

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

##### **1. Insulin**

Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas (organ yang ada didalam rongga perut). Tahun 1921 Dr. Frederick Banting dan Charlest Best dari Universitas Toronto Kanada membuat ekstrak pankreas yang kemudian dinamakan insulin. Penemuannya itu, hari lahir Dr. Federick Banting diperingati sebagai hari lahir diabetes dunia (*World Diabetes Day*) yang jatuh pada tanggal 14 November. Setelah kita makan, secara otomatis pankreas mengeluarkan insulin untuk memasukan glukosa kedalam sel sehingga kadar glukosa dalam darah tidak terlalu tinggi dan sel bisa memanfaatkan glukosa tersebut. Insulin yang beredar mengontrol jumlah glukosa darah. Diabetes terjadi gangguan produksi insulin atau kerja insulin tersebut. Setelah tahun 1922 insulin digunakan sebagai pengobatan diabetes sehingga muncul harapan bagi penderitanya untuk hidup lebih lama lagi. Insulin menurunkan kadar gula darah dengan beberapa cara, antara lain: meningkatkan penyimpanan kelebihan glukosa dihati dalam bentuk glikogen, diotot, dan jaringan lemak, mencegah hati merombak glukosa yang tersimpan, dan merangsang sel tubuh untuk menyerap glukosa (membantu membuka pintu sel agar glukosa dapat masuk kedalam sel sebagai bahan bakar pembentuk energi). Insulin adalah satu-satunya hormon yang mampu mencegah kenaikan kadar glukosa darah (Prihaningtyas, 2013).

##### **2. Diabetes Melitus**

Diabetes berasal dari istilah Yunani artinya pancuran atau curahan, sedangkan *mellitus* artinya gula atau madu. Secara bahasa, diabetes melitus adalah curahan cairan dari tubuh yang banyak mengandung gula, yang dimaksud dalam hal ini adalah air kencing (Tholib, 2016). Definisi diabetes melitus secara umum adalah sekelompok kelainan yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Akibat terdapat penurunan

kemampuan tubuh untuk merespon insulin atau tidak terdapat pembentukan insulin oleh pankreas (Diane C, 2000).

a. Klasifikasi Diabetes Melitus

1) Diabetes Melitus tipe 1

DM tipe 1 adalah hasil dari kegagalan tubuh dalam memproduksi insulin. 5-10% penderita diabetes didiagnosis menderita diabetes tipe 1. Hampir semua penderita diabetes tipe 1 harus melakukan pengobatan dengan metode suntik insulin. Diabetes melitus tipe 1 juga disebut *insulin dependent diabetes melitus* (IDDM), yaitu diabetes yang tergantung pada insulin atau diabetes anak-anak. Ciri khusus diabetes tipe 1 adalah hilangnya sel beta pankreas sehingga terjadi kekurangan insulin pada tubuh. Diabetes tipe 1 dapat diderita oleh anak-anak maupun usia dewasa. Hingga saat ini, diabetes tipe 1 masih masuk dalam kategori penyakit yang tidak dapat dicegah, termasuk dengan cara diet atau olahraga. Fase awal munculnya penyakit ini, kebanyakan penderita diabetes tipe 1 memiliki kesehatan dan berat badan cukup baik, respon tubuh terhadap insulin juga masih normal. Penyebab utama kehilangan sel beta pankreas diabetes tipe 1 adalah kesalahan reaksi autoimunitas yang menghancurkan sel beta pankreas. Reaksi autoimunitas tersebut dapat dipicu oleh adanya infeksi pada tubuh. Diabetes tipe 1 hanya dapat diobati dengan metode suntik insulin dan memantau tingkat kadar glukosa dengan ketat menggunakan alat monitor pengujian darah. Tahap awal sekalipun, pengobatan dasar diabetes tipe 1 adalah dengan penggantian insulin. Tanpa bantuan insulin, penyakit ini dapat menyebabkan koma, bahkan kematian (Sutanto, 2010).

