

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) menyebabkan hiperglikemia kronis karena produksi endogen tidak mencukupi kebutuhan tubuh. Penyakit DM adalah gangguan metabolismik ditandai dengan hiperglikemia kronis disertai perubahan kecil pada metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. DM telah berkembang menjadi epidemi di seluruh dunia, dan komplikasi ini mempunyai dampak yang signifikan terhadap umur Panjang penderita dan kualitas hidupnya (Anggeria, 2021). Hiperglikemia dan intoleransi glukosa adalah tanda penyakit DM, dan terjadi disebabkan tubuh penderita tidak dapat memanfaatkan insulin yang diproduksi, karena kelenjar pankreas tidak bisa mengeluarkan insulin dengan cukup atau keduanya (Kurniawaty dan Yunita, 2016).

2. Klasifikasi

DM dikategorikan menjadi 4 kategori, yakni:

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Dengan terlihat dari sel beta penghasil insulin pankreas yang rusak oleh sistem kekebalan tubuh sendiri. Sistem kekebalan tubuh mengganggu metabolisme tubuh, yang menyebabkan peningkatan gula darah, insulin tidak dapat lagi diproduksi dengan merusak sel-sel beta pankreas (Syamsiyah, 2017). Diabetes tergantung insulin (*Insulin Dependent Diabetes Melitus/IDDM*) atau diabetes anak (*Juvenile diabetes*) adalah istilah lain untuk DM tipe 1. Gen, lingkungan, dan lainnya merupakan penyebab diabetes melitus tipe 1. Hanya berkisar 5-10% pasien DM tipe 1 ini. DM tipe 1 lebih kerap terkena kepada anak-anak ataupun remaja, tetapi juga dapat terkena pada segala usia (Kurniawan, 2018).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Tubuh menunjukkan defisiensi relative insulin atau pankreas masih bisa mengeluarkan insulin akan tetapi dalam jumlah yang cukup atau insulin

yang diproduksi tidak efektif (resistensi insulin), dan mengakibatkan meningkatnya kadar gula darah merupakan tanda dari DM tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 dikenal dengan (*NIDDM/ Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus*) diabetes tidak bergantung insulin. Penderita DM tipe 2 berkisar 90-95%. DM tipe 2 lebih sering menyerang orang dewasa dibanding anak-anak (Kurniawan, 2018).

c. Diabetes Melitus Gastasional

Diabetes yang disebabkan karena kehamilan adalah DM gastasional. Intoleransi glukosa pada kehamilan pertama disebut diabetes gastasional. Disebabkan karena kekurangan insulin atau hormon yang dikuluarkan pada saat kehamilan. Diabetes gastasional terjadi pada 5-10 %. Pada saat trimester ke-2 atau ke-3 dari kehamilan biasanya terdiagnosis, berakhir 6 minggu setelah kehamilan berakhir (Kurniawan, 2018).

d. Diabetes Melitus Tipe Lain

Obat-obatan, zat kimia, infeksi, sindrom genetik, kelainan fungsi sel beta, dan faktor lain dapat menyebabkan diabetes jenis lain ini (Kurniawan, 2018). DM jenis lain ini dapat disebabkan oleh penyakit yang lain, Beberapa contoh penyakit lain yang dapat menyebabkan DM tipe ini, penyakit radang pankreas, menggunakan obat antihipertensi, menggunakan obat antikolesterol, menggunakan obat kortikosteroid, infeksi, malnutrisi, dan gangguan pada hipofisis atau kelenjar adrenal. Keadaan seperti ini bisa mengganggu pembentukan insulin (Syamsiyah, 2017).

3. Patogenesis Diabetes Melitus

Secara umum patogenesis gula darah yang tinggi (hiperglikemia) terjadi karena sebelas hal, yaitu:

a. Kegagalan sel beta pankreas

Berkurangnya fungsi sel beta pada diabetes melitus tipe 2

b. Disfungsi sel alfa pankreas

Peran dari sel alfa pankreas atas gula darah yang tinggi (hiperglikemia) berfungsi memproduksi glukogen yang tinggi saat puasa didalam plasma.

