

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit kronik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disertai dengan kelainan metabolik sebagai akibat kerusakan sel beta pankreas sehingga menyebabkan kelainan sekresi insulin atau kerusakan kerja insulin atau kedua-duanya (Kosasih, 2008). Hormon insulin dihasilkan oleh sekelompok sel beta pada kelenjar pankreas dan berperan dalam metabolisme glukosa sel tubuh (Maulana, 2008).

Insulin merupakan protein kecil yang disintesis oleh sel beta dari pankreas (McWright, 2008). Insulin pada proses metabolisme berperan untuk memasukkan glukosa ke dalam sel, yang selanjutnya dapat digunakan sebagai pembentuk energi (Suyono, 2011). Insulin bekerja melalui reseptor membran dan jaringan target utamanya adalah hati, otot dan jaringan adiposa (Gaw, 2016). Hormon insulin berperan untuk mempertahankan kadar gula agar tetap normal. Fungsi lain dari insulin adalah untuk memasukkan gula ke dalam sel sehingga dapat menghasilkan energi atau sebagai cadangan energi (Maulana, 2008).

Insulin ditangkap oleh reseptor insulin yang ada pada permukaan sel otot, sehingga jalan masuk sel terbuka dan glukosa dapat masuk ke dalam sel untuk di metabolisme dan menghasilkan energi. Keadaan ini disebut normal karena glukosa dapat dimetabolisme oleh sel (Soegondo, 2011). Insulin memberikan respon terhadap kehadiran glukosa dalam darah yang meningkat. Peningkatan glukosa terjadi oleh adanya pencernaan makanan yang mengandung karbohidrat.

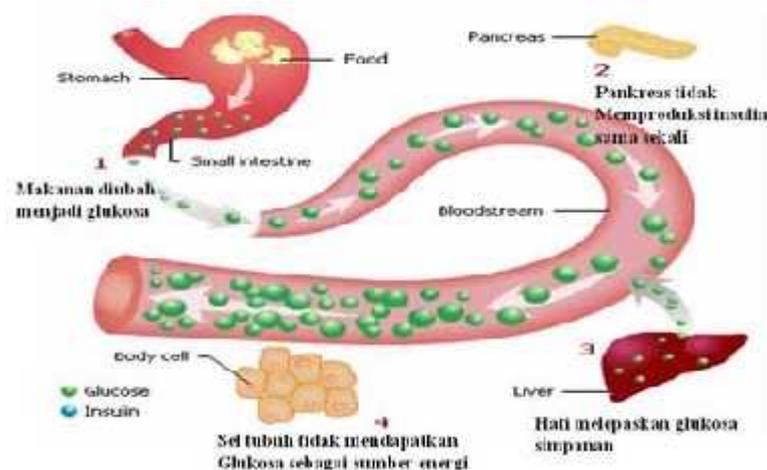
Mekanisme kerja insulin dalam keadaan ini mengatur dan mengurangi kadar glukosa dalam darah. Prosesnya adalah molekul-molekul insulin melekat pada bagian sel pada ujung penerima rangsangan yang khusus memberikan respon. Proses ini akan berlanjut pada reaksi-reaksi biokimia di dalam sel yang melibatkan enzim-enzim tertentu sehingga proses akhir dalam tahap ini adalah diedarkannya energi ke seluruh tubuh dan digunakan untuk aktivitas di luar sel (McWright, 2008).

Insulin meningkatkan pembuangan glukosa ke sel-sel hati dan sel otot rangka untuk memenuhi kebutuhan energi. Hal ini terjadi karena keadaan tubuh mengalami kekurangan asupan glukosa. Hasil akhir dari proses tersebut berupa glikogen. Glikogen merupakan molekul karbohidrat yang cukup kompleks dan sebagai penyimpanan energi cadangan dalam tubuh. Insulin dihasilkan dengan tingkat terendah setiap 24 jam (Mc Wright, 2008).

