

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu penyakit metabolisme kronis yang ditandai dengan gejala khas berupa kadar gula dalam darah diatas nilai normal (*hyperglycemia*) yang terjadi secara persisten akibat dari ketidakmampuan tubuh memproduksi hormon insulin, resistensi sel terhadap insulin, atau keduanya (Galicia-Garcia et al., 2020). Kondisi *hyperglycemia* yang terjadi terus menerus pada pasien diabetes melitus tipe 2 dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah mikro maupun makro yang semakin memburuk seiring waktu hingga kerusakan organ-organ seperti mata, ginjal, otak, jantung, dll tidak dapat dihindari. Kerusakan organ-organ yang terjadi menyebabkan peningkatan waktu dan biaya perawatan pasien diabetes dan juga meningkatkan angka mortalitas pasien diabetes sehingga diabetes menduduki peringkat keempat penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia (Hotimah & Listiawati, 2023).

Berdasarkan data studi beban penyakit global tahun 2021, diestimasikan terdapat 529 juta individu dari seluruh kalangan umur yang menderita diabetes dengan prevalensi global di angka 6,1% yang meningkat pesat dari prevalensi diabetes global di tahun 1990 yang berada di angka 3,2% dengan diabetes melitus tipe 2 menjadi tipe penyakit diabetes yang paling sering terjadi dengan angka kejadian 96% dari total seluruh kasus penyakit diabetes. Di Indonesia, berdasarkan data hasil riset kesehatan dasar oleh kementerian kesehatan Indonesia, prevalensi penyakit diabetes dari seluruh kalangan usia pada tahun 2013 berada di angka 6,9% dan meningkat menjadi 8,5% pada tahun 2018 yang menyebabkan Indonesia menempati peringkat ketujuh sebagai negara dengan penderita diabetes terbanyak di seluruh dunia berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) (Lu et al., 2024). Di Sulawesi Selatan, berdasarkan hasil riset kesehatan dasar tahun 2020, prevalensi penyakit diabetes di Sulawesi Selatan berada di angka 1,8% dengan Kabupaten Toraja yang memiliki prevalensi diabetes tertinggi di angka 6,1% yang disusul Kota Makassar di angka 5,3% (Hadiono, 2023).

Tingginya angka prevalensi penyakit diabetes di Indonesia dan dunia menjadi dorongan peningkatan penanganan penyakit diabetes, salah satunya adalah melakukan diagnosis yang tepat dan cepat yang menjadi salah satu kunci dalam mencegah mortalitas dan morbiditas penyakit diabetes. Untuk menegakkan diagnosis dibutuhkan tes pemeriksaan, salah satunya adalah pemeriksaan HbA1c. Pemeriksaan HbA1c mempunyai banyak kelebihan dibandingkan tes pemeriksaan diabetes yang lain seperti tidak memerlukan persiapan khusus oleh pasien sehingga pasien lebih santai saat pemeriksaan, hasil pemeriksaan tidak dipengaruhi oleh aktivitas fisik dan obat-obatan yang dikonsumsi pasien, dan bisa menunjukkan kadar glukosa 2-3 bulan sebelumnya (Tinangon et al., 2025).

Berdasarkan pedoman tatalaksana yang dikeluarkan oleh *World health organization* (WHO), pemeriksaan HbA1c adalah tes diagnostik terbaik untuk mendiagnosis dan memantau perjalanan penyakit pasien diabetes melitus. Berdasarkan *American diabetes association* (ADA), diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan ketika kadar HbA1c adalah 6,5% atau lebih. Selain untuk mendiagnosis, pemeriksaan HbA1c juga dapat digunakan untuk memantau perjalanan penyakit diabetes melitus, kadar HbA1c dibawah 6,5 menunjukkan kontrol penyakit yang baik dan progresivitas penyakit yang rendah, kadar HbA1c diatas 7 menunjukkan kontrol penyakit yang buruk dan menjadi tanda progresivitas penyakit yang tinggi (Ghanem et al., 2025).

Kontrol penyakit diabetes yang buruk yang ditandai kontrol glikemik tubuh yang buruk juga mempengaruhi profil lipid pasien. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pasien dengan kadar HbA1c tinggi yang menandakan kontrol glikemik tubuh yang buruk cenderung mengalami perubahan profil lipid menjadi buruk sehingga risiko penyakit kardiovaskular pada pasien meningkat dibandingkan dengan pasien yang memiliki kontrol glikemik yang baik (Gulis et al.,

2025). Mekanisme perubahan profil lipid pada pasien diabetes melitus dengan kontrol glikemik buruk masih belum dapat dipahami secara lengkap hingga sekarang namun para peneliti menduga bahwa proses resistensi insulin, peningkatan kadar glukosa darah, peningkatan produksi molekul lipoprotein oleh hati, dan gangguan enzim metabolisme lipid (Azagew et al., 2024).

