

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Diabetes Mellitus

##### 1. Pengertian

Diabetes Mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) sebagai akibat dari kekurangan sekresi insulin, gangguan aktifitas insulin atau keduanya (Aini et al, 2011).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik karena kelainan sekresi insulin dengan karakteristik hiperglikemia (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011). Kerusakan pada banyak sistem tubuh, terutama pembuluh darah dan pernafasan disebabkan Diabetes Mellitus yang tidak terkontrol atau hiperglikemia (WHO, 2015).

Diabetes mellitus dapat memberikan berbagai komplikasi salah satunya komplikasi kronik yang dapat menyerang berbagai organ seperti mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah. Penyakit yang disebabkan karena komplikasi kronik mikrovaskuler yang terjadi pada diabetes mellitus salah satunya nefropati diabetik. Nefropati diabetik keadaan dimana ginjal mengalami penurunan fungsi dan terjadinya kerusakan pada selaput penyaring darah yang disebabkan oleh diabetes mellitus (Alfarisi, Basuki dan Susantiningih, 2013).

##### 2. Klasifikasi

Klasifikasi etiologi Diabetes mellitus menurut *American Diabetes Association* (ADA), 2020 adalah sebagai berikut :

###### a. Diabetes Mellitus tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 (*Insulin-dependent diabetes mellitus*) merupakan proses autoimun atau idiopatik dapat menyerang orang semua golongan umur, namun lebih sering terjadi pada anak-anak. Penderita diabetes mellitus tipe 1 membutuhkan suntikan insulin setiap hari untuk mengontrol glukosa darahnya (IDF, 2019). Diabetes mellitus tipe ini sering disebut juga *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), yang

berhubungan dengan antibody berupa *Islet Cell Antibodies* (ICA), *Insulin Autoantibodies* (IAA), dan *Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies* (GADA). 90% anak-anak penderita IDDM mempunyai jenis antibodi ini (Bustan, 2007).

b. Diabetes Mellitus tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 (*Non-Insulin-dependent diabetes mellitus*) adalah jenis diabetes mellitus yang paling sering terjadi, mencakup sekitar 85% pasien diabetes mellitus. Keadaan ini ditandai oleh resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif. Diabetes mellitus tipe ini lebih sering terjadi pada usia diatas 40 tahun, tetapi dapat pula terjadi pada orang dewasa muda dan anak-anak (Greenstein dan Wood, 2010).

c. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dan tidak mempunyai riwayat diabetes sebelum kehamilan (ADA, 2020).

d. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Contoh dari diabetes mellitus tipe lain (ADA, 2020), yaitu:

- 1) Sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal)
- 2) Penyakit pada pankreas
- 3) Diabetes yang diinduksi bahan kimia (penggunaan glukokortikoid pada HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

3. Penyebab Diabetes Mellitus

Penyebab Diabetes Mellitus tipe 2 menurut Kumar dan Clark (2012), antara lain:

a. Keturunan

Pasien kembar identik dengan Diabetes Mellitus tipe 2, memiliki kemungkinan lebih besar 50% untuk menderita diabetes mellitus. Pasien kembar tidak identik atau saudara kandung terdapat kemungkinan 25% untuk menderita Diabetes Mellitus.

b. Faktor Lingkungan

Bayi yang mengalami berat badan kurang hingga pada usia 12 bulan dan mengalami intoleransi glukosa cenderung menderita diabetes mellitus ketika dewasa, hal ini disebabkan oleh nutrisi yang buruk pada bayi menyebabkan fungsi dan perkembangan sel beta mengalami kelainan. Berat badan rendah merupakan predisposisi dari penyakit jantung dan hipertensi.

c. Kelainan kerja dan sekresi insulin

Diabetes Mellitus tipe 2, insulin berikatan dengan sel-sel pada reseptornya namun tidak dapat mentransportasikan glukosa ke dalam sel. Kelainan sekresi insulin terwujud di awal perjalanan Diabetes Mellitus tipe 2.

