

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan kondisi kronik yang disebabkan karena kekurangan insulin secara relatif atau absolut. Karakteristik klinis intoleransi glukosa dapat menimbulkan gejala hiperglikemia serta perubahan metabolisme lemak dan protein. Dalam jangka waktu yang lama, abnormalitas metabolik akan berkembang menjadi komplikasi, seperti retinopati, nefropati, dan neuropati (Kimble *et al.*, 2009).

DM merupakan kondisi kronik yang terjadi karena tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara normal atau insulin tidak dapat bekerja secara efektif. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan berfungsi untuk memasukkan glukosa yang diperoleh dari makanan ke dalam sel yang selanjutnya akan diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh otot dan jaringan untuk bekerja sesuai fungsinya. Seseorang yang terkena diabetes tidak dapat menyerap glukosa secara normal dan glukosa akan tetap berada pada sirkulasi darah (hiperglikemia) yang akan merusak jaringan. Kerusakan ini jika berlangsung kronik akan menyebabkan terjadinya komplikasi, seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, retinopati, neuropati, maupun ulkus pedis (IDF, 2012).



2.2 Klasifikasi

Diabetes mellitus diklasifikasikan oleh ADA menjadi 4 kelas, yaitu (ADA, 2012) :

- a. DM tipe 1 dihasilkan dari kerusakan sel β pankreas, biasanya menyebabkan defisiensi insulin secara absolut.
- b. DM tipe 2 dihasilkan dari gangguan sekresi insulin secara progresif karena resistensi insulin.
- c. Tipe spesifik lain dari DM dapat disebabkan oleh berbagai penyebab, seperti kerusakan genetik pada aksi insulin, penyakit eksokrin pankreas (*cystic fibrosis*), dan obat-obatan/kimia yang menyebabkan DM (seperti terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).
- d. DM gestational merupakan diabetes yang didiagnosa selama kehamilan. Selama kehamilan dapat terjadi intoleransi glukosa dan resistensi insulin yang terjadi karena perubahan metabolisme pada akhir kehamilan dan kebutuhan insulin yang meningkat. GDM terjadi pada 4% dari kehamilan di Amerika Serikat, kebanyakan wanita kembali ke toleransi glukosa normal pasca-melahirkan tetapi memiliki risiko yang besar (30-60%) pengembangan DM di kemudian hari (Fauci, *et al.*, 2008).

2.3 Faktor risiko

Pada pasien diabetes mellitus tipe 2 terdapat beberapa faktor risiko, yaitu (PERKENI, 2011) :

2.3.1 Faktor Risiko Yang Tidak Dapat Dimodifikasi

- a. Keluarga memiliki riwayat DM (khususnya orang tua)

Beberapa penelitian menyatakan bahwa apabila orang tua mengalami diabetes, kemungkinan anaknya juga mengalami diabetes.

b. Usia

DM tipe 2 banyak mengenai pada orang usia lanjut. Penyakit ini dapat ditemukan pada pasien usia di atas 45 tahun. Usia dapat menjadi faktor risiko karena seiring bertambahnya usia dapat terjadi penurunan fungsi organ tubuh, termasuk pengangkutan glukosa ke jaringan. Reseptor ini akan menjadi tidak peka terhadap adanya glukosa dalam darah sehingga yang terjadi adalah peningkatan kadar glukosa dalam darah.

c. Memiliki riwayat gestational diabetes atau pernah melahirkan bayi dengan berat lebih dari 4,09 kg

Pada pasien yang pernah mengalami gestational diabetes risiko terjadinya diabetes mellitus lebih besar daripada wanita yang tidak mengalami gestational diabetes karena pernah mengalami gangguan metabolisme.

d. Riwayat lahir dengan berat badan rendah (kurang dari 2,5 kg)

Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi lahir dengan BB normal.

2.3.2 Faktor Risiko Yang Dapat Dimodifikasi

a. *Overweight* atau obesitas ($BMI > 23 \text{ kg/m}^2$)

Pada orang obesitas terjadi penumpukan lemak yang menyebabkan sensitivitas reseptor berkurang sehingga afinitas insulin terhadap reseptornya juga menurun dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah.

b. Kurang beraktivitas khususnya aktivitas fisik

Berolahraga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar glukosa darah tetap normal, kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan obesitas

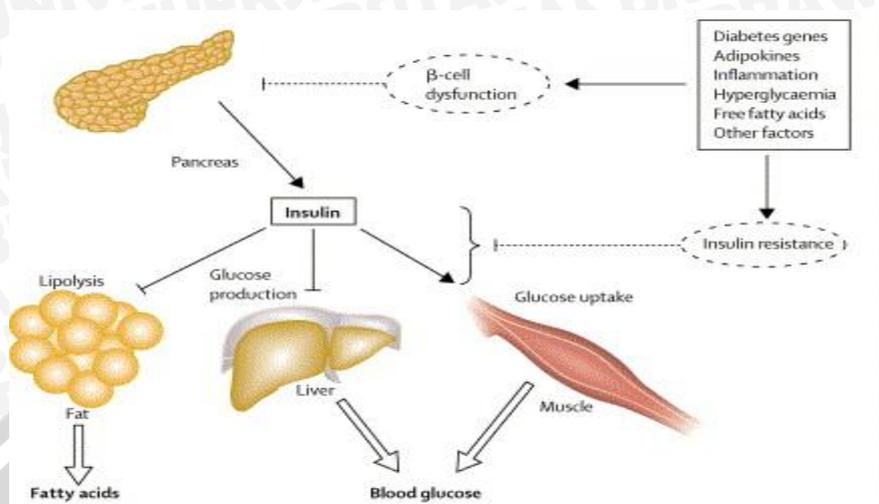
dan meningkatkan risiko diabetes serta kerja insulin dalam mengontrol glukosa darah lebih berat karena tidak ada faktor luar yang membantu menjaga kadar glukosa darah tersebut.

c. Hiperlipidemia

Pada kondisi hiperlipidemia (HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL) dapat menyebabkan resistensi insulin yang berakibat terjadinya DM tipe 2. Pada DM tipe 2, resistensi insulin di hati mencerminkan kegagalan hiperinsulinemia untuk menekan glukoneogenesis yang menghasilkan hiperglikemia puasa dan penurunan penyimpanan glikogen oleh hati pada stase *postprandial*. Peningkatan produksi glukosa hepatik terjadi di awal perjalanan DM, meskipun mungkin terjadi setelah timbulnya kelainan sekresi insulin dan resistensi insulin pada otot rangka. Maka, terjadi resistensi insulin pada jaringan adiposa dan obesitas, peningkatan asam lemak bebas (FFA) dari adiposit, dan peningkatan sintesis lipid (VLDL dan trigliserida) dalam hepatosit (Fauci *et al.*, 2008).