Meskipun telah banyak penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang membahas mengenai hubungan kadar HbA1c dengan profil lipid pasien diabetes, data hubungan kadar HbA1c dengan profil lipid pasien diabetes di kota Makassar masih kurang. Oleh karena itu, penulis menyusun penelitian ini karena perbedaan faktor demografi antar negara barat dan Indonesia terutama Makassar dapat membuat perbedaan data hubungan kadar HbA1c dan profil lipid. Penelitian ini bertujuan untuk mengisi celah tersebut dengan menganalisis hubungan kadar HbA1c dengan profil lipid pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2024. Dengan demikian, penulis ingin menggabungkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dan melakukan penelitian mandiri untuk menentukan apakah terdapat hubungan antara kadar HbA1c plasma dengan profil lipid pasien diabetes tipe 2 di RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2024.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

Bagaimana hubungan kadar HbA1c serum dengan profil lipid pasien diabetes tipe 2 di RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2024?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c serum dengan profil lipid pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2024.

1.3.2 Tujuan khusus

- a) Diketuinya kadar HbA1c pasien diabetes tipe 2 di RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2024.
- b) Diketuinya profil lipid pasien diabetes tipe 2 RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2024.
- c) Diketuinya hubungan antara kadar HbA1c terhadap profil lipid pasien diabetes tipe 2 RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2024.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat klinis

Diharapkan dapat membantu menyediakan informasi yang berguna bagi tenaga medis dalam mengidentifikasi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan risiko tinggi komplikasi berdasarkan hasil pemeriksaan kadar HbA1c. Dengan data yang didapatkan pada penelitian ini, diharapkan dapat meningkatkan akurasi dalam menentukan pemilihan tindakan yang tepat dan membantu mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi komplikasi untuk segera diberikan intervensi medis sesegera mungkin.

1.4.2 Manfaat akademis

Berkontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan di bidang penyakit dalam, khususnya pada penelitian terkait hubungan kadar HbA1c dan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2, selain itu penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi

penelitian di masa yang akan mendatang yang mengkaji lebih dalam terkait kadar HbA1c dan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.4.3 Manfaat bagi masyarakat

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu meningkatkan pemahaman dan kesadaran masyarakat mengenai bagaimana hubungan antara kadar HbA1c dengan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2 sehingga masyarakat dapat mengenali lebih awal individu dengan risiko komplikasi yang tinggi agar dapat segera ditangani lebih lanjut

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan suatu kondisi gangguan metabolik kronis yang disebabkan oleh resistensi sel-sel tubuh terhadap insulin, produksi insulin oleh sel β yang tidak adekuat, atau keduanya dengan gejala khas yaitu *poliuria* (peningkatan frekuensi buang air kecil), *polidipsia* (Rasa haus berlebih), *polifagia* (rasa lapar berlebih), dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. Pada kondisi normal, hormon insulin bekerja dengan menstimulasi pembentukan molekul-molekul kompleks dari molekul sederhana yang bertanggung jawab terhadap proses metabolisme protein, glukosa, dan lemak. Oleh karena itu, gangguan pada hormon insulin seperti pada kondisi diabetes melitus sangat berpengaruh ke sel-sel tubuh yang berperan dalam proses metabolisme protein, glukosa, dan lemak seperti sel-sel adiposa, otot-otot rangka, dan hati (Banday et al., 2020).

Keparahan gejala diabetes melitus dapat berbeda pada tiap pasien, beratnya gejala dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti durasi dan tipe diabetes melitus yang diderita. Pasien dengan kekurangan insulin total dan kadar glukosa darah yang tinggi dapat menunjukkan gejala seperti berat badan berkurang, nafsu makan meningkat, dan gangguan penglihatan. Pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang masih tahap awal, gejala-gejala khas pada pasien diabetes bisa saja tidak muncul yang menyulitkan diagnosis penyakit diabetes melitus terutama diabetes melitus tipe 2 (Antar et al., 2023).

Berdasarkan data studi beban penyakit global tahun 2021, diestimasikan terdapat 529 juta individu dari seluruh kalangan umur yang menderita diabetes dengan prevalensi global di angka 6,1% yang meningkat pesat dari prevalensi diabetes global di tahun 1990 yang berada di angka 3,2% dengan diabetes melitus tipe 2 menjadi tipe penyakit diabetes yang paling sering terjadi dengan angka kejadian 96% dari total seluruh kasus penyakit diabetes. Di Indonesia, berdasarkan data hasil riset kesehatan dasar oleh kementerian kesehatan Indonesia, prevalensi penyakit diabetes dari seluruh kalangan usia pada tahun 2013 berada di angka 6,9% dan meningkat menjadi 8,5% pada tahun 2018 yang menyebabkan Indonesia menempati peringkat ketujuh sebagai negara dengan penderita diabetes terbanyak di seluruh dunia berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) (Lu et al., 2024). Di Sulawesi Selatan, berdasarkan hasil riset kesehatan dasar tahun 2020, prevalensi penyakit diabetes di Sulawesi Selatan berada di angka 1,8% dengan Kabupaten Toraja yang memiliki prevalensi diabetes tertinggi di angka 6,1% yang disusul Kota Makassar di angka 5,3% (Hadiono, 2023).

