

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Glukosa dalam Darah

Tubuh manusia mengandung glukosa darah, atau yang biasa disebut gula darah. Glukosa darah adalah gula utama yang dihasilkan oleh tubuh dari makanan yang dikonsumsi. Glukosa dibawa keseluruh tubuh melalui pembuluh darah untuk menghasilkan energi ke semua sel di dalam tubuh.<sup>8</sup> Kebanyakan glukosa berasal dari karbohidrat, sesuai namanya secara sederhana karbohidrat didefinisikan sebagai polimer gula. Berdasarkan jumlah unit gula dalam rantai, karbohidrat digolongkan menjadi 4 golongan utama yaitu :

1. Monosakarida (terdiri atas 1 unit gula)
2. Disakarida (terdiri atas 2 unit gula)
3. Oligosakarida (terdiri atas 3-10 unit gula)
4. Polisakarida (terdiri atas lebih dari 10 unit gula)

Glukosa merupakan salah satu tipe monosakarida dengan rumus molekul  $C_6H_{12}O_6$ , karbohidrat akan dikonversikan menjadi glukosa di dalam hati dan seterusnya berguna untuk pembentukan energi dalam tubuh. Glukosa tersebut akan diserap oleh usus halus kemudian akan dibawa oleh aliran darah dan didistribusikan ke seluruh sel tubuh.<sup>9</sup>

##### 2.1.1 Metabolisme glukosa

Kadar glukosa di dalam sirkulasi diperoleh dari tiga sumber yaitu :

- Absorpsi di intestinal semasa mengkonsumsi makanan
- Glikogenolisis

Glikogen merupakan cadangan glukosa yang tersimpan di hati serta jaringan lain seperti otot. Apabila tubuh memerlukan glukosa

sebagai bahan baku pembuatan energi, glikogen akan dipecah menjadi glukosa melalui proses glikogenolisis.<sup>10</sup> Proses glikogenolisis ini melibatkan banyak enzim, serta diatur oleh beberapa mekanisme hormonal meliputi hormon glukagon.

- Glukoneogenesis

Merupakan pembentukan glukosa dari bahan non karbohidrat seperti asam laktat, asam amino, propionat, dan glisero. Glukoneogenesis dapat berlangsung setiap saat di dalam tubuh, terutama di sel-sel ginjal dan hepar (sedikit di otot dan otak).<sup>11</sup>

Glukosa dari hasil absorpsi sepanjang saluran cerna, glikogenolisis dan glukoneogenesis akan masuk ke dalam sel dan dipecah di dalam sel untuk menghasilkan energi dalam proses glikolisis.<sup>11</sup>

Peran glukosa sebagai bahan baku energi bagi tubuh kita sangatlah penting, oleh karena itu pada orang normal tubuh selalu mempertahankan kadar glukosa dalam darah secara konstan, yaitu sekitar 80-100 mg/dl bagi dewasa dan 80-90 mg/dl bagi anak, walaupun pasokan makanan dan kebutuhan jaringan berubah-ubah sewaktu tidur, makan, dan bekerja.<sup>12</sup>

Proses tersebut disebut homeostatis glukosa. Kadar glukosa yang rendah yaitu hipoglikemia dicegah dengan pelepasan glukosa dari simpanan glikogen hati yang besar melalui jalur glikogenolisis dan sintesis glukosa dari laktat, gliserol, dan asam amino di hati melalui jalur glukoneogenesis seperti dijelaskan diatas. Sebaliknya jika kadar glukosa yang terlalu tinggi yaitu hiperglikemia dicegah oleh proses yang dinamakan glikogenesis.

Glikogenesis adalah proses anabolik pembentukan glikogen untuk simpanan glukosa saat rasio glukosa darah meningkat yang diperoleh dari makanan terlalu berlebih, glikogenesis terjadi terutama pada sel otot dan hati.<sup>13</sup>

### 2.1.2 Kelainan glukosa

Ketika proses homeostatis glukosa pada tubuh tidak berjalan dengan baik, maka akan terjadi peningkatan ataupun pengurangan kadar glukosa di dalam tubuh. Pada umumnya akan terjadi peningkatan kadar glukosa yang nantinya akan diikuti menurunnya glukosa di dalam darah, walaupun terdapat kondisi turunya kadar glukosa tanpa disertai peningkatan kadar glukosa terlebih dahulu seperti pada orang kelaparan. Ketika kadar glukosa dalam darah naik dalam waktu singkat, tidak akan berdampak besar terhadap organ, namun apabila terjadi dalam jangka waktu yang lama dan tidak terkendali maka dapat dikategorikan sebagai diabetes melitus.

