

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin merupakan hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa didalam darah (hiperglikemia) (Kemenkes, 2014).

Diabetes melitus diakibatkan oleh defisiensi insulin relatif atau absolut. Terdapat dua tipe diabetes primer yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Pada DM tipe 1 terdapat defisiensi insulin absolut, sedangkan DM tipe 2 terjadi peningkatan kadar hormon antagonis – defisiensi insulin bersifat relatif dan kadar insulin serum biasanya normal atau mungkin akan meningkat (Chandrasoma dan Taylor, 2005).

b. Klasifikasi

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi beberapa tipe, masing-masing tipe diabetes melitus memiliki penyebab yang berbeda dan penanganan yang berbeda pula, meskipun gejala-gejala yang ditimbulkan hampir sama. Berikut penggolongan tipe diabetes melitus menurut dunia medis, yaitu:

1) Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe ini sering disebut (IDDM) “diabetes melitus tergantung insulin”. Diabetes jenis ini disebabkan kurangnya kemampuan tubuh dalam memproduksi insulin, hal ini terjadi karena gangguan faktor imun atau penyakit kornis yang menyerang pankreas sebagai pusat produksi insulin. Diabetes melitus tipe 1 biasa ditemukan pada pasien usia muda, yaitu dibawah 30 tahun, pengobatannya dapat dilakukan dengan cara suntik insulin seumur hidup (Khasanah, 2012).

2) Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan 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. Diabetes melitus tipe ini sering disebut “diabetes melitus tidak tergantung insulin” (NIDDM). Diperkirakan, 90% dari seluruh kasus diabetes mellitus adalah tipe ini dan biasa terjadi pada usia lebih dari 30 tahun (Khasanah, 2012).

3) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional adalah diabetes yang timbul selama kehamilan. Biasanya, diabetes melitus tipe ini muncul pada kehamilan trisemester kedua dan ketiga dan akan normal kembali setelah melahirkan (Khasanah, 2012).

4) Diabetes Melitus tipe lain

Ada beberapa tipe diabetes lain, seperti diabetes melitus karena genetik, operasi, obat-obatan, infeksi, dan sebagainya (Khasanah, 2012).

Tabel 2.1 Klasifikasi Etiologis diabetes mellitus

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas , umumnya berhubungan dengan pada defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> • Autoimun • Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes mellitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan Diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity – onset diabetes of the young [MODY]</i>) • Penyakit eksokrin pancreas (fibrosis kistik, pankreatitis) • Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Sumber : Perkeni 2019

c. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis diabetes mellitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien – pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemianya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glikosuria. Glikosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (polyuria) dan timbul rasa haus (polydipsia). Karena glukosa hilang bersama urin, maka pasien mengalami keseimbangan kalori negative dan berat badan berkurang. Rasa lapar yang semakin besar (polifagia) mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori. Selain itu pasien juga mengeluh lelah dan mengantuk (Price and Wilson. 2005).

Gejala gejala lain yang dapat ditemukan pada pasien diabetes melitus, yaitu:

- 1) Merasa lelah atau kekurangan energy
- 2) Mengalami infeksi dikulit
- 3) Pengelihatannya menjadi kabur
- 4) Berat badan turun (pada sebagian penderita)
- 5) Pusing,
- 6) mual (Sunaryati, 2011)

d. Patofisiologi

Dalam patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan

yaitu :

- 1) Resistensi insulin
- 2) Disfungsi sel B pankreas

Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin”. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun

tidak terjadi pengrusakan sel-sel B Langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 2. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Restyana, 2015).

Pada awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel Beta pankreas menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel B pankreas. Kerusakan sel-sel B pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Restyana, 2015).

