

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

Hiperglikemia, yang muncul akibat anomali dalam produksi, kerja insulin, atau keduanya, menjadi tanda utama DM, sekelompok penyakit metabolik (PAPDI, 2014). Berlandaskan asal dan manifestasi klinisnya, DM sering diklasifikasikan ke dalam tiga jenis, yakni DM tipe I, tipe II, serta diabetes gestasional, dan bentuk lain yang kurang umum (Rajeev Goyal, 2023).

a. Diabetes melitus tipe 1

DM tipe 1 mencakup 5% hingga 10% dari DM, yang didefinisikan sebagai kerusakan pada sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Hal ini menyebabkan insufisiensi insulin total. (Rajeev Goyal, 2023)

b. Diabetes melitus tipe 2

DM tipe 2 menyumbang sekitar 90% dari total kasus diabetes secara keseluruhan. Resistensi insulin ialah istilah untuk penurunan respons terhadap insulin pada DM tipe 2. (Rajeev Goyal, 2023).

c. Diabetes Gestasional

Disebut juga hiperglikemia gestasional, kondisi ini awalnya diidentifikasi selama kehamilan. Wanita hamil sering kali mengalaminya pada trimester kedua dan ketiga. Kelainan lahir atau berat badan berlebih bisa dialami oleh janin. Obesitas pada anak-anak dan remaja serta masalah pernapasan pada bayi baru lahir bisa terjadi bahkan setelah melahirkan. (Rajeev Goyal, 2023).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Penyakit kronis yang dikenal sebagai DM diakibatkan oleh kenaikan kadar gula darah yang ditimbulkan karena ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi atau memakai insulin secara efisien (Kemenkes, 2022).

Kondisi yang dikenal sebagai DM tipe 2, atau *Non Insuline Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM), disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk menahan efek insulin, yang dihasilkan oleh sel-sel beta di pankreas. Kadar gula darah akan meningkat tak terkendali akibat gangguan ini (Anies, 2018).

Manifestasi klinis DM tipe 2 adalah 3P, yaitu poliuria, polidipsi, dan polifagi. Gejala lain yang bisa muncul yakni penurunan berat badan. Manifestasi tidak spesifik yang dapat muncul adalah mudah lelah, iritabilitas, pandangan kabur, luka yang tidak kunjung sembuh, dan infeksi rekuren. Namun demikian, gejala tersebut akan muncul jika durasi diabetes sudah lama dan gula darah ekstim tinggi (PERKENI, 2021).

a. Epidemiologi

DM tipe 2 menyerang sekitar 95% pengidap diabetes. Sebelumnya, DM tipe 2 disebut sebagai penyakit yang muncul pada orang dewasa atau tidak bergantung insulin. Jenis diabetes ini sebelumnya hanya ditemukan pada orang dewasa, namun sekarang menjadi semakin umum terjadi pada anak-anak. Sekitar 830 juta populasi di dunia mengidap diabetes, yang mayoritasnya berdomisili di negara berpendapatan rendah dan sedang (WHO, 2023).

Riset terkini telah menyoroiti meningkatnya insiden DM di sejumlah negara berkembang sebagai akibat dari meningkatnya tingkat kesejahteraan negara-negara tersebut. DM ialah satu dari banyak penyakit degeneratif yang semakin umum disebabkan oleh dampak dari perubahan pola hidup dan pendapatan per kapita, terutama di kota-kota besar. Salah satu kondisi medis yang bisa menurunkan sumber daya manusia dan memengaruhi produktivitas ialah DM (Eva Decroli, 2019).

Lebih dari 90% pengidap diabetes menderita DM tipe 2. Berlandaskan IDF Diabetes Atlas (2021), 10,5% orang dewasa berusia 20 sampai dengan 79 tahun mengidap diabetes, dan hampir setengahnya tidak sadar jika mereka mengidap penyakit tersebut. Kira-kira ada 537 juta orang dewasa (20 hingga 79 tahun) mengidap diabetes. Tiga dari empat pengidap diabetes hidup di negara berpendapatan rendah dan sedang, dan jumlah pengidap diabetes diperkirakan akan naik menjadi 643 juta di tahun 2030 dan 783 juta di tahun 2045 (IDF, 2021).

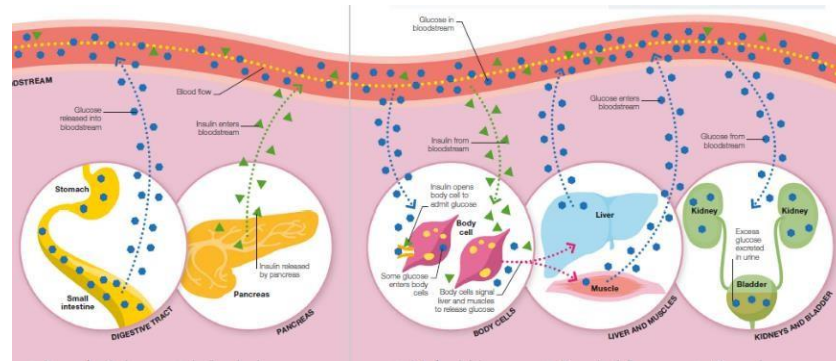
Berlandaskan data IDF tahun 2014, Indonesia memiliki 7,6 juta penderita DM, sehingga menempatkannya di peringkat kelima di dunia, naik dua peringkat dari tahun 2013 (Eva Decroli, 2019). Di Indonesia sendiri, kasus diabetes berlandaskan diagnosis dokter maupun pemeriksaan kadar gula darah

