

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. *Diabetes melitus*

##### 2.1.1. Definisi

Menurut *American Diabetes Association (ADA)* tahun 2010, diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Perkeni, 2011). WHO mendefinisikan DM sebagai kelainan metabolik yang memiliki karakter hiperglikemia kronik sebagai akibat dari penurunan sekresi insulin, penurunan aksi insulin, atau keduanya. Gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang terjadi pada penderita DM diakibatkan oleh penurunan aksi insulin pada jaringan target (*World Health Organization*, 2000).

DM merupakan kondisi kronik yang terjadi karena tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara normal atau insulin tidak dapat bekerja secara efektif. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan berfungsi untuk memasukkan glukosa yang diperoleh dari makanan ke dalam sel yang selanjutnya akan diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh otot dan jaringan untuk bekerja sesuai fungsinya. Seseorang yang terkena DM tidak dapat menggunakan glukosa secara normal dan glukosa akan tetap pada sirkulasi darah yang akan merusak jaringan. Kerusakan ini jika berlangsung kronis akan menyebabkan terjadinya komplikasi, seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, retinopati, neuropati dan ulkus pedis (*International Diabetes Federation*, 2012).

Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang disekresikan oleh sel-sel pancreas 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 transport 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.

Insulin juga membantu transport glukosa masuk ke dalam sel, insulin mempunyai pengaruh yang sangat luas terhadap metabolisme protein dan mineral. Insulin akan meningkatkan transport asam amino masuk ke dalam sel. Insulin juga mempunyai peran dalam modulasi transkripsi, sintesis DNA dan replikasi sel itu sebabnya gangguan fungsi insulin dapat menyebabkan pengaruh negatif dan komplikasi yang sangat luas pada berbagai organ dan jaringan.

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit kronis yang membutuhkan terapi secara berkelanjutan. Glukosa darah yang tidak terkontrol pada pasien DM dapat menimbulkan komplikasi yang menyebabkan semakin kompleksnya terapi yang diperoleh pasien. Banyaknya pilihan terapi dan kompleksnya terapi kerap menjadi penyebab ketidakrasionalan dalam pengobatan DM (Perkeni, 2006).

### 2.1.2. Tipe-tipe *Diabetes melitus*

*American Diabetes Association* (ADA, 2010) mengklasifikasikan DM berdasarkan etiologinya menjadi empat tipe:

#### 1. *Diabetes melitus* tipe 1

Terjadinya DM tipe 1 diakibatkan karena kerusakan sel beta pankreas yang menyebabkan kekurangan insulin absolut. Kerusakan sel beta pankreas dapat disebabkan oleh:

##### 1.1 Sistem imun (*Immune-Mediated Diabetes*)

DM yang dipengaruhi oleh sistem imun dikenal dengan istilah *Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM)*. DM ini terjadi pada 5-10 % dari kasus DM. Immune-mediated diabetes biasanya terjadi pada masa kanak-kanak dan remaja, tetapi tidak menutup kemungkinan terjadi pada berbagai tingkat usia. Penderita juga rentan terhadap gangguan autoimun lain seperti *Grave's disease tiroiditis Hashimoto*, dan *Addison's disease* (ADA, 2010).

##### 1.2 Idiopatik

Etiologi diabetes tipe ini tidak diketahui. Beberapa pasien berada dalam kondisi kekurangan insulin yang permanen dan rentan terhadap ketoasidosis, tetapi tidak terbukti disebabkan oleh autoimun (ADA, 2010).

#### 2. *Diabetes melitus* Tipe 2

DM tipe 2 atau yang dikenal dengan *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM)* terjadi pada 90-95% kasus diabetes dan ditandai dengan resistensi insulin ataupun defisiensi insulin. Sebagian besar pasien DM tipe 2 mengalami obesitas yang akan memicu resistensi insulin. DM tipe ini sering kali tidak

terdiagnosis selama bertahun-tahun karena hiperglikemia berkembang secara bertahap dan dalam tahap awal gejala yang ditimbulkan tidak cukup berat dirasakan oleh pasien sehingga pasien kurang peka terhadap kemungkinan terjadinya diabetes (ADA, 2010).

### 3. *Diabetes melitus* Tipe spesifik

Beberapa kasus diabetes terkait dengan penurunan fungsi sel beta. Tipe diabetes ini dikarakterisasi dengan onset hiperglikemia pada usia dini (kurang dari 25 tahun). Beberapa penyebab DM tipe spesifik diantaranya:

#### 3.1. Penyakit pankreas eksokrin

Gangguan pada pankreas dapat menjadi penyebab terjadinya diabetes, misalnya pankreatitis, trauma, infeksi, pankreatektomi, dan kanker pankreas (ADA, 2010).