Aktivitas insulin yang rendah baik karena defisiensi maupun resistensi akan menyebabkan :

- 1) Penurunan penyerapan glukosa oleh sel-sel, disertai peningkatan pengeluaran glukosa oleh hati melalui proses glukoneogenesis dan glikogenolisis. Karena sebagian besar sel tubuh tidak dapat menggunakan glukosa tanpa bantuan insulin, timbul keadaan ironis, yakni terjadi kelebihan glukosa ekstrasel sementara terjadi defisiensi glukosa intrasel “kelaparan di lumbung padi”.
- 2) Kadar glukosa yang tinggi ke tingkat dimana jumlah glukosa yang difiltrasi melebihi kapasitas sel-sel tubulus melakukan reabsorpsi akan menyebabkan glukosa muncul pada urin, keadaan ini dinamakan glukosuria.
- 3) Glukosa pada urin menimbulkan efek osmotik yang menarik H₂O bersamanya. Keadaan ini menimbulkan diuresis osmotik yang ditandai oleh poliuria (sering berkemih).
- 4) Cairan yang keluar dari tubuh secara berlebihan akan menyebabkan dehidrasi, yang pada gilirannya dapat menyebabkan kegagalan sirkulasi perifer karena volume darah turun mencolok. Kegagalan sirkulasi, apabila tidak diperbaiki dapat menyebabkan kematian karena penurunan aliran darah ke otak atau menimbulkan gagal ginjal sekunder

akibat tekanan filtrasi yang tidak adekuat.

- 5) Selain itu, sel-sel kehilangan air karena tubuh mengalami dehidrasi akibat perpindahan osmotik air dari dalam sel ke cairan ekstrasel yang hipertonik. Akibatnya timbul polidipsia (rasa haus berlebihan) sebagai mekanisme kompensasi untuk mengatasi dehidrasi.
- 6) Defisiensi glukosa intrasel menyebabkan “sel kelaparan” akibatnya nafsu makan (appetite) meningkat sehingga timbul polifagia (pemasukan makanan yang berlebihan).
- 7) Efek defisiensi insulin pada metabolisme lemak menyebabkan penurunan sintesis trigliserida dan peningkatan lipolisis. Hal ini akan menyebabkan mobilisasi besar-besaran asam lemak dari simpanan trigliserida. Peningkatan asam lemak dalam darah sebagian besar digunakan oleh sel sebagai sumber energi alternatif karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel.
- 8) Efek insulin pada metabolisme protein menyebabkan pergeseran netto kearah katabolisme protein. Penguraian protein-protein otot menyebabkan otot rangka lisut dan melemah sehingga terjadi penurunan berat badan (Sherwood, 2001).

e. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan spesimen plasma atau serum vena. Penggunaan bahan darah utuh (wholeblood), vena, ataupun kapiler tetap dapat dipergunakan dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO (Perkeni, 2011).

Kecurigaan adanya DM tipe 2 perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik berupa; poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita (Decroli, E. 2019).

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui pemeriksaan darah vena dengan sistem enzimatis dengan hasil :

- 1) Gejala klasik + GDP \geq 126 mg/dl
- 2) Gejala klasik + GDS \geq 200 mg/dl
- 3) Gejala klasik + GD 2 jam setelah TTGO \geq 200 mg/dl
- 4) Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDP \geq 126 mg/dl
- 5) Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDS \geq 200 mg/dl
- 6) Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GD 2 jam setelah TTGO \geq 200 mg/dl
- 7) HbA1c \geq 6.5%

Meskipun TTGO dengan beban glukosa 75 g lebih sensitif dan spesifik dibandingkan pemeriksaan glukosa darah puasa, TTGO memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit dilakukan berulang-ulang. Apabila hasil pemeriksaan TTGO tidak memenuhi kriteria DMT2, dapat digolongkan ke dalam kelompok TGT (toleransi glukosa terganggu/impaired glucose tolerance) atau GDPT (Glukosa Darah Puasa Terganggu/impaired fasting glucose). Diagnosis TGT ditegakkan bila setelah pemeriksaan TTGO didapatkan glukosa darah 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL. Diagnosis GDPT ditegakkan bila setelah pemeriksaan glukosa darah puasa didapatkan antara 100-125 mg/dL (Decroli, E. 2019).

Cara pelaksanaan TTGO:

- 1) Tiga hari sebelum pemeriksaan tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa
- 2) Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan
- 3) Diperiksa konsentrasi glukosa darah puasa
- 4) Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa) atau 1.75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit
- 5) Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai.

