

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2021). Hormon insulin di dalam tubuh yang tidak bisa digunakan secara efektif untuk mengatur keseimbangan glukosa darah dan dapat meningkatkan konsentrasi dari kadar glukosa di dalam darah atau biasa disebut dengan hiperglikemia(Febrinasari, dkk. 2020).

a. Klasifikasi Diabetes Melitus

1) Diabetes Melitus Tipe I

Diabetes melitus Tipe 1 merupakan kondisi yang disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik, sehingga produksi insulin berkurang atau berhenti (Adelita, dkk. 2020).

2) Diabetes Melitus Tipe II

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas. Ogan lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolysis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa (PERKENI, 2021).

3) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus Gestasional (DMG) merupakan gangguan toleransi glukosa yang pertama kali ditemukan pada wanita hamil. Keadaan pada wanita yang sebelumnya belum pernah mengalami kenaikan kadar glukosa darah atau diabetes dan selama kehamilan menunjukkan adanya kenaikan kadar glukosa darah yang tinggi, penyakit ini berkaitan dengan komplikasi selama kehamilan seperti meningkatnya kebutuhan section sesarea atau operasi sesar, meningkatnya risiko ketonemia, preeclampsia, infeksi

traktus urinaria dan meningkatnya gangguan perinatal (makrosomia, hipoglikemia neonates, dan ikterus neonatorum). Jika diabetes mellitus gestasional tidak di tangani secara dini maka bias berisiko komplikasi pada persalinan dan bias menyebabkan bayi lahir dengan berat lebih dari 4000 gram serta juga bias menyebabkan kematian bayi dalam kandungan (Febrinasari, dkk. 2020).

4) Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes tipe lain biasanya ditemukan di daerah tropis dan negara berkembang. Biasanya disebabkan oleh adanya malnutrisi disertai kekurangan protein yang nyata (Sudoyo, dkk. 2009).

b. Patogenesis Diabetes Melitus

1) Diabetes Melitus Tipe 1

Rusaknya sel-sel penghasil insulin merupakan akibat dari diabetes melitus tipe 1 karena autoimun organ pankreas oleh sel T (CD4 dan CD8+) dan makrofag. Pada diabetes melitus tipe 1 terjadi abnormalitas sel alfa pankreas dan sekresi glukagon berlebihan. Akibat dari hiperglikemia membuat berkurangnya sekresi glukagon, tetapi pada penderita diabetes melitus tipe 1 sekresi glukagon tidak tertekan oleh hiperglikemia. Kadar glukagon yang meningkat akan memperburuk gangguan metabolit karena defisiensi insulin. Penyebab diabetes melitus tipe 1 adalah gangguan genetik dan faktor lingkungan seperti infeksi virus, racun dan makanan dapat mempengaruhi perkembangan dan autoimun pada sel beta pankreas (Hardianto, D. 2020).

2) Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin karena kelainan fungsi sel beta. Resistensi insulin menunjukkan tanda berkurangnya kemampuan insulin untuk menyeimbangkan kadar glukosa darah karena berkurangnya sensitivitas jaringan sehingga meningkatkan produksi insulin oleh sel beta pankreas. Biasanya penderita diabetes melitus tipe 2 mempunyai berat badan yang berlebih atau obesitas sehingga insulin tidak dapat bekerja secara optimal dan sebagai kompensasinya diproduksi insulin lebih banyak. Faktor risiko

diabetes melitus tipe dua yaitu usia, obesitas, gaya hidup, ras, dan penderita diabetes gestasional (Hardianto, D. 2020).

c. Manifestasi Klinis Diabetes Melitus

Ada beberapa gejala umum diabetes melitus antara lain :

- 1) Polidipsia : Menyebabkan banyak minum.
- 2) Polifagia : Menyebabkan banyak makan.
- 3) Glikosuria : Saat kadar glukosa darah menjadi 180 mg/dl membuat urin mengandung glukosa.
- 4) Poliuria : Osmolaritas filtrat glomerulus meningkat dan reabsorpsi air menjadi terhambat di tubulus ginjal sehingga volume urin meningkat.
- 5) Dehidrasi : Cairan ekstraselular hipertonic dan air dalam sel keluar disebabkan kadar glukosa yang meningkat.
- 6) Kelelahan : Kelelahan diakibatkan oleh gangguan pemanfaatan CHO, asupan makanan yang normal atau meningkat pun menyebabkan hilangnya jaringan tubuh.
- 7) Penurunan Berat Badan : Kehilangan cairan tubuh dan penggunaan jaringan otot dan lemak yang di ubah menjadi energi merupakan penyebab turunnya berat badan (Hardianto. 2020).

