

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

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

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik hiperglikemia tipikal karena defisiensi sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Soelistijo, 2021). Diabetes atau biasa dikenal sebagai kencing manis merupakan gangguan metabolisme kronis dalam tubuh yang terjadi ketika hormon insulin tidak digunakan secara efektif untuk mengatur kadar gula darah sehingga menyebabkan kadar gula di dalam darah meningkat (hiperglikemia). Kencing manis sendiri merupakan penyakit yang ditandai dengan gula darah tinggi yang disebabkan oleh rusaknya sel beta (pabrik penghasil insulin) di pankreas (Febrinasari et al., 2020:1).

##### **a. Klasifikasi**

Menurut *American Diabetes Association* (2016) Diabetes Mellitus di Klasifikasi menjadi empat kategori, yaitu:

##### **1) Diabetes Mellitus tipe 1**

Rusaknya autoimun sel-Beta di pulau-pulau langerhans pankreas mengakibatkan defisiensi insulin yang menjadi awal mula terjadinya Diabetes Mellitus tipe 1 (Johnson et al., 2020). Pada DM tipe ini, pankreas yang merupakan pabrik insulin tidak bisa lagi memproduksi insulin dengan baik. Sehingga jumlah insulin dalam tubuh akan berkurang dan gula menumpuk di aliran darah karena tidak dapat diangkut ke dalam sel. Penyakit ini sering muncul pada anak-anak atau remaja dan tidak mengenal perbedaan jenis kelamin. Sampai saat ini DM Tipe 1 tidak dapat dicegah dan hanya dapat diobati dengan suntikan insulin (Gayatri et al., 2019:1).

##### **2) Diabetes Mellitus tipe 2**

Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan jenis DM yang paling banyak terjadi dibandingkan jenis DM lainnya, terhitung sekitar 80-90 persen. Pada Diabetes Mellitus Tipe ini, sudah tidak banyak sel-sel  $\beta$  pankreas yang normal dan bekerja

untuk mensekresikan insulin meskipun tidak rusak. Akibatnya, kualitas insulin memburuk dan tidak berfungsi dengan baik sehingga menyebabkan konsentrasi glukosa darah meningkat. Kemungkinan lain adalah berkurangnya kepekaan sel jaringan tubuh dan otot terhadap insulin (resistensi insulin) (efek respon jaringan terhadap insulin). Sehingga insulin tidak bisa berperan dengan baik dan akhirnya glukosa menumpuk pada aliran darah. DM Tipe 2 juga bisa diakibatkan karena faktor genetik ataupun gaya hidup (lingkungan) (Gayatri et al., 2019:2).

### 3) Diabetes Mellitus tipe Gestasional

Diabetes Mellitus gestasional adalah DM yang terjadi selama kehamilan. DM gestasional diakibatkan karena tubuh tidak mampu menghasilkan cukup insulin yang mendukung selama masa kehamilan. Keadaan ini dapat menyebabkan resistensi insulin pada ibu hamil akibat produksi beberapa hormon. DM gestasional cenderung berkembang menjadi DM tipe 2 dan terjadi pada sekitar 2-5% kehamilan jika tidak ditangani. Namun biasanya DM ini menjadi normal kembali saat masa kehamilan telah berakhir (Gayatri et al., 2019:3).

### 4) Diabetes Mellitus tipe lainnya

Jenis Diabetes Mellitus lainnya adalah yang tidak termasuk dalam kelompok DM sekunder (secondary diabetes). Biasanya diakibatkan oleh penyakit lain yang menghalangi produksi insulin atau menghambat kinerja insulin dan kelainan terhadap fungsi sel beta. Contoh penyakit tersebut yaitu radang pankreas (pankreatitis), gangguan kelenjar adrenal (hipofisis), penggunaan hormon kortikosteroid, pemakaian obat antihipertensi atau antikolesterol, malnutrisi, dan infeksi (Gayatri et al., 2019:4).