- 6) Diperiksa glukosa darah 2 jam sesudah beban glukosa
- 7) Selama proses pemeriksaan subyek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok

Hasil pemeriksaan glukosa darah 2 jam pasca pembebanan dibagi menjadi 3 yaitu:

- 1) < 140 mg/dL : Normal
- 2) $140 - < 200$ mg/dL : Toleransi Glukosa Terganggu
- 3) ≥ 200 mg/dL : Diabetes Melitus

f. Komplikasi diabetes mellitus

Menurut Schteingart (2006), komplikasi-komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori mayor, yaitu:

- 1) Komplikasi metabolik akut, meliputi ketoasidosis diabetik (DKA), hiperglikemia, hiperosmolar, koma nonketotik, dan hipoglikemia.
- 2) Komplikasi vaskular jangka panjang, meliputi mikroangiopati dan makroangiopati.
 - a) Komplikasi metabolik akut

Komplikasi metabolik diabetes disebabkan oleh perubahan yang relatif akut dari konsentrasi glukosa plasma. Komplikasi metabolik yang paling serius pada diabetes tipe 1 adalah ketoasidosis diabetik (KAD). Apabila kadar insulin sangat menurun, pasien mengalami hiperglikemia dan glukosuria berat, penurunan lipogenesis, peningkatan lipolisis dan peningkatan oksidasi asam lemak bebas disertai pembentukan benda keton. Peningkatan keton dalam plasma mengakibatkan ketosis. Peningkatan produksi keton meningkatkan beban ion hidrogen dan asidosis metabolik. Glukosuria dan ketonuria yang jelas juga dapat mengakibatkan diuresis osmotik dengan hasil akhir dehidrasi dan kehilangan elektrolit. Pasien dapat menjadi hipotensi dan mengalami syok. Akhirnya, akibat penurunan penggunaan oksigen otak, pasien akan mengalami koma dan meninggal. Koma dan kematian akibat KAD saat ini jarang terjadi, karena pasien maupun tenaga kesehatan telah menyadari potensi bahaya komplikasi ini dan pengobatan KAD dapat dilakukan sedini mungkin (Price, 2005).

Ketoasidosis diabetik ditangani dengan (1) perbaikan kekacauan metabolik akibat kekurangan insulin, (2) pemulihan keseimbangan air dan elektrolit, dan (3) pengobatan keadaan yang mungkin mempercepat ketoasidosis. Pengobatan dengan insulin (regular) masa kerja singkat diberikan melalui infus intravena kontinu atau suntikan intra muskular yang sering dan infus glukosa dalam air atau salin akan meningkatkan penggunaan glukosa, mengurangi lipolisis dan pembentukan benda keton, serta memulihkan keseimbangan asam-basa. Selain itu, pasien juga memerlukan penggantian kalium. Karena infeksi berulang dapat meningkatkan kebutuhan insulin pada penderita diabetes, maka tidak mengherankan kalau infeksi dapat mempercepat terjadinya dekompensasi diabetik akut dan KAD. Dengan demikian, pasien dalam keadaan ini mungkin perlu diberi pengobatan antibiotika (Price, 2005).

Hiperglikemia, hiperosmolar, koma nonketotik (HHNK) adalah komplikasi metabolik akut lain dari diabetes yang sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2. Hiperglikemia muncul tanpa ketosis. Hiperglikemia berat dengan kadar glukosa serum lebih besar dari 600 mg/dl. Hiperglikemia menyebabkan hiperosmolalitas, diuresis osmotik, dan dehidrasi berat. Pasien dapat menjadi tidak sadar dan meninggal bila keadaan ini tidak segera ditangani. Angka mortalitas dapat tinggi hingga 50%. Pengobatan HHNK adalah rehidrasi, penggantian elektrolit, dan insulin regular. Perbedaan utama antara HHNK dan KAD adalah pada HHNK tidak terdapat ketosis (Price, 2005).

