

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Diabetes Melitus

a. Definisi Diabetes Melitus

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019, Diabetes melitus adalah kondisi serius jangka panjang atau kronis yang terjadi ketika adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah seseorang karena tubuhnya tidak dapat memproduksi hormon insulin, atau tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkannya secara efektif. Insulin adalah hormon penting yang diproduksi di pankreas. Hal ini memungkinkan glukosa dari aliran darah memasuki sel-sel tubuh di mana glukosa tersebut diubah menjadi energi. Kurangnya insulin atau ketidakmampuan sel untuk meresponsnya, menyebabkan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia). Hiperglikemia sendiri merupakan indikator klinis diabetes (IDF, 2019).

Diabetes melitus adalah penyakit heterogen yang didefinisikan berdasarkan adanya hiperglikemia. Hiperglikemia pada semua kasus disebabkan oleh defisiensi fungsional kerja insulin. Defisiensi efek insulin dapat disebabkan oleh penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, penurunan respon terhadap insulin oleh jaringan sasaran (resistensi insulin), atau peningkatan hormon yang melawan efek insulin (J. McPhee, 2012).

b. Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus di golongan menjadi beberapa tipe berdasarkan penyebab dan penanganannya yang masing-masing memiliki perbedaan. Klasifikasi diabetes berdasarkan faktor etiologi yaitu :

1) Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 atau Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM) merupakan penderita diabetes yang membutuhkan suntikan insulin setiap hari untuk mengontrol glukosa darahnya (Fransiska, 2012). Hal ini disebabkan oleh reaksi autoimun dimana sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta penghasil insulin pankreas. Akibatnya, tubuh menghasilkan insulin yang sangat sedikit.

DM tipe 1 ini menyerang semua golongan umur, namun lebih sering terjadi pada anak-anak (IDF, 2019)

2) Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 atau Non Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM) merupakan diabetes karena ketidak mampuan tubuh untuk merespon insulin. Dalam kasus ini, jumlah insulin yang diproduksi pankreas sebenarnya normal, hanya saja tubuh kehilangan kemampuan untuk merespon kerja insulin. Akibatnya glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga terjadi hiperglikemia (Fransiska, 2012). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019, sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes melitus adalah tipe ini dan biasa terjadi pada usia lebih dari 40 tahun.

3) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus yang terjadi pada ibu hamil yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dan tidak mempunyai riwayat diabetes sebelum kehamilan (American Diabetes Association, 2020). Tetapi DM tipe ini akan normal kembali setelah proses persalinan (Fransiska, 2012).

Ibu hamil yang sudah memiliki diabetes sebelum kehamilan pengendalian diabetes harus lebih optimal. Pengendalian glikemik yang baik harus dipertahankan selama kehamilan dimana kadar glukosa plasma 5,5 mmol atau 100 mg/dl setiap harinya. Sementara pemeriksaan urin tidak bermanfaat karena penurunan ambang glukosa ginjal (Bradley, 2007).

4) Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes tipe lain ini disebabkan karena efek genetik fungsi sel beta, efek genetik fungsi insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi dan sindrom genetik lain yang berhubungan dengan diabetes melitus. Beberapa hormon seperti hormon pertumbuhan, kortisol, glukagon, dan epinefrin bersifat antagonis atau melawan kerja insulin. Kelebihan hormon tersebut dapat mengakibatkan diabetes melitus tipe ini (Fransiska, 2012).

c. Manifestasi klinis diabetes melitus

Manifestasi atau gejala klinis diabetes melitus merupakan gejala dengan seseorang yang tidak dapat mempertahankan kadar glukosa dalam darah sehingga mengakibatkan defisiensi insulin. Sehingga manifestasi diabetes melitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Hiperglikemia atau kadar gula darah yang tinggi melebihi ambang batas dalam tubuh seseorang, menimbulkan glikosuria didalam fungsi penyaring ginjalnya. Glikosuria mengakibatkan diureis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (poliuria) dan

timbul rasa haus (polidipsia). Karena glukosa hilang bersama urin, maka tubuh akan mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Rasa lapar yang semakin besar (polifagia) akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori, penderita diabetes akan mengeluh lelah dan mengantuk (Masriadi, 2016).