Diabetes Melitus adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin.<sup>14</sup>

Seperti dikutip dari Kementerian Kesehatan RI 2014 keiteria DM ditegakkan bila<sup>15</sup> :

- Nilai Glukosa Darah Sewaktu (GDS) >200 mg/dl ditambah 4 gejala khas DM positif (banyak makan, sering kencing, sering haus, dan berat badan turun).
- Nilai Glukosa Darah Puasa (GDP) >126 mg/dl ditambah 4 gejala khas DM positif.
- Nilai GDPP >200 mg/dl meskipun nilai GDP <126 mg/dl dan/atau keempat gejala khas DM tidak semuanya positif.

Terdapat dua kategori utama diabetes melitus yaitu diabetes tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1, dulu disebut *insulin-dependent diabetes melitus (IDDM)* atau *juvenile/childhood-onset diabetes*, ditandai dengan kurangnya produksi insulin, akibat destruksi autoimun sel Beta pankreas yang disebabkan oleh adanya reaksi autoimun, sehingga membutuhkan insulin dari luar untuk bertahan hidup. Diabetes melitus tipe-1 biasanya terjadi pada usia muda, yaitu sebelum usia 30-40 tahun namun dapat juga menyerang berbagai usia. Kasus diabetes melitus tipe 1 merupakan 5-10% dari keseluruhan kasus diabetes.<sup>16</sup> Gejala diabetes melitus tipe 1 adalah<sup>8</sup> :

- Merasa sangat haus
- Merasa sangat lapar
- Kelelahan/ letih
- Pandangan kabur
- Mati rasa/ merasa gatal pada kaki
- Kehilangan berat badan tanpa berusaha
- Sering buang air kecil

Diabetes tipe 2, dulu disebut *non-insulin-dependent diabetes melitus (NIDDM)* atau *adult-onset diabetes*, disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh oleh karena kurangnya reseptor insulin pada sel-sel sehingga meskipun jumlah insulin yang dihasilkan cukup, namun sel tidak dapat mengangkut cukup glukosa dalam darah sehingga kadar glukosa darah tetap tinggi. Situasi ini dikenal dengan nama “resistensi insulin”. Diabetes tipe 2 merupakan 90% dari seluruh diabetes. Gejala diabetes melitus tipe 2 adalah sebagai berikut :<sup>8</sup>

- Infeksi pada ginjal, kandung kemih, atau kulit yang sering terjadi dan memerlukan waktu lama untuk sembuh
- Lelah, letih
- Rasa lapar
- Merasa sangat haus

- Frekuensi buang air kecil lebih sering
- Pandangan kabur
- Merasa sakit atau mati rasa pada kaki atau tangan

Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau *Impaired Glucose Tolerance* (IGT)

dan glukosa Darah Puasa terganggu (GDP) atau *Impaired Fasting Glycaemia*

(IFG) merupakan kondisi transisi antara normal dan diabetes. Orang dengan IGT

atau IFG berisiko tinggi berkembang menjadi diabetes tipe 2. Dengan penurunan

berat badan dan perubahan gaya hidup, perkembangan menjadi diabetes dapat

dicegah atau ditunda.<sup>15</sup> Selain itu, faktor risiko penyakit tidak menular seperti

Diabetes Melitus dapat dibedakan menjadi dua. Yang pertama adalah faktor risiko

yang tidak dapat diubah dan faktor genetik. Yang kedua adalah faktor risiko yang

dapat diubah misalnya pola hidup dan status kesehatan.<sup>17</sup> Faktor risiko yang tidak

dapat diubah misalnya :

