

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus**

##### **2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus**

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik sebagai akibat gangguan insulin baik karena disfungsi pankreas yaitu pankreas tidak mampu memproduksi insulin ataupun disfungsi insulin absolut yaitu pankreas masih mampu memproduksi insulin tapi tidak berfungsi dengan normal (Umiyarni, 2012).

Diabetes melitus adalah sindroma yang terdiri dari banyak gangguan yang disebabkan oleh defisiensi aktivitas insulin dan perubahan metabolisme glukosa yang normal. Terdapat kelemahan penggunaan glukosa oleh jaringan dan hati, terjadi glikogenolisis dan terjadi glukoneogenesis sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat (Baron, 1992).

Menurut PERKENI yaitu Perkumpulan Endrokinologi Indonesia pada konsensus 2006, diagnosis diabetes melitus dapat dipastikan jika terjadi gejala klasik dengan kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$ mg/dL, gejala klasik dengan kadar glukosa puasa  $\geq 126$  mg/dL, atau kadar glukosa 2 jam  $\geq 200$ mg/dL. Sedangkan gejala klasik diabetes melitus yaitu, sering kencing atau poliuri, cepat merasa lapar atau polifagi, cepat merasa haus atau polidipsi dan berat badan turun drastis tanpa penyebab yang jelas

##### **2.1.2 Penyebab Diabetes Melitus**

Berdasarkan sejumlah penelitian yang telah dilakukan, penyebab diabetes melitus belum diketahui secara pasti. Secara umum penyebab diabetes melitus

adalah pankreas yang tidak dapat menghasilkan insulin sesuai dengan kebutuhan tubuh. Hanya terdapat beberapa petunjuk yang dapat digunakan untuk mengetahui penyebab diabetes melitus (Kilvert, 2010).

Menurut Suriani (2012), jika dirunut lebih lanjut ada beberapa faktor yang menyebabkan diabetes melitus adalah sebagai berikut :

#### 1. Genetik atau Faktor Keturunan

Diabetes melitus sering diturunkan atau diwariskan, bukan ditularkan. Anggota keluarga penderita diabetes melitus memiliki kemungkinan lebih besar terserang penyakit ini dibandingkan dengan anggota keluarga yang tidak menderita diabetes melitus.

Para ahli kesehatan juga menyebutkan diabetes melitus merupakan penyakit yang terpaut kromosom seks atau kelamin. Biasanya kaum laki-laki menjadi penderita sesungguhnya, sedangkan kaum perempuan sebagai pihak yang membawa gen untuk diwariskan kepada anak-anaknya.

#### 2. Virus dan Bakteri

Virus penyebab diabetes melitus adalah *Rubella*, *Mumps*, dan *Human Coxsackievirus B4*. Melalui mekanisme infeksi sitolitik dalam sel beta. Virus ini mengakibatkan destruksi atau kerusakan sel. Bisa juga, virus ini menyerang melalui reaksi autoimunitas yang menyebabkan hilangnya otoimun dalam sel beta. Sedangkan bakteri masih belum bisa dideteksi, tapi menurut ahli mengatakan bahwa bakteri juga berperan penting menjadi penyebab timbulnya diabetes melitus.

### 3. Bahan Toksik atau Beracun

Bahan beracun yang mampu merusak sel beta secara langsung adalah *Alloxan*, *Pyreneuron* atau *Rodentisida*, dan *Streptozocin* yaitu produk dari sejenis jamur.

### 4. Nutrisi

Nutrisi yang berlebihan atau *overnutrition* yang merupakan faktor resiko pertama yang diketahui menyebabkan diabetes melitus. Semakin berat badan berlebih atau obesitas akibat nutrisi yang berlebihan, semakin besar kemungkinan seseorang terjangkit diabetes melitus.

### 5. Kadar Kortikosteroid yang tinggi

### 6. Kehamilan diabetes gestasional yang akan hilang setelah melahirkan

### 7. Obat-obatan yang dapat merusak pankreas

### 8. Racun yang mempengaruhi pembentukan atau efek dari insulin

## 2.1.3 Gejala Awal Diabetes Melitus

Menurut Maulana (2012) tiga serangkai klasik mengenai gejala awal diabetes melitus adalah polifagi, poliuri, dan polidipsi.

