

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1.1 Diabetes Mellitus**

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan kesehatan yang berupa kumpulan gejala yang disebabkan oleh peningkatan kadar gula (glukosa) darah akibat kekurangan ataupun resistensi insulin. Penyakit ini sudah lama dikenal terutama di kalangan keluarga, khususnya keluarga berbadan besar (kegemukan). Diabetes Melitus menjadi penyakit masyarakat umum, menjadi beban kesehatan masyarakat, meluas dan menyebabkan kematian. Penyebab utama Diabetes Mellitus adalah kekurangan insulin, diabetes mellitus bisa disebabkan oleh kekurangan insulin yang bersifat relatif selain itu adanya resistensi insulin. Keadaan ini ditandai dengan ketidakmampuan organ menggunakan insulin, sehingga insulin tidak bisa berfungsi optimal dalam mengatur metabolisme glukosa. Akibatnya, kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemi) (Bustan, 2007).

Hiperglikemi merupakan penyebab diabetes mellitus. Pada tahap awal hiperglikemi menyebabkan kondisi pradiabetes, jika terus berlanjut, maka akan menyebabkan diabetes melitus. Pradiabetes merupakan kondisi dimana kadar gula darah lebih tinggi dari normal tetapi tidak cukup tinggi untuk dikatakan sebagai diabetes. Keadaan ini bisa disebut diabetes garis batas. Kebanyakan orang yang menderita pradiabetes tidak menunjukkan gejala. Pada penderita pradiabetes keseimbangan antara glukosa dan insulin terganggu (Sasongkowati, 2014).

Kadar glukosa dalam darah meningkat ketika mengonsumsi karbohidrat. Saat karbohidrat dicerna, glukosa akan diserap ke dalam aliran darah. Saat kadar glukosa darah meningkat, hal ini memicu pankreas mengeluarkan hormon insulin. Insulin memungkinkan sel-sel tubuh menyerap glukosa dalam pembuluh darah, sehingga sel-sel tersebut dapat menggunakannya sebagai cadangan energi. Peran insulin bersama dengan hormon lain berfungsi kestabilan glukosa darah. Diabetes muncul saat pankreas tidak cukup memproduksi insulin atau tubuh menjadi resisten terhadap pengaruh insulin. Dampak yang timbul adalah glukosa tidak

mampu memasuki sel dan menumpuk dalam aliran darah. Perlahan, kadar glukosa darah yang tinggi dapat merusak mata, jaringan saraf dan penting dalam mencegah masalah kesehatan tersebut (Kingham, 2009).

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi empat macam yaitu :

1. Diabetes melitus tipe 1 (insulin dependent), menunjukkan defisiensi insulin yang relatif dan tanpa insulin dapat terjadi kematian dalam beberapa hari yang disebabkan ketoasidosis.
2. Diabetes tipe 2 (non insulin dependent), yang biasanya mempunyai sel beta yang masih berfungsi, sering memerlukan insulin tetapi tidak tergantung pada insulin seumur hidup.
3. Diabetes tipe lain , yaitu diakibatkan efek genetik fungsi sel beta, efek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat/zat kimia, infeksi, imunologi , dan sindrom genetic.

**Tabel 1** Interpretasi/Nilai Normal

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dl)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 - 199
Normal	< 5,7	70 - 99	70 – 139

Sumber : PERKENI 2021

### 1.1.1 Diabetes Mellitus Tipe II

Diabetes Melitus Tipe 2 atau *Insulin Non-dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), penderita diabetes melitus tipe ini mengalami hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan berkurangnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Akibat dari terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin, sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa. Munculnya diabetes mellitus tipe ini terjadi

perlahan-lahan menyebabkan gejalanya asimtomatik. Hal tersebut mengakibatkan sensitivitas reseptor terhadap glukosa menjadi berkurang. Diabetes melitus tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi (ADA, 2011).

### **1.1.2 Prevalensi Diabetes Mellitus Tipe II**

Kejadian diabetes melitus Tipe 2 pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki. Wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2008, menunjukkan prevalensi diabetes melitus di Indonesia membesar sampai 57%, pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus di dunia adalah sebanyak 371 juta jiwa, dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes mellitus dan hanya 5% dari jumlah tersebut menderita diabetes mellitus tipe 1 (Fatimah, 2015).

### **1.1.3 Patogenesis Diabetes Mellitus**

Diabetes melitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu:

- a. Rusaknya sel-sel B pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia, dll).
- b. Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pancreas.
- c. Desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Fatimah, 2015).

