

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Pankreas

##### 2.1.1 Anatomi

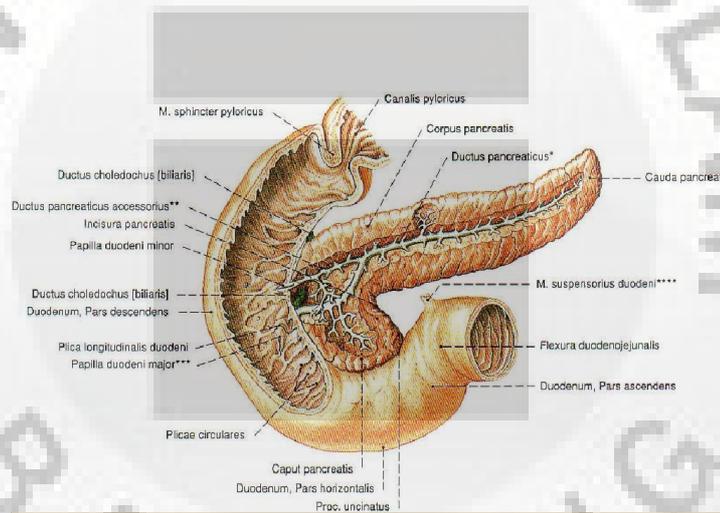
Pankreas merupakan suatu perpanjangan, kelenjar pencernaan aksesoris yang terletak di retroperitoneal, terletak di atas dan membelah secara transversal badan dari vertebra L1 dan L2 pada dinding abdomen posterior. Terletak di bagian posterior lambung di antara duodenum di bagian kanannya dan spleen pada bagian kirinya. *Transverse* mesocolon melekat ke margin anterior dari pankreas.

Pankreas dibagi ke dalam empat bagian yaitu kepala, leher, badan dan ekor. Bagian kepala pankreas merupakan bagian yang meluas dan berbentuk seperti huruf C yang terletak dari duodenum sampai ke bagian kanan superior mesenterik *vessel*, di inferior dari *transpyloric plane*. Kepala pankreas melekat secara erat ke aspek medial dari bagian descending dan horizontal dari duodenum. Di kepala pankreas juga terdapat *uncinate process* yang merupakan proyeksi dari bagian inferior kepala pankreas yang meluas dari medial ke bagian kiri, posterior dari arteri mesenterik superior.

Leher dari pankreas bentuknya pendek sekitar 1,5-2 cm dan terletak di pembuluh darah mesenterik superior yang membentuk lekukan di bagian posteriornya. Bagian anterior dari leher pankreas dilapisi dengan peritoneum yang berdekatan dengan bagian pilorus dari lambung. Badan dari pankreas terletak di

bagian kiri dari pembuluh darah mesenterik superior, melewati aorta dan vertebrae L2 terus berlanjut ke atas *transpiloric plane* posterior sampai ke omental bursa. Permukaan anterior dari badan pankreas dilapisi oleh peritoneum dan terletak di dasar dari omental bursa dan membentuk bagian dari palungan lambung. Permukaan posterior dari badan pankreas tidak dilapisi oleh peritoneum dan berhubungan dengan aorta, arteri mesenterik superior, kelenjar suprarenal kiri, ginjal kiri dan renal *vessels*.

Ekor dari pankreas terletak di anterior terhadap ginjal kiri berdekatan dengan splenic hilum dan flexura kolik kiri. Ekor pankreas umumnya relatif *mobile*, melewati di antara lapisan ligamen splenorenal dengan pembuluh darah splenik.



**Gambar 2.1 Anatomi Pankreas**

Dikutip dari: Sobotta. EGC. 2003

Di pankreas terdapat duktus utama yang dinamakan duktus pankreatikus yang dimulai dari ekor pankreas dan melewati parenkim dari kelenjar menuju ke kepala dari pankreas. Kemudian menuju ke bagian inferior dan berhubungan dengan duktus biliaris yang akan bersatu dan membentuk ampulla hepatopankreatikus yang membuka ke dalam bagian descending dari duodenum pada pertemuan dari papilla duodenal mayor.

Di pankreas juga terdapat sphincter duktus pankreatikus, sphincter duktus biliaris dan sphincter Oddi yang berfungsi sebagai pengatur aliran bile dan pankreatik juice ke dalam ampulla dan mencegah refluks dari isi duodenum ke dalam ampulla.