Gejala umum yang akan ditimbulkan pada seseorang yang terserang penyakit diabetes melitus yaitu

- 1) Rasa haus yang berlebih
- 2) Sering buang air kecil dengan volume banyak
- 3) Merasakan lapar yang luar biasa
- 4) Selalu merasa lelah dan kekurangan energy
- 5) Mengalami infeksi kulit
- 6) Berat badan menurun
- 7) Penglihatan menjadi kabur
- 8) Peningkatan abnormal kadar gula dalam darah
- 9) Urin mengandung glukosa (Masriadi, 2016).

d. Komplikasi diabetes melitus

Diabetes melitus akan lebih tampak dan berpengaruh ketika diabetes melitus memasuki tahap komplikasi. DM dapat menyerang hampir seluruh sistem tubuh manusia, mulai dari kulit sampai jantung (Bustan, 2007). Bentuk – bentuk komplikasi DM menyerang sistem tubuh manusia yang menyebabkan beberapa komplikasi diantaranya:

- 1) Sistem kardiovaskuler yaitu hipertensi, infark miokard, dan insufisiensi coroner
- 2) Sistem saraf yaitu neuropati diabetik
- 3) Sistem filtrasi / penyaringan (ginjal) yaitu nefropati diabetik, pielonefritis dan glumerulosklerosis
- 4) Sistem pernapasan (paru-paru) yaitu TBC
- 5) Sistem penglihatan (mata) yaitu retinopati diabetik dan katarak
- 6) Hati yaitu sirosis hati
- 7) Kulit yaitu gangren, ulkus, dan furunkel (Bustan, 2007).

Jika dibiarkan tidak dikelola dengan baik, diabetes melitus akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi akut maupun kronik (Waspadji, 2009).

1) Komplikasi akut diabetes melitus

Komplikasi akut merupakan komplikasi jangka pendek akibat ketidakseimbangan glukosa yang meliputi:

- a) Hipoglikemia, merupakan komplikasi terapi insulin yang menyebabkan turunnya kadar gula darah dalam darah secara drastis.
- b) Ketoasidosis diabetik (DKA), merupakan keadaan penderita diabetes melitus menggunakan keton sebagai sumber energi.
- c) Sindrom hiperglikemik hiperosmolar non ketotik (NHNK), merupakan hiperglikemia yang muncul tanpa ketosis. Hiperglikemia berat dengan kadar glukosa serum lebih besar dari 600 mg/dl yang menyebabkan hiperosmolalitas, diuresis osmotik, dan dehidrasi berat. Pasien dapat menjadi tidak sadar dan meninggal bila keadaan ini tidak segera ditangani (Price, 2005).

2) Komplikasi kronis diabetes melitus

- a) Retinopati diabetik, merupakan gangguan pada mata penderita diabetes melitus akibat hiperglikemia. Pasien diabetes memiliki resiko 25 kali lebih mudah mengalami perburukan retina dibanding nondiabetes. Resiko mengalami retinopati pada pasien diabetes meningkat sejalan dengan lamanya diabetes (Pandelaki, 2009)
- b) Nefropati diabetik, merupakan gangguan pada ginjal akibat menderita diabetes melitus dan penyebab utama gagal ginjal tahap terminal (Hendromartono, 2009). Pencegahan konservatif yang sulit dilakukan tidak berhasil menghambat perburukan laju filtrasi glomerulus (Waspadji, 2009).
- c) Penyakit pembuluh darah koroner, merupakan disfungsi pembuluh darah koroner jantung. Beberapa kasus lain memerlukan tindakan operatif bedah pintas koroner untuk memperbaiki fungsi jantungnya (Waspadji, 2009).
- d) Penyakit pembuluh darah perifer, merupakan kerusakan pembuluh darah pada penderita diabetes melitus sehingga sering terjadi ulkus atau gangren kaki diabetik.
- e) Neuropati diabetik, merupakan kerusakan saraf pada penderita diabetes melitus akibat tidak berhasilnya mengendalikan kadar glukosa dalam darah. Penyandang neuropati diabetik ini mengalami keluhan rasa nyeri yang hebat akibat kerusakan saraf yang menyebabkan gangguan sensorik (Waspadji, 2009).