2) Diabetes Melitus tipe 2

DM tipe 2 adalah hasil dari kegagalan tubuh atau penolakan menggunakan zat insulin, yaitu suatu kondisi dimana sel gagal untuk menggunakan insulin dengan benar dan terkadang dikombinasikan dengan kekurangan insulin relatif. Banyak orang berpotensi terkena diabetes tipe 2 menghabiskan bertahun-tahun dalam keadaan pra-diabetes, yaitu suatu kondisi dimana kadar glukosa darah lebih tinggi dari biasanya tapi tidak cukup tinggi untuk diagnosis diabetes tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 juga dengan *non*

*insulin dependent diabetes melitus* (NIDDM) atau diabetes yang tidak tergantung pada insulin. Diabetes jenis ini terjadi akibat kombinasi antara kekurangan produksi insulin dan resistensi insulin atau berkurang kemampuan terhadap penggunaan insulin yang melibatkan reseptor insulin dimembran sel. Tahap awal, kondisi tidak normal yang paling utama adalah berkurangnya sensitifitas terhadap insulin yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin dalam darah. Tahap ini, hiperglikemia dapat diatasi dengan berbagai cara dan obat anti diabetes yang dapat meningkatkan sensitivitas terhadap insulin atau mengurangi produksi glukosa dari hepar. Seiring bertambah parahnya penyakit tersebut, sekresi insulin pun semakin berkurang dan kadang dibutuhkan terapi insulin (Sutanto, 2010).

### 3) Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional adalah jenis diabetes melitus yang hanya ditemukan pada wanita yang sedang hamil. Kata gestasional sendiri bermakna “dalam masa kehamilan”. Diabetes melitus dalam kehamilan ini merupakan kondisi intoleransi glukosa yang mulai timbul atau mulai diketahui selama pasien hamil, sehingga jika seorang wanita baru didiagnosis dengan diabetes melitus atau memiliki kadar gula darah yang tinggi dalam kehamilannya, maka dalam dunia kedokteran hal tersebut dikenal dengan istilah “diabetes melitus gestasional” (Sugianto, 2016). Diabetes jenis ini telah mempengaruhi sekitar 4% dari semua wanita hamil. Diabetes gestasional terjadi akibat sekresi insulin relatif tidak memadai dan responsif. Diabetes gestasional dapat diobati sepenuhnya, tetapi harus melalui pengawasan mediasi selama kehamilan. Sekitar 20 hingga 50% wanita yang terkena diabetes gestasional, kemudian akan berkembang menjadi diabetes tipe 2. Meski mungkin hanya bersifat sementara, diabetes gestasional yang tidak ditangani berpotensi merusak kesehatan janin dan ibu (Sutanto, 2010).

#### b. Faktor Resiko Diabetes Melitus

Faktor resiko yang berkontribusi sebagai penyebab diabetes melitus meliputi:

- a) Usia lebih dari 45 tahun
- b) Berat badan lebih (BBR > 110% atau IMT > 25 kg/m)
- c) Hipertensi (> 140/90 mmhg)

- d) Ibu dengan riwayat melahirkan bayi > 4000 gram
  - e) Pernah diabetes sewaktu hamil
  - f) Riwayat keturunan DM
  - g) Kolesterol HDL < 35 mg/dl atau trigleserida > 250 mg/dl
  - h) Kurang aktivitas fisik (Bustan, 2015).
- c. Tanda dan Gejala Diabetes Melitus
- a) Banyak kencing (poliuria)  
Kadar glukosa darah yang tinggi akan menyebabkan banyak kencing.
  - b) Banyak minum (polidipsia)  
Kencing yang terlalu sering maka memungkinkan sering haus dan banyak minum.
  - c) Banyak makan (polifagia)  
Penderita diabetes melitus mengalami keseimbangan kalori negatif sehingga timbul rasa lapar yang sangat besar.
  - d) Penurunan berat badan dan rasa lemah  
Glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga sel kekurangan bahan bakar untuk menghasilkan tenaga. Untuk kelangsungan hidup sumber tenaga terpaksa diambil dari cadangan lain, yaitu sel lemak dan otot. Akibatnya penderita kehilangan jaringan lemak dan otot sehingga menjadi kurus (Tholib, 2016).
- e. Kriteria Diagnosis DM
- 1) Gejala klasik DM disertai dengan hasil kadar glukosa darah sewaktu kurang lebih 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Tes gula darah sewaktu dilakukan untuk memantau tinggi atau rendahnya kadar gula darah penderita diabetes melitus.
  - 2) Gejala klasik DM disertai dengan hasil kadar glukosa darah puasa kurang lebih 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Glukosa darah puasa adalah hasil pemeriksaan glukosa pada pasien yang tidak mendapat kalori sedikitnya 8 jam. Tes gula darah puasa ini umumnya digunakan sebagai tes pertama untuk mendiagnosa penyakit diabetes melitus.

