

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

##### **1. Diabetes Melitus**

###### **a) Pengertian Diabetes Melitus**

Diabetes melitus yaitu kondisi tidak normal pada metabolisme tubuh dalam jangka panjang, hal ini disebabkan oleh ketidakmampuan hormon insulin yang ada di dalam tubuh untuk mengendalikan kadar gula dalam darah dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah, juga dikenal sebagai hiperglikemia. Diabetes merupakan kondisi yang di mana nilai gula dalam darah tinggi karena sel beta pankreas mengalami kerusakan, di mana sel ini adalah pabrik produksi insulin (WHO 2024).

Hiperglikemia mampu menimbulkan kerusakan ke berbagai organ pada tubuh manusia, kecacatan dan komplikasi kesehatan yang mengancam jiwa seperti: penyakit kardiovaskular, neuropati, nefropati dan penyakit mata, yang menyebabkan retinopati dan kebutaan (International Diabetes Federation, 2017).

###### **b) Klasifikasi Diabetes Melitus**

Diabetes melitus berdasarkan WHO (2017) terbagi menjadi 4 bagian umum, yaitu :

###### **1) DM tipe 1**

DM Tipe 1 merupakan kondisi di mana sel  $\beta$  pankreas mengalami kerusakan permanen akibat proses autoimun, sehingga tubuh tidak mampu memproduksi insulin secara memadai. Akibatnya, penderita memerlukan insulin eksogen seumur hidup untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Penyakit ini umumnya muncul pada usia muda, seperti masa kanak-kanak atau remaja, dan tidak disebabkan oleh faktor keturunan melainkan karena gangguan sistem imun yang menyerang sel-sel yang memproduksi insulin di pancreas. (Febrinasari *et al.*, 2020).

## 2) DM tipe-2

Jenis diabetes ini paling umum dengan jumlah lebih banyak dibandingkan dengan diabetes tipe 1. Hiperglikemia disebabkan oleh kadar gula dalam darah yang tetap tinggi dimana 75% penderita diabetes melitus tipe 2 ini mengalami obesitas. Penyakit ini umumnya muncul pada usia dewasa dan disebabkan oleh kombinasi berbagai faktor risiko, seperti obesitas, pola makan tidak sehat, serta kurangnya aktivitas fisik. Diabetes tipe ini terjadi akibat ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan hormon insulin dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas secara progresif. Jika tidak dikendalikan dengan baik, DM Tipe 2 dapat menimbulkan berbagai komplikasi, seperti kerusakan ginjal (nefropati), gangguan penglihatan (retinopati), penyakit jantung, serta kerusakan saraf (neuropati). (Febrinasari *et al.*, 2020).

## 3) DM gestasional

Diabetes Melitus Gestasional ialah jenis diabetes yang didiagnosis pertama kali pada trimester kedua atau ketiga masa kehamilan, di mana sebelumnya tidak terdapat riwayat diabetes pada ibu. Kondisi ini terjadi akibat perubahan hormonal selama kehamilan yang menyebabkan ketidakmampuan insulin berfungsi dengan baik, sehingga kadar glukosa darah tinggi. Meskipun biasanya membaik setelah persalinan, diabetes gestasional perlu ditangani dengan baik karena dapat meningkatkan risiko komplikasi bagi ibu maupun janin. (PERKENI 2021).

## 4) DM tipe lain

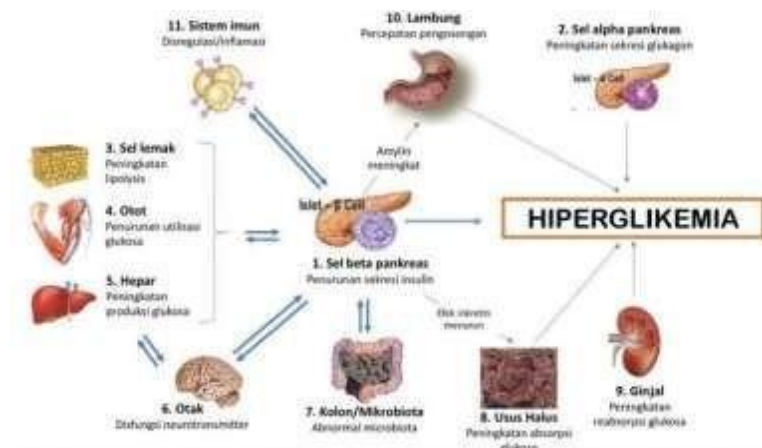
- a. Sindroma diabetes monogenik, seperti diabetes neonatal dan Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), yang terjadi akibat kelainan genetik tunggal yang memengaruhi fungsi sel  $\beta$  pankreas.
- b. Gangguan seperti fibrosis kistik dan pankreatitis di pankreas eksokrin mengganggu kemampuan pankreas memproduksi insulin.
- c. Penggunaan obat atau zat kimia tertentu, contohnya seperti glukokortikoid, terapi antiretroviral untuk pasien HIV/AIDS, serta

imunosupresan pasca-transplantasi organ, yang dapat mengganggu regulasi glukosa dalam tubuh. (PERKENI 2021).

