

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diabetes Melitus Tipe 2

a. Definisi

Diabetes Melitus tipe 2 atau *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM) adalah jenis diabetes melitus kerap dialami oleh banyak orang daripada DM tipe 1. Diabetes melitus tipe 2 sel-sel β pankreas tidak mudah rusak, sedikit normal dan bisa melangsungkan sekresi insulin. Insulin berkualitas buruk dan tidak bekerja dengan baik dan dapat meningkatkan glukosa di dalam darah. Diabetes melitus tipe 2 terjadi akibat faktor gaya hidup dan faktor genetik (Gayatri *et al.*, 2019).

b. Patofisiologi

Menurut Eva, 2019 patofisiologi DMT2 sebagai berikut :

1. Resistensi Insulin

Pada sel otot, lemak, dan hati, insulin tidak berfungsi dengan baik. Untuk mengatasinya, pankreas lebih banyak memproduksi insulin. Pada saat sel beta pankreas tidak bisa melakukan produksi insulin yang memadai untuk mengatasi kenaikan resistensi insulin, maka akan terjadi kenaikan kadar glukosa darah dan terjadi hiperglikemia kronik. Pada diabetes tipe 2, hiperglikemia yang terus-menerus bisa berdampak negatif pada resistensi insulin dan sel beta akan rusak.

2. Disfungsi Sel Beta Pankreas

Disfungsi sel beta pankreas dipengaruhi secara negatif oleh hiperglikemia kronik. Dengan fungsi normal sel beta pankreas yang hanya 50%, sel beta pankreas tidak mampu melakukan produksi insulin yang seimbang dengan kenaikan resistensi insulin. Sel beta pankreas akan tergantikan oleh jaringan amiloid, yang akan mengakibatkan turunnya produksi insulin. Selain gagal mengkompensasi beban metabolik dan proses kematian sel, faktor lain yang memengaruhi kuantitas dan kualitas sel beta dalam pankreas termasuk proses

kelangsungan hidup dan regenerasi sel, proses seluler yang berperan sebagai pengatur sel beta, dan kemampuan beradaptasi sel beta. Meskipun 0,5% sel beta mati, sel beta akan diperbaharui kembali melalui neogenesis dan replikasi. Saat apoptosis melampaui replikasi dan neogenesis, jumlah sel beta menurun seiring dengan bertambahnya usia. Beban metabolisme yang lebih tinggi yang terjadi akibat obesitas dan resistensi insulin memungkinkan jumlah sel beta untuk beradaptasi. Peningkatan neogenesis, replikasi, dan hipertrofi sel beta, semuanya berkontribusi terhadap peningkatan jumlah sel beta. *Reactive Oxygen Species* (ROS) diproduksi oleh sel beta pankreas yang mengalami hiperglikemia. Kerusakan sel beta dalam pankreas bisa terjadi akibat kadar ROS yang berlebihan.

c. Faktor Risiko

Pernyataan dari (Rahmasari & Wahyuni, 2019) faktor risiko terjadinya diabetes melitus sebagai berikut :

1) Obesitas

Obesitas meningkatkan resistensi leptin dan insulin yang menyebabkan kerusakan pengaturan energi metabolisme. Hipotalamus menggunakan leptin sebagai hormon yang ada hubungannya dengandengan gen obesitas, untuk mengelola tingkat lemak tubuh dan pengubahan lemak menjadi energi. Kadar leptin akan meingkat pada tubuh orang yang obesitas atau yang mempunyai berat badan berlebih.

2) Faktor genetik

Diabetes disebabkan oleh keturunan atau genetika. Apabila kedua orang tua mereka mengidap diabetes, maka hampir semua keturunan mereka kemungkinan besar juga akan mengidap penyakit tersebut.

3) Usia

Faktor risiko menjadi jauh lebih tinggi setelah usia 45 tahun. Di usia ini, disfungsi pankreas biasanya terjadi karena seseorang menjadi kurang aktif, berat badan bertambah, dan mengalami penurunan massa otot.

