

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronik yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme akibat fungsi atau sekresi insulin (PERKENI, 2015). DM merupakan penyakit yang terjadi ketika pankreas tidak dapat memproduksi insulin, atau insulin yang dihasilkan tidak dapat digunakan oleh tubuh secara efektif.

Setelah hiperglikemia terjadi, pasien dengan semua bentuk diabetes beresiko untuk mengembangkan komplikasi kronis yang sama, meskipun tingkat perkembangannya berbeda (*American Diabetes Association, 2018*). Hiperglikemia kronik pada DM berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama serangan jantung, stroke, gagal ginjal, amputasi kaki, dan kerusakan saraf (*World Health Organization, 2016*).

b. Klasifikasi

PERKENI (2015) mengklasifikasikan DM menjadi :

- 1) Diabetes tipe 1, destruksi sel beta autoimun, dapat juga berupa idiopatik, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut.

- 2) Diabetes tipe 2, dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
- 3) Diabetes melitus gestasional (GDM), diabetes didiagnosis pada trimester kehamilan kedua atau ketiga dan tidak menunjukkan secara jelas diabetes sebelum kehamilan.
- 4) Diabetes tipe lainnya, misalnya defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati karena obat atau zat kimia, infeksi, dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM.

c. Diagnosis

Pemeriksaan kadar glukosa darah digunakan sebagai dasar dalam penegakan diagnosis DM. Pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena merupakan pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. (PERKENI, 2015).

DM dapat didiagnosis berdasarkan kriteria glukosa plasma, baik glukosa plasma puasa (GDP) atau glukosa plasma 2 jam (GD2PP) setelah pemberian 75 gram glukosa oral pada tes toleransi glukosa oral (TTGO), atau dengan kriteria HbA1C.

Tabel 2. Kriteria diagnosis diabetes

Pemeriksaan gula darah puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Puasa adalah kondisi tidak mendapat asupan kalori selama minimal 8 jam terakhir.*
Atau
2-jam PG ≥ 200 mg/dL selama TTGO. Tes menggunakan beban glukosa setara dengan 75 gram glukosa.*
Atau
Pada pasien dengan gejala klasik dari hiperglikemia atau krisis hiperglikemi. Glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
Atau
HbA1C $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Pemeriksaan harus dilakukan di laboratorium menggunakan metode <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan terstandarisasi untuk <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> (DCCT) assay.*
*Dengan tidak adanya hasil yang jelas dari hiperglikemia, hasilnya harus dikonfirmasi oleh tes ulang.

Sumber : PERKENI, 2015

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal dan tidak memenuhi kriteria DM, digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) (PERKENI, 2015).

Tabel 3. Kadar tes laboratorium darah

	HbA1C (%)	GDP (mg/dl)	GD2PP (mg/dl)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	$\leq 5,7$	< 100	< 140

Sumber : PERKENI, 2015

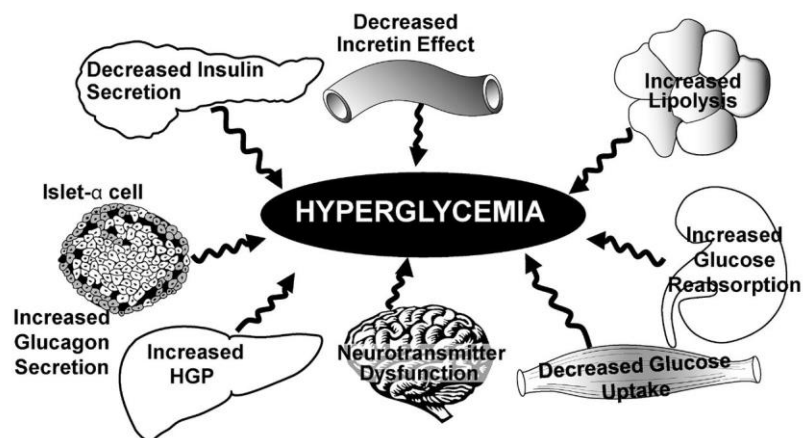
d. Faktor Risiko

Faktor risiko DM dapat dibagi menjadi 2, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (PERKENI, 2015).

