

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes melitus (DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Purnamasari, 2009)

Pada orang yang menderita DM, glukosa sulit untuk masuk ke dalam sel karena sedikit atau tidak adanya zat insulin dalam tubuh. Akibatnya kadar glukosa sangat tinggi dalam darah yang nantinya akan memberikan efek samping negatif atau merugikan. Kadar gula yang tinggi dalam darah nantinya akan dibuang melalui urin, sehingga urin pada penderita DM bersifat manis, Itu sebabnya orang awam menyebut DM dengan sebutan penyakit kencing manis (Indra, 2008).

World Health Organization (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problematika anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor di mana di dapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (Purnamasari,2009)

b. Epidemiologi

Prevalensi DM di seluruh dunia telah meningkat selama dua dekade terakhir, dari perkiraan 30 juta kasus pada tahun 1985 menjadi 177 juta pada tahun 2000. Berdasarkan kejadian saat ini > 360 juta orang akan menderita diabetes pada tahun 2030. Meskipun prevalensi dari kedua DM tipe 1 dan DM tipe 2 meningkat seluruh dunia, prevalensi DM tipe 2 meningkat lebih banyak karena meningkatnya obesitas dan mengurangi tingkat aktivitas negara-negara menjadi lebih maju. Hal ini berlaku di sebagian besar negara, dan 6 dari 10 negara dengan prevalensi tertinggi berada di sekitar Asia (Powers, 2010). Data dari WHO menunjukkan bahwa angka kejadian DM di Indonesia diprediksi akan meningkat menjadi nomor 5 sedunia pada tahun 2025 dibanding tahun 1992. Insidensi DM di Indonesia diperkirakan mencapai 12,4 juta orang pada tahun 2025 (Suyono, 2006).

DM tipe 2 biasanya terjadi pada usia lebih dari 40 tahun, dan sebagian dari mereka kegemukan atau obese (Liggaray, 2007; Mccanche KL & Heuther SE 2006). Prevalensi pada pria dan wanita hampir sama di semua usia yang berkisar (10,5% dan 8,8% pada individu >20 tahun) tetapi sedikit lebih besar pada pria > 60 tahun. Diperkirakan pada tahun 2030 jumlah terbesar orang dengan diabetes akan terjadi di usia 45 hingga 65 tahun. (Powers,2010)

Menurut penelitian epidemiologi di Indonesia, data propinsi yang diperoleh, prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%). Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter atau gejala, tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah (3,7%), Sulawesi Utara (3,6%), Sulawesi selatan (3,4%), dan Nusa Tenggara Timur 3,3 persen.(Riskesdas, 2013)

c. Klasifikasi

1) Diabetes Melitus Tipe 1

Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut

a) Melalui proses imunologik

b) Idiopatik

2) Diabetes Melitus Tipe 2

Bervariasi mulai dari yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin

3) Diabetes Melitus Tipe Lain

- a) Defek genetik fungsi sel beta
- b) Defek genetik kerja insulin
- c) Penyakit eksokrin pankreas
- d) Endokrinopati
- e) Karwna obat atau zat kimia
- f) Infeksi
- g) Imunologi (jarang)
- h) Sindrom genetik lain

4) Diabetes kehamilan

(ADA,2009)

d. Patofisiologi DM tipe 2

Apabila jumlah atau dalam fungsi aktifitas insulin mengalami defisiensi (kekurangan) insulin, hiperglikemia akan timbul dan hiperglikemia ini adalah diabetes. Kekurangan insulin dikatakan relatif apabila pankreas menghasilkan insulin dalam jumlah yang normal, tetapi insulinnya tidak efektif. Hal ini tampak pada non insulin dependent diabetes melitus (NIDDM) atau DM tipe 2. Kekurangan insulin relatif akan mengakibatkan gangguan metabolisme bahan bakar, yaitu karbohidrat, protein, dan lemak. Tubuh memerlukan bahan bakar untuk melangsungkan fungsinya, membangun jaringan baru, dan memperbaiki jaringan (Baradero *et al*, 2009).