Duktus pankreatikus aksesori membuka ke dalam duodenum pada pertemuan dari papilla duodenal minor. Biasanya duktus aksesori berhubungan duktus pankreatikus utama. Di beberapa kasus, duktus pankreatikus utama lebih kecil dibandingkan dengan duktus pankreatikus aksesornya dan keduanya tidak terdapat adanya hubungan.

Pankreas divaskularisasi oleh percabangan dari arteri gastroduodenal dan arteri superior mesenterik seperti arteri pankreatikoduodenal anterior dan posterior dan arteri pankreatikoduodenal anterior dan posteroinferior. Drainase vena terjadi melalui corresponding pancreatic veins menuju ke hepatic portal vein.

Aliran limfatik didrainase melalui pancreatic lymphatic vessels yang mengikuti pembuluh darah. Kebanyakan pembuluh limfatik berakhir di pancreaticosplenic lymph nodes. Pankreas diinervasi oleh nerves of the pancreas yang merupakan derivat dari vagus dan abdominopelvic splanchnic nerves. Saraf parasimpatik dan simpatik sampai ke pankreas bersamaan dengan arteri dari celiac plexus dan superior mesenteric plexus.

## 2.2 Histologi

Pankreas adalah kelenjar aksesori yang memproduksi enzim pada sistem pencernaan dan fungsinya ada dua yaitu fungsi eksokrin dan fungsi endokrin.<sup>7</sup>

Bagian eksokrin pankreas terdiri dari kelenjar acinar yang strukturnya mirip dengan kelenjar parotid. Bagian ini mensekresikan suatu enzim yang memiliki banyak cairan alkalin ke dalam duodenum melalui duktus pankreatikus.

pH alkalin dikarenakan adanya ion bikarbonat dan membantu untuk menetralkan chymus yang asam dari lambung untuk masuk ke duodenum. Enzim tersebut mencerna protein, karbohidrat, lemak dan asam nukleat. Enzim-enzim tersebut adalah *trypsin* dan *chymotrypsin* (disekresikan sebagai prekursor yang inaktif dan diaktivasi aksi dari *enterokinase*, suatu enzim yang disekresikan oleh mukosa duodenum). Enzim-enzim ini dilepaskan dari granul-granul penyimpanan di sel sekretori acini oleh stimulasi dari suatu enzim yang dinamakan *Cholechystokinin* (CCK). Sekretin dari sel neuroendokrin di usus halus menstimulus pelepasan sekresi *watery alkalin*.<sup>7</sup>

Bagian endokrin dari pankreas terdiri dari *islet of Langerhans*. Sekresi acine mengalir ke dalam duktus dengan epitel *simple low cuboidal* yang menjadi *stratified cuboidal* di duktus yang lebih besar.

*Islet of Langerhans* merupakan kumpulan dari sel sekretori (sekitar 3000 sel) yang ditopang oleh serat reticulin dan berisi banyak fenestrasi kapiler. Di bagian ini juga terdapat kapsul yang lembut di sekitar tiap pulau. Warnanya lebih pucat dibandingkan dengan sel eksokrin yang di sekitarnya karena memiliki lebih sedikit retikulum endoplasma kasar (rER). Pulau-pulau ini tidak memiliki suatu organisasi acinar.

Sel-sel islet tidak dapat dibedakan satu dari yang lainnya tapi umumnya terdapat tiga tipe sel yang terlihat yaitu:

- a. Sel alpha –sel yang mensekresikan glukagon.
- b. Sel beta –sel yang mensekresikan insulin.
- c. Sel delta –sel yang mensekresikan somatostatin.

Pulau-pulau tersebut divaskularisasi oleh tiga arteriol yang membentuk jaringan percabangan dari fenestrasi kapiler ke dalam tempat disekresikannya hormon.