4) Makanan

Secara umum, tubuh memerlukan pola makan yang seimbang untuk memproduksi energi untuk berbagai fungsi vital. Namun, mengonsumsi makanan yang terlalu banyak akan menghentikan pankreas untuk mengeluarkan insulin, yang akan meningkatkan kadar glukosa dalam darah. Individu yang mengalami obesitas harus mengikuti program diet yang bertujuan untuk mengurangi jumlah kalori yang mereka konsumsi sampai berat badannya turun ke tingkat yang ideal. Penurunan berat badan secara bertahap namun stabil sebesar 0,5-1 kg per minggu dapat dicapai dengan pengurangan kalori secara moderat (500-1000 Kkal/hari). Kadar glukosa akan membaik selepas berkurangnya berat badan 2,5-7 kg.

5) Kurang aktivitas

Aktivitas fisik bisa menyebabkan berkurangnya resistensi insulin, kenaikan toleransi glukosa, turunnya lemak adiposa, penurunan lemak sentral, dan perubahan jaringan otot yang akan mencegah atau menghambat penyakit DM. Kurangnya aktifitas juga dapat menyebabkan obesitas dan kurang sensitifnya insulin dalam tubuh.

6) Stress

Pankreas harus bekerja lebih keras ketika seseorang mengalami stres karena hal ini dapat mempercepat metabolisme dan meningkatkan kebutuhan tubuh akan energi. Produksi insulin pun akan berpotensi menurun karena beban yang tinggi membuat pankreas berisiko mengalami kerusakan.

d. Diagnosis

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021), diagnosis DM T2 ditegakkan dengan pemeriksaan kadar glukosa dan HbA1C. Disarankan untuk menggunakan pengujian glukosa enzimatis dengan sampel plasma darah vena dalam pengukuran kadar glukosa darah.

Tabel 2. 1 Diagnosis Diabetes Melitus

| No | Pemeriksaan Diabetes Melitus |
|----|---|
| 1. | Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl |
| 2. | Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTOG) dengan beban glukosa 75 gram. |
| 3. | Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia |
| 4. | Pemeriksaan HbA1C $\geq 6,5\%$ |

(Sumber : PERKENI 2021)

2. Hemoglobin A1C

a. Definisi

Hemoglobin A1C adalah ikatan molekul glukosa pada hemoglobin *non-enzimatik* yang terjadi selama proses glikasi *post-translasi*. Beberapa asam amino HbA yaitu HbA1, HbA1b, dan HbA1C adalah hemoglobin yang terglykasi. Pengukuran ini berfungsi sebagai acuan pokok dalam pengendalian diabetes melitus sebab bisa menunjukkan kadar gula darah dalam 1 hingga 3 bulan. Hal tersebut karena sel darah merah yang digabungkan dengan molekul glukosa memiliki umur 120 hari (Amran & Rahman, 2018). Pemeriksaan HbA1C adalah alat yang berguna untuk memantau kadar glukosa darah terkontrol, serta efek dari diet, olah raga dan pengobatan pada penderita diabetes melitus (Driyah & Pradono, 2020).

b. Aspek Laboratorium Pemeriksaan Hemoglobin A1C

Pemeriksaan Hemoglobin A1c menggunakan sampel berupa darah vena dengan menggunakan antikoagulan (EDTA, heparin atau sitrat) dan darah kapiler (Bastian, 2023). Metode yang digunakan untuk pemeriksaan HbA1C adalah kromatografi pertukaran kation atau ion (IEC), kromatografi afinitas boronat (BAC) dan *imunoassay* (Chen *et al.*, 2022).