Diketahui ada beberapa tahapan dalam proses sekresi insulin, setelah adanya rangsangan oleh molekul glukosa. Tahapan pertama adalah proses glukosa melewati membran sel. Untuk dapat melewati membran sel beta dibutuhkan bantuan senyawa lain. Glucose transporter (GLUT) adalah senyawa asam amino yang terdapat di dalam berbagai sel yang berperan dalam proses metabolisme glukosa. Fungsinya sebagai kendaraan pengangkut glukosa masuk dari luar ke dalam sel jaringan tubuh. Glucose transporter 2 (GLUT 2) yang terdapat dalam sel beta misalnya, diperlukan dalam proses masuknya glukosa dari dalam darah, melewati membran, ke dalam sel (Manaf, 2009)

Proses ini penting bagi tahapan selanjutnya yakni molekul glukosa akan mengalami proses glikolisis dan fosforilasi di dalam sel dan kemudian membebaskan molekul ATP. Molekul ATP yang terbentuk, dibutuhkan tahapan selanjutnya yakni proses mengaktifkan penutupan K channel pada membran sel. Penutupan ini berakibat terhambatnya pengeluaran ion K dari dalam sel yang menyebabkan terjadinya tahapan depolarisasi membran sel, yang diikuti kemudian oleh tahapan pembukaan Ca channel. Keadaan inilah yang memungkinkan masuknya ion Ca sehingga menyebabkan peningkatan kadar ion Ca intrasel. Suasana ini dibutuhkan bagi proses sekresi insulin melalui mekanisme yang cukup rumit dan belum sepenuhnya dapat dijelaskan (Manaf,2009).

Penderita DM tipe 2 mempunyai 2 defek fisiologik, yaitu sekresi insulin abnormal dan resistensi terhadap kerja insulin pada jaringan sasaran (target). Secara deskriptif, tiga fase dapat dikenali pada urutan klinis yang biasa. Pertama, glukosa plasma tetap normal meskipun terlihat resistensi insulin karena kadar insulin meningkat. Pada fase kedua, resistensi insulin cenderung memburuk sehingga meskipun konsentrasi insulin meningkat, tampak intoleransi glukosa dalam bentuk hiperglikemia setelah makan. Pada fase ketiga, resistensi insulin tidak berubah, tetapi sekresi insulin menurun, menyebabkan hiperglikemia puasa dan diabetes yang nyata (Foster,2000).

Awalnya DM tipe 2 tampak terdapat resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Insulin mula-mula mengikat dirinya kepada reseptor-reseptor permukaan sel tertentu, kemudian terjadi reaksi intraseluler yang menyebabkan mobilisasi pembawa GLUT 4 glukosa dan meningkatkan transpor glukosa menembus membran sel. Pada penderita DM tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor pada membran sel yang selnya responsif insulin intrinsik. Akibatnya, terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transpor glukosa. Ketidaknormalan post reseptor dapat mengganggu kerja insulin. Pada akhirnya, timbul kegagalan sel beta dengan menurunnya jumlah insulin yang beredar dan tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia (Price, 2006).

Sel-sel β kelenjar pankreas mensekresi insulin dalam dua fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulus atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah, sedangkan sekresi fase kedua terjadi sekitar 20 menit sesudahnya. Pada awal perkembangan DM tipe 2, sel-sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita DM Tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-

sel β pankreas yang terjadi secara progresif, yang seringkali akan mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga penderita memerlukan insulin eksogen. Penelitian mutakhir menunjukkan bahwa pada penderita DM Tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Guritno, 2003).

Kurangnya insulin mengurangi efisiensi penggunaan glukosa di perifer dan akan menambah produksi glukosa, sehingga glukosa plasma meningkat menjadi 300 sampai 1200 mg/100 ml. Glukosa dapat menimbulkan sejumlah besar tekanan osmotik dalam cairan ekstrasel, dan bila konsentrasi glukosa meningkat sangat berlebihan, akan dapat mengakibatkan dehidrasi sel. Tingginya konsentrasi glukosa dalam darah menyebabkan keluarnya glukosa dalam urin sehingga menimbulkan diuresis osmotik oleh ginjal, yang dapat mengurangi jumlah cairan tubuh dan elektrolit. Bila kadar glukosa darah mencapai 8 sampai 10 kali normal pada penderita DM yang parah menyebabkan dehidrasi cairan ekstrasel yang selanjutnya menimbulkan dehidrasi kompensatorik cairan intrasel (Guyton & Hall, 2008).

e. Kriteria Diagnosis

- 1) Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir
- 2) Atau
Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa > 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam
- 3) Glukosa plasma 2 jam pada TTGO >200 mg/dl (11,1 mmol/L). TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang di larutkan ke dalam air (Purnamasari, 2009)

Tabel 1. Kriteria Pengendalian Diabetes Melitus

	Baik	Sedang	Buruk
Glukosa darah puasa (mg/dL)	80-<100	100-125	>126
Glukosa darah 2 jam (mg/dL)	80-144	145-179	>180

(PB PERKENI, 2006)

f. Manifestasi Klinis

Tabel 2. Manifestasi klinis DM ringan sampai berat.

