

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes melitus adalah serangkaian gejala yang muncul pada seseorang akibat gangguan tubuh dalam mengatur kadar glukosa darah. Gangguan ini dapat disebabkan oleh sekresi insulin yang tidak mencukupi, fungsi insulin yang terganggu (resistensi insulin), atau kombinasi dari keduanya (Lestari, 2022).

Resistensi insulin adalah kondisi di mana aktivitas insulin berkurang, yang ditandai dengan penurunan pengambilan glukosa oleh otot dan peningkatan produksi glukosa oleh hati, sehingga menyebabkan hiperglikemia. Penurunan aktivitas insulin ini juga berhubungan dengan metabolisme lemak dan protein (Wulandari, dkk., 2018).

Pada penderita DM tipe 2, terjadi resistensi insulin di otot dan hati serta kegagalan fungsi sel beta pankreas. Diabetes Melitus ditandai dengan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan ≥ 200 mg/dL sebagaimana tercantum pada tabel 1 (Trihartati, 2020).

Tabel 1. Kadar Tes Laboratorium darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

	HbA1c (%)	Gula darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 - 125	140 - 199
Normal	$< 5,7$	70 - 99	70 - 139

Sumber: (PERKENI, 2021)

b. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus

Organisasi profesi terkait Diabetes Melitus, seperti American Diabetes Association (ADA), telah mengklasifikasikan jenis-jenis Diabetes Melitus berdasarkan penyebabnya. Di Indonesia, PERKENI dan IDAI juga menggunakan klasifikasi serupa. Menurut Perkeni (2015), klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan etiologi adalah sebagai berikut:

1) Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes jenis ini disebabkan oleh kerusakan atau penghancuran sel beta pankreas, yang mengakibatkan defisiensi insulin absolut. Kerusakan sel beta dapat disebabkan oleh faktor autoimun atau idiopatik.

2) Diabetes Melitus Tipe 2

Penyebab utama DM tipe 2 adalah resistensi insulin, di mana insulin cukup diproduksi tetapi tidak dapat berfungsi secara optimal, sehingga menyebabkan tingginya kadar glukosa darah.

Penderita DM tipe 2 juga bisa mengalami defisiensi insulin relatif yang berpotensi berkembang menjadi defisiensi insulin absolut.

3) Diabetes Melitus Tipe Lain

Penyebab DM tipe lain sangat bervariasi, antara lain akibat faktor genetik yang mempengaruhi fungsi sel beta atau kerja insulin, penyakit pankreas eksokrin, endokrinopati pankreas, obat-obatan, zat kimia, infeksi, kelainan imunologi, atau sindrom genetik yang berhubungan dengan DM.

4) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes ini terjadi selama kehamilan dan disebabkan oleh perubahan hormon pada ibu hamil yang menyebabkan resistensi insulin (Tandra, 2018).

c. Faktor Risiko Diabetes Melitus

Faktor risiko untuk Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2) juga berlaku pada kondisi intoleransi glukosa. Faktor risiko ini dibagi menjadi dua kategori:

1) Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

- Ras dan Etnik
- Riwayat keluarga dengan DM Tipe 2
- Usia: Risiko untuk menderita intoleransi glukosa

meningkat seiring bertambahnya usia. Skrining untuk DM Tipe 2 perlu dilakukan pada usia lebih dari 40 tahun.

- Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir lebih dari 4000 gram atau pernah mengalami DM Gestasional (DMG).
- Riwayat kelahiran dengan berat badan lahir rendah (kurang dari 2,5 kg): Bayi yang lahir dengan berat badan rendah memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami masalah terkait intoleransi glukosa dibandingkan dengan bayi yang lahir dengan berat badan normal.

2) Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

- Kelebihan berat badan ($IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$)
- Kurangnya aktivitas fisik
- Dislipidemia: Terjadi jika kadar HDL kurang dari 35 mg/dL dan/atau trigliserida lebih dari 250 mg/dL.
- Hipertensi: Tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg.
- Diet yang tidak sehat: Diet tinggi glukosa dan rendah serat dapat meningkatkan risiko prediabetes/intoleransi glukosa serta DM tipe 2.

