4. GLUT-4 berperan sebagai transporter glukosa ke dalam jaringan. Ketika terjadi resistensi insulin, proses tersebut akan terganggu sehingga glukosa tetap berada di luar sel menyebabkan kurangnya asupan glukosa pada jaringan dan berpotensi mengalami gangguan fungsi. Akibat dari resistensi insulin, beberapa organ dalam tubuh juga akan memberikan dampaknya masing-masing yang berakhir pada makin buruknya hiperglikemia. Istilah *ominous octet* merujuk pada delapan organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia. Organ-organ tersebut adalah otot, hepar, sel beta pankreas, jaringan adiposa, usus, sel alfa pankreas, ginjal, dan otak (DeFronzo, 2009).



**Gambar 2.1 Ominous octet dalam patogenesis hiperglikemia (DeFronzo, 2009)**

Resistensi insulin dapat menyebabkan berubahnya beberapa keadaan di dalam organ-organ yang dapat memperburuk hiperglikemia. Hepar akan merangsang proses glukoneogenesis yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah; Pada otot akan terjadi gangguan ambilan dan utilisasi glukosa; Pada jaringan adiposa akan terjadi peningkatan lipolisis yang akan berakhir pada glukoneogenesis; Pada usus terjadi resistensi GIP dan defisiensi GLP-1 yang berperan dalam menghasilkan efek inkretin. Akibatnya efek inkretin yang dapat menurunkan laju penyerapan nutrisi, menekan produksi glukagon, dan meningkatkan insulin akan terganggu; Pada ginjal terjadi peningkatan ekspresi SGLT-2 yang menyebabkan reabsorpsi glukosa dari tubulus kontortus proksimal ke dalam sirkulasi meningkat; Pada sel alfa pankreas akan terjadi peningkatan sekresi glukagon yang berakhir pada glikogenolisis dan glukoneogenesis; dan di Otak terjadi gangguan neurotransmitter sehingga seseorang tidak merasa kenyang setelah intake makanan yang mencukupi. Proses

yang terjadi akibat resistensi insulin di organ-organ tersebut akan meningkatkan kadar glukosa dalam darah yang berakhir pada semakin buruknya hiperglikemia. Akibatnya sel beta pankreas yang awalnya dapat mengimbangi hiperglikemia dengan meningkatkan sekresi insulin akan mengalami kelelahan sehingga menyebabkan disfungsi sel beta pankreas (Decroli, 2019; PERKENI, 2019).

#### **2.1.4. Diagnosis DM Tipe 2**

Keluhan yang ditemukan pada penderita DM tipe 2 terbagi kedalam keluhan klasik dan keluhan lain. Keluhan klasik DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan tanpa alasan yang jelas. Adapun keluhan lain seperti lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. Gejala klinis DM tidak cukup untuk menegakkan diagnosis, sehingga diperlukan pemeriksaan laboratorium glukosa darah. Dari berbagai macam jenis pemeriksaan glukosa darah, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan enzimatik dengan sampel plasma darah vena (PERKENI, 2019).

Kriteria diagnosis DM berdasarkan Persatuan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) pada tahun 2019:

1. Pemeriksaan glukosa darah puasa  $\geq 125$  mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam; atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram; atau
3. pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan keluhan klasik; atau
4. Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program (NGSP)*.



### **2.1.5. Penatalaksanaan DM Tipe 2**

Tujuan penatalaksanaan DM jangka pendek untuk menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut. Tujuan jangka panjang berupa tindakan pencegahan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Adapun tujuan akhir guna menurunkan morbiditas dan mortalitas DM (PERKENI, 2019).

Dalam penatalaksanaan umum DM perlu dilakukan evaluasi medis lengkap seperti menggali riwayat penyakit, melakukan pemeriksaan fisik, evaluasi laboratorium dengan melakukan tes glukosa darah dan HbA1c, serta melakukan pemeriksaan tertentu seperti pemeriksaan profil lipid, tes fungsi hati, dan tes fungsi ginjal untuk mendeteksi adanya kecenderungan komplikasi. Penatalaksanaan khusus DM terdiri dari segi non-farmakologi dan farmakologi (PERKENI, 2019).

#### **2.1.5.1. Penatalaksanaan Non-Farmakologi**

Memberikan informasi kepada pasien mengenai penyakitnya merupakan hal yang sangat penting terkhusus pada pasiaen yang baru terdiagnosis DM. Pasien baiknya dibekali pengetahuan mengenai DM seperti informasi perjalanan penyakit DM, pentingnya kontrol DM untuk mencegah terjadinya komplikasi, bahaya yang ditimbulkan dari ketidakpatuhan minum obat dan kontrol DM yang tidak teratur, interaksi antara asupan makanan, aktivitas fisik, dan obat diabetes oral yang diberikan, serta pemahaman mengenai gejala dan penanganan awal hipoglikemia. Edukasi mengenai perawatan kaki juga perlu diberikan pada setiap pasien DM dengan ulkus maupun neuropati (PERKENI, 2019).

