

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

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

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik kronik akibat sel  $\beta$  pankreas mengalami penurunan produksi insulin atau tubuh mengalami inefektifitas insulin (Susilo dkk, 2020). pernyataan ini sesuai dengan *World Health Organization* (WHO) dan *International Diabetes Federation* (IDF), diabetes melitus menggambarkan gangguan sekelompok metabolisme yang ditandai dan diidentifikasi dengan adanya hiperglikemia. Etiopatologi yang heterogen meliputi tidak mampunya tubuh memproduksi insulin, defek pada sekresi insulin, kerja insulin bahkan keduanya dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (WHO, 2019) Insulin merupakan hormon yang menurunkan kadar glukosa darah, sehingga ketika produksi dan kerjanya terganggu akan terjadi hiperglikemia.

Hiperglikemia jika dibiarkan dalam jangka waktu yang lama, dapat menimbulkan Efek spesifik jangka panjang yang akan merusak berbagai organ tubuh, yang menyebabkan perkembangan komplikasi kesehatan (IDF, 2017). Efek spesifik jangka panjang dari diabetes antara lain retinopati, nefropati dan neuropati, di antara komplikasi lainnya. Orang dengan diabetes juga memiliki peningkatan risiko penyakit lain termasuk jantung, penyakit arteri perifer dan serebrovaskular, obesitas, katarak, disfungsi ereksi, dan penyakit hati berlemak nonalkohol. Mereka juga berisiko lebih tinggi terkena beberapa penyakit menular, seperti TBC (WHO, 2019).

##### **2. Patofisiologi Diabetes Mellitus**

Pankreas merupakan kelenjar penghasil insulin yang terletak di balik lambung. Dalam kelenjar tersebut ada kumpulan sel yang berbentuk pulau dalam peta, sehingga disebut dengan pulau- pulau Langerhans

pankreas. Pulau- pulau ini berisi sel alpha dan beta. Sel alpha menghasilkan hormon glukagon serta sel beta yang menghasilkan hormon insulin. Kedua hormon ini bekerja secara bertentangan, glukagon meningkatkan kadar glukosa darah sebaliknya insulin bekerja menurunkan kadar glukosa darah. (Schteingart, 2006).

Kadar glukosa darah yang meningkat, menstimulasi sel beta dalam memproduksi insulin. Tahapan proses sekresi insulin melalui stimulasi molekul glukosa antara lain

- a. Proses glukosa melewati membran sel beta dengan bantuan Glucose transporter(GLUT)
- b. Glukosa mengalami proses glikolisis serta fosforilasi didalam sel dan selanjutnya melepaskan ATP
- c. ATP mengaktifkan penutupan *K-channel* pada membran sel
- d. Penutupan *K-channel* menyebabkan terhambatnya pengeluaran ion K dari dalam sel sehingga berlangsung depolarisasi membran sel
- e. Ca channel terbuka menyebabkan masuknya ion Ca sehingga menimbulkan peningkatan kadar ion Ca intrasel
- f. Kemudian terjadi pengeluaran hormon insulin

Peran insulin dalam metabolisme tubuh yaitu menyeimbangkan kadar glukosa darah dengan cara menurunkan pembentukan cAMP sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan glikogenesis, glikolisis, serta lipogenesis. Peran insulin pada muskuloskeletal menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino dalam darah serta mendorong penyimpanan molekul tersebut. Insulin memudahkan penyerapan glukosa dan asam amino ke dalam otot rangka juga hati, berfungsi dalam proses glikogenesis, dalam hal ini insulin juga menghambat pelepasan glukosa hati (glikogenolisis) serta produksi glukosa baru dari senyawa non-karbohidrat( glukoneogenesis). Jika insulin tidak ada atau berjumlah sedikit, maka glukosa tidak akan masuk ke dalam sel dan akan terus berada di aliran darah yang akan mengakibatkan keadaan hiperglikemia (Sugondo, 2009).