Komplikasi metabolik lain yang sering dari diabetes adalah hipoglikemia, terutama komplikasi terapi insulin. Pasien diabetes dependen insulin mungkin suatu saat menerima insulin yang jumlahnya lebih banyak dari pada yang dibutuhkannya untuk mempertahankan kadar glukosa normal, yang mengakibatkan terjadinya hipoglikemia. Gejala-gejala hipoglikemia disebabkan oleh pelepasan epinefrin (berkeringat, gemetar, sakit kepala, dan palpitasi), juga akibat kekurangan glukosa dalam otak (tingkah laku yang aneh, sensorium yang tumpul, dan koma). Harus ditekankan bahwa serangan hipoglikemia adalah berbahaya, bila sering

terjadi atau terjadi dalam waktu yang lama, dapat menyebabkan kerusakan otak yang permanen atau bahkan kematian. Penatalaksanaan hipoglikemia adalah perlu segera diberikan karbohidrat, baik oral maupun intravena. Kadang-kadang diberikan glukagon, suatu hormon glikogenolisis secara intramuskular untuk meningkatkan kadar glukosa darah. Hipoglikemia akibat pemberian insulin pada pasien diabetes dapat memicu pelepasan hormon pelawan regulator (glukagon, epinefrin, kortisol, hormon pertumbuhan) yang seringkali meningkatkan kadar glukosa dalam kisaran hiperglikemia (efek Somogyi). Kadar glukosa yang naik turun menyebabkan pengontrolan diabetik yang buruk. Mencegah hipoglikemia adalah dengan menurunkan dosis insulin (Price, 2005).

b) Komplikasi kronik

Komplikasi jangka panjang dari diabetes melibatkan pembuluh-pembuluh kecil mikroangiopati dan pembuluh-pembuluh sedang dan besar makroangiopati. Mikroangiopati merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dan arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati diabetik) dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik), otot-otot serta kulit. Dipandang dari sudut histokimia, lesi-lesi ini ditandai dengan peningkatan penimbunan glikoprotein. Selain itu, karena senyawa kimia dari membran dasar dapat berasal dari glukosa, maka hiperglikemia menyebabkan bertambahnya kecepatan pembentukan sel-sel membran dasar. Makroangiopati diabetik mempunyai gambaran histopatologis berupa aterosklerosis. Gabungan dari gangguan biokimia yang disebabkan oleh insufisiensi insulin dapat menjadi penyebab jenis penyakit vaskular ini. Gangguan- gangguan ini berupa: (1) penimbunan sorbitol dalam intima vaskular, (2) hiperlipoproteinemia (dislipidemia), dan (3) kelainan pembentukan darah. Pada akhirnya, makroangiopati diabetik ini akan mengakibatkan penyumbatan vaskular. Jika mengenai arteri-arteri perifer, maka dapat mengakibatkan insufisiensi vaskular perifer yang disertai klaudikasio intermiten dan gangrene pada ekstremitas serta insufisiensi serebral dan stroke. Jika yang terkena adalah arteria koronaria dan aorta, maka dapat mengakibatkan angina dan infark miokardium (Price, 2005).

g. Peranan HbA1c pada diabetes mellitus

HbA1c adalah spesifik hemoglobin terglykasi yang terbentuk akibat adanya penambahan glukosa terhadap asam amino valin N-terminal pada rantai α - hemoglobin. Konsentrasi hemoglobin terglykasi (HbA1c) ini tergantung paada konsentrasi glukosa darah dan masa hidup eritrosit. HbA1c biasanya dinyatakan sebagai persentase dari total hemoglobin. Korelasi antara nilai HbA1c dengan perkiraan rata-rata glukosa plasma adalah sebagai berikut:

Table 2.2 korelasi HbA1c dengan perkiraan Rata – Rata glukosa plasma

HbA1c (%)	eAG (mg/dl)	eAG (mmol/L)
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.1
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	

Korelasi antara nilai HbA1c dengan rata-rata glukosa plasma tersebut berdasarkan hitungan formula konversi yang merupakan hasil studi multinational ADAG (A1c Derived Average Glucose) yang didukung oleh *American Diabetes Association (ADA)*, *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* dan