pada tahun 2023 lebih tinggi daripada kasus tahun 2018, dimana proporsi diabetes tipe 2 lebih tinggi daripada diabetes tipe 1 (SKI, 2023). Data SKI 2023 mengindikasikan kenaikan prevalensi diabetes serta potensi kondisi diabetes yang tidak terdiagnosis di masyarakat. Berbeda dengan temuan Riskesdas 2018 yang menunjukkan prevalensi diabetes berlandaskan diagnosis dokter ialah 1,5% pada tahun 2018 dan 1,7% pada tahun 2023 pada semua kelompok umur, serta 2,0% pada tahun 2018 dan 2,2% pada tahun 2023 pada kelompok umur ≥ 15 tahun.

Berlandaskan kajian epidemiologi yang dilakukan hingga tahun 2005, prevalensi DM di Jakarta adalah 1,6% pada tahun 1982, 5,7% pada tahun 1992, dan 12,8% pada tahun 2005. Angka kejadian DMT2 di Padang adalah 5,12% pada tahun 2005 (Eva Decroli, 2019). Di provinsi lampung, jumlah penderita diabetes meningkat dari 89.981 penderita diabetes pada tahun 2022 menjadi 94.150 penderita diabetes di tahun 2023 (Dinkes Provinsi Lampung, 2024). Di Kabupaten Pesawaran, jumlah penderita diabetes melitus yaitu 3.427 penderita pada tahun 2022 dan meningkat menjadi 5.027 penderita di tahun 2023 (Dinkes Provinsi Lampung, 2024).

b. Patofisiologi

Patogenesis kerusakan sentral pada DM tipe 2 telah diidentifikasi sebagai resistensi insulin pada sel otot dan hati, bersamaan dengan hilangnya sel beta pankreas. Berlandaskan riset terkini, kegagalan sel beta lebih parah dan terjadi lebih awal dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang berkontribusi terhadap gangguan toleransi glukosa meliputi otak (resistensi insulin), ginjal (peningkatan penyerapan glukosa), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), saluran pencernaan (defisiensi inkretin), dan jaringan lemak (peningkatan lipolisis) pada diabetes melitus tipe 2 (PERKENI, 2021).



Sumber: Rosemary W, 2020

Gambar 2.1 Mekanisme terjadinya DM tipe 2

Resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas ialah dua patofisiologi pokok yang melandasi insidensi DM tipe 2 yang bersifat hereditari (Eva Decroli, 2019).

1) Resistensi insulin

Merupakan masalah yang umum terjadi pada seseorang yang kelebihan berat badan dan obesitas. Pankreas harus memproduksi lebih banyak insulin untuk menggantikan ketidakmampuan insulin agar berfungsi secara optimal pada sel otot, lemak, dan hati. Kadar glukosa darah akan meningkat dan hiperglikemia persisten dapat muncul saat kemampuan sel beta pankreas dalam menghasilkan insulin tidak cukup untuk mengimbangi kenaikan resistensi insulin (Eva Decroli, 2019).

Pada DM tipe 2, hiperglikemia yang terus-menerus memperparah resistensi insulin dan merusak sel-sel beta lebih lanjut, sehingga penyakit menjadi lebih progresif. Terdapat konsentrasi insulin yang melebihi kadar biasanya yang diperlukan agar menstabilkan normoglikemia secara klinis disebut sebagai resistensi insulin. Resistensi insulin pada tingkat sel merupakan akibat dari kurangnya sinyal insulin dari pra-reseptor, reseptor-reseptor, dan pasca- reseptor. Secara molekuler beberapa faktor yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain, perubahan pada protein kinase B, mutasi protein *Insulin Receptor Substrate* (IRS), peningkatan fosforilasi serin

dari protein IRS, Phosphatidylinositol-3 Kinase (PI3 Kinase), protein kinase C, dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (*Insulin Receptor*) (Eva Decroli, 2019).

2) Disfungsi Sel Beta Pankreas

Hiperglikemia kronis dan semua konsekuensinya disebabkan oleh penurunan aktivitas sel beta pankreas dan kenaikan resistensi insulin yang berkelanjutan selama DM tipe 2. Selain itu, memburuknya disfungsi sel beta pankreas dipengaruhi oleh hiperglikemia kronis. Sel beta pankreas bisa memproduksi cukup insulin guna menggantikan resistensi insulin yang meningkat sebelum DM tipe 2 didiagnosis. Karena sel beta pankreas hanya berfungsi 50% secara normal pada saat diagnosis DM tipe 2, sel tersebut tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup untuk mengatasi kenaikan resistensi insulin. Ketika sel beta pankreas digantikan oleh jaringan amiloid pada tahap akhir DM tipe 2, produksi insulin menurun hingga DM tipe 2 secara klinis menyerupai DM tipe 1, yakni kekurangan insulin absolut (Eva Decroli, 2019).