Faktor lain yang terkait dengan risiko DM Tipe 2

- Sindrom metabolik pada pasien yang memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau diabetes gestasional (GDPT).
- Riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, penyakit jantung koroner (PJK), atau penyakit arteri perifer (PAD).

d. Hubungan Diabetes Melitus dengan Kadar Ureum

Salah satu komplikasi jangka panjang mikrovaskuler pada penderita diabetes adalah nefropati diabetika, yang terjadi ketika ginjal mengalami penurunan fungsi dan kerusakan pada membran penyangkai darah akibat tingginya kadar glukosa darah. Nefropati diabetika dapat berkembang menjadi gagal ginjal. Penyakit ginjal (nefropati) adalah salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan pada penderita diabetes. Fungsi ginjal meliputi pengaturan keseimbangan cairan, konsentrasi garam dalam darah, keseimbangan asam-basa darah, serta pengeluaran limbah dan kelebihan garam (Pearce, 2013).

Kelebihan glukosa dalam darah (hiperglikemia) dapat menjadi racun bagi tubuh. Pada penderita diabetes melitus, kondisi ini jika berlangsung lama dapat menyebabkan kerusakan fungsi ginjal yang dikenal dengan sindrom klinik, yang ditandai dengan uremia dan mikroalbuminuria. Proses ini berperan dalam pembentukan aterosklerosis, yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Akibatnya, suplai darah ke ginjal berkurang, mengganggu proses filtrasi di glomerulus dan menurunkan fungsi ginjal, yang terlihat dari peningkatan kadar ureum (Adelia, 2020).

Kerusakan pada ginjal dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal, yang salah satu tandanya adalah meningkatnya kadar ureum. Jika hanya 10% dari fungsi ginjal yang masih aktif, maka pasien sudah memasuki tahap akhir penyakit ginjal, atau penyakit ginjal tahap akhir

(*end-stage renal disease*). Ginjal yang rusak tidak dapat menyaring ureum dengan baik, sehingga ureum akan terakumulasi dalam aliran darah. Kondisi ini mengakibatkan tubuh tidak mampu menjaga keseimbangan metabolisme, cairan, dan elektrolit, yang menyebabkan uremia, yaitu penumpukan urea dan limbah nitrogen lainnya dalam darah (Pamungkas, 2018).

2. Serum

a. Definisi

Serum merupakan cairan dalam darah yang tidak mengandung trombosit dan fibrinogen, karena protein darah telah berubah menjadi serat fibrin yang bergabung dengan sel. Serum diperoleh dari sampel darah tanpa tambahan antikoagulan, yang dibiarkan menggumpal dalam tabung selama 15-30 menit, kemudian disentrifugasi untuk memisahkan sel darah merah dan plasma. Cairan berwarna kuning yang terbentuk setelah proses sentrifugasi disebut serum (Aini, dkk., 2019).

Bekuan darah terdiri dari semua komponen morfologis darah yang telah mengalami proses pembekuan secara alami, sehingga pemisahan komponen berwarna dari larutan tercapai dengan membiarkan darah membeku secara spontan. Darah diambil dari vena menggunakan vacutainer yang steril dan kering, kemudian dikumpulkan dalam tabung yang bersih dan kering. Setelah beberapa waktu, misalnya 15 menit pada suhu kamar, darah akan terpisah menjadi dua bagian utama yang

terlihat dengan mata. Untuk memperjelas, jika tabung diputar menggunakan alat sentrifugasi setelah didiamkan selama 15 menit, gumpalan darah akan terbentuk secara tidak teratur. Jika pembekuan sempurna, gumpalan tersebut akan terlepas atau mudah terpisah dari darah, yang tidak lagi berwarna merah keruh, melainkan kuning pucat (Sadikin, 2014).

b. Waktu dan Suhu Penyimpanan Sampel

Pemeriksaan laboratorium sebaiknya dilakukan segera, namun jika terdapat kendala seperti pemadaman listrik, kerusakan alat, kehabisan reagen, atau jika jumlah sampel sangat banyak, maka sampel harus disimpan dengan benar (Supri, 2016).