### **1.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus**

Patofisiologia diabetes melitus tipe 2 mempunyai karakteristik khas yaitu terganggunya sekresi insulin, resistensi insulin, peningkatan produksi glukosa hepar dan metabolisme lemak yang abnormal (Fauci *et al*, 2012).

Dalam patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu :

1. Resistensi insulin
2. Disfungsi sel B pancreas (Fatimah, 2015).

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin ataupun gangguan kerja insulin (resistensi insulin) pada organ target, terutama hepar dan otot. Pada awal terjadinya resistensi insulin belum menyebabkan diabetes melitus

secara klinis karena sel  $\beta$  pankreas masih dapat mengkompensasi keadaan tersebut dan glukosa darah masih dalam keadaan normal atau baru sedikit terjadi peningkatan glukosa darah. Ketika diabetes melitus secara klinis tampak, ini merupakan tanda bahwa sel  $\beta$  pankreas tidak mampu lagi untuk mengkompensasi gangguan sekresi insulin sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Soegondo, 2009).

Resistensi insulin juga terjadi di hepar menggambarkan kegagalan hiperinsulinemia untuk mensupresi glukoneogenesis, dan ini meningkatkan peningkatan kadar gula darah dan penurunan penyimpanan glikogen oleh hepar pada tahap post prandial. Peningkatan produksi glukosa hepatic terjadi pada awal dimulainya kelainan sekresi insulin dan resistensi insulin di otot (Fauci et al, 2012). Selain pada otot, resistensi insulin juga terjadi pada jaringan adiposa sehingga merangsang lipolisis dan meningkatkan asam lemak bebas. Keadaan ini juga mengakibatkan proses gangguan ambilan glukosa oleh sel otot dan mengganggu sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas. Fenomena ini disebut dengan lipotoksitas (Soegondo, 2009).

Pada pasien diabetes melitus, kualitas dan jumlah insulin dalam tubuh kurang baik. Glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel karena terdapat kelainan dalam sel itu sendiri. Akibatnya glukosa tetap berada di luar sel, sehingga kadar glukosa darah mengalami peningkatan (Ozongwu *et al.* 2013).

#### **1.1.5 Faktor Resiko**

Menurut (PERKENDI 2020) faktor resiko diabetes Mellitus yaitu :

1. Aktivitas fisik yang kurang.
2. First-degree relative DM (terdapat faktor keturunan DM dalam keluarga).
3. Kelompok ras/etnis tertentu.
4. Perempuan yang memiliki riwayat melahirkan bayi dengan BBL > 4 kg atau mempunyai riwayat diabetes melitus gestasional (DMG).
5. Hipertensi ( $\geq 140/90$  mmHg atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi).
6. HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL.
7. Wanita dengan sindrom polikistik ovarium.
8. Riwayat prediabetes.

9. Obesitas berat, akantosis nigrikans.
10. Riwayat penyakit kardiovaskular

### 1.1.6 Komplikasi Diabetes Mellitus

#### 1. Komplikasi Akut

- a. Hipoglikemia, yaitu keadaan penurunan kadar glukosa darah dengan gejala berupa gelisah, tekanan darah turun, lapar, mual, lemah, lesu, keringat dingin. Gangguan yang sederhana bibir dan tangan gemetar sampai terjadi koma. Kondisi ini harus segera diatasi, dengan diberi gula murni, minum sirup, permen atau makanan yang mengandung karbohidrat seperti roti.
- b. Hiperglikemia, yaitu keadaan kelebihan gula darah yang biasanya disebabkan oleh makan yang secara berlebihan, stress emosional, penghentihan DM secara tiba-tiba, gejala merupakan penurunan kesadaran serta kekurangan cairan (dehidrasi).
- c. Ketoasidosis Diabetik, yaitu keadaan peningkatan senyawa keton yang bersifat asam dalam darah yang berasal dari asam lemak bebas dari pemecahan sel – sel asam lemak jaringan. Gejala dan tandanya nafsu makan turun, merasa haus, kencing banyak, mual, muntah, nyuri diperut, nadi cepat, pernapasan cepat, nafas berbau khas (keton), hipotensi, menurunnya kesadaran hingga koma. (Irianto, Koes, 2014).

#### 2. Komplikasi Kronis

- a. Rasa tebal, pada lidah, gigi, dan gusi yang mempengaruhi rasa pengecakan.
- b. Gangguan pendengaran, timbul rasa berdenging pada telinga.
- c. Gangguan saraf (neuropati diabetik), berupa rasa pegal pada kaki, kesemutan dan kram pada betis, pada tahap lebih lanjut dapat terjadi gangguan saraf pusat sehingga mulut mengcong, mata tertutup sebelah, kaki pincang dan sebagainya.
- d. Gangguan pembuluh darah, berupa penyempitan pembuluh darah yaitu mikroangiopati maupun makroangiopati. Mikroangiopati

berupa retinopati, gejalanya penglihatan kabur sampai buta, juga kelainan fungsi ginjal. Makroangiopati berupa penyempitan pembuluh darah jantung dan otak dengan dengan berbagai manifestasinya.

