

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Umum Diabetes Melitus**

##### **1. Definisi Diabetes Melitus**

Diabetes berasal dari Bahasa Yunani '*Sophon*' yang berarti mengalirkan atau mengalihkan, sedangkan melitus berasal dari Bahasa Latin yang berarti 'manis atau madu'. Dengan demikian, DM dapat dimaknakan sebagai seseorang yang mengalirkan urine yang bervolume banyak dengan kadar glukosa yang tinggi. DM merupakan kondisi kronis yang ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, serta terjadinya kondisi hiperglikemia atau meningkatnya kadar gula dalam darah yang terjadi akibat adanya kelainan sekresi hormon insulin, kerja insulin, atau keduanya. Ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi insulin menyebabkan defisiensi relatif hormon insulin sehingga tubuh tidak mampu mengubah glukosa menjadi glikogen, keadaan ini disebut diabetes melitus (Fitriani & Fadilla, 2020)

Penderita DM tidak mampu memproduksi atau tidak dapat menggunakan insulin dan ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah atau hiperglikemia, selain itu kondisi lain yang ditemukan pada penderita DM adalah tingginya kadar trigliserida hingga melebihi batas normal yang disebut hipertrigliserida (Daeli dkk, 2018).

Secara umum diabetes melitus diklasifikasikan atas Diabetes Melitus Tipe 1 (DMT1) atau Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM) dan Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) atau Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM). DMT2 disebabkan karena sel  $\beta$  pankreas menghasilkan insulin dalam jumlah sedikit atau mengalami resistensi insulin. Dari penderita DM di seluruh dunia, sebanyak 5-10% adalah penderita DMT1 dan sebanyak 90-95% adalah penderita DMT2 (Risksedas, 2018). WHO mengklasifikasikan penyakit DM menjadi : DMT1, DMT2, DM gestasional, dan DM tipe lain. Klasifikasi ini berdasarkan pada perbedaan

patogenensis, gejala, faktor resiko, dan beberapa faktor lainnya (Budianto dkk, 2022).

## 2. Klasifikasi Diabetes Melitus

### a. Diabetes Melitus Tipe 1 (DMT1)

DMT1 disebabkan oleh kerusakan sel  $\beta$ -pankreas yang membutuhkan esterogen seumur hidup. DMT1 biasanya terjadi di usia muda (Febrinasari dkk, 2020). Kerusakan tersebut sering dihubungkan dengan defisiensi insulin absolut. Penyebab kerusakan ini bersumber dari beberapa faktor seperti penyakit idiopatik dan penyakit autoimun (Perkeni, 2019).

### b. Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)

DMT2 merupakan tipe diabetes yang paling umum dan paling banyak diderita dibandingkan DMT1. Biasanya DMT2 sangat rentan terjadi pada masa dewasa. Penyebab diabetes ini yaitu resistensi insulin dimana insulin tidak dapat bekerja secara maksimal dan mengakibatkan peningkatan kadar gula darah. Defisiensi insulin adalah penyebab lain terjadinya DMT2 (Perkeni, 2019). Menurut KEMENKES (2020) kelompok usia yang beresiko tinggi mengalami DMT2 adalah kelompok usia  $\geq 40$  (KEMENKES, 2020). Usia berkaitan erat dengan kenaikan gula darah karena proses penuaan menyebabkan perubahan anatomi, fisiologi, dan biokimia tubuh, salah satu dampaknya yaitu meningkatnya resistensi insulin (PERKENI, 2015). Keadaan infektifitas insulin atau kegagalan relatif sel  $\beta$ -pankreas pada penderita DMT2 mengakibatkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa pada peredaran darah. Kelebihan glukosa akan diikat oleh hemoglobin menjadi HbA1c yang bersifat non-enzimatik, sehingga semakin banyak glukosa didalam peredaran darah semakin banyak pula HbA1c yang terbentuk yang berdampak pada peningkatan nilai HbA1c dalam tubuh. (Adam, 2010)

c. Diabetes Gestasional

DM Gestasional merupakan tipe diabetes melitus yang terjadi pada ibu hamil. *World Health Organization* (2013) menyatakan bahwa DM Gestasional merupakan keadaan intoleransi glukosa dengan onset atau pengakuan pertama selama masa kehamilan. Masa kehamilan merupakan fase stres bagi metabolisme karbohidrat ibu hamil dan terjadinya peningkatan produksi beberapa hormon dalam tubuh, antara lain: progesteron, estrogen, *human placenta lactogen*, dan kortisol. Peningkatan hormon tersebut menyebabkan terjadinya resistensi insulin serta peningkatan kadar glukosa darah (Rahmawati dkk, 2016).

d. Diabetes Melitus Tipe Lainnya

Terdapat tipe diabetes lainnya yaitu DM yang terjadi sekunder atau akibat dari penyakit lain yang mengakibatkan terganggunya proses produksi insulin atau mempengaruhi kerja hormon insulin, contoh penyakit tersebut diantaranya: radang pankreas (*pankreatitis*), gangguan kelenjar adrenal (*hipofisis*), konsumsi beberapa obat antihipertensi atau antikolesterol, malnutrisi dan juga infeksi (Sari, 2019).