#### 3.2. Paparan kimia atau obat

Obat atau senyawa kimia dapat menyebabkan diabetes pada individu yang mengalami resistensi insulin. Contoh obat dan senyawa kimia yang menginduksi DM antara lain glukokortikoid, agonis  $\alpha$ -adrenergik, thiazid, asam nikotinic (ADA, 2010).

#### 3.3. Infeksi

DM tipe ini terjadi karena paparan virus. Virus tersebut antara lain cytomegalovirus dan adenovirus. Virus tersebut dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas (ADA, 2010).

### 3.4. Endokrinopati

Beberapa hormon seperti *growth hormone*, kortisol, glukagon, dan epinefrin merupakan antagonis aksi insulin. Kelebihan hormon-hormon tersebut seperti pada akromegali dan *Cushing's syndrome* dapat memicu terjadinya diabetes. Hal ini terjadi pada individu yang mengalami kekurangan sekresi insulin dan hiperglikemia bisa diatasi jika kelebihan hormon tersebut diatasi (ADA, 2010).

### 4. *Diabetes melitus* Gestasional

*Diabetes melitus* gestasional didefinisikan sebagai intoleransi glukosa dimana onset atau deteksi awal terjadinya DM pada masa kehamilan. Sebanyak 7% dari seluruh kehamilan terjadi komplikasi DM gestasional (ADA, 2010, 69)

#### 2.1.3. Gejala-gejala *Diabetes melitus*

Gejala diabetes melitus tidak begitu khas sehingga banyak penderita yang tidak menyadari bahwa dirinya mengidap diabetes melitus. Menurut *American Diabetes Association (ADA)*, gejala yang sering muncul pada penderita diabetes melitus adalah poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), polifagia (cepat merasa lapar), penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya, penglihatan kabur, badan terasa lemah, dan iritabilitas. *International Diabetes Federation (IDF)* juga menyebutkan gejala yang sama pada penderita DM (kecuali iritabilitas), ditambah penyembuhan luka yang lambat/lama dan terjadinya infeksi berulang. Walaupun gejala-gejala tersebut dapat terlihat pada penderita DM tipe 1, namun munculnya satu atau beberapa gejala belum tentu dapat digunakan untuk diagnosis awal DM tipe 2.

Pasien DM tipe 2 pada umumnya tidak menyadari bahwa pasien tersebut terkena DM sampai komplikasi DM muncul (Clark *et al.*, 2007). Perkeni (2011) mengklasifikasikan gejala DM menjadi dua yakni keluhan klasik dan keluhan lain. Keluhan klasik DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritis vulvae pada wanita.

#### **2.1.4. Penyebab *Diabetes melitus***

Penyebab *Diabetes melitus* menurut Sutanto, 2010, yaitu :

##### 1. Genetika (keturunan)

DM tipe 1 dipicu oleh beberapa faktor terutama infeksi virus, kondisi stres, atau paparan zat-zat kimia dari lingkungan. Ada kerentanan faktor genetik terhadap beberapa pemicu munculnya penyakit ini. Ada pola genetik yang lebih kuat untuk DM tipe 2, seseorang yang memiliki saudara kandung mengidap DM tipe 2 memiliki resiko yang jauh lebih tinggi menjadi pengidap DM.

##### 2. Hipertensi

Menurut sebuah penelitian selama sepuluh tahun yang dilakukan oleh para peneliti dari Amerika Serikat dan diikuti ribuan perempuan profesional kesehatan, wanita dengan penyakit hipertensi memiliki resiko terkena diabetes tipe 2 tiga kali lebih besar dibanding wanita dengan tekanan darah optimal setelah disesuaikan dengan berbagai faktor seperti usia, merokok, konsumsi alkohol, olahraga, serta riwayat DM dalam keluarga (Sutanto, 2010)

### 2.1.5. Komplikasi *Diabetes melitus*

Komplikasi-komplikasi pada DM dapat di bagi menjadi dua yaitu:

#### 1. Komplikasi metabolik akut

- a. Hiperglikemia yaitu apabila kadar glukosa darah lebih dari 250 mg% dan gejala yang muncul yaitu poliuri, polidipsi, mual, muntah, penurunan kesadaran sampai koma.
- b. Hipoglikemia yaitu menurunnya kadar gula darah dalam darah lebih rendah dari 60 mg% dan gejala yang muncul adalah berdebar-debar, banyak berkeringat, gemetar, terasa lapar dan dapat terjadi penurunan kesadaran sampai koma.