- e. Gangguan seksual, biasanya berupa gangguan ereksi (disfungsi ereksi) pada pria maupun impotensi.
- f. Kelainan kulit, berupa bekas luka berwarna merah atau kehitaman terutama pada kaki akibat infeksi yang berulang atau sukar sembuh (Irianto Koes, 2014).

## 1.2 Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir metabolisme kreatin. Kreatinin disintesis di hati dan sebagian besar terdapat pada otot rangka, tempat zat ini berperan dalam penyimpanan energi sebagai kreatin fosfat (CP). Dalam sintesis adenosin trifosfat (ATP) dari adenosin difosfat (ADP) kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan bantuan enzim katalisasi kreatin kinase (CK). Jumlah kreatinin yang dihasilkan oleh tubuh seseorang setara dengan massa otot rangka yang dimilikinya. (Kurniawan, 2015). Kreatinin merupakan zat racun yang ada dalam tubuh. Kreatinin ialah produk sampingan dari hasil pecahan fosfokreatin yang diolah di otot dan pada akhirnya akan dibuang melalui urin lewat proses filtrasi ginjal. Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal karena kadar kreatinin dalam darah tidak dipengaruhi oleh asupan makanan yang dikonsumsi. Kadar kreatinin merupakan tes darah yang sederhana untuk mengetahui gambaran kesehatan ginjal (Sungkawa *et. al*, 2014).

Jumlah kreatinin yang dikeluarkan seseorang setiap hari lebih bergantung pada massa otot total daripada aktivitas otot atau tingkat metabolisme protein, walaupun keduanya juga menimbulkan efek. Pembentukan kreatinin harian umumnya tetap, kecuali jika terjadi cedera fisik yang berat atau penyakit degeneratif yang menyebabkan kerusakan masif pada otot. Kreatinin darah meningkat jika fungsi ginjal menurun. Oleh karena itu kreatinin dianggap lebih

sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan uji dengan kadar nitrogen urea darah (BUN).

Kreatinin serum sangat berguna untuk mengevaluasi fungsi glomerulus. Keadaan yang berhubungan dengan peningkatan kadar kreatinin adalah : gagal ginjal akut dan kronis, nekrosis tubular akut, glomerulonefritis, nefropati diabetik, pielonefritis, eklampsia, pre-eklampsia, hipertensi esensial, dehidrasi, penurunan aliran darah ke ginjal (syok berkepanjangan, gagal jantung kongestif), rabdomiolisis, lupus nefritis, kanker (usus, kandung kemih, testis, uterus, prostat), leukemia, penyakit Hodgkin, diet tinggi protein (Verdiansyah, 2016). Nilai normal untuk pria adalah 0,6 – 1,3 mg/dl dan untuk wanita 0,5 – 0,1,1 mg/dl serum. Nilai kreatinin pada pria lebih tinggi karena massa otot pria lebih besar dibandingkan massa otot wanita (Dyasis, 2016).

### **1.2.1 Metabolisme Kreatinin**

Kreatinin terbuat dari kreatin, yang dibentuk ketika makanan berubah menjadi energi melalui proses yang disebut metabolisme. Sekitar 2% dari kreatin tubuh diubah menjadi kreatinin setiap hari. Kreatinin diangkut melalui aliran darah ke ginjal. Ginjal menyaring sebagian besar kreatinin dan membuangnya dalam urin. Kreatinin dalam urin berasal dari filtrasi glomerulus dan sekresi oleh tubulus proksimal ginjal. Berat molekulnya kecil sehingga dapat secara bebas masuk dalam filtrasi glomerulus (Wyss et al, 2000).

Kreatinin yang diekskresi dalam urin terutama berasal dari metabolisme kreatinin dalam otot sehingga jumlah kreatinin dalam urin mencerminkan massa otot tubuh dan relatif stabil pada individu sehat. Kreatin terutama ditemukan di jaringan otot (sampai dengan 94%). Kreatin dari otot diambil dari darah karena otot sendiri tidak mampu mensintesis kreatin. Kreatin darah berasal dari makanan dan biosintesis yang melibatkan berbagai organ terutama hepar. Proses awal biosintesis kreatin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginin dan glisin (Wyss et al, 2000).