Pulau-pulau ini didrainase oleh enam venula yang melewati eksokrin acini ke vena interlobular.<sup>7</sup>

### 2.1.3 Fisiologi

#### 2.1.3.1 Mekanisme Sekresi Insulin

Sel-sel beta memiliki sejumlah besar GLUT-2 yang memungkinkan terjadinya ambilan glukosa dengan kecepatan yang sebanding dengan nilai kisaran fisiologis konsentrasi glukosa dalam darah. Begitu berada di dalam sel, glukosa akan terfosforilasi menjadi *glukosa-6-fosfat* oleh *glukokinase*. Langkah ini menjadi penentu kecepatan metabolisme glukosa di sel beta dan dianggap sebagai mekanisme utama untuk mendeteksi glukosa dan menyesuaikan jumlah insulin yang disekresikan dengan kadar glukosa darah.<sup>8</sup>

Selanjutnya *glukosa-6-fosfat* dioksidasi untuk membentuk *adenosine triphosphate* (ATP), yang menghambat kanal ATP-sensitif potassium di sel. Penutupan kanal kalium akan mendepolarisasikan membran sel sehingga akan membuka kanal kalsium *voltage-gated* yang sensitif terhadap perubahan di voltase membran. Keadaan ini akan menimbulkan aliran masuk kalsium yang menstimulus fusi vesikel yang berisi insulin dengan membran sel dan sekresi insulin ke dalam cairan ekstraseluler melalui eksositosis.<sup>8</sup>

Nutrisi lain seperti asam amino juga bisa dimetabolisme oleh sel beta untuk meningkatkan kadar ATP intrasel dan menstimulasi sekresi insulin. Beberapa hormon seperti glukagon, *gastric inhibitory peptide* dan asetilkolin akan meningkatkan kadar kalsium melalui jaras sinyal lainnya dan memperkuat efek glukosa meskipun hormon-hormon ini tidak memiliki pengaruh yang besar pada sekresi insulin pada keadaan ketiadaan glukosa. Hormon-hormon lain termasuk

somatostatin dan norepinephrine (dengan mengaktifasi reseptor  $\alpha$ -adrenergic), menghambat eksositosis insulin.<sup>8</sup>

### 2.1.3.2 Efek Insulin Terhadap Metabolisme Karbohidrat

Insulin meningkatkan metabolisme dan ambilan glukosa otot pada dua kondisi saat otot menggunakan sejumlah besar glukosa. Salah satu dari kondisi tersebut adalah selama kerja fisik sedang dan berat. Penggunaan glukosa yang besar ini tidak membutuhkan sejumlah besar insulin karena serabut otot yang bekerja menjadi permeabel terhadap glukosa bahkan tanpa adanya insulin akibat proses kontraksi itu sendiri.<sup>8</sup>

Keadaan kedua penggunaan sejumlah besar glukosa oleh otot adalah selama beberapa jam setelah makan. Pada saat ini konsentrasi glukosa darah tinggi dan pankreas menyekresikan sejumlah besar insulin. Insulin tambahan menyebabkan transpor glukosa yang cepat ke dalam sel otot. Hal ini menyebabkan sel otot selama periode ini lebih cenderung menggunakan glukosa daripada asam lemak.<sup>8</sup>

Insulin meningkatkan penyimpanan glukosa di otot dengan cara mengubah glukosa yang ditranspor ke dalam jaringan otot ke dalam bentuk glikogen otot. Glikogen ini digunakan terutama selama masa penggunaan energi yang besar dan singkat oleh otot dan bahkan untuk menyediakan sejumlah besar energi anaerob selama beberapa menit pada suatu waktu melalui perombakan glikolisis glikogen menjadi asam laktat yang bisa terjadi walaupun tanpa adanya oksigen.<sup>8</sup>

Insulin juga meningkatkan *uptake*, penyimpanan dan penggunaan glukosa oleh hati. Sebagian besar glukosa yang diabsorpsi sesudah makan segera disimpan di hepar dalam bentuk glikogen. Selanjutnya bila tidak tersedia makanan dan konsentrasi glukosa dalam darah mulai berkurang, insulin menurun dengan cepat

dan glikogen dipecah kembali menjadi glukosa yang kan dilepaskan kembali ke dalam darah untuk mencegah konsentrasi glukosa agar tidak berkurang terlalu jauh dengan cara menghambat forsorilasi hati sehingga glikogen tidak dipecah menjadi glukosa, meningkatkan ambilan glukosa dari darah oleh sel-sel hepar dengan cara meningkatkan aktivitas enzim glukokinase, meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang meningkatkan sintesis glikogen termasuk enzim glikogen sintase. Efek akhir dari seluruh kerja ini adalah meningkatnya jumlah glikogen di dalam hepar. Jumlah total glikogen dapat meningkat 5% sampai 6% dari massa hepar yang setara dengan hampir 100 gram glikogen yang disimpan di seluruh hepar.<sup>8</sup>

