

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

a. Definisi dan Klasifikasi

Diabetes Melitus ialah gangguan metabolisme yang disebabkan oleh hiperglikemia kronis. Penyebabnya adalah terdapat sekresi insulin yang terganggu atau kekurangan atau adanya resistensi insulin. Kondisi ini disebabkan oleh keterbatasan tubuh untuk merespons dan memanfaatkan insulin secara memadai serta produksi insulin yang tidak cukup. Pankreas mengeluarkan hormon insulin, yang membantu penyerapan glukosa dari makanan oleh sel-sel tubuh dan selanjutnya diubah menjadi energi. Suatu kelompok kelainan metabolismik yang dikenal sebagai diabetes melitus yang terlihat melalui peningkatan kadar glukosa yang disebabkan gangguan pada fungsi atau pelepasan insulin atau keduanya (Soelistijo, 2021).

Tabel 2.1 Klasifikasi DM

Klasifikasi	Deskripsi
DM tipe 1	Penghancuran sel β yang menyebabkan defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none">- Autoimun- Idiopatik
DM tipe 2	Beragam, mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai resistensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
DM Gestasional	Gangguan penggunaan glukosa yang pertama kali didiagnosis selama kehamilan
Tipe spesifik	<ul style="list-style-type: none">• Sindroma diabetic monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity onset diabetes of the young</i> (MODY))• Penyakit eksokrin pankreas(fibrosis kistik, pankreatitis).• Penyebabnya zat kimia atau obat (misalnya glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

Sumber : (Soelistijo, 2021)

2. Diabetes Melitus Tipe 2

a. Patofisiologi DM Tipe 2

1) Resistensi Insulin

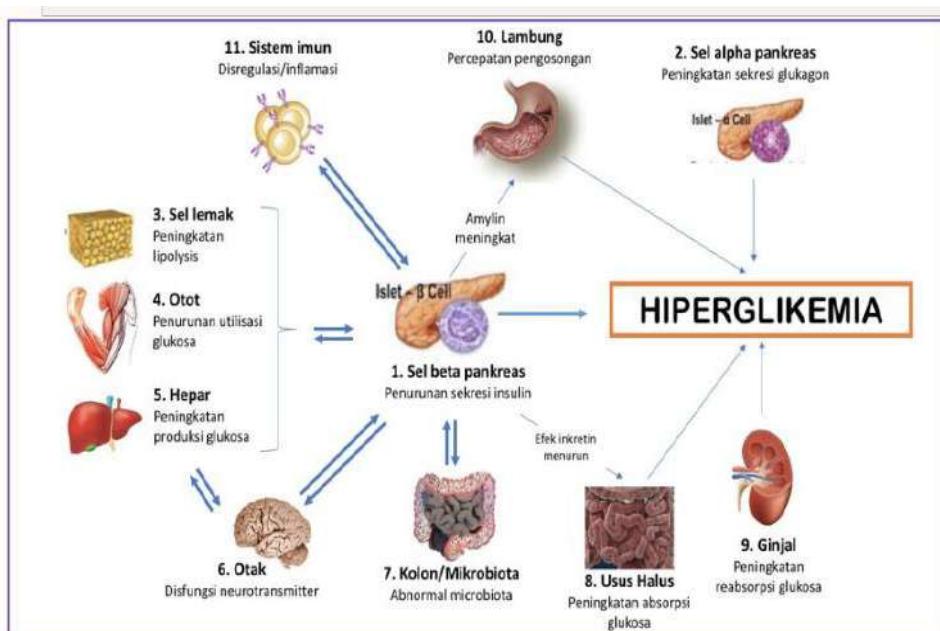
Resistensi insulin ialah ciri khas DM tipe 2. Insulin tidak dapat berfungsi secara maksimal, sehingga pankreas memproduksi insulin berlebih. Kadar glukosa darah akan mengalami peningkatan kemudian mengarah pada

hiperglikemia kronis apabila sel beta pankreas tidak mampu memenuhi kebutuhan untuk mengatasi peningkatan resistensi insulin. Akibatnya, DM tipe 2 berkembang.