Keadaan Patologi	Manifestasi klinis
Hiperglikemia dan glikosuria (diuresis osmotik)	Poliuria, polidipsi, gatal pada tubuh, dan dan vaginitis
Cellular starvation (sel kekurangan bahan bakar)	Polifagi dan kelelahan
Metabolisme karbohidrat, lemak tidak efisien	Berat badan menurun dan protein dan merasa lemah
Hiperosmolaritas (ada dehidrasi)	Turgor kulit buruk, takikardia, dan hipotensi
Koma ketoasidosis	Tanda-tanda diabetes ketoasidosis

(Baradero, 2009)

g. Komplikasi DM

Komplikasi akut diabetes melitus :

- 1) Hipoglikemia adalah keadaan klinik gangguan saraf yang disebabkan penurunan glukosa darah.
- 2) Kelompok hiperglikemia, secara anamnesis ditemukan adanya masukan kalori yang berlebihan, penghentian obat oral maupun insulin yang di dahului oleh stress akut. Tanda khas adalah kesadaran menurun disertai

dehidrasi berat. Pada kelompok ketoasidosis diabetes (KAD) terdapat hiperglikemia berat dengan ketoasidosis atau asidosis.

- 3) Hiperglikemik Non-Ketokik (HNK) ditandai dengan hiperglikemia berat non ketokik atau ketokik dan asidosis ringan. Pada keadaan lanjut dapat mengalami koma. Koma hipersomolar hiperglikemik berat, hiperosmolar, dehidrasi berat tanpa ketoasidosis disertai menurunnya kesadaran. Sindrom ini merupakan salah satu jenis koma non-ketoasidosis (Ranakusuma, 2009).

Penyakit kronik DM :

- 1) Mikrovaskular : Ginjal
Retina mata
- 2) Makrovaskular : Jantung koroner
Pembuluh darah kaki
Pembuluh darah otak
- 3) Neuropati : Mikrovaskular dan makrovaskular

(Waspadji, 2009)

2. Pemeriksaan HbA1c

Pemeriksaan hemoglobin terglykasi (HbA1C), disebut juga glycohemoglobin atau disingkat sebagai A1C, merupakan salah satu pemeriksaan darah yang penting untuk mengevaluasi pengendalian gula darah. Hasil pemeriksaan A1C memberikan gambaran rata-rata gula darah selama periode waktu enam sampai dua belas minggu dan hasil ini dipergunakan bersama dengan hasil pemeriksaan gula darah mandiri sebagai dasar untuk melakukan penyesuaian terhadap pengobatan diabetes yang dialami (Klinik Diabetes Nusantara, 2007).

HbA1c merupakan ikatan nonenzimatik glukosa dengan N terminal valin pada rantai beta hemoglobin yang bersifat permanen (glikosilasi hemoglobin). Glukosa terikat pada hemoglobin dalam sel darah merah untuk membentuk HbA1c. Cara pemeriksaan HbA1c antara lain menggunakan ion *Exchange Chromatography*, kolometri dan RIA. Kadar glukosa darah pada penderita diabetes sangat fluktuatif, untuk itu digunakan kadar HbA1c sebagai kontrol jangka panjang (Wardana, 2008).

Pengukuran kadar HbA1c digunakan untuk menilai pengendalian glukosa darah selama 8-12 minggu terakhir, sesuai umur eritrosit dalam darah. Oleh karena itu, pengukuran kadar HbA1c sebaiknya dilakukan 4 kali dalam 1 tahun atau setiap 3-6 bulan sekali. Pengukuran kadar HbA1c merupakan kontrol

pengendalian diabetes melitus terbaik, karena perubahan kadar HbA1c dalam darah terjadi lebih lama dari kadar glukosa darah puasa atau sewaktu , yang cenderung fluktuatif pada penderita diabetes melitus. Hal ini menyebabkan kadar glukosa darah sewaktu maupun kadar glukosa darah puasa tidak menggambarkan pengendalian glukosa darah yang sebenarnya (Wardana, 2008).

