

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

a. Definisi dan Klasifikasi

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik dengan karakteristik adanya hiperglikemia yang dapat terjadi karena kelainan kerja insulin, sekresi insulin, ataupun keduanya. Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi oleh kelenjar sel beta pada pankreas yang berperan memindahkan glukosa dari darah ke sel-sel dalam tubuh yang kemudian diubah menjadi energi (Soelistijo dkk., 2021).

Tabel 2.1 Klasifikasi etiologi pada DM

Klasifikasi	Deskripsi
DM tipe 1	Kerusakan sel β di pankreas dan terkait kekurangan insulin absolut - Autoimun - Idiopatik
DM tipe 2	Bervariasi, dari resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif hingga gangguan umum sekresi insulin dan resistensi insulin.
DM Gestasional	Diabetes yang terdiagnosa saat trisemester kedua atau ketiga saat kehamilan. Namun sebelum kehamilan tidak terdiagnosa diabetes.
Tipe spesifik yang berkaitan dengan pemicu lain	- Sindrom diabetes monogenik (<i>maturity-onset diabetes of the young, diabetes neonatal</i>) - Penyakit pada eksokrin pankreas (pankreatitis, fibrosis kistik) Penyebabnya yaitu obat ataupun bahan kimia (seperti pemakaian glukokortikoid saat pengobatan HIV/AIDS atau sesudah pencangkokan organ)

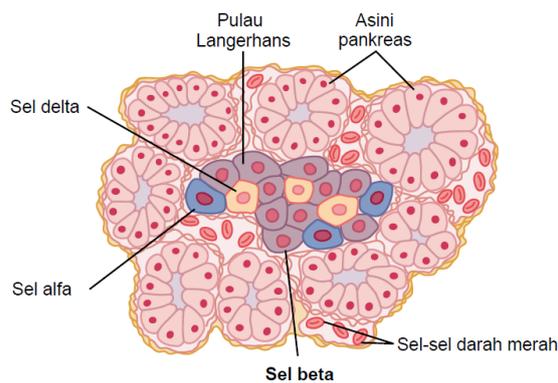
Sumber: (Soelistijo dkk., 2021)

b. Patofisiologi DM

Diabetes Melitus (DM) adalah kumpulan gejala kronis dan sistemik yang berhubungan dengan kenaikan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) karena adanya penurunan sekresi ataupun aktivitas insulin yang menyebabkan terjadi penghambatan metabolisme pada karbohidrat, lipid dan juga protein.

Glukosa biasanya terakumulasi dalam darah dengan jumlah tertentu dan penting untuk memenuhi kebutuhan sel dan jaringan. Glukosa terbentuk di hati

dari makanan yang dikonsumsi. Sebagian makanan yang telah dikonsumsi digunakan untuk kebutuhan energi, dan sebagian disimpan dalam bentuk glikogen di hati dan jaringan lain dengan bantuan hormon insulin. Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi oleh sel-sel β pankreas, yang kemudian masuk ke dalam darah dalam jumlah kecil dan akan meningkat dengan makan. Pada orang dewasa, rata-rata 40-50 unit hormone insulin diproduksi untuk menjaga agar glukosa darah tetap stabil antara 70-120 mg/dl.



Sumber: (Hall and Guyton, 2016)

Gambar 2.1 Anatomi dan fisiologi pulau langerhans di pankreas.

Insulin disekresikan oleh sel β , salah satu dari empat sel pulau Langerhans yang terdapat pada pankreas. Insulin adalah hormon anabolik yang bertugas memindahkan glukosa dari darah ke dalam sel otot, lipid, serta hati. Pada kasus dengan diabetes, jumlah insulin menurun sehingga terjadi gangguan pada tiga metabolisme tubuh, yaitu adanya penurunan penggunaan glukosa, peningkatan penggunaan protein dan peningkatan mobilisasi lipid.

Selain defisiensi insulin, DM dapat disebabkan oleh resistensi dan gangguan sekresi terhadap insulin seperti pada penderita DM tipe 2. Resistensi insulin mengindikasikan adanya penurunan sensitivitas jaringan. Biasanya, insulin mengikat reseptor khusus pada permukaan sel tertentu dan memicu munculnya berbagai reaksi, termasuk metabolisme glukosa. Pada DM tipe 2, respon intraseluler terganggu dan mengurangi efektivitas insulin untuk merangsang pengambilan glukosa jaringan kemudian mengatur pelepasannya di hati.