2.1.2 Klasifikasi

1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 adalah suatu kondisi autoimun yang ditandai dengan defisiensi hormon insulin pada tubuh sehingga kadar gula darah meningkat dari kadar normalnya. Kondisi ini disebabkan oleh karena kerusakan total sel β pankreas oleh sel-sel limfosit tubuh sehingga tubuh tidak dapat memproduksi hormon insulin. Oleh karena tidak adanya hormon insulin pada tubuh pasien, pemberian rutin insulin menjadi tatalaksana utama pasien diabetes melitus tipe 1 yang menjadikan diabetes melitus tipe 1 juga dikenal sebagai *insulin dependent diabetes*. Penyakit ini dipengaruhi oleh genetik dan tidak dapat disembuhkan serta pengobatannya hanya bersifat menangani gejala saja yang menjadikan penyakit ini salah satu fokus kedokteran bidang endokrin (Ojo et al., 2023a).

2. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu kondisi gangguan metabolisme tubuh yang ditandai dengan defisiensi sekresi hormon insulin oleh sel β pankreas. Pada kondisi normal, produksi dan sekresi hormon insulin dipengaruhi oleh kadar glukosa darah yang akan menstimulasi sel-sel tubuh yang sensitif terhadap insulin, proses ini dikenal sebagai *disposition index*. Pada pasien diabetes melitus tipe 2, nilai *disposition index* hormon insulin tubuhnya rendah sehingga tubuh tidak dapat meningkatkan produksi dan sekresi hormon insulin ketika resistensi sel-sel terhadap hormon insulin terjadi. Diabetes melitus tipe ini memiliki kecenderungan untuk semakin memburuk seiring berjalannya waktu yang ditandai dengan kontrol glikemik darah yang semakin buruk pada pasien yang telah lama menderita penyakit ini, sehingga dibutuhkan perawatan dan pengawasan seperti pengukuran kadar HbA1c yang rutin untuk dapat melihat perjalanan penyakit (Gieroba et al., 2025).

3. Diabetes gestasional

American Diabetes association (ADA) mendefinisikan diabetes gestasional sebagai semua kondisi *hyperglycemia* dengan onset atau diagnosis pertama kali ditemukan pada saat kehamilan. Plasenta memproduksi hormon-hormon seperti *estrogen*, *human placental lactogen*, dan *kortisol* untuk menyediakan pasokan nutrisi bagi fetus yang sedang berkembang. Akan tetapi, hormon-hormon tersebut juga mengurangi respon sel-sel tubuh terhadap insulin dan menyebabkan resistensi insulin terjadi. Diabetes gestasional pada umumnya terjadi pada trimester kedua dan ketiga kehamilan, walaupun juga dapat terjadi pada trimester pertama kehamilan. Ibu hamil yang mengalami diabetes gestasional saat kehamilan memiliki kemungkinan besar mengalami diabetes melitus tipe 2 di kemudian hari. Selain itu, diabetes gestasional juga dapat menyebabkan anak memiliki risiko lebih besar mengalami diabetes melitus tipe 2 dan obesitas di masa depan (Choudhury C Devi Rajeswari, 2021).

4. Diabetes tipe spesial lainnya (Yang et al., 2022)

a. Diabetes akibat cacat genetik pada sel β pankreas atau yang lebih dikenal sebagai *maturity onset diabetes of young* (MODY), yaitu sebuah tipe diabetes yang diakibatkan oleh cacat pada satu gen pengkode yang menyebabkan gangguan produksi dan sekresi hormon insulin. Diabetes tipe ini memiliki gejala khusus seperti muncul pada usia dibawah 25 tahun, riwayat keluarga dengan keluhan yang sama, tidak bergantung pada pemberian insulin, tidak ada obesitas dan *ketoacidosis* tidak pernah terjadi yang membedakannya dengan diabetes melitus tipe 1 dan tipe lainnya (Aarthy et al., 2021).

b. Diabetes akibat mutasi pada reseptor insulin

Mutasi pada beberapa gen pengkode reseptor insulin dapat menyebabkan berkurangnya jumlah dan menghambat kerja reseptor insulin yang menyebabkan resistensi sel terhadap insulin (Sethi et al., 2020).

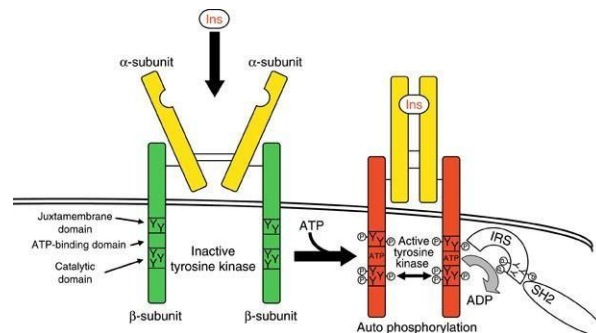
c. Diabetes sekunder

Diabetes sekunder adalah golongan diabetes yang terdiri dari berbagai tipe diabetes yang disebabkan oleh penyakit lain. Beberapa penyakit atau kondisi yang dapat menyebabkan diabetes sekunder adalah:

- *Acromegaly*
- *Hypercortisolism*
- Gangguan fungsi tiroid
- Radang pankreas
- Malnutrisi
- Konsumsi obat-obatan

2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi diabetes melitus merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan banyak faktor meliputi faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Pada keadaan normal, hormon insulin bekerja dengan cara berikatan di reseptor insulin di dinding sel. Reseptor insulin akan mengalami proses konformasi (perubahan bentuk struktur) yang akan mengaktifkan hormon tirosin kinase yang akan menstimulasi reaksi intraseluler dan pada akhirnya sel akan meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam sel, meningkatkan sintesis protein dan lemak, dan menurunkan produksi glukosa dalam sel (Ojo et al., 2023) yang ditunjukkan pada Gambar 1 :



Gambar 1. Mekanisme pengikatan hormon insulin (Lee et al., 2022).