#### 2. Komplikasi kronik

##### a. Mikrovaskuler

Mikrovaskuler adalah komplikasi pada pembuluh darah kecil, diantaranya: Retinopati diabetika, yaitu kerusakan mata seperti katarak dan glukoma atau meningkatnya tekanan pada bola mata. Bentuk kerusakan yang paling sering terjadi adalah bentuk retinopati yang dapat menyebabkan kebutaan. Nefropati diabetika, yaitu gangguan ginjal yang diakibatkan karena penderita menderita diabetes dalam waktu yang cukup lama.

##### 3. Makrovaskuler

Makrovaskuler adalah komplikasi yang mengenai pembuluh darah arteri yang lebih besar, sehingga menyebabkan atherosklerosis. Hal ini akibatnya atherosklerosis antara lain timbul penyakit jantung koroner, hipertensi, stroke, dan gangren pada kaki.

#### 4. Neuropati (mikro dan makrovaskuler)

Neuropati diabetika yaitu gangguan sistem syaraf pada penderita DM. Indera perasa pada kaki dan tangan berkurang disertai dengan kesemutan, perasaan baal atau tebal serta perasaan seperti terbakar. (Charles, 2010).

#### 2.1.6. *Diagnosis Diabetes melitus*

Kriteria diagnostik DM menurut Perkin 2006 atau yang dianjurkan American Diabetes Association (ADA) yaitu bila terdapat salah satu atau lebih hasil pemeriksaan dibawah ini :

1. Kadar gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl
2. Kadar gula darah puasa  $\geq 126$ mg/dl
3. Kadar glukosa plasma  $\geq 200$ mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram pada testoleransi glukosa oral (Charles, 2010).

#### 2.2. **Ureum**

Ureum adalah suatu molekul kecil yang mudah mendifusi cairan ke dalam ekstrasel dan merupakan hasil akhir metabolisme protein. Berasal dari asam amino yang telah dipindah amoniannya di dalam hati dan mencapai ginjal, dan diekskresikan rata-rata 30 gram sehari. Kadar ureum darah yang normal adalah 30 mg setiap 100 cm darah, tetapi hal ini tergantung dari jumlah normal protein yang dimakan dan fungsi hati dalam pembentukan ureum (Baron, 2013).

##### 2.2.1. **Metabolisme ureum**

Gugusan amino dilepas dari asam amino bila asam amino ini didaur ulang menjadi sebagian dari protein atau dirombak dan dikeluarkan dari tubuh, *aminotransferase* yang ada di berbagai jaringan mengkatalisis pertukaran gugusan

amino antara senyawa-senyawa yang ikut serta dalam reaksi-reaksi sintesis. *Deaminasi oksidatif* memisahkan gugusan amino dari molekul aslinya dangugusan amino yang dilepaskan itu diubah menjadi ammonia. Amonia diangkut ke hati dan diubah menjadi reaksi-reaksi bersambung (Baron, 2013).

Hampir seluruh urea dibentuk di dalam hati, dari katabolisme asam-asam amino dan merupakan produk ekskresi metabolisme protein yang utama. Konsentrasi urea dalam plasma darah terutama menggambarkan keseimbangan antara pembentukan urea dan katabolisme protein serta ekskresi urea oleh ginjal : sejumlah urea dimetabolis lebih lanjut dan sejumlah kecil hilang dalam keringat dan feses (Baron, 2013).

Ureum berasal dari penguraian protein, terutama yang berasal dari makanan. Pada orang sehat yang makanannya banyak mengandung protein, ureum biasanya berada di atas rentang normal. Kadar rendah biasanya tidak dianggap abnormal karena mencerminkan rendahnya protein dalam makanan atau ekspansi volume plasma. Namun, bila kadarnya sangat rendah bisa mengindikasikan penyakit hati berat. Kadar urea bertambah dengan bertambahnya usia, juga walaupun tanpa penyakit ginjal. (Riswanto, 2010).

## **2.2.2. Masalah Klinis**

### **2.2.2.1 Peningkatan Kadar**

Peningkatan kadar urea disebut uremia. Azotemia mengacu pada peningkatan semua senyawa nitrogen berberat molekul rendah (urea, kreatinin, asam urat) pada gagal ginjal. Penyebab uremia dibagi menjadi tiga, yaitu penyebab

prerenal, renal, dan pascarenal. Uremia prerenal terjadi karena gagalnya mekanisme yang bekerja sebelum filtrasi oleh glomerulus. (Riswanto, 2010).

