

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Diabetes Mellitus**

###### **a. Definisi**

Diabetes mellitus adalah suatu gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat kerusakan pada sekresi insulin dan kerja insulin (Smeltzer et al 2013). Menurut WHO, Diabetes Melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat dari insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Depkes, 2008).

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah (Soegondo,2013).

Diabetes Melitus tidak dapat disembuhkan tetapi kadar gula darah dapat dikendalikan melalui diet, olah raga, dan obat-obatan. Untuk dapat mencegah terjadinya komplikasi kronis, diperlukan pengendalian DM yang baik (Perkeni, 2011).

###### **b. Etiologi Diabetes mellitus**

Klasifikasi etiologi DM *American Diabetes Association* (1997) sesuai anjuran Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) adalah sebagai berikut:

1) Diabetes tipe 1 (destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut):

a) Autoimun

b) Idiopatik: pada diabetes tipe 1 (Diabetes Insulin Dependent), lebih sering ternyata pada usia remaja. Lebih dari 90% dari sel pankreas yang memproduksi insulin mengalami kerusakan secara permanen. Oleh karena itu, insulin yang diproduksi sedikit atau tidak langsung dapat diproduksi. Hanya sekitar 10% dari semua penderita diabetes melitus menderita tipe 1. Diabetes tipe 1 kebanyakan pada usia dibawah 30 tahun. Para ilmuwan percaya bahwa faktor lingkungan seperti infeksi virus atau faktor gizi dapat menyebabkan penghancuran sel penghasil insulin di pankreas (Merck, 2008).

2) Diabetes tipe 2 (bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin). Diabetes tipe 2 (Diabetes Non Insulin Dependent) ini tidak ada kerusakan pada pankreasnya dan dapat terus menghasilkan insulin, bahkan kadang-kadang insulin pada tingkat tinggi dari normal. Akan tetapi, tubuh manusia resisten terhadap efek insulin, sehingga tidak ada insulin yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Diabetes tipe ini sering terjadi pada dewasa yang berumur lebih dari 30 tahun. Obesitas menjadi faktor resiko utama pada diabetes tipe 2, maka dari itu orang obesitas memerlukan insulin yang berjumlah sangat besar untuk mengawali kadar gula darah normal (Merck, 2008).

3) Diabetes tipe lain.

a) Defek genetik fungsi sel beta :

DNA mitokondria.

*Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) 1, 2, 3.*

b) Defek genetik kerja insulin

c) Penyakit eksokrin pankreas :

Pankreatitis.

Tumor/ pankreatektomi.

Pankreatopati fibrokalkulus.

d) Endokrinopati : akromegali, sindroma Cushing, feokromositoma.

- e) Karena obat/ zat kimia.
  - Pentamidin, asam nikotinat.
  - Glukokortikoid, hormon tiroid.
  - Tiazid, dilatin, interferon  $\alpha$ , dll
- f) Infeksi : rubella kongenital, sitomegalovirus
- g) Penyebab imunologi yang jarang : antibodi insulin
- h) Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM : sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner, dan lain-lain.

#### 4) Diabetes mellitus Gestasional

Diabetes mellitus gestasional (DMG) adalah intoleransi karbohidrat ringan (toleransi glukosa terganggu) maupun berat (diabetes mellitus), terjadi atau diketahui pertama kali saat kehamilan berlangsung. Definisi ini mencakup pasien yang sudah mengindap diabetes mellitus (tetapi belum terdeteksi) yang baru diketahui saat kehamilan ini dan yang benar-benar menderita Dm akibat hamil (DMG sesuai definisi lama WHO1980). Sesudah kehamilan selesai, kondisi pasti ditentukan berdasarkan tes toleransi glukosa oral (TTOG) (Mansjoer, 2000).

##### a. Kriteria Diabetes Melitus

Cara diagnosis diabetes melitus dapat dilihat dari peningkatan kadar glukosa darahnya. Terdapat beberapa kriteria diagnosis Diabetes Melitus berdasarkan nilai kadar gula darah, berikut ini adalah kriteria diagnosis berdasarkan *American Diabetes Association* tahun 2010.