Tabel 3. Kisaran persentase HbA1c yang disarankan oleh *BritishDiabetic Association*.

Variabel	baik	dapat diterima	jelek	sangat jelek
HbA1c (%)				
Normal (4,0-6,0)	<6,0	6,0-7,0	7,1-8,1	>8,0

(Indrayanti & Mulyono, 2009)

3. NLR

a. Definisi

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) adalah perbandingan jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut. NLR menunjukkan keseimbangan dua komponen komplementer meskipun sifatnya paradoks dari sistem kekebalan tubuh di mana neutrofil merupakan mediator inflamasi nonspesifik yang aktif memulai pertahanan pertama, sementara limfosit merupakan komponen pengaturan atau perlindungan terhadap inflamasi (Gokulakrishnan, 2009). Penelitian terkini menunjukkan bahwa NLR meningkat dengan meningkatnya tingkat keparahan intoleransi glukosa dan ditemukan berkorelasi positif dengan resistensi insulin yang berarti bahwa pada pasien diabetes melitus terjadi respon inflamasi.

b. Nilai NLR

Nilai NLR didapat melalui perbandingan jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut. Neutrofil dan limfosit absolut didapat dari sampel darah perifer (Han Li *et. al.*, 2017). Penelitian oleh Patrice *et.al.* pada tahun 2017 dengan populasi subjek berusia 21 – 66 tahun dan yang memenuhi kriteria inklusi penelitian menganggap bahwa nilai normal NLR adalah 0,78 – 3,53 (*cut-off*).

4. Hubungan Kadar HbA1c dengan Nilai NLR pada DM Tipe 2

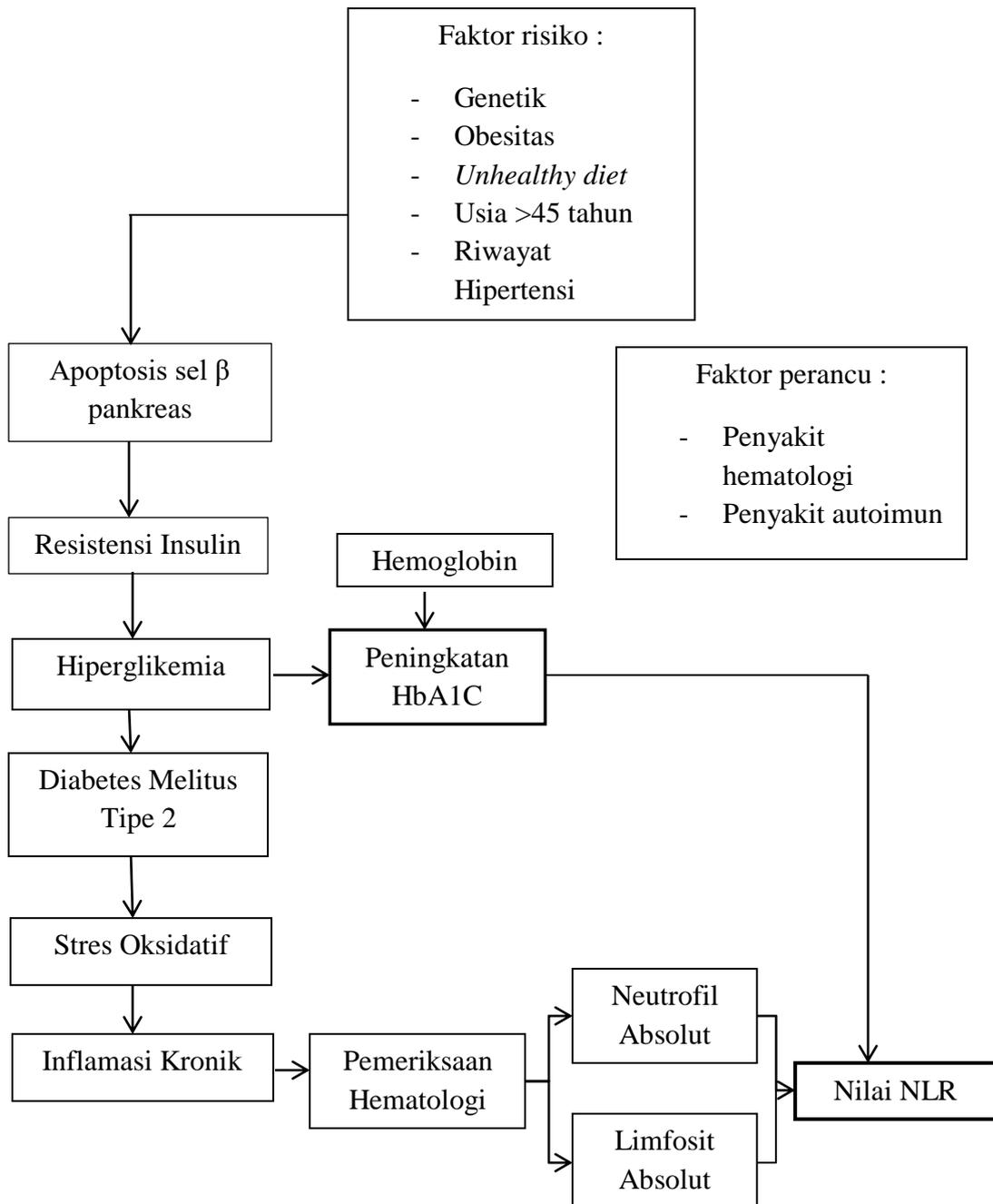
NLR adalah marker inflamasi yang dapat dideteksi secara sederhana, efisien, dan reliabel karena stabilitas dan kepekaannya yang tinggi. Jumlah neutrofil yang tinggi adalah penanda proses peradangan nonspesifik destruktif yang sedang terjadi dan jumlah limfosit yang rendah adalah penanda regulasi kekebalan tubuh yang tidak adekuat (Azab *et. al.*, 2012). NLR sering dipengaruhi oleh kondisi biologis seperti dehidrasi, keparahan sindrom metabolik, atau faktor lain seperti perawatan dan pengolahan sampel darah. Pelepasan zat seperti katekolamin mengakibatkan penurunan leukosit dan limfosit, namun faktor ini tidak berpengaruh signifikan terhadap nilai NLR.