Dalam mengatasi adanya resistensi insulin dan mencegah akumulasi glukosa dalam darah, perlu dilakukan peningkatan jumlah hormon insulin yang

mengendalikan kadar glukosa darah dalam batas yang normal atau ke kadar yang sedikit lebih tinggi. Namun, ketika sel β tidak mampu memenuhi kebutuhan hormon insulin yang meningkat, maka kadar glukosa darah akan meningkat dan DM tipe 2 dapat berkembang (Tantowo dkk., 2021).

Selain berfungsi menurunkan glukosa dalam darah, hormon insulin juga berfungsi untuk meningkatkan jumlah glukosa yang disimpan didalam hati yaitu dalam bentuk glikogen. Hormon insulin akan memasukkan glukosa ke dalam sel otot, sel lemak, atau sel hati dan merangsang sel-sel dalam tubuh agar menyerap glukosa serta mencegah hati agar tidak mengeluarkan glukosa terlalu banyak (Widjaja, 2009).

c. Faktor Risiko Terkena DM

Seseorang akan lebih berisiko terkena DM jika memiliki faktor resiko, yaitu:

1) Ada riwayat keturunan dengan diabetes

Seseorang dengan riwayat keluarga DM memiliki peluang 2-6 kali lebih tinggi untuk mengalami DM dibandingkan dengan orang tanpa keluarga penderita DM. Faktor herediter merupakan faktor yang tidak dapat diubah karena terkait erat dengan kemungkinan kromosom yang menurunkan sifat DM ke anggota keluarga lainnya. Walaupun ada anggota keluarga yang pernah menderita DM, perbaikan pola hidup sehat dapat mencegah munculnya penyakit DM.

2) Gemuk (obesitas)

Pada masyarakat saat ini, terjadi penurunan mobilitas akibat pengaruh dari berkembangnya teknologi. Hal inilah yang memicu terjadinya obesitas. Obese pada penduduk modern juga dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan energi yang diperoleh dengan energi yang dikeluarkan. Makanan berenergi tinggi, jika tidak digunakan, dapat beralih menjadi lemak yang tertimbun di dalam tubuh dan menyebabkan obesitas. Lemak yang tertimbun akan mengganggu fungsi reseptor penerima hormon insulin. Ketika glukosa yang diangkut oleh insulin terganggu tidak dapat memasuki dalam sel, akan menyebabkan glukosa meningkat di aliran darah dan dapat berujung pada DM.

- 3) Mengonsumsi makanan tidak sehat
Makanan cepat saji sangat erat kaitannya dengan penyakit, salah satunya DM. Saat ini, masyarakat cenderung memilih makanan cepat saji dengan alasan efisien. Bahan kimia dalam makanan cepat saji atau kemasan bisa menjadi toksik yang terus menumpuk di dalam tubuh. Selain toksik, pemanis buatan dan kadar gula yang tinggi dapat menjadi faktor penyebab seseorang berisiko tinggi terkena DM.
- 4) Jarang melakukan olahraga
Kurangnya olahraga menempatkan seseorang pada risiko obesitas. Olahraga membuat tubuh lebih aktif, sehingga meningkatkan metabolisme. Olahraga juga membakar lemak, sehingga dengan olahraga teratur berat badan lebih ideal. Penumpukan lemak akibat kurang olahraga menghambat kerja dari hormon insulin dan menyebabkan resistensi insulin.
- 5) Lansia (Lanjut Usia)
Seiring bertambahnya usia seseorang, fungsi sel β di pankreas ikut menurun juga membuat produksi hormon insulin bermasalah. Dengan bertambahnya usia, aktivitas akan menurun, dan dapat menyebabkan obesitas, yang mendorong timbulnya DM.
- 6) Ada riwayat hipertensi
Jika seseorang memiliki tekanan darah yang tinggi, ada risiko 20% lebih tinggi terkena DM. Tekanan darah tinggi sangat mempengaruhi produksi insulin di pankreas. Tekanan darah tinggi berdampak besar pada lancarnya peredaran darah. Aliran darah yang tidak lancar pada organ pankreas dapat berakibat pada kinerja pankreas untuk menghasilkan insulin. Berkurangnya aliran darah dapat menyebabkan kerusakan pada pankreas.
- 7) Wanita dengan riwayat atau pernah menderita Diabetes Gestasional
DM gestasional merupakan kondisi saat kadar glukosa dalam darah yang tidak seimbang selama kehamilan. Saat seseorang hamil, ketidakseimbangan hormon dalam tubuh menjadi berisiko. Akibat ketidakseimbangan hormon, misalnya insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat. Jika mengalami DM gestasional, maka ada kemungkinan

terjadi DM permanen bila tidak mengontrol glukosa darah dengan gaya hidup yang sehat.

