

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

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

Prevalensi DM di Indonesia berkisar antara 1,4% - 1,6% (Ndraha, 2014). Orang dewasa yang berusia 18 tahun ke atas 9% mengalami DM pada tahun 2014 (WHO, 2014).

DM dapat diklasifikasikan menjadi DM primer dan sekunder. DM primer adalah diabetes yang tidak disebabkan oleh penyakit lain sedangkan DM sekunder adalah diabetes yang disebabkan oleh penyakit lain. Diabetes primer dibagi menjadi DM tipe-1 dan DM tipe-2. DM tipe-1 memiliki patogenesis imun yang dan dikarakteristikan dengan defisiensi insulin yang berat. DM tipe-2 merupakan gabungan dari resistensi insulin dan defisiensi insulin yang lebih ringan dibandingkan dengan diabetes tipe-1 (Powers, 2008) Klasifikasi DM menurut *American Diabetes Association* (Powers, 2008), yaitu:

1. DM tipe 1

DM tipe 1 disebabkan oleh kekurangan insulin dalam darah yang terjadi akibat kerusakan dari sel β pankreas. Gejala yang menonjol adalah sering kencing terutama malam hari, sering lapar dan sering haus, sebagian besar penderita berat badannya normal atau kurus. Biasanya terjadi pada usia muda dan memerlukan insulin seumur hidupnya.

2. DM tipe 2

DM tipe 2 disebabkan oleh insulin yang tidak dapat bekerja dengan baik. Kadar insulin dapat normal, rendah atau bahkan meningkat tetapi fungsi

insulin untuk metabolisme glukosa tidak ada atau kurang. Akibatnya glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga terjadi hiperglikemia.

3. DM tipe lain

Penyebab DM tipe lain sangat bervariasi. DM tipe lain dapat disebabkan oleh defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat, zat kimia, infeksi, kelainan imunologi dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM.

4. DM gestasional

Diabetes gestasional terjadi pada intoleransi glukosa yang diketahui selama kehamilan pertama. Jumlahnya sekitar 2-4% kehamilan. Penyebab diabetes gestasional dianggap berkaitan dengan peningkatan kebutuhan energi dan kadar estrogen serta hormon pertumbuhan yang terus-menerus tinggi selama kehamilan. Hormon pertumbuhan dan estrogen menstimulasi pelepasan insulin yang berlebihan sehingga mengakibatkan penurunan responsivitas seluler. Hal tersebut dapat berperan sebagai penyebab hiperglikemia pada diabetes gestasional. Wanita dengan diabetes kehamilan akan mengalami peningkatan risiko terhadap diabetes 5-10 tahun setelah kehamilan.

Pasien DM akan mengeluhkan polifagia, polidipsia, poliuria yang disebut dengan gejala klasik serta sering kesemutan, penurunan berat badan dan gatal dikulit.

Tabel 2. Interpretasi hasil pemeriksaan glukosa darah

		Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Darah Vena	<100	100-199	>200
	Darah Kapiler	<90	90-199	>200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Darah Vena	<100	100-125	>126
	Darah Kapiler	<90	90-99	>100

Sumber: PERKENI, 2011

B. Diabetes Melitus Tipe-2

Pasien DM tipe-2 mempunyai dua defek fisiologis yaitu sekresi insulin abnormal dan resistensi kerja terhadap insulin pada jaringan sasaran (target). Abnormalitas yang utama tidak diketahui. DM memiliki 3 fase yang dapat dikenali pada urutan klinis yang biasa:

- a. Glukosa plasma tetap normal walaupun terlihat resistensi insulin karena kadar insulin meningkat
- b. Resistensi insulin cenderung memburuk sehingga meskipun konsentrasi insulin meningkat, tampak intoleransi glukosa dalam bentuk hiperglikemia setelah makan
- c. Resistensi insulin tidak berubah tetapi sekresi insulin menurun menyebabkan hiperglikemia puasa dan diabetes yang nyata

1. Gejala klasik Diabetes Melitus

Gejala klasik DM mempunyai tiga gejala yang disebut trias DM, yaitu poliuria (banyak kencing), polidipsia (banyak minum) dan polifagia (banyak makan). Poliuria merupakan gejala yang paling utama dan hampir dirasakan oleh setiap penderita, banyak kencing tidak hanya sering kencing tetapi jumlahnya banyak. Polidipsia sebenarnya merupakan reaksi lanjutan karena adanya poliuria sehingga banyak cairan tubuh yang dikeluarkan. Polifagia terkadang merupakan gejala yang tidak menonjol, dasar kejadian ini adalah habisnya cadangan gula di dalam tubuh meskipun kadar gula darah tinggi yang disebabkan gula darah tidak dapat masuk ke dalam sel (Kumar dan Clark, 2012).