Mekanisme kerja glukagon berlawanan dengan insulin yaitu terjadi peningkatan glikogenolisis, lipolisis dan glukoneogenesis. Pengaruh glukagon pada jaringan hati akan menyebabkan peningkatan adenilat siklase membran, meningkatkan AMP siklik dan meningkatkan fosforilase selanjutnya peningkatan metabolisme glikogenolisis dimana glikogen dirubah menjadi glukosa. Glukagon bekerja terutama di hati, tempat hormon ini menimbulkan berbagai efek pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Peran pada karbohidrat, mengakibatkan peningkatan pembentukan dan pengeluaran glukosa oleh hati sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Glukagon menimbulkan efek hiperglikemik dengan menurunkan sintesis glikogen, meningkatkan glikogenolisis, dan merangsang glukoneogenesis.

### 3. Klasifikasi Diabetes Melitus

Penyebab kenaikan kadar gula darah melebihi batas normal dalam darah pada pasien diabetes mellitus menjadi alasan pengelompokan jenisnya:

#### a. Diabetes Melitus Tipe I

Diabetes Melitus tipe I disebabkan oleh proses autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel yang memproduksi insulin sel beta pankreas dimana produksi insulin sangat sedikit atau tidak sama sekali. Karena proses destruktif ini tidak sepenuhnya dipahami tetapi penjelasan yang mungkin adalah bahwa kerentanan kombinasi genetik (diberikan oleh sejumlah besar gen) dan pemicu lingkungan seperti infeksi virus, inisiasi reaksi autoimun.

#### b. Diabetes Melitus Tipe II

Pada diabetes melitus tipe II, hiperglikemia yang terjadi merupakan akibat dari ketidakmampuan sel-sel tubuh untuk merespon sepenuhnya terhadap insulin, suatu kondisi yang disebut resistensi insulin. Diabetes tipe II mungkin memiliki gejala yang mirip dengan diabetes tipe I (IDF, 2019). Faktor lingkungan juga memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit diabetes

melitus tipe II. Faktor lingkungan tersebut adalah adanya obesitas, banyak makan, dan kurangnya aktivitas fisik. (WHO, 2019).

Terdapat 3 fase pada diabetes tipe ini. Fase pertama, glukosa plasma tetap normal meskipun terjadi resistensi insulin karena kadar insulin yang meningkat (hiperinsulinemia). Pada fase kedua, resistensi insulin cenderung memburuk sehingga meskipun konsentrasi insulin meningkat, tampak intoleransi glukosa dalam bentuk hiperglikemia setelah makan. Fase ketiga, resistensi insulin tidak berubah, tetapi sekresi insulin semakin menurun, menyebabkan hiperglikemia puasa. Jadi, sekresi insulin meningkat dikarenakan adanya defek pada sel  $\beta$  pankreas dan untuk mengkompensasi keadaan resistensi. Namun hipersekresi insulin akan semakin menyebabkan resistensi insulin, sehingga menyebabkan kadar glukosa tinggi yang nyata dalam darah (Foster, 2014)

c. Gangguan Toleransi Glukosa Dan Gangguan Glukosa Puasa

Gangguan toleransi glukosa atau *Impaired glucose tolerance* (IGT) dan gangguan glukosa puasa *impaired fasting glucose* (IFG) adalah kondisi peningkatan kadar glukosa darah di atas kisaran normal dan di bawah ambang diagnostik diabetes. Biasanya diabetes tipe ini juga di sebut dengan istilah 'pradiabetes', 'hiperglikemia non-diabetes' dan 'hiperglikemia menengah'.

Perkembangan dari IGT dan IFG menjadi diabetes tipe 2 terkait dengan kadar glukosa (dinilai dari tingkat hiperglikemia) bersama dengan faktor risiko seperti usia dan berat badan. Insiden kumulatif dari perkembangan diabetes tipe 2 lima tahun setelah diagnosis IGT atau IFG diperkirakan masing-masing menjadi 26% dan 50%.