Beberapa faktor diketahui dapat mempengaruhi Diabetes Mellitus tipe 2 (Smeltzer & Bare, 2008), antara lain:

1) Kelainan genetik

Diabetes dapat menurun menurut silsilah keluarga yang mengidap diabetes, karena gen yang mengakibatkan tubuh tak dapat menghasilkan insulin dengan baik

2) Usia

Umumnya penderita Diabetes Mellitus tipe 2 mengalami perubahan fisiologi yang secara drastis, Diabetes Mellitus tipe 2 sering muncul setelah usia 30 tahun ke atas dan pada mereka yang berat badannya berlebihan sehingga tubuhnya tidak peka terhadap insulin.

3) Gaya hidup stress

Stress kronis cenderung membuat seseorang makan makanan yang manis-manis untuk meningkatkan kadar lemak serotonin otak. Serotonin ini mempunyai efek penenang sementara untuk meredakan stresnya. Tetapi gula dan lemak berbahaya bagi mereka yang beresiko mengidap penyakit Diabetes Mellitus tipe 2.

#### 4. Gejala Diabetes Mellitus

##### a. *Poliuria* (Peningkatan pengeluaran urine)

Peningkatan pengeluaran urin (*Poliuria*) merupakan kondisi dimana banyaknya seseorang mengeluarkan air seni karena ginjal tidak dapat menyerap kembali glukosa yang berlebihan dalam darah. Glukosa ini akan menarik air keluar dari jaringan, akibatnya selain kencing menjadi sering dan banyak, penderita juga akan merasa dehidrasi atau kekurangan cairan (Tandra, 2008).

##### b. *Polidipsia* (Peningkatan rasa haus),

Peningkatan rasa haus (*Polidipsia*) merupakan kondisi saat seseorang sering merasakan rasa haus ketika minum berlebihan akibat volume urin yang dikeluarkan sangat besar (Tandra, 2008).

##### c. *Polifagia* (Peningkatan rasa lapar),.

Seseorang yang makan karena rasa lapar yang besar karena kekurangan kalori akibat hilangnya glukosa bersama urin (Sutanto, 2013).

#### 5. Patofisiologi

Resistensi insulin, gangguan sekresi insulin dan abnormalitas metabolik menjadi kunci dari perkembangan penyakit diabetes mellitus tipe 2. Pada tahap awal, toleransi glukosa hampir normal karena sel-sel beta pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin (Colledge, 2006). Meningkatnya produksi insulin sel beta pankreas tidak lagi dapat mempertahankan kondisi hiperinsulinemia, akibatnya terjadi gangguan toleransi glukosa yang ditandai dengan peningkatan glukosa postprandial. Penurunan sekresi insulin dan peningkatan produksi glukosa hati yang terus-menerus, akan berlanjut pada diabetes dan disertai dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa (Marieb, 2004).

Pankreas adalah kelenjar penghasil insulin yang terletak di belakang lambung. Di dalamnya terdapat kumpulan sel yang berbentuk seperti pulau dalam peta, sehingga disebut dengan pulau-pulau Langerhans pankreas. Pulau-pulau ini berisi sel alpha yang menghasilkan hormon glukagon dan sel beta yang menghasilkan hormon insulin. Kedua hormon ini bekerja secara

berlawanan, glukagon meningkatkan glukosa darah sedangkan insulin bekerja menurunkan kadar glukosa darah (Schteingart, 2006).

Insulin adalah salah satu jenis hormon pada tubuh manusia yang dihasilkan oleh sel beta dari pulau langerhans di dalam pankreas, yaitu sebuah kelenjar yang terletak di belakang lambung untuk kemudian dialirkan ke dalam peredaran darah (Soegondo, 2009).