Insulin memacu konversi kelebihan glukosa menjadi asam lemak dan menghambat glukoneogenesis di hati apabila jumlah glukosa yang masuk ke dalam sel hepar lebih banyak daripada jumlah yang dapat disimpan glikogen atau dapat digunakan untuk metabolisme sel hepatosit setempat, insulin akan memacu pengubahan semua kelebihan glukosa ini menjadi asam lemak. Asam lemak ini selanjutnya diolah sebagai trigliserida di dalam lipoprotein berdensitas-sangat rendah (VLDL) dan ditranspor dalam bentuk lipoprotein ini melalui darah ke jaringan adiposa dan ditimbun sebagai lemak.<sup>8</sup>

### **2.1.3.3 Efek Insulin Terhadap Metabolisme Lemak**

Dalam metabolisme asam lemak, insulin meningkatkan pembentukan asam lemak. Hal ini terjadi bila lebih banyak karbohidrat yang dicerna daripada yang digunakan untuk energi sehingga substrat untuk sintesis asam lemak akan tersedia. Asam lemak transpor dari hati dengan menggunakan lipoprotein darah ke sel adiposa.<sup>8</sup> Peningkatan asam lemak di hati dengan cara:

1. Insulin meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel hati.
2. Kelebihan ion sitrat dan ion isositrat akan terbentuk oleh siklus asam sitrat bila kelebihan glukosa dipakai sebagai sumber energi. Ion-ion ini akan mengaktifkan asetil-KoA, karboksilase yaitu enzim yang dibutuhkan untuk melakukan proses karboksilasi asetil-KoA menjadi malonil-KoA yang merupakan tahap pertama sintesis asam lemak.
3. Sebagian besar asam lemak ini kemudian disintesis di dalam hepar dan digunakan untuk membentuk trigliserida dan dilepaskan ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Insulin akan mengaktifkan lipoprotein lipase di dinding kapiler darah jaringan lemak yang akan memecah trigliserida menjadi asam lemak agar dapat diabsorpsi ke dalam sel-sel lemak.

Insulin memiliki dua efek penting yang dibutuhkan untuk menyimpan lemak di sel-sel adiposa yaitu:

1. Insulin menghambat kerja lipase sensitif-hormon sehingga pelepasan asam lemak ke dalam sirkulasi darah akan terhambat.
2. Insulin meningkatkan pengangkutan glukosa melalui membran sel ke dalam sel-sel lemak dengan cara yang sama seperti insulin meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel otot. Sebagian glukosa dipakai untuk membentuk sejumlah besar  $\alpha$ -gliserol fosfat. Zat ini menyediakan gliserol yang akan berikatan dengan asam lemak untuk membentuk trigliserida yang merupakan bentuk lemak yang disimpan dalam sel-sel adiposa.

Defisiensi insulin akan menyebabkan peningkatan penggunaan lemak sebagai energi sehingga akan terjadi peningkatan lipolisis, peningkatan

konsentrasi fosfolipid dan kolesterol plasma dan apabila pemakaian lemak berlebih selama tidak ada insulin maka akan menyebabkan ketosis dan asidosis karena terbentuknya asam asetoasetat secara berlebihan di sel-sel hepar.<sup>8</sup>

#### 2.1.3.4 Efek Insulin Terhadap Metabolisme Protein

Pengaruh insulin dalam metabolisme protein dengan meningkatkan sintesis dan penyimpanan protein di dalam jaringan. Cara yang digunakan insulin agar dapat terjadi penyimpanan protein ini belum dapat dipahami dengan baik.<sup>8</sup> Fakta yang telah diketahui yaitu:

