

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes melitus

1. Pengertian

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh tingginya kadar gula darah akibat kekurangan atau resistensi insulin. Kondisi ini dikategorikan kedalam tiga jenis utama yaitu tipe 1, tipe 2 dan diabetes gestational.

a) Diabetes tipe 1

Diabetes tipe 1 (DMT1) tergolong langka karena hanya dialami sekitar 5-10% penderita diabetes. Kondisi ini terjadi ketika produksi insulin terganggu akibat kerusakan sel beta pankreas yang dipicu oleh serangan autoimun maupun paparan virus tertentu, seperti *coxsackie*, *rubella*, *cytomegalovirus (cmv)*, dan *herpes*.

Kerusakan autoimun pada sel beta pankreas memicu penurunan produksi insulin yang berujung pada gangguan metabolisme pada penderita DMT1. Kondisi ini juga kerap disertai dengan tidak normalnya fungsi sel alfa pankreas.(Arlayati & Ikhwan, 2025).

b) Diabetes tipe 2

Diabetes tipe 2 (DMT2) adalah diabetes paling umum yang mencakup 90-95% dari total penderita. Meski mayoritas kasus dialami oleh orang berusia di atas 45 tahun, belakangan ini prevalensinya pada anak-anak dan remaja juga terus melonjak. Terjadinya DMT2 sangat

dipengaruhi oleh kombinasi faktor genetik dan gaya hidup seperti obesitas, pola makan tinggi lemak rendah serat, serta kurangnya aktivitas fisik. Secara patofisiologis, kondisi ini dipicu oleh kegagalan sel tubuh dalam merespon insulin, yang dikenal sebagai resistensi insulin (Arlayati & Ikhwan, 2025).

Diagnosa DMT2 dapat ditegakkan melalui beberapa metode tes, yakni kadar gula darah puasa, TTGO 2 jam (75 gram), HbA1c, atau gula darah sewaktu yang disertai gejala klasik. Seseorang dipastikan mengidap diabetes jika memenuhi kriteria berikut; gula darah puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), TTGO 2 jam ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), HbA1c $\geq 6,5\%$, atau gula darah acak ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) bersama indikasi klinis khas (Suputra *et al.*, 2021).

Gangguan toleransi glukosa pada DMT2 dipengaruhi oleh berbagai organ seperti jaringan lemak (peningkatan lipolisis), sistem pencernaan (kekurangan inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (reabsorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin).

c) Diabetes gestational

Diderita oleh sekitar 4-5% wanita hamil, diabetes gestational (GDM) adalah gangguan toleransi karbohidrat yang terdiagnosis baru pada trimester kedua atau ketiga, meskipun sebelumnya pasien tidak memiliki riwayat diabetes. Kondisi ini disebabkan oleh gangguan fungsi sel beta pankreas yang sudah ada sebelum masa kehamilan, sehingga sekresi insulin pada fase awal penderita GDM lebih rendah

dibandingkan ibu hamil yang sehat, terutama menjelang akhir kehamilan (Yudestira, 2024).

2. Patofisiologi

Hormon insulin yang dihasilkan oleh pankreas (organ yang terletak di belakang lambung) berfungsi memindahkan glukosa dari darah ke sel-sel tubuh. Bekerja dengan sistem umpan balik, peningkatan gula darah secara otomatis memicu pelepasan insulin untuk membantu penyerapan nutrisi oleh sel. Jika fungsi insulin berjalan baik, kadar glukosa pascamakan (postprandial) akan kembali normal ke tingkat basal (sebelum makan).

Kerusakan utama pada DM2 bersumber dari resistensi insulin di otot dan hati, disertai kegagalan sel beta pankreas. Selain faktor tersebut gangguan toleransi glukosa pada DM2 dipengaruhi oleh berbagai organ seperti jaringan lemak (peningkatan lipolisis), sistem pencernaan (kekurangan inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (reabsorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin) (Zulfian, 2022).

Secara umum, penyebab patogenesis hiperglikemia meliputi beberapa faktor, yaitu;

a) Kegagalan sel beta pankreas

Penurunan fungsi sel beta pankreas umumnya sudah terjadi sejak pasien pertama kali terdiagnosis DM2.

b) Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa memproduksi glukagon yang kadarnya meningkat saat puasa. Peningkatan ini secara nyata memicu lonjakan produksi glukosa oleh hati (*hepatic glucose production*) pada kondisi basal.

c) Kelainan pada hepar (hati)

Resistensi insulin yang parah di organ hati memicu proses glukoneogenesis, sehingga tingkat produksi glukosa basal oleh hepar mengalami peningkatan (Zulfian, 2022).

d) Usus halus

Proses penyerapan karbohidrat di saluran cerna dibantu oleh enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida. Penyerapan ini secara langsung meningkatkan kadar gula darah pascamakan (Zulfian, 2022).

