

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Diabetes Melitus tipe 2

2.1.1 Defisini Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes mellitus berasal dari bahasa Yunani, yaitu diabetes yang berarti pancuran atau aliran, dan mellitus yang berarti madu atau manis. Oleh karena itu, diabetes mellitus diartikan sebagai penyakit yang ditandai keluarnya atau mengalirnya suatu cairan yang berasa manis dari dalam tubuh. Penderita diabetes akan mengeluarkan air seni (urine) yang mengandung kadar gula tinggi (Widharto, 2011).

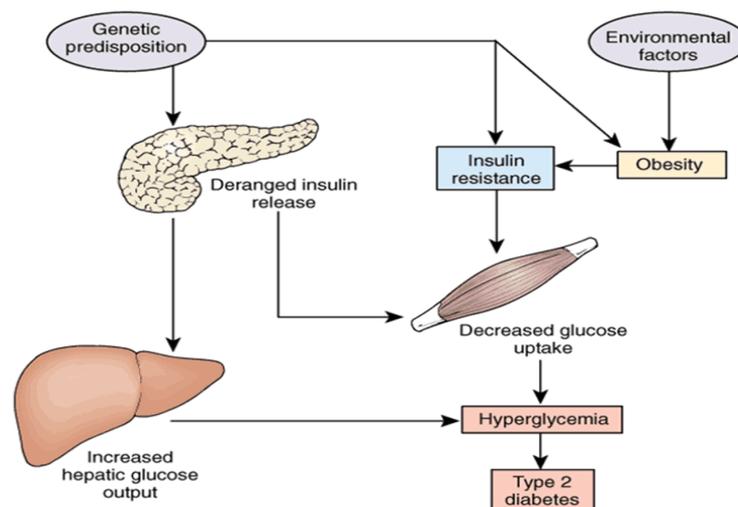
Diabetes Melitus adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang terjadi karena pankreas tidak mampu mensekresi insulin, gangguan kerja insulin, ataupun keduanya. Dapat terjadi kerusakan jangka panjang dan kegagalan pada berbagai organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung, serta pembuluh darah apabila dalam keadaan hiperglikemia kronis (American Diabetes Association, 2020).

Diabetes Melitus atau sering disebut dengan kencing manis adalah suatu penyakit kronik yang terjadi ketika tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin (resistensi insulin), dan di diagnosa melalui pengamatan kadar glukosa di dalam darah. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas yang berperan dalam memasukkan glukosa dari aliran darah ke sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai sumber energi (IDF, 2019).

Diabetes Mellitus tipe-2 merupakan kondisi saat gula darah dalam tubuh tidak terkontrol akibat gangguan sensitivitas sel beta pankreas untuk menghasilkan hormon insulin yang berperan sebagai pengontrol kadar gula darah dalam tubuh (Dewi,2014).

2.1.2 Etiologi Diabetes Melitus

Etiologi diabetes mellitus Tipe 2 merupakan multifaktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Diabetes mellitus mungkin disebabkan oleh kegagalan sel β dan resisten insulin. Resistensi insulin adalah penurunan kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan juga untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Sel β tidak mampu mengimbangi resistensi insulin ini secara menyeluruh, artinya terjadi defisiensi relatif insulin. Ketidakmampuan ini dilihat dari berkurangnya sekresi insulin pada rangsangan glukosa, maupun pada rangsangan glukosa bersama bahan perangsang sekresi insulin lain. Berarti sel β pankreas mengalami desensitisasi terhadap glukosa (Widodo, 2010).



Gambar 2.1 Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2 (McCorry, *et al* 2019)

Menurut Sari (2012) penyebab diabetes melitus adalah kurangnya produksi dan ketersediaan insulin dalam tubuh atau terjadinya gangguan fungsi insulin, yang sebenarnya jumlahnya cukup. Faktor– faktor yang menyebabkan diabetes melitus yaitu:

1) Faktor Keturunan

Diabetes merupakan penyakit degenerative atau diturunkan. Sekitar 50% pasien diabetes melitus tipe 2 mempunyai orang tua yang menderita diabetes, lebih dari sepertiga pasien diabetes mempunyai saudara yang mengidap diabetes.

2) Obesitas (kegemukan)

Ada korelasi bermakna antara obesitas dengan kadar glukosa darah, pada derajat kegemukan dengan IMT >23 dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi 200mg% (Fatimah, 2015).

3) Hipertensi

Pengaruh hipertensi terhadap kejadian diabetes melitus disebabkan oleh penebalan pembuluh darah arteri yang menyebabkan diameter pembuluh darah menjadi menyempit. Hal tersebut akan menyebabkan proses pengangkutan glukosa dari dalam darah menjadi terganggu sehingga dapat terjadi hiperglikemia dan berakhir DM tipe 2 (A.D.A.M dalam Asmarani, 2017).

4) Usia

Menurut Fatimah (2015), usia yang terbanyak terkena Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah > 45 tahun.

5) Virus dan Bakteri

Menurut para ahli di bidangnya melalui mekanisme infeksi sitolitik pada sel beta virus dapat menyebabkan rusaknya sel. Kemudian hilangnya autoimun pada sel beta karena yang dicurigai itu adalah rubella mumps, dan human coxsackievirus B4.

6) Bahan Beracun

Sianida dapat menyebabkan kerusakan pankreas yang akhirnya menimbulkan gejala diabetes melitus jika disertai dengan kekurangan protein. Nutrisi Berat badan yang berlebih bisa menyebabkan diabetes melitus, karena jalan insulin yang hendak menyebarkan gula – gula ke dalam sel terhalangi akibatnya gula menumpuk.

7) Gaya hidup tidak sehat

Konsumsi gula putih secara berlebihan, yaitu melebihi 8 sendok makan per hari. Konsumsi aneka junk food, minuman siap saji misalnya soft drink, aneka jus buah kemasan yang mengandung berbagai pemanis buatan seperti aspartam, fruktosa, dan lain-lain secara berlebihan dan terus-menerus ditambah dengan kurangnya aktivitas fisik, misalnya terlalu lama menonton televisi, bermalas-malasan, dan kurang berolahraga, gaya hidup tidak sehat dan pola konsumsi yang buruk mengakibatkan tubuh mengalami obesitas, sehingga lemak dan kolesterol menumpuk (Khotimah, 2014).

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes mellitus (DM) diklasifikasikan sebagai salah satu dari empat status klinis berbeda meliputi Tipe 1, Tipe 2, gestasional, atau tipe DM spesifik lainnya (Black, 2014).

a. Diabetes Melitus tipe 1

Disebut juga dengan Juvenile Diabetes atau Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM), dengan jumlah penderita sekitar 5%-10% dari seluruh penderita diabetes melitus dan umumnya terjadi pada usia muda di bawah 25 tahun. Diabetes Melitus tipe I ditandai dengan terjadinya kerusakan sel β pankreas yang disebabkan oleh proses autoimune, akibatnya terjadi defisiensi insulin absolut sehingga penderita mutlak memerlukan insulin dari luar (eksogen) untuk mempertahankan kadar gula darah dalam batas normal (Sutanto dalam IP. Suraoka, 2015).

Hingga saat ini, diabetes tipe I masih termasuk dalam kategori penyakit yang tidak dapat dicegah, termasuk dengan cara diet atau olahraga. Pada fase awal kemunculan penyakit ini, kebanyakan penderita diabetes tipe I ini memiliki kesehatan dan berat badan yang cukup baik, dan respon tubuh terhadap insulin juga masih normal. Penyebab utama kehilangan sel beta pankreas pada penderita diabetes tipe I adalah kesalahan reaksi autoimunitas yang menghancurkan sel beta pancreas, reaksi autoimunitas tersebut dapat dipicu oleh adanya infeksi dalam tubuh (Sutanto dalam IP. Suraoka, 2015).

b. Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 atau dikenal sebagai Non-Insulin Dependen Diabetes (NIDDM), dalam diabetes mellitus tipe 2 terjadi karena

resistensi insulin, dimana jumlah reseptor insulin pada permukaan sel berkurang, walaupun jumlah insulin tidak berkurang. Hal ini menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel meskipun insulin tersedia (Suiraoaka, 2015).

Jumlah seluruh pasien dengan diabetes mellitus mencapai 90-95% dan banyak dialami oleh orang dewasa tua lebih dari 40 tahun serta lebih sering terjadi pada individu obesitas. Pankreas pada diabetes melitus tipe 2 masih bisa membuat insulin, tetapi kualitas insulinnya buruk, tidak dapat berfungsi dengan baik sebagai kunci untuk memasukkan gula ke dalam sel. Akibatnya, gula dalam darah meningkat (Damayanti, 2016).

c. Diabetes Melitus Gestasional

Wanita hamil yang belum pernah mengidap diabetes mellitus, tetapi memiliki angka gula darah cukup tinggi selama kehamilan dapat dikatakan telah menderita diabetes melitus gestasional. Diabetes tipe ini merupakan gangguan toleransi glukosa berbagai derajat yang ditemukan pertama kali pada saat hamil. Pada umumnya diabetes melitus gestasional menunjukkan adanya gangguan toleransi glukosa yang relatif ringan sehingga jarang memerlukan pertolongan dokter. Kebanyakan wanita penderita diabetes melitus gestasional memiliki homeostatis glukosa relatif normal selama paruh pertama kehamilan (sekitar usia 5 bulan) dan juga bisa mengalami defisiensi insulin relatif pada paruh kedua, tetapi kadar gula darah biasanya kembali normal setelah melahirkan (Karyadi dalam IP. Suiraoaka, 2015).