- 1) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi
 - a) Usia, peningkatan usia berpengaruh terhadap penurunan fungsi sel beta secara progresif (DeFronzo, 2009).
 - b) Ras dan etnik, resiko DM 18% lebih tinggi pada etnis Asia-Amerika dibandingkan dengan etnis kulit putih non Hispanik, 66% pada etnis Hispanik, dan 77% pada etnis kulit hitam non Hispanik (Spruijt-Metz *et al.*, 2014).
 - c) Riwayat keluarga dengan DM, kerabat tingkat pertama pasien DM tipe 2 memiliki kemungkinan mengembangkan diabetes sebesar 40% (Wu *et al.*, 2014).
 - d) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG).
- 2) Faktor risiko yang bisa dimodifikasi
 - a) Obesitas ($IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$).
 - b) Pola hidup tidak sehat seperti kurangnya aktivitas fisik, diet tinggi glukosa rendah serat, merokok, dan konsumsi minuman berkarbonasi dan alkohol (Wu *et al.*, 2014).
 - c) Hipertensi (>140/90 mmHg).
 - d) Dislipidemia (HDL < 35 mg/dl dan/atau trigliserida >250 mg/dl).

e. Patogenesis DM tipe 2

Kerusakan sel beta pankreas dan resistensi insulin pada otot dan hepar merupakan patofisiologi dari DM tipe 2. Sel alfa pankreas, sel lemak, sistem gastrointestinal, ginjal, dan otak juga berperan penting dalam patogenesis DM tipe 2 (PERKENI, 2015).



Gambar 1. 8 Organ patogenesis hiperglikemia (*ominous octet*)

Sumber : DeFronzo, Ralph A., 2009

Menurut DeFronzo (2009), patogenesis DM tipe 2 yaitu :

1) Sel beta pankreas

Meskipun respon insulin plasma terhadap perkembangan resistensi insulin biasanya meningkat pada DM tipe 2, tidak berarti bahwa sel-sel beta pankreas berfungsi normal. Penurunan signifikan fungsi sel beta pankreas biasanya sudah terjadi ketika diagnosis diabetes ditegakkan.

2) Hepar

Otak memiliki kebutuhan akan glukosa dan bertanggung jawab atas 50% dari penggunaan glukosa dalam kondisi basal atau

puasa. Permintaan glukosa ini dipenuhi oleh hepar dengan produksi glukosa (glikogenolisis).

3) Otot

Terdapat gangguan kinerja insulin multipel pada intramioselular yang disebabkan oleh gangguan fosforilasi tirosin pada penderita DM tipe 2 sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

4) Sel lemak

Terjadi peningkatan lipolisis dan asam lemak bebas dalam plasma yang disebabkan oleh sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin. Peningkatan lemak bebas akan merangsang proses glukoneogenesis yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin di hepar dan otot dan dapat mengganggu sekresi insulin.

5) Gastrointestinal

Diet glukosa memicu respon insulin lebih besar dibandingkan dengan glukosa intravena (efek incretin). Hormon GLP-1 (*glucagon-like polypeptide-1*) dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) merupakan hormon yang berperan dalam hal ini. Pada penderita DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP.

6) Sel alfa pankreas

Sel alfa berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan sintesis glukagon dapat menyebabkan produksi gula hepar (HGP) basal meningkat dibandingkan dengan individu yang normal secara signifikan.

7) Ginjal

Ginjal merupakan organ yang berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sebagian besar glukosa yang terfiltrasi akan diserap kembali melalui peran *Sodium Glucose co-Transporter 2* (SGLT-2) pada bagian tubulus proksimal. Sedang sisanya akan di absorpsi pada tubulus desenden dan asenden melalui peran SGLT-1, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2.

8) Otak

Pada individu dengan obesitas baik DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Sistem endocannabinoid berperan dalam kontrol metabolisme lipid dan glukosa. Ketika asupan energi

tidak seimbang, sistem endocannabinoid menjadi tidak teratur dan menyebabkan disregulasi lemak.

f. Penatalaksanaan

Tujuan penatalaksanaan DM secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Untuk mencapai tujuan tersebut, perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (PERKENI, 2015).

Penatalaksanaan DM terdiri dari 4 pilar yang penting untuk mengontrol perjalanan penyakit dan komplikasinya. 4 pilar tersebut meliputi edukasi, terapi nutrisi medis, aktivitas fisik, dan farmakologi (Putra *et al.*, 2015).

1) Edukasi

Edukasi yang dapat diberikan antara lain pemahaman tentang perjalanan penyakit, pengendalian penyakit, komplikasi yang timbul dan risikonya, pentingnya intervensi obat dan pemantauan glukosa darah, cara mengatasi hipoglikemia, perlunya latihan fisik yang teratur, dan cara mempergunakan fasilitas kesehatan (Putra *et al.*, 2015). Edukasi bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan pasien tentang diabetes melitus dan cara merawat diri sehingga pasien dapat mempertahankan kondisi tubuh dan mencegah terjadinya komplikasi (Sakti, 2016).

2) Terapi nutrisi medis

Perencanaan makan yang baik merupakan bagian penting dari penatalaksanaan diabetes secara total (Putra *et al.*, 2015). Prinsip pengaturan makan pada penyandang DM yaitu makanan seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan gizi tiap individu dengan penekanan keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kalori pada pasien yang menggunakan obat yang meningkatkan sekresi insulin atau terapi insulin (*International Diabetes Federation*, 2017).