d. Komplikasi Kerusakan Ginjal (Nefropati Diabetik)

Nefropati diabetik merupakan sindrom klinis pada pasien diabetes melitus yang ditandai dengan albuminuria menetap (>300 mg/24 jam atau $>200\mu$ /menit) pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan. Di Amerika, nefropati diabetik merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi diantara semua komplikasi diabetes melitus, dan penyebab kematian tersering adalah komplikasi kardiovaskular (Sudoyo, dkk. 2009).

Secara histologis, gambaran utama yang tampak adalah penebalan membrane basalis, ekspansi mesangium (berupa akumulasi matriks ekstraseluler; penimbunan kolagen tipe IV, laminin dan fibronectin) yang kemudian akan menimbulkan glomerulosklerosis noduler dan atau difus (Kimmelstiel-Wilson), hyalinosis arteriolar aferen dan eferen, serta fibrosis tubulo-interstisial (Sudoyo, dkk. 2009).

Mogensen membagi tahapan nefropati diabetic menjadi 5 tahapan, antara lain:

Tabel 2.1 Tahapan Nefropati Diabetik.

Tahap	Kondisi Ginjal	AER	LFG	TD	Prognosis
1	Hipertrofi, hiperfungsi	Normal	Meningkat	Normal	Reversibel
2	Kelainan struktur	Normal	Meningkat	Normal/ Meningkat	Mungkin reversible
3	Mikroalbumin persisten	20-200 mg/menit	Meningkat/ Normal	Meningkat	Mungkin reversible
4	Makroalbuminuria/ Proteinuria	>200 mg/menit	Rendah	Meningkat/ Hipertensi	Mungkin bisa stabil
5	Uremia	Tinggi/ Rendah	<10 ml/menit	Hipertensi	Ireversibel

Keterangan AER: *Albumin Excretion Rate*, LFG: Laju Filtrasi Glomerulus, TD: Tekanan Darah

Sumber: (Sudoyo, dkk. 2009)

1) Tahap 1

Tahap 1, terjadi hipertrofi dan hiperfiltrasi pada saat diagnosis ditegakkan. Laju filtrasi glomerulus dan laju ekskresi albumin dalam urin meningkat.

2) Tahap 2

Tahap 2, secara klinis belum tampak kelainan yang berarti, laju filtrasi glomerulus tetap meningkat, ekskresi albumin dalam urin dan tekanan darah normal. Terdapat perubahan histologis awal berupa penebalan membran basalis yang tidak spesifik. Terdapat pula peningkatan volume mesangium fraksional (dengan peningkatan matriks mesangium).

3) Tahap 3

Tahap ini ditemukan mikroalbuminuria atau nefropati insipient. Laju filtrasi glomerulus meningkat atau dapat menurun sampai derajat normal. Laju ekskresi albumin dalam urin adalah 20-200 µg/menit (30-300 mg/24 jam). Tekanan darah meningkat dan penebalan membran basalis dan volume mesangium fraksional dalam glomerulus.

4) Tahap 4

Tahap nefropati sudah mulai lanjut, perubahan histologis lebih jelas, juga timbul hipertensi pada sebagian besar pasien. Sindroma nefrotik sering ditemukan pada tahap ini. Laju filtrasi glomerulus menurun, sekitar

10ml/menit/tahun dan kecepatan penurunan ini berhubungan dengan tingginya tekanan darah.

5) Tahap 5

Timbulnya gagal ginjal terminal (Sudoyo, dkk. 2009).

Mikroalbuminuria umumnya didefinisikan sebagai ekskresi albumin lebih dari 30 mg perhari dan dianggap sebagai prediktor penting timbulnya nefropati diabetik (Sudoyo, dkk. 2009).

