



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus atau diabetes merupakan penyakit kelainan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia (kadar glukosa yang tinggi dalam darah) karena kekurangan insulin, resistensi insulin atau keduanya (Hardianto, D., 2020). Diabetes melitus tipe 2 adalah kelompok kelainan heterogen yang ditandai dengan derajat resistensi insulin yang bervariasi, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa hepar (Loscalzo *et al.*, 2022).

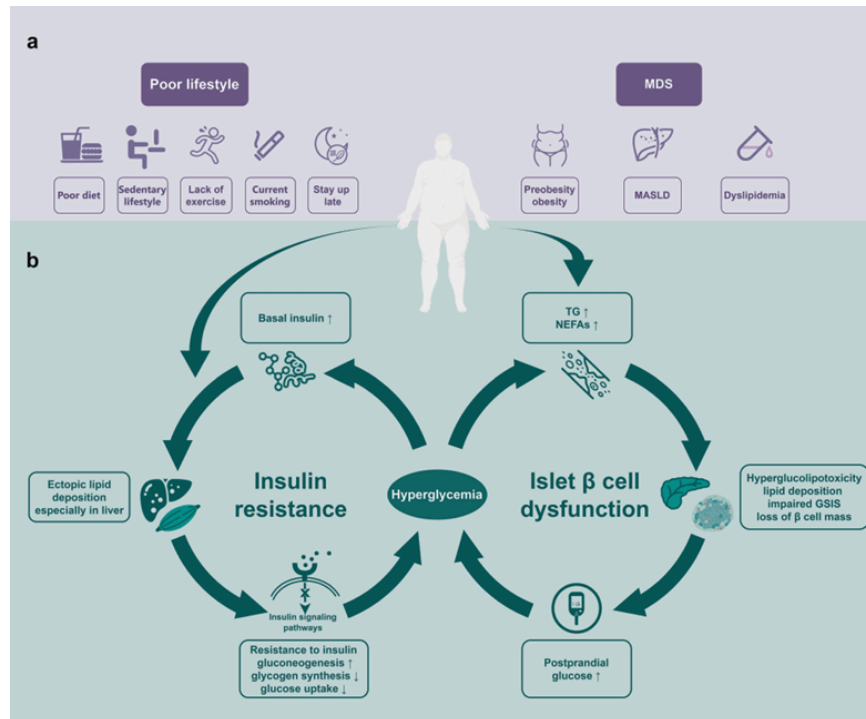
2.1.2 Epidemiologi

Peningkatan jumlah populasi, prevalensi obesitas, usia, aktivitas fisik, dan gaya hidup menyebabkan jumlah penderita diabetes melitus semakin bertambah (Dharmayanti *et al.*, 2024). International Diabetes Federation (IDF) tahun 2019, mencatat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes melitus di tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi 9,3 % dari total penduduk pada usia yang sama. Sementara lebih dari 6,7 juta orang diperkirakan meninggal akibat penyakit tersebut. Angka ini diprediksi akan terus meningkat mencapai 643 juta di tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. Indonesia menduduki peringkat kelima negara dengan jumlah diabetes terbanyak dengan 19,5 juta penderita di tahun 2021 dan diprediksi akan menjadi 28,6 juta pada 2045 (Rokom, 2024).

2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi diabetes tipe 2 secara umum dibagi menjadi resistensi insulin pada jaringan perifer dan disfungsi islet pankreas (Mizukami, H. *and* Kudoh, K., 2022). Diabetes melitus tipe 2 tidak disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal (Fatimah, R.N., 2015). Adanya diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer, gangguan *hepatic glucose production* (HGP) dan penurunan fungsi sel- β , yang akhirnya menuju kerusakan total sel- β .

Adanya resistensi insulin yang kemudian disusul oleh peningkatan sekresi insulin untuk mengatasi bertambahnya resistensi insulin agar kadar glukosa darah tetap normal. Pada tahap ini akan terjadi gangguan toleransi glukosa (tahap pra-diabetes), sebelum sel- β tidak sanggup lagi mengkompensasi resistensi insulin hingga kadar glukosa darah meningkat dan fungsi sel- β pankreas semakin menurun. Penurunan fungsi sel beta berlangsung secara progresif sampai akhirnya sama sekali tidak mampu lagi mensekresi insulin. Peningkatan produksi glukosa hepar, penurunan pemakaian glukosa dan lemak oleh otot berperan atas terjadinya hiperglikemia kronik saat puasa dan setelah makan (Sari, G.P., Samekto, M. *and* Adi, M.S., 2017).