## 2. Diabetes Mellitus Tipe 2

### a. Patofisiologi DM Tipe 2

Terdapat dua masalah utama terkait insulin pada DM tipe 2, yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Umumnya, insulin berikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel. Pengikatan insulin pada reseptor ini menghasilkan serangkaian sekresi dalam metabolisme glukosa dalam sel. Resistensi insulin pada DM Tipe 2 dikaitkan dengan respons intraseluler yang

menurun sehingga menjadikan insulin tidak efektif lagi dalam merangsang perolehan glukosa dalam jaringan. Ada berbagai keadaan yang diperhitungkan dapat berperan penting pada proses terjadinya resistensi insulin seperti faktor genetik, usia (resistensi insulin cenderung meningkat setelah usia 65 tahun), kegemukan, dan riwayat keluarga (Ernawati, 2013:15).

b. Faktor Risiko

Berdasarkan PERKENI tahun 2021, DM memiliki beberapa faktor risiko yang dibedakan menjadi :

- 1) Faktor risiko yang tidak dapat diubah
  - a) Ras dan suku
  - b) Memiliki keluarga dengan riwayat penyakit DM Tipe 2
  - c) Umur. Peningkatan risiko akan terjadi seiring dengan bertambahnya usia. Pada usia > 40 tahun wajib melakukan skrining DM Tipe 2
  - d) Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi > 4 kg atau riwayat Ibu pernah mengalami DM gestasional (DMG)
  - e) Riwayat lahir dengan berat badan rendah < 2,5 kg. Bayi lahir dengan berat badan rendah memiliki risiko yang lebih tinggi dibanding dengan berat badan normal.
- 2) Faktor risiko yang dapat diubah
  - a) Kegemukan/obesitas ( $IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$ )
  - b) Aktivitas fisik yang kurang
  - c) Hipertensi (> 140/90 mmHg)
  - d) Dislipidemia (HDL < 35 mg/dL dan/atau trigliserida > 250 mg/dL)
  - e) Diet yang kurang sehat (unhealthy diet). Diet dengan tinggi glukosa dan rendah serat akan memberikan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DM tipe 2 lebih tinggi
- 3) Faktor lain yang terkait dengan DM Tipe 2
  - a) Penderita yang mengalami sindrom metabolik dan mempunyai riwayat TGT atau GDPT sebelumnya

Penderita yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, PJK, atau PAD

c. Gejala Diabetes Mellitus Tipe 2

Penderita DM dapat menunjukkan berbagai gejala. Berdasarkan PERKENI tahun 2021, kecurigaan DM perlu dipertimbangkan jika ada keluhan seperti:

- 1) Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan berat badan yang menurun dengan sebab yang tidak bisa dijelaskan.
- 2) Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

d. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan dengan pemeriksaan gula darah dan HbA1c. Pengukuran glukosa dalam darah yang disarankan adalah pengukuran glukosa enzimatis menggunakan sampel plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan ini bisa dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat didasarkan pada ada atau tidaknya glukosuria (Soelistijo, 2021).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM

No	Kriteria Diagnosis DM
1.	Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. Atau
2.	Pemeriksaan glukosa plasma $\geq 200$ mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. Atau
3.	Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia. Atau
4.	Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT).

Sumber: Soelistijo tahun 2021

Sedangkan untuk kriteria Diagnosis pada pradiabetes disebutkan oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia adalah sebagai berikut:

Tabel 2.2 Tabel Kadar Tes Laboratorium untuk Diagnosis Diabetes dan Pradiabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	$\geq 126$	$\geq 200$
Pradiabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	$< 5,7$	70-99	70-139

Sumber: PERKENI Tahun 2021

e. Komplikasi

Menurut PERKENI, komplikasi DM tipe 2 pada tahun 2021 terbagi menjadi komplikasi akut dan komplikasi menahun.

1) Komplikasi Akut

a) Krisis Hiperglikemia

- Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Merupakan komplikasi akut DM yang ditandai dengan peningkatan gula darah tinggi (300-600 mg/dL) dengan tanda dan gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Osmolaritas plasma meningkat (300-320 mOs/ml).