Komposisi makanan yang dianjurkan adalah karbohidrat 45-65%, lemak 20-25%, dan protein 10-20% dari asupan energi total. Kebutuhan energi total dapat dihitung dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kal/kgBB ideal atau dengan rumus Brocca yang dimodifikasi (PERKENI, 2015).

3) Aktivitas fisik

Latihan jasmani yang dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali perminggu dengan durasi 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu apabila tidak disertai adanya nefropati (PERKENI, 2015). Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin (Putra *et al.*, 2015). Aktivitas fisik yang efektif mencakup kombinasi latihan aerobik dan latihan ketahanan,

serta pengurangan aktivitas menetap/*sedentary time* (*International Diabetes Federation*, 2017).

4) Farmakologi

Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran dengan terapi nutrisi dan aktivitas fisik, maka dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemi oral (OHO) dan atau terapi insulin. Dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, seperti ketoasidosis, stress berat, berat badan yang menurun dengan cepat, dan adanya ketonuria, insulin dapat segera diberikan (PERKENI, 2015).

Obat hipoglikemi oral diantaranya :

- a) Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*) : sulfonilurea dan glinid.
- b) Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizing*) : metformin dan tiazolidindion.
- c) Penghambat absorpsi glukosa : acarbose.
- d) Penghambat *Dipeptidyl Peptidase IV* (DPP-IV) : sitagliptin dan linagliptin.
- e) Penghambat *Sodium Glucose Cotransporter 2* (SGLT-2) : canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin.

Tabel 4. Profil obat hipoglikemi oral (OHO)

Golongan Obat	Cara Kerja	Efek samping	Penurunan HbA1C
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia	1,0-2,0%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin.	BB naik hipoglikemia	0,5-1,5%
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin.	Dispepsia, diare, asidosis laktat.	1,0-2,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa.	Flatulen, tinja lembek.	0,5-0,8%
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin.	Edema.	0,5-1,4%
Penghambat DPP-IV	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon.	Sebah, muntah.	0,5-0,8%
Penghambat SGLT-2	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal.	Dehidrasi, infeksi saluran kemih.	0,8-1,0%

Sumber : PERKENI, 2015

Obat antihiperqlikemia suntik yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1. Insulin diberikan pada keadaan HbA1c > 9% dengan kondisi dekompensasi metabolik, penurunan berat badan yang cepat, hiperqlikemia berat yang disertai ketosis, krisis hiperqlikemia, gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal, dan stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke). Jenis dan lama kerja insulin

dibagi menjadi 5 jenis, yaitu : insulin kerja cepat (*rapid-acting insulin*), insulin kerja pendek (*short-acting insulin*), insulin kerja menengah (*intermediate- acting insulin*), insulin kerja panjang (*long-acting insulin*), insulin kerja ultra panjang (*ultra long- acting insulin*) (PERKENI, 2015).

g. Komplikasi

Menurut Price dan Wilson (2012), komplikasi DM dibedakan menjadi komplikasi akut dan komplikasi kronis.

1) Komplikasi Akut

a) Hipoglikemia

Hipoglikemia dapat disebabkan karena peningkatan kadar insulin setelah injeksi insulin subkutan atau obat yang dapat meningkatkan sekresi insulin. Hipoglikemia dapat terjadi apabila kadar glukosa plasma < 63 mg/dl (Sakti, 2016).

b) Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Ketoasidosis diabetik adalah keadaan defisiensi insulin absolut dan peningkatan hormon kontra regulator (glukagon, katekolamin, kortisol dan hormon pertumbuhan). Trias KAD adalah hiperglikemi, asidosis, dan ketosis (Price dan Wilson, 2012).

c) Hiperosmolar hiperglikemik

Hiperosmolar hiperglikemik merupakan kondisi hiperglikemia ekstrem, osmolalitas serum tinggi, dan

dehidrasi berat tanpa ketosis dan asidosis Hiperglikemia pada hiperosmolar hiperglikemik biasanya lebih berat dari pada KAD dimana kadar glukosa darah > 600 mg/dL.

2) Komplikasi kronis

a) Mikrovaskular

(1) Nefropati diabetik

Nefropati diabetik merupakan komplikasi diabetes melitus pada ginjal dan dapat berakhir menjadi gagal ginjal terminal (Shah dan Kanaya, 2014). Nefropati diabetik ditandai dengan adanya proteinuria >500 mg dalam 24 jam dengan didahului mikroalbuminuria (Fowler, 2014).