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian diabetes melitus dan berujung pada kegagalan metabolisme adalah usia, berat badan, riwayat keluarga, tekanan darah, kadar trigliserida, diabetes melitus kehamilan, riwayat ketidaknormalan glukosa, dan gaya hidup. Seiring bertambahnya usia, jumlah sel beta yang masih aktif dan produktif akan menurun. Berat badan berlebih sebanyak 20% dari *Body Mass Indeks* (>25), juga dapat meningkatkan resiko diabetes melitus dua kali lipat dari normal (Maulana, 2008). Riwayat keluarga memiliki pengaruh bagi anggota keluarga mengidap diabetes melitus. Sekitar 40% penderita diabetes melitus merupakan anggota keluarga yang juga mengidap diabetes melitus. Tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg, kolesterol dengan kadar

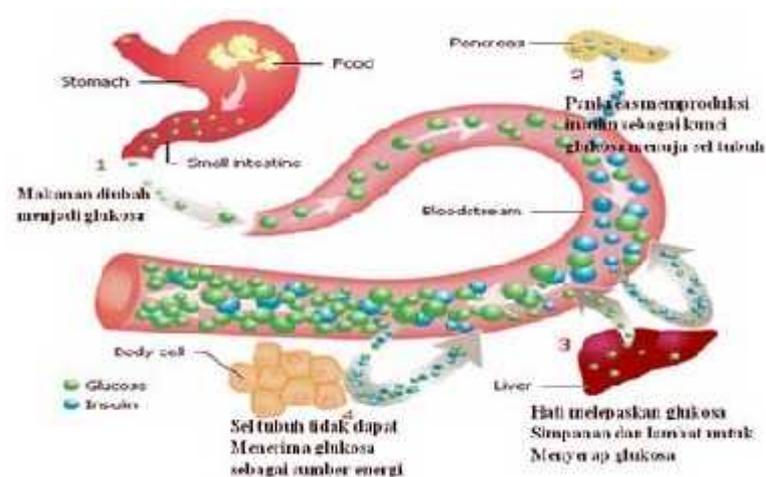
HDL dan trigliserida tinggi, penyakit pembuluh darah dan sindrom polisiklik, toleransi glukosa terganggu dan glukosa darah puasa, juga dapat menjadi faktor resiko diabetes melitus. Faktor resiko diabetes melitus lain, yang tidak disadari yaitu pada kehamilan atau pernah melahirkan anak dengan berat badan >4kg, serta gaya hidup yang tidak sehat seperti konsumsi makanan cepat saji (Arisman, 2011).

WHO tahun 1994 mengklasifikasikan diabetes melitus 5 kelompok yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus tipe 3, diabetes melitus pada kehamilan dan diabetes melitus terkait malnutrisi. Diabetes tipe 1 terjadi akibat kerusakan sel beta pankreas yang tidak dapat atau kurang mampu memproduksi insulin. Keadaan ini disebut defisiensi sekresi insulin yang mengakibatkan glukosa menumpuk pada peredaran darah karena tidak dapat diangkut ke dalam sel (Tandra, 2007). Mekanisme siklus glukosa darah pada diabetes melitus tipe 1 disajikan pada gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme siklus glukosa darah pada diabetes melitus tipe 1 (Chrisnawati, 2012)

Diabetes melitus tipe 2 mengalami ketidakpekaan dari sel-sel jaringan tubuh dan otot penderita sehingga mengakibatkan resistensi insulin. Insulin yang dihasilkan oleh sel beta buruk dan tidak dapat berfungsi dengan baik, sehingga mengakibatkan glukosa dalam darah meningkat (Tandra, 2007). Mekanisme siklus glukosa darah pada diabetes melitus tipe 2 disajikan pada gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme siklus glukosa darah pada diabetes melitus tipe 2 (Chrisnawati, 2012).

Diabetes melitus tipe 3 berkaitan oleh defisiensi kadar insulin yang menuju otak. Minimnya kadar insulin dalam otak dapat menurunkan kerja dan regenerasi sel otak sehingga terjadinya penyakit Alzheimer. Keadaan ini disebabkan oleh resistensi hormon insulin dan tingginya kadar glukosa darah. Etiologi diabetes melitus tipe ini meliputi penyakit pankreas yang merusak sel beta, sindrom hormonal, kelainan pada reseptor insulin serta obat-obatan yang mengganggu sekresi dan/atau menghambat kerja insulin (Arisman, 2011).