Pengaturan gizi dengan pola makan yang sehat juga perlu diperhatikan. Pasien DM perlu mengetahui pentingnya mengatur jadwal makan, jenis dan jumlah

kandungan kalori, terkhusus pada pasien yang menggunakan obat dengan efek samping meningkatkan produksi insulin atau terapi insulin untuk mencegah terjadinya komplikasi akut hipoglikemi. Adapun komposisi makanan yang dianjurkan yaitu karbohidrat 45-65%, lemak 20-25%, serta protein sebesar 10-20% dari total asupan energi. Anjuran asupan natrium <2300 mg/hari, diluar pasien dengan hipertensi yang memerlukan pengurangan natrium secara individual. Pasien DM juga dianjurkan mengonsumsi serat 20-35 gram/hari yang dapat diperoleh dari kacang-kacangan, buah dan sayuran. Penggunaan pemanis alternatif yang tidak melebihi batas aman juga perlu untuk pasien DM (PERKENI, 2019).

Rutin melakukan aktifitas jasmani sangat dianjurkan pada pasien DM tipe 2 yang tidak disertai adanya nefropati. Aktifitas jasmani bertujuan untuk menjaga kebugaran, menurunkan berat badan, dan memperbaiki sensitivitas insulin. Disarankan untuk melakukan olahraga sebanyak 3-5 kali dalam durasi 30-45 menit, dengan total 150 menit dalam satu minggu. Jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Aktifitas jasmani yang dimaksud berupa olahraga aerobik dengan intensitas sedang seperti jalan cepat, bersepeda, *jogging*, dan berenang. Sedangkan latihan beban dianjurkan 2-3 kali perminggu. Aktifitas jasmani tidak termasuk aktifitas sehari-hari. Aktifitas jasmani harus disesuaikan berdasarkan umur, status kesegaran jasmani, dan sebaiknya dihindari pada penderita dengan osteoarthritis, hipertensi tidak terkontrol, retinopati, dan nefropati (PERKENI, 2019).

#### **2.1.5.2. Penatalaksanaan Farmakologi**

Pemberian terapi farmakologi diberikan bersamaan dengan pengaturan pola makan dan aktivitas jasmani. Adapun terapi farmakologi yang dapat diberikan yaitu:

## a. Pemacu Sekresi Insulin

### 1. Sulfonilurea

Sulfonilurea mempunyai efek utama merangsang pengeluaran insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama dari obat ini adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Obat ini tidak dianjurkan untuk orang-orang dengan risiko tinggi hipoglikemia seperti wanita yang sedang mengandung, gangguan fungsi hati, dan ginjal. Dengan sulfonilurea, kemungkinan penurunan HbA1c sebanyak 1,0-2,0% (PERKENI, 2019).

### 2. Meglitinide

Meglitinide merupakan obat lain yang dapat merangsang sekresi insulin, selain Sulfonilurea. Pemberian obat ini dilakukan setiap kali makan, sehingga dapat menurunkan glukosa post prandial secara cepat. Efek samping yang mungkin timbul adalah hipoglikemia. Peningkatan berat badan juga dapat timbul setelah pemberian obat ini. Terdapat dua jenis Meglitinide yaitu Rapaglinid dan Nateglinid. Pemberian obat ini tidak direkomendasikan untuk wanita hamil, ibu menyusui, dan anak-anak. Kemungkinan penurunan HbA1c dengan obat ini adalah 0,5-1,5% (PERKENI, 2019).

## b. Peningkat Sensitivitas Insulin

### 1. Metformin

Metformin merupakan turunan generasi kedua dari Biguanid. Saat ini metformin merupakan lini pertama untuk terapi awal diabetes. Efek utamanya adalah mengurangi produksi glukosa hati dari glukoneogenesis dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin kontraindikasi dengan pasien yang memiliki gangguan ginjal, gangguan hati, dan penyakit paru kronik. Efek samping dari

konsumsi obat ini adalah gejala dispepsia. Metformin tidak merangsang sekresi insulin sehingga efek hipoglikemi berkurang. Penurunan HbA1c yang dapat dihasilkan adalah 1,0-2,0% (PERKENI, 2019).

## 2. Tiazolidindion (TZD)

TZD mampu menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan lemak dan otot. Obat ini dapat meningkatkan resistensi cairan tubuh sehingga tidak direkomendasikan pada pasien gagal jantung. Obat dalam golongan ini adalah Pioglitazone. Efek samping yang dapat ditimbulkan berupa edema. Penurunan HbA1c dengan obat ini adalah 0,5-1,4% (PERKENI, 2019).

### c. Alfa Glukosidase Inhibitor

Obat ini berfungsi dengan cara menghambat absorbs glukosa di usus halus, sehingga dapat digunakan untuk menurunkan glukosa darah post prandial. Golongan ini biasanya diberikan pada penderita DM yang tidak dapat mengatur pola makan. Obat dalam golongan ini adalah Akarbos. Efek samping yang dapat ditimbulkan yaitu flatulen dan pelunakan pada feses. Penurunan HbA1c dengan obat ini adalah 0,5-0,8% (PERKENI, 2019).