1) Prinsip *imunoassay*

Antibodi yang mengikat HbA1C secara tepat dengan mengenali asam amino glikosilasi N-terminal. Lektin polihapten molekul sintesis dengan epitop HbA1 yang berbeda menggumpal dengan antibodi anti-HbA1C untuk membuat kompleks antibodi-polihapten

yang tidak larut. Hamburan cahaya yang cukup besar dihasilkan melalui kompleks antibodi-polihapten tanpa adanya HbA1C. Kombinasi antigen antibodi yang larut dihasilkan oleh HbA1C dikombinasikan dengan antibodi anti HbA1C yang sesuai yang dapat mengurangi hamburan cahaya. Peningkatan HbA1C menunjukkan reaksi aglutinasi yang dilemahkan. Nilai HbA1C dihitung dengan membagi jumlah total hemoglobin (Chen *et al.*, 2022).

c. Hubungan HbA1C Dengan Diabetes Melitus

Pemeriksaan yang paling baik dalam menilai risiko kerusakan jaringan yang timbul akibat gula darah tinggi adalah hemoglobin A1C, yang dapat diukur dengan akurat selama dua hingga tiga bulan (Utomo *et al.*, 2015). Kadar hemoglobin A1C lebih dari 6,5% dapat dianggap sebagai DM. HbA1C > 7% sangat berisiko 2 kali lebih tinggi untuk dapat mengalami komplikasi. Sebagian besar orang yang menderita DM2 memiliki kadar HbA1C \geq 6,5% (Wulandari *et al.*, 2020)

3. Ureum

a. Definisi

Ureum adalah produk sisa metabolisme protein yang biasanya dipindahkan dari darah ke ginjal. Diet protein dan kemampuan ginjal untuk mengekskresikan ureum menentukan jumlah ureum dalam darah (Indriani *et al.*, 2017).

Diagnosis gagal ginjal akut dapat dibantu dengan pemeriksaan ureum. Pengukuran ureum serum diterapkan untuk mengukur fungsi ginjal, status hidrasi, keseimbangan nitrogen dan hasil hemodialisis. Metode yang diterapkan untuk pengukuran kadar ureum serum menerapkan metode enzimatik. Azotemia ialah kadar ureum yang meningkat dalam darah. Uremia ialah gagal ginjal yang diindikasikan dengan tingginya kadar ureum plasma. Hemodialisis atau transplantasi ginjal adalah perawatan yang diperlukan untuk kondisi yang sangat berbahaya yang dikenal sebagai uremia (Verdiansah, 2016).

b. Aspek Laboratorium Pemeriksaan Ureum

Pemeriksaan ureum menggunakan sampel berupa serum, plasma dan urin. Serum ureum umumnya diukur dengan metode enzimatik. Metode ini menggunakan enzim, seperti *glutamat dehidrogenase* dan *urease*. Metode yang kerap diterapkan ialah metode enzim urease. Metode urease menghidrolisis ureum dalam sampel menjadi ion ammonium yang lalu dilakukan pengukuran (Verdiansah, 2016).

1) Prinsip enzim urease

Urea dihidrolisis oleh enzim urease menjadi amoniak dan karbon dioksida. Amonia bereaksi dengan alkali hipokrit dan natrium salisilat, adanya natrium nitropusida membentuk warna kompleks berwarna hijau. Intesitas warna yang dihasilkan sebanding dengan kadar urea dalam sampel. Pengukuran dilakukan pada panjang gelombang 578 nm (Yuliyanti *et al.*, 2021).