Resiko neonatal yang terjadi keanehan sejak lahir seperti berhubungan dengan jantung, sistem saraf pusat, dan menjadi sebab bentuk cacat otot atau jika diabetes melitus gestational tidak bisa dikendalikan oleh bayi yang lahir tidak normal yakni besar atau yang disebut makrosomia yaitu berat badan bayi diatas 4kg. Untuk mengendalikannya diabetes harus mendapatkan pengawasan semasa hamil, sekitar 20-25% dari wanita penderita diabetes melitus gestational dapat bertahan hidup (Sari, 2012).

d. Diabetes melitus tipe khusus

Diabetes melitus tipe spesifik lain ditandai dengan kelainan genetik pada sel beta, kelainan genetik pada kinerja insulin, penyakit pankreas esokrin, gangguan endokrin, diinduksi obat atau bahan kimia, infeksi (LeMone, 2016).

Diabetes ini merupakan gangguan endokrin yang menimbulkan hiperglikemia akibat peningkatan produksi glukosa hati atau penurunan glukosa oleh sel (Damayanti, 2016). Dikenal juga sebagai diabetes sekunder atau akibat penyakit lain, yang mengganggu produksi insulin atau memengaruhi kerja insulin. Penyebabnya adalah radang pankreas (pankreatitis), gangguan kelenjar adrenal atau hipofisis, penggunaan hormon kortikosteroid, pemakaian beberapa obat antihipertensi atau antikolesterol, malnutrisi dan infeksi. (Tandra, 2017).

2.1.4 Diagnosis Diabetes Melitus tipe 2

Cara diagnosis diabetes melitus dapat dilihat dari peningkatan kadar glukosa darahnya. Terdapat beberapa kriteria diagnosis Diabetes Melitus berdasarkan nilai kadar gula darah, berikut ini adalah kriteria diagnosis berdasarkan American Diabetes Association tahun 2010. Kriteria Diagnostik Diabetes melitus menurut American Diabetes Association 2010 :

1. Gejala klasik DM dengan (GDS) glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/ dl (11.1 mmol/L). Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Gejala klasik adalah: poliuria, polidipsia dan berat badan turun tanpa sebab.
2. Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/ dl (7.0 mmol/L). Puasa adalah pasien tak mendapat kalori sedikitnya 8 jam.
3. Kadar glukosa darah 2 jam PP ≥ 200 mg/ dl (11,1 mmol/L).
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5$ % dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standarization Program (NGSP). Catatan untuk diagnosis berdasarkan HbA1c, tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standar NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi.

Tes Toleransi Glukosa Oral dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gr glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau Diabetes Melitus, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) tergantung dari hasil yang dipeoleh:

1. TGT : glukosa darah plasma 2 jam setelah beban antara 140- 199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L),
 2. GDPT : glukosa darah puasa antara 100 – 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)
- Individu dengan TGT dan GDPT tidak memiliki resiko Diabetes Melitus, tetapi berisiko besar untuk mengembangkan DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskular di masa depan. Skrining dengan kadar glukosa plasma puasa dianjurkan setiap 3 tahun untuk individu di atas usia 45 tahun, serta untuk individu yang lebih muda yang kelebihan BB (indeks masa tubuh ≥ 25 kg / m²) dan memiliki satu atau lebih faktor resiko tambahan. Dan berikut kriteria diagnosis untuk diabetes melitus menurut (Katzung, 2018).

Tabel 2.1 Kriteria diagnosis penderita Diabetes Melitus (Katzung, 2018)

	Toleransi Glukosa Normal, mg/dL	Prediabetes	Diabetes Melitus
Glukosa darah puasa mg/dL	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl (Glukosa puasa terganggu)	≥ 126 mg/dl
Gula darah 2 jam post prandial mg/dL	< 140 mg/dl	≥ 140 -199 mg/dl (Toleransi glukosa terganggu)	≥ 200 mg/dl
HbA1c (%)	< 5,7 %	5,7-6,4 %	$\geq 6,5$ %

2.1.5 Manifestasi Klinis Diabetes Mellitus tipe 2

Menurut Tandra (2013) banyak orang yang menjadi cemas ketika mengetahui bahwa dirinya adalah pengidap diabetes karena selain keluhan dan

gejala berjalan perlahan tidak terasakan, juga gejalanya bervariasi tergantung organ mana yang terkena. Beberapa gejala diabetes diantaranya adalah :

1. Poliuri (Peningkatan pengeluaran urine)

Ginjal tidak dapat menyerap kembali gula yang berlebihan di dalam darah. Akibatnya, gula ini akan menarik air keluar dari jaringan sehingga selain kencing menjadi sering dan banyak, juga akan merasa dehidrasi atau kekurangan cairan.

2. Polidipsi (Peningkatan rasa haus)

Untuk mengatasi dehidrasi, anda akan banyak minum dan terus minum. Kesalahan yang sering didapatkan adalah anda akan mencari softdrink yang manis dan segar untuk mengatasi rasa haus. Akibatnya, gula darah semakin naik dan hal ini dapat menimbulkan komplikasi akut yang membahayakan.

3. Polifagi (peningkatan rasa lapar)

Sebagai kompensasi dari dehidrasi dan harus banyak minum, anda mungkin mulai banyak makan. Memang pada mulanya berat badan makin meningkat, namun lama-kelamaan otot tidak dapat cukup gula untuk tumbuh dan sumber energi. Akibatnya, jaringan otot dan lemak harus dipecah untuk memenuhi kebutuhan energi sehingga berat badan menjadi turun, meskipun makannya banyak. Keadaan ini makin diperburuk oleh adanya komplikasi yang timbul belakangan.

4. Rasa seperti flu dan lemah.

Keluhan diabetes dapat menyerupai sakit flu, rasa capek, lemah dan nafsu makan menurun. Pada diabetes, gula bukan lagi sumber energi

karena glukosa menumpuk dalam peredaran darah dan tidak dapat diangkut ke dalam sel untuk menjadi energi.

5. Mata kabur

Gula darah yang tinggi akan menarik keluar cairan dari dalam lensa mata sehingga lensa menjadi tipis. Akibatnya, mata mengalami kesulitan untuk memfokuskan dan penglihatan menjadi kabur. Apabila anda bisa mengontrol glukosa darah dengan baik, penglihatan jadi membaik karena lensa kembali normal. Orang diabetes sering berganti-ganti ukuran kacamata karena gula darah yang terus naik turun.

6. Luka yang sukar sembuh.

Penyebab luka yang sukar sembuh adalah: infeksi yang hebat karena kuman atau jamur mudah tumbuh pada kondisi gula darah yang tinggi, kerusakan dinding pembuluh darah sehingga aliran darah yang tidak lancar pada kapiler (pembuluh darah kecil) menghambat penyembuhan luka, dan kerusakan saraf yang menyebabkan penderita diabetes tidak bisa merasakan luka yang dialami dan membiarkannya semakin membusuk.

7. Kesemutan.

Kerusakan saraf disebabkan oleh glukosa yang tinggi merusak dinding pembuluh darah sehingga mengganggu nutrisi pada saraf. Karena yang rusak adalah saraf sensoris, keluhan paling sering adalah rasa kesemutan atau tidak terasa, terutama pada tangan dan kaki. Selanjutnya bisa timbul rasa nyeri pada anggota tubuh, betis, kaki, tangan dan lengan, bahkan bisa terasa seperti terbakar.

2.1.6 Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2

Tubuh manusia memerlukan bahan bakar berupa energi untuk menjalankan berbagai fungsi sel dengan baik. Bahan bakar tersebut bersumber dari sumber zat gizi karbohidrat, protein, lemak, yang didalam tubuh mengalami pemecahan menjadi zat yang lebih sederhana dan proses pengolahan lebih lanjut untuk menghasilkan energy (Suiraoaka, 2012).

Proses pembentukan energi terutama yang bersumber dari glukosa memerlukan proses metabolisme yang rumit dalam metabolisme tersebut, insulin memegang peranan yang sangat penting yang bertugas memasukkan glukosa kedalam sel untuk selanjutnya diubah menjadi energi. Pada keadaan normal, glukosa diatur sedemikian rupa oleh insulin yang diproduksi oleh sel beta pankreas, sehingga kadarnya didalam darah selalu dalam batas aman baik pada keadaan puasa maupun sesudah makan. Kadar glukosa darah normal berkisar antara 70-140 mg/dl. Insulin adalah suatu zat atau hormon yang dihasilkan oleh sel beta pankreas pada pulau Langerhans. Tiap pankreas mengandung 100.000 pulau Langerhans dan tiap pulau berisikan 100 sel beta. Insulin memegang peranan yang sangat penting dalam pengaturan kadar glukosa darah dan koordinasi penggunaan energi oleh jaringan, insulin yang dihasilkan sel beta pankreas dapat diibaratkan anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa kedalam sel agar dapat di metabolisme menjadi energi (Suiraoaka, 2012).