Pada pasien diabetes melitus tipe 2, proses pensinyalan hormon insulin ke sel-sel tubuh terutama hati, otot rangka, dan jaringan adiposa terganggu yang menyebabkan insulin tidak dapat bekerja dengan semestinya yang ditandai dengan *intake* glukosa ke dalam sel terhambat yang bermanifestasi sebagai peningkatan glukosa darah kronis. Peningkatan glukosa darah kemudian dideteksi oleh sel-sel β pankreas yang akan meningkatkan produksi hormon insulin untuk mengkompensasi resistensi insulin yang terjadi sehingga kadar glukosa darah tetap dapat dipertahankan dalam kadar normal ataupun sedikit meningkat, kondisi ini lebih sering dikenal sebagai kondisi prediabetes atau toleransi glukosa terganggu (TGT) yang sering ditandai dengan berat badan bertambah secara pesat. Jika suatu saat sel-sel β pankreas sudah tidak dapat mengkompensasi kebutuhan hormon insulin yang bertambah, kadar glukosa darah akan meningkat dan jika kadar glukosa darah setelah puasa ≥ 126 mg/dL pasien didiagnosis mengalami diabetes melitus tipe 2 atau HbA1c diatas 6,5%. (Lee et al., 2022).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit progresif yang terus memburuk seiring berjalannya waktu, hal ini dapat terjadi karena penumpukan hormon *islet amyloid polypeptide* (IAPP) yang pada kondisi normal disekresikan bersama dengan insulin dan berfungsi menghambat pengosongan lambung, menghambat sekresi hormon glukagon, dan menginisiasi rasa kenyang. Pada kondisi diabetes melitus, hormon IAPP diproduksi secara berlebihan dan menumpuk di pankreas yang akan menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas sehingga produksi hormon insulin semakin berkurang (Gieroba et al., 2025). Selain itu, sel-sel α pankreas pada pasien diabetes melitus tipe 2 juga mengalami resistensi terhadap kenaikan kadar glukosa darah sehingga produksi glukagon yang berfungsi untuk menaikkan kadar glukosa darah tetap tinggi hingga pada akhirnya glukosa dalam darah terus menerus meningkat dan kondisi pasien semakin lama semakin memburuk (Zhang et al., 2023).

2.1.4 Faktor risiko

Pada beberapa studi yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa beberapa kelompok individu memiliki kemungkinan yang lebih besar mengalami diabetes melitus

tipe 2 selama hidupnya, hal itu diakibatkan karena berbagai faktor-faktor seperti berikut (Alfaqeeh et al., 2024) :

1. Obesitas
2. Usia tua
3. Jenis kelamin Laki-laki
4. Aktivitas fisik kurang
5. Hipertensi

2.1.5 Kriteria diagnosis

Diabetes melitus dapat didiagnosis menggunakan beberapa metode pemeriksaan seperti *hemoglobin glycosylated* (HbA1c) dalam darah, pemeriksaan toleransi glukosa oral, dan kadar glukosa darah puasa. Diagnosis diabetes melitus ditegakkan ketika hasil pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$, kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), atau kadar glukosa plasma 2 jam pada pemeriksaan toleransi glukosa oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL (ADA, 2025).

Komite ahli internasional pada 2009 mengajukan penggunaan tes HbA1c sebagai metode pemeriksaan utama dalam mendiagnosis dan memantau perjalanan penyakit diabetes melitus. Hal ini dilakukan karena tes HbA1c memiliki banyak kelebihan dibandingkan pemeriksaan diagnosis diabetes lainnya. Pemeriksaan HbA1c dapat mendeteksi adanya kerusakan mikrovaskular yang terjadi pada pasien diabetes sehingga memudahkan dokter dalam mendeteksi komplikasi yang terjadi pada pasien diabetes. Tes HbA1c juga dapat menunjukkan bagaimana kontrol glikemik tubuh yang lebih akurat karena kadar HbA1c berkorelasi secara langsung dengan kontrol glikemik dalam 3 bulan terakhir sehingga memudahkan dokter memantau perjalanan penyakit diabetes melitus (Peer et al., 2020).

Kadar HbA1c yang digunakan dalam diagnosis melitus dapat berbeda pada beberapa negara akibat faktor etnis dan epidemiologi lainnya. Pada penelitian yang dilakukan di Mesir, kadar diagnosis HbA1c yang digunakan dalam mendiagnosis diabetes adalah $\geq 6,3\%$ (45 mmol/mol). Penelitian lain yang dilakukan di Australia merekomendasikan diagnosis diabetes ditegakkan pada pasien dengan kadar HbA1c $\geq 7,0\%$ dan membatalkan diagnosis diabetes melitus pada pasien dengan kadar HbA1c $\leq 5,5\%$ (Antar et al., 2023).