Hasil pemeriksaan laboratorium yang tepat dan akurat dapat diperoleh dengan memastikan pengawasan yang cermat pada berbagai proses selama pemeriksaan spesimen, seperti persiapan pasien, pengambilan spesimen, pelaksanaan pemeriksaan, dan pelaporan hasilnya. Selain itu, penting juga untuk memperhatikan cara penanganan spesimen dan memastikan penyimpanan sampel dilakukan pada waktu dan suhu yang sesuai (Sun dan Khotimah, 2022).

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 43 Tahun 2013 Tentang Cara Penyelenggaraan Laboratorium Klinik yang Baik, dapat dilakukan penyimpanan bahan laboratorium dengan menimbang tempat penyimpanan dan suhu/kelembaban. Hal

yang perlu diperhatikan adalah penyimpanan dilakukan pada suhu ruangan atau dingin ($2-8^{\circ}\text{C}$) atau harus beku disesuaikan dengan ketentuannya serta diberi label nama, tanggal awal penyimpanan dan lain-lain.

Penyimpanan spesimen klinik, seperti serum, harus dilakukan dengan hati-hati, memperhatikan suhu yang sesuai dengan standar. Suhu penyimpanan untuk menjaga stabilitas spesimen serum dibagi ke dalam beberapa kategori. Pertama, pada suhu ruang ($20-25^{\circ}\text{C}$), stabilitas serum akan bertahan selama 2 hari. Pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$, stabilitas serum dapat bertahan selama 5-7 hari, sedangkan pada suhu -20°C , stabilitas serum dapat dipertahankan hingga 3 bulan (Permenkes, 2010).

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Tahun 2015, stabilitas ureum serum pada suhu kamar dapat bertahan selama 1 hari, sementara pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$ dapat bertahan hingga 7 hari. Untuk mencegah perubahan zat terlarut, termasuk protein dalam serum akibat hemolisis, serum harus segera dipisahkan dari gumpalan darah atau paling lama 2 jam setelah pengambilan darah. Penyimpanan serum pada suhu ruang perlu dilakukan segera agar kadar ureum tetap stabil dan tidak terpengaruh oleh perubahan konsentrasi protein endogen. Protein dari makanan akan diubah menjadi asam amino, yang kemudian dipecah menjadi senyawa amonia oleh bakteri, sehingga dapat memengaruhi kadar ureum. Waktu penyimpanan serum yang lama juga dapat

memengaruhi kandungan protein dalam serum dan menyebabkan perubahan kadar ureum (Maghfiroh, dkk., 2020).

3. *Serum Separature Tube (SST)*

Vacutainer serum separator, yang juga dikenal sebagai *Serum Separator Tube (SST)*, mengandung gel pemisah yang berfungsi untuk memisahkan serum dari sel darah. Setelah proses pemusingan, serum akan terletak di atas gel, sementara sel darah berada di bawahnya. SST mengandung bahan pengaktif bekuan silika (*silica clot activator*) dan polimer gel. Silika dalam tabung meningkatkan aktivasi trombosit, mempercepat proses pembekuan, dan mengurangi waktu sentrifugasi, sehingga menghasilkan serum berkualitas baik dan meminimalkan risiko terbentuknya fibrin yang dapat menyumbat alat (Bowen, dkk., 2014).

Namun, tabung SST gel memiliki beberapa kelemahan yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti bahan tabung, kecepatan sentrifugasi, dan suhu. Pemisah gel dapat melepaskan zat yang mengganggu tes dan mempengaruhi konsentrasi serta stabilitas analit darah. SST harus disimpan pada suhu antara 4-25°C dan tidak boleh digunakan setelah tanggal kedaluwarsa (Furqan, 2015).

Salah satu keterbatasan utama yang disebutkan oleh produsen adalah bahwa separator tube dengan gel tidak boleh dibekukan, karena perubahan fisik gel setelah pembekuan dan pencairan dapat menyebabkan kontaminasi sel darah pada serum atau plasma. Masalah lain yang

mungkin terjadi termasuk ketidakstabilan gel dan ketidaksesuaian analit, terutama disebabkan oleh flotasi gel separator yang tidak sempurna pada sampel pasien. Ketidakstabilan fisik gel dan bahan polimer berbasis polyester dalam suhu ekstrem, pelepasan pelumas dan surfaktan organosilicon, dapat mengganggu pemeriksaan imunologi tertentu, serta mengadsorpsi gel penghalang terhadap beberapa analit seperti antidepresan, benzodiazepine, tiroksin bebas (fT4), transferrin, asam lemak bebas total (FFA), dan testosteron. Selain itu, dapat terjadi peningkatan palsu pada kadar kalium dan vitamin B12 setelah resentrifugasi (Lippi, 2014).