### d. DPP-IV Inhibitor (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)

Obat ini berfungsi menghambat enzim DPP-IV sehingga GLP-1 tidak dihancurkan. GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) berfungsi untuk merangsang sekresi insulin, menekan produksi glucagon oleh sel alfa pankreas, menghambat pengosongan lambung, dan meningkatkan rasa kenyang. Obat dalam golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin. Efek samping penggunaan obat ini adalah

gangguan pencernaan seperti muntah. Penurunan HbA1c dengan obat ini adalah 0,5-0,8% (PERKENI, 2019).

e. SGLT-2 Inhibitor (*Sodium Glucose Co-transporter 2*)

Obat ini dapat menghambat kerja enzim transporter glukosa SGLT-2 yang berfungsi dalam reabsorpsi glukosa di tubulus kontortus proksimal, sehingga glukosa tidak dipindahkan kembali ke dalam pembuluh darah melainkan ikut keluar menjadi produk ginjal. Efek samping yang ditimbulkan berupa dehidrasi. Penurunan HbA1c dengan obat ini adalah 0,8-1,0% (PERKENI, 2019).

f. Insulin

Insulin diberikan kepada kondisi tertentu dimana penggunaan obat antidiabetes oral dengan dosis optimal masih belum dapat menurunkan kadar glukosa darah dibawah target yang telah ditentukan atau terdapat kontraindikasi dalam pemberiannya. Beberapa keadaan lain yang juga memerlukan injeksi insulin yaitu pasien dengan kadar HbA1c > 9%, hiperglikemia berat disertai dengan ketosis, kondisi perioperative, kehamilan dengan DM/Diabetes gestasional yang tidak terkontrol setelah perubahan pola makan, gangguan fungsi ginjal dan hati yang berat, serta infeksi sistemik. Insulin diberikan dalam bentuk injeksi. Efek samping utama penggunaan insulin adalah hipoglikemia, sedangkan efek samping lain adalah alergi terhadap insulin (PERKENI, 2019).

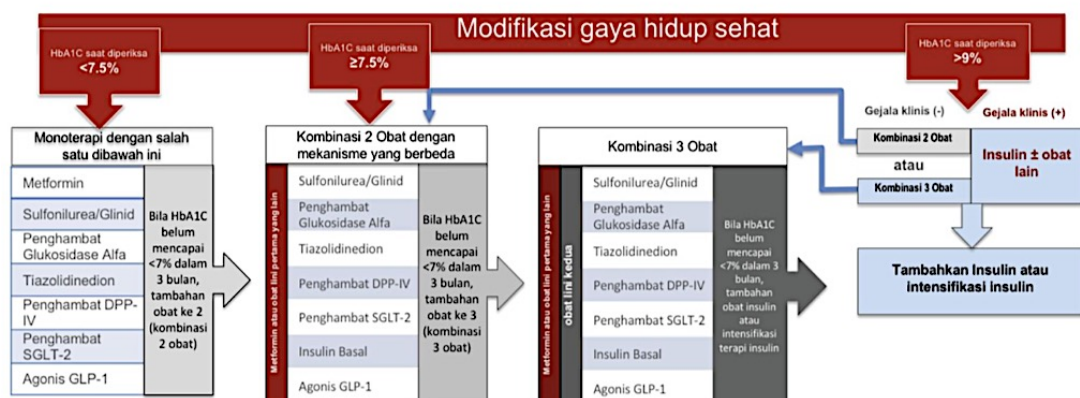
Dasar pemberian terapi insulin diupayakan mampu menyerupai sekresi insulin fisiologis yaitu sekresi basal dan sekresi prandial. Defisiensi insulin dapat berupa defisiensi insulin basal yang menyebabkan hiperglikemia pada keadaan puasa, sedangkan defisiensi insulin prandial akan menimbulkan hiperglikemia setelah makan. Target utama injeksi insulin adalah menurunkan glukosa darah puasa yang

dapat dicapai dengan insulin kerja sedang atau panjang. Apabila setelah memberikan insulin basal namun kadar HbA1c belum terkendali maka pemberian insulin prandial dapat diberikan. Pemberian insulin prandial digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah secara cepat yang diinjeksi 5-10 menit sebelum makan atau insulin kerja pendek 30 menit sebelum makan. Pemberian insulin dapat berupa terapi tunggal maupun kombinasi dengan obat oral yang tentunya dengan pertimbangan matang sesuai kondisi masing-masing pasien (PERKENI, 2019).

Penyuntikan insulin dilakukan di subkutan dengan arah jarum tegak lurus dengan permukaan kulit. Lokasi penyuntikan dapat dilakukan pada lengan atas, perut, dan paha bagian luar. Dianjurkan untuk melakukan rotasi lokasi penyuntikan guna mencegah terjadinya lecet pada permukaan kulit dan atrofi otot. Berikut adalah algoritma pemberian terapi DM tipe 2 (PERKENI, 2019).

Manajemen DM bersifat individual. Tatalaksana diberikan sesuai kondisi pasien baik itu dalam segi kebutuhan obat, kemampuan, dan keinginan pasien. Tindakan yang dilakukan harus mempertimbangkan usia dan harapan hidupnya, adanya komplikasi kardiovaskular, serta ketersediaan obat dan kemampuan daya beli pasien (PERKENI, 2019).

Sasaran Kendali Glukosa Darah : HbA1C < 7 % (individualisasi)



Gambar 2.2 Algoritma Tatalaksana DM tipe 2 (PERKENI, 2019)

## **2.1.6. Komplikasi DM**

### **2.1.6.1. Komplikasi Akut DM**

#### 1. Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Ketoasidosis Diabetik adalah komplikasi akut diabetes yang ditandai dengan hiperglikemia, asidosis, dan ketosis. KAD disebabkan oleh penurunan insulin yang menyebabkan peningkatan produksi glukosa oleh hati dan ginjal, dan gangguan ambilan glukosa di jaringan akibat hiperglikemia dan hiperosmolalitas. Terdapat 80% KAD disebabkan oleh infeksi, infark miokard akut, pankreatitis akut, penggunaan steroid, menghentikan atau mengurangi dosis insulin, dan 20% tidak diketahui penyebabnya (Soewondo, 2009).