c. Hubungan Ureum Dengan Diabetes Melitus

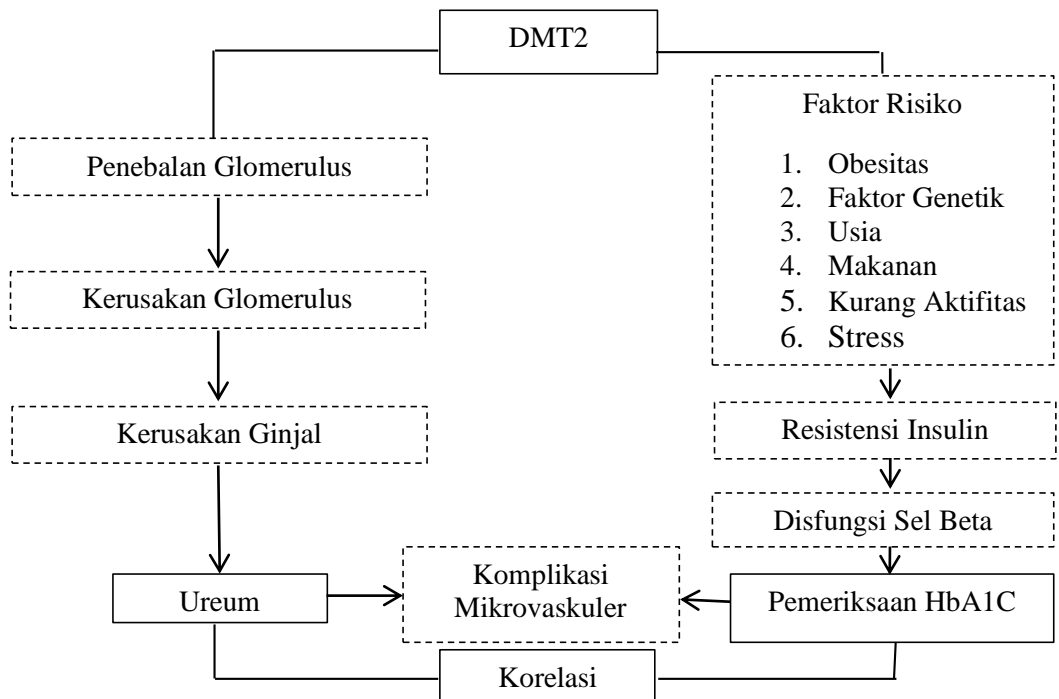
Pasien diabetes melitus yang berlangsung selama bertahun-tahun akan menimbulkan gangguan ginjal. Sekresi insulin yang rendah, atau berkurangnya efektifitas biologis insulin, terjadi pada pasien diabetes melitus. Ketika insulin tidak mencukupi, glukosa tidak dapat diubah menjadi glikogen, sehingga menyebabkan hiperglikemia dan meningkatnya kadar gula darah. Hal tersebut bisa menimbulkan masalah mikrovaskular yang membahayakan pembuluh darah kecil pada ginjal. Nefropati diabetik ditandai dengan mikroalbuminuria dan uremia, yang menyebabkan peningkatan kadar ureum dalam darah (Syahlani *et al.*, 2016).

4. Hubungan HbA1C Dengan Ureum Pada Penderita Diabetes Melitus

Risiko komplikasi mikrovaskuler seperti nefropati diabetik meningkat dengan nilai HbA1C yang lebih tinggi. Komplikasi mikrovaskuler bisa terjadi sebagai akibat dari diabetes melitus yang tidak terkontrol. Penyumbatan pembuluh darah ginjal yang dapat mengganggu pengelihan dikenal sebagai komplikasi mikrovaskuler. Tes fungsi ginjal memungkinkan diagnosis penyakit ginjal. Salah satunya ialah pemeriksaan kadar ureum dalam darah. Komplikasi

mikrovaskuler diabetes melitus yang menyebabkan gagal ginjal dikenal sebagai nefropati diabetik. Mikroalbuminuria dan uremie adalah tandanya, yang menyebabkan peningkatan kadar ureum dalam darah. Hiperglikemia dan faktor genetik adalah penyebab komplikasi mikrovaskuler pada penderita diabetes melitus. Pengendalian gula darah yang ketat mencegah gangguan mikrovaskuler. Penyuntikan insulin adalah metode pengendalian yang paling umum(Wulandari *et al.*, 2020)

B. Kerangka Pikir

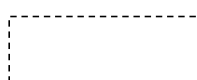


Gambar 2. 1 Kerangka Pikir

Keterangan :



: Diteliti



: Tidak diteliti

C. Hipotesis

Terdapat korelasi positif antara kadar HbA1C dengan kadar ureum pada penderita diabetes melitus tipe 2