- Umur dan jenis kelamin
- Genetik
- Ras dan etnis
- Wilayah geografis<sup>17</sup>

Sedangkan faktor risiko yang dapat diubah antara lain :

- Konsumsi zat gizi
- Obesitas
- Penyakit mental
- Aktivitas fisik
- Pekerjaan<sup>17</sup>

Penyebab penyakit diabetes melitus yaitu terjadinya penumpukan glukosa

darah yang membuat kadar naik diatas normal. kadar glukosa darah yang tinggi

dan terus menerus dapat menyebabkan suatu keadaan gangguan pada berbagai

organ tubuh. Akibat keracunan yang menetap ini, timbul perubahan-perubahan

pada organ-organ tubuh sehingga timbul berbagai komplikasi. Jadi komplikasi

umumnya timbul pada semua penderita baik dalam derajat ringan atau berat setelah penyakit berjalan cukup lama.

Komplikasi dari diabetes dapat dibagi menjadi 2 golongan, komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi akut dari diabetes melitus seperti :

i) Komplikasi Akut

(1) Hiperglikemia

Keadaan dimana kadar glukosa darah meningkat secara tiba-tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain, ketoasidosis diabetik (KAD) dan koma hiperosmolar non ketotik (KHNK)

(a) Ketoasidosis diabetik

KAD adalah suatu keadaan diabetes tidak terkontrol disertai dengan konsentrasi keton tubuh  $>5$  mmol/L yang membutuhkan penanganan darurat menggunakan insulin dan cairan intravena . Keterbatasan dalam pemeriksaan kadar keton darah membuat *American Diabetes Association* menyarankan penggunaan pendekatan yang lebih pragmatis, yakni KAD dicirikan dengan asidosis metabolik ( $\text{pH} < 7,3$ ), bikarbonat plasma  $< 15$  mmol/L, glukosa plasma  $> 250$  mg/dL

(b) Koma Hiperosmolar Non Ketotik

Ditandai dengan penurunan kesadaran dengan glukosa darah lebih besar dari 600 mg% tanpa ketosis yang berarti dan osmolaritas plasma melebihi 350 mosm.<sup>1, 17</sup>

(2) Hipoglikemia

Penyebab utama dari komplikasi hipoglikemia pada penderita diabetes melitus paling sering dan terbanyak karena pengobatan penyakit diabetes melitus seperti menggunakan insulin dan obat

diabetes oral. Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah  $<60 \text{ mg\%}$  tanpa gejala klinis atau GDS  $<80 \text{ mg\%}$  dengan gejala klinis. Orang yang sudah terkena hipoglikemia mula-mula terganggu parasimpatiknya (lapar, mual, tekanan darah turun) lalu gangguan otak ringan (lemah lesu, susah bicara, gangguan kognitif sementara), kemudian terkena simpatiknya (keringat dingin pada muka, bibir, berdebar-debar), dan jika berlanjut gangguan otak yang sebelumnya ringan dapat menjadi berat (pusing, gelisah, penurunan kesadaran dengan atau tanpa kejang).

ii) Komplikasi kronik

Komplikasi kronik dapat dibagi menjadi 2 komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi makrovaskuler terjadi karena penyumbatan di pembuluh darah besar seperti jantung atau pembuluh darah tepi (ekstremitas). Sedangkan pada komplikasi mikrovaskuler penyumbatan terjadi di pembuluh darah yang lebih kecil seperti pada mata dan ginjal.

(1) Komplikasi mikrovaskuler

(a) Retinopati diabetik

Retinopati diabetes adalah kelainan retina (retinopati) yang ditemukan pada penderita diabetes melitus biasanya ditemukan bilateral, simetris, dan progresif. Retinopati akibat diabetes melitus lama dapat ditemukan beberapa gejala berupa :

- Mikroaneurismata merupakan penonjolan dinding kapiler, terutama daerah vena dengan bentuk berupa

bintik merah kecil yang terletak dengan pembuluh darah terutama polus posterior. Pada kelainan diabetes melitus dini, mikroaneurismata sudah terlihat.