Kriteria diagnosis untuk KAD meliputi hiperglikemia  $>200$  mg/dL, pH arteri  $<7,3$ , dan/atau bikarbonat  $<15$  mmol/L disertai glukosuria, ketonuria, dan ketonemia. Tatalaksana KAD menyangkut pengawasan ketat terhadap denyut nadi, tekanan darah, laju nafas, status neurologis, input dan output cairan, pemberian insulin, serta pemeriksaan kadar glukosa darah, analisa gas darah, keton darah, serta elektrolit darah. Prognosis komplikasi ini baik jika penanganan dilakukan secara efektif (Soewondo, 2009).

#### 2. Hipoglikemia

Hipoglikemia merupakan penurunan kadar glukosa darah  $< 70$  mg/dL. Penurunan konsentrasi glukosa ini baik dengan atau tanpa adanya gejala sistem otonom yaitu *whipple's triad* yang terdiri dari gejala-gejala hipoglikemia, kadar glukosa darah yang rendah, dan gejala berkurang dengan pengobatan. Hipoglikemia biasanya timbul akibat penggunaan sulfonilurea dan insulin. Orang

yang terbukti hipoglikemia dengan kadar glukosa darah di bawah rata-rata belum tentu menunjukkan gejala hipoglikemia.

Tanda dan gejala hipoglikemia pada orang dewasa dibagi ke dalam tanda otonom dan tanda neuroglukopenik. Tanda otonom seperti rasa lapar, berkeringat, gelisah, paresthesia, palpitasi, tremulousness. Sedangkan gejala otonom dapat berupa pucat, takikardia, dan *widened pulse-pressure*. Untuk tanda neuroglukopenik yaitu lemah, lesu, dizziness, pusing, confusion, perubahan sikap, gangguan kognitif, pandangan kabur, dan diplopia. Untuk gejala neuroglukopenik yaitu *cortical-blindness*, hipotermia, kejang, dan koma.

#### **2.1.6.2. Komplikasi Kronik DM**

Hiperglikemia yang tidak terkontrol akan menimbulkan komplikasi kronik yang dapat menurunkan kualitas hidup penderita diabetes. Perkembangan komplikasi sudah dimulai di masa awal seseorang merasakan gejala diabetes. Komplikasi makrovaskular pada DM tipe 2 dapat berupa penyakit jantung dan pembuluh darah, penyakit arteri perifer, dan stroke. Komplikasi makrovaskular timbul akibat penumpukan plak atheroma yang menyebabkan penyempitan pada pembuluh darah. Mikroangiopati tidak begitu spesifik pada diabetes, namun dapat timbul lebih cepat, lebih sering, dan umumnya lebih serius dibandingkan pasien tanpa diabetes. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa angka kematian akibat penyakit kardiovaskular pada penderita diabetes meningkat sebanyak 4-5 kali lipat dibandingkan orang normal. Hiperinsulinemia telah terbukti menjadi faktor aterogenik dan diduga berperan dalam timbulnya komplikasi makrovaskular (Permana, 2009).

Komplikasi mikrovaskular ditimbulkan akibat penyumbatan pada pembuluh darah kecil. Komplikasi mikrovaskular pada penderita diabetes berupa retinopati



diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati. Kecurigaan seseorang menderita diabetes biasanya diawali dari gejala gangguan penglihatan seperti penurunan ketajaman penglihatan. Beberapa penelitian juga membuktikan bahwa mayoritas penderita diabetes tidak mengetahui dirinya terkena diabetes sampai gejala komplikasi kronik mulai muncul salah satunya gangguan penglihatan yang merupakan gejala retinopati diabetik. Nefropati diabetik paling banyak disebabkan oleh DM tipe 2. Kerusakan ginjal pada DM dapat mengurangi fungsi glomerulus ginjal sebagai mediator filtrasi sehingga molekul-molekul yang seharusnya di reabsorpsi kembali ke sirkulasi ikut keluar bersamaan dengan produk ginjal lainnya melalui urinasi (Permana, 2009).

#### **2.1.7. Pengelolaan DM**

Diabetes merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, namun kita dapat mempertahankan dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan melakukan kontrol metabolik yang baik. DM dikatakan terkendali apabila kadar glukosa darah, HbA1c, dan lipid berada pada angka yang diharapkan, serta status gizi maupun tekanan darah sesuai dengan target yang telah ditentukan. Pengendalian DM dapat dilakukan dengan menerapkan pola hidup sehat, patuh dalam pengobatan yang dianjurkan, serta rutin melakukan kontrol DM. Pentingnya melakukan *follow up* pada pasien diabetes guna mencegah komplikasi. Studi membuktikan bahwa kontrol metabolik dapat menunda atau mencegah perkembangan komplikasi diabetes (Patel, *et al.*, 2008; PERKENI, 2019).

**Tabel 2.1 Sasaran Pengendalian DM**

Parameter	Sasaran
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	18,5 - <23
Tekanan darah (mmHg)	<140/<90
Glukosa darah preprandial kapiler (mg/dl)	80-130
Glukosa darah 1-2 jam PP kapiler (mg/dl)	<180
HbA1c (%)	<7
LDL (mg/dl)	<100 (<70 bila risiko tinggi KV)
HDL (mg/dl)	Laki-laki: >40; Perempuan: >50
Trigliserida (mg/dl)	<150

Sumber: Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2.