Diabetes melitus pada kehamilan adalah kehamilan normal yang disertai dengan peningkatan insulin resisten. Keadaan ini terjadi karena ibu hamil gagal mempertahankan *euglycemia* (kemampuan glukosa darah tidak terkendali).

Kondisi intoleransi glukosa pertama kali diketahui selama trimester kedua atau tiga. DMK terjadi sekitar 2-5% dalam semua kehamilan (Maulana, 2008).

Diabetes melitus malnutrisi ditemukan di negara-negara yang sedang berkembang, terutama di daerah tropis. Rentang usia yang menimbulkan gejala pada diabetes melitus malnutrisi adalah antara 10-40 tahun. Gejala yang timbul adalah penderita mengalami nyeri perut yang menjalar ke daerah punggung, nilai BMI di bawah 20, hiperglisemia derajat sedang hingga berat, serta adanya riwayat malnutrisi semasa bayi atau anak-anak (Arisman, 2011).

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penilaian laboratoris. Anamnesis yang perlu diketahui adalah usia, jenis kelamin, latar belakang etnis, pekerjaan, anggota keluarga, obat yang dikonsumsi, dan alergi. Penilaian status gizi, riwayat diet dan penilaian laboratoris juga perlu untuk menunjang diagnosis diabetes melitus. Penilaian laboratoris meliputi pemeriksaan darah berupa glukosa darah, kadar kolesterol dan trigliserida, kadar kalium, pemeriksaan BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin serta pemeriksaan HbA1c (Arisman, 2010).

Pemeriksaan kadar glukosa darah sebaiknya memperhatikan sampel serta metode pemeriksaan yang akan digunakan. Kadar glukosa darah dapat diukur dari sampel berupa darah biasa (*whole blood*) atau plasma. Penggunaan glukosa plasma sebagai diagnosis diabetes melitus lebih baik, karena konsentrasi air di dalam plasma 11% lebih tinggi dibandingkan dalam darah biasa. Hal ini dapat dipastikan bahwa kadar glukosa dalam plasma juga 11% lebih tinggi dari darah biasa (Soegondo, 2011).

Tabel 2. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai diagnosis diabetes melitus (mg/dL)

Jenis pemeriksaan	Bahan pemeriksaan	Bukan diabetes melitus	Belum pasti diabetes melitus	Diabetes melitus
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	< 100	100-199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	< 100	100-125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90-99	≥ 100

(Konsensus Pengolahan dan Pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia, PERKENI, 2006)

Pemeriksaan glukosa darah dapat dilakukan dengan uji strip atau metode enzimatis (oksidasi glukosa atau heksokinase). Prinsip kerja metode ini adalah penggunaan strip yang mengandung membran berfungsi untuk memisahkan eritrosit dan plasma, sehingga hasil pengukuran adalah glukosa plasma. Pemeriksaan kadar glukosa darah dapat mendeteksi keadaan hiperglikemia dan hipoglikemia. Pemeriksaan Penunjang diagnosis klinis lainnya terdapat dua uji yaitu uji diagnostik dan uji penyaring. Uji diagnostik dilakukan pada seseorang yang menunjukkan gejala diabetes melitus, sedangkan uji penyaring bertujuan untuk identifikasi dan menunjukkan gejala serta memiliki resiko diabetes melitus (Soegondo, 2011).

Diagnosis klinis diabetes melitus dipertimbangkan apabila terdapat keluhan khas berupa poliuria, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat diketahui penyebabnya. Penegakan laboratorium, dengan keluhan khas yaitu hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dan pemeriksaan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL. Diabetes melitus tanpa keluhan khas, hasil pemeriksaan glukosa darah yang abnormal sudah dapat menentukan diagnosa (Soegondo, 2011).