2) Disfungsi Sel β Pankreas

Akibat resistensi insulin dan hiperglikemia kronik, fungsi sel β pankreas terganggu. Sebelum DM tipe 2 teridentifikasi, sel β pankreas dapat memproduksi insulin yang efektif dalam mengurangi resistensi insulin. Sesudah diagnosis DM tipe 2, fungsi normal sel β pankreas hanya 50%, artinya enzim tersebut tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup untuk melawan resistensi insulin.

b. Patogenesis Hiperglikemia



Gambar 2.1 *The Egregious Eleven.*

Sumber : (Soelistijo,2021)

Patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas faktor (*The Egregious Eleven*) yaitu :

1) Kegagalan Sel β Pankreas

Ketika DM didiagnosis, fungsi sel β telah menurun secara signifikan, yang mengakibatkan penurunan produksi insulin. Peran utama insulin ialah sebagai media transportasi glukosa dari sirkulasi darah kedalam sel-sel tubuh sehingga glukosa dapat dimanfaatkan sebagai sumber energi.

2) Disfungsi Sel α Pankreas

Sel α pankreas memproduksi glukagon, yang berperan pada proses sintesis glukagon. Kadar glukagon dalam plasma akan meningkat saat tubuh dalam kondisi puasa. Peningkatan kadar glukagon ini memicu produksi glukosa oleh hati (*hepatic glucose production*) pada kondisi basal menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang sehat.

3) Sel Lemak

Proses mengubah lemak menjadi asam lemak disebut lipolisis, dan hal ini meningkat pada DM tipe 2, yang menyebabkan produksi lemak berlebih. Asam lemak ini dapat meningkatkan sintesis glukosa di hati dan otot serta menyebabkan resistensi insulin.

4) Otot

Fosforilasi tirosin adalah penyebab tingginya kinerja insulin intraseluler yang terlihat pada DM tipe 2. Akibatnya, otot menjalani transpor glukosa, sintesis glikogen, dan oksidasi glukosa.

5) Hepar

Resistensi insulin dan glukoneogenesis meningkat secara nyata pada individu dengan DM tipe 2, sehingga di organ hati (*hepatic glucose production*). meningkatnya pembentukan glukosa. Salah satu obat yang berdampak pada penyakit ini dan secara signifikan menurunkan rasa lapar adalah metformin, yang memperlambat proses glukoneogenik. Orang yang mengalami obesitas, baik menderita diabetes atau tidak, terus mengonsumsi lebih banyak makanan, sehingga hiperinsulinemia membantu tubuh mengimbangi resistensi insulin.

6) Otak

Pengaturan metabolisme glukosa adalah fungsi lain dari otak. Resistensi insulin dan metabolisme glukosa yang buruk disebabkan oleh disfungsi neurotransmitter di otak pada penderita DM tipe 2.

7) Kolon/Mikrobiota

Hiperglikemia dapat terjadi akibat perubahan komposisi mikrobiota di usus besar.

8) Usus Halus

Melalui sistem inkretin, usus halus mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap regulasi gula darah. Sistem ini bermasalah pada DM Tipe 2. Obat inhibitor DPP-4 berfungsi dengan memperbaiki sistem ini untuk membantu regulasi gula darah.

9) Ginjal

Ginjal ialah organ yang turut terlibat pada proses patogenesis DM tipe 2. Aktivitas sodium glucose co-transport-2 yang lebih tinggi pada DM tipe 2 akan mengakibatkan penyerapan glukosa yang lebih tinggi di tubulus ginjal, serta peningkatan kadar glukosa darah dan ekskresi urin.

10) Lambung

Peningkatan kadar glukosa postprandial dikaitkan dengan rendahnya kadar amilin karena mempercepat lambung kosong dan meningkatkan penyerapan glukosa di usus halus.

11) Sistem Imun

Sitokin menyebabkan respon fase akut yang terkait dengan dislipidemia dan perkembangan aterosklerosis dan terkait erat dengan patogenesis DM tipe 2 (Soelistijo, 2021).

c. Faktor risiko DM Tipe 2

1) Usia

Semakin seseorang bertambah usia, fungsi sel beta pankreas akan mengalami penurunan sehingga akan lebih beresiko untuk terjadi DM tipe 2

2) Obesitas

Ketika seseorang memiliki berat badan yang berlebih tetapi tidak melakukan aktivitas fisik seperti berolahraga, hal itu dapat mempertinggi risiko untuk terkena DM tipe 2

3) Kurang Aktivitas Fisik

Bagi seseorang yang jarang melakukan aktivitas fisik, otot dan jaringannya tidak dapat bekerja secara maksimal, sehingga dapat menyebabkan berbagai macam penyakit salah satunya DM tipe 2

4) Hipertensi

Hipertensi dapat terjadi akibat penyempitan pembuluh darah yang disebabkan oleh disfungsi pada lapisan endotel.. Hal ini dapat menyebabkan sel-sel tubuh rentan terhadap insulin sehingga sel beta akan berusaha untuk memproduksi insulin dalam jumlah yang banyak.