#### 1. Polifagi

Peningkatan hasrat untuk makan. Ini disebabkan karena sejumlah kalori hilang ke dalam air kemih, sehingga penderita mengalami penurunan berat badan. Untuk mengkompensasi hal ini, penderita sering kali merasakan lapar yang luar biasa sehingga banyak makan.

#### 2. Poliuri

Disebut juga sering kencing. Jika kadar glukosa dalam darah meningkat maka glukosa sampai ke air kemih. Ginjal akan membuang air tambahan untuk

mengencerkan sejumlah besar glukosa. Karena ginjal menghasilkan air kemih yang banyak sehingga penderita sering kencing

### 3. Polidipsi

Disebut juga sering minum. Karena ginjal menghasilkan air kemih yang banyak dan penderita sering kencing menyebabkan penderita sering merasakan haus yang berlebihan.

Selain itu terdapat gejala lain yang biasa dirasakan yaitu, penglihatan kabur atau buram, kaki terasa kebas, geli, atau merasa terbakar, luka yang lama tidak sembuh, infeksi jamur pada saluran reproduksi wanita sehingga terasa gatal serta terjadi impotensi pada pria.

#### **2.1.4 Komplikasi Diabetes Melitus**

Komplikasi jarang terjadi pada tahun pertama saat seseorang mengidap diabetes melitus dan pada umumnya terjadi setelah berlangsung bertahun-tahun. Semakin lama seseorang terkena diabetes melitus maka semakin tinggi pula risikonya.

Penyebab komplikasi jangka panjang adalah kontrol glukosa darah yang buruk selama bertahun-tahun. Komplikasi sedikit terjadi pada orang yang menjalankan diet glukosa darah. Ada tiga macam komplikasi yang menonjol pada penderita diabetes melitus, yaitu :

##### 1. Retinopati Diabetes

Terjadi kerusakan pada pembuluh darah retina yang ada di bagian belakang mata. Umumnya menyebabkan gangguan penglihatan dan akhirnya dapat menyebabkan kebutaan.

## 2. Neuropati Diabetes

Terjadi kerusakan pada syaraf karena glukosa tidak dimetabolisir secara normal dan aliran darah berkurang. Sehingga menyebabkan kehilangan indera perasa khususnya kaki. Akibatnya penderita mudah terinfeksi, kadang-kadang sebagian sel tubuh mati karena penyuplaian darah, kelemahan tungkai terjadi secara tiba-tiba atau perlahan, terasa kesemutan dan nyeri di kaki dan tangan, serta kerusakan syaraf menahun.

## 3. Nefropati Diabetes

Di ginjal terjadi penebalan pembuluh darah, protein bocor keluar ke dalam air kencing dan darah tidak dapat disaring secara normal. Keadaan ini dapat mempengaruhi fungsi ginjal dan lama kelamaan dapat menyebabkan gagal ginjal (Fox, 2010).

### **2.1.5 Gangren Kaki Diabetikum**

*Gangren* adalah proses atau keadaan yang ditandai dengan adanya jaringan mati atau nekrosis. Namun secara mikrobiologis adalah proses nekrosis yang disebabkan oleh infeksi. Sedangkan *gangren kaki diabetikum* adalah luka pada kaki yang merah kehitam-hitaman dan berbau busuk akibat sumbatan yang terjadi pada pembuluh darah sedang atau besar pada kaki.

Terjadinya *gangren kaki diabetikum* tidak terlepas dari tingginya kadar glukosa darah. Tingginya kadar glukosa yang berkelanjutan dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan masalah pada kaki, yakni :

#### 1. Kerusakan Syaraf

Masalah pertama yang terjadi adalah kerusakan syaraf di tangan dan kaki. Syaraf yang telah rusak membuat penderita diabetes melitus tidak dapat

merasakan sensasi sakit, panas atau dingin. Luka pada kaki dapat menjadi buruk karena penderita tidak menyadari adanya luka tersebut. Hilangnya sensasi rasa disebabkan kerusakan syaraf disebut neuropati diabetes. Neuropati diabetes terjadi pada lebih dari 50% penderita diabetes melitus. Gejala yang umum terjadi adalah rasa kebas dan kelemahan kaki dan tangan.

## 2. Gangguan Pembuluh Darah

Masalah kedua adalah terjadinya gangguan pada pembuluh darah, sehingga tidak cukupnya aliran darah tangan dan kaki. Aliran darah yang buruk ini akan menyebabkan luka dan infeksi yang sulit sembuh (Nabyl, 2009).