Menurut Fatimah (2015). Gangguan metabolisme tersebut dapat terjadi karena ada 3 faktor penting yang perlu diperhatikan, yaitu :

1. Faktor individu atau genetik etnis yang membuat rawan DM
2. Kerusakan fungsi sel beta pancreas
3. Berkurangnya kerja insulin didalam jaringan yang sensitif insulin (resisten insulin), termasuk otot skeletal, hati dan jaringan adipos. (Arif.M, 2014)

Insulin yang disekresi oleh sel beta pankreas berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah dalam tubuh. Kadar glukosa darah yang tinggi akan menstimulasi sel beta pankreas untuk mengsekresi insulin (Hanum, 2013). Sel beta pankreas yang tidak berfungsi secara optimal sehingga berakibat pada kurangnya sekresi insulin menjadi penyebab kadar glukosa darah tinggi. Penyebab dari kerusakan sel beta pankreas sangat banyak seperti contoh penyakit autoimun dan idiopatik (NIDDK, 2014).

Gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin disebut dengan resistensi insulin. Keadaan ini dapat disebabkan oleh gangguan reseptor, pre reseptor dan post reseptor sehingga dibutuhkan insulin yang lebih banyak dari biasanya untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal. Sensitivitas insulin untuk menurunkan glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak serta menekan produksi glukosa oleh hati menurun. Penurunan sensitivitas tersebut juga menyebabkan resistensi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi (Prabawati, 2012).

Kadar glukosa darah yang tinggi selanjutnya berakibat pada proses filtrasi yang melebihi transpor maksimum. Keadaan ini mengakibatkan glukosa dalam darah masuk ke dalam urin (glukosuria) sehingga terjadi diuresis osmotik yang

ditandai dengan pengeluaran urin yang berlebihan (poliuria). Banyaknya cairan yang keluar menimbulkan sensasi rasa haus (polidipsia). Glukosa yang hilang melalui urin dan resistensi insulin menyebabkan kurangnya glukosa yang akan diubah menjadi energi sehingga menimbulkan rasa lapar yang meningkat (polifagia) sebagai kompensasi terhadap kebutuhan energi. Penderita akan merasa mudah lelah dan mengantuk jika tidak ada kompensasi terhadap kebutuhan energi tersebut (Hanum, 2013).

2.1.7 Komplikasi Diabetes Melitus tipe 2

Novitasari (2012) mengatakan bahwa komplikasi akibat diabetes mellitus dapat bersifat akut atau kronis. Komplikasi akut terjadi jika kadar glukosa darah seseorang meningkat atau menurun tajam dalam waktu relative singkat. Kadar glukosa darah dapat menurun drastis jika penderita menjalani diet yang terlalu ketat. Perubahan besar yang mendadak dapat merugikan. Komplikasi kronis berupa kelainan pembuluh darah yang akhirnya bisa menyebabkan serangan jantung, ginjal, saraf, dan penyakit berat lain.

1. Komplikasi Akut

a. Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Akibat gangguan pada sekresi hormon insulin, kerja insulin atau oleh keduanya pada pasien diabetes melitus Tipe II dan kerusakan sel beta pula Langerhans pada DM tipe I, pasien DM akan mengalami kondisi hiperglikemia akibat penurunan uptake glukosa kedalam sel yang diikuti peningkatan lipolysis, gluconeogenesis di hepar dan pemecahan protein. Peningkatan lipolisis dapat mengakibatkan peningkatan oksidasi asam lemak bebas disertai pembentukan benda

keton (asetoasetat, hidroksibutirat, dan aseton), benda keton keluar melalui urine (ketonuria), peningkatan aseton dalam tubuh akan menyebabkan bau napas seperti buah (aseton) (Deni Yasmara et, al 2016).

Selain itu, kondisi hiperglikemik diperparah dengan peningkatan glukosa dari proses gluconeogenesis di hepar. Kekurangan insulin juga akan mengakibatkan pemecahan protein. Protein akan dikonversi menjadi glukosa sehingga menyebabkan peningkatan BUN (blood urea nitrogen). Peningkatan BUN dan peningkatan benda keton akan menyebabkan suatu kondisi yang dikenal dengan asidosis metabolik. Manifestasi asidosis metabolik diantaranya pH (pH turun dibawah 7,3) dan kadar bikarbonat (Deni Yasmara et, al 2016).

Mekanisme tubuh dalam mengatasi asidosis metabolik diatas dengan cara meningkatkan frekuensi pernapasan dalam upaya mengeluarkan kelebihan CO₂ yang dibentuk sebagai upaya tubuh mebentuk ekuilibrium asam-basa. Pernapasan tersebut dikenal dengan pernapasan Kusmaul. Kondisi diatas apabila tidak ditangani akan menimbulkan perubahan kesadaran, koma bahkan kematian. Kondisi hipoglikemik yang terjadi pada pasien juga akan menyebabkan syok hipovolemik akibat diuresis osmotik yang tidak ditangani. Ketoasidosis/ ketoasidosis diabetic sering kali ditemukan pada DM tipe I dibandingkan tipe II, karena pada DM tipe I kekurangan insulin lebih bersifat absolut (Deni Yasmara et, al 2016).

b. Sindrom Hiperglikemik Hiperosmolar Non Ketotik (HHNK)

Komplikasi yang banyak dijumpai pada penderita diabetes tipe II adalah sindrom hiperglikemik hiperosmolar nonketotik, peningkatan glukosa darah yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, resistensi insulin ataupun dapat mengakibatkan hiperglikemia berat dengan kadar glukosa darah lebih dari 300 mg/100 mL. Peningkatan glukosa ini akan menyebabkan ambang batas ginjal untuk glukosa, sehingga muncul manifestasi glukosuria yang diikuti dengan diuresis osmotik (Deni Yasmara et, al 2016). Ketika glukosa yang berlebihan diekskresikan kedalam urine (glukosuria), ekskresi ini akan disertai pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan, keadaan ini dinamakan diuresis osmotik. Sebagai akibat dari kehilangan cairan dan elektrolit yang berlebihan pasien akan mengalami dehidrasi dan kehilangan banyak elektrolit, pasien dapat menjadi hipotensi dan mengalami syok. Selanjutnya pasien dapat mengalami penurunan serebral sehingga tanpa penanganan yang cepat dan tepat pasien bisa mengalami koma dan meninggal (Price & Wilson dalam Deni Yasmara et, al 2016).

c. Hipoglikemia

Hipoglikemia (kadar glukosa darah rendah) umum terjadi pada penyandang DM tipe I dan terkadang terjadi pada penyandang DM tipe 2 yang diobati dengan agens hipoglikemik oral tertentu. Kondisi ini sering kali disebut syok insulin, reaksi insulin, atau “penurunan” pada pasien DM tipe I. Hipoglikemia terutama disebabkan oleh

ketidaksesuaian antara asupan insulin (mis., kesalahan dosis insulin), aktivitas fisik, dan kurang tersedianya karbohidrat (mis, melewati makan). Asupan alcohol dan obat-obatan seperti kloramfenikol (Chloromycetin), Coumadin, inhibitor monoamine oksidase (MAO), probensid (Benemid), salisat, dan sulfonamide juga dapat menyebabkan hipoglikemia (LeMone, 2016). Manifestasi hipoglikemia terjadi akibat respons kompensatorik sistem saraf otonom (SSO) dan akibat kerusakan fungsi serebral akibat penurunan ketersediaan glukosa yang dapat dipakai oleh otak. Manifestasi berbeda-beda, khususnya pada lansia. Awitan mendadak dan glukosa darah biasanya kurang dari 450-60 mg/dl. Hipoglikemia berat dapat menyebabkan kematian (LeMone, 2016).

2. Komplikasi Kronik

Komplikasi kronis diabetes mellitus menurut LeMone (2016) dapat dikelompokkan sebagai berikut :

a. Neuropati diabetik (Kerusakan saraf)

Mikrosirkulasi (pembuluh darah besar) pada penyandang diabetes mengalami perubahan akibat aterosklerosis, trombosit, sel darah merah, dan faktor pembekuan yang tidak normal dan perubahan dinding arteri. Faktor risiko lain yang menimbulkan perkembangan penyakit makrovaskular pada diabetes mellitus adalah hipertensi, hiperlipidemia, merokok dan kegemukan. Perubahan sistim vaskuler meningkatkan risiko komplikasi jangka

panjang penyakit arteri koroner, penyakit vaskular serebral, dan penyakit vaskular perifer.

1) Penyakit arteri koroner

Merupakan risiko utama terjadinya infark miokard pada penyandang diabetes, khususnya pada penyandang Diabetes Mellitus tipe II usia paruh baya hingga lansia. Penyakit arteri koroner merupakan penyebab terbanyak kematian pada penyandang Diabetes Mellitus tipe II. (McPhee & Papadakis dalam LeMone 2016)

2) Hipertensi

Merupakan komplikasi umum pada DM dan menyerang 75% penyandang DM dan merupakan faktor risiko utama pada penyakit kardiovaskular dan komplikasi mikrovaskular, seperti retinopati dan nefropati. Hipertensi dapat dikurangi melalui penurunan berat badan, olahraga, serta penurunan asupan natrium dan konsumsi alkohol. Jika metode ini tidak efektif, terapi dengan medikasi antihipertensi diperlukan.