5) Dislipidemia

Kehadiran ketika kadar lemak di dalam tubuh meningkat, dapat menjadi faktor terjadinya DM tipe 2. Kejadian ini sering kali tanpa adanya gejala dan hal ini sering ditemukan pada pasien DM tipe 2, baik yang diakibatkan genetik ataupun resistensi insulin.

6) Kebiasaan Merokok

Merokok dapat menjadi salah satu faktor terjadinya DM tipe 2, karena kandungan zat yang terdapat pada rokok dapat menyebabkan terjadinya penurunan kepekaan insulin (Utomo, 2020).

d. Komplikasi DM Tipe 2

Komplikasi terkait DM tipe 2 dapat dikategorikan menjadi 2 jenis yaitu komplikasi akut (jangka pendek) dan komplikasi kronis (jangka panjang).

1) Komplikasi Akut**a) Ketoasidosis Diabetik & Koma Diabetik**

Ketoasidosis diabetik ialah suatu kondisi ketika ditemukannya kadar keton yang tinggi pada urine. Pada pasien dengan ketoasidosis diabetik ini mengalami dehidrasi, pernafasan kussmaul dan aspirasi keton. Pasien dengan kasus ini awalnya tidak mempengaruhi kesadaran tetapi lama kelamaan terjadinya penurunan kesadaran dan akhirnya terjadi koma.

b) Hipoglikemia

Pada pasien diabetes mellitus dapat terjadi kadar glukosa yang rendah (hipoglikemia), hal tersebut dapat terjadi dikarenakan pemberian insulin pada pasien terjadi peningkatan sehingga kadar glukosa dalam tubuh pasien menurun secara drastis.

c) Hiperglikemia

Hiperglikemia pada pasien diabetes mellitus ketika kadar glukosa darah dalam tubuh pasien terlalu tinggi, hal ini dapat terjadi ketika pasien lupa

untuk mengonsumsi obat diabetes mellitus. Dapat juga terjadi karena faktor makanan, penderita memakan makanan manis yang terlalu berlebihan. Kondisi ini dapat ditangani apabila penderita melakuka pola makan yang simbang dan diimbangi dengan olahraga.

2) Komplikasi Kronis

a) Makroangiopati

Kerusakan pada pembuluh darah besar (arteri) dikenal sebagai makroangiopati. Akumulasi plak (lemak) pada dinding arteri darah biasanya menjadi penyebab kerusakan ini, yang menghambat aliran darah.

b) Retinopati Diabetik

Salah satu efek samping diabetes melitus yang berbahaya yaitu merusak pembuluh darah retina pada mata adalah retinopati diabetik. Bagian belakang mata mengandung lapisan peka cahaya yang disebut retina, yang mengubah cahaya menjadi sinyal saraf yang dikirim ke otak. Kebutaan bisa disebabkan oleh kerusakan pembuluh darah retina, sehingga mengganggu penglihatan.

c) Neuropati Diabetik

Kesulitan berjalan, atrofi otot, kelainan sensorik, dan nyeri ekstremitas bawah yang menyiksa adalah tanda-tanda neuropati diabetik. Selain itu, takikardia, hipotensi ortostatik, inkontinensia urin, dispepsia, mual, diare, dan/atau konstipasi merupakan gejala neuropati diabetik.

d) Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik adalah suatu kondisi dimana diabetes merusak ginjal. Ginjal sangat penting untuk mengontrol keseimbangan cairan tubuh, menyaring darah, dan membuang limbah. Kapasitas ginjal untuk menjalankan fungsi ini menurun pada individu dengan penyakit ginjal diabetik (Farmaki,2020).

3. Hipertensi

a. Definisi dan Klasifikasi

Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistole mencapai ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastole mencapai ≥ 90 mmHg. Berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah sistole dan diastole, hipertensi diklasifikasikan dalam beberapa tingkat keparahan.