### c) Patogenesis Diabetes Melitus tipe 2

Resistensi insulin, gangguan sekresi insulin dan abnormalitas metabolik menjadi kunci dari perkembangan penyakit DM tipe 2. Penelitian baru-baru ini menemukan bahwa ketidakberhasilan sel beta lebih berat dan terjadi lebih awal dari yang diperkirakan. Adiposit (peningkatan lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (peningkatan sekresi glukagon), ginjal (kenaikan absorpsi glukosa), serta otak (resistensi insulin) adalah organ lain yang berpengaruh dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2, yang juga menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Hal ini membawa perubahan paradigma dalam penatalaksanaan, karena akan diarahkan untuk memperbaiki gangguan patogenesis yang mendasari. Pemilihan terapi kombinasi juga harus disesuaikan dengan mekanisme kerja masing-masing obat terhadap organ atau jalur patofisiologi yang terganggu. Dengan demikian, pengobatan sebaiknya dilakukan di awal agar dapat memperlambat atau bahkan mencegah progresivitas rusaknya sel beta pankreas yang telah terjadi sejak fase awal gangguan toleransi glukosa. (PERKENI, 2021).

Schwartz (2016) menemukan bahwa delapan organ lain dinilai ikut bertanggung jawab atas penyebab diabetes tipe 2. Hal ini disebut sebagai the egregious eleven.



Sumber : (Schwartz SS, *et al.*, 2016)

Gambar 1. The Egregious Eleven

Sebelas hal (egregious eleven) yang secara garis besar menyebabkan patogenesis hiperglikemia yaitu:

1. Sel  $\beta$  pankreas

Kegagalan sel  $\beta$  pankreas karena fungsinya yang menurun pada saat diagnosis diabetes tipe 2 ditetapkan.

2. Disfungsi sel  $\alpha$  pankreas

Dalam hiperglikemia, sel  $\alpha$  pankreas mendapat peran organ ke-6 dan hal ini telah diketahui sejak tahun 1970. Kadar glukagon di dalam plasma akan meningkat ketika sedang berpuasa sebagai hasil dari kerja sel alfa.

3. Sel lemak

Sel lemak yang tidak terpengaruh oleh antilipolisis insulin meningkatkan lipolisis dan kadar asam lemak bebas dalam plasma.

4. Otot

Kondisi diabetes ini diakibatkan oleh ketidakmampuan kinerja insulin dengan baik yang disebabkan oleh gangguan fosforilasi tirosin yang menyebabkan transportasi glukosa dalam sel otot terganggu, sintesis glikogen berkurang, dan oksidasi glukosa berkurang.

5. Hepar

Resistensi insulin yang kuat serta memicu glukoneogenesis akan menghasilkan produksi glukosa yang meningkat oleh hepar dalam keadaan basal.

6. Otak

Resistensi insulin yang terjadi di otak menyebabkan asupan makanan meningkat, meskipun insulin adalah penekan nafsu makan yang kuat.

7. Kolon/Mikrobiota

Hiperglikemia dapat disebabkan oleh komposisi mikrobiota kolon yang berkontribusi berubah.

8. Usus Halus

Proses enzim  $\alpha$  glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida, dilakukan oleh saluran pencernaan. Proses enzim ini juga bertanggung jawab atas proses penyerapan karbohidrat. Kemudian terjadi proses penyerapan di usus sehingga mengakibatkan kadar

glukosa darah meningkat saat setelah makan.

#### 9. Ginjal

Sekitar 163 gram glukosa difiltrasi oleh ginjal manusia setiap hari. Sebagian besar glukosa ini direabsorpsi kembali ke dalam darah melalui protein transporter di tubulus proksimal, terutama oleh sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2). Pada penderita diabetes melitus, ekspresi gen SGLT-2 meningkat, yang meningkatkan kemampuan ginjal untuk mereabsorpsi glukosa. Akibatnya, lebih banyak glukosa dikembalikan ke sirkulasi darah dan menyebabkan kondisi hiperglikemia.

#### 10. Lambung

Ketidakberhasilan sel  $\beta$  pankreas menjadi sebab menurunnya produksi amilin pada orang yang menderita diabetes.