(2) Retinopati diabetik

Retinopati diabetik adalah gangguan progresif dari mikrosirkulasi retina dan merupakan komplikasi mikrovaskular yang paling sering terjadi pada diabetes (Shah dan Kanaya, 2014). Retinopati dapat berkembang 7 tahun sebelum diagnosis diabetes pada pasien dengan diabetes tipe 2 (Fowler, 2014).

(3) Neuropati diabetik

Neuropati diabetik ditandai dengan adanya gejala dan / atau tanda disfungsi saraf perifer pada penderita diabetes setelah mengesampingkan penyebab lain (*American*

Diabetes Association, 2018). Neuropati juga dapat menyebabkan disfungsi ereksi, serta masalah pencernaan dan sistem urinaria, dan masalah lain seperti disfungsi otonom jantung (*International Diabetes Federation*, 2017).

b) Makrovaskular

Komplikasi ini merupakan gangguan pada pembuluh darah perifer. Gangguan pembuluh darah perifer berkaitan dengan neuropati diabetik yang menimbulkan gangren kaki sehingga harus dilakukan amputasi. Selain itu, dapat juga terjadi aterosklerosis yang menyebabkan kelainan jantung dan stroke (Prince dan Wilson, 2012).

2. Nefropati Diabetik

a. Definisi

Nefropati diabetik adalah salah satu komplikasi mikrovaskular diabetes (Lee dan Choi, 2016). Nefropati diabetik ditandai dengan adanya penurunan fungsi ginjal seperti proteinuria yang terjadi secara signifikan pada pasien diabetes melitus (Ghaderian *et al.*, 2015).

Nefropati diabetik merupakan sindrom klinis dengan tingkat albuminuria menetap lebih dari 300 mg/24 jam pada penderita DM minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan (Putri, 2014). Gejala nefropati diabetik umumnya tidak jelas. Pada

pasien diabetes tipe 1, nefropati diabetik berkembang selama 10 sampai 15 tahun awal diabetes, sedangkan pada pasien diabetes tipe 2, onset nefropati tidak dapat didefinisikan (Huang *et al.*, 2015). Nefropati diabetik terjadi pada 30–40% penderita DM dan merupakan penyebab utama terjadinya *end-stage renal disease* (ESRD) (Putri, 2014).

b. Klasifikasi

Klasifikasi penyakit ginjal kronik didasarkan atas dua hal yaitu atas dasar derajat atau *stage* penyakit yang dapat dihitung dengan menggunakan rumus *Cockcroft-Gault* dan dasar diagnosis etiologi (Rivandi dan Yonata, 2015).

Tabel 5. Derajat gagal ginjal

Derajat / <i>Stage</i>	Keterangan	LGF (mL/menit/1,73m ²)
Normal	Tidak terdapat kerusakan ginjal.	≥60
Derajat 1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat.	≥90
Derajat 2	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun ringan	60 – 89
Derajat 3	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun sedang	30 – 59
Derajat 4	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun berat	15 – 29
Derajat 5	Gagal ginjal terminal/ <i>end stage renal disease</i> (ESRD)	<15

Sumber : *American Diabetes Association*, 2018

c. Faktor Risiko

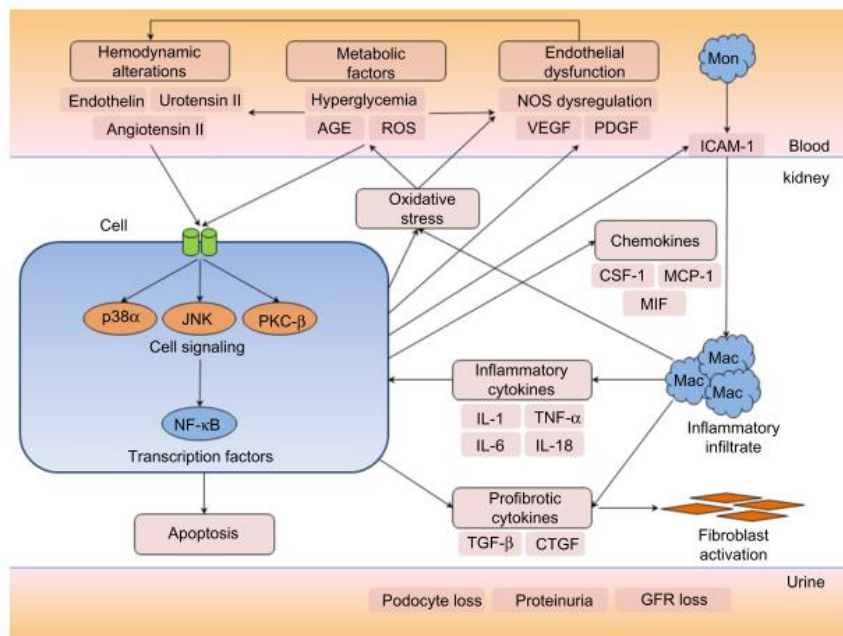
Faktor risiko dari komplikasi nefropati diabetik dapat dibagi menjadi 2, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