Tabel 2.2 Klasifikasi Hipertensi pada Dewasa

Klasifikasi	Sistol (mmHg)	Diastol (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Prehipertensi (Normal tinggi)	130-139	85-89
Hipertensi derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi derajat 2	160-179	100-109
Hipertensi derajat 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	<90

Sumber : (Kemenkes RI, 2024)

Hipertensi dapat dibagi menjadi 2 berdasarkan penyebabnya, yaitu :

1. Hipertensi yang disebabkan oleh pola hidup yang kurang baik disebut hipertensi primer.
2. Hipertensi yang disebabkan oleh adanya penyakit lain yang menyertainya seperti klapian pada pembuluh darah di ginjal disebut dengan hipertensi sekunder (Kemenkes,2024)

b. Faktor Risiko Hipertensi

Faktor risiko hipertensi dibagi mnjadi 2 yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

Tabel 2.3 Faktor Risiko Hipertensi

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi	Faktor risiko yang dapat dimodifikasi
<ul style="list-style-type: none"> • Usia • Jenis Kelamin • Ras atau Etnik • Faktor genetik seperti riwayat hipercolesterolemia familial • Riwayat menderita hipertensi, penyakit kardiovaskular,stroke, atau penyakit ginjal pada individu dan keluarga 	<ul style="list-style-type: none"> • Kelebihan berat badan atau obesitas • Merokok • Konsumsi garam yang terlalu banyak • Konsumsi alkohol • Kurang aktivitas fisik dan olahraga

Sumber : (Kemenkes RI, 2024)

4. Kreatinin

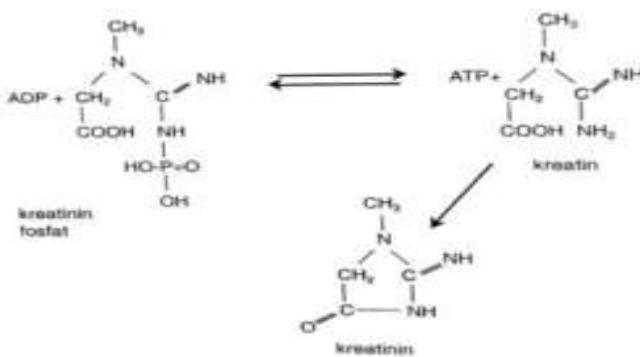
a. Definisi

Kreatinin ialah hasil akhir dari pemecahan protein otot yang difiltrasi oleh glomerulus ginjal dan diekskresikan melalui urine. Konsentrasi kreatinin harian di dalam plasma darah umumnya tetap kecuali apabila terdapat penyakit degenaratif yang menimbulkan kerusakan pada otot atau terjadi cedera fisik yang berat. Kadar kreatinin serum akan terjadi peningkatan pada penyakit ginjal ketika nefron berkurang secara terus menerus, sehingga gangguan pada ginjal seseorang dapat diindikasikan dengan adanya peningkatan kadar kreatinin (Pugliese, 2014).

Kreatinin merupakan produk metabolisme yang terus menurun dihasilkan oleh tubuh dan difiltrasi oleh ginjal, sehingga dapat menjadi indikator yang baik untuk menilai fungsi ginjal. Laki-laki memiliki massa otot yang lebih besar dari perempuan sehingga pada laki-laki kadar kreatininya lebih tinggi.(Verdiansyah, 2016).

b. Metabolisme kreatinin

Kreatinin ialah hasil dari metabolisme kreatin. Kreatin sebagian besar terdapat pada otot rangka, yang berfungsi sebagai kreatin fosfat (CP) dalam penyimpanan energi. Kreatin fosfat diubah menjadi kreatin selama pembentukan ATP dari ADP dengan bantuan enzim kreatin kinase (CK). Sebagian kecil kreatin diubah secara permanen menjadi kreatinin selama proses berlangsung, kemudian diekskresikan oleh ginjal dalam bentuk urine dimana massa otot suatu individu setara dengan kadar kreatinin yang di produksi. Produksi kreatinin harian pada umumnya konsisten, kecuali pada trauma fisik parah atau kelainan degeneratif yang menyebabkan kerusakan massif pada otot. Pada laki-laki nilai rujukan untuk kreatinin yaitu 0,6 – 1,3 mg/dL dan pada perempuan nilai rujukan untuk kadar kreatinin yaitu 0,5 – 1,0 mg/dl.