3) Stroke (cedera serebrovaskuler)

Penyandang DM, khususnya lansia dengan DM tipe II, dua hingga empat kali lebih sering mengalami stroke (CDC dalam LeMone 2016). Meskipun hubungan pasti antara DM dan penyakit vaskular serebral tidak diketahui, hipertensi (salah satu risiko stroke) merupakan masalah kesehatan

umum yang terjadi pada penyandang diabetes. Selain itu, aterosklerosis pembuluh darah serebral terjadi pada usia lebih dini dan semakin ekstensif pada penyandang DM (Porth & Matfin dalam LeMone 2016).

4) Penyakit vaskuler perifer

Penyakit vaskular perifer di ekstremitas bawah menyertai kedua tipe DM, tetapi insidennya lebih besar pada penyandang DM tipe II. Aterosklerosis pembuluh darah tungkai pada penyandang DM mulai pada usia dini, berkembang dengan cepat, dan frekuensinya sama pada pria dan wanita. Kerusakan sirkulasi vaskular perifer menyebabkan insufisiensi vaskular perifer dengan klaudikasi (nyeri intermitten di tungkai bawah dan ulkus pada kaki. Sumbatan dan trombosis di pembuluh darah besar, arteri kecil dan arteriol, serta perubahan fungsi neurologis dan infeksi, mengakibatkan gangrene (nekrosis atau kematian jaringan).

b. Retinopati diabetik (Kerusakan mata)

Retinopati diabetik adalah nama untuk perubahan di retina yang terjadi pada penyandang diabetes. Struktur kapiler retina mengalami perubahan aliran darah, yang menyebabkan iskemia retina. Retinopati diabetik merupakan penyebab terbanyak kebutaan pada orang yang berusia antara 20 dan 74 tahun. Jika eksudat, edema, perdarahan, atau iskemia terjadi di dekat fovea

maka orang tersebut akan mengalami kerusakan penglihatan di tiap tahap. Ada tiga penyakit utama pada mata yang disebabkan oleh diabetes, yaitu: Retinopati, Katarak, dan Glaukoma (LeMone 2016).

c. Nefropati diabetik (Kerusakan ginjal)

Adalah penyakit ginjal yang ditandai dengan adanya albumin dalam urine, hipertensi, edema, dan insufisiensi ginjal progresif (Porth & Marfin dalam LeMone 2016). Indikasi pertama adalah mikroalbuminuria, kadar albumin yang tidak normal dalam urine. Tanpa intervensi khusus, penyandang DM tipe I dengan mikroalbuminuria menetap akan mengalami nefropati, disertai dengan hipertensi, selama masa 10-15 tahun. Penyandang DM tipe II sering mengalami mikroalbuminuria dan nefropati segera setelah diagnosis, karena DM seringkali telah ada tetapi tidak terdiagnosis selama beberapa tahun.

2.2 Konsep Glukosa Darah

2.2.1 Pengertian Glukosa Darah

Menurut Munfaati tahun 2017, glukosa darah merupakan karbohidrat dalam bentuk monosakarida yang terdapat dalam darah dan menjadi sumber energi utama makhluk hidup. Karena perannya sebagai energi utama, Gula darah mengacu pada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau tingkat glukosa serum, diatur dengan ketat di dalam tubuh. (Munfaati, 2017). Dalam prosesnya glukosa ditranspor ke dalam sel untuk menghasilkan energi.

Proses pembentukan energi ini terjadi dalam mitokondria dengan membutuhkan oksigen sebagai bahan bakarnya untuk menghasilkan ATP sebagai energi setiap kegiatan sel. Glukosa yang dialirkan melalui darah adalah sumber utama energi untuk sel-sel tubuh (Irawan, 2010).

Glukosa diuraikan dalam sel untuk menghasilkan tenaga. Gula darah meningkat setelah makan atau minum-minuman yang mengandung kadar glukosa di dalamnya. Umumnya tingkat gula darah bertahan pada batas-batas yang sempit sepanjang hari: 4-8 mmol/l (70-150 mg/dl). Tingkat ini meningkat setelah makan dan biasanya berada pada level terendah pada pagi hari, sebelum orang makan (Maulana dalam Munfaati, 2017).

Kadar glukosa darah atau kadar glukosa plasma ditentukan oleh keseimbangan antara jumlah glukosa yang masuk ke dalam aliran darah dan yang meninggalkan aliran darah. Glukosa dikonsumsi tubuh 5% nya diubah menjadi glikogen di dalam hati, dan sekitar 30-40% glukosa dimetabolisme di dalam otot dan jaringan lain (Wulandari, 2016). Pada orang normal glukosa plasma akan turun kurang lebih 60 mg/dl, sebab asupan yang kurang namun tidak sampai menyebabkan timbulnya gejala hipoglikemia karena glukogenesis yang mencegah terjadinya penurunan lebih lanjut (Ganong, 2012).

2.2.2 Metabolisme Kadar Gula Darah

Metabolisme merupakan segala proses kimiawi yang terjadi di dalam tubuh. Proses yang lengkap dan komplis sangat terkoordinatif melibatkan banyak enzim di dalamnya, sehingga terjadi pertukaran bahan dan energi. Adapun

metabolisme yang terjadi dalam tubuh yang mempengaruhi kadar gula darah (Kevin, 2017), yaitu :

1. Metabolisme Karbohidrat

Hati adalah tempat metabolisme karbohidrat dimana regulasi, penyimpanan, dan produksi glukosa berlangsung. Hati merupakan satu-satunya organ yang mengandung glukosa kinase, enzim yang memiliki laju reaksi tinggi, mampu memfosforilasi glukosa, tapi hanya ketika konsentrasinya tinggi. Konsentrasi yang cukup segera muncul setelah makan ketika konsentrasi glukosa di vena porta meningkat. Setidaknya 99% dari semua energi yang berasal dari karbohidrat digunakan oleh mitokondria untuk membentuk ATP di dalam sel (Kevin, 2017).

Produk akhir dari pencernaan karbohidrat pada traktus gastrointestinal adalah glukosa, fruktosa, dan galaktosa. Setelah diabsorpsi ke sirkulasi, fruktosa dan galaktosa segera diubah menjadi glukosa. Sehingga, glukosa adalah molekul utama yang digunakan untuk memproduksi ATP. Glukosa ini harus ditranspor melewati membran sel ke dalam sitoplasma sel sebelum dapat digunakan oleh sel (Kevin, 2017).

Hati menyimpan glikogen untuk pelepasan glukosa saat puasa, dan otot, yang dapat menyimpan sebanyak 90% glukosa yang terkandung dalam satu kali makan, mengkatabolisme glikogen saat olahraga berat. Kemampuan untuk membentuk glikogen memungkinkan kita menyimpan glukosa dalam jumlah yang cukup besar tanpa mengganggu tekanan osmotik cairan intraseluler. Glukosa diambil dari glikogen diantara waktu

makan, selama puasa, dan selama olahraga oleh glikogen fosforilase dan oleh enzim pencabang (Kevin, 2017).

2. Metabolisme Gula Darah

Kadar glukosa di dalam sirkulasi diperoleh dari tiga sumber (Wibawa, 2017), yaitu :

- a. Absorpsi di intestinal semasa mengkonsumsi makanan
- b. Glikogenolisis

Glikogen merupakan cadangan glukosa yang tersimpan di hati serta jaringan lain seperti otot. Apabila tubuh memerlukan glukosa sebagai bahan baku pembuatan energi, glikogen akan dipecah menjadi glukosa melalui proses glikogenolisis. Proses glikogenolisis ini melibatkan banyak enzim, serta diatur oleh beberapa mekanisme hormonal meliputi hormon glukagon (Wibawa, 2017),

- c. Glukoneogenesis

Merupakan pembentukan glukosa dari bahan non karbohidrat seperti asam laktat, asam amino, propionat, dan glisero. Glukoneogenesis dapat berlangsung setiap saat di dalam tubuh, terutama di sel-sel ginjal dan hepar (sedikit di otot dan otak) (Wibawa, 2017).

Glukosa dari hasil absorpsi sepanjang saluran cerna, glikogenolisis dan glukoneogenesis akan masuk ke dalam sel dan dipecah di dalam sel untuk menghasilkan energi dalam proses glikolisis. Peran glukosa sebagai bahan baku energi bagi tubuh kita sangatlah penting, oleh karena itu pada

orang normal tubuh selalu mempertahankan kadar glukosa dalam darah secara konstan, yaitu sekitar 80-100 mg/dl bagi dewasa dan 80-90 mg/dl bagi anak, walaupun pasokan makanan dan kebutuhan jaringan berubah-ubah sewaktu tidur, makan, dan bekerja (Wibawa, 2017).

