

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes mellitus atau DM merupakan penyakit metabolisme karbohidrat yang khas dengan gejala-gejala kadar gula darah tinggi, glukosuria dan setelah beberapa tahun disertai dengan perubahan pada dinding pembuluh darah (American, 2011). DM adalah keadaan *hiperglikemia* (kadar gula darah tinggi) kronik yang disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormon insulin, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah. Kriteria penderita DM yaitu bila kadar gula darah puasa > 110 mg/dl dan kadar gula darah 2 jam *post prandial* >200mg/dl (Perkeni, 2011).

2.1.1 Klasifikasi DM

WHO mengelompokkan DM menjadi dua kelompok utama, yaitu *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM) atau *juvenile diabetes* dan *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM). Klasifikasi etiologis DM menurut Perkumpulan Endokrin Indonesia:

1. Diabetes melitus tipe 1 atau IDDM, umumnya timbul sebelum penderita berumur 40 tahun. Penderita mengalami kerusakan sel-sel pada pulau langerhans didalam pankreas yang memproduksi insulin. Umumnya kerusakan disebabkan gangguan sistem kekebalan tubuh yang disebut autoimun (Perkeni, 2011).

2. Diabetes melitus tipe 2 atau NIDDM, tidak bergantung pada insulin, terjadi karena kombinasi dari “kecacatan dalam produksi insulin” atau adanya efek respon jaringan terhadap insulin (Perkeni, 2011).
3. Diabetes tipe lain, terjadi karena etiologi lain misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetic kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain (Perkeni, 2011).
4. DM gestasional, terjadi selama masa kehamilan. Intoleransi glukosa didapatkan pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (Perkeni, 2011).

2.1.2 Gejala Klinik *Diabetes Melitus*

Gejala klinis diabetes dikenal dengan istilah *trio-P*, yaitu poliuria, polidipsia, poliphagia. *Poliuri* (banyak kencing), merupakan gejala umum penderita DM, banyaknya kencing disebabkan kadar gula dalam darah yang berlebih sehingga merangsang tubuh mengeluarkan kelebihan gula tersebut melalui ginjal bersama urin. *Polidipsi* (banyak minum), merupakan akibat reaksi tubuh karena banyak mengeluarkan urin. Gejala ini sebenarnya merupakan usaha tubuh untuk menghindari kekurangan cairan (dehidrasi). *Poliphagi* (banyak makan), merupakan gejala yang dapat diamati, disebabkan berkurangnya cadangan gula dalam tubuh meskipun kadar gula dalam darah tinggi. Ketidakmampuan insulin menyalurkan gula sebagai sumber tenaga dalam tubuh

membuat tubuh terasa lemas seperti kurang tenaga sehingga timbul hasrat ingin terus menerus makan untuk mencukupi kebutuhan tenaga (Perkeni, 2011).

Gejala klinis lain seperti penurunan berat badan dan rasa lemah disebabkan kadar glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam. Sel kekurangan bahan bakar untuk menghasilkan tenaga akibatnya turun berat badan (Perkeni, 2011).

2.1.3 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis klinis DM ditegakkan bila ada gejala khas DM berupa *poliuria*, *polidipsia*, *polifagia* dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya dan pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dl, Glukosa Darah Puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl. (Suzane, 2011).

Pasien tanpa gejala khas DM dan hasil gula darah abnormal satu kali saja belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Pemeriksaan lebih lanjut diperlukan pada hari lain dengan menggunakan pemeriksaan GDP, TTGO (Suzane, 2011).