d. Diabetes Melitus Gestasional

*Gestastional Diabetes melitus* (GDM) Menurut WHO dan *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) merupakan hiperglikemia dalam kehamilan (HIP) dapat diklasifikasikan sebagai diabetes pra-kehamilan atau diabetes dalam

kehamilan. Diabetes pregestasional termasuk wanita dengan tipe 1, tipe 2 atau bentuk diabetes langka yang diketahui sebelum kehamilan. (WHO, 2019)

Diperkirakan mayoritas (75%-90%) kasus HIP adalah GDM. Skrining GDM di rekomendasikan antara minggu ke-24 dan ke-28 kehamilan, tetapi untuk wanita berisiko tinggi, skrining harus dilakukan lebih awal pada kehamilan. (IDF, 2019)

e. Diabetes Jenis Lain

Beberapa diabetes tipe lain yang disebabkan oleh :

- 1) Defek genetik fungsi sel beta (DNA mitokondria, insulinopati)
- 2) Defek genetik pada kerja insulin (leprekaunisme, diabetes lipoatrofik, resisten insulin tipe A)
- 3) Penyakit eksokrin pankreas (pankreas, neoplasia, endrokrinopati, hemokromatosis)
- 4) Obat atau zat kimia (tiazid, glukokortikoid, pentamidine)
- 5) Infeksi (Rubella konginetal, Sitomegalofitus).

4. Faktor Penyebab Diabetes Melitus

Faktor penyebab penyakit Diabetes Melitus Berikut ini faktor penyebab penyakit Diabetes Melitus :

- a. Faktor keturunan atau genetik punya kontribusi yang tidak bisa diremeh untuk seseorang terserang penyakit diabetes. Menghilangkan faktor genetik sangatlah sulit. Seseorang bisa terhindar dari penyakit diabetes melitus karena sebab genetik adalah dengan memperbaiki pola hidup dan pola makan.
- b. Obesitas dapat menyebabkan tubuh seseorang mengalami resistensi terhadap hormon insulin. Sel-sel tubuh bersaing ketat dengan jaringan lemak untuk menyerap insulin. Akibatnya organ pankreas akan dipacu untuk memproduksi insulin sebanyak-banyaknya sehingga menjadikan organ ini menjadi kelelahan dan akhirnya rusak.

- c. Mengonsumsi makanan berkolesterol tinggi juga diyakini memberi kontribusi yang cukup tinggi untuk seseorang mudah terserang penyakit diabetes melitus. Batasi konsumsi kolesterol Anda tidak lebih dari 300mg per hari.
- d. Hipertensi tekanan darah diatas 140/90 mmHg akan ikut berperan dalam meningkatkan resiko untuk Anda terserang penyakit diabetes melitus.
- e. Konsumsi obatan kimia dalam jangka waktu yang lama diyakini akan memberika efek negatif yang tidak ringan. Salah satu obat kimia yang sangat berpotensi sebagai penyebab diabetes adalah Thiazide Diuretik dan Beta Bloker. Kedua jenis obat tersebut sangat meningkatkan resiko terkena diabetes melitus karena bisa merusak pankreas

#### 5. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes melitus yang direkomendasikan ADA tahun 2014 sebagai berikut :

- f. Glukosa darah sewaktu dengan kadar  $200 \text{ mg/dL}$  ( $11,1 \text{ mmol/L}$ ) dengan adanya tanda dan gejala dianggap menderita diabetes,
- g. Tes pengukuran kadar glukosa puasa dengan kadar  $\geq 126 \text{ mg/dL}$  ( $7,0 \text{ mmol/L}$ ),
- h. Tes toleransi glukosa oral (OGTT) 2 jam pasca beban 75 g dengan kadar  $\geq 200\text{mg/dL}$  ( $11,1 \text{ mmol/L}$ ) dan
- i. HbA1c dengan kadar  $\geq 6,5\%$  ( $48 \text{ mmol/ mol}$ ).

HbA1c merupakan pilihan pemeriksaan gula darah yang lebih akurat karena dengan mengukur HbA1c, dapat melihat rata-rata nilai gula darah di dalam tubuh selama  $\pm 120$  hari.

