BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

Diabetes adalah penyakit kronis yang serius yang terjadi baik ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (American Diabetes Association, 2018). Insulin adalah hormon yang dilepaskan oleh pankreas yang bertanggung jawab dalam mempertahankan kadar glukosa yang normal dalam darah. Insulin bertugas untuk memasukan glukosa ke dalam sel sehingga dapat menghasilkan energi atau disimpan sebagai cadangan energi. Hiperglikemia atau peningkatan gula darah adalah efek utama dari DM yang tidak terkontrol dan dalam jangka waktu lama bisa mengakibatkan kerusakan serius pada mata, ginjal, syaraf dan pembuluh darah (Kurniawaty, 2015).

Menurut kriteria diagnostik PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) 2011, seseorang dikatakan menderita diabetes melitus jika memiliki kadar glukosa darah puasa > 126 mg/dL dan pada tes sewaktu > 200 mg/dL (PERKENI, 2011).

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan dengan adanya kenaikan kadar glukosa darah yang ditentukan oleh salah satu dari beberapa kriteria.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM

No	Kriteria	Nilai Rujukan	Keterangan
1	Pemeriksaan Glukosa Plasma Puasa	≥126 mg/dl	Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
2	Pemeriksaan glukosa plasma	≥200 mg/dl	Setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
3	Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu	≥200 mg/dl	Dengan keluhan klasik (Poliuria, Polidipsia, Polifagia dan lain-lain)
4	Pemeriksaan HbA1c	≥6,5%	Dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemogobin Standarization Program (NGSP)

Sumber: (Perkeni, 2015)

a. Gambaran Klinik Diabetes Melitus

Penyebab diabetes melitus adalah kurangnya produksi dan ketersediaan insulin dalam tubuh atau terjadinya gangguan fungsi insulin, yang sebenarnya jumlahnya cukup. Kekurangan insulin disebabkan terjadinya kerusakan sebagian kecil atau sebagian besar sel-sel beta pulau langerhans dalam kelenjar pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin (Retno Novitasari, 2012).

Di sisi lain timbulnya DM bisa berasal dengan kekurangan insulin yang bersifat relatif yang disebabkan oleh adanya resistensi insulin (*insulin recistance*). Keadaan ini ditandai dengan ketidakmampuan organ menggunakan insulin, sehingga insulin tidak bisa berfungsi optimal dalam mengatur metabolisme glukosa. Akibatnya, kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia) (Bustan, 2007).

b. Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi sebagai berikut:

1) Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 biasanya dijumpai pada anak- anak atau dewasa muda. Dalam DM tipe 1 ini pankreas benar-benar tidak dapat menghasilkan insulin karena rusaknya sel-sel beta yang ada dalam pankreas oleh virus atau autoimunitas, sehingga dalam mengobatinya diperlukan suntikan hormon insulin dari luar (Retno Novitasari, 2012).

2) Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe 2 disebabkan oleh insulin yang tidak dapat bekerja dengan baik. Kadar insulin dapat normal, rendah atau bahkan meningkat tetapi fungsi insulin untuk metabolisme glukosa tidak ada atau kurang. Akibatnya glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga terjadi hiperglikemia dan 90% dari penderita DM tipe-2 ini dengan obesitas atau kegemukan serta diketahui DM tipe-2 setelah usia 40 tahun (Fransisca, 2012).

3) DM tipe lain

a. Defek genetik pada fungsi sel β
b. Defek genetik pada kerja insulin
c. Penyakit eksokrin pankreas

d. Endokrinopati
e. Induksi obat atau zat kimia
f. Infeksi
g. Imunologi

4) DM gestational

Diabetes melitus gestational yaitu diabetes yang terjadi pada wanita yang tengah hamil dan lebih sering menjangkit di bulan ke enam masa kehamilan, tetapi akan normal kembali setelah proses persalinan (Fransisca, 2012).

c. Gejala Klinik Diabetes Melitus

Tiga hal yang tidak bisa dipisahkan dari gejala klasik diabetes melitus adalah polyuria (banyak kencing), polydipsia (banyak minum) dan polyphagia (banyak makan) (Retno Novitasari, 2012).