Tabel 2. Kadar Gula Darah Sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM (mg/dl)

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar gula darah sewaktu (mg/dl)	plasma vena	<110	110-199	≥ 200
	darah kapiler	< 90	90-199	≥ 200
Kadar gula darah puasa (mg/dl)	plasma vena	<110	110-125	≥ 126
	darah kapiler	< 90	90-109	≥ 110

Sumber : Konsensus Perkeni, 1998

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus

Akibat resistensi insulin, penggunaan gula oleh jaringan yang sensitif insulin menurun, sedangkan kadar *hepatic glucose output* bertambah. Seiring peningkatan kadar gula darah, akan terjadi akumulasi lipid dalam serat otot rangka yang mengganggu fosforilasi oksidatif dan penurunan produksi ATP mitokondria. Asam lemak bebas banyak yang keluar dari adiposit sehingga terjadi peningkatan sintesis lipid (VLDL dan trigliserida) dalam hepatosit (Prayuda, 2016).

Penyimpanan lipid (steatosis) dalam hati dapat berlanjut pada penyakit perlemakan hati non-alkoholik dan abnormalitas fungsi hati. Selain itu, keadaan tersebut menyebabkan dislipidemia pada penderita DM tipe-2, yaitu peningkatan trigliserida, peningkatan LDL, dan penurunan HDL (Prayuda, 2016).

2.1.5 Komplikasi Kerusakan Ginjal (Nefropati)

Ginjal manusia terdiri dari dua juta nefron dan berjuta-juta pembuluh darah kecil yang disebut kapiler. Kapiler ini berfungsi sebagai saringan darah. Bahan yang tidak berguna bagi tubuh akan dibuang ke urin atau kencing. Ginjal bekerja selama 24 jam sehari untuk membersihkan darah dari racun yang masuk dan yang dibentuk oleh tubuh. Nefropati atau kerusakan ginjal, racun tidak dapat dikeluarkan, sedangkan protein yang seharusnya dipertahankan ginjal bocor ke luar. Semakin lama seseorang terkena diabetes dan makin lama terkena tekanan darah tinggi, maka penderita makin mudah mengalami kerusakan ginjal. Gangguan ginjal pada penderita diabetes juga terkait dengan *neuropathy* atau kerusakan saraf (Suzanne, 2014).

2.2 Kadar Gula Darah

2.2.1 Pengertian

Glukosa darah atau kadar gula darah merupakan istilah yang mengacu kepada tingkat glukosa di dalam darah, dimana konsentrasi gula darah diatur dengan ketat di dalam tubuh. Kadar gula darah adalah suatu gula monosakarida, karbohidrat terpenting sebagai sumber tenaga utama dalam tubuh. Glukosa merupakan prekursor untuk sintesis semua karbohidrat di dalam tubuh seperti glikogen, ribose dan deoxiribose dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, glikolipid, glikoprotein dan proteoglikan (Murray *et al.*, 2003).

2.2.2 Fungsi Pemeriksaan Gula Darah

Menurut Hardjoeno (2003) fungsi pemeriksaan gula darah adalah :

1. Tes saring, digunakan untuk mendeteksi kasus DM sedini mungkin sehingga dapat dicegah kemungkinan terjadinya komplikasi kronik akibat penyakit ini. Tes saring biasanya menggunakan glukosa darah sewaktu.
2. Tes diagnostik, bertujuan memastikan diagnosis DM pada individu dengan keluhan klinis khas DM, atau yang terdiagnosis pada tes saring. Tes diagnostik menggunakan glukosa darah puasa dan glukosa darah dua jam post prandial sebagai sampel pemeriksaan.
3. Tes pengendalian, bertujuan memantau keberhasilan terapi yang mencegah terjadinya komplikasi kronik. Tingkat keberhasilan proses terapi diketahui dengan pemeriksaan glukosa darah sewaktu, glukosa darah puasa dan glukosa darah dua jam post prandial, apabila hasilnya abnormal maka dilakukan pemeriksaan tes toleransi glukosa oral.

2.2.3 Pemeriksaan Kadar Gula Darah

Pemeriksaan kadar gula darah diantaranya pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS), gula darah puasa (GDP), dan gula darah darah 2 jam setelah makan atau gula 2 jam post prandial dan pemeriksaan HbA1c yang merupakan pemeriksaan untuk mengetahui kondisi gula darah dalam tiga bulan terakhir (Sacher, 2004). Pemeriksaan GDP, pasien datang di pagi hari setelah puasa tidak makan minum selama 10 sampai 12 jam dan diambil darahnya untuk mengetahui kadar gula darah puasa (Harjoeno, 2003).

