

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Diabetes Melitus

##### 1. Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik khas yaitu hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia merupakan suatu kondisi meningkatnya kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal (PERKENI,2015).

##### 2. Klasifikasi

Penyakit diabetes melitus memiliki beberapa tipe. Klasifikasi diabetes melitus menurut PERKENI (2015) terbagi menjadi empat tipe seperti pada tabel 2.

**Tabel 2.** Klasifikasi Diabetes Melitus menurut PERKENI 2015.

Tipe DM	Karakteristik
Tipe 1	Destruksi sel beta menjurus ke defisiensi insulin absolut (autoimun dan idiopatik)
Tipe 2	Bervariasi, dari dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Tipe lain	a. Defek genetik fungsi sel beta b. Defek genetik kerja insulin c. Penyakit eksokrin pankreas d. Endokrinopati e. Karena obat atau zat kimia f. Infeksi g. Sebab imunologi yang jarang h. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
DM gestasional	Diabetes yang terjadi pada saat kehamilan

### 3. Komplikasi

Komplikasi diabetes melitus dibagi menjadi dua golongan besar (PERKENI,2015) :

#### a. Komplikasi akut

##### 1) Krisis hiperglikemia

Ketoasidosis Diabetik (KAD) adalah komplikasi akut diabetes yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi (300-600 mg/dl), disertai tanda dan gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Osmolaritas plasma meningkat (300-320 mOs/ml) dan terjadi peningkatan anion gap.

Status Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH) adalah suatu keadaan dimana terjadi peningkatan glukosa darah sangat tinggi (600-1200 mg/dl), tanpa tanda dan gejala asidosis, osmolaritas plasma sangat meningkat (330-380 mOs/ml), plasma keton (+/-), anion gap normal atau sedikit meningkat.

##### 2) Hipoglikemia

Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah < 70 mg/dl. Sebagian pasien dengan diabetes dapat menunjukkan gejala glukosa darah rendah tetapi menunjukkan kadar glukosa darah normal. Di lain pihak, tidak semua pasien diabetes mengalami gejala hipoglikemia meskipun pada pemeriksaan kadar glukosa darahnya rendah. Penurunan kesadaran yang terjadi pada penyandang diabetes harus selalu dipikirkan kemungkinan disebabkan oleh hipoglikemia.

Hipoglikemia pada usia lanjut merupakan suatu hal yang harus dihindari, mengingat dampaknya yang fatal atau terjadinya kemunduran mental bermakna pada pasien. Perbaikan kesadaran pada DM usia lanjut sering lebih lambat dan memerlukan pengawasan yang lebih lama. Pasien dengan resiko hipoglikemia harus diperiksa mengenai kemungkinan hipoglikemia simtomatik ataupun asimtomatik pada setiap kesempatan.

**Tabel 3.** Tanda dan Gejala Hipoglikemia pada Orang Dewasa

Jenis Hipoglikemik	Tanda	Gejala
Autonomik	Rasa lapar, berkeringat, gelisah, paresthesia, palpitasi, <i>tremulousness</i>	Pucat, takikardia, <i>widened pulse-pressure</i>
Neuroglukopenik	Lemah, lesu, <i>dizziness</i> , pusing, <i>confusion</i> , diplopia, perubahan sikap, gangguan kognitif, pandangan kabur,	<i>Cortical-blindness</i> , hipotermia, kejang, koma

b. Komplikasi menahun

1) Makroangiopati

Makroangiopati adalah komplikasi dari diabetes melitus pada pembuluh darah makro. Terjadi pada pembuluh darah jantung (penyakit jantung koroner), pembuluh darah tepi (penyakit arteri pada pasien DM, dengan gejala nyeri saat beraktivitas dan kurang istirahat, juga sering tanpa gejala), dan pembuluh darah otak (stroke iskemik atau stroke hemoragik).

Proses terjadinya DM komplikasi hipertensi yaitu resistensi reseptor insulin dalam jaringan akan menyebabkan glukosa darah hasil perubahan proses metabolisme tidak bisa masuk ke dalam sel. Glukosa

tertimbun dalam ginjal dan terjadi proses diuresis osmotik untuk mengurangi kadar glukosa darah, akibatnya tubuh terjadi dehidrasi (kurangnya cairan ekstrasel) maka sebagai kompensasinya volume intrasel ditarik keluar, sehingga cairan tubuh berlebih dan terjadi hipertensi (Meirinawati, 2006).