Selain gejala-gejala di atas adapula gejala lain yang dirasakan seperti sering mengantuk, gatal-gatal terutama di daerah kemaluan, pandangan mata kabur, berat badan berlebih untuk DM tipe 2, penurunan berat badan secara drastis untuk DM tipe 1, infeksi kulit dan gatal-gatal khususnya pada kaki (Retno Novitasari, 2012).

d. Komplikasi Kerusakan Ginjal (Nefropati)

Nefropatik diabetik merupakan gangguan fungsi ginjal akibat kebocoran selaput penyaring darah pada penderita diabetes (Fransisca, 2012) dan salah satu komplikasi kronis yang umumnya terjadi 10 sampai 15 tahun setelah diagnosis DM ditegakkan (Baughman & Hackley, 2000).

Gula yang tinggi dalam darah akan bereaksi dengan protein sehingga mengubah struktur dan fungsi sel, termasuk membran basal glomerulus. Akibatnya penghalang protein rusak dan terjadi kebocoran protein ke urine (albuminuria). Hal ini berpengaruh buruk pada ginjal. Awal gangguan fungsi ginjal pada DM adalah adanya mikroalbuminuria (Fransisca, 2012).

Data nefrologi di mana tahap mikroalbuminuria ditandai dengan keluarnya 30 mg albumin dalam urine selama 24 jam. Jika diabaikan, kondisi ini akan berlanjut terus sampai tahap gagal ginjal terminal. Karena itu, penderita diabetes harus diperiksa kadar mikroalbuminurianya (protein ukuran kecil) setiap tahun. Pada kerusakan lanjut protein ukuran besar

(makroalbuminuria) dapat keluar juga (Fransisca, 2012).

Komplikasi nefropati diabetik ditandai dengan makroalbuminuria (keluarnya albumin/protein melalui ginjal >300 mg per 24 jam) atau dengan penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan ureum dan kreatinin, penurunan bersihan kreatinin ginjal (creatinine clearance) dengan cara hitung dan penurunan GFR (Fransisca, 2012).

Mogensen membagi 5 tahapan nefropati diabetik yaitu sebagai berikut:

Tabel 2.2 Tahapan Penyakit Ginjal Diabetik

Tahap	Kondisi Ginjal	AER	LFG	TD	Prognosis
1	Hipertrofi, hiperfungsi	Normal	Meningkat	Normal	Reversibel
2	Kelainan struktur	Normal	Meningkat	Normal/ Meningkat	Mungkin reversibel
3	Mikroalbumin persisten	20-200 mg/menit	Meningkat/ Normal	Meningkat	Mungkin reversibel
4	Makroalbumin uria/ Proteinuria	>200 mg/menit	Rendah	Meningkat/ Hipertensi	Mungkin bisa stabil
5	Uremia	Tinggi/ Rendah	<10 ml/menit	Hipertensi	Ireversibel

Keterangan AER: *Albumin Excretion Rate*, LFG: Laju Filtrasi Glomerulus, TD: Tekanan Darah

Sumber: (Sudoyo, 2006)

Tahap 1

Pada tahap ini LFG meningkat sampai dengan 40% di atas normal yang disertai pembesaran ukuran ginjal. Albuminuria belum nyata dan tekanan darah biasanya normal. Tahap ini masih reversible dan berlangsung 0 – 5 tahun sejak awal diagnosis DM tipe 2 ditegakkan. Dengan pengendalian glukosa darah yang ketat, biasanya kelainan fungsi maupun struktur ginjal akan normal kembali (Sudoyo, 2006).

Tahap 2

Terjadi setelah 5 – 10 tahun diagnosis DM ditegakkan, secara klinis belum tampak kelainan yang berarti, laju filtrasi glomerulus tetap meningkat, ekskresi albumin dalam urin dan tekanan darah normal. Terdapat perubahan histologis awal berupa penebalan membran basalis yang tidak spesifik. Terdapat pula peningkatan volume mesangium fraksional (dengan peningkatan matriks mesangium) (Sudoyo, 2006).

Tahap 3

Pada tahap ini ditemukan mikroalbuminuria atau nefropati insipien. Tahap ini biasanya terjadi 10-15 tahun diagnosis DM ditegakkan. Laju filtrasi glomerulus meningkat atau dapat menurun sampai derajat normal. Laju ekskresi albumin dalam urin adalah 20 – 200 µg/menit (30 – 300 mg/24 jam). Tekanan darah mulai meningkat. Secara histologi, didapatkan peningkatan ketebalan membran basalis dan volume mesangium fruksional dalam glomerulus (Sudoyo, 2006).