2.2.4 Spesimen

Pengumpulan darah dalam tabung bekuan (vacutainer bertutup merah) untuk analisis kimiawi serum memungkinkan terjadinya metabolisme glukosa dalam sampel oleh sel-sel darah sampai terjadi pemisahan melalui pemusingan. Hitung sel darah yang sangat tinggi dapat menyebabkan glikolisis berlebihan dalam sampel sehingga terjadi penurunan kadar glukosa yang bermakna. Suhu lingkungan tempat darah disimpan sebelum pemisahan juga mempengaruhi tingkat glikolisis. Penyimpanan pada suhu lemari pendingin glukosa tetap stabil dalam di darah, pada suhu kamar diperkirakan terjadi penurunan 1-2% glukosa/jam (Sacher, 2014).

2.2.5 Metode Pengukuran Gula Darah Puasa

Gula darah puasa adalah sampel darah yang diambil ketika tidak ada asupan kalori selama paling sedikit 8 jam puasa. Hasil pemeriksaan GDP ≥ 126 mg/dl digunakan untuk pedoman diagnosis DM (Suzane, 2011). Pengukuran kadar gula darah dapat dilakukan dengan metode kimia dan enzimatik.

Metode kimia merupakan metode pengukuran gula darah didasarkan atas kemampuan reduksi. Metode ini sudah jarang dipakai karena spesifitas pemeriksaan rendah. Prinsip pemeriksaan yaitu proses kondensasi glukosa dengan akromatik amin dan asam asetat glasial pada suasana panas, sehingga terbentuk senyawa berwarna hijau dan diukur secara fotometri. Kelemahan metode kimia memerlukan langkah pemeriksaan yang panjang sehingga memungkinkan terjadinya kesalahan, selain itu reagen-reagen metode kimiawi bersifat korosif pada alat laboratorium (Depkes, 2005).

Metode enzimatik, merupakan metode yang memberikan hasil spesifitas tinggi, karena hanya glukosa yang terukur. Cara ini digunakan untuk menentukan nilai batas, terdapat dua macam metode enzimatik yang digunakan yaitu *glucose oxidase* dan metode *hexokinase* (Depkes, 2005).

a. Metode *glucose oxidase*

Prinsip pemeriksaan : enzim glukosa oxidase mengkatalisis reaksi oksidase menjadi glukono lakton dan hidrogen peroksida.

Glukosa + O₂ $\xrightarrow{\text{Glukosa Oksidaese}}$ O – glukono – lakton + H₂O₂. Penambahan enzim peroksidase dan aseptor oksigen kromogenik seperti O - dianiside.

O – Dianisidine (red) + H₂ O₂ $\xrightarrow{\text{Peroksidase}}$ O – Dianinine (oks) + H₂ O₂

b. Metode *hexokinase*, merupakan metode pengukuran kadar gula darah yang dianjurkan WHO dan IFCC. Laboratorium yang mengikuti ikut PNPME-K ($\pm 10\%$) menggunakan metode ini untuk pemeriksaan gula darah. Prinsip pemeriksaan adalah *hexokinase* akan mengkatalis reaksi fosforilasi glukosa dengan ATP membentuk glukosa-6-fosfat dan ADP. Enzim kedua yaitu glukosa-

6-fosfat dehidrogenase mengkatalisis oksidasi glukosa-6-fosfat dengan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADP⁺) (Depkes, 2005).

2.2.6 Nilai Normal Kadar Gula Darah

Kadar gula darah normal 70-110 mg/dl, akan meningkat setelah makan dan biasanya berada pada kadar terendah di pagi hari sebelum makan. Kadar gula terlalu rendah <70mg/dl disebut hipoglikemia, dan kadar gula darah >110 mg/dl disebut hiperglikemia (Price, 2005).