Taraf maksimal reabsorpsi glukosa pada tubulus renalis ketika terjadi hiperglikemia akan dilampaui dan gula akan diekskresikan pada urine (glukosuria). Volume urine meningkat akibat terjadinya diuresis osmotik sehingga terjadi poliuria. Poliuria menyebabkan kehilangan air selanjutnya akan menimbulkan dehidrasi dan hiperosmolaritas, bertambahnya rasa haus dan gejala banyak minum (polidipsia). Glikosuria menyebabkan kehilangan kalori yang cukup besar (4,1 kkal untuk setiap gram karbohidrat yang

diekskresikan keluar). Kehilangan karbohidrat ditambah dengan hilangnya jaringan otot dan adiposa akan mengakibatkan penurunan berat badan padahal terdapat peningkatan selera makan (polifagia) dan asupan kalori yang normal atau meningkat (Granner, 2011).

2. Penyebab Diabetes Melitus

Penyebab DM tipe-2 menurut Kumar dan Clark (2012)

a. Keturunan

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

b. Faktor Lingkungan

Bayi yang mengalami berat badan kurang hingga pada usia 12 bulan dan mengalami intoleransi glukosa cenderung menderita DM 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. Inflamasi

Inflamasi sub klinik mengubah karakteristik DM tipe-2 dan obesitas. Penderita DM kadar *C-reaktif protein* (CRP) meningkat dan berhubungan dengan peningkatan fibrinogen dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) sehingga berkontribusi terhadap resiko penyakit kardiovaskuler. Kadar pro-inflammatory cytokines TNF- α dan IL-6 juga mengalami peningkatan pada diabetes dan obesitas.

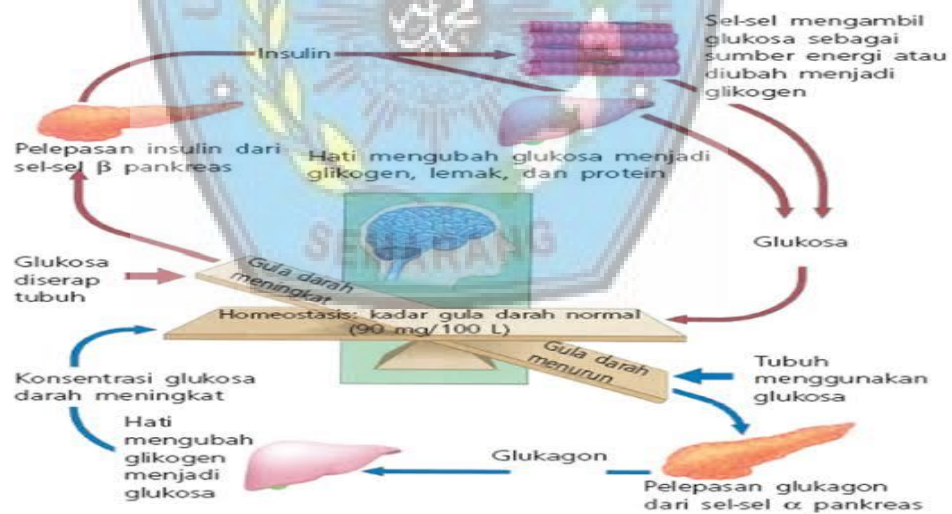
d. Kelainan kerja dan sekresi insulin

Diabetes tipe-2, insuline berikatan dengan sel – sel pada reseptornya namun tidak dapat mentransportasikan glukosa kedalam sel. Kelainan sekresi insulin terwujud diawal perjalanan DM tipe-2.