Posisi gel setelah proses sentrifugasi dapat dipengaruhi oleh berbagai karakteristik tabung, seperti berat jenis, tekanan, viskositas, densitas, dan bahan yang digunakan dalam tabung. Faktor lain yang memengaruhi termasuk suhu, kecepatan sentrifugasi, cara penyimpanan, serta kondisi pasien itu sendiri (Bowen, dkk., 2014).

Menurut Dickinson (2014), beberapa keuntungan utama penggunaan tabung dengan gel dibandingkan tabung tanpa gel atau tabung polos antara lain:

- a. Peningkatan efisiensi alur kerja, seperti waktu sentrifugasi yang lebih cepat, proses sampel yang lebih singkat, dan kemudahan penyimpanan sampel dalam tabung utama.
- b. Mengurangi kebingungan dalam memindahkan sampel dari tabung utama ke tabung sekunder.

- c. Penghalang yang stabil membantu meningkatkan kestabilan analit.
- d. Menghasilkan kualitas sampel yang lebih baik.

4. Kadar Ureum

a. Pemeriksaan Kadar Ureum

Pemeriksaan kadar ureum merupakan parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ekskresi ginjal. Ureum merupakan produk akhir dari proses metabolisme protein dan asam amino, yang diproduksi oleh hati. Ureum kemudian didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah, sebelum disaring oleh glomerulus. Peningkatan kadar ureum sebanding dengan penurunan jumlah nefron (Roslina, dkk., 2022).

Kadar ureum bisa dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti konsumsi makanan tinggi protein, peningkatan pemecahan protein, reabsorpsi protein akibat perdarahan gastrointestinal, dehidrasi, serta penurunan aliran darah ke ginjal (seperti pada gagal jantung). Selain itu, kondisi sumbatan atau obstruksi di bawah ginjal, seperti pada kanker, batu ginjal, dan pembesaran prostat, dapat menyebabkan peningkatan kadar ureum dalam serum (Susianti, 2019).

Kadar ureum dapat diukur dari sampel plasma, serum, atau urine. Pada pengambilan plasma, penggunaan antikoagulan seperti *natrium sitrat* dan *natrium fluoride* harus dihindari karena keduanya dapat menghambat aktivitas urease. Sementara itu, ureum dalam urine dapat

dengan mudah terkontaminasi oleh bakteri, yang dapat diatasi dengan menyimpan sampel di lemari pendingin sebelum pemeriksaan (Verdiansah, 2016).

b. Metode Pemeriksaan Ureum

Berbagai metode telah dikembangkan untuk mengukur kadar ureum serum, dan salah satu yang paling sering digunakan adalah metode enzimatik. Dalam metode ini, enzim urease menghidrolisis ureum dalam sampel, menghasilkan ion ammonium yang kemudian diukur. Selain itu, terdapat juga metode yang melibatkan dua enzim, yaitu urease dan glutamate dehidrogenase. Penurunan jumlah *nicotinamide adenine dinucleotide* (NADH) diukur pada panjang gelombang 340 nm (Verdiansah, 2016).

c. Nilai Rujukan Kadar ureum

Pemeriksaan kadar ureum di dalam darah dan urine merupakan penanda fungsi ginjal yang biasa digunakan. Kadar ureum dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain diet tinggi protein, peningkatan katabolisme protein, reabsorpsi protein dari perdarahan gastrointestinal, dehidrasi, dan berkurangnya perfusi ginjal (karena gagal jantung). Dalam keadaan adanya sumbatan atau obstruktif di bawah ginjal seperti pada kanker, nefrolitiasis dan pembengkakan

prostat maka kadar ureum serum akan meningkat, nilai rujukan kadar ureum serum tercantum pada tabel 2 (Susianti, 2019).