Tahap 4

Merupakan tahap nefropati yang sudah lanjut. Perubahan histologis lebih jelas, juga timbul hipertensi pada sebagian besar pasien. Tahap ini terjadi setelah 15 – 20 tahun DM ditegakkan. Sindroma nefrotik sering ditemukan pada tahap ini. Laju filtrasi glomerulus menurun, sekitar 10 ml/menit/tahun dan kecepatan penurunan ini berhubungan dengan tingginya tekanan darah (Sudoyo, 2006).

Tahap 5

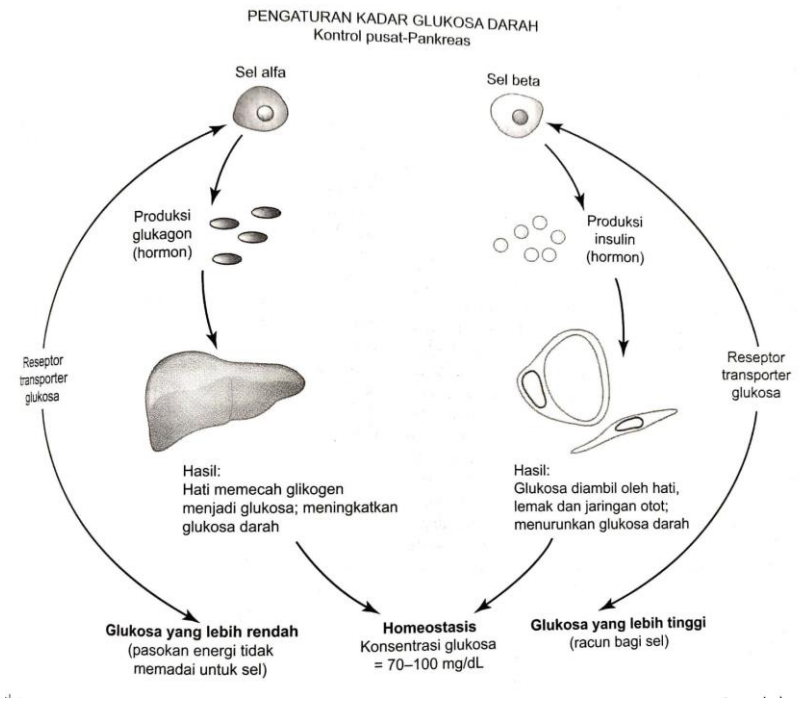
Timbulnya gagal ginjal terminal, saat LFG sudah sedemikian rendah sehingga penderita menunjukkan tanda-tanda sindrom uremik, dan memerlukan tindakan khusus yaitu terapi pengganti, dialisis maupun cangkok ginjal (Sudoyo, 2006).

Tabel 2.3 Tingkatan Kerusakan Ginjal

Kategori	Laju Ekskresi Albumin Urin		Perbandingan Albumin Urin-Kreatinin (µg/mg)
	24 jam (mg/hari)	Sewaktu (µg/menit)	
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminuria	30 – 300	20 – 200	30 – 300 (299)
Makroalbuminuria	> 300	> 200	> 300

Sumber: (Sudoyo, 2006)

2. Glukosa Darah



Sumber: (Lieseke & Zeibig, 2017)
Gambar 2.1 Skema Pengaturan Glukosa Darah

Glukosa merupakan sumber energi utama bagi sel manusia. Glukosa terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. (Kee, 2007).

Peningkatan kadar glukosa darah dapat menyebabkan pankreas melepaskan insulin. Insulin diproduksi oleh kelompok sel beta di pulau Langerhans. Insulin diperlukan untuk transportasi glukosa ke dalam sel tubuh, sehingga dapat digunakan sebagai sumber energi (Lieseke & Zeibig, 2017).

Karena makanan menyediakan lebih banyak glukosa daripada yang segera dibutuhkan oleh tubuh, maka insulin memicu tubuh untuk menyimpan glukosa berlebih di dalam otot dan hati sebagai glikogen (Lieseke & Zeibig, 2017).

