

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

##### **1. Diabetes melitus**

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

Diabetes melitus ialah suatu kondisi kesehatan yang ditandai oleh sekelompok gejala akibat resistensi insulin atau kenaikan kadar gula darah (Bustan, 2007). Tidak terkontrolnya peningkatan gula darah merupakan dampak dari diabetes melitus, jika dibiarkan dalam jangka waktu yang terlalu lama hal ini menyebabkan kerusakan yang serius syaraf dan pembuluh darah(Kurniawaty, 2014).

###### **b. Klasifikasi Diabetes Melitus**

###### **1) Diabetes Melitus Tipe 1**

Diabetes melitus tipe 1 juga dikenal sebagai diabetes melitus bergantung insulin atau Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM), yaitu jenis diabetes yang terkait dengan ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi insulin. Penderita diabetes tipe 1 menghasilkan jumlah insulin yang sangat sedikit bahkan mungkin tidak menghasilkan insulin sama sekali. Diabetes tipe 1 seringkali muncul pada balita, anak-anak, dan remaja (Masriadi. 2021).

###### **2) Diabetes Melitus Tipe 2**

Diabetes melitus tipe 2 atau yang dikenal sebagai Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM), merupakan jenis diabetes yang tidak tergantung pada insulin. Pada diabetes melitus tipe 2, pankreas masih mampu menghasilkan insulin, namun jumlahnya kurang atau tidak mencukupi. Sebagian besar insulin yang dihasilkan diserap oleh sel lemak sebagai akibat dari gaya hidup yang tidak sehat. Pankreas tidak dapat menghasilkan insulin dalam jumlah yang memadai untuk menanggapi peningkatan kadar

gula darah, sehingga menyebabkan peningkatan kadar gula dalam darah (Masriadi. 2021).

### 3) Diabetes Gestasional

Diabetes melitus gestasional adalah bentuk diabetes yang terjadi selama kehamilan, diperkirakan disebabkan oleh resistensi insulin yang dipicu oleh hormon-hormon seperti prolaktin, progesteron, estradiol, dan hormon plasenta (Kurniawaty, 2014).

### 4) Diabetes melitus tipe lain

Beberapa penyebab dari diabetes melitus tipe lainnya termasuk kelainan genetik, fungsi sel beta, kelainan genetik terkait kerja insulin, gangguan pada pankreas eksokrin, endokrinopati, dampak obat atau zat kimia, infeksi, faktor imunologi yang jarang, serta sindrom genetik lainnya yang terkait dengan diabetes melitus (Kurniawaty, 2014).

### c. Diagnosis Diabetes melitus

Pemeriksaan kadar gula darah dan HbA1c ini direkomendasikan untuk diagnosis diabetes melitus. Pemeriksaan gula darah yang disarankan yaitu pemeriksaan glukosa secara enzimatik menggunakan plasma darah vena. Salah satu cara untuk memantau hasil pengobatan adalah dengan menggunakan glukometer. Adanya kecurigaan terhadap diabetes mellitus perlu dipertimbangkan apabila pasien mengalami keluhan sebagai berikut:

- 1) Diabetes melitus memiliki keluhan klasik, seperti polidipsia, polifagia, poliuria serta berat badan mengalami penurunan (Soelistijo, 2021).
- 2) Diabetes melitus memiliki keluhan lain meliputi kesemutan, rasa gatal, disfungsi ereksi pada pria, lemah badan, pruritus vulva pada wanita, serta dan pengelihatn kabur (Soelistijo, 2021).

### d. Kriteria Diabetes Melitus

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL. Puasa yaitu kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
2. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.

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) (Soelistijo, 2021).

Hasil pemeriksaan yang tidak masuk dalam rentang normal atau diabetes melitus diklasifikasikan sebagai prediabetes, termasuk toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT), seperti yang terlihat di bawah ini:

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam  $< 140$  mg/dL.
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/dL (Soelistijo, 2021).

Tabel 2.1 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

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

Sumber: Soelistijo (2021).

- e. Patogenesis Diabetes melitus Tipe 2

Penyebab terjadinya penyakit diabetes melitus tipe 2 adalah kegagalan sel beta pankreas dalam memproduksi insulin serta insulin mengalami resistensi pada sel otot dan juga hati. Penelitian terbaru yang telah dilakukan menunjukkan kegagalan sel beta terjadi pada fase lebih awal dan lebih berat dibanding perkiraan sebelumnya. Organ tubuh yang terlibat pada diabetes melitus tipe 2 antara lain terjadi pada sistem pencernaan dibagian gastrointestinal, jaringan adiposa (meningkatnya lipolisis), sel alfa pankreas (kelebihan glukagon), organ ginjal (peningkatan absorbs glukosa), dan pada otak (resistensi insulin) yang juga turut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa.