2.1.6 Komplikasi

1. Sirosis Hati

Hati berperan penting dalam mengatur keseimbangan metabolisme glukosa darah tubuh setiap harinya melalui proses *glukogenesis* (Proses penyimpanan glukosa yang menurunkan kadar glukosa darah) dan *glukogenolisis* (Proses pembentukan glukosa yang meningkatkan kadar glukosa darah). Pada kondisi diabetes melitus, keseimbangan metabolisme glukosa menjadi terganggu yang menyebabkan penurunan fungsi hati dan pada akhirnya menyebabkan sirosis hati (Penggantian jaringan sel hati dengan jaringan parut akibat kerusakan kronis hati). Selain itu, kondisi diabetes melitus juga dapat meningkatkan mortalitas penyakit sirosis hati akibat peningkatan risiko infeksi dan peningkatan respon inflamasi pada sel hati yang disebabkan oleh peningkatan pelepasan mediator inflamasi seperti *TNF- α* , *Adipokines*, dan *leptin* (Antar et al., 2023).

2. *Diabetic Kidney Disease*

Diabetes melitus dicurigai memiliki efek negatif terhadap organ ginjal dan saluran urin yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronis pada pasien. 40% pasien urinalisis di seluruh dunia adalah pasien dengan riwayat diabetes melitus, hal ini

menjadi bukti bahwa diabetes melitus menyebabkan kerusakan pada ginjal pasien. Pada pasien diabetes melitus, terjadi kerusakan pada jaringan glomerulus ginjal akibat kadar glukosa darah yang tinggi yang bermanifestasi sebagai insufisiensi ginjal kronis. Selain itu, pada kondisi diabetes melitus juga dapat terjadi reaksi inflamasi pada jaringan antar sel di ginjal yang menyebabkan peningkatan insidensi infeksi bakteri pada sistem urin pasien. Walaupun kontrol gula darah pasien telah dilakukan, kejadian penyakit ginjal pada pasien diabetes masih dapat terjadi. Hal ini mengisyaratkan bahwa mekanisme yang menyebabkan gangguan ginjal pada pasien diabetes tidak hanya akibat dari peningkatan kadar glukosa darah, namun juga melibatkan faktor stress oksidatif yang terjadi pada sel ginjal, *lipotoxicity*, dan *hyperglycemic memory* (Antar et al., 2023).

3. Penyakit Kardiovaskular

Penyakit-penyakit kardiovaskular menjadi penyebab utama kematian pasien diabetes melitus tipe 2. Salah satu penyakit kardiovaskular yang paling sering terjadi pada pasien diabetes adalah *atherosclerosis*, yang merupakan kondisi pembentukan plak yang terbentuk dari lemak, kolesterol, dan fibrin pada arteri. Kondisi peningkatan glukosa darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 berperan penting dalam pembentukan plak pada arteri akibat gangguan pada jaringan endotel arteri dan aktivasi otot polos. *Atherosclerosis* akan menimbulkan gejala yang berbeda tergantung lokasi arteri tempat *atherosclerosis* terjadi. Jika terjadi pada arteri yang menyuplai darah ke jaringan otak maka *atherosclerosis* akan bermanifestasi sebagai stroke dan jika terjadi pada arteri yang menyuplai darah ke jantung akan menyebabkan penyakit *infark miokard* (Poznyak et al., 2020).

2.1.7 Tatalaksana

Tindakan pertama yang dilakukan dalam tatalaksana pasien diabetes melitus adalah perubahan gaya hidup dengan perbaikan diet dan olahraga yang teratur. Pada pasien diabetes melitus tipe 2 akan diresepkan obat penurunan kadar glukosa darah dengan pemberian melalui oral, berikut ini adalah beberapa golongan obat penurun kadar glukosa darah dan jenis obatnya:

1. *Biguanides (Metformin)*

Perubahan gaya hidup dan konsumsi obat *metformin* secara rutin menjadi tatalaksana awal pasien diabetes melitus tipe 2. Obat ini bekerja dengan cara menurunkan jumlah produksi glukosa oleh hati dan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap hormon insulin. Obat ini memiliki efek samping gangguan sistem pencernaan seperti mual dan diare walaupun asidosis laktat juga dapat terjadi (Apostolova et al., 2020).

2. *Sulfonylurea (Glibenclamide)*

Obat ini bekerja pada sel-sel β pankreas dengan cara meningkatkan sensitivitas sel-sel β pankreas terhadap stimulan kadar glukosa darah yang bertujuan meningkatkan sekresi hormon insulin. Obat-obatan golongan ini memiliki efek samping peningkatan berat badan dan gangguan sistem pencernaan (Gieroba et al., 2025).

3. *Thiazolidinediones (Pioglitazones)*

Obat-obatan golongan ini bekerja pada sel di jaringan perifer dengan prinsip meningkatkan sensitivitas sel terhadap hormon insulin melalui mekanisme yang melibatkan reseptor *ppar- γ* . Obat-obatan golongan ini memiliki komplikasi menyebabkan edema, peningkatan risiko gagal jantung, dan peningkatan berat badan (Gieroba et al., 2025).