Gambar 2.2 Metabolisme kreatinin

- Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin
 - Massa otot
 - Pola makan yang banyak mengandung daging
 - Olahraga yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin dalam darah
 - Konsumsi obat-obatan yang dapat mengganggu sekresi kreatinin
 - Peningkatan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal (Septiana A, 2018)
- Metode Pemeriksaan

Pemeriksaan kadar kreatinin serum dapat menggunakan 2 metode yaitu :

1). Metode *Jaffe Reaction*

Metode Reaksi Jaffe ialah teknik yang paling umum digunakan karena biaya yang relatif rendah dan prosedurnya yang sederhana. Pada tahap ini, kreatinin bereaksi dengan asam pikrat dalam suasana basa, membentuk senyawa berwarna merah-oranye yang kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometri dengan panjang gelombang 490-520 nm (Sabarudin A, 2012).

2). Metode Enzimatik

Metode Enzimatik menggunakan enzim kreatinin deiminase yang mengubah kreatin menjadi produk yang dapat diukur. Enzim kreatinin deiminase mengubah kreatinin menjadi ammonia dan 1-methylhydantoin. Kemudian amonia bereaksi dengan cresol red (*2-(4-2-hydroxyethyl-1-piperzinyloxyethanesulfonic acid*) dan dideteksi menggunakan

spektrofotometri pada panjang gelombang 555 nm. Metode ini cukup selektif namun membutuhkan waktu pemrosesan yang lama serta memiliki sensitivitas yang rendah karna kreatinin diidentifikasi secara tidak langsung tetapi tergantung pada jumlah amonia yang dihasilkan (Sabarudin A, 2012).

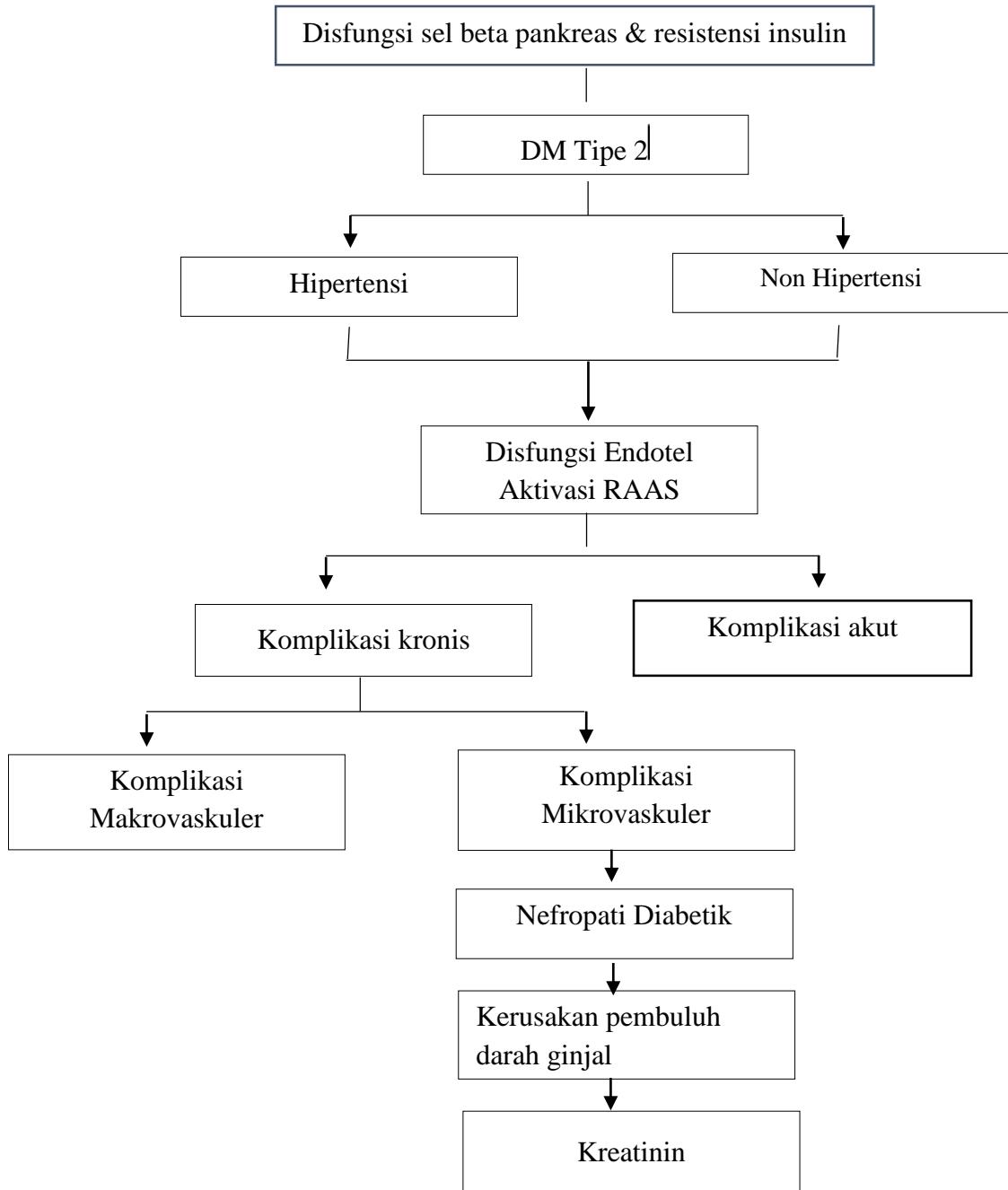
5. Hubungan Diabetes Mellitus tipe 2, Hipertensi dan Kadar Kreatinin

Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah dalam tubuh. Hal ini disebabkan karena sel beta pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang cukup atau tubuh yang tidak dapat menggunakan insulin dengan baik. DM yang tidak dikelola dengan baik dapat menyebabkan komplikasi vaskuler salah satunya hipertensi.

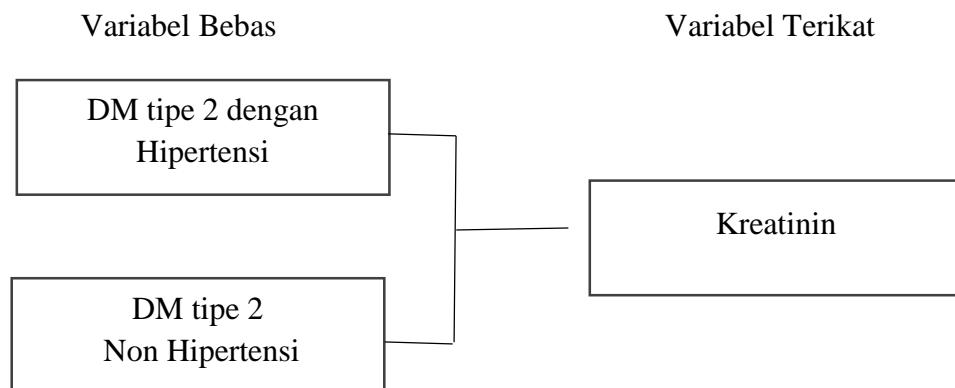
Diabetes Mellitus tipe 2 dan hipertensi seringkali muncul bersamaan karena mekanisme yang saling terkait. Pada pasien dengan DM tipe 2, terdapat kondisi yang disebut resistensi insulin. Ketika insulin tidak efektif dalam mengubah glukosa, hal ini dapat menyebabkan retensi natrium serta peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik, yang pada gilirannya dapat memicu peningkatan tekanan darah. Selain itu, hipertensi pada DM tipe 2 yang disebabkan oleh hiperglikemia dapat meningkatkan kadar angiotensin II, yang berpotensi menyebabkan hipertensi. DM tipe 2 dan hipertensi ini dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada organ penyaring di ginjal.

Pemeriksaan kadar kreatinin dapat digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Kreatinin ialah hasil akhir dari pemecahan protein otot yang difiltrasi oleh glomerulus ginjal dan diekskresikan melalui urine. Kadar kreatinin serum akan terjadi peningkatan pada penyakit ginjal ketika nefron berkurang secara terus menerus, sehingga gangguan pada ginjal seseorang dapat diindikasikan dengan adanya peningkatan kadar kreatinin.

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H_0 : Tidak ada perbedaan kadar kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 hipertensi dengan non hipertensi

H_1 : Ada perbedaan kadar kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 hipertensi dengan non hipertensi