- Perdarahan dapat dalam bentuk titik, garis, dan bercak yang biasanya terletak dekat mikroaneurismata di polus posterior. Bentuk perdarahan ini merupakan prognosis penyakit dimana perdarahan yang luas memberikan prognosis lebih buruk dibanding perdarahan kecil
- Dilatasi pembuluh darah vena
- Eksudat lemak berupa infiltrasi lipid ke dalam retina, gambaranya khusus yaitu iregular dan kekuning-kuningan. Banyak ditemukan pada keadaan hiperlipoproteinemia.

(b) Neuropati diabetik

Nyeri neuropati perifer adalah sensasi nyeri yang disebabkan oleh lesi atau disfungsi pada sistem saraf sentral atau perifer.<sup>18</sup> neuropati perifer termasuk keluhan paling sering pada penderita diabetes melitus, gejala yang sering dirasakan seperti rasa terbakar, bergetar sendiri dan lebih terasa sakit di malam hari. Mekanisme dari sensasi nyeri yang dirasakan adalah akibat abnormalitas berupa hipereksitasi neuron (presynaptic) sehingga menimbulkan produksi neurotransmitter yang berlebihan.

(c) Nefropati diabetik

Ditandai dengan albuminuria menetap  $> 300$  mg/24 jam atau  $> 200$  ig/menit pada minimal 2x pemeriksaan dalam waktu 3-6 bulan. Setelah melewati fase ini akan menjadi proteinuria



akibat hiperfiltrasi patogenik kerusakan ginjal pada tingkat glomerulus. Akibat glikasi nonenzimatik dan AGE, *advanced glycation product* yang *irreversible* dan menyebabkan hipertrofi sel dan kemoatraktan mononuklear serta inhibisi sintesis *nitric oxide* sebagai vasodilator, terjadi peningkatan tekanan intraglomerulus dan bila terjadi terus menerus dan inflamasi kronik, nefritis yang reversible akan berubah menjadi nefropati dimana terjadi keruakan menetap dan berkembang menjadi *chronic kidney disease*.<sup>19</sup>

(2) Komplikasi makrovaskuler

(a) Penyakit pembuluh darah jantung atau otak

Hiperlikemi kronis pada pasien DM akan menimbulkan glikolisasi protein-protein dalam tubuh. Bila hal ini berlangsung hingga berminggu-minggu, akan terjadi AGES (*advanced glycosylate end products*) yang toksik untuk semua protein. AGE protein yang terjadi diantaranya terdapat pada reseptor makrofag dan reseptor endotel. AGE reseptor dimakrofag akan meningkatkan produksi TNF (tumor necrosis factors), ILI (interleukine-I), IGF-I (Insuline like growth factors-I) yang akan memudahkan proliferasi sel dan matriks pembuluh darah sehingga pembuluh darah menjadi lebih tebal. AGE reseptor yang terjadi di endotel menaikkan produksi faktor jaringan endotelin-I yang dapat menyebabkan konstiksi pembuluh darah dan kerusakan pembuluh darah.<sup>20</sup>

- (b) Penyakit pembuluh darah tepi *Peripheral Arterial Disease* (PAD) atau bisa juga disebut *Peripheral Arterial Occlusive Disease* (PAOD) sering terjadi pada penyandang diabetes melitus, PAD adalah penyumbatan pada arteri perifer akibat proses atherosklerosis atau proses inflamasi yang menyebabkan lumen arteri menyempit (stenosis), atau pembentukan trombus. Pada umumnya PAD mengenai ekstremitas bawah daripada atas, jika sudah terdapat penyumbatan tersebut akan menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah yang dapat menimbulkan penurunan tekanan perfusi ke area distal. tanda dan gejala awal adalah nyeri (klaudikasi) dan sensasi lelah pada otot yang terpengaruh, namun gejala bisa menghilang sewaktu beristirahat. Saat penyakit bertambah buruk gejala mungkin terjadi saat aktivitas fisik ringan bahkan setiap saat meskipun beristirahat, terdapat juga kulit kering dan bersisik, membiru sampai gambaran nekrosis, bahkan sampai ulkus karena suplai darah yang tidak adekuat menyebabkan proses penyembuhan luka tidak berjalan dengan baik.<sup>21</sup>