Akibatnya produksi glukosa hati terjadi peningkatan secara signifikan dibandingkan dengan orang normal dalam keadaan basal (Soelistijo, 2012).

c. Sel lemak

Sebagai akibat dari resistensi sel lemak terhadap antilipolisis insulin, terjadi peningkatan pada proses lipolysis dan terjadi peningkatan dalam plasma pada kadar asam lemak bebas free fatty acid (FFA). Meningkatnya kadar free fatty acid menyebabkan gluconeogenesis juga menyebabkan resistensi insulin pada otot, hepar yang menghambat sekresi insulin (Soelistijo, 2021).

d. Otot

Penurunan kerja insulin di intramioselular pada penderita DM tipe 2 disebabkan oleh penurunan fasforilasi tirosin. Dan mengakibatkan menurunnya sintesis glikogen, menurunnya oksidasi glukosa, dan menurunnya transportasi glukosa dalam sel otot. (Soelistijo, 2021).

e. Hepar

Pada pasien diabetes melitus tipe 2, produksi glukosa oleh hati dalam keadaan basal meningkat sehingga resistensi insulin yang parah merangsang proses gluconeogenesis (Soelistijo, 2021).

f. Otak

Penderita DM tipe 2 memicu gluconeogenesis dan memiliki resistensi insulin yang signifikan, yang menyebabkan produksi insulin menjadi peningkat nafsu makan. Seseorang yang obesitas, yang menderita diabetes ataupun yang tidak terjadi hyperinsulinemia, adalah mekanisme untuk kompensasi resistensi insulin. Golongan ini asupan makanan terjadi peningkatan karena terdapat resistensi insulin pada otak (Soelistijo, 2021).

g. Mikrobiota/Kolon

Pada keadaan hiperglikemia perubahan komposisi mikrobiota pada kolon juga berkontribusi. Mikroba usus berhubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2, dan kelebihan berat badan tetapi hanya sedikit penderita DM yang dikarenakan oleh kelebihan berat badan. (Soelistijo, 2021).

h. Usus halus

Saluran pencernaan berperan dalam proses enzim alfa glucosidase memecah polisakarida menjadi monosakarida lalu dihisap usus halus, akibatnya setelah makan kadar gula darah menjadi meningkat (Soelistijo, 2021).

i. Ginjal

Salah satu organ yang diketahui bertanggung jawab atas patogenesis diabetes melitus tipe 2 adalah ginjal. Setiap hari sekitar 163 gr glukosa dikeluarkan oleh ginjal. Di bagian convulated tubulus proksimal 90% glukosa terfiltrasi diserap kembali oleh enzim *sodium glucose co-transporter -2* (SGLT-2), 10% sisanya akan diserap oleh *sodium glucose co-transporter -1* (SGLT-1) di tubulus desenden dan asenden, pada akhirnya didalam urine tidak ada glukosa. Penderita DM ekspresi gen SGLT-2 meningkat, dan meningkatnya kadar gula darah (hiperglikemia) terjadi karena peningkatan reabsorpsi gula dalam tubulus ginjal. Terhambatnya reabsorpsi glukosa ditubulus ginjal karena obat yang menghambat kerja SGLT-2 dan akhirnya glukosa dibuang lewat urine (Soelistijo, 2021).

j. Lambung

Kerusakan sel beta pankreas mengakibatkan turunnya produksi amylin pada DM. Menurunnya amylin pengosokan lambung menjadi cepat serta meningkatkan absorpsi glukosa dalam usus halus, dan meningkatnya kadar glukosa *postprondial* (Soelistijo, 2021).

k. Sistem Imun

Inflamasi derajat rendah atau respon fase akut dikarenakan oleh sitokin. Respon ini terkait dengan patogenesis diabetes melitus tipe 2 dan berhubungan dengan komplikasi contohnya displemia dan arteroklerosis. Peningkatan keperluan metabolisme untuk insulin meyebabkan stress pada endoplasma, yang disebabkan oleh inflamasi sistemik derajat rendah.

4. Faktor resiko DM

Faktor resiko yang disebabkan oleh penyakit DM yaitu:

a. Turunan dari keluarga (Genetik)

DM tipe 1 dan tipe 2 berasal dari genetik. Faktor genetik dapat menyebabkan kerusakan pada organ pankreas yang menghasilkan insulin. Pankreas akan diserang oleh sistem imun tubuh, menyebabkan penurunan insulin yang diproduksi atau tidak dihasilkan sama sekali. Keluarga yang memiliki DM juga memiliki resiko 2-6 kali lipat resiko terkena DM. Selain itu, apabila hanya satu orang tua atau nenek kakek yang terkena DM kemungkinan 50% anak-anaknya akan terkena DM (Syamsiyah, 2017).

b. Jenis Kelamin

DM umum terkena pada Perempuan, yang dikarenakan oleh dampak DM yang diderita saat kehamilan, harapan umur hidup yang lebih lama pada wanita, dan angka berat badan berlebih serta tingginya hipertensi pada Wanita diabanding pada pria (Syamsiyah, 2017).

c. Pola makan yang tidak tepat

Peningkatan kadar glukosa dalam darah dikarenakan asupan makanan yang berlebih utamanya karbohidrat dan lemak. Makanan dengan indeks glikemik kadar yang tinggi, contohnya nasi putih, pancake, semangka, kandungan garam dan lemak yang tinggi resiko DM akan meningkat. Tidak teraturnya makan seperti sarapan yang terlewat atau makan larut malam terlalu sering, akan berbahaya bagi kesehatan dan merusak metabolisme tubuh (Syamsiyah, 2017).

d. Kegemukan (Obesitas)

Akibat dari kegemukan atau obesitas yaitu lemak banyak tertumpuk dalam sel, akhirnya menghalangi insulin untuk mengangkut glukosa ke dalam sel. Resiko terkena penyakit DM meningkat jika semakin tinggi tingkat obesitas. Resiko terkena diabetes penyakit melitus meningkat 4,5% dengan setiap kenaikan berat badan 1 kg (Syamsiyah, 2017).

e. Virus

Penyebab diabetes melitus juga termasuk virus. Di antara virus yang menyebabkan diabetes adalah human coxsackievirus B4, rubella, dan mumps. Produksi insulin berkurang atau tidak diproduksi karena sel-sel pankreas akan di rusak oleh virus tersebut. Selain itu, reaksi autoimunitas dapat diserang oleh virus ini, yang menghilangkan sistem kekebalan atau autoimun dalam sel beta (Syamsiyah, 2017).

5. Gejala Klinis DM

Gejala pada DM dibedakan menjadi gejala akut dan gejala kronik (Syamsiyah, 2017).

a. Gejala akut diabetes melitus

Gejala akut adalah gejala klinis yang terjadi saat awal masa penyakit dan muncul secara tiba-tiba. Pada penderita DM, gejala akut digunakan patokan untuk mendiagnosis terjadinya DM. Gejala akut pada penderita DM diantaranya:

1) Poliuria

Gejala yang lebih sering buang air kecil utamanya di malam hari disebut poliuria. Volume normal urine sekitar 600-2.500 ml, tetapi volume urine yang keluar pada gejala poliuria ini akan lebih besar dibandingkan dengan orang yang sehat yaitu lebih dari 2.500 ml (Syamsiyah, 2017).

2) Polidipsia

Peningkatan volume air yang diminum akibat sering merasa kehausan disebut polidipsia. Dikarenakan air pada sel akan ditarik oleh ginjal dan menyebabkan dehidrasi sel, akibatnya terjadi kehausan yang terlalu sering dan mulut menjadi kering (Syamsiyah, 2017).

3) Poliphagia

Akibat kurangnya insulin maka sel tubuh tidak dapat menyerap glukosa yang dihasilkan dari metabolisme makanan. Akibatnya, pasien DM akan mengalami kelelahan, lemas, dan mengantuk. Apabila rasa

lapar dikuti dengan terlalu banyak makan akan memperburuk kondisi kesehatan karena peningkatan glukosa darah (Syamsiyah, 2017).

b. Gejala kronik DM

Umumnya gejala kronik dirasakan setelah berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun menderita DM, gejala kronik pada diabetes melitus diantaranya:

1) Berat badan yang menurun

Penurunan berat badan pada pasien DM dikarenakan sel tubuh tidak menerima energi serta cairan yang kurang, akibatnya terjadi pengecilan ukuran sel. Akibat energi yang tidak didapatkan oleh sel tubuh, simpanan protein dan lemak di tubuh yang digunakan sebagai energi. Hilangnya banyak kalori juga disebabkan oleh keluarnya glukosa bersama urine. Akibatnya, seluruh jaringan tubuh mengalami penurunan berat badan terutama otot (Syamsiyah, 2017).

2) Kesemutan

Kesemutan disebabkan karena tingginya kadar gula darah dan menyebabkan pembuluh darah rusak sehingga kurangnya mendapatkan suplai darah pada bagian tubuh yang kesemutan (Syamsiyah, 2017).

3) Penglihatan Kabur

Pada pasien diabetes melitus terjadi banyak gangguan pembuluh darah, pembuluh darah pada mata adalah sebagai contohnya. Menebalnya pembuluh darah pada mata akan menyebabkan kurang jelasnya penglihatan serta menyebabkan kebutaan (Syamsiyah, 2017).

4) Luka Yang Sulit Sembuh

Daya tahan tubuh pasien DM akan berkurang ketika kadar gula darah ≥ 200 mg/dl, pasien DM akan mengalami luka yang lebih lama sembahnya. Selain itu, penderita diabetes melitus terkadang memiliki luka yang tidak disadari dan akan menjadi besar mungkin sampai membusuk. Amputasi merupakan Solusi yang tepat untuk hal ini (Syamsiyah, 2017).

6. Pengendalian Diabetes Melitus

Menurut (Febrinasari, 2020) DM adalah penyakit yang hanya bisa dicegah tidak bisa disembuhkan, agar penderita menjalankan kehidupannya dengan normal dan terkendali. Diabetes melitus dapat dikendalikan dengan cara:

a. Pola makan yang teratur

Pada pasien DM pengaturan jadwal makan, jenis makan, dan jumlah kalori sangat penting. Karbohidrat $\geq 45-65\%$ dari kebutuhan energi, 20-25% lemak, dan protein 10-20% kkal dari kebutuhan energi merupakan makanan yang disarankan (Febrinasari, 2020).

b. Olahraga

Latihan jasmani atau olahraga dilakukan dengan rutin dalam seminggu sekitar 3-5 kali dengan waktu 30 menit dan jeda tidak lebih dari 2 hari. Disarankan olahraga yang bersifat fisik contohnya bersepeda, jalan cepat, jogging, dan berenang, pengendalian kadar gula darah dapat dilakukan dengan olahraga agar menurunkan berat badan untuk memperbaiki sensitivitas insulin (Febrinasari, 2020).

c. Pengobatan

Diberikannya pengobatan pada pasien diabetes melitus jika pengaturan diet dan Latihan jasmani tidak bisa mengendalikan kadar gula darah. Pengobatan termasuk diberikannya injeksi insulin dengan dosis yang diberikan dokter, atau hiperglikemia oral (OHA) (Febrinasari, 2020).

d. Pemeriksaan kadar glukosa darah

Untuk memantau kadar glukosa pada darah maka gula darahnya diperiksa. Pemeriksaan kadar gula darah 2 jam setelah makan, gula darah puasa, merupakan pemeriksaan yang berfungsi untuk menentukan berhasilnya suatu terapi yang dilakukan. Pemeriksaan HbA1C dilaksanakan minimal dua kali dalam setahun pada penderita yang sudah sampai pada sasaran terapi dengan kadar glukosa yang normal atau terkontrol.

Pemeriksaan glukosa darah secara mandiri dapat menggunakan alat sederhana dan mudah digunakan seperti glucometer (Febrinasari, 2020).

7. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis akan dilakukan oleh dokter berdasarkan keluhan dan gejala yang dialami pasien. Lalu dilakukan pemeriksaan lanjutan agar dipastikan menderita diabetes melitus (diagnosis pasti). Selanjutnya dokter akan memastikan jika pasien telah menderita diabetes melitus ketika memenuhi kriteria, penderita dengan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl, gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl. Dokter akan memeriksa toleransi glukosa oral agar memastikan diagnosis jika kadar gula darah sewaktu masih diragukan (Maulana, 2020).

Tabel 2.1 Kadar tes pemeriksaan gula darah

	HbA1c (%)	Gula darah puasa (mg/dl)	Gula plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dl)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 - 125	140 - 199
Normal	<5,7	70 - 99	70 - 139

Sumber: Soelistijo, 2021

8. Komplikasi pada DM

Beberapa komplikasi yang akan muncul akibat dari diabetes melitus diantaranya:

a. Komplikasi diabetes melitus akut

1) Hipoglikemia

Kondisi kadar gula darah yang menjadi turun karena tubuh menghasilkan insulin yang berlebih dalam tubuh, mengkonsumsi obat penurunan gula darah terlalu banyak atau makan terlambat (Febrinasari, 2020).

2) Ketosidosis Diabetik (KAD)

Merupakan keadaan yang dikarenakan tingginya kadar glukosa pada darah. Ketosidosis diabetik adalah komplikasi DM yang terjadi apabila glukosa tidak digunakan oleh tubuh sebagai sumber energi, akibatnya tubuh mengolah lemak dan memproduksi keton menjadi sumber energi (Febrinasari, 2020).

3) Hyperosmolar Hyperglycemic State (HHS)

Tingginya lonjakan gadar glukosa darah dalam waktu tertentu akan menyebabkan terjadinya HHS. Gangguan kesadaran hingga koma, Kejang, haus yang berat, lemas, merupakan tanda dari gejala HHS (Febrinasari, 2020).

b. Komplikasi diabetes melitis kronis

1) Gangguan pada mata (Retinopati diabetik)

Tingginya kadar gula darah menyebabkan kerusakan pembuluh darah mata yang berpotensi menyebabkan gangguan penglihatan atau kebutaan. Rusaknya pembuluh darah pada mata mengakibatkan meningkatnya resiko glaucoma, katarak, gangguan penglihatan (Febrinasari, 2020).

2) Kerusakan ginjal (Nefropati diabetik)

Nefropati diabetik yaitu kerusakan pada ginjal yang disebabkan karena DM. Apabila tidak tertangani dengan baik, keadaan ini dapat menyebabkan gagal ginjal hingga bisa menyebabkan kematian. Penderita diabetes melitus perlu melakukan cuci darah secara rutin atau transplantasi ginjal (Febrinasari, 2020).

3) Kerusakan saraf (Neuropati diabetik)

Kerusakan saraf yang diakibatkan karena glukosa darah yang tinggi dan menurunnya aliran darah menuju saraf menyebabkan neuropati diabetik. Gangguan sensorik dengan gejala seperti nyeri, mati rasa dan kesemutan terjadi akibat rusaknya saraf. Rusaknya saraf juga dapat mempengaruhi saluran pencernaan atau gastroparesis (Febrinasari, 2020).

4) Masalah kulit dan kaki

Salah satu komplikasi yang paling umum yaitu masalah luka dan kulit pada kaki yang sulit sembuh. Disebabkan karena rusaknya saraf dan pembuluh darah, serta terbatasnya aliran darah ke kaki. Tingginya glukosa darah mempercepat jamur dan bakteri untuk bereproduksi, dan

DM juga mengurangi kemampuan tubuh untuk menyembuhkan diri (Febrinasari, 2020).

5) Penyakit kardiovaskular

Kadar glukosa darah yang tinggi akan mengakibatkan pembuluh darah rusak akibatnya sirkulasi darah pada jantung dan semua bagian tubuh terganggu. Stroke, serangan jantung, penyakit jantung, penyempitan arteri atau atherosklerosis (Febrinasari, 2020).

9. Diagnosa fungsi ginjal

Ginjal merupakan salah satu organ vital dalam tubuh manusia yang memiliki peran penting dalam proses metabolisme. Fungsi utama ginjal meliputi eksresi zat sisa metabolisme, pengaturan keseimbangan cairan dan elektrolit, serta fungsi endokrin. Seluruh fungsi ginjal bergantung pada kinerja nefron, sehingga gangguan fungsi ginjal umumnya disebabkan oleh penurunan aktivitas nefron. Penyakit ginjal juga sering kali berhubungan dengan penyakit sistemik lainnya, seperti diabetes melitus, hipertensi dan kondisi penyerta lainnya. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk mengidentifikasi gangguan fungsi ginjal secara dini meliputi analisis kadar ureum dan kreatinin dalam darah. Pengukuran kedua parameter ini berperan penting dalam menilai fungsi ginjal serta membantu mencegah perkembangan lebih lanjut dari gangguan fungsi ginjal (Verdiansah, 2016).

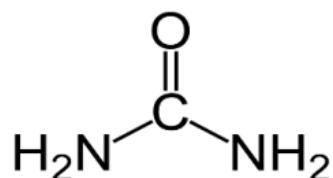
10. Ureum

a. Definisi ureum

Senyawa non protein nitrogen (NPN) dengan konsentrasi tinggi (45%) didalam darah disebut dengan ureum. Urea diproduksi menjadi produk akhir dari metabolisme protein lalu dikeluarkan lewat ginjal. BUN (Blood Urea Nitrogen) merupakan pemeriksaan kadar urea pada serum dan darah. Pemeriksaan kadar ureum berfungsi sebagai tanda terjadinya dehidrasi, gagal ginjal atau gagal prarenal (Nugraha & Badrawi, 2021).

Kondisi kadar ureum yang tinggi dinamakan uremia dan disebabkan oleh gagal ginjal sehingga mengakibatkan penurunan ekskresi. Uremia

prarenal adalah kenaikan azotemia disebabkan mekanisme yang bekerja sebelum darah disaring melalui glomeruli. Proses tersebut antara lain berkurangnya aliran darah ke ginjal secara signifikan sehingga menyebabkan dehidrasi, syok, dehidrasi, atau meningkatnya katabolisme protein, misalnya saluran cernanya mengalami pendarahan masif, dengan pencernaan dan penyerapan hemoglobin dalam bentuk protein dari makanan. Uremia postrenal terjadi ketika terdapat penyumbatan pada saluran kemih bagian bawah berupa ureter, kandung kemih sehingga menghalangi keluarnya urin. Urea yang tertahan dalam urin bisa masuk ke aliran darah. Penyakit atau toksitas yang memengaruhi glomeruli, mikrosirkulasi ginjal, atau tubulus ginjal adalah penyebab uremia ginjal (Sacher, 2004). Kadar ureum yang rendah bisa disebabkan oleh banyak faktor seperti diet tinggi protein, penyakit hati yang berat, kehamilan dan dehidrasi (Verdiansah, 2016). Berikut rumus molekul ureum:



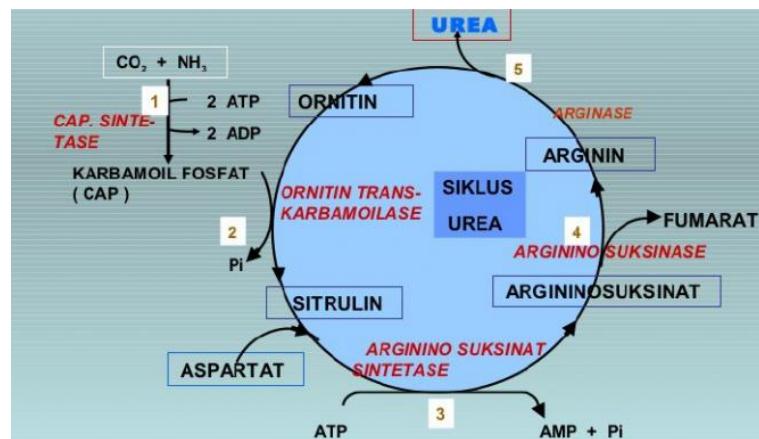
Sumber: Sacher, 2004

Gambar 2.1 Rumus Molekul Ureum

b. Metabolisme ureum

Pada beberapa jaringan tubuh, gugus amino dipertukarkan dengan asam amino yang dikatalis dengan aminotransferase. Gugus amino dikeluarkan dari asam amino selama proses transformasi dan daur ulang asam-asam amino. Kemudian asam amino yang dilepaskan dirubah menjadi ammonia. Kemudian ammonia mengalir ke hati dan bergabung dengan urea dalam jalur metabolisme disebut dengan siklus urea.

Urea berdisfusi dalam cairan intraseluler dan ekstraseluler secara bebas. Zat ini harus dibuang setelah terkumpul dalam urin. Dengan stabilnya keseimbangan nitrogen, sekitar 25 gram urea dilepaskan setiap hari. Produksi eksresi urea seimbang, yang ditunjukkan oleh konsentrasi urea dalam darah (Sacher, 2004).



Sumber: Materi.co.id, 2024
Gambar 2.2 Skema Metabolisme Urea

11. Kreatinin

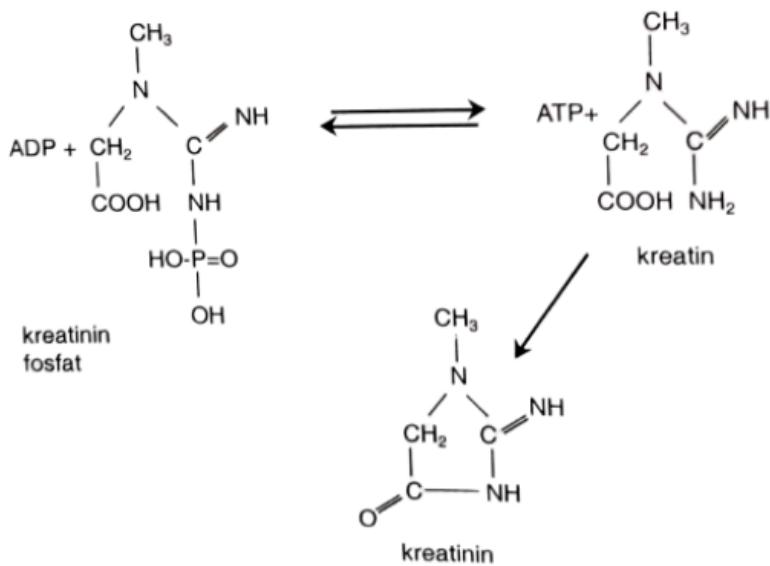
a. Definisi kreatinin

Kreatinin adalah produk sampingan metabolic yang dihasilkan dari proses katabolic jaringan otot dan kreatin fosfat. Jumlah kreatinin yang disintesis berbanding lurus dengan durasi aktivitas otot. Dikarenakan jenis kelamin dan umur mempengaruhi kadar kreatinin. Fungsi ginjal diukur dengan mengukur konsentrasi kreatinin dalam darah (serum). Pada individu dengan Kesehatan optimal, sintesis kreatinin dalam aliran darah dan eksresinya selanjutnya melalui sistem ginjal terjadi secara bersamaan dan tetap relative konstan. Namun ketika fungsi ginjal berubah, ekspresi kreatinin terhambat sehingga jika ginjal rusak kadar kreatinin akan meningkat. Kreatinin serum adalah indikator yang lebih sensitif dan spesifik untuk penyakit ginjal daripada kadar BUN. Seringkali kadar BUN dan kadar kreatinin dibandingkan, bila terjadi peningkatan kadar BUN

sementara kadar kreatinin tetap normal, dapat menyebabkan dehidrasi atau hipovolemi, bila dua hal tersebut mengalami peningkatan kemungkinan terjadinya gangguan ginjal (Nugraha & Badrawi, 2021).

Penurunan kronik LFG dalam hitungan minggu hingga bulan tercermin dalam konsentrasi kreatinin plasma. Konsentrasi kreatinin plasma merupakan nilai yang stabil ketika LFG tidak berubah karena kreatinin merupakan nilai kostan hasil metabolisme otot. Jumlah yang difiltrasi diperkirakan seimbang dengan jumlah yang diekskresikan. Ketika terjadi penurunan LFG konsentrasi kreatinin plasma meningkat secara proporsional. Apabila nilai LFG menurun sebesar 50%, filtrasi dan sekresi kreatinin akan berkurang sebesar 50% dan kreatinin akan terakumulasi dalam plasma dua kali nilai normal. Oleh karena itu peningkatan kadar kreatinin plasma mewakili penurunan LFG (Huether & McCance, 2017).

Kadar kreatinin dalam darah yang tinggi atau rendah dapat berfungsi sebagai indikator untuk menentukan seseorang yang mengalami masalah fungsi ginjal membutuhkan hemodialysis, meningkatnya kadar kreatinin menunjukkan indikasi penyakit ginjal atau kerusakan nefron $>50\%$ (Hadijah, 2018). Peningkatan kadar kreatinin darah dapat dipicu oleh beberapa faktor diantaranya penyakit ginjal, hipertensi yang tidak terkontrol, dehidrasi, kelelahan ekstrem, serta penggunaan obat yang bersifat toksik pada ginjal. (Alfonso et al., 2016). Penurunan kadar kreatinin disebabkan adanya gangguan fungsi sekresi kreatinin, dehidrasi, syok dan gagal jantung keadaan tersebut menyebabkan penurunan kadar kreatinin (Verdiansah, 2016). Berikut rumus molekul kreatinin:



Sumber: Sacher, 2004

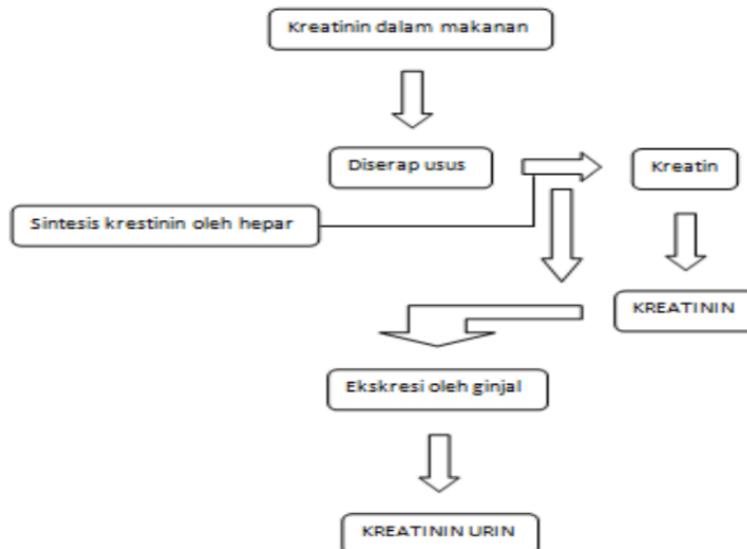
Gambar 2.2 Rumus Molekul Kreatinin

b. Metabolisme kreatinin

Produk akhir metabolisme kreatinin yaitu kreatin. Sebagian besar kreatin ditemukan pada otot rangka yang berkaitan pada penyimpanan energi dalam bentuk kreatin fosfat (CP). Ketika ATP disintesis dari ADP kreatin fosfat dirubah menjadi kreatin melalui katalis enzim kreatin kinase (CK).

Reaksi terus menghasilkan kreatinin fosfat (CP) saat energi digunakan. Sebagian kecil kreatin dirubah menjadi kreatinin, lalu ginjal mengeluarkan kreatinin dari sirkulasinya. Jumlah kreatinin diproduksi sebanding dengan masa otot rangka seseorang. Jika tidak mengalami cedera yang berat atau penyakit degenerative yang mengakibatkan rusaknya otot secara signifikan, pembentukan kreatinin harian biasanya tetap konstan. Kreatinin dikeluarkan oleh ginjal dengan sangat efektif. Perubahan dialiran darah dan aktivitas glomerulus diimbangi oleh meningkatnya sekresi kreatin tubulus ke urin. Produksi urin pada eksresi kreatinin jauh lebih lemah daripada eksresi urea dipengaruhi tingkat aliran darah. Memastikan apakah spesimen urine 24 jam untuk analisis lain telah dikumpulkan secara akurat karena

konsentrasi kreatinin dalam darah yang dikeluarkan melalui urine setiap hari tidak banyak berubah adalah manfaat dari pengukuran serial eksresi kreatinin (Sacher, 2004).



Sumber: Wyss, 2000

Gambar 2.4 Skema Metabolisme keratin dan kreatinin dalam tubuh

12. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik yaitu salah satu komplikasi yang disebabkan karena penyakit DM, yang mengakibatkan gagal ginjal terminal yang memerlukan hemodialisa atau cuci darah. Nefropati diabetik ditandai dengan rusaknya glomerulus ginjal berfungsi untuk alat penyaring, protein albumin lolos kedalam urine merupakan akibat dari gangguan pada glomerulus ginjal, yang merupakan indikasi terjadinya nefropati diabetik (Maulana, 2020).

a. Tahap Nefropati Diabetik

Tabel 2.2 Nilai petunjuk tingkatan kerusakan ginjal pada penderita diabetes melitus

Kategori	Kumpulan urine 24 jam (mg/24 jam)	Urine sewaktu (mg/dl)
Normal	<30	< 20
Mikroalbumuria	30 - 299	20 – 199
Makroalbuminuria	>300	>200

Sumber: Rahmadina, 2022

Terdapat beberapa stadium terjadinya Nefropati Diabetik pada penderita diabetes melitus, berikut 5 stadium nefropati diabetik:

Tabel 2.3 Tahapan Nefropati Diabetik

Tahap	Keterangan	LFG
Tahap 1	Terjadi hipertrofi dan hiperfiltrasi glomerulus	Normal >90 ml/menit
Tahap 2	Terjadi penebalan membrane basalis dan peningkatan matriks mesangium	Normal >90 ml/menit
Tahap 3	Mulai muncul tanda klinik pertama penyakit ginjal yaitu mikroalbuminuria dan umumnya terjadi peningkatan tekanan darah	< 60 ml/menit
Tahap 4	Terjadi proteinuria porsisten, biasanya komplikasi klinis sudah terlihat seperti dislipidemia, neuropati dan retinopati. Fungsi ginjal menurun secara signifikan	< 30 ml/menit
Tahap 5	Terjadi penurunan LFG secara kronis dan progresif. Biasanya memerlukan dialysis atau transplantasi ginjal	< 15 ml/menit

Sumber: Gnudi & Sago, 2020

13. Hubungan Kadar Ureum dan Kreatinin Pada DM

Nefropati diabetik merupakan komplikasi yang ditandai menurunnya fungsi ginjal secara progresif, hipertensi dan proteinuria serta gejala insufisiensi ginjal kronik yang lain merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular. Indikator mengetahui fungsi ginjal dan perkembangan penyakit kronik yaitu Filtrasi Glomerulus (LFG). Penurunan LFG diikuti oleh peningkatan kadar kreatinin dan ureum darah, dikarenakan kedua senyawa ini hanya dieksresikan oleh ginjal. Kadar kreatinin serum meningkat sebagai akibat dari penurunan filtrasi glomerulus. Produk metabolisme kreatinin mempunyai molekul yang melebihi ureum dan secara umum tidak dapat melewati membrane tubulus. Oleh karna itu, hamper seluruh kreatinin yang terfilter tidak diserap kembali sehingga kreatinin menjadi indikator yang sangat sensitive terhadap kerusakan ginjal karena hasilnya relative stabil dalam tubuh (Purwati et al., 2023).

Pada penderita diabetes melitus tipe 2 menurunnya efektifitas biologis insulin atau resistensi insulin mengakibatkan hiperglikemi, Dimana glukosa tidak bisa dirubah menjadi glikogen. Ginjal tidak bisa menahan hiperglikemia, akhirnya ginjal tidak bisa menyaring dan mengabsorpsi sejumlah besar gula

yang ada dalam darah. Ureum merupakan substansi yang dibuang oleh ginjal dari tubuh untuk mengukur fungsi ginjal, dan ketika ginjal mengalami kerusakan atau gangguan, kadar ureum dalam darah mungkin meningkat. Adanya komplikasi ginjal adalah faktor yang menyebabkan kadar ureum meningkat pada penderita diabetes melitus (Purwati et al., 2023).

Pemeriksaan kadar kreatinin merupakan indikator penanda perjalanan penyakit diabetes melitus yang berpotensi mengalami gagal ginjal. Fungsi ginjal terganggu jika kadar kreatinin darah melebihi normal. Menurunnya filtrasi glomerulus mengakibatkan meningkatnya kadar kreatinin. Pemeriksaan kreatinin merupakan pemeriksaan fungsi ginjal yang paling sensitif, karena diperoleh dengan konstan oleh tubuh. Mikroalbuminuria atau proteinuria merupakan komplikasi kronis penderita DM yang menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum (Purwati et al., 2023).

B. Kerangka Konsep