#### 11. Sistem Imun

Sitokin menyebabkan respon fase akut yang dikenal sebagai inflamasi derajat rendah dan bagian dari sistem kekebalan bawaan dan innate. Kondisi ini berhubungan dengan timbulnya diabetes melitus tipe 2. (PERKENI, 2021).

#### d) Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2

Resistensi insulin serta gangguan fungsi sel beta pankreas adalah faktor utama penyebab diabetes tipe 2 secara genetik. Kondisi ini umum bagi orang obesitas atau yang memiliki berat badan berlebihan. Ketika terjadi ketidakmampuan insulin untuk berfungsi dengan baik di hati, lemak, serta sel otot maka pankreas harus mengkompensasi dengan menghasilkan insulin lebih banyak. Saat sel beta pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengimbangi resistensi insulin yang meningkat, maka kadar glukosa dalam darah akan meningkat, yang menyebabkan hiperglikemia kronik. Dalam konteks klinis, resistensi insulin didefinisikan sebagai konsentrasi insulin yang tingginya melebihi normal dan diperlukan untuk mempertahankan normoglikemia. (Decroli 2019).

Sel  $\beta$  pankreas merupakan sel utama di antara sel lainnya pada pankreas, seperti sel delta, sel jaringan ikat, dan sel  $\alpha$ . Faktor genetik dan faktor lingkungan menyebabkan sel  $\beta$  pankreas tidak berfungsi dengan baik.

Beberapa faktor memengaruhi nilai serta kualitas sel  $\beta$  pankreas, termasuk proses pergantian dan kelangsungan hidup sel  $\beta$ , mekanisme pengaturan sel  $\beta$ , kemampuan adaptasi, dan kegagalan untuk mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel. Kondisi hiperglikemia bisa menyebabkan penurunan sintesis dan sekresi insulin pada satu sisi, tetapi juga menyebabkan kerusakan sel beta pankreas secara bertahap. (Decroli 2019).

#### e) Faktor Diabetes Melitus Tipe 2

Interaksi antara kerentanan genetik dan paparan lingkungan meningkatkan risiko diabetes tipe 2. Lingkungan hidup yang diyakini dapat meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 adalah perpindahan dari pedesaan ke kota yang setelahnya menyebabkan berubahnya gaya hidup. Contohnya yaitu obesitas, yang disebabkan kebiasaan makan yang tidak seimbang. (Decroli 2019).

Diabetes melitus tipe 2 dapat muncul sebagai akibat dari kondisi obesitas. Risiko terkena diabetes tipe ini bisa 2-4 kali lebih tinggi pada usia dewasa dengan obesitas dibandingkan dengan orang dengan status gizi normal. Beberapa faktor risiko, seperti faktor risiko yang tidak berfluktuasi, faktor risiko yang berubah-ubah, dan faktor risiko lainnya yang dapat menunjukkan peningkatan jumlah penderita diabetes. (Fatimah, 2015).

Diabetes melitus tipe 2 mengikat insulin dengan reseptor sel tetapi tidak dapat mentransfer glukosa ke dalam sel. Pada awal perjalanan DM tipe-2, terjadi kelainan sekresi insulin. (Kumar and Clark 2012).

#### f) Gejala Klinis

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang paling signifikan pada pasien dengan DM Tipe 2 dan menjadi penyebab utama penyakit ginjal kronis stadium akhir di seluruh dunia. Komplikasi ini berkembang secara progresif dan memengaruhi kualitas hidup serta prognosis jangka panjang pasien diabetes. Sebelum gejala klinis nefropati diabetik muncul, ginjal seseorang yang menderita diabetes akan mengalami kelainan morfologi dan fungsionalnya. Pada awalnya, ada perubahan fungsional seperti meningkatnya rasio filtrasi glomerular (GFR)

dan ekskresi albumin urine. Ini dapat terjadi karena kerusakan kecil pada pembuluh darah ginjal, yang menyebabkan peningkatan protein dari urine menjadi dua puluh hingga tiga puluh persen dari tingkat normal. Ekskresi protein berkala juga berlanjut dan akan meningkat berat. Pasien pada akhirnya akan mengalami gagal ginjal stadium akhir karena GFR mereka menurun. Pasien sering memerlukan dialisis ketika ginjal mereka kehilangan kapasitas untuk menyaring dan membersihkan darah. Adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal dan diperlukan untuk mempertahankan normoglikemia adalah definisi klinis resistensi insulin. (Putri, 2015).