Kadar glukosa darah diatur oleh hormon insulin yang diproduksi oleh pankreas. Kekurangan hormon insulin dapat menyebabkan tubuh tidak mampu memanfaatkan glukosa sebagai energi di dalam sel. Glukosa akan tetap berada pada aliran darah sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi (Irsyahma, 2018).

Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang disekresikan oleh sel-sel pankreas akan langsung diinfusikan ke dalam hati melalui vena porta, yang kemudian akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah. Efek kerja insulin yang sudah sangat dikenal adalah membantu transpor glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau menghambat masuk ke dalam sel, akibatnya glukosa darah akan meningkat dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya.

#### 6. Diagnosis Diabetes Mellitus

Kriteria diagnostik Diabetes mellitus menurut Perkin 2006 atau yang dianjurkan *American Diabetes Association (ADA)* yaitu bila terdapat salah satu atau lebih hasil pemeriksaan dibawah  $\geq$  ini, antara lain:

- a. Kadar gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl
- b. Kadar gula darah puasa  $\geq 126$ mg/dl
- c. Kadar glukosa plasma  $\geq 200$ mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram pada testoleransi glukosa oral.

#### 7. Pengobatan Diabetes Mellitus

Obat antidiabetik oral adalah obat yang digunakan untuk mengatasi keadaan kadar glukosa darah yang tinggi akibat ada ketidakberesan dalam

sistem kerja insulin, mempunyai sistem kerja ganda didalam dan luar pankreas. Efek didalam pankreas adalah menstimulasi pankreas untuk mengeluarkan insulin dengan meminimalkan kerja pankreas, sedangkan efek diluar pankreas adalah mampu menstabilkan kadar glukosa darah (Rudnick, 2001).

Berdasarkan cara kerjanya, obat antidiabetik oral dibagi menjadi 5 golongan:

a. Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

1) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan.

2) Glinid

Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Mekanisme kerjanya sama dengan sulfonilurea yaitu meningkatkan sekresi insulin dari pankreas tetapi onset lebih cepat dan waktu durasi lama. Efek samping utamanya hipoglikemia dan gangguan saluran cerna. Reaksi alergi juga pernah dilaporkan.

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

1) Metformin

Metformin merupakan golongan biguanid. Metformin menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin. Metformin dapat memberikan efek samping mual, untuk mengurangi keluhan tersebut metformin diberikan pada saat atau sesudah makan.

2) Tiazolidindion (TZD)

Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Efek samping dari obat ini adalah edema. Berdasarkan informasi dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) RI telah dilakukan penarikan ataupun pembatasan dan pembekuan ijin edar obat diabetes

yang mengandung rosiglitazone diakibatkan efek samping kardiovaskular berupa gagal jantung (*heart failure*) (BPOM, 2011).

- c. Penghambat Absorpsi Glukosa di saluran pencernaan:  
Golongan ini dapat memperlambat absorpsi polisakarida (*starch*), dekstrin, dan disakarida di intestin sehingga dapat mencegah peningkatan glukosa plasma pada orang normal dan pasien diabetes mellitus. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose. Efek samping obat ini adalah flatulensi, diare dan rasa nyeri abdominal.
- d. Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase- IV*)  
obat ini menghambat kerja *Dipeptidyl Peptidase- IV* sehingga mencegah degradasi GLP-1. Efek berlangsung sekitar 12 jam dan menurunkan kadar glukosa darah puasa dan posprandial tapi tidak mempengaruhi kadar insulin plasma. Obat golongan ini tidak meningkatkan berat badan dan tidak ditemukan kejadian hipoglikemia, Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin.
- e. Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*)  
Mekanisme kerja obat ini dengan menghambat secara spesifik SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*), suatu sistem transpor dominan reabsorpsi glukosa dari filtrasi glomerulus sehingga penghambat SGLT-2 menurunkan reabsorpsi glukosa dari urin dan selanjutnya akan menurunkan kadar glukosa pada pasien diabetes. Obat yang termasuk golongan ini antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin (ADA, 2015).