Menurut Schwartz (2016), diabetes melitus tipe 2 tidak hanya melibatkan otot, hati, dan sel beta pankreas, melainkan juga delapan organ lain yang berkontribusi, dikenal sebagai *egregious eleven*, yaitu:

1) Kegagalan sel beta pankreas

Diabetes melitus tipe 2 dapat mengurangi fungsi dari sel beta pankreas. Sulfonylurea, meglitinid, agonis glucagon-like peptide (GLP-1), dan penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah beberapa obat anti-diabetik yang mempengaruhi jalur ini.

2) Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas, yang telah dikenal dari tahun 1970, memainkan peran penting dalam hiperglikemia. Sel alfa bertanggung jawab atas sintesis glukagon yang meningkat saat puasa, menyebabkan peningkatan produksi glukosa hati pada kondisi basal. Obat yang memblokir reseptor glukagon melibatkan GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA), menghambat DPP-4, serta amylin.

3) Sel lemak

Kenaikan lipolisis dan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid*) dalam plasma akibat dari sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin. Gluconeogenesis terjadi karena peningkatan FFA (*free fatty acid*) yang menyebabkan resistensi insulin di otot dan hati dan mengganggu sekresi insulin. Dampak yang dihasilkan oleh FFA ini dinamakan lipotoksitas.

4) Otot

Pada pasien diabetes melitus tipe 2, terdapat gangguan kinerja insulin yang bersifat kompleks pada bagian sel otot, disebabkan oleh gangguan fosforilasi tirosin. Ini mengakibatkan gangguan transportasi glukosa pada sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Metformin dan tiazolidinedion adalah obat yang memengaruhi jalur ini.

5) Hepar

Pada penderita diabetes melitus tipe 2, terjadi resistensi insulin yang signifikan yang mendorong gluconeogenesis, meningkatkan produksi glukosa basal oleh hati (*hepatic glucose production*). Metformin, yang menekan proses gluconeogenesis, adalah obat yang memengaruhi jalur ini.

menurunkan nafsu makan dengan kuat. Karena asupan makanan cenderung meningkat pada orang obesitas, baik yang mengidap diabetes maupun yang tidak, hiperinsulinemia berfungsi sebagai kompensasi dari resistensi insulin di otak. GLP-1 RA, bromokriptin, dan amylin adalah beberapa obat yang dapat mempengaruhi jalur ini..

#### 6) Kolon/Mikrobiota

Komposisi mikrobiota kolon menyebabkan hiperglikemia.

#### 7) Usus halus

*Defisiensi-like polypeptide-1* (GLP-1) dan resistensi terhadap *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) terjadi di penderita diabetes melitus tipe 2.

#### 8) Ginjal

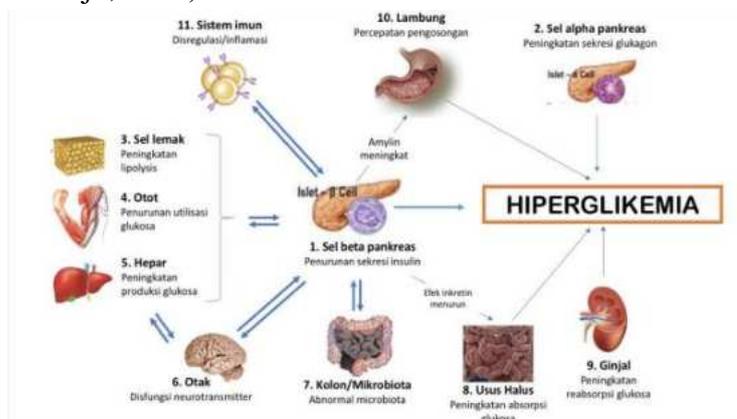
Ginjal memainkan peran penting dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2. Penderita diabetes mengalami Peningkatan aktivitas *gen Sodium Glucose CoTransporter* (SGLT-2) menyebabkan penghambatan reabsorpsi glukosa dalam tubulus ginjal, sehingga glukosa dikeluarkan melalui urine..

#### 9) Lambung

Kondisi kadar amilin turun, kecepatan pengosongan lambung meningkat dan absorpsi glukosa di usus halus meningkat, hal ini berkorelasi dengan peningkatan kadar glukosa postprandial.

#### 10) Sistem Imun

Sitokin berperan menginduksi respon fase akut termasuk bagian dari aktivitas sistem imun yang berkaitan erat dengan patogenesis diabetes melitus tipe 2 (Soelistijo, 2021).