Nefropati diabetik perlu menjadi perhatian serius pada pasien dengan riwayat diabetes yang menunjukkan gejala seperti adanya protein dalam urine (proteinuria), komplikasi retinopati diabetik, kelemahan tubuh, serta pembengkakan kaki akibat rendahnya kadar albumin (hipoalbuminemia sekunder). Kondisi ini juga sering berkaitan dengan gangguan lain seperti penyakit pembuluh darah perifer, tekanan darah tinggi, serta penyakit arteri koroner. Jika tidak ditangani, kondisi ini dapat berkembang menjadi gagal ginjal dan bisa sampai memerlukan terapi pengganti ginjal seperti dialisis atau transplantasi ginjal (Wahyuni, 2020).

## 2. Glukosa Urine (Glukosuria)

Glukosuria adalah keadaan di mana glukosa ditemukan dalam urine, sesuatu yang tidak terjadi pada orang dengan fungsi ginjal normal. Dalam kondisi fisiologis, fungsi utama tubulus proksimal adalah untuk mereabsorpsi zat-zat penting seperti glukosa, asam amino, dan ion. Ketika terjadi kerusakan glomerulus, seperti yang ditunjukkan oleh mikroalbuminuria, proses reabsorpsi ini juga dapat terganggu. (Nurhayati & Purwaningsih, 2020). Glukosa yang difiltrasi oleh glomerulus akan direabsorpsi sepenuhnya oleh tubulus proksimal, sehingga tidak muncul dalam urine yang dikeluarkan. Namun, kemampuan reabsorpsi glukosa oleh ginjal memiliki batas ambang. Jika kadar glukosa dalam darah meningkat melebihi ambang ginjal, yaitu sekitar 180 mg/dL, maka tubulus tidak mampu menyerap seluruh glukosa yang difiltrasi, sehingga glukosa bocor

dan muncul dalam urine. Kondisi ini dikenal sebagai glukosuria akibat hiperglikemia (Guyton & Hall, 2021).

Glukosuria sendiri memiliki implikasi klinis ganda. Di satu sisi, glukosuria dapat menjadi indikator bahwa pasien sedang mengalami hiperglikemia akut. Namun, di sisi lain, glukosuria juga bisa menjadi tanda adanya kerusakan ginjal progresif, bahkan pada pasien dengan glukosa darah terkontrol. Glukosuria tidak selalu merupakan dampak langsung dari hiperglikemia, melainkan bisa juga menjadi petunjuk adanya gangguan fungsi ginjal, khususnya pada pasien yang menunjukkan adanya mikroalbuminuria . (Nurhayati & Purwaningsih, 2020)

### 3. Mikroalbumin

Mikroalbumin merupakan indikator dini terjadinya kerusakan pada ginjal penderita diabetes melitus, dan masih dapat diperbaiki (bersifat reversible) jika ditangani dengan tepat. Kondisi ini muncul akibat proses ultrafiltrasi yang meningkat di glomerulus.. Kadar albumin dalam urine yang meningkat adalah tanda rusaknya endotel pada pembuluh darah dan ginjal, kondisi ini dikenal sebagai mikroalbuminuria. Kondisi ketika ekskresi albumin urine di antara 20-200  $\mu\text{g}/\text{menit}$  atau lebih dari 300 mg/hari. Mikroalbumin muncul sebelum adanya gejala klinis nyata proteinuria dan dapat menjadi indikator bahwa pasien diabetes mengidap penyakit kardiovaskular (PERKENI, 2021).