## B. Nefropati Diabetik

### 1. Pengertian

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler (pembuluh darah kecil) Diabetes Mellitus. Pada ginjal ditandai dengan adanya kerusakan pada glomerulus, tubulus dan jaringan interstisial dan vaskuler (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes, 2012). Nefropati diabetik merupakan

suatu sindroma klinik yang terjadi pada penderita Diabetes Mellitus, ditandai dengan keadaan uremia. Pada penderita Diabetes Mellitus jika terjadi uremia yang akhirnya menyebabkan kadar ureum dalam darah meningkat. Parameter yang dapat digunakan sebagai penanda nefropati diabetik adalah kenaikan kadar serum kreatinin (Hendromartono, 2009) dan kenaikan kadar BUN (Martini et al., 2010).

## 2. Etiologi

Menurut Hendromartono (2009) bahwa faktor-faktor etiologi dapat timbul pada penderita nefropati diabetik yaitu kadar gula darah kurang terkontrol (Gula Darah Puasa (GDP) >140-160 mg/dL, faktor keturunan (genetik), terjadi kelainan hemodinamik (tekanan intraglomerulus meningkat, aliran darah ginjal, dan laju filtrasi meningkat), hipertensi sistemik, sindroma metabolik (sindrom resistensi insulin), peradangan, permeabilitas pembuluh darah berubah, protein/lemak/ karbohidrat mengalami kelainan metabolisme, dan hiperlipidemia.

## 3. Patofisiologi

Peningkatan kadar glukosa yang menahun pada penderita komplikasi Diabetes Mellitus terhadap membran ginjal dapat menjadi 2 jalur:

- a. Jalur metabolisme: hiperfiltrasi merupakan tahap awal dari laju kerusakan ginjal dari mekanisme patogenik. Glomerulus akan berubah fungsi dan menjadi hiperfiltrasi, sehingga lambat laun nefron akan menjadi sklerosis. Hiperglikemia kronik dapat menyebabkan glikasi nonenzimatik asam amino dan protein. Awalnya secara non-enzimatis glukosa akan berikatan dengan asam amino menjadi AGE's (*advance glycosilation end-products*). AGE's sebagai perantara kegiatan seluler yaitu ekspresi adhesi molekul berperan dalam penarikan sel-sel mononuklear, dan terjadi pada hipertrofi sel. Maka dengan peningkatan AGE's akan menimbulkan kerusakan pada glomerulus ginjal (Cooper, 2001).
- b. Jalur hemodinamik: peningkatan kadar glukosa darah dapat menimbulkan kelainan pada sel endotel pembuluh darah, dengan diawali peningkatan hormon vasoaktif seperti angiotensin II, yang berperan dalam perjalanan

nefropati diabetik. Angiotensin II berperan baik secara hemodinamik maupun nonhemodinamik. Peranan tersebut antara lain merangsang vasokonstriksi sistemik, meningkatkan tahanan kapiler arterioler glomerulus, pengurangan luas permukaan filtrasi, stimulasi protein matriks ekstra selular, serta stimulasi chemokines yang bersifat fibrogenik (Cooper, 2001).

### C. Pemeriksaan Fungsi Ginjal

Ginjal menjalankan fungsi vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah (dan lingkungan dalam tubuh) dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif. Apabila kedua ginjal karena suatu hal gagal menjalankan fungsinya, akan terjadi kematian dalam waktu 3-4 minggu (Price, 2005). Untuk mengetahui tentang penurunan fungsi ginjal yaitu salah satunya dengan analisis darah pada serum urea asam urea, kreatinin (Agarwala, 2012). Ureum sangat bergantung pada Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) di ginjal karena ureum akan seluruhnya difiltrasi di ginjal dan sedikit direabsorpsi dengan masuk ke kapiler peritubulus, namun tidak mengalami sekresi di tubulus. Kadar ureum akan meningkat jika terjadi kerusakan ginjal (Roesli, 2007).