Penyebab peningkatan kadar glukosa darah diantaranya pengaruh obat-obat *kortison, tiazid* dan "*loop*" *diuretik* trauma atau *stress* dan kebiasaan merokok. Penyebab penurunan kadar glukosa darah antara lain aktifitas yang berat sebelum uji laboratorium, penundaan pemeriksaan dan penyimpanan sampel pada suhu kamar (Kee, 2003).

2.3 Kreatinin

2.3.1 Definisi

Kreatinin adalah produk penguraian keratin yang disintesis di hati dan terdapat dalam hampir semua otot rangka yang berikatan dengan bentuk kreatin fosfat (*creatin phosphate, CP*), suatu senyawa penyimpan energi. Dalam sintesis ATP (*adenosine triphosphate*) dari ADP (*adenosine diphosphate*), kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan katalisasi enzim kreatin kinase (*creatin kinase, CK*). Seiring dengan pemakaian energi, sejumlah kecil diubah secara *ireversibel* menjadi kreatinin, yang selanjutnya difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urin (Prayuda, 2016).

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 penyebab kerusakan masif pada otot(Prayuda, 2016).

2.3.2 Kelainan Kreatinin

Peningkatan kadar kreatinin dalam darah disebabkan penyakit gagal ginjal, perubahan massa otot, nutrisi, aktifitas fisik, proses inflamasi, dan obat-obatan, antara lain amfoterisin B, sefalosporin, aminoglikosid (gentamisin), kanamisin, metisilin, simetidin, asam askorbat, obat kemoterapi sislantin, trimetoprim, barbiturat, litium karbonat, mitramisin, metildopa, triamteren.

Penurunan kadar kreatinin dalam darah dapat terjadi pada keadaan pengurangan massa jaringan otot dan pada kehamilan (Verdiansah, 2016).

2.4 Pemeriksaan Kadar Kreatinin

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal, karena konsentrasi dalam plasma dan ekskresinya di urin dalam 24 jam relatif konstan (Prayuda, 2016).

Metode dan prinsip pemeriksaan kadar kreatinin, antara lain :

2.4.1 Metode Modifikasi Reaksi Kinetik Jaffe

Prinsip : pikrat bereaksi dengan kreatinin dalam suasana basa membentuk senyawa *chromophore* merah. Senyawa *chromophore* diukur dengan teknik bikromatik pada panjang gelombang 510 nm. *Absorbance* dari senyawa *chromophore* setara dengan konsentrasi kreatinin dalam sampel. Bilirubin dioksidasi oleh kalium ferrisianida untuk mencegah adanya gangguan pemeriksaan kadar kreatinin (Dade Behring, 2003).

2.4.2 Metode Kolorimetri dan Jaffe Tanpa Deproteinisasi

Prinsip pemeriksaan : *absorbance* senyawa *chromophore* berbanding langsung dengan konsentrasi kreatinin dalam sampel. Pemeriksaan dilakukan menggunakan spektrofotometer, fotometer, atau *analyzer* kimiawi (Mutiara, 2014).

2.4.3 Metode Jaffie (*Creatinin Picrat*)

Prinsip : pada suasana basa, kreatinin bereaksi dengan pikrat untuk membentuk *janousky complex*. Tingkat kenaikan *absorbance* pada panjang gelombang 510 nm terhadap *complex-creatinin-picrat* berbanding lurus dengan kreatinin sampel (Manual kit Horiba).

2.4.4 Spesimen

Spesimen untuk pemeriksaan kadar kreatinin adalah serum dan plasma. Faktor yang mempengaruhi peningkatan plasma kreatinin, antara lain diet tinggi kreatinin dari daging atau suplemen kaya kreatinin dan menurunnya sekresi kreatinin akibat kompetisi dengan asam keton, anion organik (pada uremia), atau obat (simetidin, sulfa).