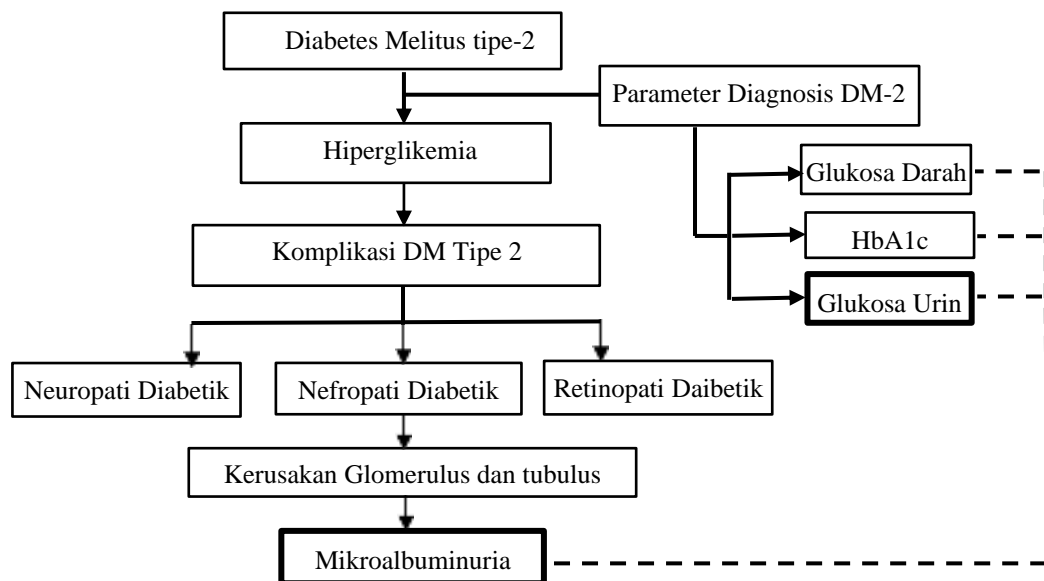
Hiperglikemia, gagal ginjal, tidak terkontrolnya hipertensi, hematuria, dan olahraga berat yang berkepanjangan (selama 24 jam) merupakan beberapa kondisi atau faktor yang dapat meningkatkan kadar mikroalbumin. Terjadinya proteinuria pada orang normal adalah 1-3 gram setiap hari. Ekskresi protein dapat disebabkan oleh penyakit yang merusak glomerulus dan tubulus proksimal. Proteinuria dapat terjadi ketika beban filtrasi jauh lebih besar daripada kemampuan tubulus proksimal ketika reabsorpsi. (Bahri, 2018).



#### 4. Hubungan Glukosuria dengan Mikroalbumin Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Hiperglikemia yang dialami oleh pasien DM tipe 2 adalah ketika meningkatnya jumlah glukosa yang difiltrasi di ginjal, hingga melebihi kemampuan tubulus proksimal untuk menyerapnya kembali melalui transporter seperti SGLT2. Akibatnya, glukosa yang tidak tereabsorpsi akan dibuang melalui urine menghasilkan glukosuria (Nurhayati & Purwaningsih, 2020). Jika berlangsung dalam jangka waktu yang lama, hal ini menimbulkan beban osmotik yang tinggi di lumen tubulus, sehingga dapat menginduksi stres oksidatif pada sel-sel epitel tubulus ginjal. Kerusakan pada struktur tubulus ini tidak hanya menurunkan kemampuan reabsorpsi glukosa, tetapi juga berdampak pada penyerapan kembali protein-protein kecil seperti albumin. Dalam kondisi normal, albumin sebagian besar tertahan oleh sistem filtrasi glomerulus dan tubulus. Akibat dari gangguan ini, albumin lebih mudah keluar bersama urine, sehingga muncul kondisi yang disebut mikroalbuminuria (Lewis et al., 2018). Penelitian oleh Ferrannini (2024) menemukan bahwa glukosuria secara langsung berkorelasi dengan albuminuria yang lebih parah. Ini mengindikasikan bahwa glukosa yang besar merupakan tanda kontrol glikemik yang buruk, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan ginjal lalu terjadi peningkatan ekskresi albumin dalam urine. Dengan kata lain, semakin tinggi glukosa dalam urine pada kondisi ini, semakin tinggi butiran albumin dalam urine yang menunjukkan adanya kerusakan ginjal lebih besar. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan pada fungsi filtrasi dan reabsorpsi ginjal dapat menyebabkan glukosa tidak terserap kembali dan muncul dalam urine. Pemantauan glukosa urine dan mikroalbumin secara bersamaan sangat penting dalam diagnosa dan pengelolaan diabetes mellitus tipe 2 untuk mencegah komplikasi ginjal lebih lanjut. Terdapat hubungan glukosuria dan mikroalbumin, terutama pada pasien DM Tipe 2. Glukosuria tidak hanya mencerminkan kontrol glikemik yang buruk, tetapi juga dapat berperan sebagai pemicu disfungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar mikroalbumin dalam urine.

## B. Kerangka Teori



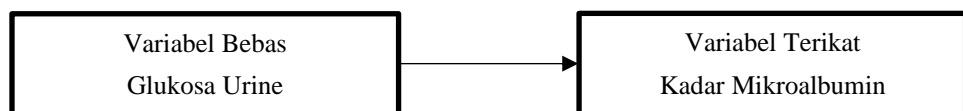
Keterangan:

  : Variabel yang diteliti

  : Variabel yang tidak diteliti

(PERKENI, 2021).

## B. Kerangka Konsep



## D. Hipotesis

Ho : Tidak terdapat hubungan antara Glukosa Urine dengan Mikroalbumin pada pasien penderita Diabetes Melitus Tipe 2.

H<sub>1</sub> : Terdapat hubungan antara antara Glukosa Urine dengan Mikroalbumin pada pasien penderita Diabetes Melitus Tipe 2.