- 1) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi :
 - a) Genetik (Alrawahi *et al.*, 2012), kejadian nefropati diabetik lebih tinggi pada individu yang memiliki orang tua dengan nefropati diabetik (Vujičić *et al.*, 2012).
 - b) Ras dan etnis (Mota *et al.*, 2009), etnis India-Asian memiliki risiko lebih besar terhadap perkembangan nefropati diabetik (Bennett dan Aditya, 2015).
 - c) Durasi DM (Alrawahi *et al.*, 2012).
 - d) Jenis kelamin, laki-laki dengan diabetes memiliki risiko lebih tinggi mengalami penurunan laju filtrasi glomerulus (LGF) dibandingkan perempuan (Clotet *et al.*, 2016).
 - e) Usia, pasien yang didiagnosis dengan DM sebelum usia 20 tahun memiliki risiko lebih tinggi mengalami gagal ginjal terminal (Vujičić *et al.*, 2012).

d. Patogenesis

Tingkat keparahan kerusakan glomerulus sebanding dengan laju filtrasi glomerulus, durasi DM, dan kadar glukosa darah (Vujičić *et al.*, 2012). Peningkatan tekanan intraglomerular dan hiperfiltrasi glomerulus yang disertai timbulnya mikroalbuminuria merupakan

perubahan awal dalam pengembangan nefropati diabetik (Bennett dan Aditya, 2015).

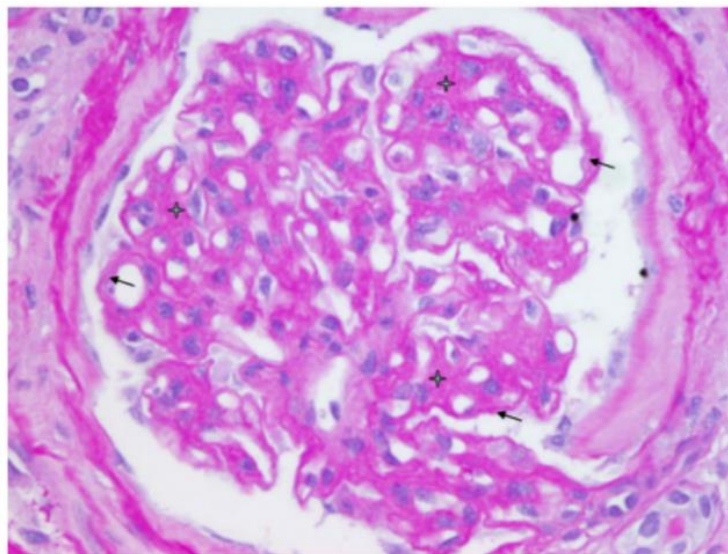


Gambar 2. Patogenesis nefropati diabetik
Sumber : Lim, A. K. H., 2014

Nefropati diabetik disebabkan karena adanya faktor hemodinamik dan faktor metabolisme. Perubahan hemodinamik seperti ketidakseimbangan dalam resistansi arterioler aferen dan eferen menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatik glomerulus dan hiperfiltrasi. Aktivasi sistem renin-angiotensin meningkatkan tingkat angiotensin II sehingga terjadi vasokonstriksi arterioler eferens dan produksi molekul proinflamasi dan profibrotik melalui beberapa mekanisme. Tingkat *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang tinggi dikaitkan dengan albuminuria dan nefropati. Perubahan metabolisme dalam pembentukan produk akhir glikasi lanjut dengan pengikatan glukosa non enzimatis ke protein, lipid, dan asam

nukleat dapat menyebabkan perubahan struktur dan fungsi protein, stres oksidatif, dan ekspresi sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan (Lim, 2014).

Hormon berperan dalam penurunan hiperfiltrasi dan ukuran ginjal. Pemberian hormon eksogen pada pasien non-DM menyebabkan pelebaran arteriol aferen dan peningkatan GFR. Hormon seks juga dapat mempengaruhi hiperfiltrasi dengan menurunkan aliran darah ginjal dan resistensi vaskular sebagai respons terhadap hiperglikemia pada wanita (Vujičić *et al.*, 2012).



Gambar 3. Penebalan membran basal glomerulus
Sumber : Vujičić, B. *et al.*, 2012

Perubahan patohistologi utama pada nefropati diabetik ditandai dengan penebalan membran basal glomerulus (GBM), nodular sklerosis, sklerosis glomerular difus, fibrosis interstitial tubular, dan arteriosklerosis dan hyalinosis pembuluh darah ginjal (Vujičić *et al.*, 2012). Setelah terjadi kerusakan ginjal, penebalan

membran basal dimulai, yang mengarah pada modifikasi patologis pada sel mesangial. Ini termasuk pembentukan produk akhir glikasi lanjut/*advanced glycation end* (AGEs), akumulasi poliol, dan aktivasi protein kinase C yang menyebabkan aktivasi jalur inflamasi memainkan peran penting dalam kerusakan GBM (Muhammad dan Nazar, 2014).