Kriteria Diagnostik Diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* 2010:

- 1) Gejala klasik DM dengan glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/ dl (11.1 mmol/L). Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Gejala klasik adalah: poliuria, polidipsia dan berat badan turun tanpa sebab.
- 2) Kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/ dl (7.0 mmol/L). Puasa adalah pasien tak mendapat kalori sedikitnya 8 jam.
- 3) Kadar glukosa darah 2 jam PP  $\geq 200$  mg/ dl (11,1 mmol/L). Tes Toleransi Glukosa Oral dilakukan dengan standar WHO menggunakan beban

glukosa yang setara dengan 75gr glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok Toleransi Glukosa Terganggu (TTGO) atau Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) tergantung dari hasil yang diperoleh :

TGT : glukosa darah plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L)

GDPT : glukosa darah puasa antara 100 – 125 mg/dl (5,6-6,9 mmo l/L)

#### b. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Pankreas adalah kelenjar penghasil insulin yang terletak di belakang lambung. Di dalamnya terdapat kumpulan sel yang berbentuk seperti pulau dalam peta, sehingga disebut dengan pulau-pulau Langerhans pankreas. Pulau-pulau ini berisi sel alpha yang menghasilkan hormon glukagon dan sel beta yang menghasilkan hormon insulin. Kedua hormon ini bekerja secara berlawanan, glukagon meningkatkan glukosa darah sedangkan insulin bekerja menurunkan kadar glukosa darah. Kelainan utama yang tergambar pada diabetes mellitus tipe 2 berupa resistensi insulin dan penyusutan fungsi sekretorik sel-sel  $\beta$  (Schteingart, 2006).

Insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas dapat diibaratkan sebagai anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa ke dalam sel. Dengan bantuan GLUT 4 yang ada pada membran sel maka insulin dapat menghantarkan glukosa masuk ke dalam sel. Kemudian di dalam sel tersebut glukosa di metabolisasikan menjadi ATP atau tenaga. Jika insulin tidak ada atau berjumlah sedikit, maka glukosa tidak akan masuk ke dalam sel dan akan terus berada di aliran darah yang akan mengakibatkan keadaan hiperglikemia. (Sugondo, 2009).

Pada DM tipe 2 jumlah insulin berkurang atau dapat normal, namun reseptor di permukaan sel berkurang. Reseptor insulin ini dapat diibaratkan lubang kunci masuk pintu ke dalam sel. Meskipun anak kuncinya (insulin) cukup banyak, namun karena jumlah lubangnya (reseptornya) berkurang maka jumlah glukosa yang masuk ke dalam sel akan berkurang juga

(resistensi insulin). Sementara produksi glukosa oleh hati terus meningkat, kondisi ini menyebabkan kadar glukosa meningkat (Scheingart, 2006).

### c. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Pada stadium prediabetes (IFG dan IGT) mula-mula timbul resistensi insulin (disingkat RI) yang kemudian disusul oleh peningkatan sekresi insulin untuk kompensasi RI itu agar kadar glukosa darah tetap normal. Lama-kelamaan sel  $\beta$  akan tidak sanggup lagi mengkompensasi RI hingga kadar glukosa darah meningkat dan fungsi sel  $\beta$  makin menurun, saat itulah diagnosis dapat ditegakkan. Ternyata penurunan sel  $\beta$  itu berlangsung secara progresif sampai akhirnya sama sekali tidak mampu lagi mensekresi insulin, suatu keadaan menyerupai diabetes tipe 1. Kadar glukosa makin meningkat (Suyono, 2013).

## 2. Glukosa

### a. Definisi Glukosa

Glukosa adalah gula yang terdapat dalam darah yang berasal dari karbohidrat dalam makanan dan dapat disimpan dalam bentuk glikogen di dalam hati dan otot rangka (Joyce, 2007). Energi sebagian besar berfungsi untuk kebutuhan sel dan jaringan yang berasal dari glukosa. Setelah pencernaan makanan yang mengandung banyak glukosa, secara normal kadar glukosa darah akan meningkat, namun tidak melebihi 170 mg/dl. Banyak hormon yang berperan dalam mempertahankan glukosa darah. Pengukuran glukosa darah dapat dilakukan untuk memantau mekanisme regulatorik ini. Penyimpangan berlebihan kadar glukosa darah dari normal baik tinggi maupun rendah, maka terjadi gangguan homeostatis yang dapat berhubungan dengan hormon (Sacher A, 2004).

### b. Metabolisme Glukosa

Gula darah setelah diserap oleh dinding usus akan masuk ke dalam aliran darah masuk ke hati, dan disintesis menghasilkan glikogen kemudian dioksidasi menjadi  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$  atau dilepaskan untuk dibawa oleh aliran darah ke dalam sel tubuh yang memerlukannya terutama otak. Kadar gula darah dikendalikan oleh suatu hormon insulin yang berasal dari sekresi sel beta pankreas, jika hormon insulin kurang maka gula darah akan menumpuk

dalam sirkulasi darah sehingga glukosa darah meningkat. Bila kadar glukosa darah meninggi hingga melebihi ambang batas ginjal, maka glukosa darah akan keluar bersama dengan urin (glukosuria) (Depkes RI, 2008).