2.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

Perubahan metabolisme glukosa terjadi karena penurunan fungsi sel beta pankreas yang terjadi akibat resistensi insulin. Dua prinsip yang mendasari regulasi glukosa darah adalah sekresi insulin dan sensitivitas insulin (ADA, 2011).



Gambar 2.1 Patofisiologi Hiperglikemia dan Peningkatan Sirkulasi Asam Lemak Pada DM Tipe 2 (Stumvoll *et al.*, 2005)

Insulin merupakan hormon yang disekresi oleh pankreas secara normal dan akan menurunkan produksi glukosa di hati, menaikkan pengambilan glukosa di otot rangka, dan menekan pengeluaran asam lemak dari jaringan lemak. Karena beberapa faktor penyebab yang berkontribusi dalam patogenesis DM tipe 2 yang menyebabkan disfungsi sel beta yang berefek pada sekresi insulin dan aksi insulin, penurunan sekresi insulin akan menurunkan signal insulin pada target jaringan. Jalur resistensi insulin akan mempengaruhi aksi insulin pada masing-masing target mayor jaringan sehingga menyebabkan peningkatan sirkulasi asam lemak dan hiperglikemia. Peningkatan konsentrasi glukosa dan asam lemak dalam darah akan berdampak negatif pada sekresi insulin dan resistensi insulin (Stumvoll *et al.*, 2005).

2.5 Diagnosis Diabetes Mellitus Tipe 2

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Dalam penentuan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan

adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*whole blood*), vena, ataupun angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO, sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler menggunakan glukometer (PERKENI, 2011).

Berikut kriteria diagnosis DM berdasarkan ADA tahun 2012 :

- a. Pengukuran kadar HbA_{1c} $\geq 6,5\%$, yaitu tes laboratorium yang menggunakan metode yang disertifikasi NGSP dan distandarisasi pada DCCT assay.
- b. GDP ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) merupakan glukosa darah saat puasa, tidak ada kalori yang masuk minimal selama 8 jam.
- c. GD_{2PP} ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) merupakan glukosa darah 2 jam *post prandial* (setelah makan). Tes harus dilakukan sesuai dengan prosedur dari *World Health Organization* (WHO) menggunakan glukosa yang kandungannya setara dengan 75 g TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral), yaitu glukosa anhidrat terlarut dalam air.
- d. Pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia atau hiperglikemia krisis, kadar gula darah acak ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
- e. Pada keadaan tidak terdeteksinya *unequivocal* hiperglikemi, hasil tes harus dikonfirmasi dengan dilakukan tes ulang.

Cara pelaksanaan TTGO (WHO, 1994) :

- a. Tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa
- b. Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan

- c. Diperiksa kadar glukosa darah puasa
- d. Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa) atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit
- e. Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai
- f. Diperiksa kadar glukosa darah 2 jam sesudah beban glukosa
- g. Selama proses pemeriksaan, subjek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Untuk Diabetes Mellitus (PERKENI, 2011) :

Tes	Hasil	Interpretasi
HbA1C	$\geq 6,5\%$	Diabetes
	5.7-6.4%	Gangguan toleransi glukosa
	$< 5,7\%$	Normal
GDA	≥ 200 mg/dL	Diabetes
	140-199 mg/dL	Gangguan toleransi glukosa
	< 140 mg/dL	Normal
GDP	≥ 126 mg/dL	Diabetes
	100-125 mg/dL	Gangguan toleransi glukosa
	> 100 mg/dL	Normal

Gangguan toleransi glukosa (IGT) mirip dengan glukosa puasa terganggu (IFG), tetapi didiagnosis dengan dikonfirmasi toleransi glukosa oral (OGTT). Kedua IFG dan IGT merupakan faktor risiko untuk diabetes masa depan dan untuk kardiovaskuler penyakit dan terkadang disebut sebagai pre-diabetes.

2.6 Manifestasi Klinis

Berbagai gejala dapat ditemukan pada penderita diabetes. Kecurigaan adanya DM apabila terdapat keluhan klasik DM seperti di bawah ini (PERKENI, 2011) :

- a. Gejala klasik DM berupa : poliuria, polidipsia, kelelahan, dan polifagia.
 - 1) Poliuria (banyak kencing) merupakan salah satu gejala awal diabetes. Hal ini terjadi ketika kadar glukosa melebihi ambang batas toleransi ginjal yang mengakibatkan glukosa dalam urin menarik air sehingga urin menjadi banyak.
 - 2) Polidipsia (banyak minum) disebabkan tingginya kadar glukosa darah menyebabkan dehidrasi berat pada sel tubuh akibat tekanan osmotik yang menyebabkan cairan dalam sel keluar. Keluarnya glukosa dalam urin akan menimbulkan keadaan diuresis osmotik. Efek keseluruhannya adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urin. Untuk menjaga agar urin tidak terlalu pekat, ginjal mempunyai sistem pengaturan sendiri, sehingga cairan tubuh ikut keluar bersama urin, dan jaringan tubuh mengalami dehidrasi.
 - 3) Kelelahan disebabkan karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga tidak ada ATP yang dihasilkan.
 - 4) Polifagia (banyak makan) disebabkan rendahnya glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga metabolisme tubuh terjadi dengan cepat untuk memenuhi kebutuhan glukosa dalam pembentukan ATP, akibatnya tubuh merasa memerlukan asupan glukosa yang lebih banyak lagi dalam waktu yang relatif lebih singkat dari orang normal

- b. Keluhan lain dapat berupa : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta *pruritus vulvae* pada wanita.

2.7 Pedoman Terapi

Untuk menangani diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia, diperlukan suatu pedoman untuk meningkatkan efikasi dan efisiensi terapi dan mencegah terjadinya komplikasi, sehingga dibuatlah konsensus oleh persatuan endokrinologi indonesia (PERKENI). Dalam hal ini, Indonesia cukup beruntung karena sejak tahun 1993 PERKENI telah menyusun dan memberikan konsensus pengelolaan diabetes. Konsensus ini disusun secara spesifik sesuai kebutuhan pelayanan kesehatan di bidang diabetes di Indonesia tanpa meninggalkan kaidah-kaidah *evidence-based*. Pedoman terapi klinis (*guideline*) yang digunakan sebagai acuan dalam pemilihan terapi diantara berbagai obat yang tersedia untuk mengobati diabetes mellitus tipe 2 sehingga dapat memberikan keputusan pengobatan yang tepat pada keadaan yang spesifik. Akan tetapi, fakta di lapangan masih banyak ketidaksesuaian pemilihan terapi dengan pedoman terapi klinis karena berbagai hambatan, antara lain sosialisasi yang kurang merata, keterbatasan biaya, dan standar laboratorium yang belum sama. Menurut penelitian di luar negeri yaitu Belanda, pengembangan dan implementasi (berbasis bukti) pedoman praktik klinis adalah salah satu alat yang menjanjikan dan efektif untuk meningkatkan kualitas pelayanan, tetapi pedoman banyak yang tidak digunakan setelah penyebaran. Pedoman terapi yang diikuti klinisi rata-rata 67% dari keputusan (Grol, 2001).