#### 6. HbA1c (Hemoglobin Terглиkasi)

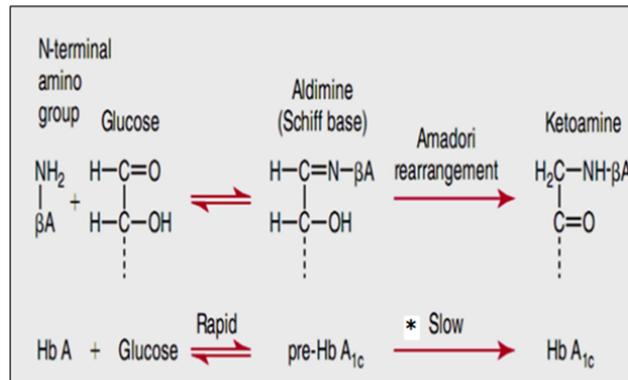
HbA1c adalah bentuk hemoglobin yang diukur terutama untuk mengidentifikasi konsentrasi glukosa plasma rata-rata selama 100 - 120 hari. Komponen utama hemoglobin adalah hemoglobin A (adulf/dewasa),

yaitu sekitar 90% dari total komponen hemoglobin. Komponen minor hemoglobin adalah hemoglobin A<sub>2</sub> / HbA<sub>2</sub> dan HbF, yang merupakan hasil rantai gen hemoglobin yang berbeda  $\delta$  dan  $\gamma$ . Komponen minor lainnya adalah modifikasi post-translasional hemoglobin A yaitu A<sub>1a</sub>, A<sub>1b</sub> dan A<sub>1c</sub>. Hemoglobin A<sub>1c</sub> merupakan komponen minor paling besar dari sel darah manusia, normalnya 4% dari total hemoglobin A.

HbA<sub>1c</sub> adalah istilah secara internasional untuk *glycosylated hemoglobin /glycated hemoglobinum* yang direkomendasikan oleh ADA. HbA<sub>1c</sub> (Hemoglobin Adulf 1c) merupakan derivat adulf hemoglobin (HbA), dengan penambahan monosakarida (fruktosa atau glukosa). Struktur molekuler HbA<sub>1c</sub> adalah N-(1-deoxy)-fructosyl-hemoglobin atau N-(1- deoxyfructose-1-yl) hemoglobin beta chain.

Hemoglobin A<sub>1c</sub> adalah glukosa stabil yang terikat pada gugus N-terminal pada rantai HbA<sub>0</sub>, membentuk suatu modifikasi post translasi sehingga glukosa bersatu dengan kelompok amino bebas pada residu valin N-terminal rantai  $\beta$  hemoglobin. *Schiff base* yang dihasilkan bersifat tidak stabil, kemudian melalui suatu penyusunan ulang yang ireversibel membentuk suatu ketoamin yang stabil. Glikasi dapat terjadi pada residu lisin tertentu dari hemoglobin rantai  $\alpha$  dan  $\beta$ , glikohemoglobin total atau total hemoglobin terglikasi yang dapat diukur, dikenal dengan HbA<sub>1c</sub>.

Glikasi hemoglobin tidak dikatalisis oleh enzim, tetapi melalui reaksi kimia akibat paparan glukosa yang beredar dalam darah pada sel eritrosit. Laju sintesis HbA<sub>1c</sub> merupakan fungsi konsentrasi glukosa yang terikat pada eritrosit selama pemaparan. Konsentrasi HbA<sub>1c</sub> tergantung pada konsentrasi glukosa darah dan usia eritrosit, beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi HbA<sub>1c</sub> dan rata-rata kadar glukosa darah ( Sri Rahayu P, 2014 ). Reaksi pembentukan HbA<sub>1c</sub> di tujukan pada gambar berikut :



\* Irreversible

Gambar.1. Reaksi pembentukan HbA<sub>1c</sub>

Spesimen yang digunakan untuk pemeriksaan HbA<sub>1c</sub> adalah darah kapiler atau darah vena dengan antikoagulan Ethylene Diamine Tetra Acid (EDTA), sitrat, atau heparin. Pemeriksaan HbA<sub>1c</sub> dapat dilakukan dengan beberapa metode antara lain *Ion Exchange Chromatography*, *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*, *Electroforesis*, *Immunoassay*, *Affinity Chromatography*. *Affinity Chromatography* adalah metode pemisahan biomolekul dari campuran, berdasarkan interaksi pengikatan makromolekul yang sangat spesifik antara biomolekul dan zat lain. Jenis spesifik dari interaksi pengikatan tergantung pada biomolekul yang diinginkan.