2.2 Glukosa Darah pada Diabetes Melitus

Peningkatan glukosa dalam darah yang tidak dapat dikontrol menyebabkan penumpukan glukosa darah. Keberadaan glukosa yang kurang juga akan menyebabkan gangguan dalam tubuh seseorang (Maulana, 2008). Pasokan glukosa merupakan hal penting terutama dalam sistem saraf dan eritrosit. Penurunan asupan glukosa mengakibatkan terjadinya proses glukoneogenesis. Glukoneogenesis adalah proses mengubah prekursor nonkarbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Substrat utama pada glukoneogenesis adalah asam-asam amino glukogenik, laktat, gliserol, dan propionat. Jaringan glukoneogenik yang utama adalah hati dan ginjal. Kegagalan glukoneogenesis menyebabkan hiperglikemia yang mengakibatkan disfungsi otak yang dapat menyebabkan koma dan kematian. Glukosa penting dalam mempertahankan kadar zat-zat antara siklus asam sitrat meskipun asam lemak adalah sumber utama asetil KoA pada jaringan. Glukoneogenesis menghilangkan laktat yang dihasilkan oleh jaringan otot dan eritrosit saat gliserol yang dihasilkan oleh jaringan adiposa (Muray, 2009).

2.3 HbA1c

Hemoglobin merupakan komponen utama dari sel darah merah, sebagai protein konjugat yang berfungsi sebagai jalan untuk transportasi oksigen dan CO₂. Molekul hemoglobin terdiri dari dua rantai polipeptida (globin) dan empat kelompok heme prostetik, masing-masing berisi satu atom besi (Fe). Polipeptida tersebut secara kolektif disebut sebagai bagian globin dari molekul hemoglobin (Ganong, 2003).

Rangkaian hematopoiesis dimulai dari *yolk sack*, limpa hati dan sumsum tulang belakang kemudian diikuti perubahan variabel sintesis hemoglobin. Masa embrio, janin, anak dan dewasa sel darah merah memiliki 6 hemoglobin yaitu Hemoglobin Embrional (Gower-1, Gower-2, Portland), Hemoglobin Fetal (Hb-F), dan Hemoglobin dewasa (HbA1 dan HbA2) (Permono, 2012).

Hemoglobin terdiri dari tetramer dari rantai globin, kebanyakan orang dewasa memiliki hemoglobin yang sebagian besar terdiri dari dua rantai α -globin dikombinasikan dengan dua rantai β -globin, yaitu α -globin dan β -globin. Sekitar 2% dari kebanyakan hemoglobin orang dewasa terdiri atas dua rantai α -globin dan dua rantai β -globin yang disebut HbA. Kurang dari 1% kebanyakan hemoglobin janin terdiri dari dua rantai α -globin dan dua rantai γ -globin, yang disebut HbF. Bentuk stabil hemoglobin glikolisasi disebut HbA1c (David, 2007).

Tabel 3. Hemoglobin normal pada manusia

No	Nama	Designation	Molecular	Adults (%)	Newborns
1	Adult hemoglobin	HbA	2 2	97	20
2	Hemoglobin A2	HbA2	2 2	2,5	0,5
3	Fetal hemoglobin	HbF	2 2	< 1	80

(Harefa, 2010)

Rahbar dkk menyatakan bahwa HbA1c awalnya dikenal dengan istilah *unusual hemoglobin* pada penyandang diabetes tahun 1960 dan baru digunakan secara klinis sebagai pemeriksaan kontrol glikemik penyandang diabetes tahun 1980 (Harefa, 2010). Tahun 1990 pemeriksaan HbA1c digunakan sebagai praktek klinik oleh *Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)* dan *the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* sebagai alat monitoring derajat kontrol diabetes melitus. Komite ahli dari *the American Diabetes Association for*

the Study of Diabetes (EASD) kemudian merekomendasikan penggunaan HbA1c untuk diagnosis diabetes melitus. *American Diabetes Association* pada tahun 1990 mengklasifikasikan HbA1c sebagai penunjang diagnosis diabetes (Rahayu, 2014).