## **2.2 Tinjauan Tentang Metabolisme Glukosa Darah**

### **2.2.1 Pengertian Glukosa Darah**

Glukosa darah adalah bentuk gula darah yang didapat dari proses pencernaan karbohidrat. Glukosa diserap dari usus masuk ke dalam pembuluh darah, disirkulasikan dan digunakan sebagai sumber energi. Dapat pula disimpan sebagai cadangan energi (Fox, 2009).

### **2.2.2 Metabolisme Glukosa**

Menurut Poedjadi (1994) Glukosa diserap ke dalam peredaran darah melalui saluran pencernaan. Glukosa tidak dapat dimetabolisme lebih lanjut sampai ia telah dikonversikan ke glukosa 6-fosfat oleh reaksi ATP, reaksi ini dikatalisasi oleh enzim heksokinase yang tidak spesifik dan juga oleh glukokinase yang spesifik di dalam hati. Saat glukosa telah dikonversi menjadi glikosa 6-fosfat, ia dapat dikonversi menjadi glikogen untuk disimpan di dalam hati dan tidak bisa berdifusi keluar. Glukosa yang tidak dikonversi menjadi glikogen dapat melintasi hati. Glukosa ikut dalam sirkulasi sistemik ke jaringan kemudian

dioksidasi, disimpan sebagai glikogen otot atau dikonversi menjadi lemak dan disimpan dalam depot-depot lemak. Glikogen otot dikonversi menjadi asam laktat oleh glikolisis anaerobik dan tidak dapat menghasilkan glukosa karena otot tidak mempunyai glukosa 6-fosfat. Glikogen dalam hati berlaku sebagai cadangan karbohidrat dan merupakan sumber energi cadangan yang akan dikonversi kembali menjadi glukosa saat tubuh membutuhkan banyak energi.

Metabolisme glukosa dalam tubuh melalui tahapan sebagai berikut:

#### 1. Glikolisis

Merupakan proses pemecahan glukosa menjadi asam piruvat yang terjadi dalam sitoplasma sel. Dalam bentuk anaerob dapat diubah menjadi asam laktat.

#### 2. Oksidasi Asam Piruvat

Pada jaringan yang bersifat anaerob asam piruvat diubah menjadi asetil Ko-A yang dapat memasuki siklus asam sitrat.

#### 3. Siklus Asam Sitrat

Merupakan serangkaian reaksi kimia dalam sel yang terjadi pada mitokondria dan bertujuan mengubah asam piruvat menjadi  $\text{CO}_2\text{H}_2\text{O}$  serta sejumlah energi.

#### 4. Fosforilasi Oksidasi

Menghasilkan energi yang tersedia dalam bentuk ATP. Proses ini bersifat aerobik, yaitu membutuhkan oksigen untuk proses oksidasi.

### **2.2.3 Pengaturan Glukosa Darah**

Menurut Ganong (2002) kadar glukosa plasma pada suatu saat dapat ditentukan oleh keseimbangan antara jumlah glukosa yang masuk ke dalam aliran darah dan jumlah yang meninggalkan aliran darah. Oleh karena itu penentu utama

masukannya adalah kecepatan pemasukan glukosa ke dalam sel otot, jaringan adiposa dan jaringan lain, dan kegiatan glukostatik hati. Lima persen dari glukosa yang dikonsumsi langsung dikonversi menjadi glikogen dalam hati. Pada waktu puasa, glikogen dipecah oleh hati untuk menambahkan glukosa dalam aliran darah. Apabila waktu puasa diperpanjang dan glikogen dalam hati sudah habis maka akan terjadi peningkatan glukoneogenesis dari asam amino dan gliserol dalam hati sehingga glukosa dalam darah tetap dapat terpenuhi.

#### **2.2.4 Pengertian Insulin**

Insulin adalah protein kecil dengan berat molekul 5.700. Terdiri dari 2 rantai polipeptida A dan B yang saling berhubungan melalui 2 jembatan disulfida. Insulin disintesis oleh sel-sel B atau sel  $\beta$  dalam pankreas. Laju sekresi insulin terutama dikendalikan oleh kadar glukosa dalam darah. Ketika kadar glukosa dalam darah naik maka laju sekresi insulin meningkat.