- Status Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH)

Kondisi ini dipengaruhi oleh kenaikan gula darah dengan begitu tajam yaitu (>600mg/dl), tanpa tanda dan gejala asidosis, osmolaritas plasma tinggi (>320 mOs/mL), plasma keton (+/-).

b) Hipoglikemia

Penurunan kadar gula darah yang mencapai < 70 mg/dL menjadi penanda hipoglikemia. Beberapa penderita DM memiliki tanda dan gejala gula darah rendah, tapi pada pemeriksaan kadar gula darahnya justru menunjukkan angka yang normal. Penyebab paling sering terjadinya hipoglikemia adalah penggunaan sulfonilurea dan insulin.

Tabel 2.3 Klasifikasi Hipoglikemia menurut ADA 2020

Klasifikasi Hipoglikemia	
Level 1	Glukosa serum <70 mg <sup>r</sup> /dL dan ≥ 54 mg <sup>r</sup> /dL
Level 2	Glukosa serum < 54 mg <sup>r</sup> /dL
Level 3	Kondisi berat yang ditandai dengan perubahan fungsi mental dan/atau fisik yang memerlukan bantuan dari orang lain untuk pemulihan.

Sumber: Soelistijo Tahun 2021

2) Komplikasi Menahun

a) Makrovaskular

Komplikasi makrovaskular adalah terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah besar seperti di jantung dan di otak yang sering mengakibatkan kematian serta penyumbatan pembuluh darah besar di ekstremitas bawah yang mengakibatkan ganggren dikaki sehingga banyak penderita DM yang kehilangan kaki karena harus diamputasi. Komplikasi makrovaskuler yang umum

berkembang pada penderita DM adalah trombosit otak (pembekuan darah pada sebagian otak), penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif dan stroke (Yuhelma et al., 2015).

b) Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular adalah terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah kecil seperti di ginjal yang dapat menyebabkan penderita mengalami gangguan ginjal dan di mata dapat mengakibatkan penderita mengalami gangguan penglihatan bahkan kebutaan (Yuhelma et al., 2015). Contoh dari komplikasi ini yaitu:

- Retinopati Diabetik

Kebutaan di seluruh dunia terjadi karena Retinopati diabetik sebagai penyebab utamanya. Retinopati pada pasien DM Tipe 2 berlangsung lebih cepat dibandingkan dengan pasien DM Tipe 1 akibat hiperglikemia yang telah terjadi sangat lama sebelum diagnosis DM ditegakkan.

- Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik adalah penyebab paling sering penyakit ginjal kronik dan gagal ginjal terminal. Pasien diabetes yang menderita penyakit ginjal diabetes mencapai angka 50%. Kontrol gula dan tekanan darah yang baik mengurangi risiko nefropati serta memperlambat perkembangannya.

- Neuropati

Pada neuropati perifer, peningkatan risiko amputasi disebabkan oleh faktor hilangnya sensasi distal. Penderita akan merasakan gejala antara lain rasa terbakar dan gemetar pada kaki serta sensasi yang memburuk pada malam hari.

- Kardiomiopati

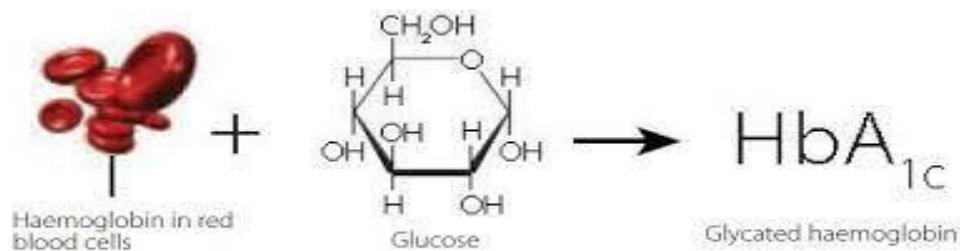
Orang dengan DM tipe 2 dua kali lebih mungkin mengalami gagal jantung daripada penderita non-diabetes lainnya. Diagnosis kardiomiopati diabetik perlu dipastikan terlebih dahulu, bahwa etiologinya tidak berhubungan dengan adanya hipertensi, penyakit katup jantung dan penyakit koroner.

1. HbA1c

Pemeriksaan hemoglobin terglikasi (HbA1c) adalah satu dari banyaknya pemeriksaan darah yang berpengaruh dalam mengontrol pengelolaan glukosa.