2.8 Penatalaksanaan

Tujuan Penatalaksanaan menurut PERKENI 2011, meliputi :

- a. Jangka pendek : menghilangkan keluhan dan tanda DM, mempertahankan rasa nyaman, dan mencapai target pengendalian glukosa darah.
- b. Jangka panjang : mencegah dan menghambat progresivitas komplikasi mikroangiopati, makroangiopati, dan neuropati.
- c. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

2.9 Terapi DM tipe 2

2.9.1 Target Terapi

American Diabetes Association tahun 2012 merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan terapi diabetes mellitus tipe 2.

Tabel 2.2 Target Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2

Parameter	Kadar Ideal yang Diharapkan
Kadar glukosa darah puasa	80-120 mg/dL
Kadar glukosa plasma puasa	90-130 mg/dL
Kadar glukosa darah saat tidur	100-140 mg/dL
Kadar insulin	110-150 mg/dL
Kadar HbA1c	< 7%
Kadar kolesterol HDL	> 55 mg/dL (wanita) > 45 mg/dL (pria)
Kadar trigliserida	< 200 mg/dL

2.9.2 Non Farmakologi

American Diabetes Association (ADA) dan *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* merekomendasikan pasien dengan DM tipe 2 untuk melakukan pengaturan gaya hidup, termasuk diet dan olahraga, sebagai terapi awal untuk mencegah dan/atau manajemen DM tipe 2 dengan target terapi penurunan berat badan dan perbaikan risiko yang dapat dimodifikasi. Diet direkomendasikan pada pasien DM dengan membatasi lemak tersaturasi dan trans, asupan alkohol serta pemantauan konsumsi karbohidrat, dan menaikkan konsumsi serat. Selain itu, pasien dengan DM tipe 2 diharuskan olahraga 150 menit setiap minggu atau minimal 3x dalam seminggu (ADA, 2012).

Pada pasien *overweight*, penurunan berat badan (10%) menunjukkan efek dramatis pada kadar glukosa dan progresi DM tipe 2. Olahraga seperti berjalan kaki, *jogging*, renang, bersepeda santai 30 menit per hari mempunyai efek yang luar biasa terhadap pilar patogenik DM tipe 2, yaitu resistensi insulin. Perubahan pola hidup harus dapat dipertahankan selama mengalami DM tipe 2 karena tidak hanya berefek positif terhadap kadar glukosa, tetapi juga bermanfaat untuk risiko penyakit kardiovaskular yang lain, seperti tekanan darah dan lipid. Perkiraan penurunan HbA1c 1-2% dengan perubahan *lifestyle* yang murah dan tidak mempunyai efek samping dalam jangka waktu yang lama (IDF, 2011).

2.9.3 Farmakologi

Terapi farmakologi diberikan bersama dengan pengaturan pola makan dan aktivitas jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologi terdiri dari obat per oral dan suntikan.

2.9.3.1 Oral Anti Diabetes (OAD)

Berdasarkan cara kerjanya, OAD dibagi menjadi beberapa golongan, yaitu (PERKENI, 2011) :

2.9.3.1.1 Pemicu Sekresi Insulin (Insulin *Secretagogue*)

a. Sulfonilurea (SFu)

Obat golongan ini mempunyai efek utama merangsang sel beta pankreas untuk mensekresi insulin yang tersimpan dan meningkatkan sensitivitas sel beta terhadap glukosa. Oleh karena itu, hanya dapat digunakan pada pasien yang masih mempunyai kemampuan untuk sekresi insulin dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang. Namun, masih bisa diberikan untuk pasien dengan berat badan berlebih. Untuk menghindari hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan, seperti orang tua, gangguan faal ginjal, dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskuler, tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea jangka panjang (PERKENI, 2011).

Efek hipoglikemia SFu adalah dengan merangsang *channel* K yang tergantung pada ATP dari sel beta pankreas. Bila SFu terikat pada reseptor (SUR) *channel* tersebut maka akan terjadi penutupan. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya penurunan permeabilitas K pada membran sel beta, terjadi depolarisasi membran dan *channel* Ca terbuka, dan menyebabkan peningkatan Ca intrasel. Ion Ca akan terikat pada calmodulin dan menyebabkan eksositas granul yang mengandung insulin (Kimble *et al.*, 2009).

SFu menurunkan kadar glukosa dan hbA1c sebesar 0,9-2,5%. SFu dapat digunakan sebagai monoterapi, dan kombinasi dengan agen antidiabetes lain, kecuali glinid dan insulin. Terapi optimal terlihat pada setengah dosis maksimum

(ADA, 2012). Ada bermacam-macam jenis golongan obat ini yang dapat dilihat pada tabel 2.3 di bawah ini.

Tabel 2.3 Contoh Obat Golongan Sulfonylurea (Krentz dan Bailey, 2006) :

Sulfonylurea	Dosis harian (mg)	Durasi aksi	Aktivitas metabolit	Rute eliminasi utama
Generasi pertama				
Klorpropamid	100–500	Panjang	Aktif	Urin > 90%
Tolbutamid	500–2000	Pendek	Inaktif	Urin = 100%
Generasi kedua				
Glibenklamid (gliburid)	2.5–15	Sedang sampai panjang	Aktif	Bile = 50%
Glimepiride	1-6	Sedang	aktif	Urin = 80%
Glipizid	2.5-20	Pendek sampai sedang	inaktif	Urin = 70%
Gliklazid	40-320	Sedang	Inaktif	Urin = 65%
Panjang > 24 jam; sedang 12-24 jam; pendek < 12 jam Tolbutamid diminum sebelum makan				

Efek samping utama golongan obat SFu adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Selain itu, gejala GIT seperti mual, muntah, perut merasa penuh, dan perut sebah dapat diatasi dengan meminumnya bersama makanan (Kimble *et al.*, 2009).

b. Glinid (Nonsulfonylurea)

Merupakan golongan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonylurea, tetapi dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Tidak seperti SFu, golongan obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati karena mempunyai t_{1/2} yang lebih pendek dibandingkan Sfu, maka diberikan bersama makanan untuk meningkatkan penggunaan glukosa *postprandial* (Kimble *et al.*, 2009).