Tabel 6. Derajat lesi glomerular pada nefropati diabetik

Derajat	Keterangan
I	Nonspesifik pada mikroskop cahaya dan tampak penebalan GBM pada mikroskop elektron.
Iia	Ekspansi mesangial ringan
Iib	Ekspansi mesangial berat
III	Nodular sklerosis
IV	Glumeruloskelrosis tingkat lanjut

Sumber : Vujičić *et al.*, 2012

e. **Diagnosis**

Pada semua pasien baru dengan diabetes, penting untuk dilakukan pencatatan riwayat penyakit ginjal sebelumnya, riwayat hipertensi tertentu, dan atau penyakit kardiovaskular. Pasien harus diskriminasi untuk mikroalbuminuria. Albumin diukur sebagai bukti klinis nefropati diabetik paling awal yang dapat dideteksi secara klinis. Koleksi urin 24 jam juga berguna untuk mengukur ekskresi protein total dan kreatinin klerens. Peningkatan sementara ekskresi albumin urin dapat disebabkan oleh hiperglikemia yang tidak terkontrol, hipertensi, demam, infeksi saluran kemih, gagal jantung kongestif, dan aktivitas fisik (Muhammad dan Nazar, 2014).

Mikroalbuminuria harus dikonfirmasi dengan mengulangi

tes sampel urin dalam 3-6 bulan berikutnya. Rasio albumin kreatinin (ACR) dapat dinilai dengan sampel urin pagi hari atau dengan sampel urin spot acak. Rasio albumin kreatinin 2,5 biasanya diambil sebagai tanda untuk mikroalbuminuria (setara dengan UAER > 30 mg / 24 jam) (Muhammad dan Nazar, 2014).

f. Penatalaksanaan

Dasar pengobatan dan pencegahan nefropati diabetik adalah kontrol intensif dari faktor-faktor risiko yang diketahui, termasuk hiperglikemia, hipertensi, merokok dan dislipidemia (Bennett and Aditya, 2015). Perawatan lebih ditujukan untuk menunda perkembangan nefropati diabetik dengan mengontrol faktor metabolik dan hemodinamik (Lim, 2014). Perawatan disesuaikan dengan derajat nefropati diabetik (Muhammad dan Nazar, 2014).

1) Kontrol HbA1c

Kontrol HbA1c yang baik menunjukkan penurunan terhadap perkembangan nefropati diabetik dan menurunkan risiko gagal ginjal terminal sebesar 65% (Lim, 2014).

2) Obat antihipertensi

Kontrol tekanan darah (<130/80 mmHg) merupakan salah satu cara terbaik dalam menunda gagal ginjal terminal (Bennett and Aditya, 2015). Pada pasien diabetes tipe 1 dengan *angiotensin converting enzim* (ACE) inhibitor dan pasien diabetes tipe 2 dengan kombinasi ACE inhibitor dan *angiotensin receptor*

blocker (ARB) dapat mengurangi risiko nefropati dan kejadian kardiovaskular (Muhammad dan Nazar, 2014).

3) *Antilipid agent*

Mikroalbuminuria dipengaruhi oleh peningkatan trigliserida, kolesterol total, kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) dan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) (Bennett and Aditya, 2015). Pasien diabetes tipe 1 dengan kadar kolesterol tinggi (>220mg/dL) berisiko terhadap perkembangan nefropati diabetik (Lim, 2014). Penelitian menunjukkan bahwa statin dapat mengurangi aktivasi *nuclear factor kappaB* (NF-κB) dengan *p38 mitogen activated protein kinase* (MAPK) dalam sel tubular, aktivasi *reactive oxygen species* (ROS) yang dimediasi *advanced glycation end* (AGE), dan menekan aktivasi *renin angiotensin system* (RAS) dan produksi aldosteron yang dapat menyebabkan apoptosis (Lim, 2014).

3. Gagal Ginjal Terminal/*End Stage Renal Disease* (ESRD)

a. Definisi

Gagal Ginjal Terminal (GGT) adalah suatu keadaan dimana ginjal kehilangan kemampuan bekerja dengan baik, bersifat permanen, dan tidak dapat diperbaiki (Nurjanah, 2012). Diagnosis GGT didasarkan pada perkiraan laju filtrasi glomerulus dengan Rumus *Cockcroft-Gault* atau dengan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) lebih rendah dari 15 ml / menit / 1,73 m². Laju

filtrasi glomerulus ditentukan oleh pengukuran kreatinin serum menggunakan modifikasi Jaffé (Halle *et al.*, 2015).