1. Insulin menstimulasi pengangkutan sejumlah besar asam amino ke dalam sel. Asam amino yang banyak diangkut adalah valin, leusin, isoleusin, tirosin, dan fenilalanin. Insulin bersama-sama dengan hormon pertumbuhan memiliki kemampuan untuk meningkatkan ambilan asam amino ke dalam sel.
2. Insulin meningkatkan translasi RNA *messenger* sehingga terbentuk protein baru dengan cara yang belum dapat dijelaskan.
3. Insulin juga meningkatkan kecepatan transkripsi rangkaian genetik DNA yang terpilih di dalam inti sel sehingga menyebabkan peningkatan jumlah RNA dan beberapa sintesis protein terutama mengaktifkan sejumlah besar enzim untuk penyimpanan karbohidrat, lemak dan protein.
4. Insulin menghambat proses katabolisme protein sehingga akan mengurangi kecepatan pelepasan asam amino dari sel khususnya dari sel otot.
5. Insulin menekan kecepatan glukoneogenesis di hepar. Hal ini terjadi dengan cara mengurangi aktivitas enzim yang memacu glukoneogenesis.

### 2.1.3.5 Ambang Batas Toleransi Ginjal Terhadap Glukosa

Ginjal berfungsi sebagai organ penyaringan dan ekskresi zat-zat yang berlebih di dalam tubuh. Ambang batas toleransi ginjal terhadap glukosa adalah istilah yang digunakan untuk konsentrasi kritis glukosa di dalam darah yang menentukan ada atau tidaknya glukosuria. Ambang batas ginjal biasanya ditemukan antara 170 – 200 mg/dl tergantung pengamatan yang digunakan apakah darah vena atau darah kapiler. Berbagai literatur kedokteran mengatakan bahwa ambang batas ginjal normal adalah 170 mg/dl. Ambang batas ginjal yang tinggi biasanya ditemukan pada pasien diabetes dikarenakan pasien diabetes memiliki kadar glukosa darah yang berlebih dari normal ambang batas ginjal.<sup>9</sup> Nilai ambang batas ginjal bervariasi pada setiap individu akan tetapi telah disepakati ambang batas ginjal yang dapat diterima yaitu 180 mg/dl. Pada pasien diabetes, dilaporkan nilai ambang batas ginjal bervariasi antara 54 – 300 mg/dl.<sup>10</sup>

Jika glukosa darah meningkat hingga kadar yang relatif tinggi, ginjal akan melaksanakan efek-efek regulatorik. Glukosa secara terus-menerus difiltrasi oleh glomerulus, tetapi dalam keadaan normal direabsorpsi secara sempurna di tubulus ginjal melalui transport aktif. Kapasitas sistem tubulus untuk menyerap glukosa terbatas hingga kecepatan sekitar 350 mg/menit, dan pada hiperglikemia seperti dijumpai pada diabetes melitus yang tidak terkontrol, filtrasi glomerulus dapat mengandung lebih banyak glukosa dari pada yang dapat direabsorpsi sehingga terjadi glukosuria. Glukosuria terjadi jika konsentrasi glukosa serum melebihi ambang reabsorpsi ginjal (biasanya sekitar 180 mg/dL).<sup>11</sup>

Sesuatu yang umum jika menemukan pasien diabetes menjadi bebas glukosa ketika melakukan treatment padahal glukosa darahnya berkisar antara 200 – 250 mg/dl atau kadang-kadang lebih tinggi.<sup>9</sup>

## 2.2 Diabetes Mellitus

### 2.2.1 Definisi

Diabetes Mellitus (DM) merupakan sindrom kronik gangguan metabolisme karbohidrat akibat sekresi insulin yang tidak mencukupi atau adanya resistensi insulin di jaringan target.<sup>12</sup> Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2015, DM merupakan suatu penyakit kronis yang kompleks dan membutuhkan penanganan medis yang berkelanjutan dengan strategi menurunkan faktor risiko yang multi faktor bersama dengan kontrol gula darah.<sup>13</sup>

### 2.2.2 Etiologi

Penyebab DM biasanya disebabkan oleh interaksi yang kompleks dari faktor genetik seperti kelainan genetik yang disebabkan oleh locus HLA pada kromosom 6p21 dan faktor lingkungan seperti infeksi virus, pola hidup dan diet. Faktor tersebut berperan pada peningkatan kadar gula darah termasuk menurunkan sekresi insulin, penggunaan glukosa oleh sel dan peningkatan produksi glukosa.<sup>5</sup>