Ada 2 macam glinid yang tersedia, yaitu repaglinid dan nateglinid, menurunkan HbA1c sampai 1,9% dari *baseline* dan bisa digunakan sebagai monoterapi maupun kombinasi (Krentz dan Balley, 2006). Dosis repaglinid sebagai inisial terapi pada pasien yang belum pernah mendapatkan OAD atau pasien dengan HbA1c < 8%, adalah 0,5 mg dengan makanan. Namun, jika pasien sudah gagal menggunakan SFu atau HbA1c > 8%, dosis awal adalah 1-2 mg dengan makanan. Dosis dapat dititrasi setiap minggu 1 mg/makan sampai maksimum 4 mg/dosis atau 16 mg/hari. Repaglinid harus dimulai dengan dosis 0,5 mg pada pasien dengan disfungsi ginjal yang parah dan harus dititrasi perlahan pada pasien dengan disfungsi hati. Rekomendasi dosis awal nateglinid adalah 120 mg TID bersamaan dengan makan atau 30 menit sebelum makan. Untuk pasien yang sudah mendekati target HbA1c, dapat digunakan dosis 60 mg TID (Kimble *et al.*, 2009).

2.9.3.1.2 Peningkat Sensitivitas Insulin

a. Biguanid

Golongan biguanida yang sering digunakan adalah metformin. Obat ini menurunkan kadar glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal reseptor insulin dan menurunkan produksi glukosa di hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus halus sehingga menurunkan glukosa darah dan menghambat absorpsi glukosa di usus sesudah makan. Metformin bekerja dengan meningkatkan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer yang dipengaruhi AMP *Actified protein kinase* (AMPK), yang merupakan regulator seluler utama bagi metabolisme lipid dan glukosa. Aktivasi AMPK pada hepatosit akan mengurangi aktivitas *acetyl Co-A karboksilase* (ACC) dengan induksi oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim lipogenik

(Soegondo, 2006). Obat ini terutama dipakai pada pasien DM dengan berat badan berlebih karena mempunyai efek antilipolitik yang dapat menurunkan serum konsentrasi asam lemak bebas (McCulloch, 2012).

Pada penelitian UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) menunjukkan bahwa metformin dapat menurunkan HbA1c sama efektifnya dengan sulfonilurea dan insulin tanpa peningkatan BB yang signifikan. Metformin tidak menyebabkan hipoglikemia atau peningkatan berat badan, tetapi sering menyebabkan gangguan pada GIT, yang tergantung pada frekuensi dosis, dan dapat muncul setelah bertahun-tahun melakukan pengobatan (R. Holman, 2007).

Dosis awal 500 mg sekali atau dua kali sehari dapat ditingkatkan sampai 1000 mg dua kali sehari bisa diberikan sebelum/saat/sesudah makan. Sebuah bentuk *extended-release* tersedia dan mungkin memiliki efek samping yang lebih sedikit terhadap gastrointestinal (diare, anoreksia, mual, rasa logam). Karena onset yang relatif lambat dan gejala gastrointestinal dengan dosis tinggi, dosis harus meningkat setiap 2-3 minggu berdasarkan pengukuran SMBG (*Self Monitoring Blood Glucose*) dan diminum bersamaan dengan makanan. Toksisitas utama metformin, yaitu asidosis laktat, dapat dicegah dengan pemilihan pasien dengan hati-hati. Metformin tidak boleh digunakan pada pasien dengan insufisiensi ginjal [serum biguanid > 133 mol/L (1,5 mg/dL) pada pria atau > 124 mol/L (1,4 mg/dL) pada wanita, dengan penyesuaian untuk usia], segala bentuk asidosis, CHF, penyakit hati, atau hipoksia berat. Metformin harus dihentikan pada pasien yang sakit parah, pada pasien yang tidak dapat meminum secara oral, dan pada mereka yang menerima bahan kontras radiografi. Selama prosedur kontras intravena stop metformin selama 48 jam sebelumnya dan

jangan dimulai kembali sampai 48 jam setelah prosedur selesai. Insulin harus digunakan sampai metformin dapat dimulai kembali (Fauci *et al.*, 2008).

b. Tiazolidindion

Tiazolidindion menurunkan resistensi insulin dengan berikatan pada *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR γ), suatu reseptor inti yang terdapat di jaringan target kerja insulin seperti di jaringan adiposa, otot skeletal, dan sel hati. Reseptor pada organ tersebut merupakan regulator homeostasis lipid, diferensiasi adiposit, dan kerja insulin. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah transporter glukosa (GLUT) yaitu GLUT-4, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Penurunan ekspresi GLUT-4 akan menyebabkan resistensi insulin (Kimble *et al.*, 2009; PERKENI, 2011).

Agonis reseptor ini mengatur sejumlah besar gen, menyebabkan diferensiasi adiposa, mengurangi penumpukan lemak hati, dan mengurangi resistensi insulin secara tidak langsung dengan meningkatkan penyimpanan asam lemak dan mungkin dengan meningkatkan kadar adiponektin. Tiazolidindion menyebabkan redistribusi lemak dari pusat ke perifer. Tingkat sirkulasi insulin menurun dengan penggunaan tiazolidindion menunjukkan penurunan resistensi insulin (Fauci *et al.*, 2008).

Obat golongan ini dipakai jika penggunaan metformin sebagai monoterapi atau dengan sulfonilurea gagal untuk mengontrol diabetes, atau jika penggunaan metformin tidak ditoleransi atau kontraindikasi (misalnya, gagal ginjal) (Fauci *et al.*, 2008).

Contoh golongan tiazolidindion adalah pioglitazone dan rosiglitazon. Namun, obat yang tersedia saat ini adalah pioglitazone dengan dosis 15-45

mg/hari dalam sehari sekali. Untuk monoterapi atau terapi kombinasi dengan sulfonilurea, metformin, atau insulin, dosis awal untuk pioglitazone adalah 15 atau 30 mg sekali sehari dengan atau tanpa makanan. Dosis dapat dititrasi sampai maksimal 45 mg / hari. Untuk rosiglitazone sudah ditarik dari pasaran karena mempengaruhi penyakit kardiovaskular atau penyakit lain dari sindrom metabolik sedang diselidiki (Fauci *et al*, 2008).