HbA1c merupakan spesifik hemoglobin terglikasi sebagai hasil penambahan glukosa terhadap *N-terminal valine* pada rantai β -hemoglobin [β -N (1-deoxy)fructosyl-Hb]. Struktur molekuler HbA1c adalah N-(1-deoxy)-fructosyl-hemoglobin atau N-(1-deoxyfructose-1-yl) hemoglobin beta chain. Komponen HbA1c merupakan komponen minor dari sel darah manusia, normalnya 4% dari total hemoglobin. HbA1c terbentuk antara ikatan hemoglobin dengan glukosa, sedangkan fraksi lain merupakan ikatan antara hemoglobin dan heksosa lainnya. HbA1c atau glikohemoglobin dibentuk melalui penambahan glukosa pada hemoglobin melalui proses non enzimatis, yang dinamakan glikasi. Glikasi Hemoglobin tidak dikatalis oleh enzim, tetapi melalui reaksi kimia akibat paparan glukosa yang beredar dalam darah terhadap sel darah merah. HbA1c adalah glukosa stabil yang terikat pada gugus N-terminal pada rantai HbA1c membentuk suatu modifikasi post-translasi sehingga glukosa bersatu dengan kelompok amino bebas pada residu valin N-terminal rantai β -hemoglobin. (Rahayu, 2014).

Glikohemoglobin bersifat irreversibel, yang dapat bertahan sepanjang masa hidup eritrosit (120 hari). Interpretasi glikohemoglobin tergantung pada eritrosit yang memiliki masa hidup normal (Harefa, 2010). HbA1c dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti genetik, hematologi dan faktor lain yang berkaitan dengan penyakit. Beberapa bentuk glikohemoglobin telah diidentifikasi, termasuk diantaranya HbA1c, HbA1 (yang terdiri HbA1a, HbA1b, HbA1c) dan total

glikohemoglobin (HbA1 dan *hemoglobin-glucose adducts* lainnya) (Harefa, 2010).

Tabel. 4. Kadar HbA1c pada keadaan normal dan diabetes melitus

No	Hemoglobin	-Terminal Group	Normal (%)	Diabetes (%)
1	HbA1a1	<i>Fructose 1,6-diphosphate</i>	0,19	0,2
	HbA1a2	<i>Glucose-6-phosphate</i>	0,19	0,22
2	HbA1b	<i>Unknown</i>	0,48	0,67
3	HbA1c	<i>Glucose</i>	3,3	7,5

2.4 Komplikasi Ulkus Diabetikum

Penderita diabetes melitus tipe 2 memiliki resiko terjadinya komplikasi. *International Diabetes Federation* mengatakan bahwa komplikasi yang sering dialami penderita diabetes melitus adalah nefropati diabetikum, retinopati diabetikum, dan ulkus diabetikum. Persentase dari 366 juta orang yang mengalami diabetes melitus, 15% diantaranya adalah penderita dengan ulkus diabetikum. Komplikasi ulkus diabetikum atau sering disebut dengan kaki diabetik merupakan kelainan tungkai bawah akibat diabetes melitus yang tidak terkontrol (Rowe, 2017). Ulkus diabetikum menimbulkan luka terbuka pada lapisan kulit sampai ke dalam dermis karena adanya penyumbatan pada pembuluh darah di tungkai dan neuropati perifer akibat kadar gula darah yang tinggi sehingga pasien tidak menyadari adanya luka (Soegondo, 2011).

Ulkus diabetikum beresiko tinggi untuk diamputasi karena perawatan luka yang tidak baik. Persentase pasien diabetes melitus yang mengalami ulkus diabetikum berakhir dengan amputasi sekitar 12-24%. Penatalaksanaan yang panjang dan pendekatan multidisiplin terhadap penderita ulkus diabetikum dapat menekan sekitar 50-75% angka kejadian amputasi. Identifikasi dini pada penderita diabetes melitus yang beresiko mengalami ulkus diabetikum diperlukan sehingga

dapat melakukan pengobatan multispesialis guna mencegah amputasi sekitar 40-85% (Niken, 2006).