### 2.2.3 Epidemiologi

Pada tahun 2014 *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan 4,9 juta kematian yang disebabkan langsung oleh DM.<sup>14</sup> Sedangkan prevalensi DM secara global diperkirakan 9% pada orang dewasa dengan umur di atas 18 tahun.<sup>14</sup> Lebih dari 7,7% orang hidup dengan DM di negara *low-* dan *middle – income*. Lebih dari 79.000 anak lahir dengan DM tipe 1 pada tahun 2013.<sup>14</sup> Epidemiologi DM tipe 1 sekitar 5% - 10% dari keseluruhan kasus di dunia<sup>15</sup> dan epidemiologi DM tipe 2 di seluruh dunia sekitar 90%.<sup>3</sup>

#### 2.2.4 Klasifikasi

Klasifikasi DM dikategorikan berdasarkan proses patogenesisnya yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia. DM diklasifikasikan menjadi dua tipe utama yaitu DM tipe 1 dan 2. Klasifikasi DM lainnya adalah Gestational Diabetes Mellitus (GDM) yang disebabkan oleh peningkatan glukosa pada saat kehamilan.<sup>5</sup>

Menurut Konsensus Perkeni tahun 2011, klasifikasi DM dapat dibagi menjadi menjadi 4 tipe yaitu:

- DM tipe 1 (*Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*)

Penyebab DM tipe satu yaitu dikarenakan adanya destruksi sel beta pankreas yang umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut yang disebabkan oleh autoimun dan idiopatik.

- DM tipe 2 (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*)

Penyebab dari DM tipe 2 bervariasi, mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan efek sekresi insulin.

- DM tipe lain

DM tipe lain disebabkan oleh banyak penyebab, diantaranya dikarenakan defek genetik fungsi sel beta pankreas, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrineopathy, obat dan zat kimia dan infeksi.

- DM Gestational

Biasanya terjadi pada minggu ke 24 – 28 kehamilan, DM gestational terjadi akibat adanya perubahan-perubahan fisiologis selama kehamilan yang menyebabkan terjadi perubahan kinetika dan resistensi terhadap efek insulin.<sup>16</sup>

### 2.2.5 Diagnosis

Untuk mendiagnosis DM dapat digunakan kriteria diagnosis yang berdasarkan kepada kadar glukosa di dalam darah yaitu dengan pengukuran *glycohemoglobin* atau HbA1C, *Fasting Plasma Glucose (FPG)*, *Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)* dan *Random Plasma Glucose Test*. Pasien didiagnosis DM jika salah satu hasil tes HbA1C nya  $\geq 6,5\%$ , FPG  $\geq 126$  mg/dl, OGTT  $\geq 200$  mg/dl, *Random Plasma Glucose Test*  $\geq 200$  mg/dl.

### 2.2.6 Patogenesis DM

#### 2.2.6.1 Patogenesis DM tipe 1

DM tipe 1 merupakan suatu penyakit autoimun yang merusak islet yang disebabkan oleh sel efektor imun yang bereaksi melawan antigen endogen sel beta. DM tipe 1 bisa disebabkan oleh kelainan genetik dan juga karena faktor lingkungan. Kelainan genetik disebabkan oleh locus HLA pada kromosom 6p21. Locus HLA berkontribusi sekitar 50% dari terjadinya kelainan genetik pada DM tipe 1. Faktor lingkungan yang berkontribusi dalam terjadinya DM tipe 1 terutama disebabkan oleh infeksi virus yang mencetuskan destruksi cell islet.<sup>1</sup> Ada tiga mekanisme faktor lingkungan menjadi pencetus DM tipe 1 yaitu:

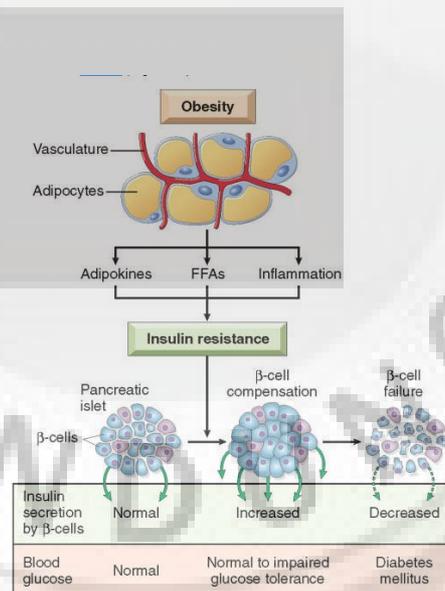
- Kerusakan “*bystander*”, infeksi virus mencetus injury islet dan inflamasi yang menyebabkan pelepasan antigen asing sel beta dan aktivasi dari sel T autoreaktif.
- Virus memproduksi protein yang mirip dengan antigen sel beta dan respon imun terhadap protein virus reaksi silang dengan jaringan itu sendiri.

