

BAB V PEMBAHASAN

5.1 Nilai HbA1c

HbA1c menjadi tes diagnostik yang direkomendasikan untuk DM tipe 2. Hal ini dikarenakan molekul glukosa bergabung dengan hemoglobin, dan penggabungan (hemoglobin terglukasi) tetap ada selama kehidupan sel darah merah, yang rata-rata sekitar 60 hingga 120 hari.^(25,28) Analisis sel darah merah dan hemoglobin terglukasi yang melekat padanya mengungkapkan kadar glukosa darah rata-rata pada pasien selama 2 sampai 4 bulan tersebut.

Hemoglobin terdiri dari HbA, HbA₂, HbF, dan varian Hb lainnya yang jumlahnya sangat rendah pada dewasa. Jumlah hemoglobin terbanyak pada dewasa adalah HbA (*adult hemoglobin*) sebesar 97% dan diikuti dengan jumlah Hb penyusun lainnya yaitu HbA₂ sebesar 2,5% dan HbF 0,5%. HbF adalah hemoglobin yang terdapat pada saat fetus dan akan berkurang setelah bayi dilahirkan. HbA terdiri dari HbA₀ dan HbA₁ yang menggambarkan 97% dari komponen hemoglobin dewasa normal. HbA₀ merupakan komponen utama hemoglobin dewasa normal yang tidak terglukasi, sehingga tidak dapat menggambarkan keadaan glukosa darah seseorang.⁽⁵⁰⁾

HbA₁ terdiri berbagai jenis hemoglobin minor yaitu HbA_{1a}, HbA_{1b}, dan HbA_{1c} yang merupakan hemoglobin terglukasi. Jumlah komponen HbA_{1c} merupakan yang terbanyak diantara jenis HbA₁ lainnya, sehingga menjadi indikator pemeriksaan glukosa darah. Hemoglobin terglukasi terdiri dari beberapa komponen yaitu HbA_{1a}, HbA_{1b}, HbA_{1c} yang terbentuk dari adduksi glukosa non enzimatis dan derivat glukosa ke hemoglobin dewasa yang seutuhnya atau disebut dengan *adult hemoglobin* (HbA) normal. Glukosa dalam darah diubah oleh amino bebas membentuk basa Schiff (aldimin atau pra-A_{1c}) dari bentuk konfigurasi Aldehid. Basa Schiff bersifat reversibel yang menjadikan hasil pra-A_{1c} labil, sehingga dilakukan Amadori *rearrangement* untuk stabilisasi pra-A_{1c} menjadi

Ketoamin yang bersifat ireversibel atau HbA_{1c} sesungguhnya dan menghasilkan nilai yang akurat.⁽⁵⁰⁾

Berdasarkan data penelitian, nilai HbA_{1c} tertinggi pada penderita DFU di RS Panti Wilasa dr. Cipto Semarang dari bulan Januari 2021 hingga September 2022, didapatkan hasil 15,2 dengan rata-rata 11,46. Penelitian ini sejalan dengan yang telah dilakukan *Pemayun*, dan kawan - kawan. di RS Dr. Kariadi Semarang tahun 2017 , yang memiliki rata-rata nilai HbA_{1c} sebesar $11,2 \pm 2,8$ yang mengindikasikan kontrol glikemik HbA_{1c} yang sangat rendah.⁽⁶⁾

Berdasarkan penelitian, peningkatan kadar HbA_{1c} dengan derajat keparahan DFU tidak signifikan secara statistik. Nilai HbA_{1c} di dalam darah dapat mengalami penurunan maupun peningkatan. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor yang mempengaruhi kadar HbA_{1c} pada tubuh diantaranya adalah tingginya indeks massa tubuh (IMT), serta setiap kondisi yang dapat memperpendek usia eritrosit seperti pada *renal anemia* yang terjadi pada penderita gagal ginjal kronis sehingga nilai HbA_{1c} menurun, serta anemia defisiensi besi yang dapat memperpanjang usia eritrosit sehingga dapat meningkatkan nilai HbA_{1c}.⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Destruksi eritrosit dapat mengakibatkan meningkatnya HbA_{1c}. Seperti yang sudah dituliskan, HbA_{1c} memiliki hubungan dengan lama hidup eritrosit yaitu selama 2 hingga 4 bulan. Sehingga, jika lama hidup eritrosit memanjang, maka juga akan dapat meningkatkan kadar HbA_{1c} di dalam tubuh. Begitu juga sebaliknya, jika terjadi pemendekan usia eritrosit, maka kadar HbA_{1c} di dalam tubuh juga akan menurun.⁽⁵⁴⁾