Di pankreas, sel beta merupakan salah satu sel yang paling penting, bersama dengan sel jaringan ikat, sel alfa, dan sel delta. Faktor lingkungan dan genetik bekerja sama untuk menyebabkan disfungsi sel beta pankreas. Proses apoptosis sel, mekanisme seluler yang mengatur sel beta, kemampuan sel beta untuk beradaptasi atau gagal mengimbangi beban metabolik, serta regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri merupakan beberapa faktor yang memengaruhi kuantitas dan kualitas sel beta pankreas. Umur sel beta pada masa dewasa adalah 60 hari. Replikasi dan neogenesis menyeimbangkan 0,5% sel beta yang mengalami apoptosis dalam keadaan normal. Untuk menjaga jumlah sel beta pada tingkat ideal selama masa dewasa, ukurannya sering kali agak konsisten. Karena kematian terjadi lebih cepat daripada replikasi dan neogenesis, jumlah sel beta menurun seiring bertambahnya usia. Hal ini menjelaskan mengapa DM tipe 2 lebih umum terjadi pada orang dewasa yang lebih tua (Eva Decroli, 2019).

Pada masa dewasa, jumlah sel beta bersifat adaptif terhadap perubahan homeostasis metabolik. Kenaikan beban metabolisme yang diakibatkan oleh obesitas dan resistensi insulin bisa ditampung oleh jumlah sel beta. Kenaikan

neogenesis, replikasi, dan hipertrofi sel beta semuanya berkontribusi terhadap peningkatan jumlah sel beta ini (Eva Decroli, 2019).

c. **Diagnosa Laboratorium Diabetes Melitus Tipe 2**

Pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c merupakan dasar untuk mendiagnosis DM. Pemeriksaan glukosa enzimatik memakai sampel plasma darah vena merupakan pemeriksaan glukosa darah yang disarankan. Glucometer bisa dipakai untuk melacak hasil terapi (PERKENI, 2021). Standar yang dipakai untuk mendiagnosis DM:

- 1) Kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL atau lebih. Saat berpuasa, Anda tidak mengonsumsi kalori apa pun selama setidaknya delapan jam.
- 2) Pengukuran glukosa plasma ≥ 200 mg/dL dua jam setelah beban glukosa 75 gram yang dipakai dalam Tes Toleransi Glukosa Oral (OGTT). (B)
- 3) Krisis hiperglikemia atau gejala klasik dengan kadar glukosa plasma acak ≥ 200 mg/dL.
- 4) Analisis HbA1c $\geq 6,5\%$ menggunakan pendekatan yang ditetapkan oleh uji *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) dan *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Tabel 2.1 Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes

	HbA1c(%)	GDP (mg/dL)	Glukosa 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: PERKENI, 2021.

d. **Komplikasi DM Tipe 2**

Potensi konsekuensi jangka panjang dari diabetes akan mengikuti meningkatnya prevalensi DM. Sejumlah riset telah menunjukkan peningkatan gangguan terkait penyumbatan pembuluh darah, termasuk kondisi makrovaskular (pembuluh darah koroner dan pembuluh darah tungkai bawah) dan mikrovaskular (retinopati, nefropati) (PAPDI, 2014). Resistensi insulin merupakan penyebab utama masalah makrovaskular, sedangkan komplikasi mikrovaskular lebih disebabkan oleh hiperglikemia kronik (Eva Decroli, 2019).

Jaringan kardiovaskuler, begitu juga jaringan lain yang mudah terhadap teradanya komplikasi kronik diabetes (jaringan syaraf, untuk memastikan bahwa jaringan vital menerima pasokan glukosa yang cukup sebelum dipakai sebagai bahan bakar di otot atau selanjutnya disimpan sebagai cadangan lemak, sel endotel pembuluh darah, sel retina, dan lensa memiliki kapasitas untuk mengambil glukosa dari lingkungan sekitar dan mentransfernya ke dalam sel tanpa membutuhkan insulin. Namun, mekanisme pengangkutan glukosa yang tidak bergantung pada insulin ini tidak cukup diatur dalam hiperglikemia kronis, yang menyebabkan sel-sel dibanjiri glukosa (proses yang dikenal sebagai hiperglikolisis) (PAPDI, 2014).

1) Komplikasi Makrovaskuler

a) Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Salah satu konsekuensi makrovaskular pada penderita DM ialah menjadi sumber morbiditas dan mortalitas. Jantung dan otak merupakan dua organ penting yang bisa terpengaruh oleh masalah makrovaskular ini, yang muncul sebagai aterosklerosis dini. Ketika dinding pembuluh darah terluka akibat DM, lemak menumpuk pada dinding yang rusak, sehingga pembuluh darah menyempit. Otot jantung tidak akan menerima cukup oksigen atau nutrisi jika saluran darah menyempit. Kenaikan tensi yang diakibatkan oleh penyempitan pembuluh darah berpotensi mengakibatkan mortalitas yang tidak terduga (Kemenkes, 2024).

b) Ulkus Diabetik

Pada penderita DM, konsekuensi ini dimulai dengan hiperglikemia, yang mengubah kulit dan otot. Kemudian, hal ini memengaruhi distribusi tekanan pada telapak kaki, yang memudahkan terbentuknya tukak (Kemenkes, 2024).

c) Stroke

Ialah penyebab kematian terbanyak kedua pada penderita diabetes dan termasuk faktor risiko yang umum terjadi (Kemenkes, 2024). Risiko stroke pada penderita diabetes melitus dua kali lipat lebih tinggi dibanding orang tanpa diabetes melitus. Kadar gula darah yang tinggi dapat merusak pembuluh darah di otak, sehingga meningkatkan resiko stroke iskemik (penyumbatan pembuluh

darah) dan stroke hemoragik (pecahnya pembuluh darah) (Fardjian Aulia et al., 2024).