3. Faktor resiko

Risiko terkena DM2 dipengaruhi oleh berbagai faktor, mulai dari usia, tingkat aktivitas fisik, paparan asap, indeks massa tubuh (IMT), hipertensi, hingga stres dan gaya hidup. Selain itu, riwayat keluarga, kadar HDL dan trigliserida, riwayat DMG, serta gangguan toleransi glukosa sebelumnya turut meningkatkan risiko penyakit ini (Lestari *et al.*, 2021).

a. Usia

Semakin tua umur maka proses metabolisme tubuh dimana kerja organ tubuh mulai berkurang seiring dengan pertambahan umur, apalagi jika tidak pernah melakukan olahraga secara teratur. Hal ini

juga terjadi pada proses metabolisme glukosa dalam tubuh (Nasution *et al.*, 2021).

b. Berat badan

Saat tubuh kekurangan insulin dan gagal mengolah gula menjadi energi, lemak dan protein akan dibakar sebagai sumber energi pengganti. Pada penderita diabetes yang tidak terkontrol, ginjal dapat membuang hingga 500 gram glukosa melalui urine setiap harinya, yang berarti tubuh kehilangan sekitar 2.000 kalori per 24 jam (Lestari *et al.*, 2021).

c. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah tinggi dapat berkontribusi pada risiko diabetes. Hipertensi berkaitan erat dengan gangguan retensi garam dan air oleh tubuh, atau meningkatnya tekanan cairan di dalam pembuluh darah perifer (Yudestira, 2024).

d. Riwayat keluarga

Riwayat keluarga berpengaruh besar terhadap risiko terkena DM, dimana sekitar 40% penderita tercatat memiliki anggota keluarga dengan kondisi serupa. Penelitian Kusnadi dalam jurnal (Nasution *et al.*, 2021) individu dengan riwayat keluarga penderita DM memiliki risiko 6 kali lebih tinggi terkena penyakit tersebut dibandingkan mereka yang tidak memiliki riwayat keturunan DM.

e. Gaya hidup

Pola makan tinggi karbohidrat, sering mengonsumsi makanan cepat saji (*fast food, junk food*) dan minuman manis, serta kebiasaan malas bergerak akibat duduk berjam-jam meningkatkan risiko terkena DMT2 secara signifikan (Murtiningsih *et al.*, 2021).

f. Jenis kelamin

Secara prevalensi, peluang terkena penyakit DMT2 pada jenis kelamin perempuan dan laki-laki sama. Hanya saja, dari faktor risiko, perempuan lebih beresiko menderita DMT2 karena secara fisik perempuan memiliki peluang indeks masa tubuh (IMT) yang meningkat lebih besar. Sindrom siklus bulanan pascamenopause akan membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal, maka dari itu jenis kelamin perempuan beresiko menderita DMT2 lebih besar dari pada laki-laki (Nadifah *et al.*, 2023).

4. Pengobatan

Terapi farmakologi bermanfaat menekan risiko komplikasi diabetes, namun obat-obatan tidak bisa membalikan kondisi tersebut secara total. Konsensus tata laksana diabetes menegaskan pentingnya penerapan gaya hidup sehat, seperti konsumsi makanan bergizi dan olahraga teratur yang dilakukan bersamaan dengan terapi obat oral maupun suntik. Salah satu obat lini pertama yang paling umum digunakan adalah metformin dari golongan biguanida. Metformin efektif menurunkan kadar gula darah, meningkatkan

sensitivitas insulin, serta mengurangi risiko kematian, hipoglikemia dan komplikasi kardiovaskular/makrovaskular pada pasien DMT2.