3) Kadar glukosa darah dua jam PP kurang lebih 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Tes glukosa darah dua jam PP dapat menggambarkan kemampuan tubuh dalam mengontrol kadar gula darah, yang terkait dengan jumlah serta sensitivitas insulin di dalam tubuh.

a) Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrat yang dilarutkan kedalam air. TTGO ini berfungsi untuk mengukur kemampuan tubuh dalam menyerap zat glukosa setelah pasien mengkonsumsi gula dalam kadar tertentu.

b) Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, maka dapat digolongkan kedalam kelompok Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau gula darah puasa terganggu (GDPT) bergantung pada hasil yang diperoleh, sebagai berikut :

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

(2) GDPT : menunjukkan hasil glukosa darah puasa antara rentang 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) (Tholib, 2016).

#### e. Komplikasi DM

Kadar gula darah yang tinggi bisa menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah, syaraf, dan organ tubuh yang lainnya. Diabetes mengakibatkan sejumlah komplikasi jika tidak terkontrol dengan baik (Ariani, 2016). Komplikasi-komplikasi tersebut diatas dibagi menjadi 2 kategori ,yaitu:

##### 1) Komplikasi akut

Komplikasi akut terjadi jika kadar glukosa darah seseorang meningkat atau menurun tajam dalam waktu relative singkat. Kadar glukosa darah bisa menurun drastis jika penderita menjalani diet yang terlalu ketat, perubahan yang besar dan mendadak dapat merugikan (Retno, 2012).

##### 2) Komplikasi kronis

Komplikasi kronis biasanya menampakkan diri setelah 10-15 tahun sejak didiagnosis diabetes ditegakkan. Diabetes tipe 2 sering kali beberapa komplikasi kronis sudah terjadi sewaktu pasien pertama kali didiagnosis menderita diabetes. Komplikasi kronis khas diabetes disebabkan kelainan pada

pembuluh darah besar, pembuluh darah kecil dan halus, atau pada susunan saraf.

- a) Komplikasi kronis yang disebabkan kelainan pembuluh darah halus (mikrangiopati) dapat bermanifestasi/terwujud pada organ-organ : mata (retinopati), dan ginjal (nefropati yang pada akhirnya perlu cuci darah).
- b) Komplikasi yang disebabkan kelainan pembuluh darah besar (aterosklerosis) dapat terwujud sebagai penyakit kardiovaskuler (PVK) pada organ jantung (yang bisa menyebabkan serangan jantung), otak (bisa menyebabkan stroke), dan tungkai bawah.
- c) Komplikasi yang disebabkan kelainan saraf disebut neuropati. Walaupun pembuluh darah dan saraf ada dimana-mana, manifestasi wujudnya biasanya tampak di beberapa organ saja (Nurrahmi, 2015).
- f. Patofisiologi Diabetes Melitus