Proses tersebut disebut homeostatis glukosa. Kadar glukosa yang rendah yaitu hipoglikemia dicegah dengan pelepasan glukosa dari simpanan glikogen hati yang besar melalui jalur glikogenolisis dan sintesis glukosa dari laktat, gliserol, dan asam amino di hati melalui jalur glukoneogenesis seperti dijelaskan diatas. Sebaliknya jika kadar glukosa yang terlalu tinggi yaitu hiperglikemia dicegah oleh proses yang dinamakan glikogenesis. Glikogenesis adalah proses anabolik pembentukan glikogen untuk simpanan glukosa saat rasio glukosa darah meningkat yang diperoleh dari makanan terlalu berlebih, glikogenesis terjadi terutama pada sel otot dan hati (Wibawa, 2017).

Kontrol kadar gula darah merupakan suatu pengendalian glukosa pasien diabetes mellitus. Kontrol ini dilakukan setiap 3 bulan sekali yang meliputi pemeriksaan kontrol kadar gula darah puasa, kadar gula postprandial, serta kadar HbA1C. Apabila tidak dilakukan secara teratur, dapat menyebabkan komplikasi (Rachmawati, dkk 2015). Dengan melakukan kontrol kadar gula darah secara teratur, kadar glukosa darah akan lebih mudah dikendalikan (Rachmawati, dkk 2015).

2.2.3 Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Menurut Racmawati dalam Rahmayanti, (2017). Standar pemeriksaan kadar gula darah idealnya dilakukan minimal tiga bulan sekali setelah kunjungan pertama, yang meliputi :

1. Gula darah sewaktu

Pemeriksaan gula darah yang dapat dilakukan setiap waktu tanpa harus memperhatikan makanan terakhir yang dikonsumsi maupun kondisi dari seseorang.

2. Gula darah puasa

Pemeriksaan gula darah yang dilakukan setelah klien berpuasa selama 8-12 jam. Gula darah 2 jam setelah puasa Pemeriksaan gula darah ini biasanya dilakukan untuk mengukur respons klien terhadap asupan tinggi karbohidrat 2 jam setelah makan.

3. Tes HbA1c

HbA1c adalah glycated hemoglobin atau glycosylated hemoglobin, yaitu rata-rata kadar gula darah yang terkait pada hemoglobin (Hb). Gula darah yang tinggi akan dilihat pada molekul hemoglobin (Hb) dalam darah dan akan bertahan dalam darah sesuai usia hemoglobin yaitu 2-3 bulan. Semakin tinggi gula darah, semakin banyak molekul hemoglobin yang berkaitan dengan gula. Jika kadar HbA1c >6%, maka sudah divonis sebagai penderita diabetes, HbA1c >8% disebut sebagai kontrol gula yang buruk. Kendali gula darah dikatakan baik jika HbA1c dibawah 6,5% (Tandra, 2013).

Pada umumnya terdapat dua cara melakukan pemeriksaan diabetes melitus. Cara tersebut yaitu secara langsung melalui tes darah dan secara tidak langsung melalui tes urine (air kencing) (Widharto dalam Rahmayanti, 2017)

1. Tes Darah

Tes menggunakan alat photometer dapat secara cepat dan tepat mengetahui kadar gula darah. Tes dilakukan sesudah puasa (minimal selama 10 jam) dan 2 jam sesudah makan. Seseorang dikatakan menderita diabetes mellitus apabila hasil pengukuran kadar darah tidak sesuai dengan kadar gula darah normal.

2. Tes Urine

Pada dasarnya tes ini bertujuan untuk melihat zat-zat yang terkandung dalam urine. Zat-zat yang ingin diukur kadarnya dalam urine antara lain keton dan glikoprotein.

2.3 Konsep Asam Urat

2.3.1 Definisi Asam Urat

Asam Urat adalah terjemahan dari kata *uric acid*. Adapun *uric* ini berarti “sesuatu yang berasal dari urin atau air seni”. Asam urat memang ditemukan di air seni pada penderita yang memiliki radang sendi (Soeroso, 2011). Asam urat yang merupakan hasil buangan ini harus dikeluarkan oleh ginjal dari dalam tubuh melalui urine dan sebagian kecil melalui feses (Herliana, 2013).

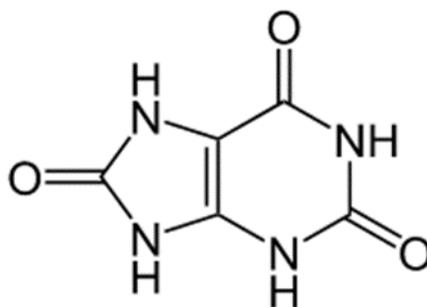
Asam urat adalah hasil akhir dari penguraian purin pada manusia. Purin (adenin dan guanin) merupakan bagian dari asam nukleat. Di dalam tubuh,

perputaran purin terjadi secara terus menerus seiring dengan sintesis dan penguraian RNA dan DNA, sehingga walaupun tidak ada asupan purin, tetap terbentuk asam urat dalam jumlah yang substansial (Diantari dan Candra, 2013).

Asam urat sebenarnya merupakan antioksidan dari manusia dan hewan, tetapi bila dalam jumlah berlebihan dalam darah akan mengalami pengkristalan dan dapat menimbulkan gout. Asam urat mempunyai peran sebagai antioksidan apabila kadarnya tidak berlebihan dalam darah, namun bila kadarnya berlebih asam urat akan berperan sebagai prooksidan (Otnel, 2016).

2.3.2 Struktur dan Sifat Kimia Asam Urat

Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,8. Asam urat cenderung berada di cairan plasma ekstraselular. Sehingga membentuk ion urat pada pH 7.4. ion urat mudah disaring dari plasma. Kadar urat di darah tergantung usia dan jenis kelamin. Kadar asam urat akan meningkat dengan bertambahnya usia dan gangguan fungsi ginjal (Lantika, 2018). Struktur kimia asam urat dapat dilihat seperti gambar berikut :



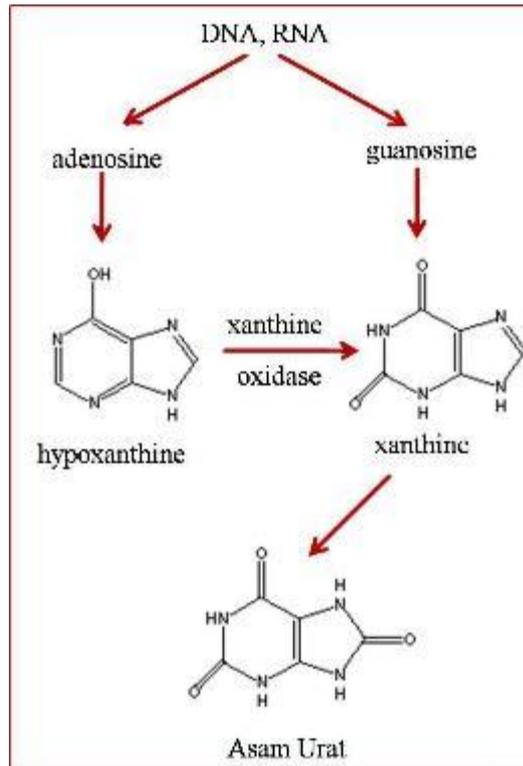
Gambar 2.2 Struktur Kimia Asam Urat Sumber : (Lantika, 2018)

2.3.3 Metabolisme Asam Urat

Sintesa Asam Urat dalam tubuh berasal dari metabolisme protein pada manusia. Asam urat merupakan hasil produk akhir dari metabolisme, dimana purin adalah bagian penting dari asam urat nukleat. Pemecahan purin dalam tubuh berlangsung dengan kontinyu (Frences. K Widman. 2014).

Metabolisme asam urat dan purin melalui jalur umum yang dengan menggunakan oksidasi xantin menjadi asam urat. Kadar asam urat dalam darah sedikit dipengaruhi oleh varian kandungan purin diet dan menggambarkan stabilitas antara produksi endogen dan sekresi tubulus ke urin (D.N, Baron. 2014).

Pembentukan asam urat dimulai dengan metabolisme dari DNA dan RNA menjadi Adenosine dan Guanosin. Proses ini berlangsung secara terus menerus di dalam tubuh. Sebagian besar sel tubuh selalu diproduksi dan digantikan, terutama dalam darah. Adenosine yang terbentuk kemudian di metabolisme menjadi Hipoksantin. Hipoksantin kemudian di metabolisme menjadi xantin. Sedangkan Guanosin dimetabolisme menjadi xantin. Kemudian xantin dari hasil metabolisme hiposantin dan guanosin di metabolisme dengan bantuan enzim xantin oksidase menjadi asam urat. Keberadaan enzim xantin oksidase menjadi sangat penting dalam metabolisme purin, karena mengubah hipoksantin menjadi xantin, dan kemudian xantin menjadi asam urat (Junaidi, 2012).



Gambar 2.3 Pembentukan Asam Urat

Kelarutan garam urat dan asam urat sangat penting pada pembentukan kristal. Garam urat lebih mudah larut di dalam plasma, cairan sendi, dan urin. Kelarutan asam urat di urin akan meningkat bila $p > 4$. Umumnya darah manusia dapat menampung asam urat sampai tingkat tertentu. Bila kadar asam urat plasma melebihi daya larutnya, misalnya >7 mg/dl, maka plasma darah menjadi sangat jenuh. Keadaan ini disebut hiperurisemia. Pada keadaan hiperurisemia, darah tidak mampu lagi menampung asam urat sehingga terjadi pengendapan kristal urat di berbagai organ seperti sendi dan ginjal. Guna mempertahankan konsentrasi asam urat darah dalam batas-batas normal, asam urat harus dikeluarkan dari tubuh (Dalimartha, 2013).