e. Faktor-faktor yang mempengaruhi diabetes melitus

Menurut Kemenkes 2013, faktor resiko diabetes melitus yaitu

1) Obesitas/ berat badan berlebih (Indeks masa tubuh)

Salah satu cara untuk mengetahui kriteria berat badan adalah dengan menggunakan Indeks Masa Tubuh (IMT). Berdasarkan dari BMI atau kita kenal dengan Body Mass Index diatas, maka jika berada diantara 25-30, maka sudah kelebihan berat badan dan jika berada diatas 30 sudah termasuk obesitas.

2) Aktivitas fisik kurang

Melakukan kegiatan fisik dan olahraga secara teratur sangat bermanfaat bagi setiap orang karena dapat meningkatkan kebugaran, mencegah kelebihan berat badan, meningkatkan fungsi jantung, paru dan otot serta memperlambat proses penuaan. Olahraga harus dilakkan secara teratur. Macam dan takaran olahraga berbeda menurut usia, jenis kelamin, jenis pekerjaan dan kondisi kesehatan.

3) Hipertensi (TD > 140/90 mmHg)

Jika tekanan darah tinggi, maka jantung akan bekerja lebih keras dan resiko untuk penyakit jantung dan diabetes pun lebih tinggi. Seseorang dikatakan memiliki tekanan darah tinggi apabila berada dalam kisaran > 140/90 mmHg. Karena tekanan darah tinggi sering kali tidak disadari, sebaiknya selalu memeriksakan tekanan darah setiap kali melakukan pemeriksaan rutin

2. Lama menderita Diabetes Melitus

Durasi lamanya DM yang diderita ini dikaitkan dengan resiko terjadinya beberapa komplikasi yang timbul sesudahnya. Faktor utama pencetus komplikasi pada diabetes melitus selain durasi atau lama menderita adalah tingkat keparahan diabetes. Menurut *International Diabetes Federation (IDF)*, kadar glukosa darah yang tinggi dalam jangka waktu yang lama dapat mengarah kepada penyakit yang mempengaruhi jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, saraf, dan gigi. Selain itu pasien DM juga memiliki resiko yang tinggi mengalami infeksi (IDF, 2019).

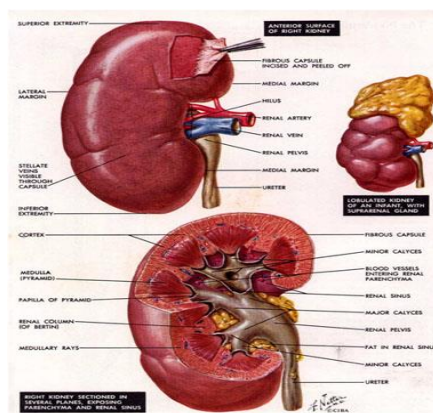
Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang tidak dapat disembuhkan, oleh karena itu kontrol terhadap kadar gula darah sangat diperlukan untuk mencegah komplikasi baik komplikasi akut maupun kronis. Lamanya pasien menderita DM dikaitkan dengan komplikasi akut maupun kronis.

Semakin lama pasien menderita DM dengan kondisi hiperglikemia, maka semakin tinggi kemungkinan untuk terjadinya komplikasi kronik. Kelainan

vaskuler sebagai manifestasi patologis DM sebagai penyulit karena erat hubungannya dengan kadar glukosa darah yang abnormal, sedangkan untuk mudahnya terjadinya infeksi seperti tuberkulosis atau *gangrene diabetic* lebih sebagai komplikasi (Waspadji, 2009).