Peningkatan kadar sekresi insulin mempercepat masuknya glukosa ke dalam hati dan otot yang sebagian besar akan diubah menjadi glikogen melalui proses glikogenesis. Hal ini menyebabkan konsentrasi glukosa dalam darah menurun ke tingkat normal dan berikutnya menyebabkan sekresi insulin menurun kekecepatannya sampai ke tingkat normalnya (Lehninger, 1982).

#### **2.2.5 Fungsi Insulin**

Insulin merupakan suatu hormon yang dihasilkan oleh sel beta di pankreas. Insulin berfungsi untuk meningkatkan penyimpanan karbohidrat, lemak, dan protein. Hormon ini bertanggung jawab untuk proses glikogenesis, yaitu perubahan glukosa menjadi glikogen dalam hati dan otot, serta menyebabkan lipogenesis yaitu pembentukan trigliserida dan lemak. Insulin juga menghambat



pemecahan lemak dan meningkatkan pembentukan glukosa dalam hati (Maulana, 2012).

### **2.2.6 Efek Kerja Insulin**

Menurut Guyton (1990) salah satu efek insulin terpenting adalah menyebabkan absorpsi bagian terbesar glukosa disimpan di dalam hati dalam bentuk glikogen. Mekanisme kerja insulin menyebabkan ambilan dan penyimpanan glukosa dalam hati meliputi beberapa langkah yang hampir bersamaan, yaitu sebagai berikut :

1. Insulin menghambat fosforilase, enzim yang menyebabkan glikogen hati dipecah menjadi glukosa
2. Insulin meningkatkan ambilan glukosa dari darah oleh sel-sel hati. Ini terjadi dengan meningkatkan aktivitas enzim glukokinase, yaitu enzim yang menyebabkan fosforilasi awal glukosa setelah ia berdifusi ke dalam sel hati. Sekali terfosforilasi, glukosa tertangkap dalam sel hati, karena glukosa yang telah terfosforilasi tidak dapat berdifusi keluar melalui membran sel
3. Insulin meningkatkan aktivitas enzim yang meningkatkan sintesis glikogen.

Efek dari kerja insulin di atas adalah meningkatkan jumlah glikogen dalam hati. Glikogen dapat meningkat sampai total sekitar 5-6 persen dari massa hati yang hampir sama dengan penyimpanan 100 gram glikogen.

Setelah waktu makan berlalu dan kadar glukosa darah mulai menurun sampai kadar rendah, maka akan terjadi kejadian yang menyebabkan hati melepaskan glukosa kembali ke dalam aliran darah dengan cara :

1. Menurunkan kadar sekresi insulin oleh pankreas

2. Kemudian kurangnya insulin membalikkan semua efek yang tercatat di atas untuk penyimpanan glikogen
3. Kurangnya insulin juga mengaktivasi enzim fosforilase yang menyebabkan pemecahan glikogen menjadi glukosa fosfat
4. Enzim glukosa fosfatase menyebabkan gugus fosfat pecah dari glukosa dan ini memungkinkan glukosa bebas berdifusi kembali ke aliran darah.

## **2.3 Tinjauan Tentang Neutrofil**

### **2.3.1 Pengertian Neutrofil**

Sel darah leukosit dapat dibagi menjadi dua kelompok besar yaitu granulosit meliputi basofil, eosinofil serta neutrofil dan agranulosit meliputi monosit dan limfosit. Neutrofil disebut juga sel PMN atau *Polymorpho Nuklear*. Neutrofil mempunyai inti padat yang khas terdiri atas dua sampai lima lobus yang dihubungkan benang kromatin tipis dan sitoplasma yang pucat dengan garis batas tidak beraturan mengandung banyak granula azurofilik merah muda-biru atau kelabu-biru. Mempunyai diameter 9-12  $\mu\text{m}$ . Neutrofil merupakan sel terbanyak dalam sel leukosit dengan jumlah 2.500-7.500/ $\text{mm}^3$  (Hoffbrand, 2002).

### **2.3.2 Fungsi Neutrofil**

Menurut Rolland (1996) neutrofil adalah sel leukosit yang paling aktif, diikuti dengan monosit dan basofil dan merupakan garis pertahanan pertama terhadap suatu organisme.

Neutrofil mempunyai fungsi utama sebagai pertahanan terhadap invasi mikroba melalui fagositosis. Neutrofil meningkat disebabkan oleh infeksi bakteri dan parasit, gangguan metabolit, perdarahan dan gangguan myeloproliferatif (Kemenkes, 2011).