2) Komplikasi Mikrovaskuler

a) Retinopati Diabetik

Penderita DM lebih mungkin mengalami kebutaan dan memperburuk kondisi mata mereka. Kerusakan retina mata bisa terjadi akibat kerusakan pembuluh darah mata, yang dapat mengganggu penglihatan. Indikasi pertama adanya perubahan retina ialah permeabilitas kapiler di mata, yang mengakibatkan berkurangnya kapiler retina dan pendarahan dalam bentuk titik-titik dan bintik-bintik yang membentuk perahu yang tiba-tiba membesar karena pendarahan praretina (Kemenkes, 2024).

b) Nefropati Diabetik

Orang dengan DM tipe 2 rentan terhadap nefropati diabetik, komplikasi mikrovaskular yang dimulai dari mikroalbuminuria, berevolusi menjadi proteinuria klinis, menurunkan fungsi laju filtrasi glomerulus, dan berakhir menyebabkan gagal ginjal. Kerusakan pada arteri darah kecil ginjal mengakibatkan nefropati diabetik, yang mengurangi fungsi ginjal atau berpotensi menyebabkan gagal ginjal (Kemenkes, 2024).

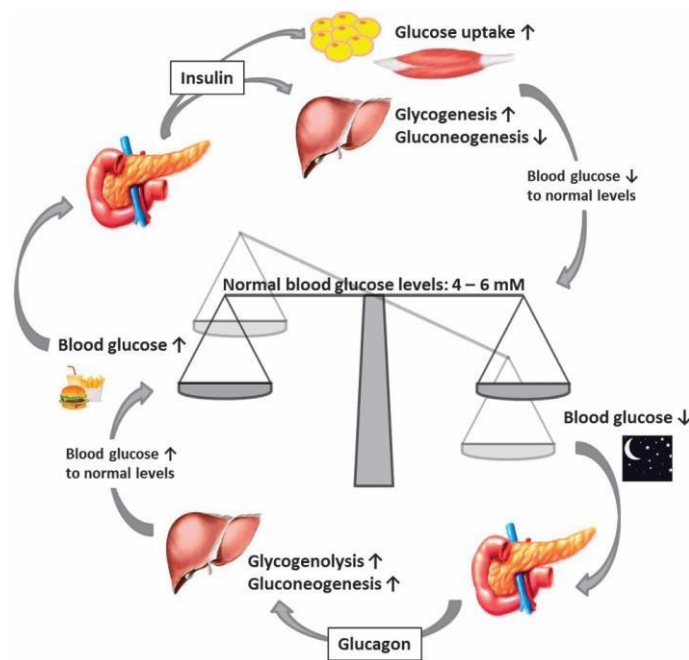
Nefropati diabetik dapat muncul secara patologis sebagai pembesaran mesangial dan glomerulosklerosis, yang menebalkan membran dasar glomerulus. Hiperfiltrasi glomerulus, ekskresi albumin urin yang lebih tinggi, dan membran dasar yang lebih tebal merupakan perubahan awal. Proteinuria, penurunan fungsi ginjal, glomerulosklerosis, dan fibrosis interstisial merupakan ciri khas nefropati diabetik lanjut (PAPDI, 2014).

Penyakit ginjal diabetik (PGD) telah muncul menjadi penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir dalam sepuluh tahun terakhir. Hampir sepertiga penderita diabetes menderita kerusakan ginjal akibat diabetes. Tingkat kelangsungan hidup pasien diabetes yang menjalani hemodialisis cenderung rendah dengan mortalitas 5 tahun sebanyak 70% (Eva Decroli, 2019). Nefropati diabetik merupakan penyebab paling utama dari Gagal Ginjal Stadium Akhir. Sekitar 20-40% pasien diabetes akan mengalami nefropati diabetik yang ditandai dengan didapatkannya albuminuria persisten pada kisaran 30-299 mg/24 jam

ialah gejala dini nefropati diabetik pada DM tipe 2 (PERKENI, 2021).

3. Metabolisme Glukosa

Glukosa berperan penting dalam konsumsi energi. Glukosa, bahan bakar metabolisme utama dalam tubuh manusia, pada akhirnya diproduksi melalui pemecahan protein dan karbohidrat. Bahan penyusun utama untuk produksi berbagai jenis karbohidrat, termasuk glikogen, ribosa, deoksiribosa, galaktosa, glikolipid, glikoprotein, dan proteoglikan, adalah glukosa. Glukosa biasanya memasuki sel jaringan terakhir dan diubah menjadi ATP (adenosin trifosfat) pada tingkat sel. ATP adalah sumber energi bagi tubuh dan digunakan dalam berbagai cara, termasuk transportasi aktif molekul melintasi membran sel, kontraksi dan kinerja otot, reaksi sintesis hormon, pembelahan dan pertumbuhan sel, dan fungsi fisiologis lainnya (Mihir N et al., 2023).



Sumber: Pia V et al., 2016

Gambar 2.2 Mekanisme pengaturan glukosa dalam tubuh

Setelah makan, kadar glukosa darah meningkat, yang secara stimultan meningkatkan sekresi insulin dari pankreas yang secara bersamaan menurunkan kadar glukosa darah karena glukosa dipindahkan dari ekstraseluler ke intraseluler. Selain itu, insulin menyebabkan hati menyimpan glukosa sebagai glikogen. Hati kemudian melepaskan glukosa kembali ke

dalam sirkulasi, meminimalkan perubahan, karena kadar glukosa darah turun selama beberapa jam berikutnya. Di sisi lain, ketika kadar glukosa darah turun, glukagon disekresikan, meningkatkan kadar glukosa darah (Mihir N et al., 2023).