International Diabetes Federation (IDF):

$$1) \text{ Average plasma glucose (mg/dl)} = 28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7$$

$$2) \text{ Average plasma glucose (mmol/L)} = 1,59 \times \text{HbA1c} - 2,59 \text{ (Setiawan M, 2011)}$$

Pada masa kini banyak metoda yang digunakan dalam menentukan kadar HbA1c, yang utama adalah teknik *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)* dan immunoassay. Metoda HPLC mampu mendeteksi hemoglobin abnormal dan memiliki reproduibilitas yang baik dengan CV < 1%, namun kelemahan metoda ini adalah memerlukan alat

yang khusus, tenaga yang ahli dan waktu yang lama sehingga tidak bisa digunakan di rumah sakit dengan sampel pemeriksaan HbA1c yang banyak. Sebaliknya metoda immunoassay dapat digunakan pada instrument otomatis, tidak memerlukan tenaga ahli serta hemat waktu namun kekurangannya pengukuran glikohemoglobin dan hemoglobin total mesti terpisah dan reproduibilitas tidak sebaik metoda HPLC dengan CV sekitar 3-5%. Selain itu kurva kalibrasi tidak stabil untuk 24 jam sehingga perlu dikalibrasi lagi (Anonim, 2012).

HbA1c yang terbentuk akan tersimpan dan tetap bertahan didalam sel darah merah selama 8-12 minggu, sesuai dengan masa hidup sel darah merah. Dengan demikian, Pemeriksaan HbA1c merupakan cara yang digunakan untuk menilai efek perubahan terapi 8-12 minggu sebelumnya. Tes ini tidak dapat digunakan untuk menilai hasil pengobatan jangka pendek. Jumlah HbA1c yang terbentuk bergantung pada kadar glukosa di dalam darah sehingga hasil pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan rata-rata kadar glukosa darah selama 3 bulan terakhir. Kadar HbA1c diabetes melitus yang terkontrol adalah <7% dan diabetes melitus yang tidak terkontrol adalah >7%. Pemeriksaan HbA1c dianjurkan dilakukan setiap 3 bulan, minimal dua kali dalam setahun (PERKENI, 2011).

2. Kreatinin

a. Definisi

Kreatinin merupakan produk sampingan katabolisme kreatin, yang berasal dari hasil penguraian kreatin fosfat otot. Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan masa otot. Kreatinin di filtrasi oleh glomerulus dan diekskresi dalam urin. Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan uji dengan kadar nitrogen urea darah (BUN). Kenaikannya terjadi kemudian dan tidak dipengaruhi oleh asupan makanan ataupun minuman. Sedikit peningkatan kadar BUN dapat menandakan terjadinya hipovolemia (kekurangan volume cairan) (Kee, 2007).

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal, karena konsentrasi

dalam plasma dan ekskresinya diurin 24 jam relative konstan. Kreatinin adalah produk protein otot yang merupakan hasil akhir metabolisme kreatin otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan dieksresi dalam urin dengan kecepatan yang sama. Kreatinin diekskresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, konsentrasinya relative konstan dalam plasma dari hari ke hari, kadar yang lebih besar dari nilai normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Renaldi, M, 2016).

Kadar nilai normal kreatinin didalam serum untuk pria adalah 0,7-1,3 mg/Dl sedangkan pada wanita 0,6-1,1 mg/dL (Astrid, A. 2016)

3. Penyakit ginjal pada diabetes mellitus

Pada dekade terakhir, penyakit ginjal diabetes (PGD) menjadi penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir. Penyakit ginjal diabetes dialami oleh hampir sepertiga pasien yang menderita diabetes. Pasien diabetes yang menjalani hemodialisis memiliki angka survival yang buruk dengan mortalitas 5 tahun sebanyak 70%. PGD terjadi sebagai akibat interaksi antara faktor hemodinamik dan metabolik (Decroli, E. 2019).