Soegondo (2011), mendefinisikan patofisiologis ulkus diabetikum yang terjadi pada penderita diabetes melitus yaitu gangguan pembuluh darah, gangguan syaraf perifer, dan infeksi. Penderita diabetes melitus mengalami keadaan hiperglikemia, dengan glukosa darah tinggi secara terus menerus. Hiperglikemia menyebabkan kemampuan pembuluh darah tidak berkontraksi dan relaksasi secara normal. Keadaan tersebut mengakibatkan sirkulasi darah menurun, terutama pada kaki dengan gejala sakit pada tungkai dan telapak kaki setelah berjalan, luka sulit sembuh, serta perubahan warna kulit pada kaki tampak pucat atau kebiruan (Soegondo, 2011).

Syaraf kaki dalam keadaan normal, berperan dalam menyampaikan pesan ke otak. Kepekaan syaraf kaki pada penderita diabetes melitus berkurang sehingga apabila terdapat rangsangan, pesan tidak sampai ke otak. Neuropati perifer dapat menyebabkan berkurangnya sensasi pada kaki. Neuropati akan menghambat signal, rangsangan atau terputusnya komunikasi dalam tubuh. Penurunan sirkulasi darah pada daerah kaki akan menghambat proses penyembuhan luka, akibatnya kuman masuk ke dalam luka dan terjadi infeksi. Peningkatan kadar gula darah akan menghambat kerja leukosit dalam mengatasi infeksi. Luka tersebut akan menjadi ulkus dan perluasan infeksi sampai ke tulang (*Oseteomielitis*). Kaki yang mengalami perluasan infeksi sulit untuk diatasi dan memerlukan tindakan amputasi (Soegondo, 2011).

Amputasi dapat dicegah dengan cara perawatan luka pada ulkus diabetikum. Menurut Maryunani (2013) berdasarkan *Consensus development conference on diabetic foot wound care* (1999) tujuan perawatan luka diabetes adalah untuk meningkatkan fungsi dan kualitas hidup, mengontrol infeksi, mempertahankan status kesehatan, mencegah amputasi dan untuk mengurangi biaya.

Faktor resiko terjadi ulkus diabetikum pada penderita penyakit diabetes melitus adalah jenis kelamin, lama penyakit diabetes melitus, obesitas, hipertensi, HbA1c, gula darah, kolesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL) dan trigliserida tidak terkontrol, kebiasaan merokok, neuropati, *Peripheral Artery Disease*, perawatan rutin kaki, diet, aktivitas fisik, serta penggunaan alas kaki. Jenis kelamin laki-laki menjadi faktor dominan terjadinya ulkus diabetikum. Faktor lain yang berpengaruh adalah lama penyakit. Semakin lama seseorang mengalami diabetes melitus, maka semakin berisiko mengalami komplikasi. Keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama mengakibatkan terjadinya hiperglisolia yaitu keadaan sel yang memiliki banyak glukosa. Ulkus diabetikum terutama terjadi pada penderita diabetes melitus yang telah menderita selama 10 tahun atau lebih. Pasien diabetes melitus dengan obesitas pada pengukuran indeks masa tubuh atau IMT ≥ 30 kg/m² (wanita) dan IMT ≥ 25 kg/m² (pria) atau berat badan relatif (BBR) lebih dari 120 % menjadi faktor resiko komplikasi dan lebih sering terjadi resistensi insulin. Hipertensi berkepanjangan juga dapat menjadi faktor resiko komplikasi. Hipertensi terjadi adanya viskositas darah yang tinggi akan berakibat menurunnya aliran darah sehingga terjadi defisiensi vaskuler, serta mengakibatkan lesi pada endotel. Kerusakan pada endotel akan berpengaruh

terhadap makroangiopati yang berakibat vaskuler defisiensi sehingga dapat terjadi hipoksia pada jaringan yang akan mengakibatkan terjadinya ulkus diabetik (Soegondo, 2011).