Agar glukosa dapat digunakan di sebagian besar sel jaringan, glukosa perlu diangkut melintasi membran sel ke dalam sitoplasma. Glukosa tidak dapat dengan mudah berdifusi karena berat molekulnya yang tinggi. Pengangkutan dimungkinkan melalui molekul pembawa protein, hal ini dikenal sebagai difusi terfasilitasi, dan terjadi penurunan gradien dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Laju penggunaan glukosa/karbohidrat berada di bawah kendali laju sekresi insulin dari pankreas (Mihir N et al., 2023).

Begitu glukosa memasuki sel, glukosa akan terfosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat. Heksokinase pada sebagian besar sel lain dan glukokinase di hati memediasi proses ini. Tujuan dari proses fosforilasi ini adalah memasukkan glukosa ke dalam sel. Kecuali glukosa fosfatase, yang bersifat reversibel pada sel hati, sel epitel usus, dan sel epitel tubulus ginjal, mekanisme ini sebagian besar bersifat ireversibel. Setelah itu, glukosa ini bisa disimpan sebagai glikogen (karbohidrat) atau dikonsumsi segera untuk melepaskan energi melalui glikolisis. Sel-sel hati dan otot menyimpan sejumlah besar glikogen untuk digunakan kemudian untuk melepaskan glukosa melalui glikogenolisis, yaitu pemecahan glukosa (Mihir N et al., 2023).

Glikolisis, glukoneogenesis, glikogenolisis, dan glikogenesis ialah beberapa proses yang terlibat dalam metabolisme glukosa. Glikolisis hati ialah mekanisme multi-enzim yang mendorong pemecahan glukosa oleh sel. Hati bisa mengenali kadar glukosa darah dan memakai glukosa saat kadar glukosa darah meningkat berkat enzim yang disebut glukokinase (Mihir N et al., 2023).

4. Glukosa Urine

Bila konsentrasi glukosa plasma 100mg/100mL dan beban yang difiltrasi dalam batas normal, 125mg/menit, maka tidak ada ekskresi glukosa ke dalam urine. Namun, sejumlah kecil glukosa mulai dikeluarkan dalam urin saat beban filtrasi meningkat hingga 250 mg/menit dan konsentrasi glukosa plasma sekitar 200 mg/100 mL. Ambang glukosa adalah sebutan untuk momen ini (Guyton &

Hall, 2109).

Bahkan setelah makan, kadar glukosa plasma pada individu yang sehat jarang cukup tinggi untuk menghasilkan glukosa urin (Guyton & Hall, 2019). Karena glukosa diserap kembali ke dalam pembuluh darah melalui penyaringan ginjal, glukosa tidak ada dalam urin normal (Mutia H, 2023). Namun, kadar glukosa plasma yang berlebihan pada DM yang tidak terkontrol bisa menyebabkan beban glukosa yang disaring melampaui kapasitas pengangkutan maksimalnya, yang menyebabkan ekskresi glukosa dalam urin (Guyton & Hall, 2019). Jika glukosa ekstra melebihi ambang batas toleransi glukosa ginjal, kondisi yang dikenal sebagai glukosuria akan terjadi akibat ketidakmampuan ginjal untuk menanganinya (Mutia H, 2023).

Kondisi di mana terdapat glukosa dalam urine disebut juga dengan istilah glukosuria, yang umumnya terjadi akibat hiperglikemia atau kadar glukosa darah yang tinggi (Mutia H, 2023). Kondisi ini timbul saat glomerulus memfilter glukosa dalam jumlah banyak dibandingkan kemampuan tubulus proksimal untuk menyerap kembali. Kadar glukosa urin pada orang sehat dapat melebihi 0,25 mg/ml. Glukosa urin yang tinggi didefinisikan sebagai lebih dari 0,25 mg/ml dalam urin segar dan dapat disebabkan oleh penyerapan kembali glukosa ginjal yang buruk, glukosa plasma yang tinggi, atau keduanya (Maria Nataly, 2023).

Kadar glukosa darah mungkin normal pada glikosuria ginjal, tetapi tidak ada jalur transportasi untuk reabsorpsi glukosa tubulus atau sangat sedikit. Akibatnya, sejumlah besar glukosa dikeluarkan setiap hari dalam urin, bahkan dengan kadar glukosa darah normal. Mengingat glukosa dalam urin juga terkait dengan DM (Guyton & Hall, 2019).

Nilai ambang ginjal untuk glukosa bervariasi, dan batas normal yang diterima secara umum yaitu 180 mg/dl. Pada pasien diabetes, nilainya dilaporkan bervariasi dari 54 hingga 300 mg/dl (Steven L, 2023). Dalam keadaan normal, ginjal menyerap kembali glukosa dari filtrat urin ke dalam aliran darah. Namun, ketika kadar glukosa darah melebihi ambang batas ginjal (sekitar 160-180 mg/dL), ginjal tidak dapat menyerap semua glukosa, sehingga sebagian terbuang dalam urine (Mutia H, 2023). Pemeriksaan glukosa urine termasuk pemeriksaan penyaring. Hasil pemeriksaan glukosa urine hendaknya

disebut dengan cara semi-kuantitatif (R. Gandasoebrata, 2004).