## 2) Mikroangiopati

Komplikasi DM pada pembuluh darah mikro (mikroangiopati) diantaranya adalah retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati perifer. Pada neuropati perifer, hilangnya sensasi distal berisiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki, dan gejalanya berupa kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri, dan terasa lebih sakit di malam hari.

## **B. Nefropati Diabetik**

### 1. Definisi

Nefropati diabetik dapat didefinisikan sebagai diagnosis klinis pada deteksi proteinuria pada pasien DM tanpa disertai penyebab lain yang jelas, seperti infeksi (Bilous *et al*, 2014). Nefropati diabetik disebabkan kerusakan ginjal yang menyebabkan proteinuria, hipertensi, dan penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR). Nefropati diabetik dibagi menjadi dua yaitu albuminuria persisten level 30-299mg/24jam dan albuminuria persisten level  $\geq 300$ mg/24jam. Penegakkan diagnosis nefropati diabetik jika kadar albumin menetap yaitu  $>300$ mg/24jam pada minimal dua kali pemeriksaan dalam 3 sampai 6 bulan, tanpa penyebab albuminuria lainnya (PERKENI, 2015).

Tanda klinis ditandai lainnya adalah adanya peningkatan proteinuria yang progresif, penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR), hipertensi dan resiko tinggi penyakit kardiovaskular (Sudoyo dkk, 2014). Diabetes fase awal ditandai dengan hiperfiltrasi glomerulus dan peningkatan GFR. Hal ini berhubungan dengan peningkatan perkembangan sel dan ekspansi ginjal (Pratama, 2013).

## 2. Etiologi

Faktor etiologi nefropati diabetik yaitu kurang terkontrolnya kadar gula darah (gula darah puasa >140-160mg/dl), faktor genetik, hipertensi sistemik, kelainan hemodinamik (peningkatan GFR, peningkatan tekanan intraglomerulus), sindroma metabolik (sindrom resistensi insulin), perubahan permeabilitas pembuluh darah, asupan protein berlebih, kelainan metabolisme (karbohidrat atau lemak atau protein), dislipidemia (hiperkolesterolemia dan hipertrigleseridemia), aktivasi protein kinase-C (Sudoyo dkk, 2014).

Hipertensi sistemik menyebabkan hiperfiltrasi dan abnormalitas hemodinamik yang menyebabkan kerusakan gloerulus. Kekuatan hemodinamik intraglomerular abnormal mengubah pertumbuhan dan fungsi glomerulus, mesangial dan sel-sel epitel dengan meningkatkan tekanan fisik dan mekanis. Hal ini mengakibatkan peningkatan pembentukan matriks mesangial dan penebalan membran basalis yang merupakan ciri khas nefropati diabetik (Harie dkk, 2018).

### 3. Klasifikasi/Stage

**Tabel 4.** Klasifikasi Nefropati Diabetika Menurut ADA (2014)

Fase	Tanda
Fase I	Hiperfiltrasi dengan peningkatan GFR ( <i>Glomerular Filtration Rate</i> ), AER ( <i>Albumin Ekretion Rate</i> ) dan hipertropi ginjal.
Fase II	Eksresi albumin relatif normal ( < 30mg / 24jam ) pada beberapa penderita ada kemungkinan masih terdapat hiperfiltrasi yang mempunyai resiko lebih tinggi dalam perkembangan menjadi nefropati diabetik.
Fase III	Ditandai dengan terjadinya mikroalbuminuria (30-300mg/24jam)
Fase IV	Positif proteinuria, eksresi albumin >300mg/24j, pada fase ini terjadi penurunan GFR dan biasanya terjadi hipertensi.
Fase V	<i>End Stage Renal Disease</i> (ESRD), dialisa biasanya akan dimulai ketika GFR sudah turun sampai 15ml/menit.