(Pranata & Munawaroh, 2020)

d. Tanda dan Gejala DM

- 1) Polidipsi, yaitu sering merasa haus namun sudah minum berlebih.
- 2) Poliuria, yaitu sering buang air kecil.
- 3) Poliphagi, yaitu sering makan dan mudah merasa lapar, namun berat badan menurun.
- 4) Penglihatan pada mata mulai kabur.
- 5) Pada tangan/kaki sering merasa kram/kesemutan.
- 6) Badan mudah merasa lelah.
- 7) Tampak luka yang sulit sembuh.
- 8) Terdapat infeksi seperti pada kulit, gusi atau kandung kemih dan gatal-gatal di area genital (candidiasis).

(Marasabessy dkk., 2020)

e. Diagnosis DM

Pemeriksaan kadar glukosa dalam darah dan HbA1c adalah dasar penegakkan diagnosis pada DM. Pemeriksaan kadar glukosa darah yang direkomendasikan adalah pemeriksaan secara enzimatik menggunakan plasma darah vena sedangkan pemantauan pengobatan dapat menggunakan glukometer. Kriteria diagnosis pada DM dapat dilakukan dengan:

- 1) Pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL. Pasien melakukan puasa berarti tidak mengkonsumsi makanan minimal 8 jam.
- 2) Pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL. Pasien diambil darah sewaktu, kemudian diberi minum larutan (air ditambah gula 75 gram) dan 2 jam kemudian di periksa kadar glukosa darahnya kembali.
- 3) Pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu ≥ 200 mg/dL. Pemeriksaan dilakukan dengan ada keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
- 4) Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$. Pemeriksaan menggunakan metode yang sudah terstandarisasi menurut *National Glycohaemoglobin Standarization*

Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT).

(Soelistijo dkk., 2021)

Tabel 2.2 Hasil Pemeriksaan Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Pradiabetes.

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Glukosa darah 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥126	≥ 200
Pra-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	<5,7	70 – 99	70 – 139

Sumber: (Soelistijo dkk., 2021)

2. Komplikasi DM

Gangguan komplikasi yang dapat muncul pada pasien Diabetes Melitus yaitu:

a. Komplikasi DM akut

1) Hipoglikemia

Hipoglikemia merupakan keadaan saat berkurangnya kadar glukosa darah dengan cepat akibat banyaknya insulin di dalam tubuh, kebanyakan mengonsumsi obat penurun glukosa darah, atau makan terlambat.

2) Ketoasidosis diabetik (KAD)

Ketoasidosis diabetik merupakan kondisi akibat adanya peningkatan glukosa darah yang terlalu tinggi. Komplikasi ini terjadi saat sel-sel tidak dapat menggunakan glukosa darah untuk metabolisme, sehingga tubuh memanfaatkan lipid dan memproduksi zat keton sebagai sumber energi, sehingga menyebabkan penumpukan zat asam yang berbahaya didalam darah.

3) *Hyperosmolar Hyperglycemic State (HHS)*

HHS dapat disebabkan oleh peningkatan pada kadar glukosa dalam darah yang sangat tinggi pada saat tertentu yang ditandai dengan rasa haus berlebihan, lemas, kejang, serta gangguan kesadaran hingga koma.

b. Komplikasi DM kronis

1) Gangguan pada mata (retinopati diabetik)

Kadar glukosa dalam darah yang meningkat bisa merusak pembuluh darah pada daerah retina mata yang dapat menyebabkan kebutaan atau resiko gangguan pada indra penglihatan seperti glaucoma dan katarak.

2) Kerusakan ginjal (nefropati diabetik)

Nefropati diabetik dapat memicu terjadinya gagal ginjal. Saat gagal ginjal terjadi, pasien harus melakukan hemodialisa atau transplantasi ginjal.