Ketika gagal ginjal kronik berkembang menjadi GGT, pasien sering disertai tanda/gejala klinis yang disebabkan oleh uremia yang memburuk. Sebagian besar pasien, tanda dan gejala uremia tidak spesifik dan bervariasi. Tanda dan gejala yang sering muncul antara lain mual, muntah, deteriorasi dalam status gizi, penurunan berat badan, dan kelelahan. Namun, beberapa pasien tetap asimtomatik dan tanpa disertai hiperkalemia meski LGF sangat rendah (Agarwal, 2016).

b. Etiologi

Penyebab tersering terjadinya ESRD adalah diabetes dan tekanan darah tinggi. Keadaan lain yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal diantaranya glomerulonefritis, penyakit ginjal polikistik, lupus, obstruksi akibat batu ginjal, dan tumor ginjal (*National Kidney Foundation*, 2015).

c. Penatalaksanaan

Renal Replacement therapy (RRT) berupa transplantasi ginjal, dialisis peritoneal, dan hemodialisis merupakan pilihan terapi bagi pasien dengan GGT (Agarwal, 2016). Tujuan utama RRT adalah untuk mengimbangi hilangnya fungsi ginjal (Joannidis dan Forni, 2011). Indikasi dilakukannya RRT antara lain peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, hiperkalemia tidak responsif terhadap

manajemen medis, asidosis metabolik berat, edema pulmonal, dan oliguria atau anuria (*Intensive Care Society*, 2009).

1) Transplantasi ginjal

Transplantasi ginjal merupakan pengobatan terbaik insufisiensi ginjal kronik. Transplantasi ginjal adalah penggantian ginjal dari pendonor kepada resipien dengan insufisiensi ginjal. Donor dapat berupa donor hidup dan donor mati (*Tillou et al.*, 2014).

2) Dialisis peritoneal

Dialisis peritoneal adalah suatu proses dialisis di dalam rongga perut yang bekerja sebagai penampung cairan dialisis, dan peritoneum sebagai membran semipermeabel. Dalam dialisis peritoneal, air dan zat terlarut dikeluarkan dari membran peritoneum. Sebuah gradien osmotik antara larutan dialisat dan darah kapiler mendorong ultrafiltrasi peritoneum, sementara kekuatan difusi menginduksi pengeluaran zat terlarut tambahan, termasuk natrium dan kalium. (*François, Ronco, dan Bargman*, 2015).

3) Hemodialisis

Proses dialisis dilakukan dengan pertukaran berbagai zat yang terkandung dalam darah dan cairan dialisat. Proses pertukaran tersebut terjadi pada dialiser melalui tahap difusi dan ultrafiltrasi (*Galloway et al.*, 2015). Hemodialisis dilakukan dengan mengalirkan darah ke dalam suatu tabung ginjal buatan

(dialiser) yang terdiri dari dua kompartemen terpisah. Salah satu kompartemen berisikan darah pasien dan kompartemen lainnya berisikan cairan dialisat (*National Kidney Foundation, 2015*).

Dialisis peritoneal (PD) lebih direkomendasikan dalam beberapa kasus karena keuntungannya seperti penurunan risiko infeksi, peningkatan kualitas hidup pasien, kemampuan untuk melakukan prosedur di rumah, dan juga lebih murah dibandingkan hemodialisis (HD). Meskipun biaya PD untuk pasien lebih rendah daripada HD, penggunaan PD masih terbatas di banyak wilayah (*Atapour et al., 2015*).