3. Prevalensi Diabetes Melitus

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 bahwa prevalensi DM di seluruh daerah Indonesia rata-rata meningkat menjadi 2% (Riskesdas, 2018). Saat ini populasi DM terbanyak yaitu diabetes melitus tipe 2 (DMT2) atau *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) atau diabetes dengan onset dewasa, sebesar 90 – 95% dari semua tipe diabetes (Setianingsih dkk, 2020).

4. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c serta tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer.

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita DM. kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- a. Keluhan klasik DM: polyuria, polydipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria serta pruritus vulva pada Wanita.

Diagnosis diabetes melitus memiliki beberapa kriteria, yaitu :

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTOG) dengan beban glukosa 75 gram.
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
- d. Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT).

- a. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam  $< 140$  mg/dL.
- b. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/dL.
- c. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
- d. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7% - 6,4%.

**Tabel 1. Diagnosis Diabetes dan Prediabetes**

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5 %	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

Sumber : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2021

### 5. Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan kumpulan gejala yang timbul pada seseorang akibat peningkatan kadar glukosa darah. Hal ini dikarenakan tubuh tidak memproduksi cukup insulin atau tidak lagi memproduksi insulin, atau bahkan tidak mampu menggunakan insulin yang dihasilkan, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel untuk diubah menjadi energi sehingga menyebabkan kadarnya di dalam darah meningkat. Kondisi tersebut dapat menyebabkan kerusakan di berbagai macam jaringan tubuh mulai dari pembuluh darah, mata, ginjal, jantung, dan juga saraf. Setelah berkembang penuh secara klinis, DM akan ditandai dengan hiperglikemia puasa, aterosklerosis, mikroangiopati, dan neuropati.

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) adalah tipe diabetes dengan jumlah penderita terbanyak yaitu sekitar 90% - 95% kasus. Kondisi DMT2 disebabkan oleh resistensi insulin yaitu kadar insulin normal, tetapi reseptor hormone insulin yang terdapat pada permukaan sel jumlahnya kurang, sehingga kadar glukosa yang masuk kedalam sel sedikit dan kadar glukosa di dalam pembuluh darah meningkat. Resistensi insulin pada DMT2 disebabkan oleh berbagai faktor, yaitu:

- a. Obesitas.
- b. Diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat.
- c. Kurang aktivitas fisik.
- d. Faktor keturunan (herediter).

Pada DM T2 terjadi penurunan sel  $\beta$ -pankreas hingga 50-60% dari kadar normal. Peningkatan kadar glukosa darah pada DM T2 yang melewati batas ambang ginjal menyebabkan glukosa tersebut keluar melalui urin, sehingga diabetes melitus disebut sebagai penyakit kencing manis (Sugianto, 2016).

## 6. Komplikasi Diabetes Melitus

### a. Komplikasi Metabolik Akut

#### 1) Ketoasidosis Diabetik (DKA)

Ketoasidosis diabetik adalah keadaan dekompensasi-kekacauan metabolik yang ditandai dengan trias hiperglikemia, asidosis dan ketosis, terutama disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau relatif. Ketoasidosis diabetik merupakan komplikasi akut diabetes melitus yang serius dan membutuhkan penanganan gawat darurat. Diuresis osmotik, ketoasidosis diabetik biasanya mengalami dehidrasi berat dan bahkan dapat sampai menyebabkan syok (Ariani & Hermayudi, 2017).

#### 2) Hiperglikemia, Hiperosmolar, Koma Nonketotik (HHNK)

HHNK biasanya ditandai dengan hiperglikemia, hiperosmolar tanpa disertai adanya ketosis. Gejala klinis utama adalah dehidrasi berat, hiperglikemia berat dan seringkali disertai gangguan neurologis dengan atau tanpa adanya ketosis. Faktor yang timbul akibat HHNK adalah diuresis glukosuria. Glukosuria mengakibatkan kegagalan pada kemampuan ginjal (Ariani & Hermayudi, 2017).