Hasil tes HbA<sub>1c</sub> dapat dilaporkan dengan satuan mmol/mol IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) dan % NGSP (*National Glycohaemoglobin Standardization Program*). Namun, ADA merekomendasikan pelaporan hasil HbA<sub>1c</sub> menggunakan satuan sebagai % NGSP. Berikut merupakan nilai petunjuk diagnosis Diabetes Melitus dengan HbA<sub>1c</sub> :

Tabel 1. Nilai Petunjuk Diagnosa Diabetes Melitus

Kategori	HbA1c NGSP (%)	HbA1c IFCC (mmol/mol)
Normal	< 5.7	< 39
Prediabetes	≥ 5,7 - < 6,5	≥ 39 - < 48
Diabetes	≥6,5	≥48

Sumber : *American Diabetes Association, 2022*

Faktor-faktor yang mempengaruhi interpretasi hasil HbA1c antara lain hipertensi primer, hipertrigliseridemia, obat-obatan yang dikonsumsi, penyakit ginjal, post transfusi thalasemia, dan seluruh kondisi yang memperpendek kelangsungan hidup eritrosit atau menurunkan usia eritrosit rata-rata (misalnya, pemulihan dari kehilangan darah akut, anemia hemolitik) akan menurunkan hasil tes HbA1c. (Srivastava dkk, 2018).

#### 7. Nefropati Diabetik

Nefropati Diabetik merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan adanya albumin dalam urine penderita Diabetes Melitus. (Elfiani dkk 2019). Komplikasi ini terjadi karena adanya kerusakan ginjal pada bagian glomerulus sehingga terjadi kebocoran ginjal yang mengakibatkan protein terutama albumin mengalir dari darah ke dalam urine.

Pada ginjal yang sehat, ketika darah melewati ginjal maka ginjal akan menyaring produk limbah dan zat-zat sisa yang tidak dibutuhkan oleh tubuh lalu membuangnya bersama dengan urine. Sedangkan albumin merupakan zat yang masih diperlukan oleh tubuh sehingga ketika melewati ginjal akan disaring oleh glomerulus dan didistribusikan kembali ke dalam tubuh (Muhlisin, 2019).

Secara epidemiologis, ditemukan perbedaan terhadap kerentanan untuk timbulnya nefropati diabetik yang antara lain dipengaruhi salah satunya oleh durasi diabetes. (Muhammad dkk, 2020). Pada penderita diabetes tipe I yang tidak diobati, sekitar 80% pasien dengan mikroalbuminuria berkelanjutan meningkatkan ekskresi albumin sebesar 10% -20% per tahun sampai terjadinya nefropati. Perubahan struktural

dapat mendahului albuminuria dan penurunan GFR, dengan penebalan membran basal glomerulus dan ekspansi mesangial, dapat dideteksi sedini 2-8 tahun setelah onset diabetes (WHO, 2019).

#### 8. Mikroalbumin urine

Mikroalbumin urine didefinisikan sebagai kondisi dimana terdapat albumin dalam jumlah kecil pada urine. Albumin melebihi batas tersebut dalam urine dapat dikatakan sebagai pertanda akan terjadinya disfungsi endotel dan penurunan fungsi ginjal seseorang (Taringan dkk, 2015). Mikroalbuminuria terjadi sebelum ditemukan bukti klinis adanya proteinuria. Mikroalbumin dapat dijadikan sebagai pertanda terjadinya kardiovaskuler pada penderita diabetes mellitus (Wagesetiawan, 2010).