Efek samping yang dapat terjadi meliputi, hepatotoksik, efek hematologi yang dapat menurunkan sedikit kadar Hb, Hct. Peningkatan berat badan tergantung dosis, hal ini terjadi karena retensi cairan dan atau akumulasi lemak, dikaitkan dengan peningkatan jaringan adiposa perifer bersama dengan penurunan adiposit visceral. Efek kardiovaskuler dan vaskuler yaitu peningkatan volum plasma dan edema perifer yang disebabkan peningkatan permeabilitas sel endotel. Insiden edema perifer meningkat ketika TZD dikombinasi dengan insulin (Kimble *et al.*, 2009).

2.9.3.1.3 Inhibitor Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan, tanpa mempengaruhi penggunaan glukosa atau sekresi insulin (PERKENI, 2011). *Inhibitor* α -glukosidase secara kompetitif menghambat enzim (maltase, isomaltase, sucrase, dan glucoamilase) pada usus halus, memperlama pemecahan sukrosa dan kompleks karbohidrat (Dipiro *et al.*, 2009).

Penghambat α -glukosidase diminum saat suapan pertama untuk mengurangi penyerapan glukosa dengan menghambat enzim yang memotong oligosakarida menjadi gula sederhana dalam lumen usus. Terapi harus dimulai pada dosis rendah, yaitu 25 mg acarbose atau miglitol dengan makan malam dan

dapat ditingkatkan sampai dosis maksimal perminggu sampai perbulan (50-100 mg untuk mg acarbose atau 50 untuk miglitol, masing-masing dengan makanan). Efek samping utama (diare, perut kembung, distensi perut) terkait dengan peningkatan oligosakarida pada usus besar dan dapat dikurangi dengan titrasi dosis bertahap. α -glukosidase inhibitor dapat meningkatkan kadar sulfonilurea dan meningkatkan kejadian hipoglikemia. Pengobatan bersamaan dengan resin asam empedu dan antasida harus dihindari karena agen-agen ini tidak boleh digunakan pada individu dengan penyakit usus inflamasi, gastroparesis, atau biguanid serum $> 177 \text{ mol / L}$ ($2,0 \text{ mg / dL}$). Agen ini tidak sepoten golongan OAD lainnya dalam menurunkan kadar HbA1C, namun unik karena dapat mengurangi kenaikan glukosa *postprandial* (Fauci *et al.*, 2008).

2.9.3.1.4 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-IV inhibitor)

Obat ini bekerja dengan cara memperlama waktu paruh dari *produce glucagon-like peptide-1* (GLP-1) endogen, yaitu suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. GLP-1 merupakan perangsang kuat pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Akan tetapi, secara cepat GLP-1 diubah oleh enzim *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) menjadi metabolit GLP-1-(9,36)-*amide* yang tidak aktif. Hal ini jelas terlihat pada DM tipe 2, kadar GLP-1 menurun. Inhibitor DPP-IV secara parsial mempertahankan GLP-1 dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif, sehingga mampu menghambat pelepasan glukagon dan menstimulasi glukosa yang memediasi sekresi insulin (Dipiro *et al.*, 2009).

Hormon *incretin* dihasilkan oleh intestinal sebagai respon terhadap makanan yang berperan terhadap regulasi homeostasis glukosa. Hormon ini

dideaktivasi oleh enzim DPP-4. Sitagliptin menghambat inaktivasi hormon *incretin* dengan menghambat enzim DPP-4, menaikkan kadar *incretin*, proses ini menyebabkan kenaikan pengeluaran insulin dan menurunkan kadar glukagon pada darah (Ibrahim, 2010).

Rata-rata penurunan kadar HbA1c dengan vildagliptin atau sitagliptin sekitar 0,7-1 % pada dosis 100 mg/hari yang dapat diberikan bersama makanan atau sebelum makan. Penurunan HbA1c tergantung nilai *baseline*, penurunan lebih besar terlihat dengan *baseline* HbA1c yang lebih besar pula (Ibrahim, 2010).

2.9.3.2 Insulin

Insulin adalah suatu hormon yang dikeluarkan dari sel- β pankreas sebagai respon terhadap glukosa dan stimulan lainnya (misalnya, asam amino, asam lemak bebas, hormon lambung, stimulasi parasimpatis, stimulasi β -adrenergik). Hormon ini terdiri dari dua polipeptida rantai (α 21 asam amino rantai α dan β 30 rantai asam amino β), yang dihubungkan oleh dua ikatan disulfida. Insulin endogen diproduksi dari pembelahan peptida proinsulin yang lebih besar dalam sel β menjadi peptida aktif insulin dan C-peptida, yang dapat digunakan sebagai penanda untuk produksi insulin endogen. Insulin memiliki peran utama dalam terapi individu pada DM tipe 2 bila gejala tidak dapat dikontrol dengan diet dan olahraga saja atau kombinasi dari agen OAD. Insulin juga digunakan pada pasien dengan diabetes tipe 2 selama kehamilan atau periode penyakit kambuhan atau stres (misalnya, bedah) (Kimble *et al.*, 2009).

Sekresi insulin fisiologis terdiri dari sekresi basal (puasa, sebelum makan) dan sekresi prandial. Terapi insulin diharapkan mampu meniru pola sekresi insulin yang fisiologis. Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran

glukosa darah basal adalah insulin basal (insulin kerja sedang atau panjang). Penyesuaian dosis insulin basal untuk pasien rawat jalan dapat dilakukan dengan menambah 2-4 unit setiap 3-4 hari bila sasaran terapi belum tercapai (PERKENI, 2011).

Apabila sasaran glukosa darah basal (puasa) telah tercapai, sedangkan A1C belum mencapai target, maka dilakukan pengendalian glukosa darah prandial (*meal-related*). Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah prandial adalah insulin kerja cepat (*rapid acting*) atau insulin kerja pendek (*short acting*). Kombinasi insulin basal dengan insulin prandial dapat diberikan subkutan dalam bentuk 1 kali insulin basal + 1 kali insulin prandial (basal plus), atau 1 kali basal + 2 kali prandial (basal 2 plus), atau 1 kali basal + 3 kali prandial (basal bolus) (PERKENI, 2011).