### c. Macam-macam Pemeriksaan Glukosa Darah

Berdasarkan Depkes RI ada beberapa macam pemeriksaan glukosa darah yang dapat dilakukan, yaitu :

#### 1) Glukosa Darah Sewaktu

Pemeriksaan gula darah yang dilakukan setiap waktu sepanjang hari tanpa memperhatikan makan terakhir yang dimakan dan kondisi tubuh orang tersebut.

#### 2) Glukosa Darah puasa

Glukosa darah puasa adalah pemeriksaan glukosa darah yang dilakukan setelah pasien melakukan puasa selama 8-10 jam.

#### 3) Glukosa Darah 2 jam *Post prandial*

Pemeriksaan glukosa ini adalah pemeriksaan glukosa yang dihitung 2 jam setelah pasien menyelesaikan makan.

Tabel 2.1. Konsentrasi Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Konsentrasi Glukosa darah Sewaktu	Plasma vena	<100	100-199	≥200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥200
Konsentrasi Glukosa darah Puasa	Plasma vena	<100	100-126	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

Sumber : Ganong, 2003

### d. Hiperglikemia

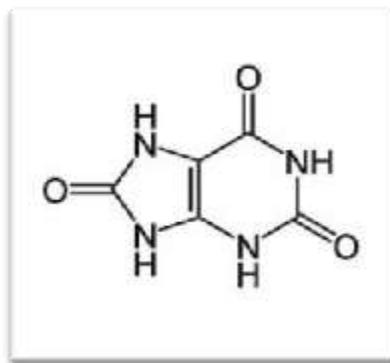
Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak atau berlebihan, yang akhirnya akan menjadi penyakit yang disebut *Diabetes Mellitus (DM)* yaitu suatu kelainan yang terjadi akibat tubuh kekurangan hormon insulin, akibatnya glukosa tetap beredar di dalam aliran darah dan sukar menembus dinding sel. Keadaan ini biasanya disebabkan oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsi, dan poliphagia, serta kelelahan yang parah dan pandangan yang kabur. Hiperglikemia yang tidak dikontrol secara terus menerus akan

berkembang menjadi penyakit diabetes mellitus dan merupakan faktor resiko untuk penyakit metabolik lainnya (Nably,2009).

### 3. Asam Urat

#### a. Definisi Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir dari pemecahan purin. Setiap orang mempunyai asam urat di dalam tubuhnya. Tubuh menyediakan 85% senyawa purin yang akan diolah menjadi asam urat setiap hari. Kebutuhan purin sisanya berasal dari makanan. Manusia biasanya membuang asam urat sebagai limbah yang jumlahnya sedikit dalam kemih (Toha,2011).



Sumber :Ganong,2003

Gambar 2.1 Struktur Kimia Asam Urat

Asam urat sebagai hasil akhir dari metabolisme asam nukleat dan purin pada manusia prosesnya melalui perubahan *intermediate hypoxanthine* dan guanine menjadi xanthin yang dikatalis oleh enzim xanthin oksidase menjadi asam urat (Lingga,2012).

Manusia mengubah adenosine dan guanosine (purin) menjadi asam urat. Adenosine diubah menjadi inosin oleh adenosine deaminase. Pada mamalia kecuali primate tingkat tinggi, memiliki enzim uratase yang dapat mengubah urat menjadi allantoin, suatu produk yang lebih larut air dan bersatu dengan urine untuk diekskresi melalui urine (Murray et al,2012). Namun, karena manusia tidak memiliki enzim uratase menyebabkan asam urat yang difiltrasi di glomerulus ginjal direabsorpsi dan disekresi di tubulus proksimal. Hanya sekitar 5% yang terikat oleh plasma, sisanya difiltrasi secara bebas oleh glomerulus, asam urat yang difiltrasi 90% direabsorpsi oleh

tubulus proksimal, kemudian 7-10% akan diekskresi oleh tubulus distal. Dengan demikian asam urat merupakan produk akhir (Lingga,2012).