Sumber : Perkeni (2021)

Gambar 2.1 The Egregious Eleven

f. Komplikasi Diabetes melitus

Komplikasi dari diabetes melitus muncul karena kurangnya pengendalian dan penanganan yang efektif terhadap kadar glukosa, yang kemudian dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi makrovaskuler maupun mikrovaskuler.

- 1) Komplikasi Makrovaskuler melibatkan penyumbatan di pembuluh darah besar, seperti di otak dan jantung, yang seringkali berpotensi mengakibatkan kematian. Selain itu, pembuluh darah besar yang tersumbat dapat mengakibatkan gangren pada kaki sehingga banyak pasien diabetes melitus menjalani amputasi.
- 2) Komplikasi Mikrovaskuler melibatkan penyumbatan di pembuluh darah kecil, khususnya pada organ seperti ginjal. Hal ini dapat mengakibatkan gangguan pada fungsi ginjal yang dikenal sebagai nefropati diabetik, yang pada akhirnya dapat mengakibatkan kerusakan ginjal. Selain itu, penyumbatan pembuluh darah kecil juga dapat menyebabkan masalah penglihatan, bahkan kebutaan pada penderita diabetes melitus (Yuhelma dkk., 2014).

2. Albumin

Albumin merupakan protein yang paling melimpah dalam serum, menyumbang lebih dari separuh total protein serum, yaitu sekitar 55,2%. Albumin serum biasanya memiliki konsentrasi 3,86 g/dL hingga 4,14 g/dL, dengan berat molekul sekitar 6,5 kDa, dan merupakan monomer, atau protein yang terdiri dari satu polipeptida (Sadikin, 2014).

Perubahan dalam konsentrasi albumin serum biasanya terjadi dalam bentuk penurunan, yang dikenal sebagai hipoalbuminemia. Terdapat tiga kelompok penyebab hipoalbuminemia. Kelompok pertama terdiri dari kekurangan asam-asam amino yang berasal dari makanan, yang merupakan bahan mentah yang diperlukan untuk pembentukan protein. Kelompok kedua terkait gangguan pada organ hati, sebagai tempat sintesis albumin. Kelompok ketiga terkait kehilangan albumin melalui proses ekskresi atau pembuangan (Sadikin, 2014).

Fungsi utama albumin adalah mempertahankan cairan dalam darah untuk menjaga keseimbangan intravaskuler, yang dikenal sebagai fungsi osmotik. Fungsi osmotik ini terkait dengan kemampuan albumin untuk mempertahankan tekanan osmotik dengan interaksi dengan air. Albumin juga berfungsi sebagai cadangan asam amino dalam tubuh. Jika terjadi kekurangan protein dalam makanan dalam jangka waktu lama, albumin akan dipecah menjadi asam amino untuk mensintesis protein yang diperlukan oleh sel-sel tubuh. Albumin juga memiliki fungsi transportasi non-spesifik, mampu mengikat berbagai senyawa seperti asam lemak, hormon steroid, obat-obatan, zat warna, logam berat, bilirubin, dan senyawa lainnya (Sadikin, 2014).

### 3. HbA1c

Dalam kondisi normal, hemoglobin tidak mengandung glukosa saat eritrosit keluar dari sumsum tulang. Tetapi, setelah 120 hari masa hidup, hemoglobin akan terikat dengan glukosa. Kadar gula darah yang ditunjukkan oleh glikasi hemoglobin dikenal sebagai HbA1c. Kadar HbA1c dapat menunjukkan seberapa tinggi gula darah selama delapan minggu. (Marunduh, 2016).

Pemeriksaan HbA1c termasuk salah satu cara untuk mengetahui dan mengendalikan diabetes, yang dilakukan dengan menghitung jumlah hemoglobin A1c rata-rata yang terikat dengan glukosa darah selama tiga bulan. Waktu ini sebanding dengan siklus hidup sel darah merah, termasuk hemoglobin, yang berlangsung selama tiga bulan. (Insana dkk., 2021).