4. *Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors (Dapagliflozin)*

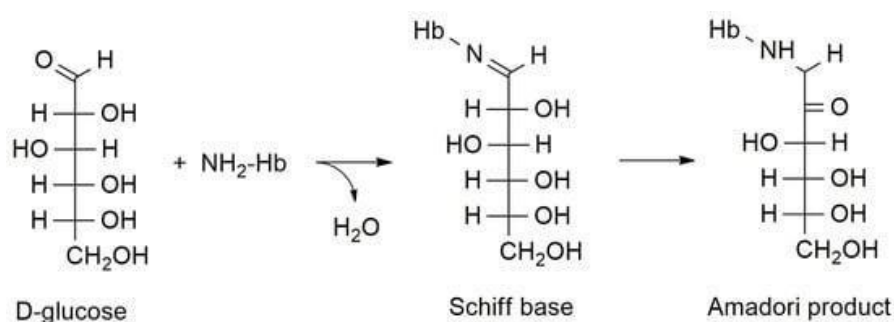
Obat-obatan golongan ini bekerja pada reseptor SGLT 2 pada ginjal sehingga reabsorpsi glukosa pada ginjal menurun dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui

urin. Obat-obatan golongan ini memiliki efek samping berupa dehidrasi, peningkatan risiko infeksi sistem urin, dan hipotensi (Fonseca-Correa & Correa-Rotter, 2021).

2.2 Hemoglobin Glycosylated (HbA1c)

2.2.1 Definisi

HbA1c adalah jenis hemoglobin yang terbentuk dari reaksi pengikatan antara hemoglobin dan glukosa yang terjadi secara spontan. Reaksi ini terjadi pada gugus fungsi valin yang berada di rantai β hemoglobin. Mekanisme reaksi pembentukan HbA1c didasari oleh pembentukan basa *schiff* dari D-glukosa yang akan bereaksi dengan gugus valin hemoglobin. Reaksi ini membentuk *Amadori product* atau yang lebih dikenal sebagai HbA1c. Mekanisme reaksi tersebut ditunjukkan pada gambar berikut Gambar 2 :



Gambar 2. Mekanisme reaksi glikosilasi Hemoglobin dengan glukosa (Iqbal et al., 2024).

HbA1c yang telah terbentuk dapat bertahan dalam darah selama rentang waktu yang cukup lama karena sel eritrosit tempat HbA1c berada dapat bersikulasi dalam darah selama beberapa waktu, normalnya 2 atau 3 bulan. Selain itu, kadar HbA1c relatif stabil dan tidak dipengaruhi secara signifikan oleh keadaan puasa dan makanan. Faktor-faktor tersebut menjadikan pemeriksaan kadar HbA1c sebagai tes diagnosis yang baik untuk penyakit yang mempengaruhi metabolisme glukosa tubuh seperti diabetes melitus (Peer et al., 2020).

Akan tetapi, beberapa kondisi kesehatan dapat mempengaruhi kadar HbA1c yang membuat hasil pemeriksaan menjadi tidak akurat. Salah satu contohnya adalah pada pasien dengan penyakit anemia hemolitik. Pada pasien ini, rentang waktu eritrosit menjadi lebih singkat yang menyebabkan hasil pemeriksaan HbA1c pada pasien ini tidak sesuai dengan kadar glukosa darah yang sebenarnya. Reaksi glikasi pengikatan glukosa sebenarnya dapat terjadi pada protein lain dalam tubuh salah satunya adalah albumin yang akan bereaksi membentuk *glycated albumin* dengan rentang waktu berada di dalam darah sekitar 20 hari. Namun pada pelaksanaannya, kadar *glycated albumin* tidak memiliki korelasi yang signifikan terhadap kadar glukosa darah dibandingkan dengan kadar HbA1c (Pohanka, 2021).

2.2.2 Sejarah

Pada tahun 1958, molekul HbA1c pertama kali diisolasi dan diidentifikasi sebagai salah satu jenis hemoglobin, penemuan ini menandakan awal dari sejarah tes HbA1c. Pada tahun 1969, para peneliti menemukan bahwa kadar HbA1c memiliki korelasi dengan kadar glukosa darah yang menunjukkan peningkatan pada pasien diabetes melitus. Kemudian pada tahun 1976, tes HbA1c mulai digunakan sebagai salah satu parameter pemantauan kontrol glikemik darah pasien. Dan pada dekade 90-an, tes HbA1c mulai digunakan untuk menilai komplikasi dari pasien diabetes melitus. Pada tahun 2010,

American Diabetes association (ADA) pada akhirnya menjadikan pemeriksaan kadar HbA1c menjadi kriteria diagnosis diabetes melitus (Kurniawan, 2024).

2.2.3 Nilai klinis

Pemeriksaan HbA1c menjadi indikator utama dalam menentukan kontrol glikemik dan diagnosis pasien diabetes melitus, akan tetapi kondisi ketika terjadi pengurangan umur eritrosit secara signifikan dapat menyebabkan hasil negatif palsu pada pasien karena hampir 50% reaksi pembentukan HbA1c terjadi pada hari 90-120. Beberapa penyakit yang menyebabkan kondisi ini adalah anemia hemolitik, Gangguan hemoglobin seperti pada penyakit anemia sel sabit, dan penyakit ginjal (Bakhtiari et al., 2024).