Kadar HbA1c, glukosa darah, kolesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL), trigliserida tidak terkontrol juga menjadi penyebab komplikasi. Glikosilasi Hemoglobin (HbA1c) 6,5 % akan menurunkan kemampuan pengikatan oksigen oleh sel darah merah yang mengakibatkan hipoksia jaringan yang selanjutnya terjadi proliferasi pada dinding sel otot polos subendotel. Kadar glukosa darah tidak terkontrol (gula darah puasa (GDP) > 100 mg/dl dan GD2JPP > 144 mg/dl) akan mengakibatkan komplikasi kronik jangka panjang, baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler salah satunya yaitu ulkus diabetikum. Kadar trigliserida 150 mg/dL, kolesterol total 200 mg/dL dan HDL 45 mg/dL akan mengakibatkan buruknya sirkulasi ke sebagian besar jaringan dan menyebabkan hipoksia serta cedera jaringan, merangsang reaksi peradangan dan terjadinya aterosklerosis. Kebiasaan merokok menyebabkan kerusakan endotel kemudian terjadi penempelan dan agregasi trombosit yang selanjutnya terjadi kebocoran sehingga lipoprotein lipase akan memperlambat clearance lemak darah dan mempermudah timbulnya aterosklerosis. Neuropati dan *Peripheral Artery Disease* turut menyumbang sebagai faktor resiko komplikasi. Neuropati menyebabkan gangguan syaraf dan akan meningkatkan resiko terjadinya ulkus diabetikum. *Peripheral Artery Disease* atau penyakit atreri perifer terjadi adanya penyumbatan arteri di ekremitas bawah yang disebabkan oleh aterosklerosis (Soegondo, 2011).

Perawatan kaki, diet, kurangnya aktivitas fisik dan penggunaan alas kaki dengan tepat juga perlu diperhatikan untuk mengurangi faktor resiko komplikasi. Perawatan kaki diberikan secara rinci pada semua pasien ulkus diabetikum untuk mencegah terjadinya komplikasi lain atau perluasan ulkus. Kepatuhan diet diabetes melitus memiliki tujuan untuk mempertahankan berat badan normal, menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik, menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki profil lipid, meningkatkan sensitivitas reseptor insulin dan memperbaiki sistem koagulasi darah (Soegondo, 2009).

2.5. Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Kadar HbA1c Pada Penderita Ulkus Diabetikum

Glukosa merupakan produk akhir dari metabolisme karbohidrat yang diserap oleh tubuh melalui aliran darah. Keadaan pasokan glukosa terbatas, tubuh berkompensasi untuk beralih pada sumber-sumber dan proses-proses alternatif (McWright, 2008). Asupan makanan berupa karbohidrat, lemak dan protein berasal dari luar tubuh baik dalam keadaan normal maupun tidak normal. Proses pengolahan bahan makanan dimulai dari mulut hingga lambung. Makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan, akan dipecah menjadi bentuk sederhana. Proses tersebut adalah pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, lemak menjadi asam lemak dan protein menjadi asam amino. Produk akhir dari metabolisme glukosa adalah energi yang digunakan untuk kebutuhan luar sel (Soegondo, 2011).

Glukosa akan dikendalikan oleh adanya insulin. Penderita diabetes melitus akan mengalami kesulitan dalam proses ini, sehingga mengakibatkan pasokan

glukosa berlebih di luar sel. Keberadaan glukosa darah mengakibatkan resiko komplikasi penderita diabetes melitus. Penurunan resiko komplikasi pada pasien diabetes melitus dapat dilakukan dengan pengendalian glukosa yang optimal. Indikator terbaik untuk mengetahui pengendalian glukosa darah adalah dengan pemeriksaan HbA1c. HbA1c merupakan suatu glikohemoglobin yang dibentuk dalam dua tahap oleh glikasi *non enzimatis* dari hemoglobin A (HbA). Pemeriksaan HbA1c bermanfaat dan akurat dalam pemantauan terapi. Laju pembentukan HbA1c sebanding dengan kadar glukosa darah. Reaksi yang ditimbulkan akan bertambah jika kadar glukosa darah terus meningkat. HbA1c mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah selama 120 hari sesuai masa eritrosit, sehingga HbA1c dijadikan sebagai parameter pengendalian diabetes melitus dan sebagai data pembedaan untuk menilai keberhasilan obat (Arisman, 2008).