Tabel 2. Nilai Rujukan Ureum Serum

Populasi	Nilai Kadar Ureum
Dewasa	6-20 mg/dL (2.1-7.1 mmol/L)
Usia > 60 tahun	8-23 mg/dL (2.9-8.2) mmol/L
Pasien gagal ginjal	108-135 mg/dL (40-50) mmol/L

Sumber: (Susianti, 2019)

d. Faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan ureum

Beberapa faktor yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan kadar ureum adalah:

- 1) Hasil yang tidak akurat bisa terjadi jika spesimen mengalami hemolisis.
- 2) Nilai hasil bisa sedikit terpengaruh oleh prosedur hemodialisis.
- 3) Berbeda dengan kreatinin, asupan protein (misalnya diet rendah protein) dapat memengaruhi kadar urea nitrogen, yang dapat menurunkan nilai BUN.
- 4) Kadar kreatinin dan urea nitrogen perlu diperhitungkan saat mengevaluasi fungsi ginjal. Jika ada peningkatan atau penurunan yang signifikan, hasil pemeriksaan dapat dibandingkan dengan rasio BUN: Kreatinin sebelum menilai fungsi ginjal (Chernecky dan Berger, 2013).

B. Landasan Teori

Diabetes melitus adalah serangkaian gejala yang muncul pada seseorang akibat gangguan tubuh dalam mengatur kadar glukosa darah. Gangguan ini dapat disebabkan oleh sekresi insulin yang tidak mencukupi, fungsi insulin yang terganggu (resistensi insulin), atau kombinasi dari keduanya sehingga menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Lestari, 2022).

Hiperglikemia dapat mengakibatkan suplai darah ke ginjal berkurang, sehingga mengganggu proses filtrasi di glomerulus dan menurunkan fungsi ginjal, yang menyebabkan peningkatan kadar ureum (Adelia, 2020).

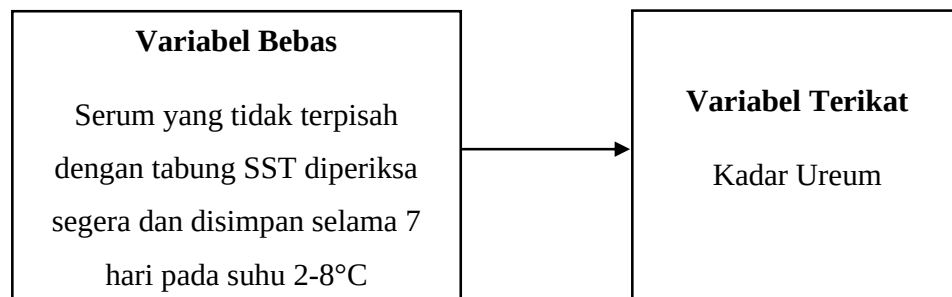
Penyimpanan sampel serum harus dilakukan dengan hati-hati, serta memperhatikan suhu yang sesuai dengan standar, pada suhu 2-8°C stabilitas serum dapat bertahan selama 7 hari (Permenkes, 2015).

Untuk penyimpanan sampel serum, dapat digunakan tabung *Serum Separator Tube* (SST) yang mengandung bahan pengaktif bekuan silika dan *polimer gel*. Bahan tersebut berfungsi untuk memisahkan serum dari sel darah, sehingga menghasilkan serum dengan kualitas yang baik (Bowen, dkk., 2014).

Karena kondisi penyimpanan tersebut dapat menjaga kestabilan komponen serum, termasuk ureum. *Serum Separator Tube* (SST) dirancang untuk memisahkan serum dari sel darah setelah sentrifugasi, yang membantu mencegah kontaminasi seluler yang dapat mengganggu hasil pemeriksaan. Penyimpanan pada suhu 2-8°C juga berfungsi untuk memperlambat proses degradasi enzimatik atau perubahan kimia pada serum, sehingga kadar ureum tetap stabil dan tidak mengalami penurunan. Oleh karena itu, dengan

penyimpanan yang tepat pada tabung *Serum Separator Tube* (SST), sampel serum tersebut tetap dapat digunakan untuk konfirmasi pemeriksaan kadar ureum yang akurat.

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 1. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis Penelitian

Serum pasien diabetes melitus dengan kadar > 250 mg/dL yang disimpan dalam *serum separator tube* (SST) selama 7 hari pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$ dapat digunakan untuk konfirmasi pemeriksaan kadar ureum.