3. Ginjal

Ginjal merupakan organ terpenting dalam mempertahankan homeostasis cairan tubuh. Fungsi ginjal yang berpengaruh dalam proses sekresi pada sistem perkemihan yaitu sebagai filtrasi (penyaring) yang terjadi di glomerulus, reabsorpsi (menyerap kembali) dan sekresi (pembuangan) sama sama berlangsung di tubula ginjal.



Sumber : Yulia, 2020. Gambar 2.1 : Anatomi Ginjal

Glomerulus terbentuk oleh invaginasi kapiler kedalam pelebaran ujung nefron yang buntu yang disebut kapsula bowman. Terdapat 2 lapisan sel yang memisahkan darah dengan filtrat glomerulus didalam kapsula bowman yaitu sel endotel kapiler dan sel stelata (sel mesangial). Glomerulus sebagai saringan/filtrasi menghasilkan setiap menit sekitar 1 liter darah mengalir melalui semua glomeruli dan sekitar 10 % disaring keluar. Cairan yang disaring yaitu filtrat glomerulus yang mengalir melalui tubula renalis dan sel-selnya menyerap semua bahan yang diperlukan tubuh dan meninggalkan yang tidak diperlukan. Dalam keadaan normal semua glukosa diabsorpsi kembali. Sebagian besar air diabsorpsi kembali, dan sisa-sisa metabolisme dikeluarkan.

Reabsorpsi (menyerap kembali) dan sekresi (pembuangan) berlangsung di tubulus kontortus proksimal. Molekul protein berukuran kecil dan beberapa hormon peptida mengalami reabsorpsi melalui proses endositosis ditubulus proksimal. Dalam proses pembentukan urin, volume cairan filtrat akan berkurang

dan komposisinya berubah akibat proses reabsorpsi yang terjadi di tubulus dan terjadi proses sekresi dimana sisa cairan filtrat dan zat terlarut membentuk urine yang akan disalurkan kedalam pelvis renalis. Dari pelvis renalis melalui ureter urine mengalir kedalam vesika urinaria (buli-buli/kandung kemih) kemudian dikeluarkan melalui uretra yang disebut sebagai proses berkemih/miksi (Yulia, 2020)

a. Penyakit ginjal pada diabetes

Nefropati diabetik atau yang disebut dengan penyakit ginjal pada penderita diabetes melitus, merupakan penyebab utama gagal ginjal tahap terminal. Dimana angka kejadian nefropati diabetik pada DM tipe 2 lebih besar dibandingkan DM tipe 1 dan merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi diantara semua komplikasi diabetes melitus (Hendromartono, 2009).

Komplikasi penyakit diabetes melitus yang ditimbulkan akan merusak pembuluh darah baik mikroangiopati (pembuluh darah kecil) maupun makroangiopati (pembuluh darah besar). Adanya pertumbuhan sel dan kematian sel yang tidak normal merupakan dasar terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus (Waspadji, 2009).

b. Patofisiologis

Patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2 adalah resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas yang menyebabkan hiperfiltrasi organ ginjal pada penderita DM tipe 2 (PERKENI, 2019).

Sampai saat ini hiperfiltrasi masih dianggap sebagai awal dari mekanisme patogenik dalam laju kerusakan ginjal. Mekanisme terjadinya peningkatan laju filtrasi glomerulus pada nefropati diabetik disebabkan oleh dilatasi arteriol aferen oleh efek yang tergantung glukosa, yang diperantarai hormon vasokatif, prostaglandin dan glucagon. Efek langsung dari hiperglikemia adalah rangsangan hipertrofi sel, sintesis matriks ekstraseluler yang diperantai oleh aktivasi protein kinase, yang termasuk dalam serine-threonin kinase yang memiliki fungsi pada vaskuler seperti kontraktilitas, aliran darah, proliferasi sel dan permeabilitas kapiler. (Hendromartono, 2009).