Penderita DM yang mengalami obesitas, dapat terjadi resistensi insulin dan disfungsi sel β .⁽⁵⁵⁾ Penelitian *Kristina*, dan kawan - kawan. tahun 2021, menyebutkan bahwa IMT yang tinggi ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$) hingga mencapai obesitas ($IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$) memiliki hubungan yang linier dengan peningkatan nilai HbA_{1c} pada penderita DM.⁽⁵⁶⁾ Di antara pasien yang terdiagnosis DM, frekuensi obesitas terus mengalami peningkatan dari sekitar 78,5% pada tahun 1988–1994 menjadi

85,2% pada tahun 1999–2002 dan 89,0% pada tahun 2013–2016.⁽⁵⁷⁾ Tren ini menunjukkan bahwa individu dengan obesitas sulit mempertahankan kontrol glikemik. Berdasarkan data *American Diabetes Association* tahun 2012-2019, mengungkapkan bahwa obesitas dikaitkan dengan kontrol glikemik yang buruk dan ditunjukkan dengan pasien yang memiliki HbA1c >7%.⁽⁵⁸⁾

Renal anemia menjadi komplikasi umum dari penderita DM dengan gagal ginjal kronis (CKD) yang dapat mempengaruhi kadar HbA1c. Hal ini disebabkan oleh penurunan produksi eritropoietin (EPO) oleh peritubular interstisial ginjal sehingga menyebabkan masa hidup eritrosit menjadi lebih pendek.⁽⁵⁹⁾ Kadar HbA1c yang rendah pada pasien DM dengan CKD tidak hanya disebabkan oleh kontrol glikemik yang buruk.⁽⁵⁹⁾ Faktor lain yang berkontribusi dalam terjadinya anemia pada pasien CKD ada kurangnya zat besi karena terjadi gangguan penyerapan dan penggunaan zat besi yang tidak efektif karena adanya peningkatan kadar hepcidin (protein yang berperan meregulasi zat besi dalam darah), peradangan sistemik, kurangnya respon EPO karena toksin uremik yang menyebabkan kurangnya masa hidup eritrosit.^(59,60)

Secara global, 50% kejadian anemia didominasi oleh anemia defisiensi besi. Kurangnya kadar zat besi di dalam darah berkaitan dengan peningkatan glikasi HbA1c. Pada anemia defisiensi besi, produksi eritrosit menurun sehingga usia rata-rata eritrosit memanjang. Semakin lama usia eritrosit, maka dapat menyebabkan meningkatnya kadar HbA1c di dalam darah.⁽⁶¹⁾

Oleh karena banyak faktor yang dapat mempengaruhi kadar HbA1c di dalam tubuh, sehingga hubungan HbA1c dengan derajat keparahan DFU tidak dapat terbukti secara signifikan secara statistik.

5.2 Derajat Keparahan DFU

Berdasarkan hasil penelitian, distribusi data derajat DFU terbanyak pada penderita DM di RS Panti Wilasa dr. Cipto Semarang adalah derajat 3 atau pasien mengalami osteomielitis atau infeksi jaringan lunak yang menyebar hingga tulang.

Derajat 3 pada DFU sesuai dengan kriteria *Wagner* menunjukkan adanya abses atau osteomielitis di mana merupakan luka yang paling sering terjadi pada pasien yang mengalami DFU. *World journal of diabetes* tahun 2017 menyatakan sebesar 10-15% osteomielitis terjadi pada DFU dengan infeksi sedang dan sebesar 50% terjadi pada DFU infeksi berat. ⁽⁶²⁾ Hal ini sesuai dengan paparan ahli *Soebagijo Adi Soelistijo*, dan kawan – kawan yang ditulis dalam buku PERKENI tahun 2021 terkait penggunaan derajat DFU di Indonesia.