Leukositosis dianggap berhubungan langsung dengan patogenesis aterosklerosis dan sindrom metabolik pada penderita DM tipe 2. Peningkatan jumlah sel darah putih terkait dengan penyakit kardiovaskular pada pasien DM tipe 2. Peningkatan *neutrofil to lymphocyte ratio* (NLR) memiliki keterkaitan dengan sindrom metabolik. NLR merupakan penanda penting dari peradangan sistemik dan sebuah indikator meningkatnya faktor risiko penyakit kardiovaskular pada pasien dengan sindrom metabolik. (Sefil F *et al.*, 2014)

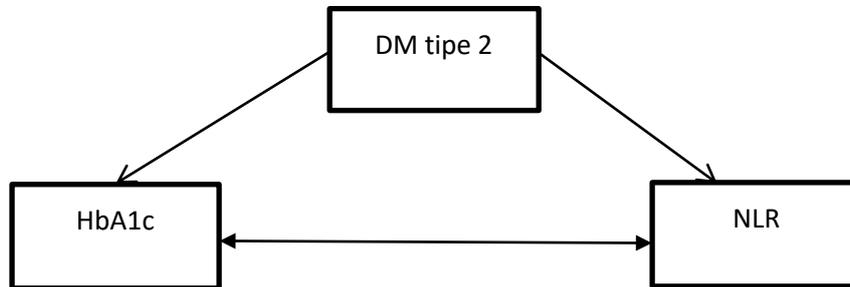
Sebagai pengendali untuk mengetahui resiko pencegahan komplikasi tersebut, salah satunya adalah dengan pemeriksaan

hemoglobin A1c (HbA1c). Kadar HbA1c normal pada bukan penderita diabetes antara 4% sampai dengan 6%. Beberapa studi menunjukkan bahwa diabetes yang tidak terkontrol akan mengakibatkan timbulnya komplikasi, untuk itu pada penderita diabetes kadar HbA1c ditargetkan kurang dari 7%. Semakin tinggi kadar HbA1c maka semakin tinggi pula resiko timbulnya komplikasi, demikian pula sebaliknya. *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* dan UKPDS mengungkapkan setiap penurunan HbA1c sebesar 1% akan mengurangi risiko kematian akibat diabetes sebesar 21%, serangan jantung 14%, komplikasi mikrovaskular 37%, dan penyakit vaskular yang telah perifer 43% (Stratton,2000)

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Pada penelitian ini dapat diambil hipotesis bahwa terdapat korelasi positif antara kadar HbA1c dengan nilai NLR pada penderita diabetes melitus tipe 2.