c. Tahap penyakit ginjal diabetik

Perjalanan penyakit serta kelainan ginjal pada diabetes menurut Mogensen dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi 3 tahun 2009 yang di tulis oleh hendromartono yaitu:

Tabel 2.1 Tahap Nefropati Diabetik

Tahap	Kondisi Ginjal	AER	LFG	TD	PROGNOSIS
1	Hipertrofi, hiperfungsi	N	Meningkat	Normal	Reversibel
2	Kelaianan struktur	N	Meningkat	Meningkat/ Normal	Mungkin reversibel
3	Mikroalbuminuria persisten	20 – 200 mg/menit	Meningkat/ Normal	Meningkat	Mungkin reversible
4	Proteinuria	>200 mg/menit	Rendah	Hipertensi	Mungkin bias stabilisasi
5	Uremia	Tinggi/ Rendah	< 10 ml/menit	hipertensi	Kesintasan 2 tahun + 50 %

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

Sumber : (Hendromartono, 2009)

1) Tahap 1

Terjadi hipertrofi dan hiperfiltrasi pada saat diagnosis di tegakkan. Laju filtrasi glomerulus dan laju ekskresi albumin dalam urin meningkat.

2) Tahap 2

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.

3) Tahap 3

Pada tahap ini ditemukan mikroalbuminuria atau nefropati insipient. Laju filtrasi glomerulus meningkat atau dapat menurun samapai derajat normal. Ekskresi albumin dalam urin adalah 20 – 200 mg/menit (30 – 300 mg/24 jam). Tekanan darah mulai meningkat. Secara histologis, didapat peningkatan ketebalan membrane basalis dan volume mengasium fraksional dalam glomerulus.

4) Tahap 4

Merupakan tahap nefropati yang sudah lanjut. Perubahan histologis lebih jelas, juga timbul hipertensi pada sebagian besar pasien. Sindrom nefrotik sering ditemukan pada tahap ini. Laju filtrasi glomerulus menurun, sekitar 10 ml/menit/1,73m² dan kecepatan penurunan ini berhubungan dengan tingginya tekanan darah.

5) Tahap 5

Pada tahap ini timbulnya gagal ginjal terminal, dimana laju filtrasi glomerulus sangat rendah. Dan di tahap ini pula pasien dengan gagal ginjal terminal memerlukan tindakan dialisis atau cangkok ginjal.

d. Kreatinin

Kreatinin merupakan produk sampingan dari katabolisme otot yang berasal dari hasil penguraian kreatinin fosfat otot. Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan masa otot. Kreatinin difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresi oleh urin.

Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan dengan uji kadar urea darah atau BUN. Kreatinin serum sangat berguna untuk mengevaluasi fungsi glomerulus (Kee, 2007).

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)

e. Laju Filtrasi Glomerulus

Laju filtrasi glomerulus merupakan produk dari rata-rata laju filtrasi setiap nefron, unit filtrasi ginjal, dikalikan dengan jumlah nefron kedua ginjal. Pemeriksaan ini masih merupakan indikator fungsi ginjal terbaik. Untuk setiap nefron, filtrasi dipengaruhi oleh aliran plasma, perbedaan tekanan, luas permukaan kapiler dan permeabilitas kapiler (Setiati, 2014).

Pada nefropati diabetik atau penyakit ginjal yang disebabkan oleh diabetes melitus terjadi peningkatan tekanan glomerular, dan disertai meningkatnya

matriks ekstraseluler yang akan menyebabkan terjadinya penebalan membran basal, ekspansi mesangial dan hipertrofi glomerular. Semua itu akan menyebabkan berkurangnya area filtrasi dan kemudian terjadi perubahan selanjutnya yang mengarah terjadinya glomerulosklerosis (Waspadji, 2009).