5. Ureum

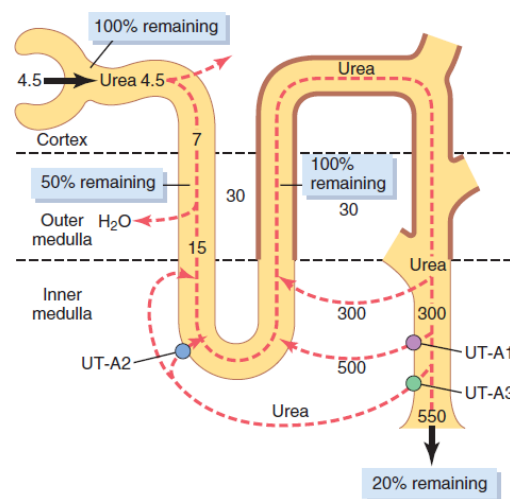
a. Definisi

Hati memecah protein dan asam amino untuk menghasilkan urea, molekul yang memiliki berat molekul 60 dalton (PAPDI, 2019 & Hani S, 2019). Hati akan mengubah nitrogen dari asam amino menjadi urea selama proses katabolisme protein (Hani S, 2019).

Peningkatan asupan protein dari hiperalimentasi atau penyerapan kembali darah setelah perdarahan gastrointestinal merupakan dua alasan yang meningkatkan produksi urea. Sintesis urea juga meningkat akibat infeksi, penggunaan kortikosteroid, dan kemoterapi. Penyakit hati dan malnutrisi berat mengakibatkan penurunan produksi urea (PAPDI, 2014).

b. Ekskresi Ureum

Glomerulus menyaring urea secara bebas, yang kemudian diserap kembali secara pasif di tubulus distal dan proksimal. Pada ginjal yang sehat, antara 40 dan 70 persen urea akan mengalir secara pasif dari tubulus ke dalam usus ginjal dan selanjutnya ke dalam darah (Hani S, 2019).



Sumber: Guyton & Hall, 2019 Gambar

2.3 Proses ekskresi ureum

Di tubulus proksimal, 40-50% ureum yang disaring diserap kembali. Konsentrasi urea dalam lumen tubulus meningkat ketika air diserap kembali dari tubulus (melalui osmosis selain penyerapan kembali natrium). Penyerapan kembali urea terjadi akibat gradien konsentrasi yang dihasilkannya. Namun

tidak seperti air, urea tidak dapat melewati tubulus dengan mudah. Transporter urea tertentu membantu penyerapan kembali urea secara pasif di area nefron tertentu, terutama di saluran pengumpul medula bagian dalam. Namun, hanya sekitar setengah dari urea yang melewati kapiler glomerulus yang diserap kembali oleh tubulus; setengah lainnya dikeluarkan melalui urin (Guyton & Hall, 2019).

Urea akan disaring dan diserap kembali oleh ginjal. Endapan urea dalam darah merupakan akibat dari masalah ginjal karena ginjal melepaskan lebih dari 90% urea, sedangkan sisanya melewati sistem gastrointestinal dan kulit. Kondisi uremik akan terjadi akibat kadar urea yang tinggi (Hani S, 2019). Penurunan fungsi ginjal seperti pada kondisi kekurangan cairan dan keadaan antidiuresis, ataupun pada keadaan nefropati diabetik dapat meningkatkan reabsorpsi ureum. Akibat reabsorpsi tubulus ini, ureum dalam darah akan mengalami peningkatan dan klirens urin ureum menunjukkan penurunan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (PAPDI, 2014).

Secara umum laju ekskresi ureum dipengaruhi terutama oleh konsentrasi ureum dalam plasma, laju filtrasi glomerulus, dan reabsorpsi di tubulus ginjal. Pada pasien dengan penyakit ginjal yang mengalami penurunan laju filtrasi glomerulus, konsentrasi ureum meningkat tajam, mengembalikan beban ureum yang difiltrasi dan laju ekskresi ureum ke tingkat normal meskipun laju filtrasi glomerulus menurun (Guyton & Hall, 2019).

c. Pemeriksaan Ureum

Meskipun plasma juga bisa dipakai, serum ialah sampel yang paling sering dipakai untuk pengujian urea. Metode kimia dan enzimatis dipakai guna mengkalkulasi kadar ureum di cairan tubuh. Pengukuran ureum di darah telah digunakan sebagai biomarker fungsi ginjal. Nilai referensi ureum pada orang dewasa yang sehat ialah 6-20 mg/dL (2,1-7,1 mmol/L), pada usia lebih 60 tahun, nilai referensi 8-23 mg/dL (2,9-8,2 mmol/L) dan peningkatannya patut diwaspadai jika >50 mg/dL yang menandakan adanya gangguan dalam fungsi ginjal. Laki-laki mungkin memiliki kadar ureum yang agak lebih besar daripada wanita, dan kadar ureum cenderung meningkat selama kehamilan dan turun selama persalinan (Hani S, 2019).