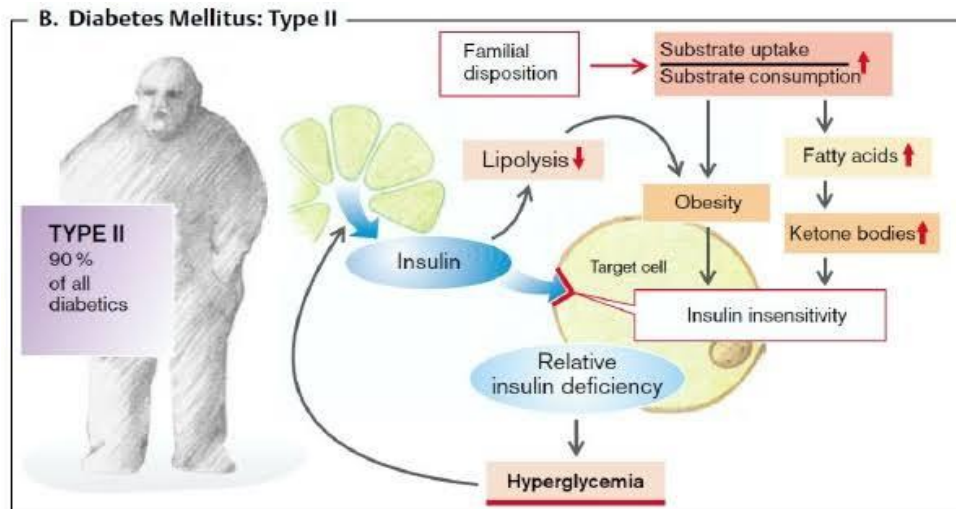
3. Patogenesis Diabetes Melitus

Resistensi insulin, gangguan sekresi insulin dan abnormalitas metabolik menjadi kunci dari perkembangan penyakit DM tipe-2. Pada tahap awal, toleransi glukosa hampir normal karena sel – sel beta pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin. 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 (Colledge, 2006; Marieb, 2004).

Penurunan kerja insulin untuk bekerja secara efektif pada jaringan target terutama otot rangka dan hepar merupakan gambaran utama DM tipe-2 dan merupakan kombinasi antara faktor genetik dan obesitas. Mekanisme mengenai resistensi insulin pada DM tipe-2 masih belum diketahui (Colledge, 2006).



Gambar 1. Regulasi kadar glukosa darah (Marieb, 2004).



Gambar 2. Patogenesis DM tipe-2 (Conroy *et al*, 2010).

C. HbA1c

Hemoglobin A1c atau HbA1c adalah komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. HbA1c disebut sebagai glikolisis atau hemoglobin glikosilasi atau glycohemoglobin. Hemoglobin adalah pigmen pembawa oksigen yang memberikan warna merah pada sel darah merah dan juga merupakan protein dominan dalam sel darah merah (Airin Que, 2013).

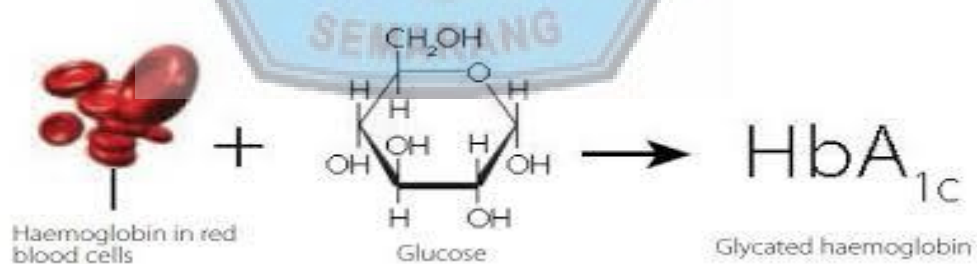
Komponen utama hemoglobin adalah hemoglobin A (Adulf/dewasa), yaitu sekitar 90% dari total komponen hemoglobin. Komponen minor hemoglobin adalah hemoglobin A2 / HbA2 dan HbF, yang merupakan hasil rantai gen hemoglobin yang berbeda δ dan γ . Komponen minor lainnya adalah modikasi post-translasional hemoglobin A yaitu A1a, A1b, A1c. Hemoglobin A1c merupakan komponen minor paling besar dari sel darah manusia, normalnya 4% dari total hemoglobin A.