PERKENI, 2019.

## **2.2. Komplikasi SKA**

### **2.2.1. Definisi SKA**

Resistensi insulin yang semakin memberat menyebabkan hiperglikemia kronis. Keadaan hiperglikemia yang tidak terkontrol akan menimbulkan berbagai kemungkinan komplikasi termasuk komplikasi kardiovaskular. SKA merupakan masalah kardiovaskular utama penyebab angka perawatan dan angka kematian yang tinggi. Perkembangan komplikasi DM tipe 2 menjadi SKA diawali dari kerusakan endotel akibat resistensi insulin. Kerusakan endotel memudahkan lipoprotein khususnya LDL melekat sehingga terbentuk lesi aterosklerosis. Sangat penting untuk melakukan skrining pada pasien diabetes dengan faktor risiko

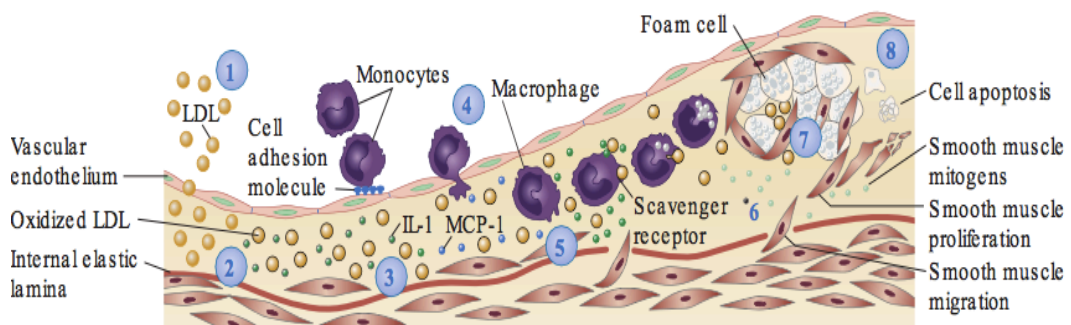
kardiovaskular. Faktor risiko berupa hipertensi, dislipidemia, merokok, riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner, dan penyakit ginjal kronis (ADA, 2018; Decroli, 2019; PERKI, 2018).

### **2.2.2. Patofisiologi SKA**

Komplikasi kardiovaskular adalah salah satu komplikasi kronik pada DM Tipe 2. Komplikasi kronik DM didasari oleh mekanisme glikasi protein berlebihan dan stres oksidatif. Glikasi protein merupakan proses non-enzimatik yang terdiri dari ikatan antara glukosa dengan protein. Glikasi protein yang lebih lanjut akan mengubah molekul protein membentuk *Advanced Glycation End Products* (AGEs). AGEs merupakan produk irreversibel yang dapat mempengaruhi struktur serta fungsi luar dan dalam sel. AGEs dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dengan membentuk *cross-link* terhadap molekul matriks ekstraselular sehingga mengubah struktur sel menjadi lebih kaku. Sedangkan ikatan AGEs dengan reseptornya yaitu *Receptor Advanced Glycation End Products* (RAGE) akan mengubah fungsi sel dengan meningkatkan permeabilitas endotel terhadap makromolekul serta menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS dengan sifatnya yang sangat reaktif dapat menyebabkan stres oksidatif yang dapat memperburuk disfungsi endotel. AGEs juga akan menurunkan produksi Nitrit Oksida (NO) sehingga berkontribusi dalam aterosklerosis (Decroli, 2019; Goldin, *et al.*, 2006).

Glikosilasi protein berlebihan, stres oksidatif, dan faktor risiko menyebabkan kerusakan endotel baik secara struktural maupun fungsional. Lesi pada endotel meningkatkan produksi molekul adhesi dan permeabilitas endotel sehingga lipoprotein yang beredar dalam sirkulasi pembuluh darah terutama LDL mudah

melakukan perlekatan. LDL yang melekat pada endotel akan mengalami oksidasi yang dapat membangkitkan proses inflamasi. Proses inflamasi dimulai dengan sel endotel yang mengeluarkan ICAM-I (*intercellular adhesion molecule-1*) dan VCAM-I (*Vascular cell adhesion molecule-1*) untuk menarik leukosit khususnya monosit dan limfosit T. Monosit pada sel endotel akan bermigrasi ke dalam tunika intima dan melakukan transformasi menjadi makrofag yang akan melakukan fagosit LDL dan membentuk *foam cells*. Jaringan fibrosa membentuk fibrous cap yang membungkus lipid dan foam cells. Deposit kalsium terjadi sehingga plak yang terbentuk akan mengeras. Akumulasi LDL yang semakin menumpuk sehingga terjadi aterosklerosis yang menyumbat pembuluh darah serta mengganggu oksigenasi sel miokardium (Insull, 2009; Lintong, 2009).



