BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh tingginya kadar gula dalam darah, yang disertai dengan adanya kelainan metabolik. Normalnya, gula darah dikontrol oleh insulin, suatu hormon yang dihasilkan oleh pankreas, yang memungkinkan sel untuk menyerap gula di dalam darah. Akan tetapi, pada diabetes melitus terjadi defisiensi insulin yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin dan hambatan kerja insulin pada reseptornya. (Yuda Handaya, 2016)

a. Klasifikasi Diabetes Melitus

1) Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 atau bisa disebut diabetes anak-anak merupakan diabetes yang terjadi dikarenakan berkurangnya rasio insulin pada system sirkulasi darah yang diakibatkan hilangnnya sel beta penghasil insulin pada pulau-pulau Langerhans pankreas. Salah satu faktor penyebab terbanyak dari kehilangan sel beta pada DM tipe 1 ini adalah kesalahan reaksi autoimunitas (menyerang/merusak bagian dari tubuhnya sendiri) yang menghancurkan sel beta pankreas. Reaksi autoimunitas tersebut dapat dipicu oleh adanya infeksi pada tubuh.

2) Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan diabetes yang sering terjadi. DM tipe 2 ini berkaitan dengan usia dan gaya hidup. Penderita diabetes tipe 2 ini masih bisa memproduksi insulin, namun jumlahnya berkurang atau sel tidak mampu menyerap glukosa (resistensi insulin) sehingga kadar gula darah tinggi.

Pada tahap pertama, kelainan yang terjadi adalah berkurangnya sensitivitas pada insulin, yang ditandai dengan peningkatan kadar insulin dalam darah. Kondisi ini masih bisa diatasi dengan obat anti diabetic yang bisa meningkatkan sensitivitas terhadap insulin atau dapat mengurangi

glukosa yang diproduksi di hati. Walaupun begitu semakin parah penyakit, maka proses

sekresi insulin pun semakin berkurang, dan terapi dengan insulin pun terkadang dibutuhkan.

Tabel 2.1 Perbandingan DM tipe 1 dan DM tipe 2

Diabetes Melitus Tipe 1	Diabetes Melitus Tipe 2
- Sel pembuat insulin rusak - Mendadak, berat dan fatal - Umumnya usia muda - Insulin absolut dibutuhkan seumur hidup - Autoimun	- Lebih sering daripada DM tipe 2 - Factor keturunan - Muncul saat dewasa - Biasanya diawali dengan kegemukan - Komplikasi apabila tidak terkendali

Sumber: (Bustan, 2015)

3) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Gestasional merupakan DM yang terjadi pada wanita hamil dan dapat sembuh ketika sudah melahirkan. Diabetes gestasional ini bersifat sementara dan dapat sembuh secara total. Namun DM tipe ini dapat menjadi permasalahan pada kehamilan, termasuk ketika lahir janin dapat mengalami suatu kecacatan dan menderita penyakit jantung sejak lahir. The American diabetes association (ADA) menyarankan untuk para wanita hamil dengan resiko tinggi untuk melakukan skrining diabetes gestasional pada umur kehamilan 24-28 minggu.

4) Diabetes melitus tipe lain

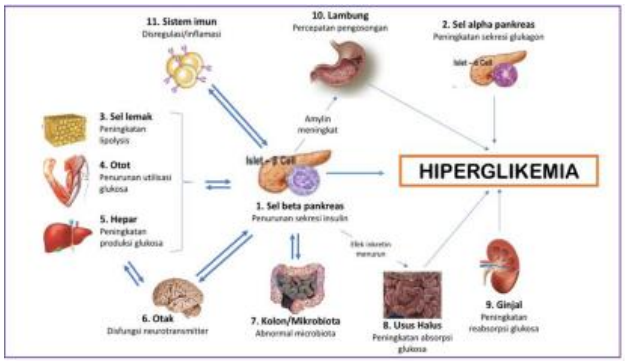
Diabetes melitus tipe lain merupakan defek genetik dari fungsi insulin, karena obat kimiawi, infeksi, penyakit pankreas kronis yang dialami oleh peminum alkohol, infeksi virus rubella dan CMV atau disebabkan imunologis lain

b. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin dalam sel otot & hati, serta kegagalan sel beta pankreas sudah dikenal menjadi patofisiologi kerusakan sentral pada Diabetes Melitus tipe dua. Hasil penelitian terkini sudah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini & lebih berat berdasarkan yg diperkirakan sebelumnya. Organ lain yg pula terlibat dalam DM tipe dua yaitu jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), & otak (resistensi insulin), yang ikut berperan mengakibatkan gangguan toleransi

glukosa. Saat ini telah ditemukan 3 jalur patogenesis baru berdasarkan ominous octet yg memperantarai terjadinya hiperglikemia dalam DM tipe dua. Sebelas organ krusial pada gangguan toleransi glukosa ini (egregious eleven) perlu dipahami lantaran dasar patofisiologi ini menaruh konsep.

Schwartz pada tahun 2016 mengatakan, bahwa bukan hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis pasien Diabetes Melitus tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan, disebut sebagai the egregious eleven (PARKENI, 2021)



Sumber : Parkeni (2021)

Gambar 2.1 The Egregious Eleven.

c. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

1) Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
2) Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. (PARKENI, 2021)

d. Komplikasi Diabetes Melitus

Penderita Diabetes melitus biasanya lebih rentan terkena komplikasi penyakit lain. (Susilo, Yekti, 2011) Komplikasi ini akan muncul apabila kendali gula darah kurang baik. Salah satu komplikasi yang akan terjadi akibat tingginya kadar gula darah dalam tubuh adalah kerusakan ginjal.

Kerusakan ginjal akibat DM disebut dengan nefropati diabetik. Kondisi ini dapat menyebabkan gagal ginjal, bahkan dapat berujung kematian apabila tidak ditangani dengan baik. Ketika terjadi gagal ginjal, penderita harus melakukan cuci darah rutin atau transplantasi ginjal. Diabetes sendiri dikatakan sebagai silent killer, dikarenakan sering kali tidak menimbulkan suatu gejala khas pada tahap awal. Namun pada tahap lanjut, bisa muncul gejala seperti anemia, mudah lelah, pembengkakan pada bagian kaki, dan gangguan elektrolit. (Febrinasari dkk, 2020)

Diagnosis sejak dini penting dilakukan, mengontrol glukosa darah dan tekanan darah, pemberian obat-obatan pada tahap awal kerusakan ginjal, dan membatasi asupan protein merupakan cara yang dapat dilakukan untuk menghambat perkembangan diabetes yang akan mengarah ke gagal ginjal (*The International Diabetes Federation*, 2017)

e. Pengendalian Diabetes Melitus

Secara umum, pengendalian Diabetes Melitus dimaksudkan untuk mengurangi gejala, membentuk berat badan ideal, dan mencegah akibat lanjut atau komplikasi. Dengan demikian, prinsip dasar manajemen pengendalian atau penanganan Diabetes Melitus meliputi:

1) Mengatur pola makan
2) Latihan jasmani/ olahraga
3) Perubahan perilaku risiko
4) Obat anti diabetic
5) Intervensi bedah: sebagai pilihan terakhir, jika memungkinkan dengan cangkok pankreas (Bustan, 2015)

2. Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin yang terdiri dari beberapa komponen yaitu karbon, nitrogen, oksigen dan hidrogen dengan rumus molekul C5H4N4O3. Pada pH alkali kuat, Asam Urat membentuk ion urat dua kali lebih banyak dari pada pH asam. Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,8. Kadar urat di darah tergantung usia dan jenis kelamin. Kadar asam urat akan meningkat dengan bertambahnya usia dan gangguan fungsi ginjal.

a. Metabolisme Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir penguraian purin. Purin (adenin & guanin) adalah konstituen asam nukleat. Didalam tubuh manusia, perputaran purin terjadi secara terus menerus seiring sintesis & penguraian RNA & DNA, jadi walaupun tidak terdapat asupan purin, tubuh tetap membentuk asam urat pada jumlah yg subtansial. Asam urat disintesis terutama pada hati, pada suatu reaksi yg dikatalisis dengan enzim xantin oksidase. Asam urat lalu mengalir melalui darah ke ginjal, ginjal merupakan tempat zat ini difiltrasi, direabsorpsi sebagian, & disekskresi sebagian sebelum akhirnya diekskresikan melalui urin (Muniandy, 2017)