Sulfonilurea sering digunakan sebagai terapi lini kedua bagi pasien DMT2 tanpa obesitas berat, bekerja dengan merangsang sekresi insulin dengan menutup saluran K^+ yang peka terhadap ATP. Selain itu golongan *thiazolidinediones* (seperti *pioglitazon* dan *rosiglitazon*) berfungsi meningkatkan sensitivitas insulin pada hati dan otot rangka melalui pengikatan reseptor PPAR- γ . Untuk mengatasi hiperglikemia pascamakan (postprandial) obat golongan *alpha-glucosidase inhibitors* (AGI) seperti akarbosa bekerja menghambat pemecahan polisakarida menjadi monosakarida di usus. Adapun terapi berbasis inkretin, seperti Agonis Reseptor GLP-1 (contohnya eksenatida dan liraglutida), efektif memicu sekresi insulin, menekan glukagon pascamakan, serta menurunkan kadar HbA1c sebesar 0,8% hingga 1,5% (Hakim *et al.*, 2022).

B. Kreatinin

1. Pengertian

Kreatinin merupakan produk akhir metabolisme yang utamanya disintesis di hati dan disimpan dalam otot rangka sebagai fosfokreatinin (sumber energi). Senyawa ini dibuang dari tubuh melalui filtrasi glomerulus ginjal ke dalam urine tanpa mengalami reabsorpsi atau sekresi di tubulus. Karena sifatnya tersebut, kadar kreatinin darah menjadi parameter kunci dalam mengukur fungsi ginjal sekaligus menentukan langkah terapi yang tepat bagi penderita gangguan ginjal. Kreatinin sendiri awalnya disintesis di

hati, ginjal, dan pankreas, kemudian dibawa terutama ke otot rangka dan otak (Rachmad & Setyawati, 2023).

Kadar kreatinin serum sangat dipengaruhi oleh massa otot seseorang. Semakin besar massa otot, semakin banyak kreatinin yang dihasilkan. Jenis kelamin juga memengaruhi kadar kreatinin, terutama karena perbedaan massa otot antara laki-laki dan perempuan (Yim *et al.*, 2023).

Kadar kreatinin darah dapat dipengaruhi oleh usia dan massa otot. Lansia cenderung memiliki kadar kreatinin lebih tinggi dibanding usia muda, dimana tingginya angka ini menandakan penurunan fungsi ginjal menuju gagal ginjal, atau merupakan komplikasi dari penyakit DM2. Selain itu, pria umumnya memiliki kadar kreatinin yang lebih tinggi daripada wanita karena memiliki massa otot yang lebih besar (Rachmad & Setyawati, 2023).

2. Metabolisme

Menurut Sabarudin (2012) dalam jurnal (Febrianti *et al.*, 2023) kreatinin merupakan hasil metabolis dari kreatinin dan fosfokreatinin. Biosintesis awal kreatinin dimulai di ginjal dengan melibatkan asam amino arginin dan glisin. Sebagai zat sisa metabolisme yang difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan melalui ginjal, konsentrasi kreatinin dalam serum darah maupun urine merupakan indikator utama untuk mengidentifikasi adanya kerusakan ginjal.

Kadar kreatinin dalam plasma darah umumnya bersifat stabil dari hari ke hari. Jika konsentrasi melonjak melebihi batas normal, kondisi tersebut dapat menjadi indikasi awal adanya penurunan atau gangguan fungsi ginjal.

Produksi dan ekskresi harian kreatinin lebih dominan dipengaruhi oleh total massa otot seseorang, dibandingkan oleh tingkat aktivitas otot maupun metabolisme protein. Pembentukan kreatinin harian umumnya stabil, kecuali terjadi kerusakan otot yang signifikan akibat cedera fisik parah atau penyakit degeneratif, karena kreatinin plasma disintesis di otot rangka, kadarnya bergantung pada massa otot dan berat badan.

3. Pemeriksaan

Pemeriksaan kreatinin darah penting dilakukan guna memantau kesehatan ginjal. Sebagai produk limbah dari aktivitas otot, kreatinin seharusnya disaring oleh ginjal lalu dikeluarkan bersama urine.

Pengukuran kadar kreatinin dilakukan menggunakan metode kimia berbasis reaksi jaffe, dimana kreatinin bereaksi dengan larutan pikrat alkalis membentuk kompleks warna jingga kemerahan yang diukur pada panjang gelombang 490-510 nm tanpa memerlukan preparasi sampel awal. Metode ini telah dikembangkan dan ditingkatkan spesifisitas, kecepatan, serta adaptabilitasnya dari bentuk awal, mencakup penerapan metode enzimatik hingga *high performance liquid chromatography* (HPLC). Nilai kreatinin serum normal: 0,6 – 1,3 mg/dL. Kreatinin serum > 1,5 mg/dL menunjukkan telah adanya gangguan fungsi ginjal (Rahmawati, 2017).