Pada saat diagnosa diabetes melitus ditegakkan, kemungkinan adanya penurunan fungsi ginjal juga harus diperiksa. Demikian pula saat pasien sudah menjalani pengobatan rutin. Pemantauan yang dianjurkan oleh American Diabetes Association (ADA), adalah pemeriksaan mikroalbuminuria dan kreatinin serum. Serta untuk mempermudah evaluasi, NKF (National Kidney Foundation) menganjurkan Perhitungan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Pemeriksaan kreatinin serum dan laju filtrasi glomerulus disarankan untuk dilakukan setahun sekali selain orang dengan nefropati diabetik (Kemenkes, 2020).

Perhitungan Laju Filtrasi Glomerulus dapat menggunakan beberapa metode, yaitu dengan rumus, rumus *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), dan rumus *Cockcroft-Gault*.

a) Rumus Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

Rumus ini dimaksudkan untuk menghitung LFG yang sebenarnya diukur dengan klearens urin iothalamat dan diindeks dengan LPS. Kelebihan rumus MDRD adalah rumus ini tidak membedakan subjek berdasarkan berat badan, namun satuan baku luas rata-rata tubuh manusia (1,73 m²) serta lebih akurat dibanding pengukuran dengan metode lainnya, seperti metode CockcroftGault dan rumus ini telah divalidasi untuk mengukur LFG pada pasien dengan nefropati diabetik (Levey dkk, 1997).

$$175 \times \text{kreatinin serum}^{-1.54} \times \text{umur}^{-0.203} \quad (\mathbf{x \ 0,742 \ \text{jika \ Wanita}})$$

b) Rumus Cockcroft-Gault (CG)

Rumus Cockcroft-Gault memiliki kelemahan, yaitu memperkirakan klirens kreatinin (bersihan kreatinin) 24 jam dan bukan LFG dan kovariat berat badan yang terintegrasi dalam rumus merupakan sumber potensial inakurasi pada individu dengan indeks massa tubuh (IMT) yang abnormal. Rumus ini secara sistematis menginterpretasikan LFG lebih tinggi pada individu yang obesitas.

$$140 - \text{Umur} \times \text{Berat Badan}$$

$$\frac{\quad}{(72 \times \text{kreatinin serum})} \quad (\mathbf{x \ 0,742 \ \text{jika \ Wanita}})$$