3) Kerusakan saraf (neuropati diabetik)

DM dapat merusak pembuluh darah, terutama pada bagian kaki. Hal ini dapat terjadi karena kerusakan pada saraf, bisa secara langsung (akibat tingginya glukosa dalam darah) atau akibat menurunnya aliran darah yang mengarah ke saraf. Adanya kerusakan pada saraf dapat menimbulkan gangguan sensorik dengan gejala yang dialami yaitu kebas, nyeri, atau mati rasa.

4) Masalah pada kaki dan kulit

Kerusakan saraf dan pembuluh darah, serta terbatasnya aliran darah menuju kaki dapat menyebabkan masalah pada kaki dan kulit sehingga sulit untuk sembuh. Tingginya kadar glukosa di dalam darah mempermudah jamur dan bakteri untuk berkembang biak. Pada penderita DM juga mengalami penurunan kinerja tubuh dalam menyembuhkan diri.

5) Penyakit kardiovaskular

Kadar glukosa dalam darah yang tinggi bisa menyebabkan munculnya kerusakan pada pembuluh darah dengan terjadinya penurunan aliran darah ke seluruh tubuh, termasuk tubuh. Terjadi komplikasi berupa penyakit jantung, serangan jantung, stroke, dan arteriosklerosis.

(Febrinasari dkk., 2020)

3. Nefropati Diabetik

Diabetes Melitus (DM) dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal (nefropati diabetik). Setelah lama terkena diabetes, penderita akan sangat mudah mengalami kerusakan ginjal, perlahan-lahan yang akhirnya bisa berujung pada gagal ginjal. Penyebab utamanya yaitu tidak bisa mengontrol kadar glukosa darah dan tekanan darah dengan baik.

Saat terjadi kerusakan ginjal, zat sisa metabolisme tidak dapat diekskresikan, sedangkan molekul protein yang semestinya dipertahankan oleh ginjal ternyata bocor keluar. Kerusakan saringan ginjal muncul akibat

tingginya glukosa dalam darah (umumnya melebihi 200 mg/dl) dan lama menderita diabetes, serta diperberat oleh tingginya tekanan darah (tekanan darah sistolik melebihi 130 mg dan diastolik melebihi 80 mg).

Keterkaitan ginjal pada diabetes terdiri dari 5 stadium, yaitu:

- 1) Stadium 1. Fungsi ginjal tampak normal pada pemeriksaan darah. Namun, tampak sedikit pembengkakan pada ginjal karena adanya peningkatan glukosa dalam peredaran darah di ginjal dan terjadi hiperfiltrasi. GFR masih normal diatas 90 ml/menit.
- 2) Stadium 2. Pada pemeriksaan urine terdeteksi mikroalbuminuria akibat molekul kecil dari protein (albumin) dalam darah bocor dan keluar melalui urine. GFR menurun yaitu 60-89 ml/menit.
- 3) Stadium 3. Protein yang berukuran besar sudah tampak dalam urine (proteinuria/makroalbuminuria). Terjadi kerusakan pada glomerulus sehingga tidak mampu membuang bahan-bahan yang seharusnya dikeluarkan tubuh dan akan menumpuk didalam darah. Kadar ureum dan kreatinin mengalami peningkatan. GFR sudah rendah sampai 30-59 ml/menit. Dalam darah juga ditemukan peningkatan fosfor dan kalium sedangkan kalsium mengalami penurunan, dan muncul anemia karena kadar Hb yang rendah.
- 4) Stadium 4. Kondisi bertambah parah, terjadi kebocoran yang berlebih, kadar ureum dan kreatinin meningkat lebih tinggi serta tekanan darah selalu tinggi. GFR rendah, hanya 15-29 ml/menit.
- 5) Stadium 5 disebut *end stage renal disease* atau *kidney failure*. GFR dibawah 15 ml/menit dan ginjal sudah mengalami kerusakan sangat parah.