Saat glukosa masuk ke dalam sel tubuh, kadar glukosa darah mulai kembali normal. Tujuannya adalah agar tubuh menjaga kadar glukosa dalam aliran darah tetap konsisten setiap saat sekaligus menyediakan energi yang dibutuhkan oleh sel. Glukosa terus-menerus digunakan oleh sel dan kebutuhannya akan meningkat seiring dengan peningkatan aktivitas.

Peningkatan kebutuhan menyebabkan kadar glukosa dalam aliran darah menurun di bawah kisaran normal karena molekul glukosa berpindah kedalam sel. Ketika ini terjadi, sel jenis lain (sel alfa) di pulau Langerhans pankreas menyekresikan hormon yang disebut glukagon, yang melawan efek insulin. Glukagon menyebabkan pankreas mengurangi produksi insulin dan memberi sinyal ke hati, otot dan jaringan adiposa tubuh untuk melepaskan beberapa glukosa yang tersimpan disana ke dalam aliran darah untuk meningkatkan kadar glukosa darah. Proses pemecahan glikogen disebut glikogenolisis (Lieseke & Zeibig, 2017).

Pemeriksaan kadar glukosa darah dapat menggunakan sampel darah lengkap seperti serum atau plasma. Serum atau plasma memiliki stabilitas yang baik dibandingkan darah, pada suhu 25^0C glukosa stabil selama 8 jam dan pada suhu 4^0C stabil selama 72 jam (Nugraha, 2021).

Pemeriksaan kadar gula darah diantaranya pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS), gula darah puasa (GDP), dan gula darah 2 jam setelah makan atau gula 2 jam post prandial dan tes toleransi glukosa oral. Glukosa darah puasa (GDP) disebut juga glukosa darah *Nuchter* atau *fasting blood sugar* (FBS) adalah pemeriksaan kadar glukosa pada darah pasien yang puasa. Pasien yang melakukan GDP diharuskan puasa 10 sampai 12 jam dan pemeriksaan dilakukan sebelum melakukan aktifitas berat (Nugraha, 2021).

Pemeriksaan glukosa darah metode GOD-PAP paling sering dilakukan di laboratorium karena dianggap ketelitiannya lebih tinggi, sehingga diperoleh hasil yang lebih akurat dan merupakan metode yang direkomendasikan WHO/IFCC. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan glukosa darah metode ini adalah spektrofotomoter (Nugraha, 2021).

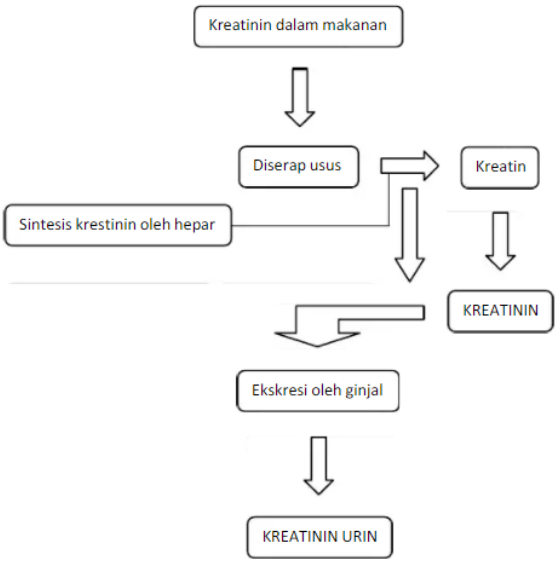
3. Kreatinin

a. Definisi

Kreatinin adalah produk sampingan dari katabolisme otot, berasal dari hasil penguraian kreatinin fosfat otot. Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan massa otot. Kreatinin difiltrasi oleh glomerulus dan disekresi dalam urine (Kee, 2007).

Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan uji dengan kadar nitrogen urea darah (BUN). Kadar BUN dan kreatinin sering diperbandingkan. Jika kadar BUN meningkat dan kadar kreatinin serum tetap normal, kemungkinan terjadi dehidrasi (hipovolemia), dan jika keduanya meningkat maka dicurigai terjadi gangguan ginjal. Kreatinin serum sangat berguna untuk mengevaluasi fungsi glomerulus (Kee, 2007)

b. Metabolisme Kreatinin



Sumber: Modifikasi (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000).