a. Patofisiologis

Patogenesis terjadinya kelainan ginjal pada diabetes tidak dapat diterangkan dengan pasti. Pengaruh genetik, lingkungan, faktor metabolik dan hemodinamik berpengaruh terhadap terjadinya proteinuria. Gangguan awal pada jaringan ginjal sebagai dasar terjadinya nefropati adalah terjadinya proses hiperfiltrasi-hiperperfusi membran basal glomeruli. Gambaran histologi jaringan pada penyakit ginjal memperlihatkan adanya penebalan membrane basal glomerulus, ekspansi mesangial glomerulus yang akhirnya menyebabkan glomerulosklerosis, hyalinosis arteri aferen dan eferen serta fibrosis tubulo interstisial. Tampaknya berbagai faktor berperan dalam terjadinya kelainan tersebut. Peningkatan glukosa menahun (glukotoksisitas) pada penderita yang mempunyai predisposisi genetik merupakan faktor-faktor utama ditambah faktor lainnya dapat menimbulkan nefropati. Glukotoksisitas terhadap membran basal dapat melalui 2 jalur (Sunaryanto, 2010).

b. Faktor-Faktor Yang Dapat Menyebabkan Timbulnya Penyakit Ginjal Diabetik Faktor-faktor etiologis yang dapat menyebabkan timbulnya penyakit ginjal

diabetik adalah:

- 1) Kurang terkontrolnya kadar gula darah (gula darah puasa >140-160mg/dl; HbA1c>7-8%)
- 2) Faktor-faktor genetis
- 3) Kelainan hemodinamik (peningkatan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus, peningkatan tekanan intraglomerulus)
- 4) Hipertensi sistemik
- 5) Sindrom resistensi insulin (sindroma metabolik)
- 6) Peradangan
- 7) Perubahan permeabilitas pembuluh darah
- 8) Asupan protein berlebih
- 9) Gangguan metabolik (kelainan metabolisme polyol, pembentukan advanced glycation end products, peningkatan produksi sitokin)
- 10) Pelepasan growth factors
- 11) Kelainan metabolisme karbohidrat/lemak/protein
- 12) Kelainan struktural (hipertrofi glomerulus, ekspansi mesangium, penebalan membran basalis glomerulus)
- 13) Gangguan pompa ion (peningkatan Na⁺ -H⁺ pompa dan penurunan Ca²⁺ - ATPase pump)
- 14) Hiperlipidemia (hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia)
- 15) Aktivasi protein kinase C (Hendromartono, 2009).

c. Tahapan penyakit ginjal diabetik

Penyakit ginjal diabetik dibagi dalam tahapan sebagai berikut:

- 1) Tahap I: Dimana laju filtrasi glomerulus (LFG) meningkat 40% dari normal dan ukuran ginjal membesar. Albuminuria belum nyata dan tekanan darah (TD) normal. Tahap ini masih reversibel dengan pengendalian gula darah yang ketat, fungsi dan struktur ginjal akan kembali normal

- 2) Tahap II (Silent stage): Perubahan struktur ginjal berlanjut dan LFG masih meningkat. Albuminuria hanya dijumpai pada keadaan stres atau kendali metabolik yang buruk. Progresivitas akan berlanjut bila kendali metabolik terus memburuk. Tetapi hanya sedikit yang berlanjut ketahap berikutnya.
- 3) Tahap III (Incipient diabetik nephropathy): Jelas dijumpai penebalan membran basalis glomerulus. Mikroalbuminuria nyata, LFG masih tinggi dan TD sudah ada yang meningkat. Progresivitas dapat ditahan dengan kendali glukosa dan tekanan darah ketat
- 4) Tahap IV: Manifestasi klinik berupa proteinuria yang nyata, TD meningkat dan LFG menurun dari normal. Komplikasi DM lain dijumpai seperti retinopati, neuropati. Progresivitas masih bisa ditahan.
- 5) Tahap V (Gagal ginjal): LFG rendah disertai tanda sindroma uremik dan memerlukan terapi pengganti ginjal seperti dialisis dan cangkok ginjal (Harun Rasyid, 2006).

B. Hipotesis penelitian

H_0 : tidak terdapat perbedaan kadar kreatinin pada pasien diabetes melitus Tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol secara studi pustaka

H_i : Terdapat perbedaan kadar kreatinin pada pasien diabetes melitus Tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol secara studi pustaka

C. Variable penelitian