Mekanisme tersebut meliputi :

1) Penurunan aliran darah ke ginjal seperti pada syok, kehilangan darah, dan dehidrasi

2) Peningkatan katabolis meprotein seperti pada perdarahan gastrointestinal disertai pencernaan hemoglobin dan penyerapannya sebagai protein dalam makanan, perdarahan ke dalam jaringan lunak atau rongga tubuh, hemolysis leukemia (pelepasan protein leukosit), cedera fisik berat, luka bakar, demam,.Uremia renal terjadi akibat gagal ginjal (penyebab tersering) yang menyebabkan gangguan ekskresi urea. Gagal ginjal akut dapat disebabkan oleh glomerulonefritis, hipertensi , Gagal ginjal kronis disebabkan oleh glomerulonefritis, pielonefritis, diabetes mellitus, arteriosklerosis,. Uremia pascarenal terjadi akibat obstruksi saluran kemih di bagian bawah ureter, kandung kemih, atau urethra yang menghambat ekskresi urin. Obstruksi ureter bisa oleh batu, tumor, peradangan, atau kesalahan pembedahan. Obstruksi leher kandung kemih atau uretra bisa oleh prostat, batu, tumor, atauperadangan. Urea yang tertahan di urin dapat berdifusi masuk kembali ke dalam darah. Beberapa jenis obat dapat mempengaruhi peningkatan urea, seperti : *diuretic* (hidroklorotiazid, asam etakrinat, furosemid, triamteren); *antibiotic* (basitrasin, sefaloridin (dosis besar), gentamisin, kanamisin, kloramfenikol, metisilin, neomisin, vankomisin), obat antihipertensi), sulfonamide, propranolol dan salisilat.

#### 2.2.2.2 Penurunan Kadar

Penurunan kadar urea sering dijumpai pada penyakit hati yang berat. Pada nekrosis hepatic akut, sering urea rendah asam-asam amino tidak dapat dimetabolisme lebih lanjut. Pada sirosis hepatis, terjadi pengurangan sintesis dan sebagian karena retensi air oleh sekresi hormon antidiuretik yang tidak semestinya. Pada karsinoma payudara yang sedang dalam pengobatan dengan androgen yang intensif, kadar urea rendah karena kecepatan anabolisme protein yang tinggi pada akhir kehamilan, kadar urea kadang-kadang terlihat menurun, ini bisa karena peningkatan filtrasi glomerulus, diversi nitrogen ke fetus, atau karena retensi air. Penurunan kadar urea juga dijumpai pada malnutrisi protein jangka panjang. Penggantian kehilangan darah jangka panjang, dekstran, glukosa, atau saline intravena, bisa menurunkan kadar urea akibat pengenceran. Untuk menilai fungsi ginjal, permintaan pemeriksaan BUN hampir selalu disatukan dengan kreatinin (dengan darah yang sama). Pada gangguan ginjal jangka panjang yang parah, kadar urea terus meningkat, sedangkan kadar kreatinin cenderung mendatar, mungkin akibat ekskresi melalui saluran cerna (Riswanto, 2010).

### 2.3. Hubungan Ureum terhadap *Diabetes Melitus*

Kelebihan gula darah memasuki sel glomerulus melalui fasilitasi glucose transporter (GLUT) terutama GLUT 1, yang mengakibatkan aktivasi beberapa mekanisme seperti *poly pathway*, *hexoamine pathway*, *protein kinase C (PKC) pathway*, dan memberikan kontribusi pada kerusakan ginjal. Terjadi perubahan pada membran basalis glomerulus yaitu proliferasi dari sel mesangium. Hal ini menyebabkan glomerulosklerosis dan berkurangnya aliran darah sehingga terjadi

perubahan permeabilitas membran basalis glomerulus yang ditandai dengan timbulnya albuminuria.

Penyakit diabetes melitus yang telah berlangsung selama bertahun-tahun akan menimbulkan kemunduran faal ginjal, yaitu suatu keadaan yang dikenal sebagai nefropati diabetic (Sudoyo *et al.*, 2009).

Nefropati diabetik merupakan suatu sindroma klinik yang terjadi pada penderita diabetes melitus, ditandai dengan keadaan mikro albuminuria dan uremia. Pada penderita diabetes melitus jika terjadi mikro albuminuria maka akan terjadi uremia yang akhirnya menyebabkan kadar ureum dalam darah meningkat. Pemeriksaan kadar ureum darah merupakan pemeriksaan yang populer sebab mudah di kerjakan dengan teliti dan tepat (Sudoyo *et al.*, 2009).

#### 2.4. Kerangka Teori