Hubungan antara HbA1c dengan glukosa plasma adalah sangat kompleks. Kadar HbA1c tinggi pada individu yang memiliki kadar darah tinggi sejak lama seperti pada diabetes melitus. HbA1c adalah indeks rata-rata kadar glukosa selama beberapa minggu hingga bulan sebelumnya (Rahayu, 2014). Korelasi antara kadar HbA1c dengan rata-rata glukosa darah plasma disajikan dalam tabel 5.

Tabel 5. Korelasi antara kadar HbA1c dengan rata-rata glukosa plasma

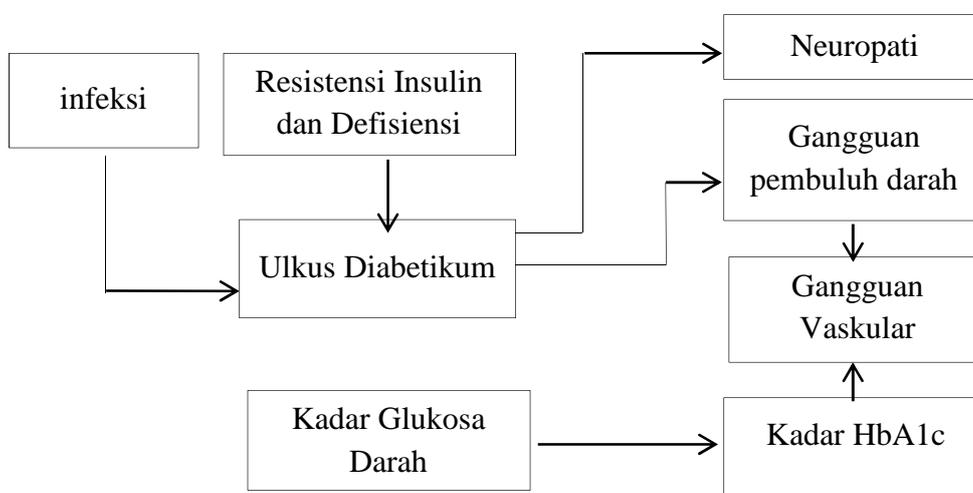
HbA1c (%)	Plasma (mg/dL)
5	90
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

(Diabetes Care, 2002)

Nilai HbA1c 5% mencerminkan kadar glukosa darah sebesar 90 mg/dL. Peningkatan 1% berkorelasi dengan penambahan kadar glukosa sekitar 30 mg/dL, sedangkan penurunan HbA1c sebesar 2 % berakibat pada pereduksian komplikasi sebanyak 50-70%. Penderita diabetes melitus yang memiliki glukosa darah terkendali, sebaiknya pemeriksaan HbA1c diperiksa setidaknya setiap 3 atau 4 bulan sekali, dan lebih sering diperiksa jika glukosa darah tidak terkendali (Arisman, 2008).

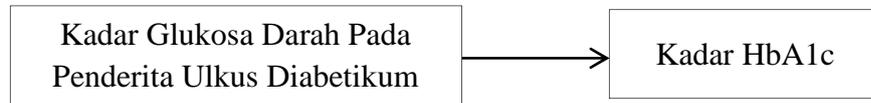
Hasil penelitian dari *Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)* menunjukkan bahwa pengendalian diabetes melitus tipe 1 yang baik mengurangi komplikasi kronik sebesar 20-30%. *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* menyatakan dalam penelitiannya bahwa setiap penurunan 1 % dari kadar HbA1c akan menurunkan resiko komplikasi sebesar 37%. Keadaan normal sebagian kecil fraksi hemoglobin yang akan mengalami glikolisasi, yaitu sekitar 5% yang berarti glukosa terikat pada hemoglobin melalui proses enzimatik dan bersifat *irreversible* atau tidak dapat diubah (Soegondo, 2011).

2.6. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dengan HbA1c pada penderita ulkus diabetikum.