## 2.2 Gangguan fungsi ginjal pada DM

Ginjal pada umumnya adalah alat untuk menyaring sejumlah besar volume darah dan melewatkan filtrat hasil saringan melalui tubulus yang panjang, dilapisi oleh sel-sel yang dengan selektif mengangkut senyawa ke dalam dan keluar filtrat. Sebagian besar pengangkutan selektif tersebut menyangkut

penyerapan air dan *solute* (bahan-bahan terlarut) dari filtrat, untuk digunakan kembali di dalam tubuh. Sebagian lagi berupa sekresi aktif dari sel-sel kedalam filtrat. Hasil akhir dari semua proses ini adalah urinyang bila semuanya berjalan dengan baik, memuat kelebihan air dan elektrolit yang telah diminum, bersama-sama dengan produksi harian ureum, asam urat, kreatinin, dan produk sisa lainnya yang tak dibuang di tempat lain.

Ginjal tidak dapat menahan kondisi hiperglikemia, karena ambang batas untuk glukosa darah adalah 180 mg% di dalam tubuh sehingga bila terjadi hiperglikemia maka ginjal tidak dapat menyaring dan mengabsorpsi sejumlah glukosa dalam darah. Ginjal tidak dapat menyerap kembali semua glukosa yang tersaring keluar apabila konsentrasi glukosa dalam darah cukup tinggi, akibatnya glukosa tersebut diekskresikan melalui urin (glukosuria). Ekskresi ini akan disertai dengan pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan, keadaan ini disebut dengan diuresis osmotik. Akibat hal ini, penderita akan mengalami peningkatan dalam berkemih (poliuria) dan sering merasa aus (polidipsi).

Nefropati diabetika adalah penyakit ginjal akibat penyakit DM yang merupakan penyebab utama gagal ginjal di eropa dan USA.<sup>22</sup>Keadaan hiperglikemi pada penderita diabetes mellitus menyebabkan stress oksidatif yaitu terjadi peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan antioksidan ( $\alpha$ -tokoferol, karoten, vitamin C). Radikal bebas merupakan molekul reaktif dan dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat serta lipid, mengubah strukturnya dan menimbulkan kerusakan sel serta menyebabkan komplikasi berbagai organ salah satunya ginjal.<sup>23</sup>

Pada penyakit ini terjadi kerusakan pada filter ginjal atau yang dikenal dengan glomerulus. Oleh karena terjadi kerusakan glomerulus maka sejumlah protein darah diekskresikan ke dalam urin secara abnormal. Protein utama yang diekskresikan adalah albumin.

Nefropati diabetik ditandai dengan albuminuria menetap  $> 300$  mg/24 jam atau  $> 200$  ig/menit pada minimal 2x pemeriksaan dalam waktu 3-6 bulan. Berlanjut menjadi proteinuria akibat hiperfiltrasi patogenik kerusakan ginjal pada tingkat glomerulus.<sup>19</sup> Patogenesis terjadinya kelainan ginjal pada diabetes tidak dapat diterangkan dengan pasti. Pengaruh genetik, lingkungan, faktor metabolik dan hemodinamik berpengaruh terhadap terjadinya proteinuria. Gangguan awal pada jaringan ginjal sebagai dasar terjadinya nefropati adalah terjadinya proses hiperfiltrasi-hiperperfusi membran basal glomerulus. Gambaran histologi jaringan pada ND memperlihatkan adanya penebalan membran basal glomerulus, ekspansi mesangial glomerulus yang akhirnya menyebabkan glomerulosklerosis, hyalinosis arteri eferen dan eferen serta fibrosis tubulo interstitial. Tampaknya berbagai faktor berperan dalam terjadinya kelainan tersebut. Peningkatan glukosa yang menahun (glukotoksisitas) pada penderita yang mempunyai predisposisi genetik merupakan faktor-faktor utama ditambah faktor lainnya dapat menimbulkan nefropati.<sup>24</sup>