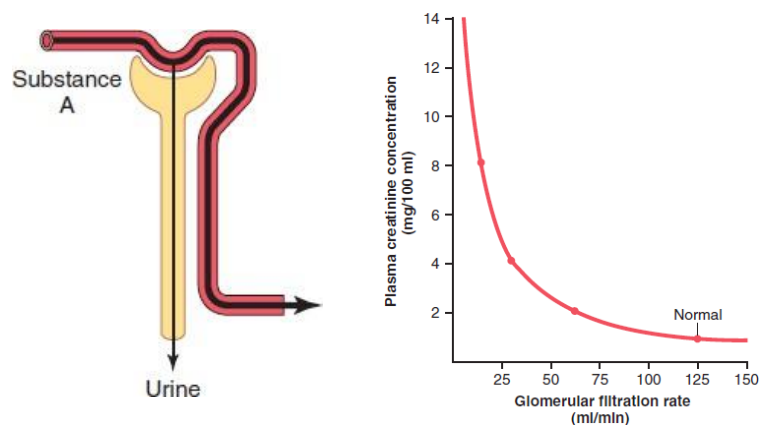
6. Kreatinin

a. Definisi

Glomerulus menyaring kreatinin secara bebas, asam amino endogen dengan berat molekul 113 dalton. Melalui proses dehidrasi non-enzimatik, kreatinin dan kreatinin fosfat dikatabolisme oleh otot untuk menghasilkan bahan ini. Usia, jenis kelamin, ras, dan ukuran tubuh semuanya dapat digunakan untuk menentukan jumlah massa otot dalam tubuh, yang tercermin dalam laju filtrasi kreatinin. Kreatinin tambahan dan kreatinin dari konsumsi daging merupakan sumber kreatinin tambahan. Sekresi usus juga mencakup kreatinin, yang dapat dipecah oleh bakteri usus (PAPDI, 2014).

b. Ekskresi Kreatinin

Seperti ureum, kreatinin didistribusikan ke seluruh cairan tubuh. Konsentrasinya dalam serum merupakan fungsi dari laju produksi dan ekskresi yang biasanya konstan. Konsentrasinya sedikit lebih tinggi di malam hari daripada pagi hari. Pada keadaan normal, kreatinin diekskresikan terutama oleh ginjal, disaring secara bebas oleh glomerulus (Andrian O, 1990). Karena kreatinin merupakan molekul yang lebih besar daripada urea, kreatinin tidak bisa melewati membran tubulus. Akibatnya, hampir semua kreatinin yang disaring dibuang melalui urin karena tidak diserap kembali (Guyton & Hall, 2019).



Sumber: Guyton & Hall, 2019

Gambar 2.4 Filtrasi kreatinin dan hubungan laju filtrasi glomerulus dengan kadar kreatinin plasma.

Meskipun terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus, laju ekskresi dan

pembentukan kreatinin identik dalam keadaan stabil. Meskipun demikian, konsentrasi kreatinin plasma yang meningkat merupakan hasil dari laju ekskresi kreatinin yang khas ini. Laju ekskresi kreatinin turun seiring dengan penurunan laju filtrasi glomerulus. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa kreatinin tidak diserap kembali sama sekali dan sepenuhnya bergantung pada filtrasi glomerulus untuk ekskresi, sehingga laju ekskresi kreatinin sama dengan laju penyaringannya (Guyton & Hall, 2019).

Ginjal akan menyaring dan membuang setengah dari kreatinin jika laju filtrasi glomerulus turun hingga 50%. Hal ini akan mengakibatkan kreatinin menumpuk dalam cairan tubuh dan menaikkan kadar kreatinin plasma. Hingga keseimbangan antara sintesis dan sekresi kreatinin dipulihkan dan beban kreatinin yang disaring dan ekskresi kembali normal, konsentrasi kreatinin plasma akan terus naik. Kreatinin plasma akan mengalami peningkatan mencapai sekitar empat kali lipat dari jumlah biasanya jika laju filtrasi glomerulus turun hingga seperempat dari normal, dan hingga delapan kali lipat dari nilai normal jika laju filtrasi glomerulus turun hingga seperdelapan dari normal (Guyton & Hall, 2019).

c. Pemeriksaan Kreatinin

Kreatinin digunakan sebagai penanda untuk mengukur laju filtrasi glomerulus. Berlandaskan PAPDI (2014), kreatinin dilepaskan secara terus-menerus ke dalam aliran darah, tidak terikat pada protein, mudah disaring melalui membran glomerulus, tidak diserap kembali di tubulus, dan hanya sedikit yang dikeluarkan melalui tubulus. Jika fungsi ginjal menurun, kreatinin darah meningkat. Dibandingkan dengan pemeriksaan ureum, kreatinin dianggap sebagai prediktor penyakit ginjal yang lebih sensitif dan spesifik (Denny A et al., 2016). Pada individu sehat (usia 18–74 tahun), kadar ureum referensi adalah 0,55–1,08 mg/dL untuk wanita dan 0,72–1,76 mg/dL untuk pria (Hani S, 2019).