1. Serum darah

Serum darah adalah plasma tanpa fibrinogen, sel dan faktor koagulasi lainnya. Fibrinogen menempati 4% alokasi protein dalam plasma dan merupakan faktor penting dalam proses pembekuan darah. Serum merupakan cairan berwarna kuning muda yang didapat dengan cara mensentrifugasi sejumlah darah yang dibiarkan membeku tanpa antikoagulan (Sadikin, 2013).

2. Plasma darah

Plasma darah merupakan bagian cair darah, yang didapat dengan membuat darah tidak beku dan sel darah tersentrifugasi. Plasma terdiri dari 90% air, 7-8% protein, dan di dalam plasma terkandung beberapa komponen lain seperti garam-garam, karbohidrat, lipid, dan asam amino. Dinding kapiler permabel bagi air dan elektrolit sehingga plasma darah ada dalam pertukaran zat dengan cairan interstisial. Dalam waktu 1 menit, sekitar 70% cairan plasma bertukaran dengan cairan interstisial. Plasma didapat dengan mensentrifugasi sejumlah darah yang sebelumnya ditambah antikoagulan (Evelyn, 2009).

2.4.5 Nilai Normal Kadar Kreatinin

Nilai normal kadar kreatinin dalam serum untuk pria : 0,6 – 1,3 mg/dl dan wanita 0,5 – 1,0 mg/dl (Prayuda, 2016).

Kadar kreatinin pada penderita DM, terutama yang mengalami gangguan ataupun kerusakan pada ginjal akan meningkat (*The ACCORD Study Group*, 2010; Pavkov *et al.*, 2013).

2.4.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan Kadar Kreatinin

Pemeriksaan laboratorium membutuhkan ketelitian dan ketepatan yang tinggi. Akurasi hasil pemeriksaan kadar kreatinin sangat tergantung dari ketepatan perlakuan pada tahap pra analitik, tahap analitik dan paska analitik.

1. Faktor Pra Analitik, diantaranya :

a. Persiapan Pasien

Sebelum pengambilan sampel sebaiknya pasien menghindari aktifitas fisik yang berlebihan. Pasien diminta tidak mengonsumsi asupan makanan yang mengandung protein tinggi dan lemak yang mengakibatkan sampel lipemik, karena mengganggu interpretasi hasil pemeriksaan.

b. Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel sering terjadi kesalahan, menyebabkan sampel darah yang hemolisis memberikan hasil tinggi palsu pada pemeriksaan kadar kreatinin.

c. Penanganan Sampel

Preparasi dalam pemisahan serum dari beku darah harus dilakukan dengan cara yang benar, sehingga diperoleh sampel bermutu baik. Potensi kesalahan yang sering muncul pada tahap ini adalah kesalahan kecepatan (rpm) saat sentrifugasi. Pemisahan serum sebelum darah benar-benar membeku mengakibatkan terjadinya hemolisis, dan serum yang menjendal mengakibatkan kadar kreatinin tinggi.

2. Faktor Analitik

Faktor analitik relatif lebih mudah dikendalikan oleh petugas laboratorium karena terjadi diruang pemeriksaan. Faktor ini dipengaruhi oleh keadaan alat,

reagen, dan pemeriksanya sendiri. Proses memerlukan pengawasan instrumen dan faktor manusia juga ikut menentukan.

3. Faktor Paska Analitik

Pencatatan hasil pemeriksaan, perhitungan dan pelaporan merupakan akhir dari proses pemeriksaan ini.