**Gambar 2.3 Mekanisme Pembentukan Plak Aterosklerosis (Lilly, S.L., 2016)**

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan manifestasi klinis dari ateroma yang mengalami ruptur dan membentuk trombus. Ketika plak aterosklerosis ruptur maka terjadi pelepasan substansi inflamasi yang memodifikasi komposisi *fibrous cap*. Limfosit T melepaskan  $IFN-\gamma$  yang menghambat sintesis sel otot polos sehingga melemahkan integrasi *fibrous cap*. Pelepasan enzim metalloproteinase menurunkan produksi matriks ekstrasel sehingga menghasilkan plak yang tidak stabil. Plak aterosklerosis bersifat trombogenik, sehingga rupturnya plak dapat mengaktifkan

jalur koagulasi dengan dihasilkannya faktor koagulasi Va, ADP dan fibrinogen, serta vasokonstriktor (thromboxane dan serotonin). Akhirnya *white thrombus* atau trombus yang kaya akan trombosit terbentuk dan menyumbat aliran darah koroner secara parsial maupun total. Disamping mekanisme agregasi trombosit, disfungsi endotel yang menghambat pengeluaran vasodilator NO dan prostasiklin dapat memperburuk oklusi sehingga mengakibatkan iskemia miokardium. Apabila tidak segera dilakukan intervensi, dalam 60 menit miokardium akan mengamalami infark mengakibatkan manifestasi klinis UAP, STEMI, dan NSTEMI. Oklusi trombus secara parsial biasanya menimbulkan manifestasi klinis UAP dan NSTEMI, sedangkan pada STEMI sering ditemukan sumbatan trombus yang memenuhi seluruh lumen pembuluh darah koroner dan menimbulkan nekrosis yang lebih luas (Insull, 2009; Lilly, 2016; PERKI, 2018).

### **2.2.3. Klasifikasi SKA**

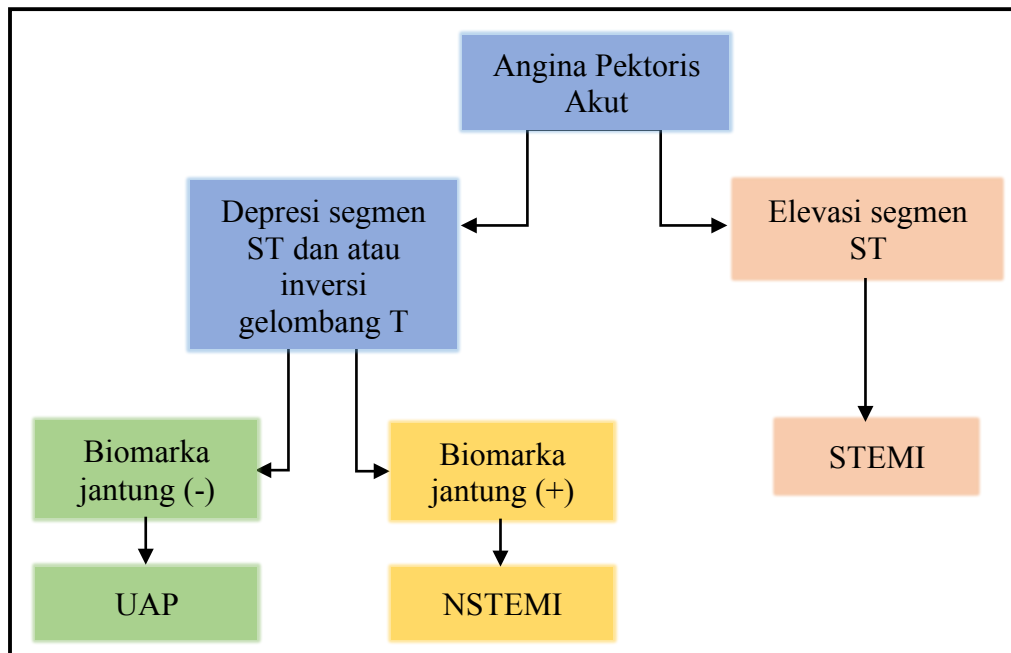
Berdasarkan pedoman tata laksana SKA yang dikeluarkan oleh PERKI (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia) pada tahun 2018, SKA diklasifikasikan menjadi:

1. Infark Miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI: *ST segment Elevation Myocardial Infarction*)
2. Infark Miokard dengan non elevasi segmen ST (NSTEMI: *Non ST segment Elevation Myocardial Infarction*)
3. Angina Pektoris tidak stabil (UAP: *Unstable Angina Pectoris*)

### **2.2.4. Diagnosis SKA**

Faktor risiko kardiovaskular pada pasien diabetes harus dinilai secara sistematis setiap tahunnya guna mencegah terjadinya komplikasi. Diagnosis untuk komplikasi

SKA dilakukan berdasarkan kriteria diagnosis yang dikeluarkan oleh PERKI (ADA, 2018; PERKI, 2018).



**Gambar 2.4 Alur diagnosis SKA (PERKI, 2018)**

Diagnosis STEMI ditegakkan jika terdapat keluhan angina pektoris akut disertai elevasi segmen ST pada pemeriksaan elektrokardiogram. Keadaan ini memerlukan revaskularisasi untuk mengembalikan aliran darah dan reperfusi miokardium secepatnya. Tindakan revaskularisasi tidak perlu menunggu hasil pemeriksaan biomarka jantung (PERKI, 2018).