Pemberian suntikan insulin diperlukan pada beberapa keadaan, sebagai berikut (PERKENI, 2011) :

- a. Penurunan berat badan yang cepat
- b. Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- c. Ketoasidosis diabetik
- d. Gagal dengan kombinasi OAD dosis optimal
- e. Stress berat (infeksi sistemik, operasi besar, stroke)
- f. Kehamilan dengan DM/diabetes mellitus gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan.
- g. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- h. Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OAD

Berdasarkan lama kerjanya, insulin dibagi menjadi empat jenis, yaitu (PERKENI, 2011) :

a. Insulin kerja cepat (*rapid acting insulin*) dengan onset 5-15 menit dan lama kerja 3-5 jam

Contoh : Lispro, Humalog

b. Insulin kerja pendek (*short acting insulin*) dengan onset 30-60 menit dan lama kerja 3-5 jam

Contoh : Humulin R

c. Insulin kerja menengah (*intermediate acting insulin*) dengan onset 2-4 jam dan lama kerja 10-16 jam

Contoh : NPH

d. Insulin kerja panjang (*long acting insulin*) dengan onset 2-4 jam dan lama kerja 18-26 jam

Contoh : Ultralente, insulin detemir

Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia gejalanya seperti, cemas, berkeringat, gemetar, kulit dingin, palpitasi, bingung, sefalgia, pingsan, sedangkan efek samping yang lain, berupa reaksi imunologi terhadap insulin yang dapat memberikan gejala alergi (PERKENI, 2011).

Insulin diberikan dengan injeksi subkutan dengan arah alat suntik tegak lurus terhadap cubitan permukaan kulit. Pada keadaan khusus diberikan intramuskular atau intravena secara bolus atau drip. Lokasi injeksi dan cara penggunaan insulin harus dilakukan dengan benar, demikian pula mengenai rotasi tempat suntik. Lokasi injeksi dengan absorpsi tercepat pada bagian perut, diikuti lengan luar, paha, & pantat. Lokasi injeksi tersebut dirotasi minimal tiap 1 minggu untuk mencegah terjadinya lipohipertrofi (Siminerio *et al.*, 2011).

2.9.3.3 Terapi Kombinasi

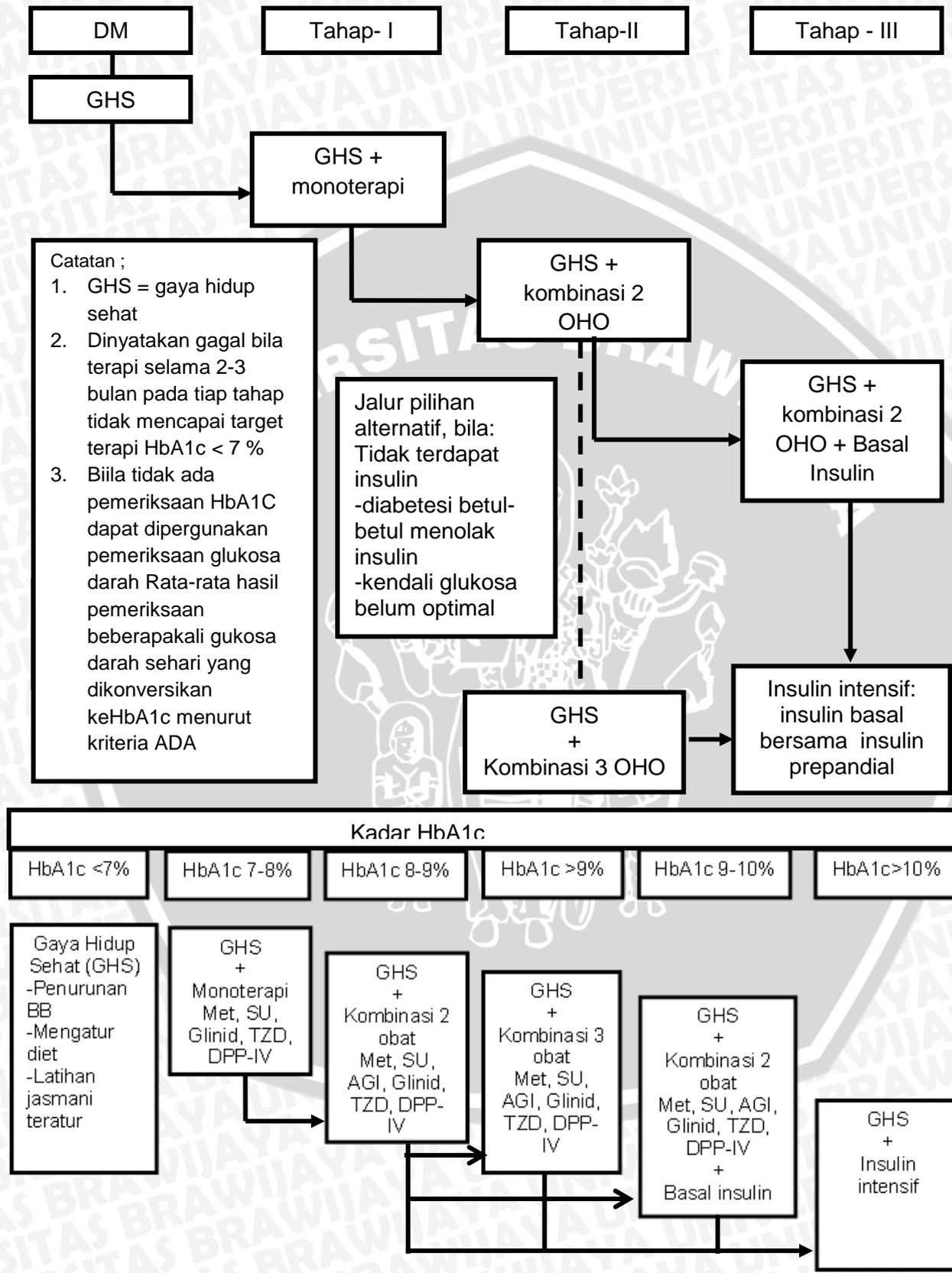
Pemberian OAD maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai respon kadar glukosa darah. Bersamaan dengan terapi non farmakologi dapat dilakukan pemberian OAD tunggal maupun kombinasi. Terapi OAD dengan kombinasi harus dipilih 2 macam obat dari kelompok dengan mekanisme yang berbeda karena jika diberikan dengan mekanisme sama, reseptornya pun akan sama sehingga tidak komplementer. Bila masih belum tercapai, bisa diberikan kombinasi dari kelompok yang lain atau kombinasi OAD dengan insulin, lebih lengkapnya dapat dilihat pada gambar 2.2 algoritma terapi diabetes mellitus menurut PERKENI tahun 2011 (PERKENI, 2011).