b. Fungsi Asam Urat

Asam urat diketahui berfungsi sebagai suatu antioksidan dan mungkin merupakan antioksidan yang terpenting dalam plasma dengan kontribusi mencapai 60% dari seluruh aktivitas radikal bebas dalam serum manusia. Asam urat bekerja dengan berinteraksi dengan 10 sampai 15% radikal hidroksil yang diproduksi setiap hari dan dengan memusnahkan radikal peroksil dan oksigen tunggal dengan efisien. Asam urat merupakan salah satu antioksidan sekunder dalam tubuh. Artinya dalam kadar normal, asam urat akan mampu menangkal radikal bebas yang ada di dalam tubuh, namun dalam jumlah berlebihan akan memberikan efek negatif bagi tubuh. (Hidayat, 2014)

c. Penyebab tingginya asam urat darah (Hiperurisemia)

Hiperurisemia adalah keadaan dimana kadar asam urat serum pada darah lebih tinggi dari normal. Secara garis besar, patogenesis hiperurisemia dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu akibat produksi asam urat berlebihan dan ekskresi yang inadekuat, dimana mayoritas kasus (90%) diakibatkan oleh ekskresi yang terganggu sehingga mengakibatkan penumpukan asam urat.

Tabel 2.1 Daftar Penyebab Terjadinya Hiperuresemia

Meningkatnya produksi asam urat (5%-10% pasien)	Menurunnya ekskresi asam urat (90%-100% pasien)
Cacat enzimatik secara genetic: Defisiensi HGPRT, defisiensi glukosa-6 fosfat, superaktivitas PRPP sintetase	Penyebab genetik • Down syndrome • Penyakit ginjal polisistik (Polycystic kidney disease)
Penyebab dapatan • Asupan makanan : diet tinggi purin/ekstrak pancreas • Obesitas • Meningkatnya jumlah jaringan (tumor), gangguan proliferasi limfoma • Ekskresi otot kuat menyebabkan meningkatnya jumlah ATP • Meningkatnya ATP yang diinduksi oleh alkohol • Kemoterapi	Penyebab dapatan • Penurunan fungsi ginjal yang menurun • Penghambatan sekresi urat tubular: anion kompetitif (seperti ketoasidosis dan laktat asidosis) • Peningkatan reabsorpsi tubular urat: dehidrasi, kelaparan, resistensi insulin (sindrom metabolik) • Obat: aspirin dosis rendah, thiazide diuretik, ethambutol, niacin • Gejala neurophati

Sumber: Timotius dkk. 2012.

3. HbA1c

Hemoglobin terglikasi atau biasa disebut dengan HbA1c merupakan suatu ikatan antar hemoglobin dan glukosa. HbA1c yang telah terbentuk dalam tubuh akan disimpan dalam sel darah merah dan akan terurai secara bertahap bersama dengan berakhirnya masa hidup sel darah merah (umur SDM adalah 120 hari). HbA1c juga merupakan pemeriksaan tunggal terbaik untuk menilai risiko terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tingginya kadar gula darah. (Guntur dkk, 2016)

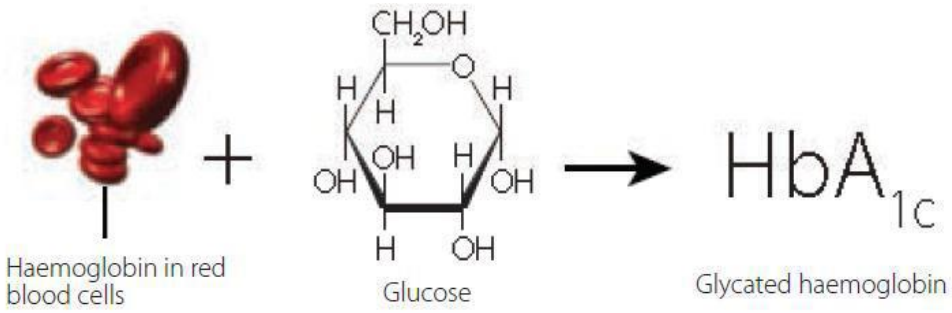
HbA1c merupakan suatu fraksi yang terbanyak dan terpenting yaitu sekitar 4 – 5% dari hemoglobin total. HbA1c ini merupakan ikatan antara glukosa dengan hemoglobin, sedangkan fraksi-fraksi yang lain merupakan ikatan antara hemoglobin dengan heksosa lain. (Muniandy, 2017)