Gambar 2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 (Lu *et al.*, 2024)

2.1.4 Manifestasi Klinis

Pada tahap awal DM tipe 2 biasanya tidak tampak gejala diabetes. Penderita diabetes yang tidak diobati dengan tepat dapat menyebabkan pingsan, koma, dan kematian. Adapun beberapa gejala umum penderita diabetes adalah, sebagai berikut : (Hardianto, D., 2020)

1. Meningkatnya rasa haus karena air dan elektrolit dalam tubuh berkurang (polidipsia)
2. Meningkatnya rasa lapar karena kadar glukosa dalam jaringan berkurang (polifagia)
3. Meningkatkan osmolaritas filtrat glomerulus dan reabsorpsi air dihambat dalam tubulus ginjal sehingga volume urin meningkat (poliuria)

4. Kondisi urin yang mengandung glukosa biasanya terjadi ketika kadar glukosa darah 180 mg/dL (glikosuria)
5. Dehidrasi karena meningkatnya kadar glukosa menyebabkan cairan ekstraseluler hipertonik dan air dalam sel keluar
6. Kelelahan karena gangguan pemanfaatan karbohidrat mengakibatkan kelelahan dan hilangnya jaringan tubuh walaupun asupan makanan normal atau meningkat
7. Kehilangan berat badan disebabkan oleh kehilangan cairan tubuh dan penggunaan jaringan otot dan lemak akan diubah menjadi energi
8. Gejala lain berupa daya penglihatan berkurang, kram, konstipasi, dan penyakit infeksi candidiasis

2.1.5 Faktor Risiko

Faktor risiko pada diabetes melitus tipe 2 ada dua jenis yang sifatnya bisa diubah dan faktor risiko yang tidak dapat diubah. Faktor yang bisa diubah seperti gaya hidup, makanan yang dikonsumsi, kebiasaan merokok, pola istirahat, aktivitas fisik dan manajemen stres. Faktor yang tidak dapat diubah diantaranya usia dan genetik (Utomo *et al.*, 2020).

2.1.6 Kriteria Diagnosis

Pemeriksaan kadar gula darah menjadi salah satu pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosa hiperglikemia ataupun hipoglikemia (Rosares, V.E. and Boy, E., 2022). Beberapa jenis pemeriksaan glukosa darah yang sering dilakukan, antara lain :

1. Gula Darah Sewaktu (GDS)

Glukosa darah sewaktu merupakan uji kadar glukosa yang dapat dilakukan sewaktu-waktu, tanpa harus puasa karbohidrat terlebih dahulu atau mempertimbangkan asupan makanan terakhir. Nilai GDS adalah ≥ 200 mg/dL mengindikasikan bahwa orang tersebut memiliki diabetes

2. Gula Darah Puasa (GDP)

Glukosa puasa merupakan uji kadar glukosa darah pada pasien yang melakukan puasa selama 8-10 jam. Nilai GDP ≥ 126 mg / dL mengindikasikan bahwa orang tersebut memiliki diabetes

3. Gula Darah 2 jam *Post-Prandial* (GD2PP)

Glukosa 2 jam *post prandial* merupakan jenis pemeriksaan glukosa dimana sampel darah diambil 2 jam setelah makan atau pemberian glukosa. Nilai GD2PP ≥ 180 mg / dL mengindikasikan bahwa orang tersebut memiliki diabetes

4. Hemoglobin A1c (HbA1c)

Tes untuk mengukur rata-rata kadar gula darah selama 2–3 bulan terakhir, jika HbA1C adalah $\geq 6.5\%$ menunjukkan adanya diabetes

2.1.7 Tatalaksana

Tatalaksana non farmakologis terdiri atas edukasi, nutrisi medis, dan latihan fisik. Penderita DM perlu diberikan edukasi mengenai betapa pentingnya keteraturan terhadap jenis makanan, jadwal makan, dan jumlah kalori yang terkandung dalam makanannya, terlebih pada penderita DM yang mengonsumsi obat-obatan. Latihan fisik yang dianjurkan untuk penderita DM adalah latihan

fisik dengan intensitas sedang dan bersifat aerobik seperti jogging, jalan cepat, bersepeda santai, dan berenang (PERKENI, 2021).