Berdasarkan pedoman tatalaksana diabetes melitus yang dikeluarkan oleh *American Diabetes association* (ADA), pemeriksaan kadar HbA1c menjadi parameter utama dalam proses diagnosis penyakit diabetes melitus. Selain untuk diagnosis, pemeriksaan kadar HbA1c juga dapat digunakan dalam memantau perjalanan penyakit pasien diabetes melitus dan menilai komplikasi yang mungkin terjadi pada pasien. Kadar HbA1c $\geq 7\%$ dikaitkan dengan kejadian komplikasi yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan kadar HbA1c $\leq 7\%$ (Boye et al., 2022).

Pemilihan kadar pemeriksaan HbA1c sebagai parameter utama diagnosis diabetes melitus didasari oleh beberapa alasan seperti, pemeriksaan kadar HbA1c dapat menunjukkan kontrol glikemik darah pasien selama 3 bulan terakhir dan tidak terpengaruh dengan kondisi puasa dan makan sehingga data kadar HbA1c dapat digunakan untuk dokter untuk memantau perjalanan penyakit dan menilai komplikasi diabetes melitus pada pasien. Klasifikasi risiko komplikasi berdasarkan nilai kadar HbA1c ditunjukkan pada Tabel 2.1:

Tabel 1. Kadar HbA1c dan komplikasinya berdasarkan pedoman organisasi kesehatan dunia (Mehta et al., 2025)

Organisasi Kesehatan	Kadar HbA1c	Batas Kadar HbA1c	Komplikasi
<i>American Diabetic Association</i> (ADA)	Normal : $<5,7\%$ Prediabetes : $5,7-6,4\%$ Diabetes : $>6,5\%$	$\geq 6,5\%$	Retinopati diabetik
<i>World Health Organization</i> (WHO)	Normal : $<6,0\%$ Prediabetes : $6,0-6,4\%$ Diabetes : $>6,4\%$	$\geq 7\%$	Gangguan kardiovaskular
<i>Internasional Diabetic Federation</i>	Normal : $<5,7\%$ Prediabetes : $5,7-6,4\%$ Diabetes : $>6,5\%$ dan dikonfirmasi oleh minimal 2 tes diabetes lainnya	$\geq 8,5\%$	Neuropati diabetik
<i>Diabetic Association of India</i>	Normal : $<5,6\%$ Prediabetes : $5,7-6,4\%$ Diabetes : $>6,5\%$	$\geq 9\%$	Ketoasidosis diabetik

2.2.4 Korelasi dengan kadar glukosa darah

HbA1c merupakan salah satu sub tipe hasil reaksi HbA dengan glukosa maupun turunannya. Selain HbA1c, terdapat 3 sub tipe HbA yang dihasilkan dari reaksi dengan glukosa. HbA1a (HbA + fruktosa 1,6-difosfat atau HbA + glukosa 6-fosfat), HbA1b (HbA + substrat glukosa yang belum diketahui) dan HbA1c (HbA + glukosa). HbA1c merupakan

subtipe yang paling berperan penting dan subtipe dengan kadar tertinggi hingga 70% dari seluruh kadar HbA1c. Pada keadaan normal, HbA yang bereaksi dengan glukosa dan turunannya hanya sekitar 3-6% total HbA, namun pada kondisi diabetes melitus dapat mencapai 2-3 kali lipat dari kadar normal (Aydın et al., 2022).

2.3 Profil lipid

2.3.1 Definisi

Merupakan hasil pemeriksaan tes pemeriksaan kadar berbagai jenis lipid seperti *Low density lipoprotein* (LDL), *High density lipoprotein* (HDL), trigliserida, dan kolesterol total pada plasma darah. Lipid adalah golongan senyawa yang dibentuk dari rantai karbon dan hidrogen dengan sifat senyawa tidak larut dalam pelarut polar seperti air dan hanya larut pada pelarut nonpolar seperti benzena. Secara umum, lipid dapat dibagi menjadi beberapa golongan utama yaitu lemak netral, lipid terkonjugasi, dan sterol. Lemak netral terdiri dari asam lemak seperti asam arakidonat, lipid terkonjugasi terbentuk dari reaksi pengikatan gugus fosfat membentuk fosfolipid yang memiliki sifat *amfifilik* (ujung molekul polar dan ujung lainnya nonpolar, dan yang terakhir adalah sterol dengan struktur utama berupa empat cincin hidrokarbon dan satu gugus hidroksil dengan contoh molekul adalah kolesterol (Parhofer & Laufs, 2023).

2.3.2 Metabolisme

Organ utama yang berperan dalam proses metabolisme lipid adalah hati yang mengatur keseimbangan profil lipid dalam plasma darah melalui pembentukan berbagai lipoprotein, lemak atau lipid yang dikonsumsi pada awalnya akan bereaksi dengan enzim lipase yang diproduksi oleh pankreas dan usus yang akan menghasilkan asam lemak dan gliserol. Gliserol yang larut dalam air dapat dengan mudah ditransfer masuk ke dalam hati melalui sirkulasi portal antara hati dan organ pencernaan. Asam lemak yang tidak larut dalam air akan diangkut ke sel epitel usus dalam bentuk *misel* yang akan diubah menjadi *chylomicron* dan akan masuk ke dalam sirkulasi tubuh untuk mengantarkan trigliserida dan kolesterol ke sel-sel perifer. Sebagian *chylomicron* menuju ke hati dan jaringan adiposa untuk dapat disimpan sehingga dapat digunakan jika tubuh kekurangan energi yang disebut sebagai reaksi *lipogenesis* dan reaksi *lipolisis* untuk reaksi pemecahan trigliserida dalam hati dan hepar menjadi asam lemak (Chandel, 2021a).