### b. Komplikasi Kronis

DM merupakan penyakit degeneratif yang memerlukan pemantauan kontrol glikemik secara teratur. Kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan pada sistem tubuh penderita nantinya yang akan mengalami komplikasi. Komplikasi DM meliputi makrovaskular (stroke, penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer) dan mikrovaskular (retinopati, neuropati dan nefropati) (IDF, 2013).

### 1) Komplikasi Makrovaskuler

Komplikasi makrovaskuler yang umum terjadi pada penderita DM adalah trombotik otak (pembekuan darah pada sebagian otak), penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke. Peningkatan resiko penyakit kardiovaskuler dapat terjadi pada DMT1 dan DMT2. Diabetes menjadi faktor resiko terpenting untuk penyakit pembuluh darah perifer dan stroke dengan resiko kematian lebih besar dibandingkan pada penderita nondiabetes (Crandall & Shamoon, 2020).

### 2) Komplikasi Mikrovaskuler

Komplikasi makrovaskuler timbul akibat penyumbatan pada pembuluh darah kecil khususnya kapiler. Komplikasi ini terutama terjadi pada penderita DMT1 seperti nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi (PERKENI, 2021).

## **B. Tinjauan Umum Tentang HbA1c**

### 1. Definisi HbA1c

Penegakan diagnosis diabetes dapat melalui banyak hal, salah satu diantaranya yaitu dengan pengukuran nilai HbA1c (*Glycated Hemoglobin* atau *Glycosylated Hemoglobin*). HbA1c merupakan salah satu hemoglobin terglukasi dan tersubfraksi yang terbentuk dari pelekatan berbagai glukosa ke molekul HbA (hemoglobin pada usia dewasa) yang akan meningkat dengan konsentrasi glukosa dalam darah rata-rata. nilai HbA1c stabil berdasarkan rentang umur eritrosit sekitar 100 sampai 120 hari. Dengan demikian, HbA1c mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama 2 sampai 3 bulan terakhir (Bilouse R & Donnelly R, 2014).

Diantara pemeriksaan darah yang lain, pemeriksaan nilai HbA1c memiliki beberapa kelebihan dibanding pemeriksaan yang lainnya, dimana diantara kelebihanannya yaitu pemeriksaan HbA1c tidak mengharuskan penderita untuk berpuasa, hasil pemeriksaannya juga tidak dipengaruhi oleh gaya hidup penderita dalam jangka pendek. Hal ini disebabkan karena HbA1c menggambarkan gula darah penderita dalam jangka panjang (2-3

bulan) dan juga kontrol gula darah penderita (Que dkk, 2015). Dengan melakukan pemeriksaan nilai HbA1c dapat membantu untuk mengetahui kualitas kontrol DM dalam jangka panjang, sehingga dapat diketahui ketaatan penderita DM dalam menjalankan perencanaan makan dan pengobatan (Sirait, 2018).

Mengenai HbA1c ini, PERKENI (2015) juga menyebutkan bahwa diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan laboratorium yang dapat meliputi beberapa parameter pemeriksaan seperti pemeriksaan glukosa darah puasa, Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), glukosa darah sewaktu, dan HbA1c dengan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP). Selain digunakan untuk menegakkan diagnosis DM, HbA1c juga digunakan untuk mengontrol keadaan glikemik pada penderita DM karena nilai HbA1c dapat memberikan gambaran rata-rata konsentrasi glukosa darah dalam periode 2-3 bulan (Zhou DT dkk, 2014 dan Widhyasih,R.M. & Nurshofi,S.E, 2019). Sebagaimana yang diungkapkan oleh Que dkk (2015), Primadana dkk (2016) juga menyebutkan bahwa pemeriksaan HbA1c memiliki kelebihan, yaitu tidak menuntut penderita untuk berpuasa dan hasil pemeriksaan pun tidak dipengaruhi oleh gaya hidup jangka pendek penderita, seperti makanan, minuman, dan aktivitas fisik (Primadana dkk., 2016). nilai HbA1c yang direkomendasikan oleh *American Diabetes Association (ADA)* yaitu <7% yang dinyatakan terkontrol dan >7% yang dinyatakan tidak terkontrol (ADA, 2017).

## 2. Pemeriksaan HbA1c

- a. Metode kromatografi, pertukaran kation berdasarkan pada perbedaan-perbedaan muatan antara fase gerak dan fase diam. Komponen hemoglobin melepaskan muatan positif pada pH netral. Komponen kecil (HbA1c) lebih kecil dari HbA, sehingga komponen kecil dapat melewati kolom lebih cepat dari HbA. Kekurangan dari metode ini adalah memakan waktu, rumit, mahal dan sangat sensitif terhadap perubahan pH dan suhu.