Diagnosis PGD ( penyakit ginjal diabetik ) dimulai dari dikenalnya albuminuria pada penderita DM baik tipe I maupun tipe II. Bila jumlah protein atau albumin didalam urin masih sangat rendah, sehingga sulit untuk dideteksi dengan metode pemeriksaan urin yang biasa, akan tetapi sudah  $>30$

mg/24 jam ataupun  $>20\mu\text{g}/\text{menit}$  disebut juga sebagai mikroalbuminuria. Hal ini sudah dianggap sebagai nefropati insipien. Derajat albuminuria atau proteinuria ini dapat juga ditentukan dengan rasionya terhadap kreatinin dalam urin yang diambil sewaktu, disebut sebagai albumin atau kreatinin ratio (ACR). Tingginya ekskresi albumin atau protein dalam urine selanjutnya akan menjadi petunjuk tingkatan kerusakan ginjal seperti terlihat dalam tabel di bawah ini.<sup>25</sup>

**Tabel 2. Tingkatan Kerusakan Ginjal**

Kategori	Kumpulan urin 24 jam (mg/24 jam)	Kumpulan urin sewaktu ( $\mu\text{g}/\text{menit}$ )	Urin sewaktu ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinin)
<b>Normal</b>	< 30	< 20	<30
<b>Mikroalbuminuria</b>	30- 299	20 – 199	30 – 299
<b>Albuminuria klinis</b>	$\geq 300$	$\geq 200$	$\geq 300$

1. Tahap 1

Pada tahap ini LFG meningkat sampai dengan 40% di atas normal yang disertai pembesaran ukuran ginjal. Albuminuria belum nyata dan tekanan darah biasanya normal. Tahap ini masih *reversible* dan berlangsung 0 – 5 tahun sejak awal diagnosis DM tipe I ditegakkan. Dengan pengendalian glukosa darah yang ketat, biasanya kelainan fungsi maupun struktur ginjal akan normal kembali.

2. Tahap 2

Terjadi setelah 5 -10 tahun diagnosis DM tegak, saat perubahan struktur ginjal berlanjut, dan LFG masih tetap meningkat. Albuminuria hanya

akan meningkat setelah latihan jasmani, keadaan stres atau kendali metabolik yang memburuk. Keadaan ini dapat berlangsung lama. Hanya sedikit yang akan berlanjut ke tahap berikutnya. Progresivitas biasanya terkait dengan memburuknya kendali metabolik. Tahap ini selalu disebut sebagai tahap sepi (*silent stage*).

### 3. Tahap 3

Ini adalah tahap awal nefropati (*insipient diabetic nephropathy*), saat mikroalbuminuria telah nyata. Tahap ini biasanya terjadi 10-15 tahun diagnosis DM tegak. Secara histopatologis, juga telah jelas penebalan membran basalis glomerulus. LFG masih tetap tinggi dan tekanan darah masih tetap ada dan mulai meningkat. Keadaan ini dapat bertahan bertahun-tahun dan progresivitas masih mungkin dicegah dengan kendali glukosa dan tekanan darah yang kuat.

### 4. Tahap 4

Ini merupakan tahapan saat dimana nefropati diabetik bermanifestasi secara klinis dengan proteinuria yang nyata dengan pemeriksaan biasa, tekanan darah sering meningkat, LFG yang sudah menurun di bawah normal. Ini terjadi setelah 15 – 20 tahun DM tegak. Penyulit diabetes lainnya sudah pula dapat dijumpai seperti retinopati, neuropati, gangguan profil lemak dan gangguan vascular umum. Progresivitas ke arah gagal

ginjal hanya dapat diperlambat dengan pengendalian glukosa darah, lemak darah dan tekanan darah.