DM merupakan kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang diakibatkan oleh adanya peningkatan kadar gula darah (glukosa darah). Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi terhadap karbohidrat. Peningkatan kadar glukosa/gula dalam darah disebabkan oleh tubuh tidak dapat mengubah glukosa atau karbohidrat menjadi energi. Hal ini disebabkan tubuh tidak lagi memproduksi cukup insulin/tidak lagi memproduksi insulin atau bahkan tidak mampu menggunakan insulin yang dihasilkan, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel untuk diubah menjadi energi dan akhirnya menyebabkan kadarnya di dalam darah meningkat. Kondisi tersebut dapat menyebabkan kerusakan di berbagai macam jaringan tubuh mulai dari pembuluh darah, mata, ginjal, jantung, dan juga saraf. Jika telah berkembang penuh secara klinis, maka diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia puasa, aterosklerosis, mikrangiopati, dan neuropati. Manifestasi klinis hiperglikemia biasanya telah bertahun-tahun mendahului timbulnya kelainan klinis dari penyakit vaskularnya. Terkadang ada pasien dengan kelainan toleransi glukosa yang ringan telah menderita akibat-akibat klinis yang berat dari penyakit vaskuler (Sugianto, 2016).

### 3. Nefropati Diabetika

Diabetes Melitus yang tidak terkontrol dengan baik akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik, baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Penyakit akibat komplikasi mikrovaskuler yang dapat terjadi pada pasien diabetes adalah retinopati dan nefropati diabetik. Nefropati diabetika adalah komplikasi diabetes melitus pada ginjal yang dapat berakhir sebagai gagal ginjal. Penyakit ginjal (nefropati) merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan pada diabetes melitus (Decroli, 2019).

Komplikasi nefropati diabetika ditandai dengan albuminuria persisten (>300 mg/hari) pada 2 dari 3 kali pemeriksaan dalam waktu 3-6 bulan, penurunan GFR (glomerular filtration rate) atau LFG (laju filtrasi glomerulus) yang progresif dan hipertensi (Samsu, 2018).

Terjadi peningkatan GFR hingga 40% diatas normal. Peningkatan ini disebabkan oleh banyak faktor, dengan faktor yang memperburuk adalah kadar glukosa darah yang tinggi, glukagon yang abnormal, hormon pertumbuhan, efek rennin, angiotensin II dan prostaglandin. Ginjal yang menunjukkan peningkatan GFR ukurannya lebih besar dari normal, dan glomerulus yang bersangkutan akan lebih besar dengan daerah permukaan yang meningkat (Lorraine, 1995).

Nefropati diabetika disebabkan oleh kelainan pembuluh darah halus pada glomerulus ginjal. Pada keadaan normal, protein yang terkandung didalam darah tidak akan bisa menembus ginjal. Namun, jika sel didalam ginjal rusak, beberapa molekul protein yaitu albumin, bisa melewati dinding pembuluh darah halus dan masuk kesaluran urine (Nurrahmi, 2015).

### 4. Fungsi Ginjal

Ginjal adalah sepasang organ retroperitoneal integral dengan homeostasis tubuh dalam mempertahankan keseimbangan. Ginjal menyekresi hormon dan enzim yang membantu pengaturan produksi eritrosit, tekanan darah, serta metabolisme kalsium dan fosfor. Ginjal membuang sisa metabolisme dan menyesuaikan ekskresi air dan pelarut. Ginjal mengatur volume cairan tubuh, asiditas, dan elektrolit sehingga mempertahankan komposisi cairan normal. Fungsi ginjal adalah mengatur volume dan

osmolalitas cairan tubuh, mengatur keseimbangan elektrolit, mengatur keseimbangan asam-basa, mengekskresi sisa metabolik, toksin, dan zat asing, serta memproduksi dan menyekresi hormon. Jenis pemeriksaan yang umum dilakukan untuk memantau atau melihat fungsi ginjal adalah pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin (Mary, 2008).

## **5. Ureum dan Kreatinin**

### **a. Ureum**

Ureum adalah hasil katabolisme dari protein dan asam amino. Selama proses katabolisme protein, nitrogen dari asam amino akan diubah menjadi ureum dihati. Ginjal akan memfiltrasi dan mereabsorbsi ureum. Lebih dari 90% ureum diekskresikan melalui ginjal, sisanya melalui saluran gastrointestinal dan kulit, sehingga gangguan pada ginjal akan menimbulkan timbunan ureum dalam darah. Peningkatan kadar ureum akan menimbulkan keadaan uremik. Ureum difiltrasi bebas oleh glomerulus, direabsorbsi dan difiltrasi oleh tubulus (Susianti, 2019).