### 4. Patofisiologi

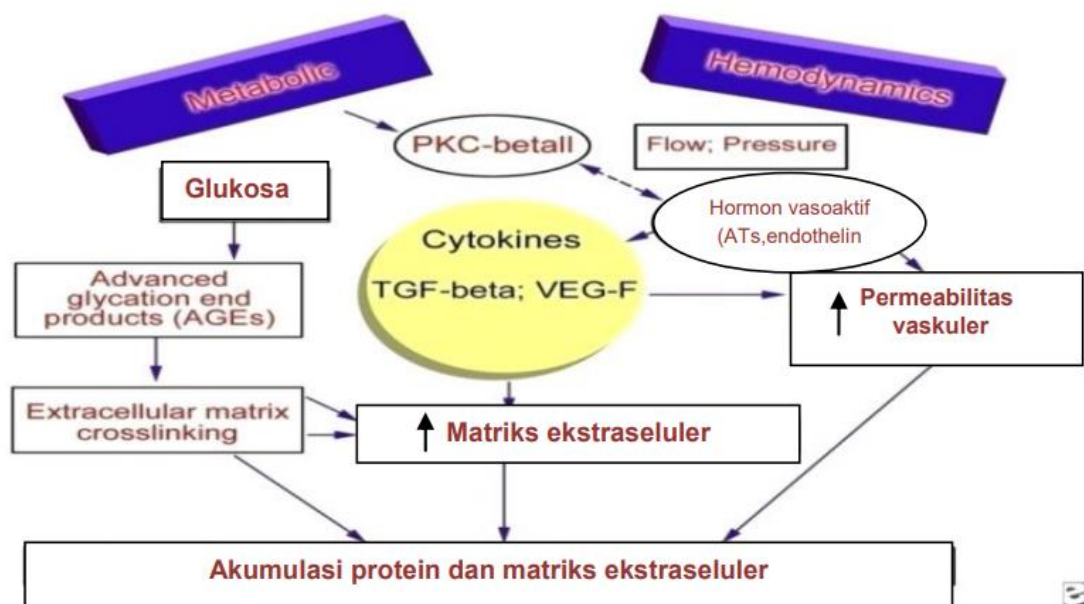
Nefropati diabetik didefinisikan sebagai terjadinya perubahan fungsional berupa hiperfiltrasi glomerulus, peningkatan ekskresi albumin, peningkatan proteinuria, dan penurunan GFR (*Glomerular Filtration Rate*). Hiperfiltrasi glomerulus dikarenakan adanya penebalan membran glomerulus yang akan menyebabkan glomerulosklerosis, hyalinosis arteri eferen dan fibrosis tubulo interstitial.

Glukotoksisitas merupakan peningkatan glukosa menahun yang merupakan faktor utama terjadinya nefropati. Glukotoksisitas memiliki dua jalur, antara lain:

- a. Jalur metabolik : hiperglikemia atau kadar glukosa tinggi dalam darah dapat bereaksi secara non enzimatik dengan asam amino bebas yang

akan menghasilkan AGE (*Advance Glycosilation End-Products*). Peningkatan AGE menimbulkan kerusakan pada glomerulus ginjal (Sunaryanto, 2010). AGE menjadi pemicu terjadinya sintesis matriks ekstraseluler, peningkatan angiotensin II dan berakhir pada inflamasi glomerulus (Soni, 2009).

- b. Jalur Hemodinamik : terjadi dikarenakan glukotoksisitas yang menimbulkan kelainan sel endotel pembuluh darah, diawali dengan peningkatan hormon vasoaktif seperti angiotensin II (AT II). Salah satu peranan AT II adalah stimulasi protein matriks ekstraseluler yang merupakan salah satu faktor terjadinya nefropati diabetik (Sunaryanto, 2010).



**Gambar 1.** Skema Patogenesis Nefropati Diabetik

### C. Antihipertensi pada Pasien Nefropati Diabetik

Hipertensi adalah faktor risiko untuk perkembangan penyakit ginjal diabetik. Terapi antihipertensi mengurangi risiko albuminuria, dan di antara pasien dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2 (GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> dan nilai albuminuria  $\geq$ 300 mg/gCr), terapi ACEi atau ARB mengurangi risiko kemajuan untuk *End Stage Renal Disease* (ESRD). Terapi antihipertensi juga mengurangi risiko kejadian kardiovaskular. Penurunan tekanan darah hingga <140/90mmHg untuk mengurangi kematian akibat penyakit kardiovaskular dan memperlambat perkembangan penyakit ginjal kronik atau *Chronic Kidney Disease* (CKD) pada penderita diabetes (ADA, 2018).