#### 5. Tahap 5

Ini adalah tahap gagal ginjal, saat LFG sudah sedemikian rendah sehingga penderita menunjukkan tanda-tanda sindrom uremik, dan memerlukan tindakan khusus yaitu terapi pengganti, dialisis maupun cangkok ginjal.<sup>25</sup>

### 2.3 Laju Filtrasi Glomerulus

Laju filtrasi glomerulus (LFG) merupakan indikator fungsi renal yang penting untuk diagnosis gangguan fungsi ginjal. Dalam keadaan normal, sekitar 20% plasma yang masuk ke glomerulus di filtrasi dengan tekanan filtrasi 10 mmHg dan menghasilkan 180 L filtrat glomerulus setiap hari untuk LFG rata-rata 125 ml/menit pada pria dan 160 liter per hari dengan LFG 115 ml/menit untuk wanita.<sup>26</sup> Laju filtrasi glomerulus dapat diukur dengan menggunakan zat-zat yang dapat difiltrasi glomerulus, akan tetapi tidak disekresi maupun direabsorpsi oleh tubulus. Kemudian jumlah zat yang terdapat dalam urin diukur persatuan waktu dan dibandingkan dengan jumlah zat yang terdapat dalam cairan plasma.

Penanda yang digunakan untuk mengukur klirens ginjal dapat berasal dari senyawa endogen seperti kreatinin, urea, dan cystatinC, dapat juga yang berasal dari senyawa eksogen seperti inulin, iohexol dan beberapa senyawa radiokatif. Di antara beberapa senyawa tersebut yang paling sering digunakan

adalah pengukuran klirens kreatinin. Pengukuran klirens kreatinin dapat dilakukan dengan menggunakan urin tampung 24 jam atau dapat juga sampling darah berdasarkan perhitungan menggunakan formula. Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin dalam darah diantaranya adalah :

- Perubahan masa otot
- Diet kaya daging meningkatkan kadar kreatinin sampai beberapa jam setelah makan
- Aktivitas fisik yang berlebih
- Kenaikan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal
- Usia dan jenis kelamin ( laki-laki dan juga bertambahnya umur akan lebih tinggi kadar kreatininya )
- Obat-obatan seperti sefalosporin, aldacton, aspirin, dan cotrimoxazole dapat mengganggu sekresi insulin.

*National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF KDOQI) merekomendasikan pengukuran LFG pada orang dewasa menggunakan formula *Cockcroft-Gault* dan *Modification of Diet in Renal Disease*.<sup>27</sup> Dibanding dengan formula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) pemeriksaan dengan menggunakan formula *Cockcroft-Gault* lebih sering digunakan karena sesuai dengan rekomendasi dari NKF KDOQI lebih sederhana dan hasilnya cepat didapat adalah formula *Cockcroft-Gault* yaitu

Untuk Pria:

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{umur}) \times (\text{BB})}{72 \times \text{kreatinin serum (mg)}}$$



Untuk wanita:

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{umur}) \times (BB)}{72 \times \text{kreatinin serum (mg)}} \times 0,85$$