Gambar 2.2 Metabolisme kreatin dan kreatinin dalam tubuh

Kreatinin terbuat dari zat yang disebut kreatin, yang dibentuk ketika makanan berubah menjadi energi melalui proses yang disebut metabolisme. Sekitar 2% dari kreatin tubuh diubah menjadi kreatinin setiap hari. Kreatinin diangkut melalui aliran darah ke ginjal. Ginjal menyaring sebagian besar kreatinin dan membuangnya dalam urin. Apabila ginjal terganggu, maka kreatinin akan meningkat. Tingkat Kreatinin yang tidak normal kemungkinan terjadi kerusakan atau kegagalan ginjal (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000).

c. Kelainan Kreatinin

Penurunan kadar kreatinin terjadi pada keadaan glomerulonefritis, nekrosis tubuler akut, polycystic kidney disease akibat gangguan fungsi sekresi kreatinin. Penurunan kadar kreatinin juga dapat terjadi pada gagal

jantung kongestif, syok, dan dehidrasi, pada keadaan tersebut terjadi penurunan perfusi darah ke ginjal sehingga makin sedikit pula kadar kreatinin yang dapat difiltrasi ginjal (Verdiansah, 2016).

Peningkatan kadar kreatinin dalam darah disebabkan penyakit gagal ginjal, perubahan massa otot, aktifitas fisik dan obat-obatan (Verdiansah, 2016).

d. Metode Pemeriksaan Kadar Kreatinin

1) Metode Jaffe Reaction

Reaksi Jaffe merupakan metode yang paling populer untuk penentuan kreatinin dalam urin dan serum. Dalam metode ini, kreatinin direaksikan dengan asam pikrat pada suasana basa yang membentuk senyawa berwarna merah-orange dan dideteksi secara spektofotometri pada panjang gelombang 490- 520 nm. Metode ini sangat umum dilakukan karena sederhana dan mudah dilakukan (Sabarudin et al., 2013).

2) Kinetik

Dasar metodenya relatif sama hanya berbeda dalam pengukuran yang dibutuhkan sekali pembacaan. Alat yang digunakan autoanalyzer (Alviani, 2016).

3) Enzimatik

Dasar metode ini adanya substrat dalam sampel bereaksi dengan enzim membentuk senyawa enzim substrat menggunakan alat fotometer (Alviani, 2016).

e. Nilai Rujukan

Tabel 2.4 Nilai Rujukan kadar Kreatinin metode Jaffe dan metode Enzimatik.

Populasi	Sampel	Metode Jaffe	Metode Enzimatik
Pria Dewasa	Plasma atau serum Urine	0,7-1,3 mg/dL 800-2000 mg/hari	0,6-1,1 mg/dL -
Wanita Dewasa	Plasma atau serum Urine	0,6-1,1 mg/dL 600-1800 mg/hari	0,5-0,8 mg/dL -
Anak	Plasma atau serum	0,4-0,7 mg/dL	0,0-0,6 mg/dL

Sumber: (Verdiansah, 2016)

f. Faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin

Beberapa faktor yang mempengaruhi peningkatan kadar kreatinin dalam darah, diantaranya adalah:

1) Perubahan masa otot
2) Aktivitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin darah
3) Obat-obatan seperti Sefalosporin, Aldacton dan Aspirin dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meninggikan kadar kreatinin darah
4) Umur, pada orang tua kadar kreatinin lebih tinggi dari pada orang muda
5) Jenis kelamin, pada laki-laki kadar kreatinin lebih tinggi dari pada wanita (Hidayati, 2006).

4 Hubungan Kadar Gula Darah dengan Kreatinin

Dalam proses metabolisme di dalam tubuh, terjadi pengolahan bahan baku menjadi zat yang dibutuhkan tubuh. Sebagai akibatnya, proses ini juga menghasilkan zat-zat sisa atau zat metabolik yang beredar di dalam darah yang harus di keluarkan dari tubuh. Semua itu dilakukan oleh sepasang ginjal. Tugas ginjal adalah membersihkan darah dari zat-zat berlebih lainnya dengan cara membuang semua itu bersama urine. Untuk melaksanakan fungsi ini, ginjal dilengkapi kumparan-kumparan pembuluh darah halus yang disebut glomerulus, serupa dengan filter kecil. Jika ginjal sebagai filter mengalami gangguan dan tidak berfungsi dengan baik, maka zat-zat sisa tidak dapat dikeluarkan dengan sempurna sehingga akan menumpuk dan meracuni tubuh (Hidayati, 2006).