ACEi (ACE Inhibitor) dan ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) adalah terapi lini pertama untuk menurunkan tekanan darah pada pasien dengan diabetes melitus, karena terbukti untuk pencegahan perkembangan CKD. Pada kondisi nilai albuminuria 30-299mg/gCr, terapi ACEi atau ARB telah terbukti mengurangi perkembangan nilai albuminuria (ADA, 2018). Golongan ACEi dapat mengurangi penurunan GFR dan mengurangi progresifitas peningkatan ekskresi albuminuria. Golongan ARB juga dapat digunakan untuk memperlambat peningkatan nilai albuminuria, selain itu efek samping hiperkalemia dari ARB lebih rendah dibanding dengan ACEI (ADA, 2014).

Terapi dengan ACEi atau ARB tidak diperlukan untuk pencegahan primer. Terapi ACEi atau ARB diberikan pada pasien dengan albuminuria sedang (30-299 mg/24 jam) dan albuminuria berat (>300 mg/24 jam). Diuretik,

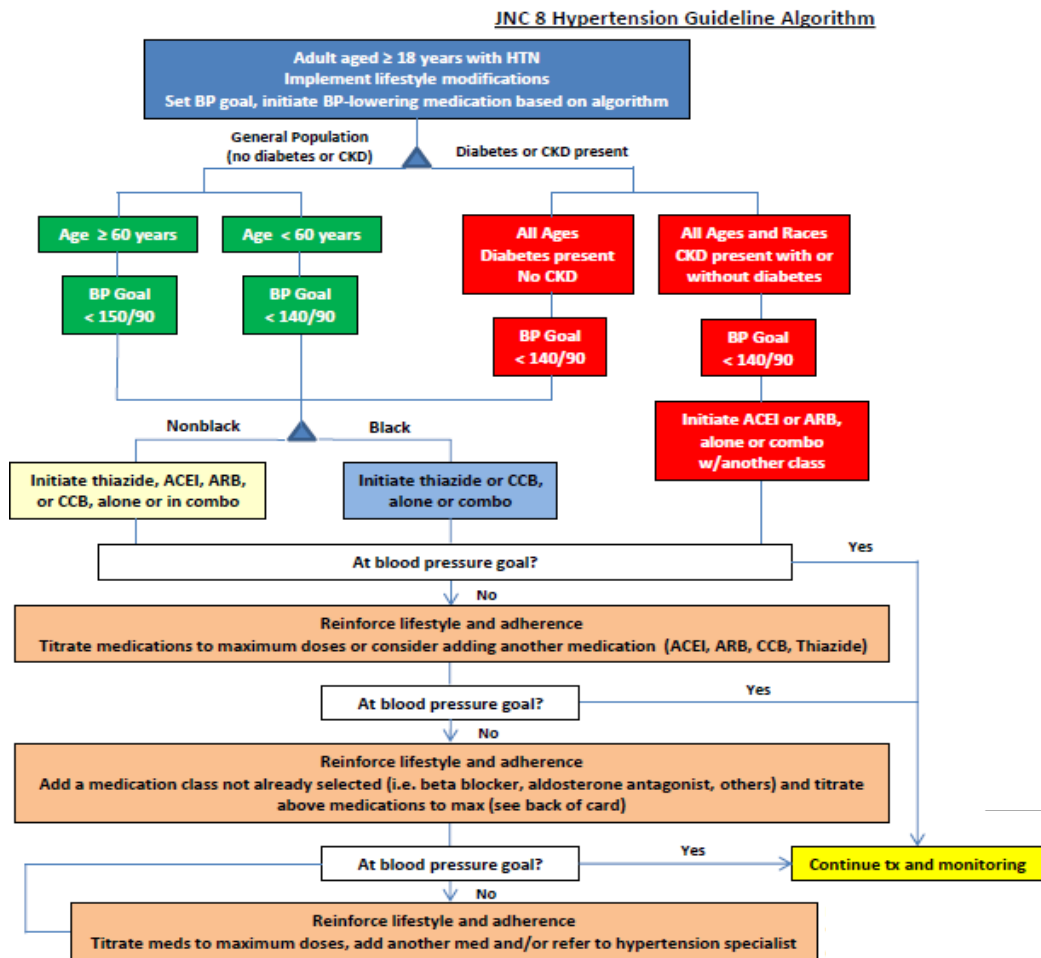


Penyekat Kanal Kalsium atau CCB, dan *beta blocker* dapat diberikan sebagai terapi tambahan ataupun pengganti pada pasien yang tidak dapat mentoleransi ACEi dan ARB (PERKENI, 2015).