2.9.3.3.1 Kombinasi OAD Dengan Insulin

Insulin diindikasikan pada terapi inisiasi DM tipe 2 dengan kondisi hiperglikemia parah, setelah gagal menggunakan agen oral, atau selama *perioperative* atau stase hiperglikemia akut (Mahler dan Adler, 1999). Akibat penyakit yang progresif, kebanyakan pasien DM tipe2 akan membutuhkan insulin untuk mencapai dan mempertahankan kadar glikemik. *Guideline ADA* dan *EASD* menyarankan penambahan dosis insulin *long acting* atau *intermediet* sebelum tidur (basal) pada agen oral anti diabetes jika kadar HbA1c tidak mencapai target (Benlahima, 2009). Dengan pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat diperoleh kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin intermediet adalah 6-10 unit yang diberikan sekitar pukul 22.00 kemudian dievaluasi dosis tersebut dengan menilai kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Bila dengan cara seperti di atas kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkontrol, maka OHO dihentikan dan diberikan terapi

kombinasi insulin (PERKENI, 2011). Algoritma pengobatan DM tipe 2 tanpa dekomposisi metabolik dapat dilihat pada gambar 2.2 sedangkan, untuk mengetahui perbedaan antar OAD dengan insulin maupun dikombinasi, dapat dilihat pada tabel 2.5 dan tabel 2.6.





Gambar 2.2 Algoritma Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 Tanpa Dekompensasi Menurut PERKENI Tahun



Bila tidak ada pemeriksaan HbA1C dapat dipergunakan pemeriksaan glukosa darah rata-rata hasil pemeriksaan beberapa kali glukosa darah sehari yang dikonversikan keHbA1c menurut kriteria ADA, berikut adalah cara konversi rata-rata glukosa darah dengan kadar HbA1c.

Tabel 2.4 Korelasi Kadar HbA1c dengan Kadar Rata-rata Glukosa Darah (ADA, 2010) :

A1C (%)	Kadar Glukosa Rata-rata	
	mg/ dL	mmol/L
6	126	7,0
7	154	8.6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Tabel 2.5 Perbandingan Golongan OAD (PERKENI, 2011) :

Golongan	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Reduksi HbA1c	Keuntungan	Kerugian
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemik	1,0-2,0%	Sangat efektif	BB naik, hipoglikemik (Glibenklamid dan klorpropamid)
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemik	0,5-1,5%	Sangat efektif	BB naik, pemberian 3x/hari, harganya mahal, dan hipoglikemia
Metformin	Menekan produksi	Dispepsia, diare,	1,0-2,0%	Tidak ada kaitan	Efek samping Gastrointestinal,

	glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas insulin	asidosis laktat		dengan berat badan	kontraindikasi pada insufisiensi renal
Penghambat glukosidase inhibitor	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulens, tinja lembek	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Efek gastrointestinal, 3x/hari, dan harganya mahal
Tiazolidindion	Meningkatkan sensitivitas insulin	Edema	0,5-1,4%	Memperbaiki profil lipid dan berpotensi menurunkan infark miokard (pioglitazon)	Retensi cairan, CHF, fraktur, dan mahal
DPP-4 inhibitor	Meningkatkan sensitivitas insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan berat badan	Penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
Inkretin analog/mimetik	Meningkatkan sensitivitas insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-1,0%	Penurunan berat badan	Injeksi 2x/hari, penggunaan jangka panjang tidak disarankan, dan mahal
Insulin	Menekan produksi glukosa hati, stimulasi	Hipoglikemia, BB naik	1,5-3,5%	Dosis tidak terbatas, memperbaiki profil lipid	Injeksi 1-4x/ hari, harus dimonitor, meningkatkan berat badan,

	pemanfaatan glukosa			dan sangat efektif	hipoglikemia dan analognya mahal
--	---------------------	--	--	--------------------	----------------------------------

Tabel 2.7 Obat Hipoglikemik Oral (PERKENI, 2011) :

Golongan	Generik	Nama Dagang	Mg/Tab	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek /hari	Waktu	
	Glibenklamid	Daonil	2.5-5	2.5-5	12-24	1-2	Sebelum makan	
		Glipizid	Minidiab	5-10	5-20	10-16		1-2
	Glucotrol-XL		80	80-320	12-16	1		
	Gliklazid	Damicron						
		Diamicron-MR	30-60	30-120	24	1		
		Glurenorm	30	30-120	6-8	2-3		
	Glimepirid	Amaryl	1-2-3-4	0.5-6	24	1		
		Gluvas	1-2-3-4	1-6	24	1		
		Amadiab	1-2-3-4	1-6	24	1		
		Metrix	1-2-3-4	1-6	24	1		
Glinid	Repaglinid	Dexanorm	1	1.5-6		3		
	Nateglinid	Starlix	120	360	-	3		
Tiazolidin-dion	Pioglitazone	Actos	15-30	15-45	24	1	Tidak bergantung jadwal makan	
		Deculin	15-30	15-45	24	1		
		Pionix	15-30	15-45	18-24	1		
AGI	Acarbose	Glucobay	50-100	100-300		3	Saat suapan pertama	
		Eclid	50-100	100-300		3		
Biguanid	Metformin	Glucophage	500-850	250-3000	6-8	1-3	Bersama / sesudah	
		Glumin	500	500-3000	6-8	2-3		
	Metformin XR	Glucophage	500-750		24	1		

		-XR					makan
		Glumin-XR	500	500-2000	24	1	
Penghambat DPP-IV	Vildagliptin	Galvus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak bergantung makanan
	Sitagliptin	Januvia	25, 50, 100	25-100	24	1	
	Saxagliptin	Onglyza	5	5	24	1	
Obat kombinasi tetap	Metformin + Glibenclamid	Glucovance	250/1.25 500/2.5 500/5	Glibenklami d maks. 20 mg/ hari	12-24	1-2	Bersama / sesudah makan
	Glimepirid + Metformin	Amaryl-Met FDC	1/250	2/500		2	
			2/500	4/1000			
	Pioglitazone + Metformin	Pionix M	15/500 30/850	Pioglitazon maks. 45mg/ hari	18-24	1	
	Sitagliptin + Metformin	Janumet	50/500 50/1000	Sitagliptin maks. 100 mg/ hari		1	
Vildagliptin + Metformin	Galvusmet	50/500 50/850 50/1000	Vidagliptin maks. 100 mg/ hari	12-24	2		

2.10 Komplikasi

2.10.1 Makrovaskular

Berbagai tipe komplikasi makrovaskular dapat terjadi pada DM tipe 2 tergantung pada lokasi lesi aterosklerosis. Aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah arteri koroner, maka akan menyebabkan penyakit jantung koroner. Sedangkan aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah serebral, akan menyebabkan stroke infark dengan jenis TIA (*Transient Ischemic Attack*). Selain itu, aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah besar ekstremitas

bawah akan menyebabkan penyakit oklusif arteri perifer atau penyakit vaskuler perifer. Hiperglikemia intraseluler menyebabkan kelainan pada aliran darah dan meningkatkan permeabilitas vaskular. Hal ini mencerminkan penurunan aktivitas vasodilator, seperti oksida nitrat (NO), peningkatan aktivitas vasokonstriktor seperti angiotensin II dan endotelin-1, dan perluasan faktor permeabilitas seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Dalam arteri diabetes, disfungsi endotel melibatkan kedua resistensi insulin spesifik c ke jalur kinase phosphotidylinositol 3-OH dan hiperglikemia (Tripathi *et al.*, 2006).