Tabel 2.3 Glicosylated hemoglobins in normal and diabetic individual

Hemoglobin	B-Terminal Group	Normal (%)	Diabetes (%)
HbAa1	Fruktosa 1,6-difosfat	0,19	0,2
HbA1a2	Glukosa-6-fosfat	0,19	0,2
HbA1ab	Tidak diketahui	0,48	0,67
HbA1ac	Glukosa	3,3	7,5

Sumber: IDF, 2015

Kadar HbA1c yang meningkat sebesar 1% setara dengan peningkatan rata-rata glukosa plasma sebesar 35 mg/dL. Nilai HbA1c yang diharapkan sebagai penanda glukosa darah terkontrol yaitu di bawah 6,5%. HbA1c merupakan suatu gold standard untuk evaluasi kontrol glikemik pasien diabetes 3 bulan terakhir yang cukup penting dalam penanganan optimal pasien Diabetes Melitus. Nilai HbA1c yang rendah/ menurun menandakan kontrol glikemik membaik. Jika nilai HbA1c turun 1% dapat menurunkan 40% resiko komplikasi mikrovaskular (Sanda, dkk. 2018)



Gambar 2.3 Pembentukan HbA1c

Sumber: Setia Ningsih, Nugrahaeni. 2019

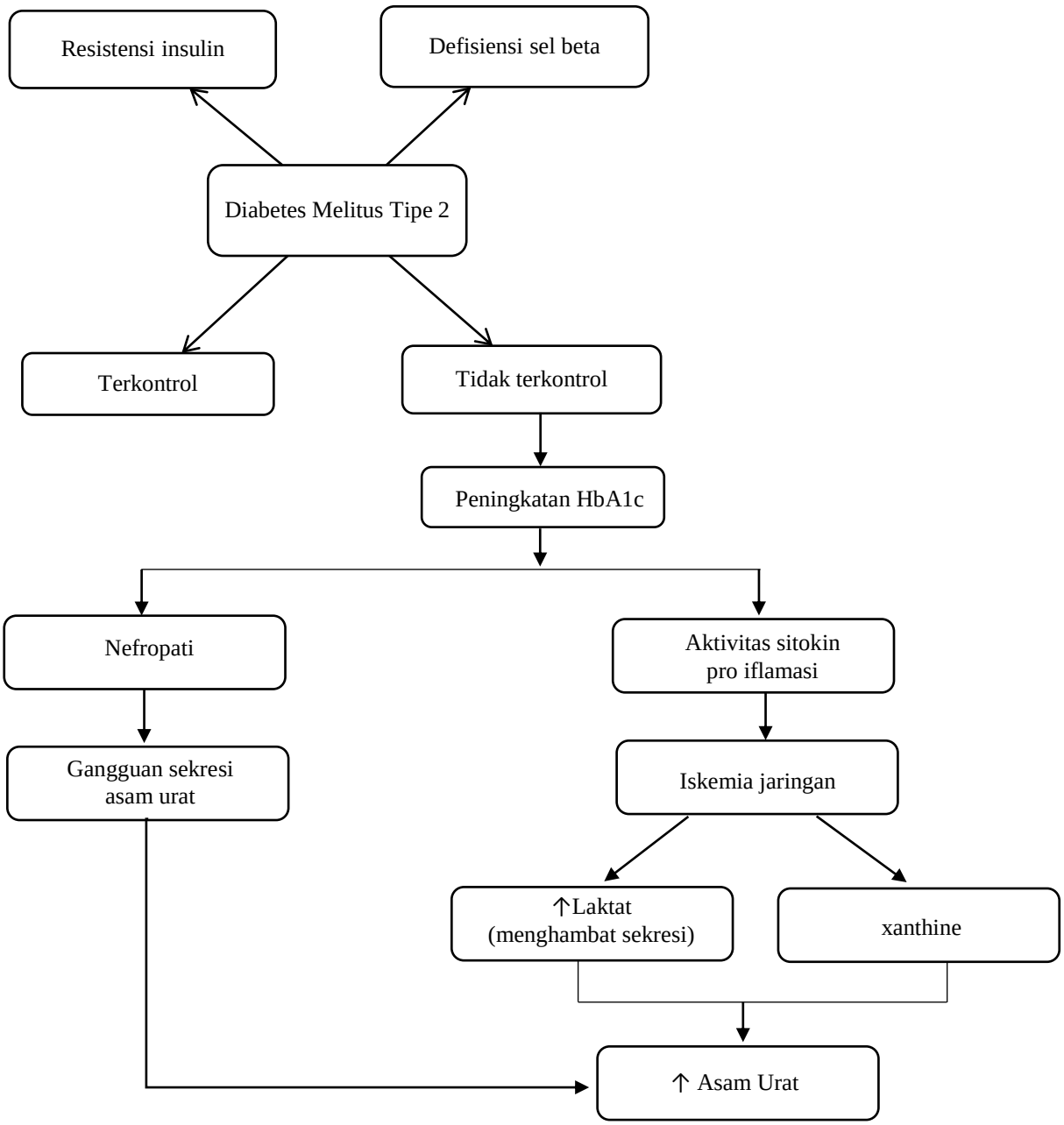
4. Hubungan kadar asam urat dengan nilai HbA1c