- Infeksi virus terjadi pada saat lahir yang persisten dan adanya reinfeksi oleh virus lain yang berhubungan yang menyebabkan respon imun yang menyerang sel islet yang terinfeksi.

Faktor-faktor ini selanjutnya akan menyebabkan kerusakan pada sel islet pankreas sehingga produksi insulin pun berhenti yang mengakibatkan terjadinya DM tipe 1.

### 2.2.6.2 Patogenesis DM tipe 2

Patogenesis DM tipe 2 dimulai dari resistensi insulin yang disebabkan oleh obesitas yang menurunkan sensitifitas jaringan terhadap insulin dan berefek pada homeostasis glukosa sistemis. Glukosa yang tidak dapat masuk ke dalam sel akan bersirkulasi di dalam darah sehingga glukosa di dalam darah menjadi tinggi yang mencetuskan DM tipe 2.



**Gambar 2.2 Patogenesis DM tipe 2**  
Dikutip dari: Robbins. Saunders Elsevier. 2010<sup>1</sup>

### 2.2.7 Faktor Risiko

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Barbara Fletcher pada tahun 2002, faktor risiko yang berpengaruh dan berkontribusi pada perkembangan

pasien DM yaitu genetik, lingkungan, faktor risiko metabolik, usia, obesitas dan jarang beraktifitas fisik.<sup>17</sup>

### 2.2.8 Manajemen DM

Terdapat tiga komponen utama dalam manajemen DM, yaitu:

- Diet (dikombinasikan dengan olah raga jika memungkinkan)
- Terapi hipoglikemia oral
- Terapi insulin

Edukasi pada pasien DM adalah hal yang penting di setiap kasus DM. Untuk memastikan bahwa terapi berjalan dengan tepat, pengetahuan dasar dibutuhkan oleh pasien, keluarga dan tenaga medis untuk mencapai dan mempromote *self-care*.<sup>18</sup>

## 2.3 Hiperglikemia

### 2.3.1 Definisi Hiperglikemia

Hiperglikemia menurut definisi berdasarkan kriteria DM yang dikeluarkan oleh *International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes* (ISPAD) adalah Kenaikan Gula Darah (KD) sewaktu  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL) ditambah dengan gejala diabetes atau KGD puasa (tidak mendapatkan masukan kalori setidaknya dalam 8 jam sebelumnya)  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL). Definisi lain hiperglikemia menurut *World Health Organization* (WHO) adalah KGD  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L), dimana KGD antara 100 dan 126 mg/dL (6,1 sampai 7.0 mmol/L) dikatakan suatu keadaan toleransi abnormal glukosa.<sup>19</sup>

### 2.3.2 Etiologi

1. Defisiensi insulin, sering dijumpai pada pasien DM tipe 1.
2. Penurunan responsifitas sel terhadap insulin, sering dijumpai pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2.
3. Stress kronis
4. Hipertiroid

### 2.3.3 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis hiperglikemia yaitu:

1. Sering merasa haus
2. Sering merasa lapar
3. Sering berkemih
4. Terdapat kelainan pada kulit, seperti gatal-gatal dan kulit kering
5. Kesemutan dan baal pada ujung tangan dan kaki.
6. Penurunan berat badan.
7. Mudah letih
8. Luka yang sulit sembuh.