2.10.2 Mikrovaskular

a. Retinopati

Terjadi karena hilangnya sel retinal perisit (sel yang berfungsi mempertahankan struktur kapiler, mengatur kontraktilitas, membantu mempertahankan fungsi barrier dan transportasi kapiler serta pengendalian proliferasi) dan pembentukan mikroaneurisma, peningkatan permeabilitas vaskular retinal, perubahan aliran darah di retina, dan abnormalitas mikrovaskular retina, sehingga menyebabkan iskemia dan hipoksia lokal pada retina (Fauci *et al.*, 2008).

b. Nefropati

Karakteristik diabetik nefropati adalah karena perubahan kecepatan filtrasi glomerulus, perluasan matriks ekstraseluler pada bagian mesangial, misalnya pada bagian sentral glomerulus, kapiler glomerulus yang penuh sesak atau oklusi renal yang menyebabkan gagal ginjal. Sindroma klinis diabetik nefropati antara lain, albuminuria persisten (> 300 mg/24 jam atau $200 \mu\text{g}/\text{menit}$), peningkatan tekanan darah arteri secara dini dan penurunan GFR secara irreversibel. Tanda

awal nefropati diabetik biasanya albuminuria dan gejala awal adalah edema perifer (Fauci *et al.*, 2008).

c. Neuropati

Komplikasi yang tersering dan paling penting adalah neuropati perifer, berupa hilangnya sensasi distal. Berisiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki dan amputasi. Gejala yang sering dirasakan kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri, dan lebih terasa sakit di malam hari (PERKENI, 2011).

d. Ulkus diabetikum

Merupakan suatu infeksi inframalleolar pada pasien yang mengalami diabetes mellitus. Keadaan ini “mengundang” beberapa manifestasi infeksi pada jaringan disekitar kaki pada jaringan antara lain paronikia, selulitis, miositis, abses, *necrotizing fasciitis*, *septicarthritis*, tendonitis, dan osteomielitis. Kondisi luka yang paling sering dijumpai dan paling umum adalah luka “mal perforans” (Lipsky *et al.*, 2004).

2.11 Kadar HbA1c

Hemoglobin terglukasi merupakan abnormal pada pasien diabetes dengan hiperglikemia kronik dan mencerminkan kontrol metaboliknya. Diproduksi oleh kondensasi non enzimatis molekul glukosa dengan asam amino bebas pada komponen globin pada hemoglobin. Bentuk mayor dari glikohemoglobin adalah hemoglobin A1c, yang nilai normalnya 4-6% dari total hemoglobin (Fikree *et al.*, 2006). Kontrol glikemik pada pasien diabetes biasanya menggunakan marker laboratorium hemoglobin terglukosilasi (HbA1c), yang berhubungan erat dengan komplikasi diabetes (Lin *et al.*, 2008).

Pada penelitian Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) dan United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) menunjukkan bahwa kadar glikemia yang rendah (diukur menggunakan HbA1c) dapat menurunkan komplikasi mikrovaskular pada DM tipe 1 dan 2 (O'donova *et al.*, 2011).

Hemoglobin terglikasi (HbA1c) diidentifikasi pertama kali sebagai “*unusual*” hemoglobin pada pasien dengan diabetes lebih dari 40 tahun yang lalu. Setelah penemuan itu, beberapa studi kecil menghubungkannya dengan pengukuran glukosa yang menghasilkan ide bahwa hbA1c bisa digunakan untuk pengukuran kontrol glikemik. Studi *A1C-Derived Average Glucose (ADAG)* menggunakan 643 partisipan untuk menunjukkan rentang kadar HbA1c. Studi tersebut menunjukkan hubungan antara A1C dengan glukosa rata-rata pada berbagai jenis diabetes dan populasi pasien. HbA1c diperkenalkan dalam penggunaan klinis pada tahun 1980 dan kemudian menjadi landasan praktik klinis (WHO, 2011).

HbA1c mencerminkan glukosa plasma rata-rata selama 8-12 minggu. Pemeriksaan ini dapat dilakukan pada setiap saat, sepanjang hari, dan tidak memerlukan khusus persiapan, seperti puasa. Alasan ini telah membuatnya menjadi pilihan tes untuk menilai kontrol glikemik pada penderita diabetes. Yang perlu diperhatikan pada pemeriksaan ini adalah ada atau tidaknya penyakit penyerta pada pasien, seperti *hemoglobinopathy*, anemia, dan membran sel darah merah yang cacat karena dapat mempengaruhi pengukuran (Dipiro *et al.*, 2009).

Tabel 2.7 Faktor-faktor Yang Mempengaruhi HbA1c dan Pengukurannya (Gallagher *et al* dalam WHO 2011) :

Mekanisme	Peningkatan HbA1c	Penurunan HbA1c
1. Eritropoesis	Iron, defisiensi vitamin B12, defisiensi eritropoesis	Administrasi eritropoetin, iron, vitamin B12, retikulositosis, penyakit hati kronik
2. Perubahan hemoglobin	Perubahan genetik atau kimia pada Hb seperti haemoglobinopati, HbF, metahemoglobin dapat meningkatkan atau menurunkan HbA1c	
3. Glikasi	Alkoholism, gagal ginjal kronik, penurunan pH intraeritrosit	Aspirin, vitamin C dan E, hemoglobinopati tertentu, kenaikan pH intraeritrosit
4. Destruksi eritrosit	Peningkatan waktu hidup eritrosit : splenektomi	Penurunan waktu hidup eritrosit, hemoglobinopati, splenomegaly, rematoid arthritis, atau obat-obatan seperti antiretroviral, ribavirin, dan dapson
5. Assay	Hiperbilirubinemia, Hb karbamilasi, alkohol, dosis besar aspirin, penggunaan opiat kronik	Hipertrigliseridemia

*Beberapa faktor yang mempengaruhi dibawah ini “invisible” pada assay tertentu