Tabel 2.2 Tingkatan Kerusakan Ginjal

Kategori	Laju Ekskresi Albumin Urin		Perbandingan Albumin Urin-Kreatinin ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
	24 jam (mg/hari)	Sewaktu ($\mu\text{g}/\text{menit}$)	
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminuria	30 – 300	20 – 200	30 – 300 (299)
Makroalbuminuria	> 300	> 200	> 300

Sumber: (Sudoyo, dkk 2009)

Ada beberapa faktor etiologis timbulnya penyakit ginjal diabetik antara lain (Sudoyo, dkk. 2009) :

- a) Kurang ter kendalinya kadar glukosa darah.
- b) Faktor-faktor genetik.
- c) Kelainan hemodinamik (peningkatan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus, peningkatan tekanan intraglomerulus).
- d) Hipertensi sistemik.
- e) Sindrom resistensi insulin (sindroma metabolik).
- f) Keradangan.
- g) Perubahan permeabilitas pembuluh darah.
- h) Asupan protein berlebih.
- i) Gangguan metabolik (kelainan metabolisme polyol, pembentukan *advanced glycation end products*, peningkatan produksi sitokin).

2. Glukosa Darah

Glukosa adalah sumber energi utama dalam tubuh. Glukosa darah merupakan tingkat glukosa dalam darah, konsentrasi glukosa darah diatur ketat didalam tubuh (Fahmi, dkk.2020).

Glukosa darah merupakan gula monosa-karida karbohidrat yang digunakan sebagai sumber tenaga dalam tubuh. Glukosa juga digunakan sebagai prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain seperti glikogen, ribose, deoxiribose, pada asam nukleat galaktosa dalam laktosa susu, glikolipid, glikoprotein, dan proteoglikan. Hiperglikemia dan penyakit diabetes dapat disebabkan oleh metabolisme glukosa yang tidak berjalan dengan baik (Fahmi, dkk. 2020).

Glukosa darah 2 jam setelah makan biasa disebut dengan glukosa darah 2 jam postprandial. Bertujuan untuk menilai kadar glukosa darah 2 jam setelah makan. Dapat dilakukan secara bersamaan dengan pemeriksaan glukosa darah puasa pasien disuruh menghabiskan 1 porsi makanan yang biasa lalu setelah dua jam kemudian 2 jam kemudian dilakukan pemeriksaan kadar glukosanya (Triana, dkk. 2017).

Tabel 2.3 kadar glukosa darah

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa postprandial
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre – Diabetes	5,7 - 6,4	100 - 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

Sumber : (PERKENI. 2021)

3. Ureum

Ureum adalah produk akhir metabolisme asam amino dalam katabolisme protein dipecah menjadi asam amino dan deaminasi ammonia, ammonia dalam proses ini disintesis menjadi urea. Sebagian besar dari reaksi kimia terjadi di hati dan sedikit di ginjal. Kadar normal ureum adalah sekitar 10-40 mg/dL dan ureum diekskresikan rata rata 30gram sehari. Peningkatan kadar ureum dalam darah dapat dilihat dari usia yang bertambah dan lamanya menderita diabetes melitus. Kadar ureum dalam darah yang tinggi selain dari pertambahan usia dan lama waktu menderita diabetes melitus juga dapat dilihat dari distribusi lemak dalam tubuh pada laki laki sehingga terjadi

penumpukan lemak terkonsentrasi di sekitar perut sehingga dapat memicu gangguan metabolisme, maka kadar ureum laki laki lebih tinggi dibanding dengan perempuan. Penderita diabetes melitus mengonsumsi obat dalam waktu lama dapat meningkatkan kadar ureum yang bersifat sitotoksik sehingga dapat merusak fungsi ginjal. (Sunita, R. dkk, 2019).

Metode penetapan kadar ureum dengan mengukur nitrogen serta hasil penetapannya disebut nitrogen ureum dalam darah (Blood Urea Nitrogen, BUN). Meningkatnya kadar ureum dalam darah dinamakan uremia. Uremia sering disebabkan oleh ekskresi ureum yang terhambat oleh kegagalan fungsi ginjal (Aminah, 2017).

a. Pembentukan dan Metabolisme Ureum

Ureum adalah hasil akhir dari metabolisme protein yang berasal dari asam amino yang telah dipindah amoniannya didalam hati hingga mencapai ginjal dan diekskresikan rata rata 30 gram perhari. Kadar ureum darah normalnya yaitu 30 mg setiap 100 cc darah, tetapi tergantung juga dari jumlah normal dari protein yang dimakan dan fungsi hati dalam pembentukan ureum (Fahisyah. dkk, 2019).