Hasil pemeriksaan A1C memperlihatkan gambaran rata-rata glukosa dalam kurun waktu 6-12 minggu dan nantinya digunakan beserta dengan hasil pemeriksaan glukosa mandiri sebagai acuan untuk melakukan adaptasi terhadap pengobatan diabetes yang sedang dilakukan.

Hemoglobin merupakan salah satu substansi sel darah merah yang bertugas untuk membawa oksigen ke seluruh tubuh. Gula darah akan berikatan dengan hemoglobin (terglikasi) pada saat gula darah tersebut sudah tidak terkontrol. Oleh karena itu, pengukuran kadar HbA1c dapat menentukan kadar gula darah rata-rata. Nilai HbA1c akan sama tingginya jika kadar gula darah tinggi selama beberapa minggu. Ikatan HbA1c yang terbentuk bersifat stabil dan dapat bertahan hingga 2-3 bulan (tergantung umur sel darah merah). Kadar HbA1c dapat mencerminkan kadar gula darah rata-rata 2-3 bulan sebelum pemeriksaan (Ernawati, 2013:85).



Sumber: Papatungan dan Sanusi, 2014

Gambar 2.1 Pembentukan HbA<sub>1c</sub>

a. Manfaat Pemeriksaan HbA<sub>1c</sub>

Pengukuran nilai HbA<sub>1c</sub> pada penderita DM dilakukan untuk mendeteksi komplikasi lebih awal serta melihat bagaimana kepatuhan penderita dalam melakukan pengendalian DM. Pengukuran hemoglobin terglikasi (HbA<sub>1c</sub>) dapat menggambarkan kadar glukosa darah rata-rata selama 8-12 minggu sebelum terjadinya regenerasi, karena sel-sel darah merah bertahan hidup pada periode tersebut (Ramadhan & Marissa, 2015).

b. Kelebihan dan Keterbatasan Pemeriksaan HbA<sub>1c</sub>

Beberapa faktor menjadi alasan utama penggunaan HbA<sub>1c</sub> sebagai alat skrining dan diagnosis DM, salah satunya HbA<sub>1c</sub> tidak memerlukan syarat

puasa dan dapat diperiksa sewaktu-waktu, berbeda dengan pemeriksaan glukosa puasa dan TTGO yang mengharuskan puasa minimal 8 jam dan konfirmasi diagnosis dengan pemeriksaan glukosa puasa yang membutuhkan minimal 2 kali pengulangan. HbA1c dapat memprediksi glukosa darah dalam jangka panjang (mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama periode 2-3 bulan) dan tidak terpengaruh oleh perubahan gaya hidup jangka pendek. Variabilitas biologis dan ketidakstabilan pra-analitiknya lebih kecil dari glukosa plasma puasa, pengambilan sampel lebih mudah, dan HbA1c lebih stabil pada suhu kamar daripada glukosa plasma puasa serta lebih disarankan untuk pemantauan kontrol glukosa. Kadar HbA1c sangat berhubungan dengan komplikasi DM, sehingga memprediksi mikrokomplikasi dan makrokardiovaskular dengan lebih baik (Setiawan, 2012).

c. Metode Pemeriksaan HbA1c

Pemeriksaan HbA1c menggunakan sampel berupa darah vena dengan antikoagulan (EDTA, heparin, oksalat). Sampel yang diambil untuk pemeriksaan HbA1c pada penderita Diabetes Mellitus biasanya dilakukan bersamaan dengan pengambilan sampel pemeriksaan gula darah. Jenis metode pemeriksaan yang digunakan yaitu HPL (*High Performance Liquid Chromatography*) dan Imuno Turbidimetri (Wahyuni, 2019).

d. Kriteria Diabetes Mellitus Berdasarkan Nilai HbA1c

Tabel 2.4 Kriteria Pengendalian DM

No	HbA1c (%)	Keterangan
1	<6,5%	Baik
2	6,5-8%	Sedang
3	>8%	Buruk

Sumber: Ernawati Tahun 2013

**B. Kerangka Konsep**