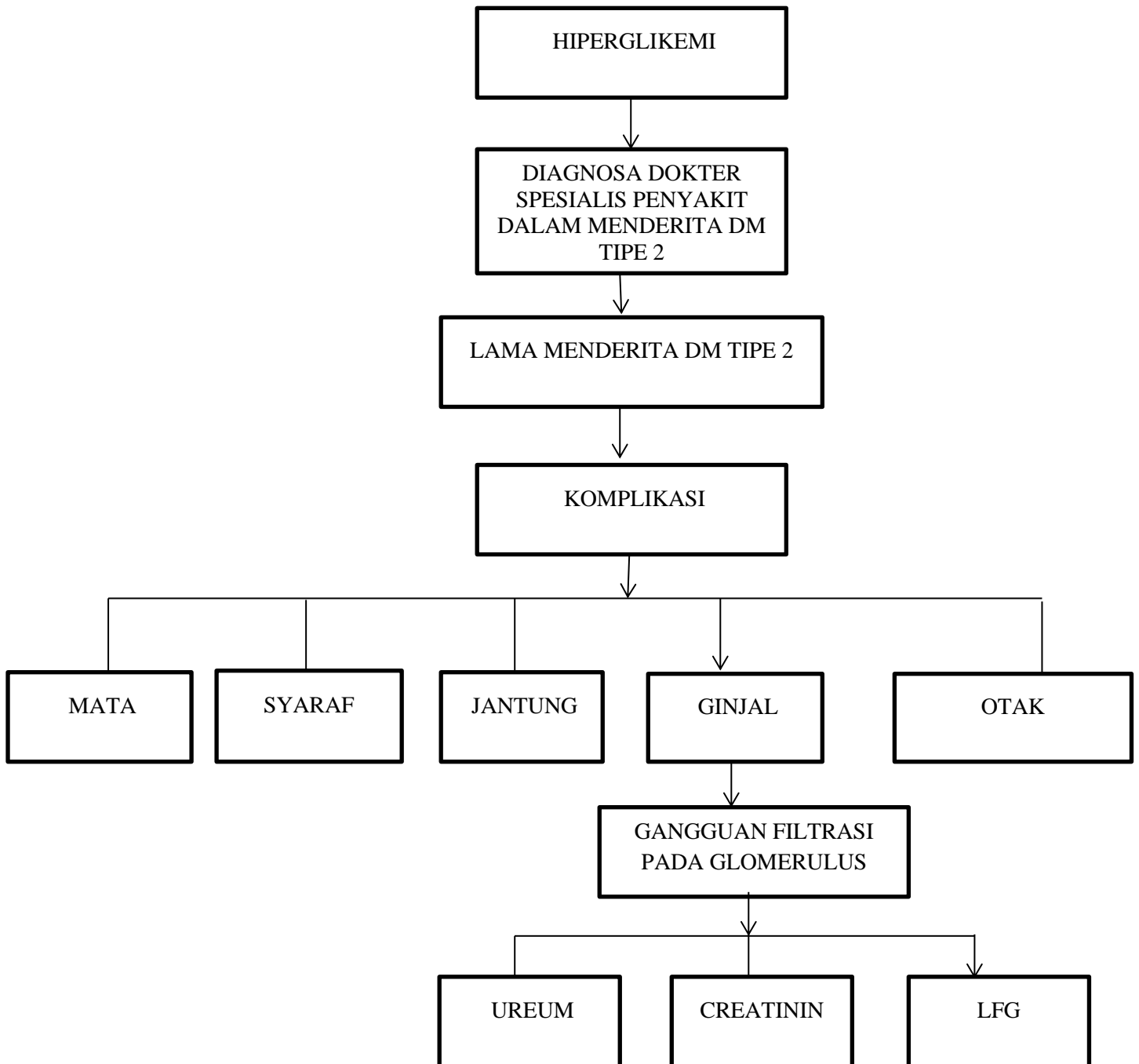
$$\frac{\quad}{(72 \times \text{kreatinin serum})}$$

Nilai normal Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)

Tabel 2.2 Stadium Penyakit Ginjal berdasarkan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)

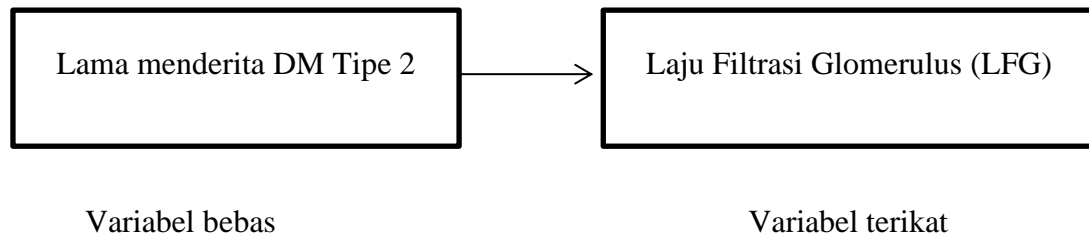
Stadium	Penjelasan	LFG (ml/min/1,73m ²)
G1	Normal	≥90
G2	Ringan	60 – 89
G3a	Ringan – Sedang	45 – 59
G3b	Sedang – Berat	30 – 44
G4	Berat	15 – 29
G5	Gagal Ginjal	<15

Sumber : (National Kidney Foundation, 2014)

B. Kerangka Teori

C. Kerangka konsep

Kerangka konsep dalam suatu penelitian adalah kerangka yang berhubungan antara konsep-konsep yang akan diteliti atau diukur melalui penelitian yang akan dilakukan.



D. Hipotesis

Ho : Tidak ada hubungan lama menderita dengan laju filtrasi glomerulus pasien diabetes melitus Tipe 2 di RS Wismarini Pringsewu.

Ha : Ada hubungan lama menderita dengan laju filtrasi glomerulus pasien diabetes melitus Tipe 2 di RS Wismarini Pringsewu.