Diagnosis NSTEMI dan UAP ditegakkan jika terdapat keluhan angina pektoris akut tanpa elevasi segmen ST. Hasil EKG dapat berupa depresi segmen ST, inversi gelombang T, gelombang T mendatar, gelombang T pseudo-normalisasi, atau tanpa perubahan. Pembeda antara NSTEMI dan UAP berdasarkan hasil pemeriksaan biomarka jantung. Apabila hasil pemeriksaan biomarka jantung terjadi peningkatan bermakna maka penegakan diagnosis jatuh pada NSTEMI, jika biomarka jantung tidak meningkat secara bermakna maka diagnosis UAP harus

ditegakkan. Biomarka jantung yang biasanya digunakan adalah *high sensitivity* troponin, troponin, atau CK-MB (PERKI, 2018).

### **2.3. Hemoglobin-glikosilat (HbA1c)**

Hemoglobin-glikosilat (HbA1c) pertama kali ditemukan pada akhir tahun 1960an dan digunakan sebagai penanda kontrol glukosa darah pada pasien diabetes sejak 1977. HbA1c terbentuk dari ikatan hemoglobin dengan glukosa. Ikatan ini terbentuk dari reaksi non-enzimatik yang menyebabkan terikatnya glukosa dengan valin N-terminal rantai beta molekul hemoglobin atau disebut dengan glikosilasi protein. Glikosilasi protein merupakan proses spontan dan irreversibel. Dalam keadaan normal, 4 – 6% hemoglobin akan mengalami glikosilasi. Banyaknya hemoglobin yang terglykosilasi berbanding lurus dengan banyaknya glukosa di dalam darah sehingga pada keadaan hiperglikemia cenderung terjadi peningkatan glikosilasi yang dapat diukur dengan kadar HbA1c (Bunn, *et al.*, 1978; Higgins *et al.*, 1982; Indranilla, 2017; Suryathi, 2015).

HbA1c tidak mempengaruhi kemampuan hemoglobin dalam mengikat oksigen. Kadar HbA1c akan lebih tinggi pada eritrosit tua akibat lebih lama beredar dalam sirkulasi pembuluh darah dibandingkan dengan eritrosit muda. Beberapa kondisi dapat menyebabkan penurunan palsu kadar HbA1c yaitu pada pasien hemolisis episodik atau kronis, anemia, dan gagal ginjal kronis. Orang-orang dengan riwayat kehilangan darah dalam jangka waktu dekat, hemoglobinopati seperti sickle-cell disease, dan orang-orang dengan riwayat donor darah dalam jangka waktu dekat, juga tidak direkomendasikan melakukan test HbA1c (Dirani, *et al.*, 2011; Herman, 2009; Swenarchuk *et al.*, 2009)

Kadar HbA1c dapat menjadi penanda spesifik untuk komplikasi diabetes seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, dan retinopati akibat kemampuannya dalam memantau glukosa darah dalam 3-4 bulan terakhir. Keuntungan dari pemeriksaan HbA1c adalah pasien tidak perlu dipuasakan. HbA1c juga lebih stabil dalam darah dibandingkan glukosa darah sehingga tidak berpengaruh saat perpindahan sampel ke laboratorium (WHO, 2011).

Pemeriksaan HbA1c dapat menjadi alat diagnosis dan sebagai baku emas untuk menilai kontrol diabetes. Diagnosis DM dapat ditegakkan apabila kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$  sedangkan sasaran target kontrol diabetes adalah HbA1c  $< 7\%$ . Untuk melihat hasil terapi dan perubahan rencana terapi, pemeriksaan dapat dilakukan 3 bulan sekali, atau setiap bulan dianjurkan pada penderita dengan HbA1c  $> 10\%$ . Sedangkan pada pasien dengan kontrol gula darah yang stabil disarankan untuk memeriksakan HbA1c minimal 6 bulan sekali. Diabetes biasanya dihubungkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (PERKENI, 2019).

Pada beberapa studi ditemukan hubungan positif antara peningkatan HbA1c dengan kejadian Sindroma Koroner Akut, Infark Miokardial Akut, dan gagal jantung baik pada pasien dengan atau tanpa diabetes. Penurunan HbA1c sebanyak 1% pada pasien DM tipe 2 dapat menurunkan sebanyak 19% kemungkinan menderita katarak, 16% kemungkinan menderita gagal jantung, 43% kemungkinan menderita amputasi atau kematian akibat penyakit vaskular perifer. Kontrol glukosa darah yang intens dapat menurunkan risiko perkembangan penyakit kardiovaskular begitu pula dengan penyakit mikroangiopati pada pasien DM tipe 1 dan DM tipe 2 dengan follow up jangka panjang. Kadar HbA1c  $< 6\%$  dapat menurunkan laju



perkembangan kejadian kardiovaskular pada pasien DM tipe 2 (Al-Agha *et al.*, 2015; Nathan *et al.*, 2014; Sadduine, *et al.*, 2002; Shaiso, 2013).