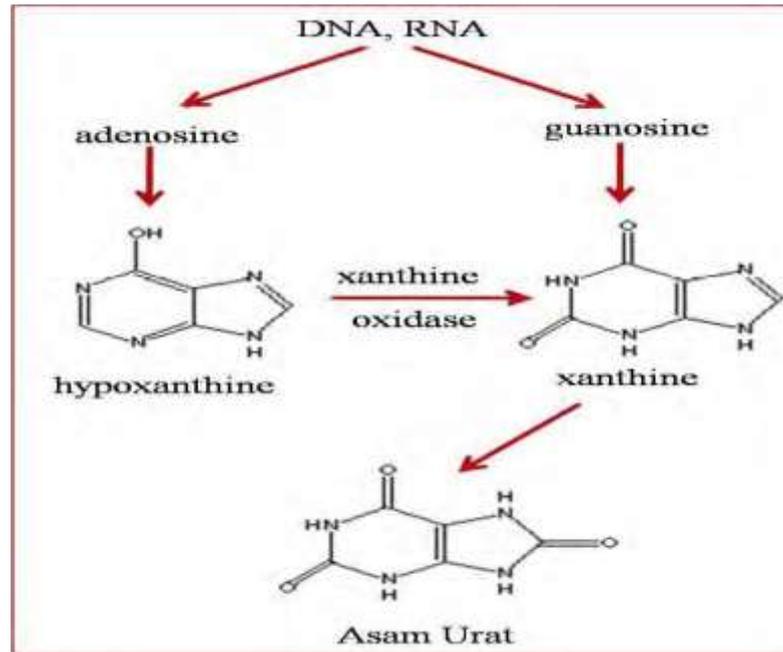
Konsentrasi urat serum pada pria lebih tinggi dibandingkan dengan wanita. Kadar serum urat yang tinggi dapat disebabkan oleh pembentukan urat yang meningkat, atau karena menurunnya ekskresi (Gaw dkk,2012).

#### b. Patofisiologi Asam Urat

Dalam keadaan normal, kadar asam urat didalam darah pada pria dewasa < 7 mg/dl sedangkan pada wanita < 6 mg/dl. Dan apabila konsentrasi asam urat dalam serum >7 mg/dl dapat menyebabkan penumpukan kristal monosodium urat. Serangan gout tampaknya ada berhubungan dengan peningkatan atau penurunan secara mendadak kadar asam urat dalam serum. Jika kristal asam urat mengendap dalam sendi, akan terjadi respon inflamasi dan diteruskan dengan terjadinya serangan gout. Dengan adanya serangan yang berulang-ulang, penumpukan kristal monosodium urat yang dinamakan thopi akan mengendap dibagian perifer tubuh seperti ibu jari kaki, tangan dan telinga. Akibat penumpukan Nefrolitiasis urat (batu ginjal) dengan disertai penyakit ginjal kronis (Smeltzer, 2002).

#### c. Pembentukan Asam Urat

Pembentukan asam urat dimulai dengan metabolisme dari DNA dan RNA menjadi Adenosine dan Guanosin. Proses ini berlangsung secara terus menerus di dalam tubuh. Sebagian besar sel tubuh selalu diproduksi dan digantikan, terutama dalam darah. Adenosine yang terbentuk kemudian dimetabolism menjadi Hipoksantin. Hipoksantin kemudian dimetabolism menjadi Xanthine. Sedangkan Guanosin dimetabolism menjadi xantin. Kemudian xanthine dari hasil metabolisme hiposantin dan Guanosin dimetabolisme dengan bantuan enzim xanthine oxidase menjadi asam urat. Keberadaan enzim xanthine oxidase menjadi sangat penting dalam metabolisme purin, karena mengubah hipoksantin menjadi xanthine, dan kemudian xanthine menjadi asam urat (Junaidi, 2012).



Sumber: Universitas Brawijaya (Dina. W, 2017)

Gambar 2.2 Pembentukan Asam Urat

#### d. Hiperurisemia

Hiperurisemia terjadi bila konsentrasi asam urat plasma atau serum lebih dari 7,0 mg/dl. Hal ini didasarkan pada kriteria fisikokimiawi, epidemiologis dan berkaitan dengan penyakit. Pada keadaan hiperurisemia maka plasma akan menjadi lebih jenuh dan darah tidak mampu lagi menampung asam urat sehingga terjadi pengendapan kristal urat di berbagai organ seperti sendi dan ginjal. Untuk menjaga konsentrasi asam urat dalam batas normal, maka asam urat harus dikeluarkan dari tubuh melalui aliran darah dan diekskresikan melalui ginjal (Misnadiarly, 2007).

Peningkatan produksi asam urat karena asupan sumber makanan yang mengandung purin tinggi. Semakin tinggi pemasukan zat purin maka semakin meningkat juga produksi asam urat. Makanan berkadar purin tinggi seperti daging, kepiting, jeroan hewan, (hati, ginjal, dan jantung), kerang, keju, kacang tanah, bayam, buncis, dan kembang kol (Misnadiarly, 2007).