Senyawa urat diekskresikan melalui usus dan ginjal. Sistem ginjal mengekskresi dua per tiga senyawa urat yang harus dieliminasi. Selanjutnya senyawa urat difiltrasi oleh glomerulus, kemudian diabsorpsi oleh tubulus

kontortus proksimal. Jumlah sekresi dan reabsorpsi di tempat ini menentukan kadar asam urat dalam serum. Diperkirakan 10% dari asam urat yang difiltrasi glomerulus meninggalkan tubulus ginjal dan menjadi bagian dalam urine. Sepertiga lainnya diekskresikan melalui usus, dimetabolisme oleh bakteri untuk membentuk karbondioksida dan amonia (Chang, Daily, dan Eliot, 2009).

2.3.4 Kadar Normal Asam Urat

Kadar rata-rata asam urat didalam darah atau serum berbeda. Kadar normal asam urat menurut WHO adalah pria 3,5 – 7,0 mg/dl dan wanita 2,6 – 6,0 mg/dl. Sebelum pubertas sekitar 3,5 mg/dL. Setelah pubertas, pada pria kadarnya meningkat secara bertahap dan dapat mencapai 5,2 mg/dL. Pada perempuan, kadar asam urat biasanya tetap rendah, baru pada usia premenopause kadarnya meningkat mendekati kadar pada laki-laki, bisa mencapai 4,7 mg/dL. Jika melebihi nilai ini, Nukleotida Purin Sintesis Purin Makanan Purin Asam urat Ginjal Intestin 10 seseorang dikatakan hiperurisemia adalah terjadinya peningkatan kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal (Lantika, 2018).

Kadar asam urat dalam tubuh tergantung pada diet makanan yang mengandung purin, degradasi dari purin yang dibentuk secara endogen dan ekskresi di ginjal. Secara fisiologis ginjal berperan penting pada hemostasis dan ekskresi asam urat. Ginjal mengekskresikan 2/3 sampai 3/4 asam urat dalam tubuh dan sisanya sebagian besar dikeluarkan melalui usus. Kebanyakan orang dewasa memiliki kadar asam urat dalam rentang 3,5 – 7,0

mg/dL, untuk laki-laki dan pada perempuan 2,6 – 6,0 mg/dL (Darmawan, Kaligis, dan Assa, 2016).

2.3.5 Faktor Resiko Asam Urat

Menurut Krishna (2013) peningkatan kadar asam urat dapat diperberat dengan adanya beberapa faktor risiko:

1. Jenis kelamin dan Usia

Hiperurisemia lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki. Perbedaan ini disebabkan wanita usia produktif memiliki hormos estrogen, aktivitas hormon estrogen pada wanita yang dapat mengurangi aktivitas transporter urat pada ginjal sehingga mengakibatkan menurunnya reabsorpsi asam urat pada tubulus ginjal dan meningkatnya eksresi asam urat melalui urin. Sedangkan pada wanita menopause, cenderung lebih sering mengalami hiperurisemia yang disebabkan penurunan hormon estrogen tersebut (McLean L, Becker MA, 2011). Namun setelah menopause, risiko untuk terkena asam urat menjadi sama antara pria dan wanita (Krishna, 2013).

Pada umumnya asam urat menyerang pada usia 30 tahun. Kadar asam urat laki – laki cenderung meningkat sejalan dengan peningkatan usia sedangkan kadar asam urat pada wanita meningkat saat menopause, Menopause alami pada wanita biasanya terjadi antara usia 48-52 tahun. Menopause juga dapat terjadi di akhir usia 30-an atau pertengahan 50-an. Ketika menopause terjadi sebelum usia 45 tahun dapat disebut menopause dini (Rosenthal, 2009).

2. Obesitas

Seseorang dinyatakan obesitas jika indeks massa tubuh (IMT) lebih dari 30. Pada orang yang mengalami obesitas, akan terjadi penumpukan adipose yang akhirnya akan menyebabkan peningkatan produksi asam urat dan penurunan ekskresi asam urat (Lee, et al., 2013).

3. Hipertensi dan penyakit jantung

Asam urat merupakan faktor risiko untuk penyakit jantung koroner. Diduga kristal asam urat akan merusak endotel (lapisan bagian dalam pembuluh darah koroner) (Mazzali et al., 2010).

4. Gangguan fungsi ginjal

Sebagian besar atau hampir dua pertiga bagian asam urat dibuang oleh ginjal melalui urin, karena itu gangguan fungsi ginjal merupakan penyebab utama hambatan pembuangan asam urat.

5. Aktivitas fisik

Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kadar asam urat adalah aktivitas fisik. Aktivitas yang dilakukan seseorang berkaitan dengan kadar asam urat yang terdapat dalam darah. Aktifitas fisik seperti olahraga atau gerakan fisik akan menurunkan ekskresi asam urat dan meningkatkan produksi asam laktat dalam tubuh. Semakin berat aktivitas fisik yang dilakukan dan berlangsung jangka panjang maka semakin banyak asam laktat yang diproduksi (Fitriani dan Nilamsari, 2017).

6. Obat – obatan

Beberapa obat-obat yang turut mempengaruhi terjadinya peningkatan kadar asam urat. seperti Diuretik, antihipertensi, aspirin, dan sebagainya. Obat-obatan tersebut juga dapat memperparah keadaan. Diuretik sering digunakan untuk menurunkan tekanan darah, meningkatkan produksi urin, tetapi hal tersebut juga dapat menurunkan kemampuan ginjal untuk membuang asam urat. Sehingga dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah dan menyebabkan serangan gout (Krishna, 2013).

7. Konsumsi alkohol

Mengonsumsi alkohol secara berlebihan dapat menghambat pengeluaran asam urat dari dalam tubuh, hal ini karena alkohol dapat meningkatkan asam laktat yang menyebabkan pengeluaran asam urat menjadi terhambat. Selain itu Alkohol mengandung purin tinggi, yang akan mempercepat pemecahan ATP (adenosin tripospat) di hati, sehingga meningkatkan produksi asam urat (Suiraoaka, 2012).

8. Asupan purin berlebihan

Purin merupakan bagian dari protein. Membatasi asupan purin berarti mengurangi konsumsi makanan yang mengandung protein tinggi. Jumlah maksimal asupan protein bagi penderita asam urat yaitu sekitar 50 – 70 g/hari setara dengan 1 – 1 1/2 potong per hari. Selain itu, purin juga diproduksi oleh tubuh manusia sekitar 80–85% dan sisanya berasal dari konsumsi makanan yang mengandung purin. Ketika konsumsi makanan yang mengandung purin tinggi, ginjal akan kesulitan untuk mengeluarkan kelebihan asam urat di dalam tubuh sehingga dapat

menyebabkan terjadinya penumpukan kristal asam urat pada area persendian. Penumpukan kristal asam urat inilah yang menimbulkan peradangan dan rasa nyeri, karena kristal asam urat yang saling bergesekan saat sendi bergerak (Herliana, 2013).

Menurut Ramayulis (2013), makanan yang mengandung purin terbagi menjadi 3 kelompok yaitu:

a. Tinggi purin

Makanan yang harus dihindari oleh penderita asam urat karena memiliki kandungan kadar purin tinggi yaitu 100-1.000 mg purin dalam bahan makanan. Makanan yang memiliki kandungan purin tinggi terdapat pada bebek, sarden, kornet, kerang, jeroan, otak, hati, jantung, alkohol, tape, durian, dan alpukat.

b. Purin sedang

Makanan yang sebaiknya dibatasi untuk dikonsumsi oleh penderita asam urat. Kadar purin sedang mengandung 10-99 mg purin. Makanan yang berkadar purin sedang dapat dikonsumsi maksimal 50-70 g atau 1-1 ½ potong atau satu mangkuk (100gr) per hari. Makanan tersebut antara lain daging sapi, ayam, ikan, udang, tahu, tempe, bayam, daun singkong.

c. Rendah purin

Makanan yang bebas untuk dikonsumsi karena kadar purinnya rendah, misalnya ubi, jagung, roti, nasi, singkong, telur, dan bihun.

Konsumsi lemak atau minyak tinggi seperti makanan yang digoreng, santan, margarin atau mentega dan buah-buahan yang mengandung lemak tinggi dan juga berpengaruh terhadap pengeluaran asam urat (Krisnatuti, 2010).

9. Penyakit penyerta

Riwayat penyakit penyerta adalah riwayat penyakit yang dapat menyertai suatu penyakit tertentu (Bilotta, 2012). Kejadian asam urat tinggi dapat diperberat dengan penyakit hipertensi dan diabetes melitus (Lingga, 2012). Keadaan diabetes melitus akan terjadinya resistensi insulin, Akibatnya glukosa akan menumpuk di aliran darah dan mengganggu sirkulasi darah. Akibat akan memperburuk sirkulasi darah yang akan membuat ginjal bekerja lebih lambat dan tidak efisien ketika melepaskan limbah atau asam urat ke urin. Sehingga ginjal kesulitan untuk mengeluarkan kelebihan asam urat dari tubuh, maka akan terjadi penumpukan MSU pada persendian (Herliana, 2013).