2.1.8 Komplikasi

Komplikasi yang terjadi akibat penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati. Gangguan ini dapat terjadi pada penyandang DM tipe 2 yang sudah lama menderita penyakit atau DM tipe 2 yang baru terdiagnosis. Komplikasi makrovaskular umumnya mengenai organ jantung, otak dan pembuluh darah, sedangkan gangguan mikrovaskular dapat terjadi pada mata dan ginjal. Keluhan neuropati juga umum dialami oleh penyandang diabetes melitus, baik neuropati motorik, sensorik ataupun neuropati otonom (PERKENI, 2021).

2.2 Proteinuria

2.2.1 Definisi

Proteinuria adalah istilah luas yang digunakan untuk menggambarkan protein dalam urin, termasuk albumin, globulin, protein Bence-Jones, dan mukoprotein dalam urin. Jika gejalanya menetap, proteinuria merupakan penanda kerusakan ginjal dan indikator yang dapat diukur untuk melihat risiko terjadinya gagal ginjal. Etiologi utama proteinuria adalah gangguan pada saringan ginjal.

Selain hubungannya dengan penyakit ginjal dini, proteinuria juga terlihat pada kondisi jinak. Proteinuria kini juga telah digunakan bersama dengan estimated glomerular filtration rate (eGFR) dalam klasifikasi penyakit ginjal kronik (PGK). Proteinuria dapat menjadi indikator penyakit ginjal dini (Ria *et al.*, 2022).

2.2.2 Epidemiologi

Prevalensi proteinuria pada populasi umum berkisar antara 8% dan 33%. Salah satu penyebab utama penyakit ginjal dan proteinuria yang diakibatkannya adalah meningkatnya prevalensi diabetes melitus tipe 2. Prevalensi proteinuria persisten pada individu yang terkena dampak telah dilaporkan sebesar 15,3 per 1000 orang-tahun. Kurang dari 2% pasien dengan *dipstick* urin positif memiliki etiologi yang mendasari serius atau infeksi saluran kemih (Ria *et al.*, 2022).

2.2.3 Patofisiologi

Disfungsi glomerulus mengubah permeabilitas membran basalis glomerulus yang menyebabkan albuminuria dan imunoglobulin uria menyebabkan ekskresi protein urin lebih dari 2 g/24 jam. Membran basal dinding kapiler glomerulus bertanggung jawab untuk membatasi filtrasi protein karena adanya kolagen tipe 4. Pembatasan filtrasi ini berdasarkan berat dan ukuran. Akibatnya, protein yang lebih besar dan lebih berat seperti albumin tidak terlihat dalam urin pada keadaan normal.

Selain penghalang ukuran dan berat, muatan negatif pada dinding kapiler glomerulus mencegah keluarnya protein bermuatan negatif seperti albumin. Proteinuria glomerulus diakibatkan oleh penghalang filtrasi glomerulus yang rusak atau peningkatan tekanan hidrostatik. Disfungsi penghalang muatan yang terdiri dari kolagen dan laminin menyebabkan hilangnya muatan negatif, yang bermanifestasi dalam munculnya protein bermuatan negatif dalam urin. Selain itu, pertumbuhan sel mesangial dalam glomerulus, produksi matriks ekstraseluler, dan infiltrasi dengan sel inflamasi juga dapat menyebabkan proteinuria (Haider MZ, Aslam A. 2023).

2.2.4 Manifestasi Klinis

Proteinuria mungkin tidak menunjukkan gejala, banyak pasien tidak melaporkan gejala apa pun, dan proteinuria terdeteksi pada pemeriksaan laboratorium rutin. Riwayat yang menyeluruh harus diperoleh dari pasien, terutama menanyakan tentang gejala gagal ginjal, termasuk pembengkakan kaki dan perubahan berat badan, serta gejala penyakit jaringan ikat, artralgia, ruam kulit, dan sariawan.

Pasien harus ditanyai tentang nyeri pinggang, nyeri perut, sesak napas, nyeri dada pleuritik, atau kekakuan. Riwayat perubahan tampilan urin (merah/berasap, berbusa) dan hubungannya dengan infeksi saluran pernapasan atas juga harus diperoleh (Yap, H.K. *and* Lau, P.Y.W., 2023).