- b. Metode HPLC dapat menemukan hemoglobin tidak normal dan memiliki reprodutifitas yang baik dengan CV <1%. Kelemahan dari metode ini adalah diperlukan peralatan khusus, tenaga terlatih dan waktu yang cukup lama, serta tidak dapat digunakan di rumah sakit untuk sampel HbA1c dalam jumlah besar.
- c. Metode immunoassay yang umum tersedia adalah EIA (*enzyme immunoassay*) dan latex inhibitor immunoassay. Enzim immunoassay menggunakan antibodi poliklonal atau monoklonal khusus untuk valin N-terminal dari rantai beta HbA1c. Antibodi HbA1c ini terikat pada enzim, setelah itu ditambahkan substrat sehingga reaksi enzim ini dapat diukur. Alat ukur saat ini biasanya didasarkan pada pelat microtiter (Marlina, 2015).

### C. Tinjauan Umum Tentang Kreatinin

#### 1. Definisi Kreatinin

Kreatinin serum merupakan salah satu biomarker pemeriksaan fungsi ginjal yang terdiri dari asam amino derivat dengan berat molekul 113 Dalton. Kadar kreatinin serum sudah banyak digunakan untuk mengukur fungsi ginjal karena merupakan produk hasil metabolisme tubuh yang diproduksi secara konstan, difiltrasi oleh ginjal, tidak direabsorpsi, dan disekresikan oleh tubulus proksimal (Verdiansyah, 2016).

Kreatinin disekresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, konsentrasinya relatif konstan dalam plasma dari hari ke hari, kadar yang lebih besar dari nilai normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Indriani dkk, 2017)

Metode yang digunakan untuk pemeriksaan kreatinin yaitu dengan metode Spektrofotometri yang menggunakan reaksi *Jaffe-Reaction* menggunakan alat spektrofotometer. Prinsip pemeriksaan alat ini yaitu absorbansi senyawa kromosfor berbanding lurus dengan konsentrasi kreatinin dalam sampel. Kelebihan dari pemeriksaan ini yaitu pemeriksaan ini dijadikan standar pemeriksaan di laboratorium klinik, menggunakan

kuantitas zat yang sedikit, serta memiliki tingkat kesalahan yang lebih kecil karena menggunakan serum kontrol (Hardisari & Koiriyah, 2016).

## 2. Metode Pemeriksaan Kreatinin

### a. Metode Jaffe

Pada pemeriksaan kreatinin dengan metode ini memiliki prinsip pemeriksaan yaitu reaksi antara kreatinin dalam suasana alkalis dengan asam pikrat akan membentuk kompleks senyawa berwarna kuning jingga, dan alat yang digunakan adalah autoanalyzer. Kekurangan pada metode jaffe adalah spesifitas terhadap kreatinin kurang karena banyak komponen yang juga membentuk kromogen seperti glukosa, bilirubin, asam askorbat, sefalosporin, guanidine, benda keton, protein, dan piruvat (Marakala, 2012).

### b. Metode Enzimatik

Pada pemeriksaan ini menggunakan alat spektrofotometer, fotometer, atau analyzer kimiawi. Prinsip pemeriksaan: absorbansi senyawa chromophore berbanding langsung dengan konsentrasi kreatinin dalam sampel. Kelebihan metode ini adalah kemudahan dalam penetapan kuantitas zat yang sangat kecil, lebih cepat, dapat diulang dan lebih sederhana. Sedangkan kekurangan metode ini adalah hanya dapat mendeteksi suatu zat berdasarkan perubahan warna pada sensor (Yuliantiningsih, 2018).

## **D. Hubungan Diabetes Melitus dengan Kreatinin**

Hiperglikemia berkepanjangan pada DM berhubungan erat dengan peningkatan risiko terjadinya berbagai komplikasi ke organ lain seperti ginjal. 6 Komplikasi ini terjadi melalui beberapa mekanisme seperti perubahan hemodinamik ginjal dan penumpukan zat yang disebut sebagai *Advanced Glication End products* (AGEs), yang dapat memicu kerusakan struktural ginjal. Kontrol glikemik yang tidak terkontrol akan menyebabkan tingginya nilai HbA1c dalam darah dan pada akhirnya dapat menyebabkan peningkatan kreatinin. Hal tersebut akan berakhir pada peningkatan tekanan intrarenal,

kenaikan permeabilitas vaskular, proteinuria, dan menurunnya laju filtrasi glomerulus (LFG) (Sukohar dkk., 2018)