### **1.2.2 Metode Pemeriksaan Kreatinin**

Beberapa metode yang sering dipakai untuk pemeriksaan kreatinin darah adalah :

1. Metode *jaffe reaction* Kreatinin bereaksi dengan larutan pikrat alkalis membentuk kompleks warna jingga kemerahan. Intensitas warna yang dihasilkan berbanding langsung dengan konsentrasi kreatinin pada spesimen dan dapat diukur secara fotometer pada Panjang gelombang 500 nm (Kemenkes RI, 2011). Kekurangan pada metode *jaffe* adalah spesifisitas terhadap kreatinin kurang karena banyak komponen yang juga membentuk kromogen seperti glukosa, bilirubin, asam askorbat, sefalosforin, guanidine, benda keton, protein, dan piruvat (Edi *et al.*, 2017). Kelebihan metode *jaffe* adalah murah, cepat, dan jumlah sampel yang dibutuhkan sedikit, ketidak spesifikan reaksi metode *jaffe* sangat terkenal sejak metode tersebut pertama kali ditemukan bahwa acetone dan glukosa juga bereaksi terhadap reagen asam pikrat dan memberi warna serum kreatinin (Lestari, 2017).
2. Metode enzimatik berdasarkan pembentukan hydrogen peroksida dari konversi kreatinin dengan bantuan enzim kreatininase, kreatinase, dan sarkosin oksidase. Metode enzimatik mempunyai kelebihan dibandingkan metode *jaffe* karena kurangnya interferensi dari glukosa, bilirubin, asam asetoasetat, memiliki *endpoint* yang stabil dan tidak adanya interferensi dari keratin dan lipid. Kekurangan metode enzimatik membutuhkan waktu yang lama, sulit pengerjaannya, biaya relative tinggi (Edi *et al.*, 2017).

### 1.2.3 Hubungan Diabetes Melitus dengan Kreatinin

Diabetes melitus merupakan salah satu penyebab utama penyakit ginjal kronik. Sekitar 44% penyakit ginjal kronik diakibatkan oleh diabetes melitus, dimana pembagian presentasinya adalah 7% diakibatkan diabetes melitus tipe 1 dan 37% diakibatkan oleh diabetes melitus tipe 2 (Suwitra, 2009). Pada pasien DM, berbagai gangguan pada ginjal dapat terjadi, seperti terjadinya batu saluran kemih, infeksi saluran kemih, pielonefritis akut maupun kronik, dan juga berbagai bentuk glomerulonefritis, yang selalu disebut sebagai penyakit ginjal non diabetic pada pasien diabetes. Akan tetapi yang terbanyak dan terkait secara pathogenesis dengan diabetesnya adalah penyakit ginjal diabetik atau nefropati diabetik (Rasyid, 2009).

Kreatinin merupakan metabolisme endogen dari otot skeletal yang diekskresikan melalui urin dan tidak direabsorpsi atau diekskresikan oleh tubulus ginjal. Kreatinin merupakan salah satu indikator untuk melihat adanya gangguan pada fungsi ginjal dan sebagai indikator perjalanan penyakit diabetes melitus yang dapat berpotensi mengakibatkan gagal ginjal, apabila penderita diabetes melitus memiliki riwayat gagal ginjal kronik. Penderita diabetes melitus mengalami hiperglikemi atau mengalami peningkatan kadar glukosa darah. Hal ini menyebabkan terjadinya kerusakan pada pembuluh darah yang menyebabkan komplikasi mikrovaskular. Salah satu komplikasi mikrovaskular adalah nefropati diabetes (Padma dkk, 2017). Nefropati diabetik merupakan sindrom klinik yang di ditandai dengan tingginya ekskresi urin albumin, penurunan laju filtrasi glomerulus (ADA, 2018).

Penyebab utama seseorang mengalami gagal ginjal kronik hingga membutuhkan pelayanan hemolisa (cuci darah) adalah akibat penyakit diabetes dan hipertensi. Jika kedua penyakit ini dikontrol dengan baik melalui pengobatan teratur, maka penyakit ginjal akan dapat dicegah sedini mungkin atau diperlambat. Penyakit ginjal kronik juga dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskuler) yang akhirnya menjadi penyebab kematian terbanyak penderita gagal ginjal (Lang, 2007).