Neutrofil dengan proses kemotaksis berfungsi sebagai fagosit dan bakterisidal yang mengontrol kontaminasi lokal dan mencegah infeksi. Neutrofil melepaskan enzim *elastase* dan *kolagenase* yang berfungsi untuk memperbaiki kerusakan sel, merubah *extracellular matrix* dan membersihkan luka dari sel yang rusak. Luka yang bersih, bebas infeksi akan memperbaiki penyembuhan luka (Firman, 2007).

### **2.3.3 Mekanisme Kerja Neutrofil**

Invansi bakteri ke dalam tubuh akan mencetuskan respons peradangan. Sumsum tulang dirangsang untuk menghasilkan dan melepaskan sejumlah besar neutrofil. Interaksi produk bakteri dengan faktor-faktor plasma dan sel menghasilkan zat kemotaktik yang menarik neutrofil ke daerah peradangan. Zat kemotaktik ini yang merupakan bagian dari kelompok besar *kemokin* mencakup komponen dalam sistem komplemen, lekotrien, dan polipeptida dari sel limfosit, sel mast dan basofil. Faktor plasma lainnya bekerja bakteri sehingga mudah untuk difagositosis oleh sel neutrofil. Bakteri yang telah diselubungi oleh zat-zat tersebut akan berikatan dengan reseptor pada membran sel neutrofil. Kemudian sel neutrofil mencerna atau memfagositosis melalui endositosis. Setelah itu, melalui eksositosis granula neutrofil mengeluarkan kandungannya ke dalam vakuola fagosit kemudian dikeluarkan dari sel (Ganong, 2002).

Pada akhirnya semua neutrofil dan makrofag akan mati setelah proses fagositosis selesai. Setelah beberapa hari akan terbentuk rongga dalam jaringan yang meradang berisi berbagai bagian jaringan nekrotik, neutrofil, dan makrofag mati. Campuram seperti ini sering disebut nanah atau pus. Biasanya pembentukan nanah terus berlanjut sampai semua infeksi dapat diatasi. Kadang-kadang rongga

nanah mencapai permukaan tubuh untuk mengosongkan nanahnya (Guyton, 1990).

#### **2.4 Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Jumlah Neutrofil**

Neutrofil adalah garis pertahanan pertama terhadap organisme. Granula spesifiknya bersifat lisosomal, mengandung enzim hidrolitik. Invasi organisme akan mencetuskan reaksi peradangan. Sumsum tulang akan dirangsang untuk menghasilkan dan mengeluarkan sejumlah besar neutrofil, sehingga terjadi neutrofilia yaitu jumlah neutrofil yang melebihi batas normal yakni lebih dari  $6.000/\text{mm}^3$  (Ganong, 2002).

Menurut Nabyl (2009) pada lebih dari 50% penderita diabetes melitus sering terjadi komplikasi *gangren kaki diabetikum*. Terjadinya *gangren kaki diabetikum* tidak terlepas dari tingginya kadar glukosa darah. Tingginya kadar glukosa yang berkelanjutan dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan masalah pada kaki. Pada penderita diabetes melitus, kadar glukosa yang tinggi merupakan makanan bagi kuman. Kuman kemudian berkembang biak dan menyebabkan infeksi bertambah buruk. Penelitian menunjukkan bahwa komplikasi diabetes melitus dapat dicegah, ditunda atau diperlambat dengan mengontrol kadar glukosa darah. Infeksi *gangren kaki diabetikum* yang terjadi dapat menginduksi produksi neutrofil sehingga terjadi neutrofilia atau jumlah neutrofil dalam sirkulasi darah meningkat melebihi batas normal.

Penderita diabetes melitus di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudiro Husodo Mojokerto dengan kadar glukosa yang tinggi, banyak yang mengalami *gangren kaki diabetikum* dan jumlah neutrofilnya tinggi. Ada juga penderita diabetes dengan *gangren kaki diabetikum* tetapi mempunyai kadar glukosa darah yang

normal dan jumlah neutrofilnya normal sehingga tingginya kadar glukosa darah bisa saja tidak berpengaruh pada peningkatan jumlah neutrofil.

## **2.5 Hipotesis**

Ada hubungan antara kadar glukosa darah dengan jumlah neutrofil pada penderita diabetes melitus disertai *gangren* di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudiro Husodo Mojokerto.