HbA1c adalah istilah secara internasional untuk *glycosylated hemoglobin / glicated hemoglobin* yang direkomendasikan oleh ADA. HbA1c (Hemoglobin Adulf 1c) merupakan derivat *adulf hemoglobin* (HbA) dengan penambahan monosakarida (fruktosa atau glukosa) yang merupakan sub tipe utama dan fraksi terpenting yaitu sekitar 4-5 % dari total hemoglobin yang

banyak diteliti diantara tiga jenis HbA1 (HbA1a, b, c). Hemoglobin A1c merupakan ikatan antara hemoglobin dan heksosa lain.

Struktur molekuler HbA1c adalah *N-(1-deoxy)-fructosyl-hemoglobin* atau *N-(1-deoxyfructose-1-yl) hemoglobin beta chain*.

Hemoglobin A1c adalah glukosa stabil yang terikat pada gugus N-terminal pada rantai HbA0, membentuk suatu modifikasi post translasi sehingga glukosa bersatu dengan kelompok amino bebas pada residu valin N-terminal rantai β 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 α dan β , glikohemoglobin total atau total hemoglobin terglykasi yang dapat diukur, dikenal dengan HbA1c. Glikasi hemoglobin tidak dikatalisis oleh enzim tetapi melalui reaksi kimia akibat paparan glukosa yang beredar dalam darah pada sel eritrosit. Laju sintesis HbA1c merupakan fungsi konsentrasi glukosa yang terikat pada eritrosit selama pemaparan. Konsentrasi HbA1c tergantung pada konsentrasi glukosa darah dan usia eritrosit, beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi HbA1c dan rata-rata kadar glukosa darah (Sri Rahayu P, 2014).



Gambar 3. Pembentukan HbA1c

Kadar HbA1c normal adalah 4,5%-7%. Kadar rata-rata glukosa darah 30 hari sebelumnya merupakan kontributor utama HbA1c. Kontribusi bulanan rata-rata glukosa darah terhadap HbA1c adalah: 50% dari 30 hari terakhir, 25% dari 30-60 hari sebelumnya dan 25% dari 60-120 hari sebelumnya. Hubungan langsung antara HbA1c dan rata-rata glukosa darah terjadi karena

eritrosit terus menerus terglukasi selama 120 hari masa hidupnya dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah, pengukuran HbA1c penting untuk kontrol jangka panjang status glikemi pada pasien diabetes.

D. Kreatinin

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal, karena konsentrasi dalam plasma dan ekskresinya di urin dalam 24 jam relatif konstan. Kreatinin adalah produk protein otot yang merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan diekskresikan dalam urin dengan kecepatan yang sama. Kreatinin diekskresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, konsentrasinya relatif konstan dalam plasma dari hari – hari, kadar yang lebih normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Alfarisi, Basuki dan Susantiningsih, 2013).

Nilai normal kreatinin dalam serum adalah 0,7 – 1,3 mg/dl (Wians, 2013). Kreatinin disintesis di hati dan terdapat dalam hampir semua otot rangka yang berikatan dalam bentuk kreatin fosfat, suatu senyawa penyimpan energi. Dalam sintesis ATP dan ADP, kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan katalisasi enzim kreatin kinase (CK). Pemakaian energi dengan jumlah kecil secara reversibel diubah menjadi kreatinin yang selanjutnya difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urine. Kondisi yang merusak fungsi ginjal akan menaikkan tingkat kreatinin dalam darah (Siamak, 2009).

E. Mikroalbuminuria

Nefropati diabetik adalah sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap (>300 mg/24 jam) pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah dan penurunan LFG (laju filtrasi glomerulus). Mikroalbumin didefinisikan sebagai ekskresi albumin lebih dari 30 mg per

hari dan dianggap sebagai prediktor penting untuk timbulnya nefropati diabetik (Hendromartono, 2009).

Perubahan pertama diabetes yang terlihat pada ginjal adalah pembesaran ukuran ginjal dan hiperfiltrasi. Glukosa yang difiltrasi akan direabsorbsi oleh tubulus dan sekaligus membawa natrium, bersamaan dengan efek insulin yang merangsang reabsorbsi tubuler natrium, akan menyebabkan volume ekstrasel meningkat terjadilah hiperfiltrasi.