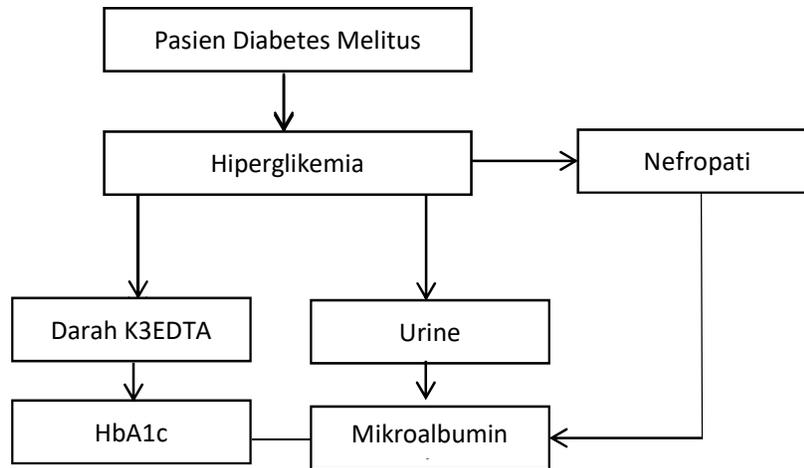
Tabel 2. Nilai Petunjuk Tingkat Kerusakan Ginjal

Kategori	Urine 24 jam (mg/24 jam)	Urine sewaktu (mg/dL)
Normal	< 30	< 20
Mikroalbumin	30-299	20-199
Makroalbumin	>300	>200

Sumber : Rahmadhina, 2022

Albuminuria merupakan kondisi dimana terdapat albumin dalam urin yang merupakan pertanda adanya kerusakan fungsi ginjal pada bagian glomerulus (Muhlisin, 2019). Albuminuria dibedakan menjadi dua, yaitu mikroalbuminuria dan makroalbuminuria. Mikroalbuminuria merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan kadar albumin urin dalam jumlah kecil namun dengan kadar abnormal yang akan menggambarkan terjadinya kerusakan endotel pada glomerulus serta pembuluh darah (Ranteallo, 2013).

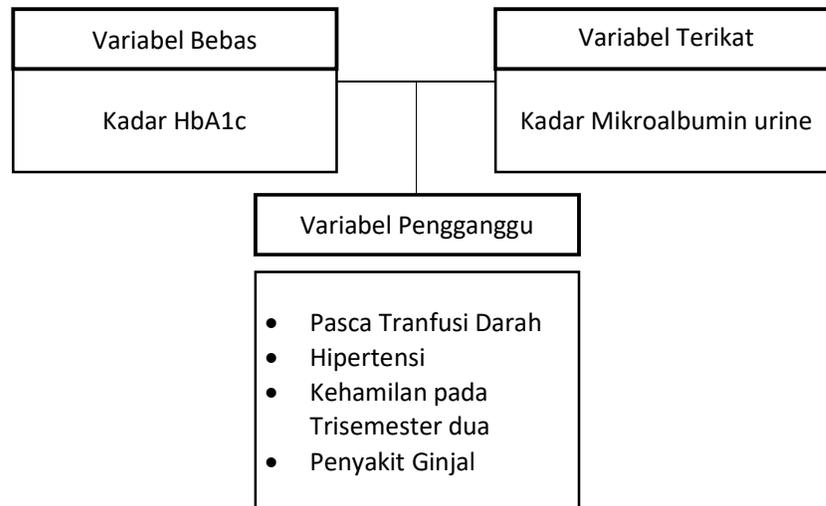
## B. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

Pasien Diabetes Melitus yang mengalami hiperglikemia dapat ditandai dengan HbA1c yang cenderung tinggi. Hiperglikemi yang berkepanjangan dapat menyebabkan beberapa komplikasi lanjutan antara lain retinopati, neuropati dan nefropati. nefropati diabetik atau kebocoran pada ginjal dapat ditandai dengan adanya mikroalbumin pada urine.

### C. Hubungan antar Variabel



Gambar 3. Hubungan Antar Variabel

### D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis Penelitian ini yaitu ada hubungan positif antara pemeriksaan kadar HbA1c dengan mikroalbumin urine pada pasien diabetes melitus.