7. Hubungan Glukosa Urine dengan Ureum dan Kreatinin

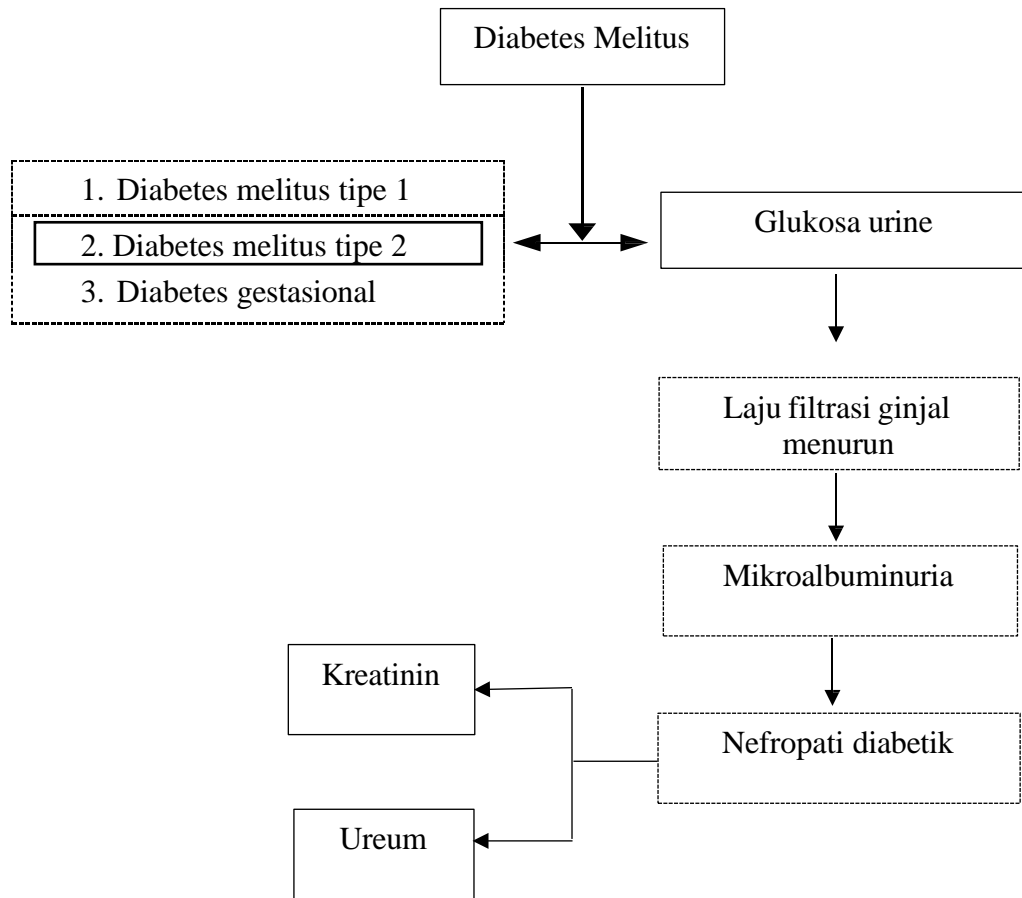
Glukosa plasma pada orang sehat hampir tidak pernah cukup tinggi untuk menyebabkan glukosa urine, bahkan setelah makan (Guyton & Hall, 2019). Karena glukosa diserap kembali ke dalam arteri darah melalui penyaringan

ginjal, glukosa tidak terdapat dalam urin normal (Mutia H, 2023). Namun, kadar glukosa plasma yang berlebihan pada DM yang tidak terkontrol bisa menyebabkan beban glukosa yang disaring melampaui kapasitas angkut maksimalnya, yang berujung pada ekskresi glukosa dalam urin (Guyton & Hall, 2019). Jika glukosa berlebih tersebut melebihi ambang batas toleransi glukosa ginjal, kondisi yang dikenal sebagai glukosuria akan terjadi akibat ketidakmampuan ginjal dalam menanganinya (Mutia H, 2023).

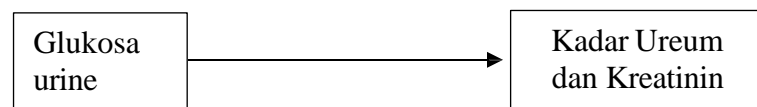
Glukosa dalam jumlah kecil yang ada dalam urin dianggap normal, tetapi istilah glukosuria biasanya merujuk pada kondisi patologis di mana jumlah glukosa urin lebih dari 25 mg/dl dalam urin sewaktu. Biasanya, tubulus ginjal akan menyerap kembali hampir semua (menyisakan kurang dari 25 mg/dl glukosa urin) glukosa yang ada dalam filtrat glomerulus normal. Ketika glukosa yang difiltrasi oleh glomerulus melebihi kapasitas tubulus ginjal untuk menyerapnya, terjadilah hilangnya keseimbangan (Maria Nataly, 2023).

Tahap awal terjadinya kerusakan ginjal pada penderita diabetes melitus tipe 2 yakni terdapat perubahan morfologi pada kapiler glomerulus ginjal yang menyebabkan ginjal menjadi bengkak (hipertrofi). Perubahan morfologi kapiler ginjal mengakibatkan laju filtrasi ginjal meningkat. Kadar glukosa darah mengakibatkan ginjal melakukan penyaringan gula secara berlebih dalam darah. Semua kerja ekstra ini memberatkan ginjal sehingga timbul keadaan glukosuria atau adanya glukosa dalam urine. Keadaan yang berlangsung lama, dapat menyebabkan protein mulai keluar bersama urin (proteinuria). Penyakit ginjal kronik tidak menimbulkan gejala, alhasil penderita DM tipe 2 perlu memeriksa fungsi ginjal untuk mencegah terjadinya kerusakan pada ginjal (Putri, 2015 dalam Atikah, 2020). Pemeriksaan penunjang untuk menilai fungsi ginjal yaitu pemeriksaan ureum dan kreatinin. Metode yang paling populer untuk mengevaluasi fungsi ginjal ialah pengujian urea dan kreatinin.

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis Nihil (H_0) = tidak ada hubungan antara glukosa urine dengan kadar ureum dan kreatinin.

Hipotesis alternatif (H_1) = ada hubungan antara glukosa urine dengan kadar ureum dan kreatinin.