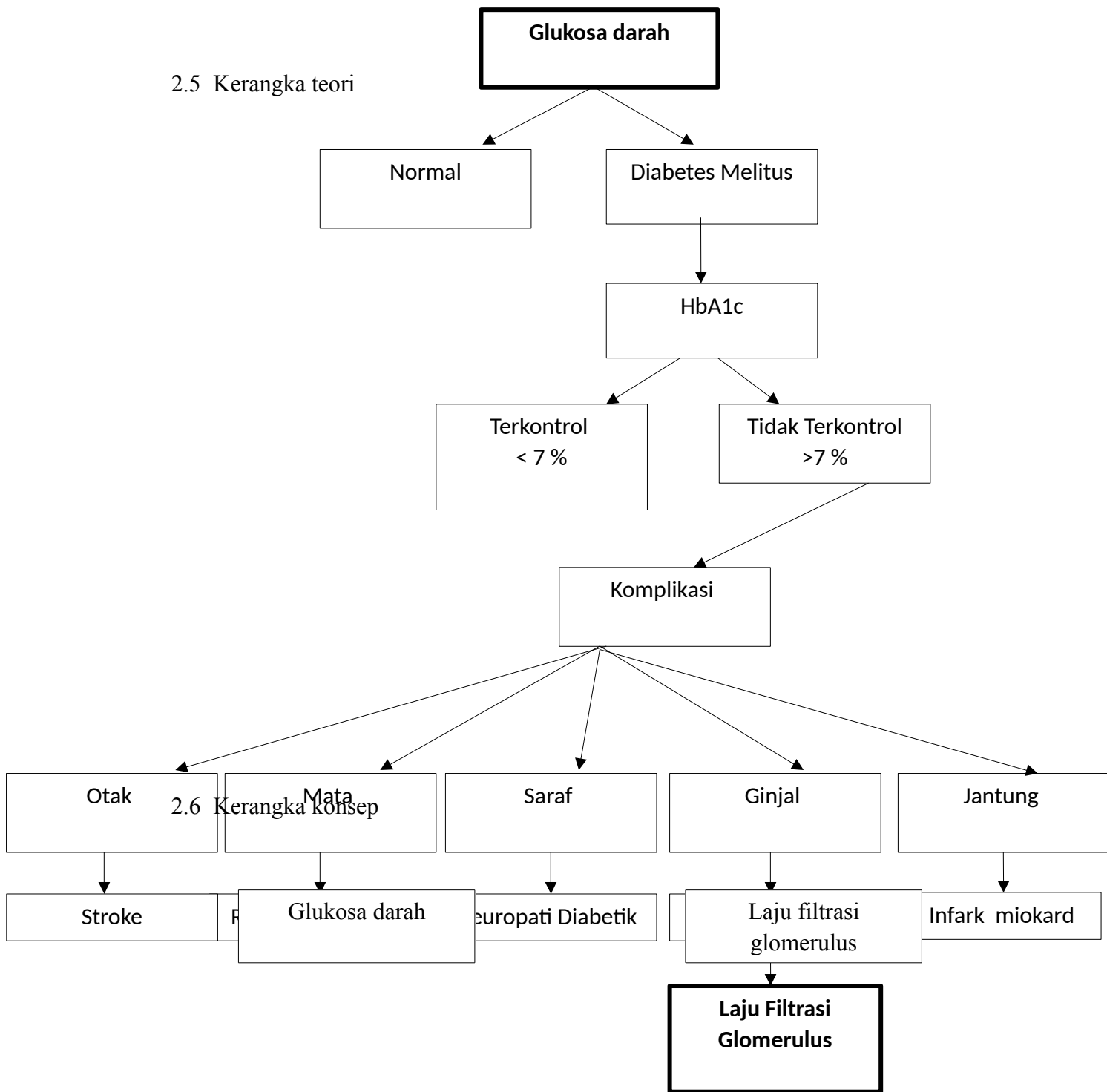
#### 2.4 Hubungan kadar glukosa darah dengan eGFR

Terdapat hubungan tidak langsung antara kadar glukosa darah dengan estimasi GFR. Keadaan hiperglikemi pada penderita diabetes mellitus menyebabkan stress oksidatif yaitu terjadi peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan antioksidan ( $\alpha$ -tokoferol, karoten, vitamin C). Radikal bebas merupakan molekul reaktif dan dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat serta lipid, mengubah strukturnya dan menimbulkan kerusakan sel serta menyebabkan komplikasi berbagai organ salah satunya ginjal.<sup>23</sup>

Patogenesis terjadinya kelainan ginjal pada diabetes tidak dapat diterangkan dengan pasti. Pengaruh genetik, lingkungan, faktor metabolik dan hemodinamik berpengaruh terhadap terjadinya proteinuria. Gangguan awal pada jaringan ginjal sebagai dasar terjadinya nefropati adalah terjadinya proses hiperfiltrasi-hiperperfusi membran basal glomerulus. Gambaran histologi jaringan pada ND memperlihatkan adanya penebalan membran basal glomerulus, ekspansi mesangial glomerulus yang akhirnya menyebabkan glomerulosklerosis, hyalinosis arteri eferen dan eferen serta fibrosis tubulo interstitial. Tampaknya berbagai faktor berperan dalam terjadinya kelainan tersebut. Peningkatan glukosa yang menahun

(glukotoksitas) pada penderita yang mempunyai predisposisi genetik merupakan faktor-faktor utama ditambah faktor lainnya dapat menimbulkan nefropati.<sup>24</sup>

2.5 Kerangka teori



2.6 Kerangka konsep

## 2.7 Hipotesis

Terdapat hubungan negatif antara kadar glukosa darah dan estimasi laju filtrasi glomerulus pada orang Diabetes Melitus.