Resistensi insulin dan juga hiperglikemia kronis yang terjadi pada penderita diabetes mellitus memiliki kaitan yang erat dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi ataupun kegagalan berbagai organ tubuh yang dapat meningkatkan komplikasi metabolik dan juga kardioserebrovaskular. Saat ini, kelainan metabolik yaitu diabetes melitus sering dikorelasikan dengan peningkatan kadar asam urat. Kondisi di mana penderita DM dengan hiperglikemia kronis dan resistensi insulin dapat menyebabkan meningkatnya aktivitas sitokin proinflamasi. Peningkatan aktivitas sitokin proinflamasi ini akan menyebabkan meningkatnya apoptosis sel dan nekrosis jaringan, yang pada akhirnya terjadi peningkatan kadar asam urat. Selain meningkatkan apoptosis sel dan nekrosis jaringan aktivitas sitokin ini juga meningkatkan aktivitas sitokin enzim xanthine oxidase yang merupakan katalisator dalam proses pembentukan asam urat. (Pertiwi dkk., 2014)

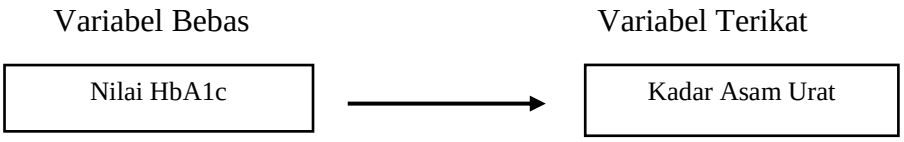
Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin (adenin dan guanine. Asam urat sudah diidentifikasi menjadi penanda pada sejumlah kelainan metabolik & hemodinamik. Peningkatan kadar asam urat serum memegang peranan dalam terjadinya morbiditas dalam penderita DM tipe 2. Efek enzimatik xantin oksidase yaitu menaikkan produksi reactive oxygen species (ROS) & asam urat. Hal ini akan mengakibatkan stres oksidatif & memicu terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin itu sendiri menyebabkan hiperinsulinemia yang bisa menaikkan reabsorbsi natrium & air termasuk asam urat menurut tubulus ginjal. (Kusumasari dkk. 2019)

Peningkatan asam urat dimulai dengan resistensi insulin mengakibatkan hiperinsulinemia karena berkurangnya uptake oleh jaringan perifer. Sehingga menimbulkan gangguan toleransi glukosa darah dan berlanjut menjadi hiperglikemia. Kondisi ini akan meningkatkan reabsorbsi natrium dan asam urat di tubulus ginjal secara kronik. Namun ekskresi natrium dan asam urat di ginjal tetap dalam batas normal. (Simanullang dkk, 2019)

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Ho: Tidak ada korelasi antara kadar asam urat dengan nilai HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin.

Ha: Ada korelasi antara kadar asam urat dengan nilai HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin.