

BAB II

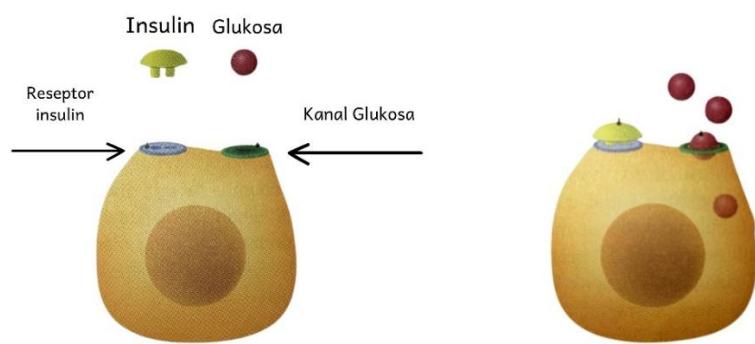
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori DM Tipe 2

1. Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang disebabkan oleh Hiperglikemia, atau peningkatan gula darah yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin secara absolut atau relatif..Hormon insulin di produksi dalam pankreas. Seiring berjalananya waktu, diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan serius pada sejumlah sistem tubuh, terutama pembuluh darah dan syaraf (WHO, 2024).

Menurut William dan Hopper (2015), jaringan tubuh, dan sel-sel yang menyusunnya menggunakan glukosa sebagai energi. Glukosa adalah gula sederhana yang disediakan oleh makanan yang dikonsumsi oleh manusia. Ketika karbohidrat masuk ke dalam tubuh maka akan dicerna menjadi gula, termasuk glukosa yang kemudian diserap ke dalam aliran darah. Glukosa dapat masuk kedalam sel hanya dengan bantuan insulin, yaitu hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas.



Sumber: (Sugianto, 2016)

Gambar 2. 1 Mekanisme gembok dan kunci (*lock and key*) antara sel dan hormon insulin.

Gambar di atas menunjukkan terjadinya mekanisme *lock and key* antara sel dan hormon insulin, saat insulin masuk dan kontak dengan membran sel, insulin bergabung dengan reseptor yang memungkinkan aktivasi transporter glukosa khusus di selaput. Dengan membantu glukosa masuk kedalam sel-sel

tubuh, insulin akan menurunkan kadar glukosa dalam darah dan akan menyimpan kelebihan glukosa di hati dalam bentuk glikogen. Diabetes melitus terjadi akibat kekurangan prosuksi insulin oleh sel beta pankreas atau ketidakmampuan sel-sel tubuh untuk menggunakan insulin. Ketika glukosa tidak dapat masuk kedalam sel tubuh dan tetap berada di dalam aliran darah maka akan menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Sugianto, 2016).

2. Klasifikasi

Diabetes Melitus secara umum diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori klinis berdasarkan karakteristik genetik, metabolik, dan karakteristik serta patofisiologi lainnya.

Tabel 2. 1 Klasifikasi DM

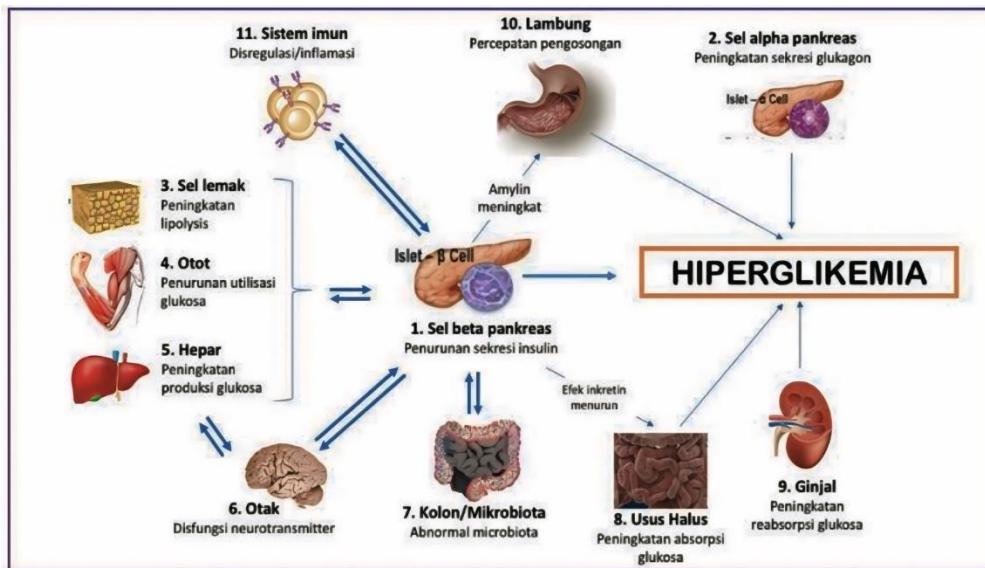
Klasifikasi	Deskripsi
DM Tipe 1	Kerusakan sel beta pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin absolut, biasanya terjadi pada usia muda disebabkan karena faktor autoimun.
DM Tipe 2	Kerusakan sel beta pankreas akibat resistensi insulin yang biasanya muncul pada usia dewasa. disebabkan beberapa faktor misalnya obesitas dan keturunan. Kadar glukosa yang tidak terkendali dapat menyebabkan komplikasi
DM Gestasional	Muncul pada masa kehamilan yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga. Disebabkan karena peningkatan sekresi berbagai hormon. Risiko komplikasi dapat terjadi pada saat persalinan, lahir dengan berat badan >4000 gram serta bayi meninggal dalam kandungan.
DM Tipe lain	Dapat terjadi biasanya disebabkan dan dipicu oleh faktor riwayat konsumsi obat-obatan, infeksi dan penyakit organ pankreas.

Sumber: (Perkeni, 2021)

3. Patofisiologi diabetes Melitus tipe 2

Terdapat hubungan langsung antara hiperglikemia dan respons fisiologis. Otak mengenali hiperglikemia dan mengirimkan pesan melalui impuls saraf ke pankreas untuk mengurangi efeknya (Negm, 2021). DM Tipe 2 merupakan jenis penyakit yang paling umum terjadi pada orang lanjut usia. Pada DM Tipe 2, hiperglikemia terjadi ketika penyerapan glukosa yang dirangsang insulin pada jaringan target, terutama otot rangka, tidak seimbang dengan produksi glukosa (misalnya, produksi glukosa hepatis selama puasa) dan asupan glukosa (misalnya, konsumsi makanan). Orang dengan usia lanjut secara langsung memengaruhi patogenesis diabetes dengan mengganggu aktivitas sel β , yang menurunkan produksi insulin. Penuaan memiliki efek langsung pada proliferasi dan fungsi sel β

dan berkontribusi secara tidak langsung terhadap gangguan sensitivitas insulin melalui faktor risiko terkait gaya hidup dan komorbiditas. Resistensi insulin pada gilirannya dapat berkontribusi terhadap gangguan lebih lanjut pada fungsi sel β (Lee and Halter, 2017).



Sumber: (Soelistijo, 2021).

Gambar 2. 2 Patogenesis Hiperglikemia

Sebelas faktor (*Egregious Eleven*) secara kolektif berkontribusi terhadap patofisiologi hiperglikemia, termasuk:

a Disfungsi sel beta pankreas

Ketika DM Tipe 2 di diagnosis, aktivitas sel beta secara signifikan mengalami penurunan. Obat antidiuretik yang bekerja melalui mekanisme ini yaitu sulfonilurea, meglitinid, agonis, glukagon peptida (GLP-1), dan inhibitor dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

b Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa terlibat dalam produksi glukagon, yang meningkatkan kadar plasma selama puasa. Pada orang sehat, produksi glukosa hepatis, yang juga dikenal sebagai produksi glukosa hati, meningkat secara signifikan saat kadar glukagon meningkat.

c Sel lemak

Kadar asam lemak bebas atau *Free fatty acid* (FFA) dalam plasma dan proses lipolisis akan meningkat pada sel lemak yang resistan terhadap efek antilipolitik insulin. Untuk mengganggu sekresi insulin, peningkatan FFA

akan berdampak resistensi insulin pada hati dan otot serta meningkatkan proses glukoneogenesis. Lipotoksisitas adalah gangguan yang disebabkan oleh FFA.

d) Otot

Defisit fungsi insulin multipel dan intramyocellular pada pasien dengan DM Tipe 2 diakibatkan oleh kelainan fosforilasi tirosin, yang menghambat transportasi glukosa otot dan mengurangi oksidasi glukosa dan sintesis glikogen.

e) Hepar

Perkembangan resistensi insulin yang parah pada penderita DM Tipe 2, yang mengakibatkan glukoneogenesis dan menyebabkan hati memproduksi lebih banyak glukosa pada tingkat dasar (produksi glukosa hepatis). proses glukoneogenesis di hambat oleh obat metformin.

f) Otak

Insulin menekan nafsu makan dengan baik. Hiperinsulinemia, strategi kompensasi untuk resistensi insulin, diamati pada orang gemuk dengan dan tanpa diabetes melitus. Faktanya, perkembangan resistensi insulin di otak menyebabkan peningkatan konsumsi makanan.

g) Kolon/mikrobiota

Perubahan pada mikrobiota usus merupakan penyebab hiperglikemia. Obesitas, diabetes tipe 1, dan diabetes tipe 2 semuanya terkait dengan mikrobiota usus, yang menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil individu yang kelebihan berat badan akan mengalami DM.

h) Usus halus

Ketika glukosa dikonsumsi, pita intravena menghasilkan respons insulin yang jauh lebih tinggi. Dua hormon, *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1), dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP), bertanggung jawab atas aksi incretin. Insufisiensi GLP-1 dan resistensi hormon GIP diamati pada pasien dengan DM Tipe 2. Selain itu, hormon incretin hampir tidak bertahan beberapa menit karena enzim DPP-4 langsung memecahnya. Enzim alfa glukosidase, yang memecah polisakarida menjadi monosakarida dan kemudian diserap oleh usus, berperan dalam peran saluran pencernaan dalam penyerapan

karbohidrat, yang menyebabkan kadar glukosa darah meningkat setelah makan.

i. Ginjal

Ginjal adalah organ yang berperan dalam patofisiologi diabetes tipe 2 dan menyaring sekitar 163 gram glukosa setiap hari. Untuk memastikan bahwa urin bebas glukosa, enzim *sodium glucose co-transporter-2* (SGLT-2) di tubulus proksimal yang berbelit-belit akan menyerap kembali sekitar 90% glukosa yang disaring, sementara *sodium glucose co-transporter-1* (SGLT-1) di tubulus desenden dan asenden akan menyerap 10% sisanya. Kadar glukosa darah meningkat pada pasien DM dengan ekspresi gen SGLT-2 yang meningkat karena peningkatan penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal.

j. Lambung

Pasien DM memproduksi lebih sedikit amilase akibat kerusakan sel beta pankreas. Kadar glukosa pasca makan meningkat akibat penurunan produksi amilase, sehingga mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan penyerapan glukosa di usus halus.

k. Sistem imun

Terdapat bukti bahwa sitokin memicu peradangan tingkat rendah, respons fase akut yang berkontribusi terhadap aktivasi sistem imun bawaan. Reaksi ini terkait dengan masalah seperti dislipidemia dan aterosklerosis dan terkait erat dengan patofisiologi DM Tipe 2. Karena peradangan sistemik tingkat rendah meningkatkan kebutuhan metabolismik terhadap insulin, hal ini berkontribusi terhadap produksi stres retikulum endoplasma (Perkeni, 2021).

4. Tanda dan Gejala Diabetes Melitus (DM)

Diabetes bisa muncul dengan gejala dan tanda yang khas. Diperkirakan bahwa persentase kasus DM Tipe 2 yang signifikan tidak terdiagnosa hal tersebut terjadi karena lambatnya laju perburukan hiperglikemia sehingga perubahan patologis dan fungsional dapat terjadi dalam waktu lama sehingga mengakibatkan komplikasi saat diagnosis (World Health Organization, 2020).

Berikut ini adalah tanda dan gejala diabetes melitus (DM), yang terkait dengan efek metabolismik dari kekurangan insulin (Tawoto dkk., 2021):

- a Poliuria, peningkatan frekuensi buang air kecil

Karena berkurangnya kapasitas filtrasi dan reabsorpsi tubulus ginjal, hiperglikemia menyebabkan ginjal mengeluarkan sejumlah glukosa bersama urin. Banyak air diperlukan untuk membantu ekskresi glukosa, yang meningkatkan frekuensi buang air kecil.

- b Polidipsia, peningkatan rasa haus

Tubuh mengalami dehidrasi akibat banyaknya urin yang dikeluarkan karena aliran udara yang kecil, yang mengaktifkan pusat rasa haus dan meningkatkan rasa haus.

- c Polifagia, atau peningkatan nafsu makan

Penurunan cadangan energi karena peningkatan katabolisme, pemecahan glikogen untuk energi, dapat meningkatkan nafsu makan.

- d Penurunan berat badan

Tubuh kehilangan massa otot, simpanan glikogen dan trigliserida, dan banyak cairan saat kehilangan berat badan.

- e Kondisi mata

Hiperglikemia kronis memperlambat aliran darah, mengganggu sirkulasi di seluruh pembuluh darah, termasuk mata, yang dapat merusak retina, dan menyebabkan kekeruhan pada lensa, yang biasanya menyebabkan penglihatan kabur.

- f Infeksi kulit, kulit gatal, dan iritasi vagina atau penis

Peningkatan glukosa menyebabkan terbentuknya gula pada kulit, yang mengiritasinya dan memudahkan bakteri dan jamur untuk menyerangnya.

- g Ketonuria

Pemecahan asam lemak menjadi keton, yang kemudian dilepaskan ke aliran darah dan dikeluarkan oleh ginjal, terjadi ketika glukosa tidak lagi digunakan sebagai sumber energi.

- h Kelelahan dan kelelahan

Kekurangan sel, kekurangan kalium, dan simpanan energi yang rendah membuat pasien mudah lelah dan lesu.

- i Terkadang tadiak bergejala

Dalam beberapa kasus, tubuh dapat menyesuaikan diri dengan kadar gula darah yang tinggi.

5. Pemeriksaan Diagnostik

Glukosa darah diukur untuk mendiagnosis DM menggunakan sampel plasma darah vena. Empat kriteria diagnostik diabetes Melitus meliputi:

- 1) Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL. Saat berpuasa, dilarang mengkonsumsi asupan kalori minimal delapan jam.
- 2) Dua jam setelah mengonsumsi 75 gram glukosa untuk Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dL.
- 3) kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL disertai gejala penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, poliuri, polidipsi, polifagi.
- 4) Kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ menggunakan prosedur yang sudah terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Tabel 2. 2 Kriteria diabetes Melitus

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dl)	Glukosa Puasa 2 jam setelah TTGO (mg/dl)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre Diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	$<5,7$	<100	<140

Sumber: (Perkeni, 2021)

6. Pencegahan Komplikasi Diabetes Melitus (DM)

Besarnya jumlah penderita dan besarnya risiko komplikasi penderita diabetes, maka upaya yang paling baik yaitu pencegahan, terdapat tiga upaya pencegahan pada diabetes yaitu:

- 1) Pencegahan primer

Pencegahan primer bertujuan untuk mencegah timbulnya hiperglikemia pada individu yang berisiko menderita diabetes, faktor risiko DM Tipe 2 meliputi faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor yang tidak dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah misalnya usia, riwayat keluarga DM, riwayat DM gestasional, sedangkan faktor risiko yang dapat diubah yaitu gaya hidup, obesitas dan kativitas fisik (Perkeni, 2021).

2) Pencegahan sekunder

Upaya menemukan DM sedini mungkin, sehingga pasien dengan diabetes yang sebelumnya tidak terdiagnosa dapat terdeteksi, sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan komplikasi dan bila terjadi komplikasi masih bersifat reversibel.

3) Pencegahan Tersier

Semua upaya untuk mencegah komplikasi atau kecacatan akibat komplikasi itu, upaya itu meliputi: mencegah timbulnya komplikasi, mencegah progresi dari komplikasi itu agar tidak menjadi kegagalan organ, dan mencegah kecacatan tubuh (Manurung, 2021).

7. Komplikasi Diabetes Melitus (DM)

1) Komplikasi akut

Komplikasi akut adalah komplikasi yang terjadi secara tiba-tiba dan membutuhkan penanganan segera. Komplikasi akut seperti hipoglikemia yaitu kadar glukosa darah di bawah 70 mg/dl dan hiperglikemia bila terjadinya peningkatan kadar glukosa darah terjadi secara tiba-tiba dan dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya seperti ketoasidosis diabetik (Perkeni, 2021).

2) Komplikasi kronis

Komplikasi kronis merupakan komplikasi yang terjadi bila kadar glukosa dalam darah terjadi peningkatan secara terus menerus dalam waktu yang berkepanjangan. Komplikasi kronis meliputi komplikasi mikrovaskuler dan komplikasi makrovaskuler. Komplikasi makrovaskular adalah komplikasi yang terjadi pada pembuluh darah besar yang dapat menyebabkan faktor risiko hipertensi, penyakit jantung koroner (PJK), ulkus diabetik, dan *stroke*. Komplikasi mikrovaskuler adalah komplikasi ini terjadi pada pembuluh darah kecil atau pembuluh darah kapiler yang dapat meningkatkan faktor risiko nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati.

B. Mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria adalah biomarker adanya gangguan pada glomerulus ginjal stadium awal, yang masih bisa diobati. Mikroalbuminuria yaitu sejumlah kecil kadar protein yang ditemukannya dalam urine dan menjadi karakteristik tahap awal terjadinya ND. Ketika *glomerular basement membrane* (GBM) atau membran dasar glomerulus mengalami malfungsi sehingga memungkinkan albumin dengan jumlah yang sedikit masuk ke dalam urin, terjadilah mikroalbuminuria. Sistem filtrasi glomerulus pada nefron memiliki banyak hambatan terhadap albumin. Karena semuanya bermuatan negatif, dinding kapiler glomerulus dan sel endotel menolak albumin pada pH fisiologis.

Glomerular Basement Membrane (GBM) atau membran dasar glomerulus merupakan sistem berpori, namun pori-pori yang terlalu kecil untuk dilewati albumin. Sejumlah besar albumin dapat dilepaskan ke dalam urin ketika filtrasi GBM tidak berfungsi. Metabolisme *enzimatik* yang tidak teratur pada metriks ekstraseluler merupakan patogenesis di balik perkembangan kerusakan endotel, sehingga di tempat-tempat vaskular selain sistem ginjal, albumin dapat bocor keluar atau masuk ke dinding pembuluh darah. Ketika hal ini terjadi albumin dapat merangsang peradangan, akumulasi lipid, dan aterosklerosis yang akhirnya dapat membentuk albuminuria tetap dan penurunan fungsi ginjal (Prasad, Bali and Tikaria, 2023).

Tabel 2. 3 Tingkat kerusakan ginjal

Kategori	Urine 24 jam (mg/24 jam)	Urine sewaktu (mg/L)	Urine sewaktu (mg/mg kreatinin)
Normal	<30	<20	<30
Mikroalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Albuminuria	≥300	≥200	≥300

Sumber: (Prodia, 2018)

C. Ginjal

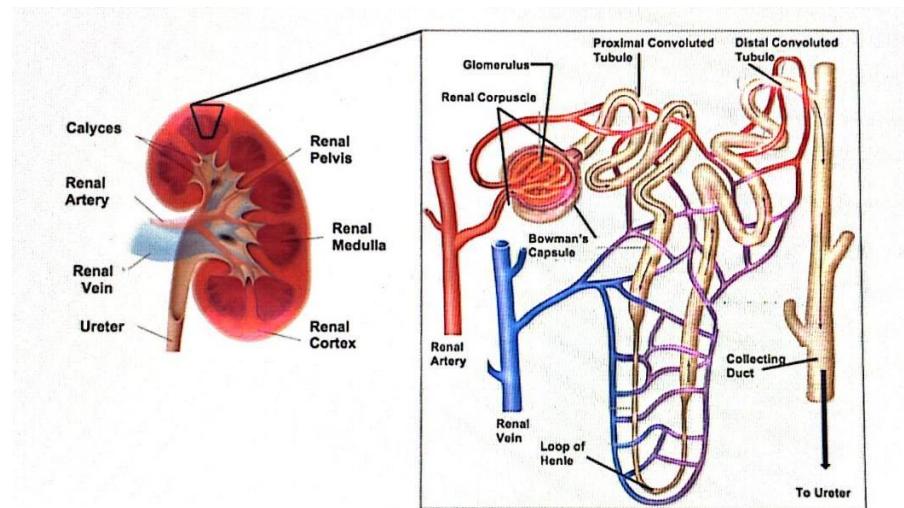
1. Definisi Ginjal

Ginjal merupakan organ tubuh yang berfungsi menyaring racun dan menjaga keseimbangan cairan tubuh, ginjal bekerja menghilangkan limbah yang dihasilkan melalui proses metabolisme. Ginjal membantu dalam mengontrol produksi sel darah merah dengan mengeluarkan hormon yang disebut eritropoetin. Ginjal berperan penting dalam menjaga tekanan darah dan volume darah. Struktur utama dalam anatomi ginjal yaitu kortex ginjal. Kortex yang membungkus medula ginjal, dan mengisi ruang antara piramida ginjal. Kortex memegang bagian dari nefron. Nefron adalah unit fungsional pada anatomi ginjal. Terdapat satu juta nefron yang merupakan unit fungsional di setiap ginjal yang mengandung sel-sel ginjal dan terdiri dari kapiler-kapiler darah yang disebut glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung henle, tubulus kontortus distal dan tubulus kolektivus. Glomerulus merupakan unit kapiler yang disusun dari tubulus membentuk kapsul bowman. Setiap glomerulus mempunyai pembuluh darah arteriola afferen yang membawa darah masuk glomerulus dan pembuluh darah efferen yang membawa darah keluar glomerulus (Kirnantoro and Maryana, 2019).

Glomerulus merupakan bagian nefron yang memiliki fungsi dalam memproduksi suatu ultrafiltrat dari plasma. Glomerulus terdiri dari satu anyaman kapiler dimana dilapisi sel-sel endotel dan lapisan-lapisan dari kapsul bowman dengan membran dasar yang bersangkutan. Glomerulus membantu menyaring cairan yang merupakan langkah awal dalam pembentukan urine. Darah yang mengangkut sisa-sisa hasil metabolisme dari tubuh lalu difiltrasi atau disaring pada glomerulus kemudian ke tubulus ginjal yang selanjutnya di reabsorbsi yang nantinya akan membentuk urine. Pembentukan urine pada ginjal melalui serangkaian proses, yaitu: penyaringan, filtrasi, penyerapan kembali dan augmentasi.

Proses pembentukan urine diawali pada proses penyaringan darah di kapiler glomerulus, faktor yang membantu mempermudah proses penyaringan yaitu sel-sel kapiler glomerulus yang berpori (podosit), tekanan

serta permeabilitas yang tinggi pada glomerulus. pada proses penyaringan bahan-bahan kecil yang terlarut di dalam plasma darah dapat melewati saringan sehingga menjadi bagian dari endapan. Setelah melalui proses penyaringan di glomerulus kemudian dilanjutkan dengan penyerapan kembali atau reabsorpsi yang berlangsung di tubulus kontortus proksimal, pada proses ini bahan-bahan yang masih diperlukan di dalam urine primer akan diserap kembali dan menghasilkan urine sekunder. Setelah melewati proses reabsorpsi kemudian urine penyaringan akan dilanjutkan pada proses augmentasi dimana pada proses ini terjadi penambahan zat sisa dan urea yang terjadi di tubulus kontortus distal. Dari tubulus ginjal, urine masuk menuju rongga ginjal lalu melalui saluran ginjal dan akan menuju ke kandung kemih (Dillasamola, 2023).



Sumber: (Dillasamola, 2023)

Gambar 2. 3 Nefron

2. Pengertian Laju Filtrat Glomerulus (LFG)

Laju filtrat Glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* adalah suatu pemeriksaan untuk melihat adanya disfungsi ginjal yang lebih kuantitatif dan sensitif. Kreatinin serum, usia, berat badan, dan jenis kelamin digunakan untuk menentukan eLFG (estimasi laju filtrasi glomerulus). Kreatinin merupakan senyawa endogen yang dibentuk oleh kreatinin fosfat selama metabolisme otot. Kreatinin disaring pada glomerulus dan tidak di reabsorpsi. Nilai kreatinin serum di gunakan untuk menghitung kecepatan filtrasi

glomerulus (LFG). Biosintesis kreatinin diawali oleh asam amino lisin metionin dan arginin yang mengalami metabolisme di hati menjadi kreatin. Kreatin diubah oleh adenine tri fosfate menjadi fosfokreatin dan disimpan di otot. Saat otot berkontraksi fosfokreatin diubah menjadi kreatinin. Pengukuran kreatinin di dalam plasma merupakan salah satu cara dalam mengevaluasi fungsi ginjal. Normal kreatinin 0,6 -1,2 mg/dl. Oleh karena itu kreatinin dari glomerulus dapat digunakan untuk mengukur fungsi ginjal. Ekskresi kreatinin yang menurun menandakan fungsi ginjal berkurang (Herdwiani dkk., 2021).

LFG secara luas telah dianggap sebagai indeks terbaik untuk evaluasi fungsi ginjal. Menentukan dosis obat, tingkat risiko, dan keberadaan serta derajat gagal ginjal semuanya bergantung pada LFG yang akurat. Kadar kreatinin serum pada pasien yang diduga memiliki faktor risiko disfungsi ginjal dapat digunakan untuk memprediksi laju filtrasi glomerulus. Tabel berikut menunjukkan bagaimana Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) mengkategorikan penyakit ginjal kronis dalam buku konsensus mereka Dialisis Peritoneal pada Penyakit Ginjal Kronis (PERNEFRI, 2011).

Tabel 2. 4 Klasifikasi penyakit ginjal kronis

Stadium	Deskripsi	LFG (ml/mnt/1,73 m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	>90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG ringan	60-89
3	Penurunan LFG sedang	30-59
4	Penurunan LFG berat	15-29
5	Gagal ginjal	<15 (Dialisis)

Sumber: (PERNEFRI, 2011)

Sebagian besar pasien pada tahap awal penyakit ginjal kronis mengeluhkan gejala ringan dan hanya sedikit kelainan yang ditemukan, GFR saja tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis stadium 1 atau stadium 2 penyakit oleh karena itu indikator lain seperti tes komposisi darah atau urine harus ada. Tanda-tanda klinis biasanya diamati pada stadium 4-5 penyakit ginjal kronis sedangkan pasien pada stadium 1-3 biasanya asimptomatis atau tanpa gejala (Masriadi, 2021).

3. Pengukuran Laju Filtrat Glomerulus (LFG)

Terdapat beberapa tes LFG yang menggunakan beberapa substansi penanda (marker), yaitu kadar urea plasma, kadar kreatinin plasma, klirens kreatinin, estimasi laju filtrat glomerulus (eLFG), dan cystatin C. Banyak keadaan fisiologis dan patologis yang memengaruhi LFG. Terdapat dua metode untuk mengukur LFG, yaitu:

- Metode Langsung, yang mengukur jumlah urine dan darah selama periode 24 jam, serta kadar zat kimia penanda seperti kreatinin atau inulin.
- Metode tidak langsung, metode dengan mengukur kadar substansi penanda misalnya kreatinin atau urea dalam plasma dengan memperhitungkan parameter lain, seperti umur, jenis kelamin, berat badan, dan ras.

Formula estimasi LFG (eLFG) berdasarkan kreatinin serum di anggap sebagai penilaian awal fungsi ginjal. Formula eLFG yang terpercaya sangat dibutuhkan dalam menilai fungsi ginjal dan menentukan stadium keparahan penyakit ginjal kronik (PGK) dengan cara yang lebih praktis dibandingkan dengan metode langsung, serta dipakai untuk menentukan dosis obat (Widiana and Yenny Kandarini, 2021). formula yang digunakan dalam menghitung nilai laju filtrat glomerulus yaitu Formula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Formula MDRD digunakan untuk memperkirakan LFG, MDRD akurat pada kadar lebih dari 60 mL/mnt/1,73 m² dan adanya GFR yang nyata cenderung sulit dideteksi apabila kadarnya kurang dari nilai tersebut. Dalam Jurnal Klinis *American Society of Nephrology*, efektivitas Formula Cockcroft-Gault, MDRD, dan CKD-EPI menunjukkan bahwa, secara rata-rata, CKD-EPI dan MDRD menghasilkan estimasi GFR yang paling akurat (Michels *et al.*, 2010).

$$\text{eLFG} = 175 \times (\text{Kreatinin serum})^{-1,154} \times (\text{umur})^{-0,203} \times 0,7642$$

jika wanita

4. Patogenesis Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik adalah penyakit penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir atau *end-stage kidney disease* (ESKD). Hiperglikemia mengakibatkan produk spesies oksigen reaktif dan ter aktivasi termasuk protein

kinase C, poliol, heksosamin, dan produk akhir glikasi lanjutan. Ciri yang signifikan yaitu peradangan yang nyata ditunjukkan oleh peningkatan sitokin dan kemoin, termasuk IL-6, MPC-1, TFG-beta (*transforming growth factor-beta*), dan VEGF (*vascular endothelial growth factor*) yang menyebabkan fibrosis peradangan dan peningkatan permeabilitas vaskular. Terjadi podositopati yang mengakibatkan albuminuria. Hipertensi sistemik dan intraglomerular yang dihasilkan mengakibatkan proteinuria. Proteinuria menyebabkan transformasi sel epitel mesenkim yang menyebabkan fibroblas dan cedera tubulus kronis (National Kidney Foundation, 2012).

D. Hubungan nilai laju filtrat glomerulus dengan kadar mikroalbuminuria

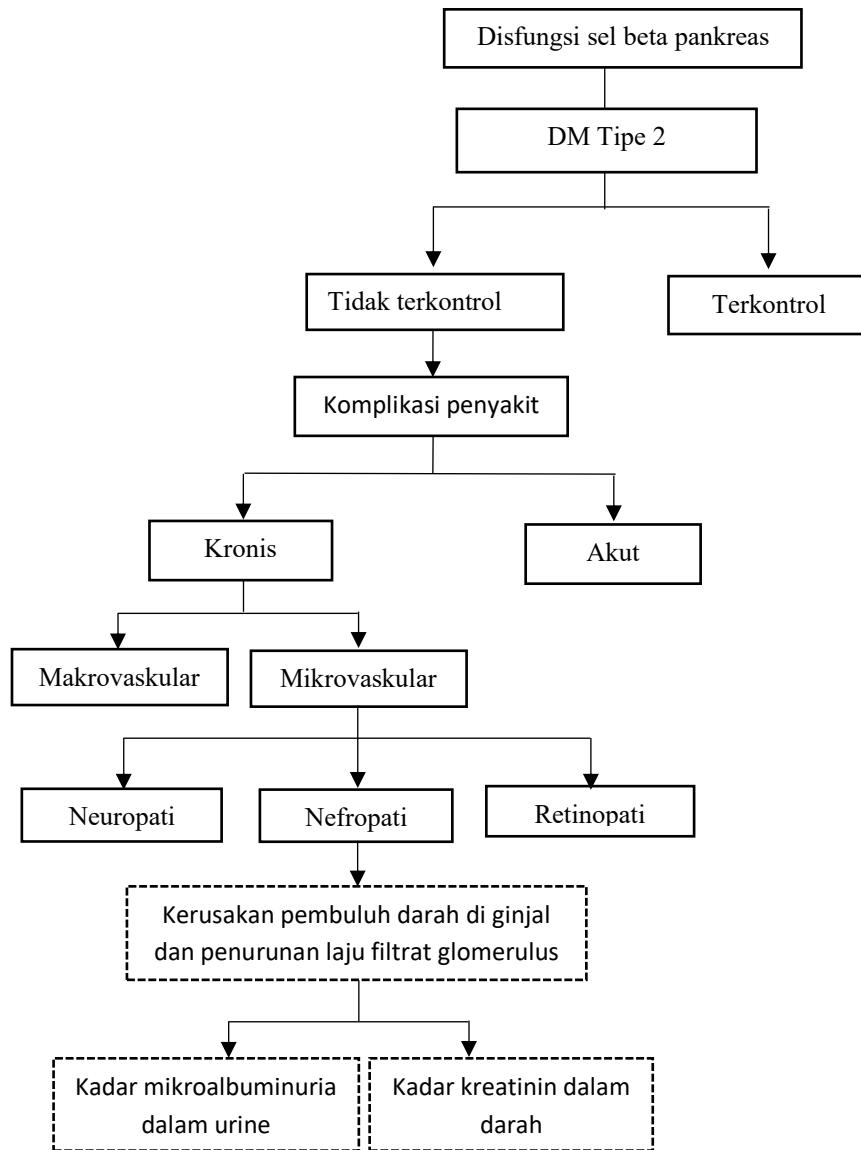
Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolismik kronik yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau kerja insulin. Hiperglikemia kronik menjadi pencetus utama berbagai komplikasi mikrovaskular, salah satunya adalah nefropati diabetik (ND). Nefropati diabetik ditandai dengan gangguan fungsi dan struktur glomerulus, yang secara klinis dapat dimonitor melalui dua parameter penting, yaitu Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dan mikroalbuminuria (Parinding *et al.*, 2022; Alicic *et al.*, 2017).

LFG mencerminkan volume plasma yang difiltrasi oleh glomerulus per satuan waktu dan digunakan sebagai indikator utama untuk menilai fungsi ginjal. Pada fase awal nefropati diabetik, terjadi hiperfiltrasi glomerulus, yaitu peningkatan nilai LFG sementara akibat dilatasi arteriol aferen dan peningkatan tekanan intraglomerular. Namun, kondisi hiperfiltrasi ini bersifat maladaptif karena dalam jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan kapiler glomerulus, hipertrofi glomerulus, dan glomerulosklerosis. Proses ini secara bertahap menyebabkan penurunan jumlah nefron fungsional dan penurunan nilai LFG, yang merupakan gambaran penurunan fungsi ginjal progresif (Tonneijck *et al.*, 2017).

Sebagai indikator struktural, mikroalbuminuria mencerminkan adanya kerusakan pada membran filtrasi glomerulus. Albumin merupakan protein plasma utama dengan muatan negatif (anionik), begitu pula dengan membran basal glomerulus. Dalam keadaan normal, interaksi elektrostatik antar muatan negatif serta ukuran besar molekul albumin menyebabkan protein ini tertahan

dan tidak melewati filtrasi ginjal. Mekanisme ini disebut sebagai *selektivitas muatan* dan *selektivitas porus* (Widiana dan Kandarini, 2021). Namun, pada kondisi hiperglikemia kronik, terjadi stres oksidatif, glikosilasi protein, dan peradangan kronis yang merusak struktur membran basal. Hal ini menyebabkan hilangnya muatan negatif serta pelebaran pori, sehingga albumin dapat melewati barier filtrasi dan muncul dalam urin dalam jumlah kecil, suatu kondisi yang disebut mikroalbuminuria (Parinding *et al.*, 2022).

E. Kerangka Teori



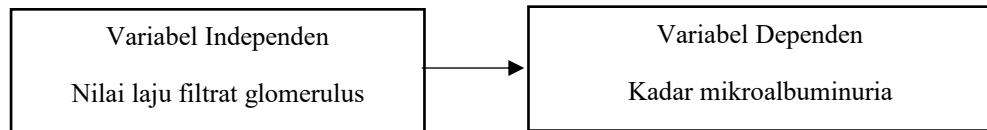
Keterangan:

.....: variabel yang diteliti

_____ : variabel yang tidak diteliti

Sumber: (Perkeni, 2021), (Decroli, 2022) dan (Herdwiani, Merari and Dewi, 2021)

F. Kerangka Konsep



G. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

- H0 : Tidak ada hubungan nilai laju filtrat glomerulus dengan kadar mikroalbuminuria pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Bintang Amin.
- H1: Terdapat hubungan hubungan nilai laju filtrat glomerulus dengan kadar mikroalbuminuria pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Bintang Amin.