2.5 Hubungan Kadar Gula Darah dengan Kreatinin

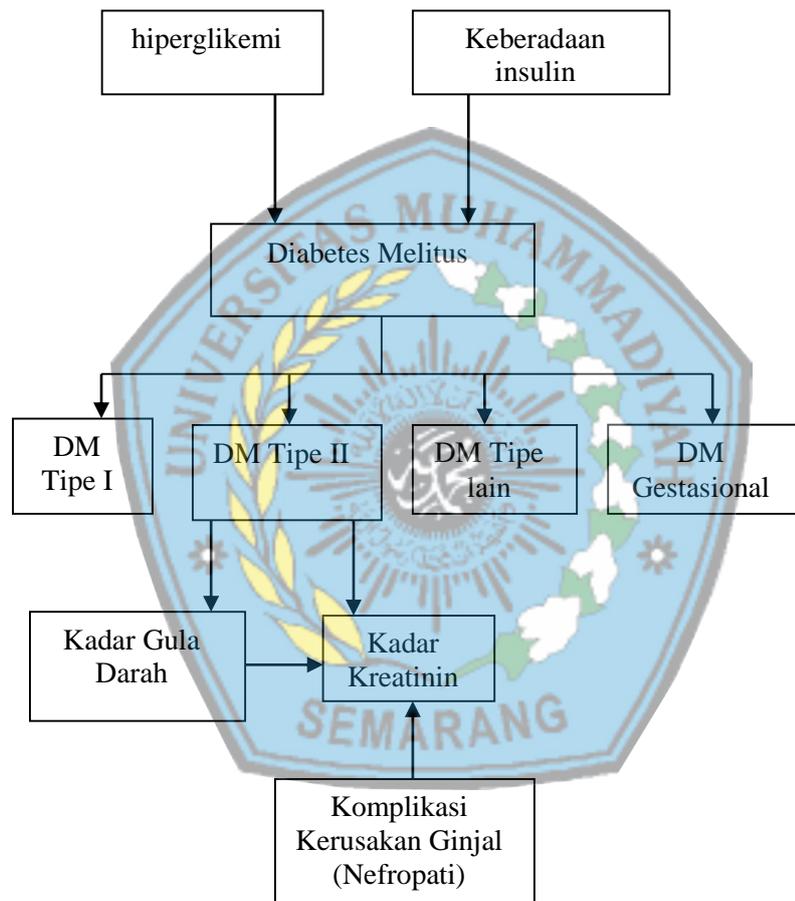
Kadar gula darah yang relatif tinggi pada penderita DM kronik akan menyebabkan perubahan dalam dinding pembuluh darah, sehingga terjadi aterosklerosis yang khas yaitu mikroangiopati. Mikroangiopati ini mengenai pembuluh darah seluruh tubuh terutama terjadinya triopati diabetika yaitu glomerulosklerosis, neuropati, dan retinopati (Kimmelstiel, 2009).

Glomerulosklerosis dapat menyebabkan proteinuria, penurunan laju filtrasi glomerulus, hipertensi dan gagal ginjal karena konsentrasi asam amino (protein) yang tinggi di dalam plasma sehingga terjadi hiperfiltrasi pada sisa glomerulus yang masih utuh, kemudian akan mengalami kerusakan. Peningkatan VLDL di dalam darah dan kecenderungan peningkatan pembekuan darah, hipertensi mendorong pembentukan makroamiopati, yang dapat semakin merusak ginjal serta menyebabkan infarkmiokard, infarkselebri dan penyakit pembuluh darah perifer (Silbernagl, 2012).

Kreatinin merupakan produk sisa dari perombakan kreatinin posfat yang terjadi di otot, terdapat pada seseorang yang ginjalnya sudah tidak berfungsi dengan normal. Amelz (2009), menyatakan, penderita DM kronik yang terindikasi

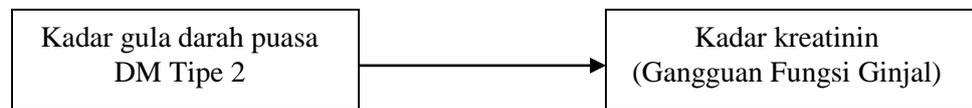
gangguan fungsi ginjal dapat diketahui dengan melakukan tes fungsi ginjal. Tes fungsi ginjal biasanya diketahui adanya *renal blood flow* menurun, *glomerular filtration rate* menurun, dan *creatinine and blood urea nitrogen* meninggi.

2.6 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar gula darah dengan kadar kreatinin pada pasien DM tipe 2.