(Tandra, 2013)

4. Mikroalbuminuria

Albumin adalah komponen protein plasma utama yang disintesis dan disekresi oleh hati. Hati menghasilkan sekitar 50% albumin dari protein total. Albumin berada dalam plasma sekitar 20 hari (Gaw *et al.*, 2011). Diameter molekul albumin protein plasma sekitar 6 nm, sedangkan pori-pori pada membran glomerulus diperkirakan sekitar 8 nm. Albumin memiliki berat molekul 69.000 dengan kemampuan filtrasi 0,005. Namun, filtrasi albumin

dibatasi oleh muatan negatif dan tolakan elektrostatis yang dihasilkan proteoglikan bermuatan negatif dari dinding kapiler glomerulus. Pada beberapa penyakit ginjal, muatan negatif dari membran dasar menghilang bahkan sebelum munculnya perubahan pada histologi ginjal. Kondisi ini disebut nefropati perubahan minimal. Karena hilangnya muatan negatif di membran basalis pada kapiler glomerulus, beberapa protein dengan berat molekul lebih rendah, terutama albumin, akan disaring dan muncul dalam urine, yang disebut sebagai albuminuria atau proteinuria (Hall and Guyton, 2016).

Pada mikroalbuminuria terjadi peningkatan kadar albumin di dalam urine yang mengindikasikan adanya kerusakan pada endotel glomerulus dan pembuluh darah sistemik. Mikroalbuminuria disebut sebagai ekskresi albumin urine sebanyak 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ atau >30 mg/hari. Pemeriksaan ini berfungsi sebagai pertanda mulai muncul kerusakan yang serius pada ginjal, yang dapat terjadi karena berbagai faktor, salah satunya diabetes yang tidak melakukan kontrol glikemik sehingga dapat berujung pada gagal ginjal (Noviany, 2013).

Tabel 2.3 Klasifikasi albuminuria

Kategori	Urine 24 jam (mg/24 jam)	Urine dalam waktu tertentu ($\mu\text{g}/\text{menit}$)	Urine sewaktu ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin)
Normal	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminuria	30 – 299	20 – 199	30 – 299
Makroalbuminuria	≥ 300 (klinis)	≥ 200	≥ 300

Sumber: Rosida & Indah, 2019

5. Ureum

Pada pemeriksaan fungsi ginjal, digunakan pemeriksaan ureum dan kreatinin serum (jika fungsi hati normal). Ureum merupakan hasil metabolisme dari protein yang dibentuk oleh hati dan dihancurkan saat adanya perdarahan pada saluran cerna, kerusakan jaringan, dan pengobatan kortikosteroid. Molekul protein yang berasal dari makanan dipecah menjadi asam amino. Selanjutnya bakteri di dalam usus akan mengubahnya menjadi amoniak. Amoniak kemudian diubah menjadi ureum di dalam hati dan masuk ke sirkulasi darah yang selanjutnya akan dieksresikan tubuh oleh ginjal melalui urine (Rosida & Indah, 2019).

Kadar ureum yang terakumulasi dalam darah menggambarkan proporsi antara produksi dan ekskresi urea. Nilai rujukan normal kadar ureum dalam

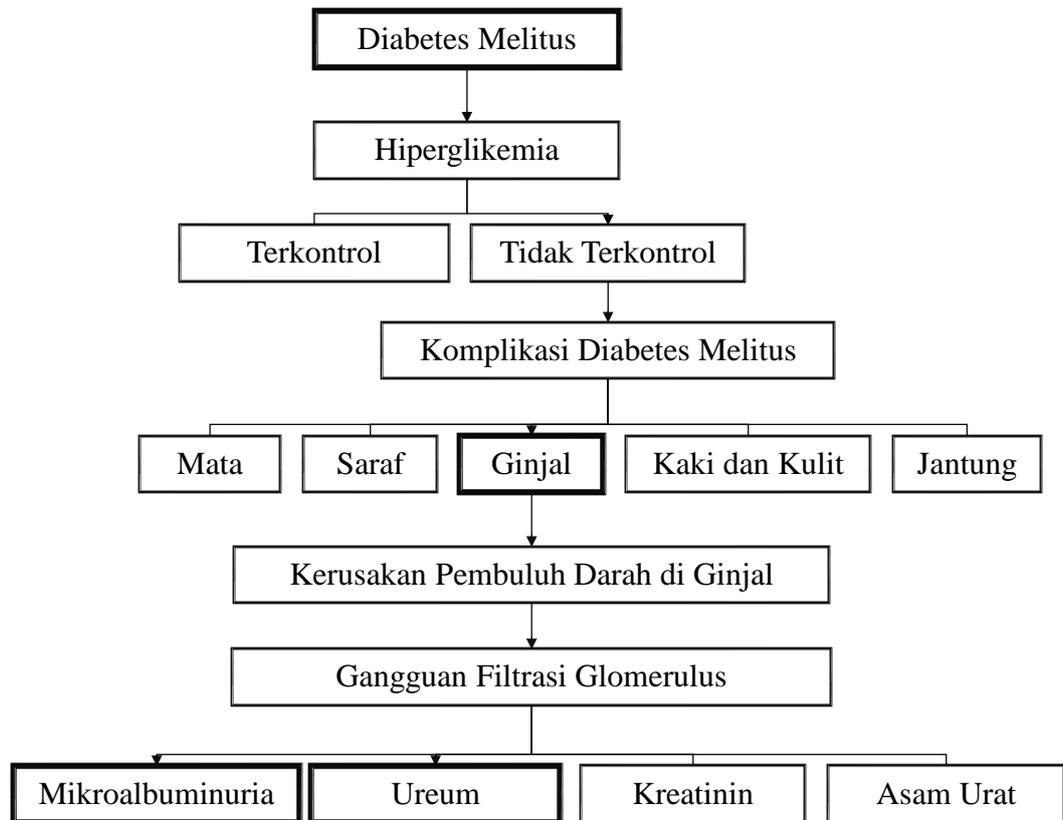
darah yaitu 15-43 mg/dl. Ureum adalah komponen utama yang diproduksi saat proses pemecahan protein serta senyawa kimia nitrogen lainnya. Ureum dan produk limbah yang mengandung banyak nitrogen lain biasanya akan diekskresikan dari peredaran darah oleh ginjal. Oleh sebab itu, Peningkatan kadar ureum akan mengindikasikan terjadinya penurunan fungsi organ ginjal (Suryawan dkk., 2016).