Penelitian pada pasien diabetes tipe 2 dan ekskresi albumin urin normal, terapi ARB mengurangi atau menekan perkembangan albuminuria tetapi meningkatkan kejadian kardiovaskular. Penelitian pada diabetes tipe 1 menunjukkan tidak adanya albuminuria maupun hipertensi, ACEi atau ARB tidak mencegah perkembangan diabetes glomerulopati dari biopsi ginjal. Oleh karena itu, ACEi atau ARB tidak dianjurkan untuk pasien tanpa hipertensi untuk mencegah perkembangan penyakit diabetik (ADA, 2018).

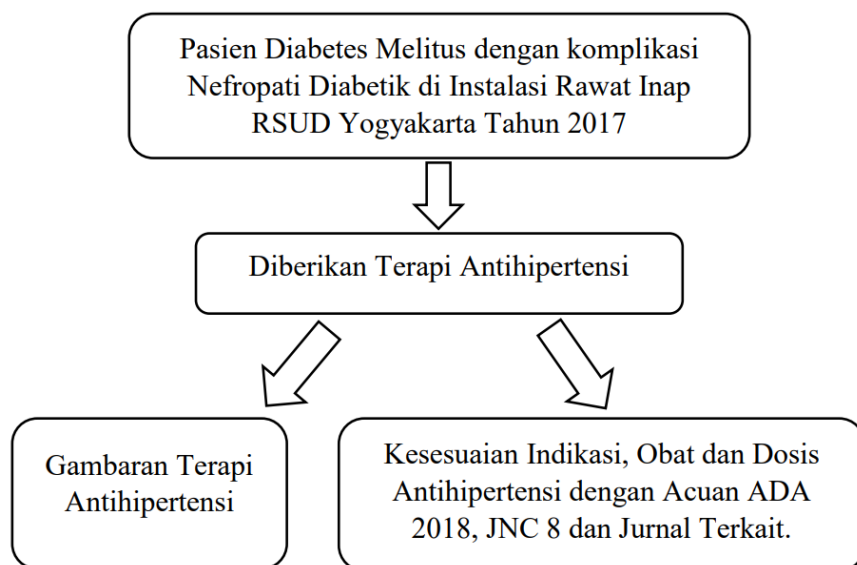
Dua penelitian *Clinical Trials Study* menyatakan bahwa kombinasi ACEi dan ARB dan tidak ditemukan manfaat pada penyakit kardiovaskular dan diabetes, bahkan memiliki *adverse event* atau efek yang tidak diinginkan yang lebih tinggi (hiperkalemia). Oleh karena itu, penggunaan gabungan ACEi dan ARB harus dihindari (ADA, 2018).

Kombinasi antagonis reseptor mineralokortikoid (Spironolakton) dengan ACEi atau ARB masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Antagonis reseptor mineralokortikoid efektif untuk pengendalian resistensi hipertensi, telah terbukti mengurangi albuminuria pada penelitian yang pernah dilakukan. Pada terapi kombinasi dua atau lebih obat antihipertensi akan meningkatkan kejadian hiperkalemik sehingga perlu adanya penelitian *Clinical Trial* untuk merekomendasikan kombinasi tersebut (ADA, 2018).



**Gambar 2.** JNC8 - Hypertension Guideline Algorithm

**D. Kerangka Konsep**



**Gambar 3.** Kerangka Konsep

## **E. Keterangan Empirik**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran dan kesesuaian indikasi, obat dan dosis terapi antihipertensi pada pasien diabetes melitus dengan komplikasi nefropati diabetik di instalasi rawat inap RSUD Yogyakarta tahun 2017 dengan ADA 2018, JNC8 dan jurnal terkait.