2.3.3 Parameter pemeriksaan

Berikut ini adalah beberapa jenis lipid yang bersirkulasi dalam tubuh secara bebas maupun berikatan dengan molekul lain:

1. Kolesterol

Kolesterol total adalah jumlah keseluruhan kadar kolesterol pada molekul-molekul lipoprotein seperti *chylomicron*, *Very Low density lipoprotein* (VLDL), *Intermediate density lipoprotein* (IDL), dll (Chandel, 2021a).

2. Trigliserida

Trigliserida adalah bentuk lemak utama yang disimpan dalam tubuh. Trigliserida terdapat pada berbagai molekul lipoprotein tubuh, semakin tinggi kadar trigliserida semakin rendah kepadatan molekul lipoprotein. Sebagai contoh, *High density lipoprotein* (HDL) memiliki kadar trigliserida yang lebih rendah dibandingkan pada *Low density lipoprotein* (LDL). Trigliserida paling banyak terdapat dalam *chylomicron* dan *Very Low density lipoprotein* (VLDL) (Chandel, 2021a).

3. *High density lipoprotein* (HDL)

High density lipoprotein (HDL) atau yang juga dikenal sebagai α lipoprotein adalah jenis lipoprotein dengan ukuran terkecil hanya sekitar 8-11 nm tetapi dengan densitas tertinggi karena proporsi protein yang tinggi. HDL adalah lipoprotein yang diproduksi

oleh hati dan usus yang bertugas untuk membawa kolesterol dari jaringan tubuh ke hati untuk dapat dieksresikan melalui cairan empedu (Chandel, 2021a).

4. *Low density lipoprotein* (LDL)

Low density lipoprotein (LDL) adalah hasil proses katabolisme *Intermediate density lipoprotein* (IDL) dan *Very Low density lipoprotein* (VLDL) dengan kandungan protein sekitar 22% dan 78% lemak. Lipoprotein ini bertugas untuk mengangkut kolesterol dari saluran pencernaan menuju ke sel-sel tubuh perifer (Chandel, 2021a).

Dalam praktik klinis, hasil pengukuran berbagai jenis lipid tersebut harus dinilai berdasarkan pedoman yang telah ditetapkan. Klasifikasi kadar lipid, yang menjadi dasar penilaian risiko dan penentuan tatalaksana, ditunjukkan pada Tabel 2.2:

Tabel 2. Interpretasi kadar berbagai jenis lipid tubuh (Parhofer & Laufs, 2023)

Jenis lipid	Kadar optimal	<i>Intermediate</i>	<i>High</i>
Kolesterol total	< 200 mg/dL	200-239 mg/dL	> 239 mg/dL
<i>Low density lipoprotein</i> (LDL)	< 130 mg/dL	130-159 mg/dL	> 159 mg/dL
<i>High density lipoprotein</i> (HDL)	> 60 mg/dL	60-40 mg/dL	< 40 mg/dL
Trigliserida	< 150 mg/dL	150-199 mg/dL	> 199 mg/dL

2.4 Hubungan antara Kontrol Glikemik (HbA1c Serum) dengan Profil Lipid

Kontrol glikemik tubuh yang buruk ditandai dengan kadar serum HbA1c yang tinggi memiliki risiko lebih tinggi mengalami perubahan profil lipid dengan perubahan meliputi peningkatan kadar trigliserida, peningkatan kadar LDL, dan penurunan kadar HDL. Mekanisme pasti penyebab perubahan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2 masih belum dipahami, namun proses resistensi insulin dicurigai memiliki peran dalam prosesnya. Pada pasien dengan resistensi insulin yang ditandai dengan kadar HbA1c tinggi, sel-sel tubuh tidak dapat menggunakan glukosa darah karena hormon insulin tidak dapat meregulasi masuknya glukosa ke dalam sel. Sebagai proses kompensasi untuk menyediakan energi, sel-sel tubuh akan melakukan metabolisme lipid untuk menyediakan energi yang dibutuhkan. Proses ini menyebabkan pelepasan asam lemak bebas dalam darah yang akan dibawa ke hati untuk dapat dimetabolisme lebih lanjut menghasilkan trigliserida, kolesterol, fosfolipid, dll. Hal ini menyebabkan peningkatan trigliserida dalam darah. (Alamer et al., 2024).

Peningkatan kadar trigliserida di hati menyebabkan pembentukan *Very low density lipoprotein* (VLDL) meningkat sehingga kadar *Low density lipoprotein* (LDL). Dengan peningkatan produksi lipoprotein *Low density lipoprotein* (LDL) di hati menyebabkan fraksi lipoprotein HDL menurun akibat penambahan kadar trigliserida menyebabkan lipoprotein HDL berubah menjadi fraksi lipoprotein lainnya. Selain itu, reaksi glikasi glukosa pada lipoprotein HDL juga dapat terjadi yang menurunkan fungsi HDL sebagai pengangkut kolesterol tubuh ke hati (Minanni et al., 2021)