#### 1. BUN (*Blood Urea Nitrogen*)

Ureum adalah produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus. Jumlah ureum dalam darah ditentukan oleh diet protein dan kemampuan ginjal mengekskresikan urea. Jika ginjal mengalami kerusakan, urea akan terakumulasi dalam darah yang menunjukkan kegagalan ginjal dalam melakukan fungsi filtrasinya (Widhyari, Esfandiari dan Cahyono, 2015).

#### 2. Metode Pemeriksaan Kadar Ureum

Beberapa metode yang digunakan untuk mengukur ureum antara lain ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Metode Pemeriksaan Kadar Ureum

Metode Enzimatik
------------------

Metode-metode menggunakan tahapan pertama yang sama	<i>Urease</i>
Enzimatik <i>GLDH coupled</i>	$Urea + 2H_2O \rightarrow 2NH_4^+ + CO_3^{2-}$
Indikator perubahan warna	<i>GLDH</i>
Konduktimeter	$NH_4^+$ + indikator pH perubahan warna
Spektrofotometri massa	Konversi urea tidak terionisasi menjadi $NH_4^+$ dan $CO_3^{2-}$ menghasilkan peningkatan konduktivitas
pengenceran isotope	Deteksi karakteristik fragmen setelah ionisasi; kuantifikasi menggunakan senyawa yang dilabel isotop

Sumber: Verdiansah, 2016

Beberapa metode telah dikembangkan untuk mengukur kadar ureum serum, namun yang sering digunakan adalah metode enzimatik. Prinsip pemeriksaan kadar ureum adalah urea dalam sampel dengan bantuan enzim urease akan menghasilkan amonia dan karbondioksida. Setelah konkrit dengan pereaksi I dan II akan terjadi reaksi yang menghasilkan suatu kompleks yang absorbansinya akan diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang ( $\lambda$ ) 578 nm.