Derajat keparahan DFU dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko yang paling sering terjadi seperti tingginya IMT, kebiasaan merokok, serta lamanya durasi menderita DM.⁽¹¹⁾ Tingginya IMT hingga obesitas dapat mempengaruhi derajat keparahan DFU karena akan menyebabkan resistensi insulin, sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah sehingga dapat memperparah derajat DFU.^(63,64) Merokok juga menjadi faktor dalam mempengaruhi derajat keparahan DFU. Nikotin yang terdapat dalam rokok menjadi vasokonstriktor yang dapat mengurangi suplai darah dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan iskemia dan nekrosis jaringan.⁽⁶³⁾

5.3 Hubungan Nilai HbA1c terhadap Derajat Keparahan DFU

Setelah dilakukan uji hubungan, dengan perhitungan uji statistik *Pearson*, didapatkan hasil signifikansi sebesar 0,004 dan menunjukkan H_0 diterima. Hasil dari penerimaan H_0 menunjukkan adanya hubungan nilai HbA1c terhadap derajat keparahan DFU di RS Panti Wilasa dr. Cipto Semarang.

Terjadi peningkatan HbA1c pada setiap derajat keparahan DFU. Terdapat peningkatan sebesar 0,594 antara derajat 1 dan derajat 2. Diantara derajat 2 dan derajat 3 mengalami peningkatan sebesar 0,823. Derajat 3 dan derajat 4 memiliki selisih sebesar 1,066 yang menunjukkan peningkatan. Serta terdapat peningkatan sebesar 0,35 dari derajat 4 ke derajat 5. Hal ini menunjukkan peningkatan HbA1c secara klinis dari derajat 1 keparahan DFU hingga derajat 5, dan terbukti secara statistik.

Terdapatnya hubungan nilai HbA1c terhadap derajat keparahan DFU juga dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan oleh *Nizamud D.* dan kawan – kawan tahun 2023 kepada 360 pasien DM dengan DFU. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pasien DM dengan DFU derajat 5, sebagian besar memiliki nilai HbA1c > 11.⁽¹⁹⁾ Penelitian tersebut juga sejalan dengan penelitian ini, dimana seluruh pasien DM dengan DFU derajat 5, seluruhnya memiliki nilai HbA1c >11.

Adanya hubungan hubungan nilai HbA1c terhadap derajat keparahan DFU sejalan dengan penelitian *cross-sectional* kepada 88 pasien DM dengan DFU oleh *Umar Farooque* dan kawan – kawan tahun 2020 yang menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik (*p-value* < 0,00001). Hal tersebut menunjukkan adanya hubungan korelasi nilai HbA1c dan derajat keparahan DFU dengan menggunakan klasifikasi derajat keparahan DFU *Wagner*.⁽¹⁷⁾

5.4 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah terbatasnya variabel penelitian. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi naik – turunya nilai HbA1c pada pasien DM. Faktor tersebut adalah tingginya IMT hingga obesitas, *renal* anemia yaitu anemia yang terjadi pada pasien DM yang mengalami penyakit gagal ginjal kronis sehingga menyebabkan nilai HbA1c menurun, dan anemia defisiensi besi yang menyebabkan nilai HbA1c yang tinggi. Sehingga pada penelitian selanjutnya, perlu menambahkan faktor tersebut menjadi variabel penelitian.

Keterbatasan penelitian pada hasil derajat keparahan DFU adalah kurangnya variabel lain yang dapat mempengaruhi derajat keparahan DFU. Banyak faktor lainnya yang dapat mempengaruhi derajat keparahan DFU, yaitu IMT yang tinggi hingga obesitas, kebiasaan merokok, dan lamanya pasien menderita DM. Oleh karena banyak faktor yang dapat mempengaruhi derajat keparahan DFU, maka perlu menambahkan faktor tersebut menjadi variabel penelitian pada penelitian selanjutnya.