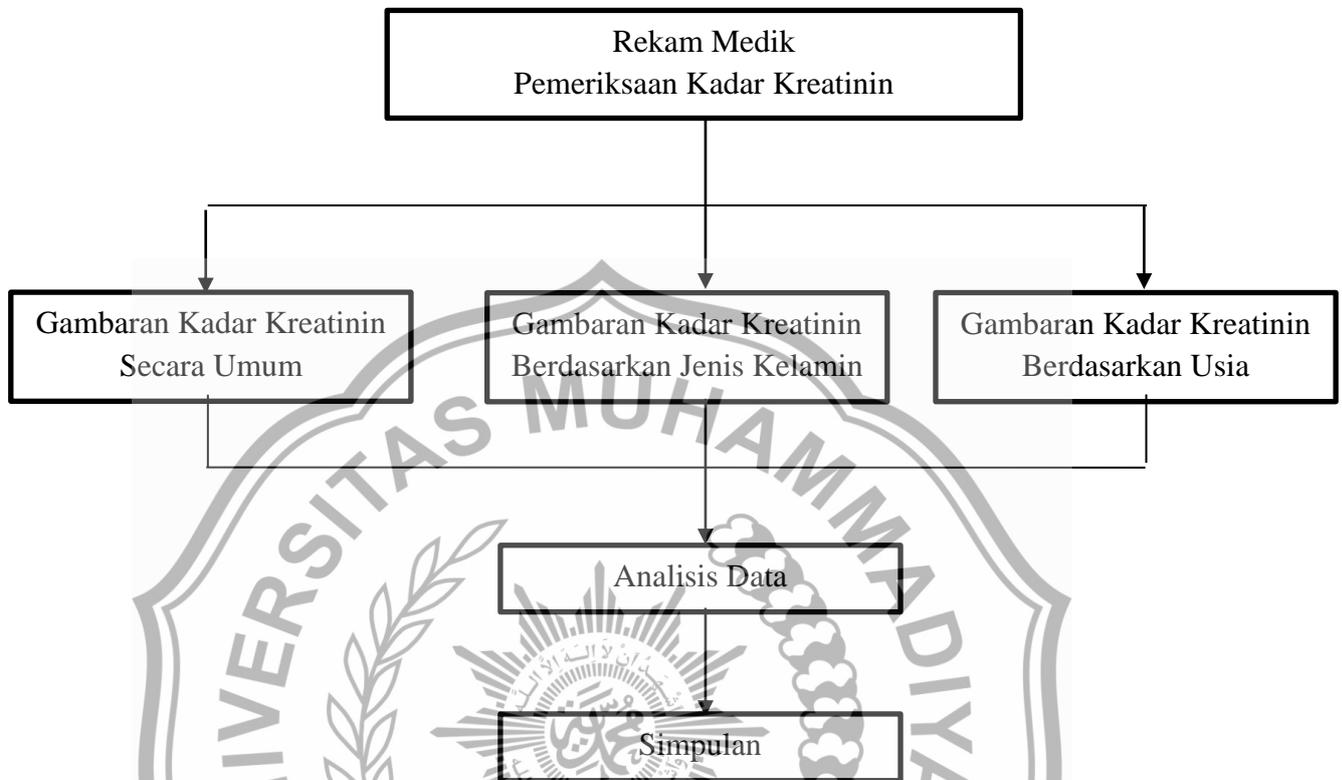
Pada penelitian yang dilakukan oleh Arsono pada tahun 2005, dilaporkan terjadi peningkatan resiko terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM dengan hipertensi diastolik yang mencapai 15 kali dibandingkan dengan tekanan darah diastolik yang normal dan pada penderita diabetes melitus yang memiliki kadar kolesterol  $\geq 200$  mg/dl resiko terjadinya gagal ginjal terminal mencapai 11 kali dibandingkan dengan penderita dengan kadar kolesterol normal (Arsono, 2005). Beberapa penelitian melaporkan bahwa komplikasi diabetes jangka panjang, seperti retinopati diabetik, neuropati, dan nefropati, dapat dicegah atau diperlambat dengan mengendalikan kadar glukosa darah dan hipertensi secara ketat disertai dengan pembatasan protein dalam makanan (Price and Wilson, 2005).

#### 1.2.4 Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Kreatinin

1. Perubahan massa otot.
2. Diet kaya daging meningkatkan kadar kreatinin sampai beberapa jam setelah makan.
3. Aktifitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin darah.
4. Obat-obatan seperti sefalosporin, aldacton, aspirin dan co-trimexazole dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meningginya kadar kreatinin darah.
5. Kenaikan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal.
6. Usia dan jenis kelamin pada orang tua kadar kreatinin lebih tinggi dari pada orang muda, serta pada laki-laki kreatinin lebih tinggi dari pada wanita (Apriani, 2016).



### 1.3 Kerangka Penelitian



Gambar 1 Kerangka Penelitian