#### 4. Hubungan glukosa dan asam urat pada diabetes melitus tipe 2

Patogenesis diabetes mellitus tipe 2 yaitu didapatkan jumlah insulin yang kurang atau keadaan kualitas insulinnya tidak baik (resistensi insulin),

meskipun insulin ada dan reseptor juga ada kelainan di dalam sel itu sendiri pintu masuk sel tetap tertutup sehingga glukosa tidak dapat masuk sel untuk dibakar (dimetabolisme). Akibatnya, glukosa tetap berada di luar sel, sehingga kadar glukosa darah meningkat. Penyakit diabetes mellitus memiliki kaitan yang luas dengan penyakit lainnya, termasuk hiperurisemia. Kegagalan tubuh dalam memecah gula berdampak buruk terhadap peningkatan kadar asam urat darah. Sejumlah studi menemukan hiperurisemia banyak dialami oleh penderita diabetes mellitus tipe 2, karena mempunyai latar belakang kelainan berupa insulin, sedangkan diabetes mellitus tipe 1 karena proses autoimun yang menyebabkan menurunnya produksi insulin dipankreas dan bersifat genetik (keturunan) (Suyono,2009)

Pada penelitian Masra Lena Siregar, Nurkhalis. Tentang “Korelasi antara kadar gula darah dengan kadar asam urat pada pasien diabetes mellitus tipe 2”. Didapatkan rerata kadar gula darah puasa yaitu  $167,3 \pm 53,2$  mg/dl atau sekitar  $9,27 \pm 2,95$  mmol/L, sementara rerata kadar gula darah 2 jam pascaprandial  $259,6 \pm 60,1$  mg/dl atau sekitar  $14,42 \pm 3,3$  mmol/L. Asam urat menjadi salah satu faktor yang diduga memiliki hubungan erat dengan kejadian DM tipe 2. Rerata kadar asam urat pada penelitian ini adalah  $7,42 \pm 1,9$  mg/dl. Angka ini menunjukkan rerata kadar asam urat diatas nilai normal ( $>7,0$  mg/dl). Terlihat bahwa kadar gula darah puasa (KGDP) ( $p < 0,0001$ ) berkorelasi dengan kadar asam urat dengan kekuatan korelasi kuat ( $r = 0,652$ ) dan bernilai positif, hal ini berarti KGDP berbanding lurus dengan kadar asam urat.

Pada pengindap diabetes terjadi hiperinsulinemia yang dapat menurunkan ekskresi ginjal terhadap asam urat dan sehingga terjadi pemicu untuk timbulnya hiperurisemia serta penyakit kardiovaskular lain. Suatu studi menyebutkan bahwa hubungan hiperurisemia dengan hiperglikemia diperantarai oleh mekanisme hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Resistensi insulin, hipoksia dan kematian sel dapat menginduksi perubahan xanthine dengan bantuan enzim Xhanthine Oksidase yang akan berubah menjadi asam urat. Transporter urat yang berada di membran apikal tubuli renal yaitu URAT1 berperan dalam reabsorpsi urat. Kerja *glucose*

*transporter-9* (GLUT9) diduga dipengaruhi oleh insulin yang berperan dalam transpor asam urat di membran apikal tubuli ginjal. Oleh karena itu insulin juga berperan dalam meningkatkan reabsorpsi asam urat yang akan menyebabkan hiperurisemia (Hairong, Zengchang, Shaojie, Weiguo, Lei, & Jie, 2010).

Teori diatas didukung oleh penelitian yang telah dilakukan Penelitian yang dilakukan oleh E Haryanto, W Istanto. (2015) tentang “Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Kadar Asam Urat pada Penderita Diabetes Mellitus Type 2 di Poli RSUD dr. Soedono, Madiun” Hasil ini menunjukkan nilai signifikan sebesar 0,023. Berdasarkan hipotesis pada uji korelasi jika dibandingkan dengan nilai  $\alpha=0,05$ , maka nilai signifikan (2 tailed) pada data menunjukkan  $H_0$  Ditolak, yang berarti menunjukkan ada hubungan antara kadar asam urat dengan glukosa.

## B. Hipotesis Penelitian

$H_0$  : Tidak ada hubungan kadar glukosa dengan asam urat pada pasien penderita diabetes mellitus tipe 2

$H_a$  : Ada hubungan kadar glukosa dengan asam urat pada pasien penderita diabetes mellitus tipe 2

## C. Variabel Penelitian