2.2.5 Faktor Risiko

Faktor risiko dari proteinuria adalah riwayat keluarga yang sebelumnya memiliki penyakit ginjal, usia yang mempengaruhi penurunan fungsi ginjal, kerusakan ginjal, dan masalah kesehatan lain

2.2.6 Kriteria Diagnosis

a. Albumin urin

Mikroalbumin urin merupakan penanda awal kerusakan ginjal pada penderita diabetes melitus baik dengan diabetes melitus tipe 1 maupun diabetes melitus tipe 2 yang bersifat *reversible*. Hal ini disebabkan karena terjadi ultrafiltrasi glomerulus. Mikroalbumin urin merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan kadar albumin urin yang menggambarkan terjadinya kerusakan endotel pada glomerulus dan pembuluh darah. Mikroalbumin urin ditentukan dari rerata ekskresi

albumin 30–300 mmol/L dalam 24 jam. Rentang ini jika pada individu normal kurang dari 30 mmol/L dalam 24 jam. Mikroalbumin urin terjadi sebelum ditemukan bukti klinis adanya proteinuria (Heptaningrum *et al.*, 2020).

b. Kreatinin

Kreatinin adalah produk protein otot yang merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan diekskresi dalam urin dengan kecepatan yang sama. Kreatinin diekskresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, konsentrasinya relatif konstan dalam plasma dari hari ke hari, kadar yang lebih besar dari nilai normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Indriani *et al.*, 2017).

c. Ureum

Ureum merupakan produk sisa dari metabolisme protein yang secara normal dipindahkan dari darah ke ginjal. Jumlah ureum dalam darah ditentukan oleh diet protein dan kemampuan ginjal mengekskresikan urea. Jika ginjal mengalami kerusakan, urea akan terakumulasi dalam darah. Peningkatan urea plasma menunjukkan kegagalan ginjal dalam melakukan fungsi filtrasinya (Indriani *et al.*, 2017).

2.3 Hubungan Gula Darah 2 Jam *Post Prandial* dengan Kreatinin dan Ureum pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin,

kerja insulin, atau kedua duanya (ADA, 2018). Peningkatan glukosa darah dalam tubuh atau hiperglikemia merangsang pankreas untuk menghasilkan insulin yang cukup di dalam tubuh dan membuat kerja insulin meningkat. Kondisi hiperglikemia yang berlangsung lama dapat menyebabkan berbagai komplikasi mikrovaskular, salah satunya nefropati diabetik yang ditandai dengan kerusakan struktur dan fungsi ginjal. Pemeriksaan gula darah 2 jam post prandial (GD2PP) digunakan untuk menilai kemampuan tubuh dalam mengendalikan kadar glukosa setelah makan dan merupakan salah satu parameter penting dalam evaluasi kontrol glikemik pasien diabetes.

Peningkatan kadar GD2PP mencerminkan hiperglikemia pasca-prandial yang dapat memicu stres oksidatif, disfungsi endotel, dan kerusakan membran basal glomerulus. Kerusakan tersebut menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus sehingga produk sisa metabolisme, seperti kreatinin dan ureum, tidak dapat diekskresikan secara optimal oleh ginjal. Akibatnya, kadar kreatinin dan ureum dalam darah akan meningkat seiring dengan memburuknya fungsi ginjal pada pasien DMT2.

Penelitian yang dilakukan oleh Oktaviani, *et al* (2021) pada pasien DMT2 dengan gagal ginjal kronik menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar gula darah 2 jam post prandial dan kadar serum kreatinin ($p = 0,009$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin buruk kontrol glikemik setelah makan, semakin tinggi kadar kreatinin yang ditemukan pada pasien, sehingga GD2PP dapat menjadi indikator penting dalam memprediksi penurunan fungsi ginjal pada penderita diabetes melitus tipe 2.

Selain kreatinin, ureum juga merupakan parameter yang sering digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan perubahan hemodinamik ginjal dan kerusakan nefron yang berujung pada peningkatan kadar ureum dalam darah. Penelitian oleh Dai, K. L (2020) menunjukkan bahwa kadar glukosa darah memiliki hubungan yang bermakna dengan perubahan kadar ureum dan kreatinin serum pada penderita DMT2. Temuan tersebut memperkuat dugaan bahwa kontrol glikemik yang buruk berperan dalam terjadinya gangguan fungsi ginjal.

Peningkatan kadar glukosa darah yang berlangsung terus-menerus menyebabkan glikosilasi protein dan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs). Senyawa ini mengakibatkan kerusakan jaringan ginjal melalui proses inflamasi dan fibrosis glomerulus. Kerusakan yang progresif akan menurunkan kemampuan filtrasi ginjal sehingga kadar kreatinin dan ureum meningkat. Oleh karena itu, pengendalian kadar GD2PP yang baik sangat penting untuk mencegah atau memperlambat terjadinya komplikasi nefropati diabetik pada pasien DMT2.