### 3. Nilai Rujukan Kadar Ureum Darah

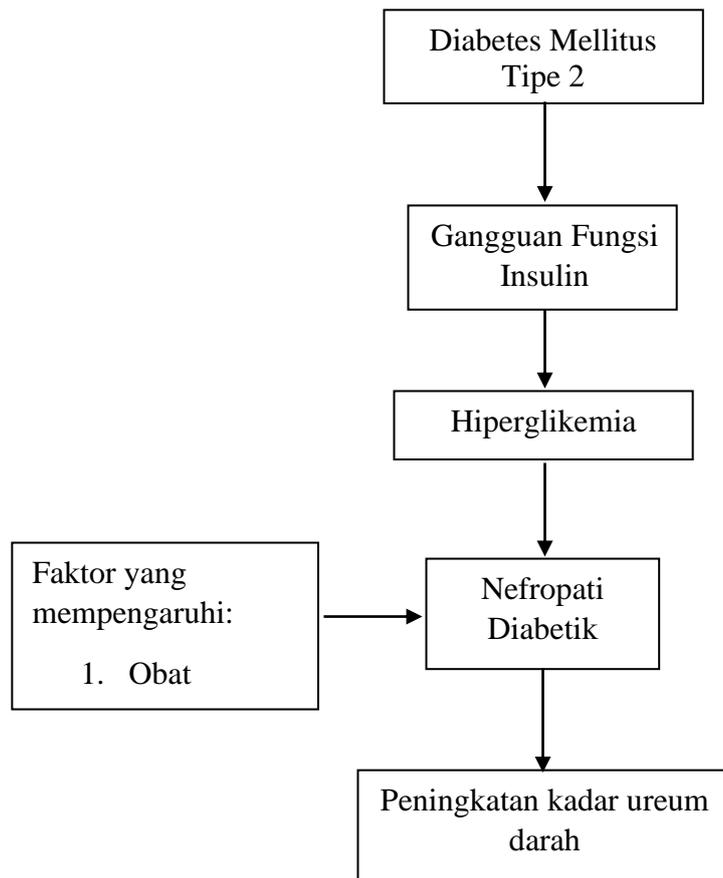
Tabel 2. Nilai Rujukan Kadar Ureum

	mg/dL	mmol/L
Dewasa		
Global	17 – 43	2.8 – 7.2
Perempuan < 50 tahun	15 – 40	2.6 – 6.7
Perempuan > 50 tahun	21 – 43	3.5 – 7.2
Laki-laki < 50 tahun	19 – 44	3.2 – 7.3
Laki-laki > 50 tahun	18 – 55	3.0 – 9.2
Anak-anak		
1 – 3 tahun	11 – 36	1.8 – 6.0
4 – 13 tahun	15 – 36	2.5 – 6.0
14 – 19 tahun	18 – 45	2.9 – 7.5

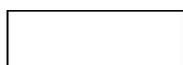
Sumber: Diasys, 2019

#### D. Kerangka Teori

Kerangka teori penelitian ini ditunjukkan pada Gambar 1.



Keterangan:

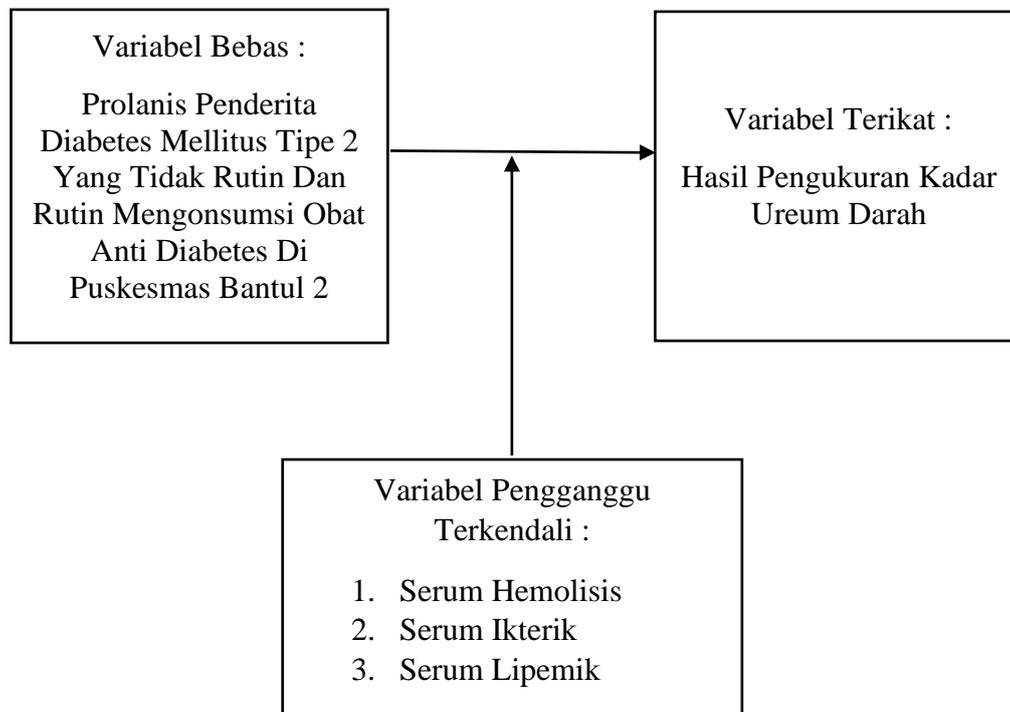


: Diteliti

Gambar 1. Kerangka Teori

### E. Hubungan antar variabel

Hubungan antar variabel penelitian ini ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

### F. Pertanyaan Penelitian

Bagaimana gambaran kadar ureum darah pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yang tidak rutin dan rutin mengonsumsi obat anti diabetes di Puskesmas Bantul 2?