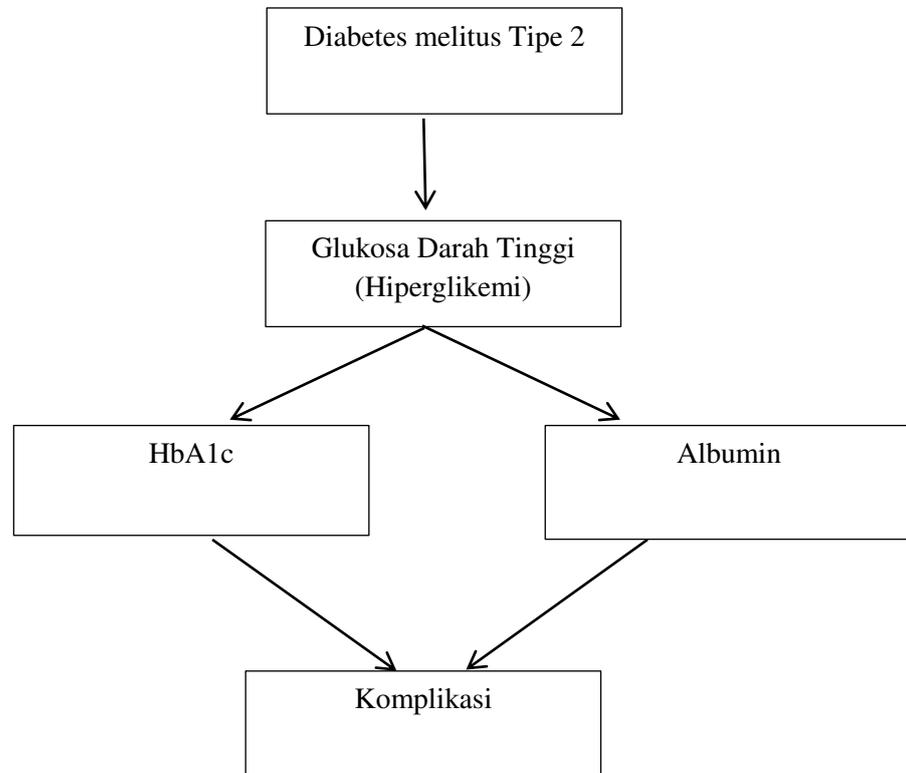
Peningkatan 1% kadar HbA1c sebanding dengan peningkatan rata-rata glukosa plasma sebesar 35 mg/dL. Nilai HbA1c yang diinginkan sebagai indikator gula darah terkontrol adalah di bawah 6,5%. Selama tiga bulan terakhir, HbA1c dianggap sebagai gold standar untuk mengevaluasi kontrol glikemik pasien. Pemeriksaan ini penting untuk penanganan yang efektif dari diabetes melitus. Penurunan nilai HbA1c menunjukkan perbaikan kontrol glikemik serta risiko komplikasi mikrovaskular (Sanda dkk., 2018).

#### 4. Hubungan Kadar Albumin Dengan Kadar HbA1c

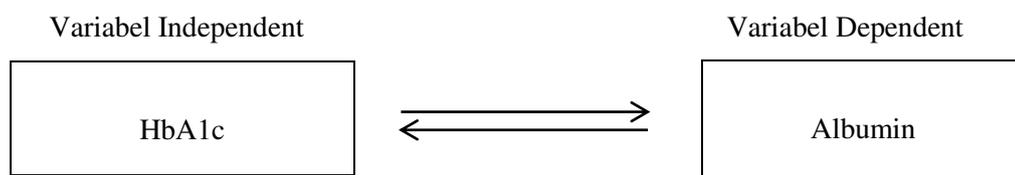
Albumin yaitu protein terbanyak dalam serum. Lebih dari separuh, tepatnya 55,2%, dari protein serum adalah albumin. Albumin berfungsi menjaga tekanan osmotik plasma agar pembuluh darah tidak berpindah ke jaringan (Priyantama dkk., 2022). Berdasarkan potensi antioksidan dari albumin plasma, menyatakan konsentrasi albumin plasma berhubungan dengan gangguan metabolik seperti diabetes melitus (Jun et al., 2017).

Hiperglikemia menjadi pemicu utama komplikasi pada penderita diabetes melitus, yang mencakup gangguan mikrovaskuler dan makrovaskuler (wardani, 2023). Tingginya kadar HbA1c dapat menjadi indikator risiko tinggi terhadap komplikasi (Nataliya dkk., 2023). Salah satu komplikasi serius pada penderita diabetes adalah Nefropati Diabetik, yang terjadi karena kerusakan pada glomerulus ginjal yang menyebabkan kebocoran protein, terutama albumin, dari darah ke urin. Jika kondisi ini berlanjut dan kebutuhan protein tubuh tidak dapat terpenuhi, dapat mengakibatkan penurunan kadar protein darah dan pada akhirnya hipoalbuminemia (Rustamaji dkk., 2023). Kehilangan albumin melalui urin mempunyai pengaruh menurunkan massa albumin seluruh tubuh (Soeters *et al.*, 2019). Semakin baik kadar HbA1c maka kadar albumin semakin baik, karena ketika kadar glukosa rendah tidak banyak glukosa yang diekresikan melalui ginjal sehingga albumin tidak dikeluarkan melalui urin (Fellyn, 2019).

## B. Kerangka Teori



## C. Kerangka Konsep



## D. Hipotesis

$H_0$  : Tidak terdapat korelasi antara kadar albumin dan kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2

$H_1$  : Terdapat korelasi antara kadar albumin dan kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2