Ureum memiliki sifat toksik dalam darah yang kemudian disaring oleh ginjal] dan dikeluarkan bersamaan dengan urin. Peningkatan kadar ureum memungkinkan terjadinya kerusakan atau penurunan fungsi ginjal (Misrina, dkk. 2016).

b. Metode Pemeriksaan Ureum

Metode Urease-GLDH (glutamate dehydrogenase) Test UV enzimatik merupakan metode yang digunakan pada pemeriksaan ureum. Sampel yang digunakan dapat berupa sampel dan plasma heparin. Penggunaan serum di beberapa laboratorium lebih banyak dibandingkan dengan penggunaan plasma serum tidak mengandung bahan bahan dari luar contohnya penambahan antikoagulan dan di dalam serum tidak terganggu reaksinya, akan tetapi penggunaan serum dalam pemeriksaan ureum lebih banyak penyediaan waktu proses clotting yang membuat proses kurang efisien. Penggunaan serum juga bisa mencegah pencemaran specimen oleh

antikoagulan yang dapat mempengaruhi hasil tes, tetapi tidak berarti pemeriksaan ureum tidak dapat menggunakan plasma (Aipassa, dkk. 2020).

c. Manifestasi Klinis Uremia

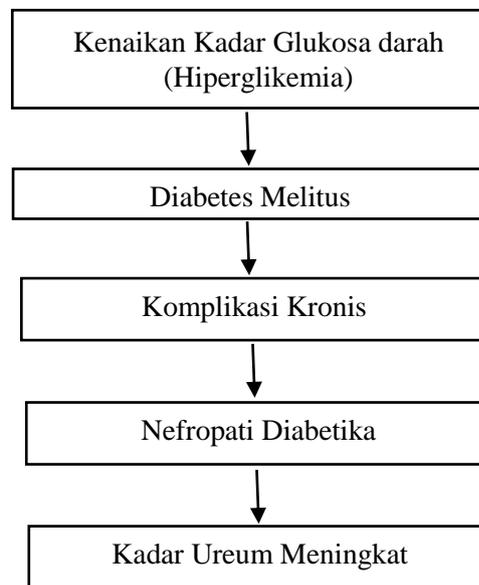
Uremia adalah suatu sindrom klinis dan laboratorim yang terjadi pada semua organ akibat penurunan fungsi ginjal, dimana terjadi retensi sisa pembuangan metabolisme protein, yang ditandai dengan peningkatan kadar ureum di atas 50 mg/dL. Hingga sekarang belum ditemukan satu toksin uremik yang ditetapkan sebagai penyebab segala manifestasi klinik pada uremia. (Sirait dkk, 2017).

4. Hubungan Kadar Glukosa Darah dengan Kadar Uremia

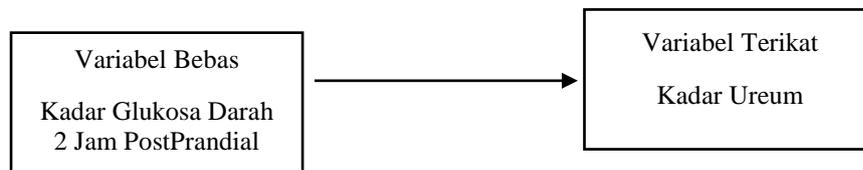
Kadar ureum akan meningkat pada peningkatan asupan protein, kurangnya aliran darah ke ginjal, pada peningkatan keadaan hiperkatabolisme seperti infeksi, pasca operasi dan trauma. Kadar ureum pun akan menurun pada kurangnya asupan protein misalnya malnutrisi (Hasdianah, 2012).

Penyakit diabetes melitus yang telah berlangsung bertahun-tahun akan menimbulkan kemunduran faal ginjal, yaitu keadaan yang sering disebut nefropati diabetik. Nefropati diabetik merupakan sindrom klinik yang terjadi pada penderita diabetes melitus, ditandai dengan mikroalbuminuria dan uremia. Penderita diabetes melitus jika terjadi mikroalbuminuria maka akan terjadi uremia yang pada akhirnya menyebabkan kadar ureum meningkat (Hasdianah, 2012).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H_1 : Ada hubungan antara kadar glukosa darah dengan ureum pada pasien diabetes melitus.