4. Hubungan Jenis Kelamin terhadap Gagal Ginjal Terminal

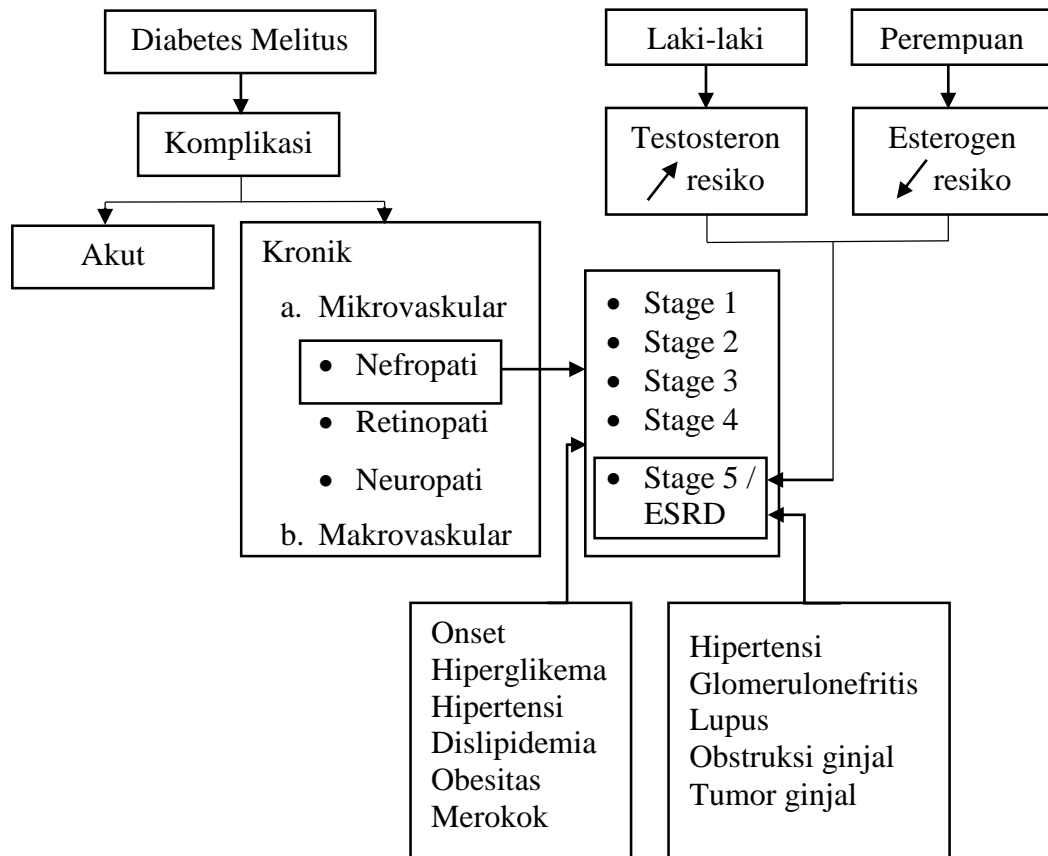
Nefropati diabetik merupakan penyebab utama penyakit gagal ginjal terminal atau *end stage renal disease*. Salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya nefropati diabetik adalah jenis kelamin. Laki-laki dengan DM memiliki risiko lebih tinggi mengalami penurunan laju filtrasi glomerulus (LGF), dan mengembangkan mikroalbuminuria dan berkembang menjadi makroalbuminuria dibandingkan perempuan (*Clotet et al., 2016*). Derajat nefropati diabetik dipengaruhi oleh lama onset DM, hiperglikemi, hipertensi, dislipidemia, obesitas, dan merokok (*Tziomalos dan Athyros, 2015*).

Kadar hormon seks laki-laki yang tinggi mempengaruhi perkembangan ke arah nefropati diabetik. Testosteron pada pria dengan DM tipe 2 diduga mempengaruhi peningkatan glukosa darah puasa,

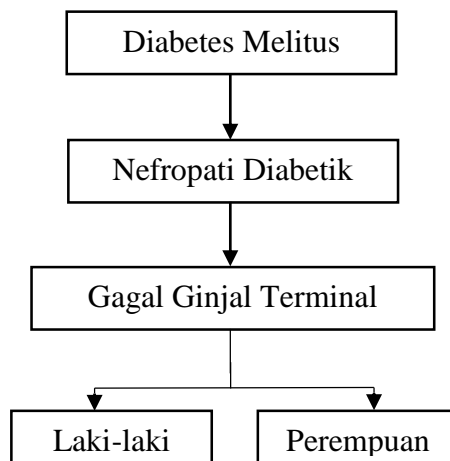
sensitivitas insulin, HbA1c, trigliserida, kolesterol, dan kolesterol LDL secara signifikan, sedangkan pada pria dengan DM tipe 1 dapat menyebabkan disfungsi ereksi, hipogonadisme, dan mempengaruhi profil lipid. Namun, uji klinis intervensi untuk mengevaluasi pengaruh testosteron dalam albuminuria belum dilakukan (Clotet *et al.*, 2016).

Pengaruh terapi penggantian estrogen pada perempuan pascamenopause menunjukkan bahwa estrogen dapat menurunkan risiko komplikasi mikrovaskular pada DM. Jangka pendek pemberian estrogen saja atau bersama dengan norgestrel (progestin sintetis) telah terbukti mengurangi proteinuria dan meningkatkan kreatinin klerens pada wanita pascamenopause dengan DM dan hipertensi. Selain itu, pengobatan jangka pendek dengan raloxifene (modulator reseptor estrogen selektif) membatasi perkembangan albuminuria pada wanita pascamenopause dengan DM tipe 2 (Clotet *et al.*, 2016).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Terdapat hubungan antara jenis kelamin dan kejadian gagal ginjal terminal/*end stage renal disease* (ESRD) pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati diabetik.