2.4 Hiperurisemia (Peningkatan Asam Urat)

2.4.1 Definisi Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah peningkatan kadar asam urat dalam darah. Untuk laki-laki, nilai normalnya dalam darah adalah 3,5 – 7,0 mg/dL. Adapun pada perempuan normalnya adalah 2,6 – 6,0 mg/dL darah. Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat berlebihan (*overproductive*), penurunan pengeluaran asam urat urin eksresi (*underexcretion*), atau kombinasi keduanya (Lantika, 2018).

Pola kondisi hiperurisemia, asam urat akan merembes masuk ke organ-organ dan dapat tertimbun di mana saja. Timbunan asam urat biasanya terjadi di sendi dan jaringan sekitarnya. Selain itu, bisa juga di ginjal, saluran kemih, begitu juga dengan jantung. Timbunan asam urat di ginjal dan saluran kemih akan mengakibatkan penyakit ginjal yang bisa berkembang menjadi gagal ginjal. Timbunan asam urat di jantung akan mengakibatkan penyakit jantung (Lantika, 2018).

2.4.2 Klasifikasi Hiperurisemia

Peningkatan asam urat dalam darah disebut dengan hiperurisemia dan dapat dibedakan menjadi beberapa klasifikasi, yaitu :

1. Hiperurisemia tipe underexcretion (Terganggunya proses pembuangan asam urat)

Hiperurisemia yang kemungkinan disebabkan karena faktor genetik (primer) dan menyebabkan gangguan pengeluaran asam urat. Kelainan patologi ginjal yang berhubungan dengan *underexcretion* tidak menunjukkan gambaran yang spesifik (Riches, 2009). Peneliti Massari mendapatkan gambaran patologi pada ginjal berupa sklerosis glomerulus yang global fokal dan segmental dengan fokus atrofi tubulus, peradangan interstitial kronis, perubahan basal membran tanpa adanya deposit electro-dense, sedangkan peneliti Leuman mendapatkan focal tubulointerstitial nephropathy, peneliti Puig mendapatkan gambaran lesi interstitial tubulus ginjal dan Simmond mendapatkan kelainan nefritis interstitial non spesifik (Grotzke dan Jones, 2009).

Hiperurisemia primer karena kelainan enzim spesifik akibat peningkatan aktivitas varian dari enzim PRPP synthetase menyebabkan peningkatan pembentukan purine nucleotide melalui sintesis de novo sehingga terjadi hiperurisemia tipe overproduction. Telah diketahui enzim ini disandi oleh DNA pada kromosom X dan diturunkan secara dominan (Grotzke and Jones, 2009).

2. Hiperurisemia tipe overproduction (Meningkatnya produksi asam urat)

Hiperurisemia ini dapat disebabkan karena keadaan yang menyebabkan peningkatan pemecahan ATP atau peningkatan pemecahan asam nukleat dari inti sel. Peningkatan pemecahan ATP akan membentuk AMP dan berlanjut membentuk IMP atau purine nucleotide dalam metabolisme purin. Keadaan ini bisa terjadi pada penyakit akut yang berat seperti infark miokard, status epileptikus atau pada pengisapan asap rokok yang mendadak (Flier and Maratos, 2010).

Pemecahan inti sel akan meningkatkan produksi purine nucleotide dan berlanjut menyebabkan peningkatan produksi asam urat. Keadaan yang sering menyebabkan pemecahan inti sel adalah penyakit hemolisis kronis, polisitemia, psoriasis, keganasan lainnya (Flier and Maratos, 2010). Batasan overproduction AU adalah kadar AU urin 24 jam di atas normal, kadar 1000 mg/hari pada orang yang makan biasa tanpa pantangan purin dapat dikatakan overproduction. Cohen mengatakan apabila kadar AU urin 24 jam lebih dari 670 mg/hari pada diet rendah purin perlu diteliti kemungkinan adanya kelainan overproduction karena keturunan. Overproduction dapat juga diketahui dengan menghitung

perbandingan AU urin 24 jam dan kreatinin urin 24 jam atau perbandingan kliren AU dan kliren kreatinin fractional uric acid clearance (FUAC) yaitu perbandingan kliren urat dibagi kliren kreatinin dikalikan 100. Nilai perbandingan AU kreatinin urin lebih dari 0,75 menyatakan adanya overproduction (Flier and Maratos, 2010).

2.5 Alat Pengukuran Asam Urat dan Glukosa Darah Dengan *Easy Touch* GCU (*Glucose, Cholesterol, Uric Acid*)

Alat tes darah portable *EasyTouch* dengan tenaga baterai yang tersedia di pasaran saat ini memang memberikan kita kemudahan untuk melakukan penilaian atau memonitor nilai asam urat, gula darah, dan kolesterol di dalam tubuh. Alat ini dapat secara cepat memperoleh hasil pengecekan kadar darah yang dibutuhkan hanya dalam sebuah perangkat portable (bisa dibawa kemana-mana).



Gambar 2.4 Alat *Easy Touch* GCU (*Glucose, Cholesterol, Uric Acid*)

2.5.1 Profil Alat

Nama : *Easy Touch GCU (Glucose, Cholesterol, Uric Acid)*

Prinsip kerja : Biosensor

Kalibrasi : Plasma

Metode pengambilan sampel : Tetes

Waktu tes glukosa : 10 detik

Waktu tes kolestrol : 15 detik

Waktu tes asam urat : 20 detik

Tipe sampel : Darah kapiler

Sumber energi : Battery 1,5 V (AAA) x2

Alat *Easy Touch GCU (Glucose, Cholesterol, Uric Acid)* dikemas dalam sebuah tas kecil, di dalam kemasan terdiri dari beberapa alat seperti :

1. Glukometer
2. Alat penusuk (*lancet device*)
3. Jarum (*blood lancet*)
4. Botol strip yang terdiri dari strip gula darah berwarna hijau, asam urat berwarna oranye, kolestrol berwarna biru, dan chip kode di setiap botolnya.
5. 2 buah baterai AAA (1,5 V)

2.5.2 Prinsip Kerja Alat Easy Touch GCU (Glucose, Cholesterol, Uric Acid)

Alat glukometer merk *EasyTouch* memiliki prinsip kerja biosensor. Biosensor pertama kali diperkenalkan oleh Clark dan Lyson pada tahun 1962. Biosensor merupakan gabungan dari bioreseptor dan transduser. Bioreseptor merupakan alat yang digunakan untuk menyensor kehadiran

konsentrasi elemen biologi, misalnya, enzim, antibody, sel hidup, dan jaringan lainnya. Perangkat transduser berfungsi untuk mengubah sinyal biokimia menjadi sinyal listrik yang kemudian akan dibaca pada layar.

Alasan mengapa termasuk sebagai salah satu benda peralatan kedokteran yang memiliki sifat seperti computer, yaitu :

1. Input : Slot test strip dan tombol kontrol
2. Proses : Mengecek kadar gula darah, kolesterol, dan asam urat
3. Penyimpanan : penyimpanan jangka pendek pada layar
4. Output : Layar

2.5.3 Cara Menggunakan Alat *EasyTouch* GCU (*Glucose, Cholesterol, Uric Acid*)

Berikut ini cara menggunakan alat cek gula darah, asam urat, dan kolesterol merk Easy Touch GCU yang perlu diperhatikan untuk mencegah hasil pengecekan yang tidak akurat atau bahkan tidak ada hasil sama sekali :

1. Nyalakan alat pengecekan *EasyTouch* GCU dengan memasukkan dua buah baterai jenis AAA pada tempat baterai di bagian belakang alat.
2. Layar alat pengecekan akan menampilkan format tanggal. Tunggu beberapa saat dan tampilan tersebut akan hilang.
3. Gunakan chip test yang sesuai pemeriksaan, kondisi alat dengan memasukkan chip pada slot yang ada di bagian tengah atas alat (perhatikan kotak berwarna merah pada gambar di bawah). Jika muncul “OK” pada layar maka alat pengecekan dapat berfungsi dengan baik dan

siap digunakan, tetapi jika muncul “ERROR” pada layar maka alat pengecekan sudah rusak dan tidak dapat berfungsi dengan baik.

4. Setiap botol strip asam urat, gula darah, atau kolesterol terdapat chip kode dengan kode tertentu yang hanya bisa berfungsi untuk strip pada botol tersebut. Gunakan chip warna kuning untuk tes asam urat, chip warna hijau untuk tes gula darah, dan chip warna biru untuk tes kolestrol dengan memasukkan chip kode pada slot chip kode yang ada di bagian kanan atas alat.
5. Layar akan menampilkan kode/angka sesuai kode pada botol strip setelah memasukkan chip pada slot yang sesuai.
6. Masukkan strip asam urat, gula darah, atau kolesterol pada slot strip yang ada di bagian tengah atas alat.
7. Layar akan memunculkan gambar tetes darah yang berkedap-kedip.
8. Masukkan jarum yang telah dibuka dari *blood lancet* ke *pen blood lancet* dan atur tingkat kedalaman jarum (tingkat kedalaman 1-2 untuk kulit yang tipis, tingkat kedalaman 3 untuk kulit yang standar, dan tingkat kedalaman 4-5 untuk kulit yang tebal).
9. Gunakan tisu atau kapas alkohol untuk membersihkan ujung jari dan tunggu hingga kering.
10. Tusukkan jarum pada ujung jari dan tekan supaya darah keluar.
11. Sentuhkan darah yang keluar ke tepi samping strip (bukan diteteskan di atas tengah strip; perhatikan tanda panah yang ada di strip) sambil menekan jari agar darah keluar dan meresap ke dalam strip hingga berbunyi “beep”.