### **2.3.1. Metode Pemeriksaan HbA1c**

Sejak diperkenalkan hingga sekarang, pemeriksaan HbA1c masih menjadi pemeriksaan indeks kadar glukosa yang dianjurkan untuk menilai kontrol diabetes. HbA1c telah terbukti bermanfaat sebagai parameter untuk memantau kadar glukosa selama 2-4 bulan terakhir. Metode pemeriksaan yang direkomendasikan adalah yang memberikan tingkat keakuratan tinggi agar tidak banyak memberikan bias pada hasil pemeriksaan. Pemeriksaan HbA1c dapat dilakukan dengan beberapa metode. Metode-metode ini antara lain:

1. Berdasarkan perbedaan muatan [*ion exchange column chromatography, high performance liquid chromatography*], elektroforesis, *isoelectric focusing*].
2. Berdasarkan perbedaan struktur [*affinity chromatography, immunoassay*]
3. Analisis kimia (fotometris dengan enzimatis direk)

Metode pengukuran kadar HbA1c yang digunakan dapat berbeda di setiap laboratorium klinik. Namun dari metode pemeriksaan yang ada, masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan. Metode immunoassay adalah salah satu yang banyak digunakan karena dapat dikerjakan dengan alat kimia klinik dengan jumlah sampel yang banyak dan tidak mengambil waktu pemeriksaan yang lama. Kekurangannya, hasil dari pemeriksaan HbA1c dengan metode ini sangat bergantung pada keberadaan varian dari hemoglobin (Izumi *et al.*, 2009).

Metode *High-performance liquid chromatography* atau HPLC memiliki keunggulan karena produktifitas dan tingkat akurasi hasil yang tinggi serta relatif tidak terpengaruhi oleh varian hemoglobin. Namun pemeriksaan ini terbilang relatif

mahal karena penggunaan alat khusus. HPLC juga membutuhkan staf yang terlatih dan pemeriksaan sampel yang cukup lama (Izumi *et al.*, 2009).

Metode enzimatik merupakan metode baru yang diperkenalkan untuk mengukur kadar HbA1c. Tes ini berdasarkan pada enzim *fructosyl amino acid oxidase* atau FAOD. Pengukuran ini telah dibuat kedalam alat kimia otomatis, sehingga pemeriksa dapat melakukan prosedur secara cepat dengan jumlah sampel yang besar. Metode enzimatik memiliki tingkat akurasi tinggi yang sama dengan HPLC dan kemudahan yang sebanding dengan *immunoassay*. Keunggulan lain metode ini adalah pemeriksaan tidak terpengaruh dengan varian hemoglobin sehingga tidak terpengaruh oleh Hb abnormal akibat penggunaan *fructosyl-valine-histidine* atau f-VH. *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) telah merekomendasikan penggunaan f-VH sebagai standar acuan pemeriksaan HbA1c (ADA, 2013; Izumi *et al.*, 2009).

### **2.3.2. Kelebihan dan keterbatasan pemeriksaan HbA1c**

Pemeriksaan HbA1c ditetapkan sebagai parameter terbaik dalam menilai kontrol diabetes dan memprediksi kadar glukosa darah dalam 3-4 bulan sebelumnya. Pemeriksaan ini lebih unggul dibandingkan pemeriksaan glukosa darah lainnya karena lebih objektif tanpa dipengaruhi oleh glukosa darah harian dan tidak perlu melakukan persiapan puasa seperti pemeriksaan lainnya (WHO, 2016).

HbA1c terkandung di dalam eritrosit dan terurai bersamaan setelah 90-120 hari sesuai dengan masa hidup eritrosit. Hal ini menjadi dasar mengapa kadar HbA1c dapat memantau kadar glukosa darah dalam 3-4 bulan. Kadar HbA1c akan kembali normal jika kadar glukosa sudah terkendali. Berbeda dengan pemeriksaan GDS dan

GDP, kadar HbA1c terbilang stabil karena tidak dipengaruhi oleh fluktuasi glukosa darah harian (Beynest, 2015; Dwipayana *et al.*, 2010; Suryanthi, 2015).

Dari keunggulan-keunggulan yang telah disebutkan di atas, HbA1c masih memiliki beberapa keterbatasan. Pada pemeriksaan HbA1c, variasi hemoglobin sangat mempengaruhi hasil pemeriksaan. Oleh sebab itu, pemeriksaan ini tidak dianjurkan bagi pasien yang memiliki dengan keadaan hemoglobinopati. Namun keterbatasan ini dapat ditanggulangi dengan menerapkan metode enzimatik yang tidak terpengaruh oleh abnormalitas hemoglobin. Keadaan lain juga dapat mempengaruhi akurasi pemeriksaan HbA1c seperti *red blood cell turn over*. Pada pasien anemia hemolitik, degradasi eritrosit terjadi lebih awal dari normalnya sehingga besar kemungkinan interpretasi palsu HbA1c dapat terjadi. Hal yang sama terjadi pada orang-orang yang mengalami kehilangan darah dalam jumlah besar serta riwayat transfusi darah dalam jangka waktu dekat. Perdarahan menyebabkan peningkatan produksi retikulosit sehingga terjadi kompensasi peningkatan produksi eritrosit di sumsum tulang. Eritrosit baru memiliki ikatan glukosa yang rendah dibandingkan dengan eritrosit tua yang telah lama beredar di sirkulasi sehingga dapat terjadi hasil HbA1c rendah palsu (Dirani *et al.*, 2011; Swenarchuk, *et al.*, 2009).

Hal sebaliknya terjadi pada pasien pasca splenektomi dan anemia aplastik. Pasca splenektomi terjadi perlambatan klirens eritrosit sehingga dapat beredar lebih lama di pembuluh darah. Sedangkan anemia aplastik menyebabkan produksi retikulosit terganggu. Retikulopenia menyebabkan peningkatan eritrosit tua di dalam darah sehingga pemeriksaan HbA1c dapat menunjukkan hasil tinggi palsu (Setiawan, 2011).