Ada beberapa cara pemeriksaan mikroalbuminuria yaitu:

1. Pengukuran albumin urine 24 jam: mikroalbuminuria antara 30-300 mg/hari
2. Pengukuran albumin pada pemeriksaan urin sewaktu : mikroalbuminuria 20-200 $\mu\text{g}/\text{menit}$
3. Pengukuran rasio albumin – kreatinin urin pada pengumpulan urin sewaktu yaitu antara 30-300 mg/g kreatinin (Immanuel, 2006).

Pengenalan awal terhadap adanya perubahan pada ginjal meningkatkan kesempatan untuk mencegah terjadinya progresi dan nefropati insipien menjadi *overt*. Suatu tes untuk mengetahui adanya mikroalbuminuria harus dilakukan pada saat diagnosis pasien DM tipe-2 (Hendromartono, 2009).

Mongonsen membagi 5 tahapan nefropati diabetik, yaitu :

a. Tahap 1

Terjadi hipertrofi dan hiperfiltrasi pada saat diagnosis ditegakkan. Laju filtrasi glomerulus dan laju eksresi albumin dalam urine meningkat.

b. Tahap 2

Secara klinis belum tampak kelainan yang berarti, laju filtrasi glomerulus tetap meningkat, ekresi albumin dalam urine dan tekanan dalam darah normal. Terdapat perubahan histologis awal berupa penebalan membran basalis yang tidak spesifik. Terdapat pula peningkatan mesangium fraksional.

c. Tahap 3

Ditemukan mikroalbuminuria laju filtrasi glomerulus meningkat atau dapat menurun sampai derajat normal. Laju ekskresi albumin dalam urine

adalah 30-300 mg/24 jam. Tekanan darah mulai meningkat. Secara histologis, didapatkan peningkatan ketebalan membran basalis dan volume mesangium fraksional dalam glomerulus.

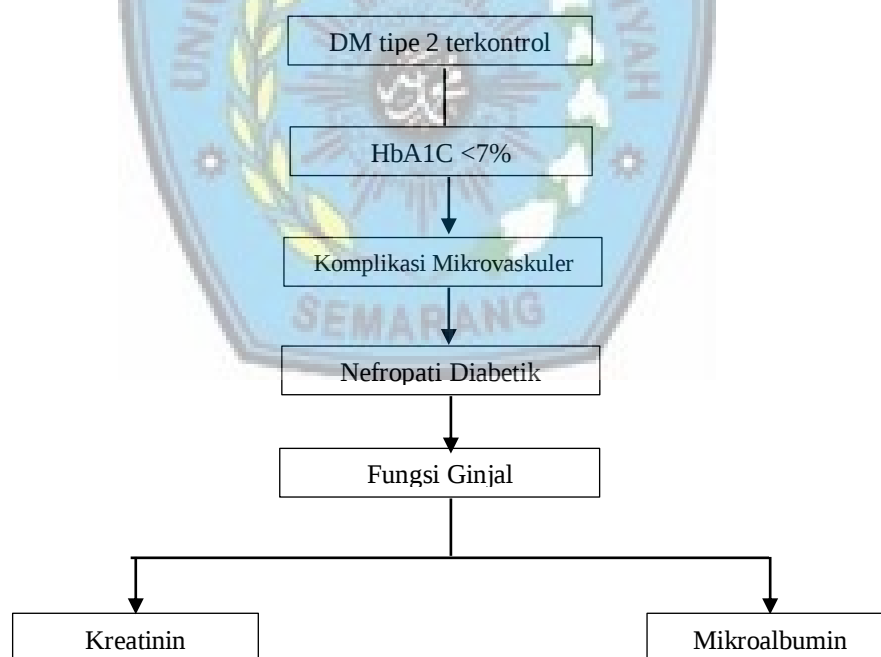
d. Tahap 4

Tahap nefropati yang sudah lanjut. Perubahan histologis lebih jelas, juga timbul hipertensi pada sebagian besar pasien. Sindroma nefrotik sering ditemukan pada tahap ini. Laju filtrasi glomerulus menurun, sekitar 10 ml/menit/tahun dan kecepatan penurunan ini berhubungan dengan tingginya tekanan darah.

e. Tahap 5

Timbulnya gagal ginjal terminal (Hendromartono, 2009)

F. Kerangka Teori



Tabel 3. Skema Kerangka Teori