12. Tunggu beberapa saat hingga muncul informasi waktu tunggu pada layar. Lama waktu tunggu tergantung dari tes yang di lakukan. Waktu tunggu tes gula darah 10 detik, waktu tunggu tes asam urat 20 detik, dan waktu tunggu tes kolesterol 150 detik. Cara membaca hasil dari pengecekan dapat di lihat pada bagian bawah gambar ini.



Gambar 2.5 Hasil Pengecekan Glukosa, kolesterol, dan Asam Urat

13. Cabut jarum dari *pen blood lancet* dan strip yang telah digunakan dari alat kemudian buang ke tempat yang sesuai.

14. Cabut chip dan simpan ke dalam botol, kemudian tutup rapat.

2.6 Hubungan Kadar Asam Urat Pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 dapat dipicu karena resisten insulin, akibatnya glukosa akan menumpuk di aliran darah dan mengganggu sirkulasi darah. Akibat ini akan memperburuk sirkulasi darah yang akan membuat ginjal bekerja lebih lambat dan tidak efisien ketika melepaskan limbah atau asam urat ke urin. Sehingga ginjal kesulitan untuk mengeluarkan kelebihan asam urat dari tubuh, maka akan terjadi peningkatan konsentrasi asam urat dalam darah yang disebut hiperuresemia (Herliana, 2013).

Pada penelitian Dou Lin et al., (2006) didapatkan hubungan signifikan antara kadar asam urat dan komponen dari sindrom metabolik. Konsentrasi asam urat serum secara signifikan lebih tinggi dan meningkat secara linier sesuai dengan jumlah faktor risiko yang ada pada individu bersangkutan. Hubungan ini tetap signifikan walau telah dilakukan penyesuaian terhadap faktor-faktor perancu seperti umur, jenis kelamin, dan Indeks Massa Tubuh (IMT),. Studi-studi sebelumnya dan bukti-bukti eksperimental juga mendapatkan asam urat serum sebagai faktor risiko independen khususnya pada pasien diabetes melitus (Dou Lin, 2006).

Faktor yang dapat mempengaruhi kadar asam urat adalah penyakit diabetes melitus tipe 2. Hal itu karena keadaan hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2 dapat menyebabkan disfungsi endotel yang menyebabkan penurunan *Nitric Oxide* (NO) sehingga tekanan arteri meningkat. Penelitian Meera dkk, tahun 2011 melaporkan hubungan hiperuresemia dengan Tes Glukosa Terganggu (TGT) diperantai oleh mekanisme hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Resistensi insulin memicu peningkatan aktivitas sitokin proinflamasi. Aktivitas sitokin proinflamasi akan meningkatkan aktivitas enzim *xanthine oxidase* yang merupakan katalisator dalam proses pembentukan asam urat yang menghasilkan peroksida dengan bantuan air dan oksigen. Peroksida merupakan oksigen radikal bebas yang akan mempengaruhi keseimbangan *Nitric Oxide* (NO) yang berperan menjaga keseimbangan tonus vaskular. Beberapa penelitian melaporkan hiperuresemia berhubungan dengan stress oksidatif yang terjadi pada sindrom metabolik. Insulin juga berperan dalam meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubuli proksimal ginjal. Sehingga pada keadaan hiperinsulinemia pada diabetes

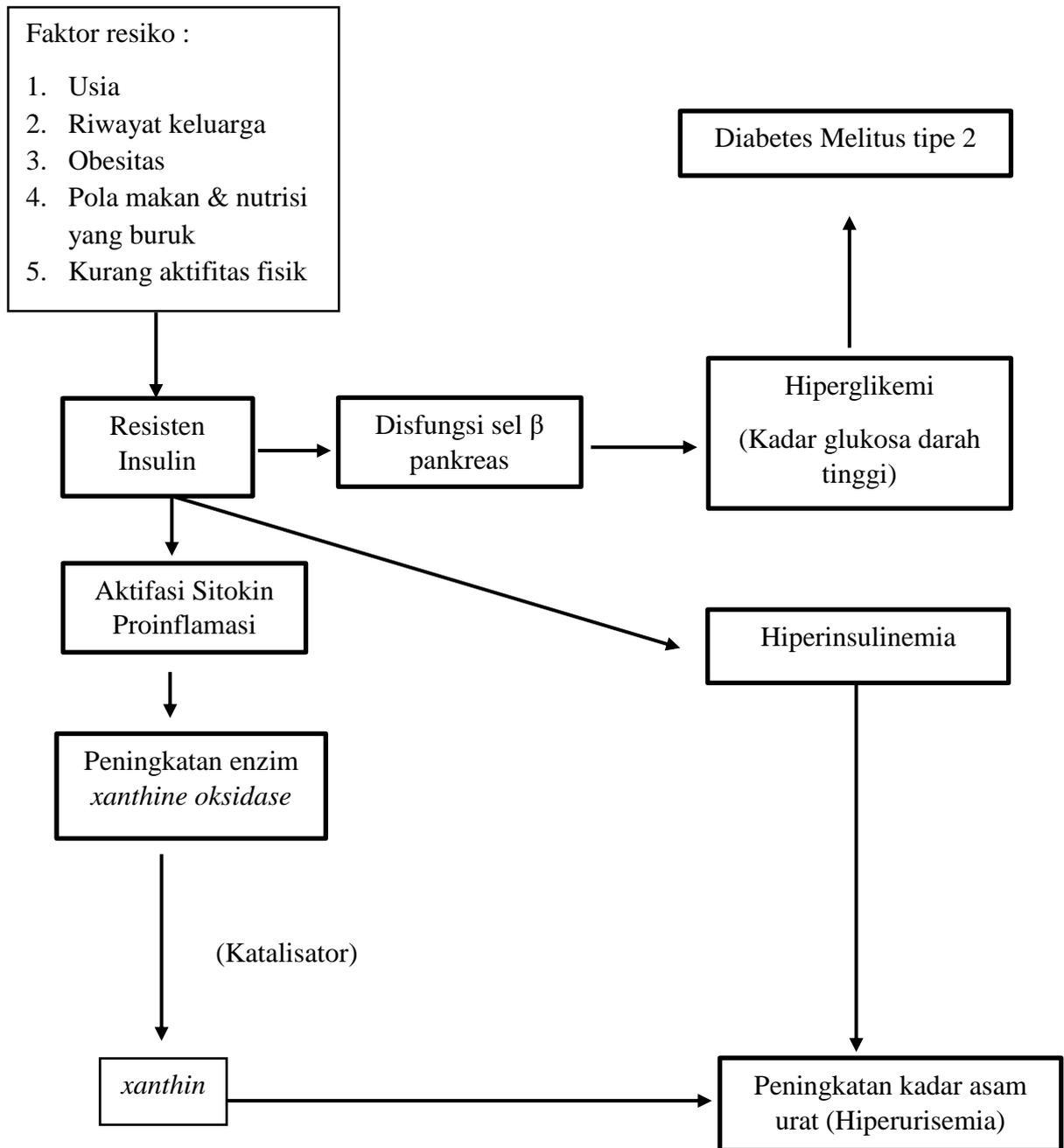
terjadi peningkatan reabsorpsi yang akan menyebabkan hiperurisemia (Ellyza dan Sofitri, 2012).

Resistensi insulin mengakibatkan peningkatan reabsorpsi asam urat melalui perangsangan *urate-anion exchanger urate transporter* (URAT1) transporter urat yang berada di membran apikal tubuli renal. Dan melalui rangsangan *glucose transporter-9* (GLUT-9) diduga kerjanya dipengaruhi oleh insulin yang berperan dalam peningkatan transport urat oleh tubulus proksimal dari filtrasi glomerulus ke intersisium ginjal, transporter utama yang menyebabkan hiperurisemia (Barera et al, 2017).

Menurut Sachdev, 2012 pada pasien diabetes melitus tipe 2, ginjal mengalami hiperfiltrasi urat yang disebabkan oleh glikosuria sehingga mengakibatkan peningkatan kadar asam urat. Peningkatan kadar asam urat menandakan fungsi ginjal menurun. Pengukuran asam urat bermanfaat sebagai biomarker untuk menentukan progresivitas penyakit diabetes melitus tipe 2, awal terjadinya resistensi insulin, dan awal terjadinya kerusakan ginjal (Lin et al., 2006).

Turunnya ekskresi asam urat merupakan penyebab dari 90% kejadian hiperurisemia. Pada penurunan ekskresi asam urat akibat gangguan fungsi ginjal, dan resistensi insulin dapat menjadi salah satu penyebab.

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori Penelitian