Kadar ureum darah yang normal adalah 30 mg setiap 100 ccm darah, tetapi hal ini tergantung dari jumlah normal protein yang dimakan dan fungsi hati dalam pembentukan urin (Andriyani, 2015).

Kadar ureum tinggi dapat disebabkan diet tinggi protein. Orang sehat yang makanannya sering mengandung banyak protein, nitrogen urea darah biasanya berada dibatas atas rentang normal. Kadar BUN yang rendah umumnya tidak dianggap abnormal. Hal ini mungkin mencerminkan rendahnya protein dalam makanan atau ekspansi volume plasma. Kadar BUN yang sangat rendah merupakan temuan penting pada penyakit hati yang berat, yang mengisyaratkan bahwa hati tidak mampu membentuk urea dari ammonia dalam sirkulasi. Kondisi kadar urea tinggi disebut uremia (walaupun dalam bahasa umum uremia sering di anggap sebagai peningkatan semua zat sisa nitrogenosa). Penyebab yang tersering adalah gagal ginjal yang menyebabkan gangguan ekskresi. Azotemia mengacu kepada peningkatan semua senyawa nitrogenosa berberat molekul rendah pada gagal ginjal.

Penyebab peningkatan BUN antara lain Prarenal, Renal, dan Pascarenal. Prarenal adalah penurunan aliran darah ke ginjal seperti syok,



kehilangan darah, dan dehidrasi. Peningkatan katabolisme protein seperti cedera fisik berat, luka bakar, demam, perdarahan ke dalam jaringan lunak atau rongga tubuh, dan hemolisis. Renal adalah gagal ginjal akut seperti glomerulonefritis, pelonefritis, diabetes melitus, arteriosklerosis, amiloidosis, penyakit tubulus ginjal, penyakit kolagen-vaskuler. Pascarenal seperti obstruksi uretra batu, tumor peradangan, kesalahan pembedahan; obstruksi leher kandung kemih atau uretra oleh prostat (Sacher; McPherson, 2004).

b. Kreatinin

Kreatinin merupakan produk akhir metabolisme kreatin. Kreatin sebagian besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai kreatin fosfat (CP). Dalam sintesis ATP dari ADP kreatin diubah menjadi kreatin dengan katalisasi enzim kreatin kinase (CK). Perubahan temporer dalam aliran darah dan aktivitas glomerulus dikompensasi oleh peningkatan sekresi kreatinin oleh tubulus ke dalam urine. Konsentrasi kreatinin darah dan ekskresinya melalui urine perhari tidak banyak berfluktuasi. Pengukuran serial ekskresi kreatinin bermanfaat untuk menentukan apakah spesimen urin 24 jam untuk analisis lain (misal, steroid) telah seluruhnya dikumpulkan dengan akurat. Kreatinin meningkat apabila fungsi ginjal menurun. Penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara lambat terjadi bersamaan dengan penurunan masa otot, konsentrasi dalam serum mungkin stabil, tetapi angka ekskresi (atau bersihan) 24 jam akan lebih rendah daripada normal. Nilai pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan karena otot laki-laki lebih besar. Jumlah kreatinin yang diekresikan umumnya tetap/konstan dari hari ke hari, kecuali ada cedera fisik atau penyakit yang menyebabkan gangguan otot.

Untuk menilai fungsi ginjal permintaan pemeriksaan BUN dan kreatinin hampir selalu disatukan (dengan darah yang sama). Rasio BUN (yang dinyatakan sebagai mg nitrogen urea/dL) terhadap kreatinin (yang dinyatakan sebagai mg kreatinin/dL) merupakan suatu indeks yang baik untuk membedakan antara berbagai kemungkinan penyebab uremia (Sacher; McPherson, 2004).

**B. Kerangka Konsep**