### 2.3.4 Patofisiologi

Hiperglikemia bisa disebabkan oleh defisiensi insulin, respon sel terhadap insulin yang menurun dan juga stress. Pada keadaan defisiensi insulin akibat proses autoimun terjadi kerusakan pankreas yang disebabkan imun tubuh penderita menyerang pankreas yang mensekresikan hormone insulin, akibatnya insulin dalam darah jadi berkurang sehingga glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel untuk dijadikan energi sehingga glukosa meningkat. Pada keadaan ini, tubuh bereaksi dengan mengeluarkan glukagon yang memulai proses *gluconeogenesis*

dengan membentuk glukosa dari pemecahan lemak. Glukosa yang baru terbentuk juga tetap tidak bisa masuk ke dalam sel dikarenakan ketiadaan insulin sehingga tetap tinggal dan bersirkulasi di dalam aliran darah sehingga menyebabkan hiperglikemia.<sup>5</sup>

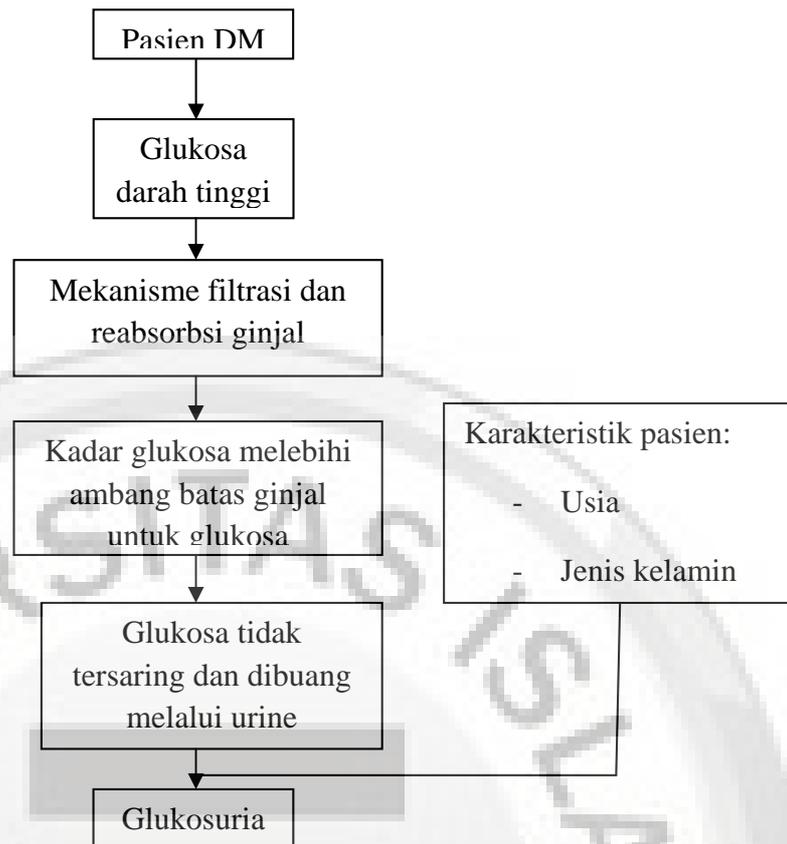
#### **2.4 Glukosuria**

Glukosuria merujuk pada terdapatnya glukosa di dalam urine yang dihasilkan dari adanya glukosa yang berlebih pada saat glomerular filtrasi dari pada yang dapat diabsorpsi. Pada individu yang normal jumlah glukosa di dalam urine kurang dari 25 mg/dl. Dikatakan abnormal apabila kadar glukosa di urine melebihi 25 mg/dl yang disebabkan dari peningkatan kadar glukosa darah.<sup>10</sup>

#### **2.5 Kerangka Pemikiran**

Glukosuria terjadi akibat meningkatnya kadar glukosa di dalam darah. Bila glukosa darah tinggi, ginjal juga memberikan pengaruh pada pengaturan glukosa darah tersebut. Glukosa secara terus menerus disaring oleh glomeruli dan direabsorpsi kembali ke dalam aliran darah oleh sistem reabsorpsi tubulus ginjal. Kapasitas tubulus ginjal untuk menyerap kembali glukosa dibatasi sampai suatu kecepatan sekitar 350 mg/menit.

Pada individu normal, glukosuria terjadi apabila gula darah vena melebihi 170-180 mg/dl yang merupakan ambang ginjal (renal trashold) untuk glukosa. Pada pasien DM kadar glukosa darah pasien melebihi ambang ginjal untuk glukosa sehingga glukosa dibuang melalui urine (glukosuria).



**Gambar 2.6 Kerangka Pemikiran**

## 2.6 Hipotesis

- Terdapat hubungan yang signifikan antara kenaikan kadar gula darah dengan glukosuria.