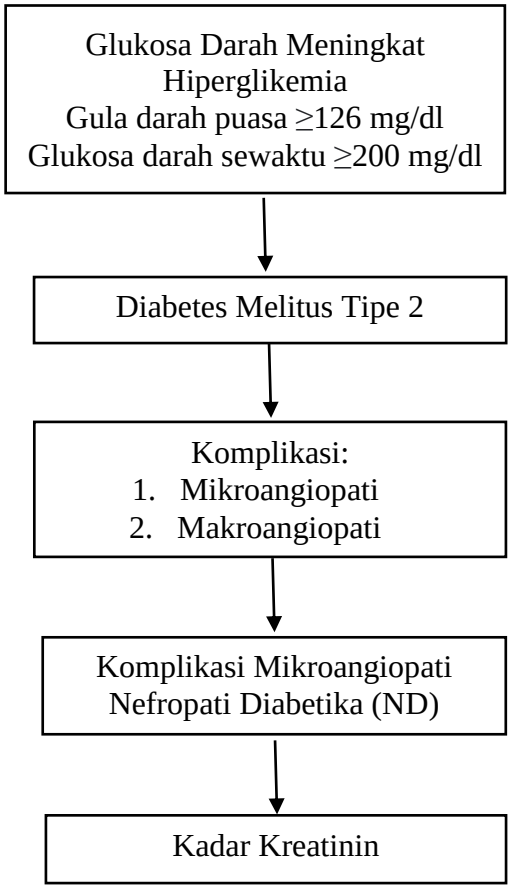
Sejumlah besar glukosa dalam urin membuat ginjal beresiko terkena infeksi yang dapat menyebar dari kandung kemih ke ginjal (nefropati). Nefropati diabetik disebabkan oleh kelainan pembuluh darah halus pada glomerulus ginjal. Pada keadaan normal, protein yang terkandung di dalam darah tidak akan bisa menembus ginjal. Namun, jika sel di dalam ginjal rusak, beberapa molekul protein yaitu albumin, bisa melewati dinding pembuluh darah halus dan masuk ke saluran urine (Hidayati, 2006).

Kadar glukosa yang tinggi akan merusak pembuluh darah dan sel nefron di dalam ginjal. Nefron adalah struktur kecil di dalam ginjal yang berfungsi menyaring produk limbah dari dalam darah, produk limbah ini berupa kreatinin dan ureum. Akibatnya nefron mengalami kekurangan asupan

oksigen dan darah bersih sehingga darah kotor (produk limbah) yang ada didalam tubuh tidak dapat tersaring dengan sempurna melalui urine. Hal ini dapat mengganggu metabolisme tubuh secara keseluruhan karena akan terjadi penumpukan cairan dan garam yang tidak dapat tersaring oleh ginjal. Kondisi tersebut kemudian akan menurunkan fungsi ginjal dan menyebabkan gagal ginjal (Arisanti et al., 2020).

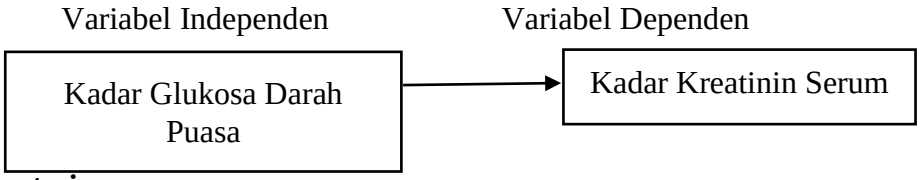
Kreatinin darah meningkat apabila fungsi ginjal menurun. Apabila penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara lambat terjadi bersamaan dengan penurunan massa otot, konsentrasi kreatinin dalam serum mungkin stabil, tetapi angka ekskresi (atau bersihan) 24-jam akan lebih rendah daripada normal (Rosnety et al., 2007).

B. Kerangka Teori



Sumber: (Price & M.Wilson, 1995)

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H_0 : Tidak ada hubungan kadar glukosa darah puasa dengan kadar kreatinin serum pada penderita diabetes melitus tipe 2.

H_1 : Ada hubungan kadar glukosa darah puasa dengan kadar kreatinin serum pada penderita diabetes melitus tipe 2