6. Korelasi antara Mikroalbuminuria dan Ureum Darah pada Pasien Diabetes Melitus

Diabetes Melitus yang tidak terkontrol menyebabkan kadar glukosa mengalami peningkatan (hiperglikemia) yang tidak terkontrol dengan baik. Dinding endotel yang menjadi penyekat antara darah dan jaringan ini mudah rusak. Jika keadaan ini berlangsung lama dapat menyebabkan terjadinya perubahan pembuluh darah kecil pada ginjal sehingga memicu bocornya kapiler, jebolnya tanggul, dan protein keluar ke urine yang dapat berujung pada kegagalan ginjal (nefropati diabetik) (Hans, 2018). Gangguan permeabilitas pada dinding kapiler glomerulus menyebabkan ekskresi albumin dalam filtrat glomerulus meningkat. Mikroalbuminuria merupakan tanda awal adanya penyakit ginjal akibat diabetes (Anriani, 2019). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Mutiara dkk. (2020) menghasilkan bahwa pasien DM yang tidak terkontrol kadar glukosa darahnya memiliki hubungan yang kuat dengan terjadinya mikroalbuminuria.

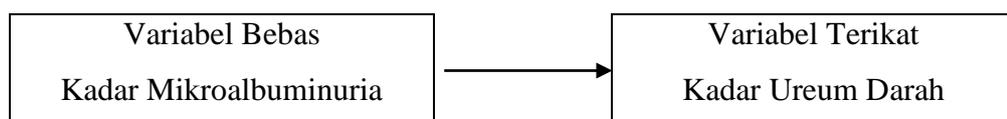
Pada komplikasi Nefropati Diabetik walaupun gejala klinisnya belum khas, kadar ureum pada pasien DM mengalami peningkatan sehingga dapat mengindikasikan terdapat masalah pra-ginjal (Anriani, 2019). Peningkatan konsentrasi ureum dalam darah sebanding dengan adanya penurunan fungsi nefron pada ginjal, sehingga kadar ureum merupakan salah satu parameter pemeriksaan yang penting untuk menilai tingkat kegagalan pada ginjal (Lifyowati dkk., 2022). Pada Penelitian yang dilakukan oleh Anriani (2019) didapatkan nilai mean kadar mikroalbuminuria 53,93 mg/g. Hasil kadar tersebut sudah melebihi 30 mg/g sehingga menunjukkan telah terjadi proteinuria yang menjadi tanda awal timbulnya nefropati diabetik.

B. Kerangka Teori



Sumber: Tandra, 2013.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Ho: Tidak ada korelasi antara kadar mikroalbuminuria dengan kadar ureum darah pada pasien Diabetes Melitus.

Ha: Ada korelasi antara kadar mikroalbuminuria dengan kadar ureum darah pada pasien Diabetes Melitus.