

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

Pada Bab ini penulis akan menjelaskan tentang 1) konsep penyakit ginjal kronis 2) konsep status regulasi gula darah 3) hubungan status regulasi gula darah dengan kejadian penyakit ginjal kronis pada pasien diabetes mellitus.

#### **2.1 Penyakit Gagal Ginjal Kronis (PGK)**

##### **2.1.1 Pengertian Penyakit Ginjal Kronik**

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) adalah suatu proses patofisiologi dengan etiologi yang beragam yang dapat mengakibatkan penurunan fungsi ginjal secara progresif dan pada umumnya akan berakhir dengan gagal ginjal. Gagal ginjal adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang ireversibel, dimana pada suatu derajat memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, baik berupa dialisis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2006).

Batasan penyakit ginjal kronis pada pedoman K/DOQI adalah kerusakan ginjal yang terjadi selama atau lebih dari tiga bulan, berdasarkan kelainan patologik atau petanda kerusakan ginjal seperti kelainan pada urinalisis. Selain itu, batasan ini juga memperhatikan derajat fungsi ginjal atau laju filtrasi glomerulus (LFG) (Suwitra, 2006).

##### **2.1.2 Klasifikasi**

Klasifikasi PGK di bagi atas 5 tingkatan derajat yang didasarkan pada LFG dengan ada atau tidaknya kerusakan ginjal. Pada derajat 1-3 biasanya belum

terdapat gejala apapun (asimptomatik). Manifestasi klinis muncul pada fungsi ginjal yang rendah yaitu terlihat pada derajat 4 dan 5 (Arora, 2015).

Tabel 2.1 Klasifikasi PGK (KDIGO, 2013).

Derajat	LFG (ml/mnt/1.732m <sup>2</sup> )	Penjelasan
	$\geq 90$	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat
2	60-89	Kerusakan ginjal dengan LFG turun ringan
3A	45-59	Kerusakan ginjal dengan LFG turun ringan atau sedang
3B	30-44	Kerusakan ginjal dengan LFG turun dari sedang sampai berat
4	15-29	Kerusakan ginjal dengan LFG turun berat
5	< 15	Kerusakan ginjal dengan LFG turun berat gagal ginjal

### 2.1.3 Etiologi

Penyebab penyakit ginjal kronis bermacam-macam, menurut Perhimpunan Nefrogi Indonesia (PERNEFRI) tahun 2012 dua penyebab utama paling sering adalah penyakit ginjal hipertensi (35%) dan nefropati diabetika (26%). Penyakit ginjal hipertensif menduduki peringkat paling atas penyebab PGK. Penyebab lain dari PGK yang sering ditemukan yaitu glomerulopati primer (12%), nefropati obstruksi (8%), pielonefritis kronik (7%), nefropati asam urat (2%), nefropati lupus (1%), ginjal polikistik (1%), tidak diketahui (2%) dan lain-lain (6%).

### 2.1.4 Perjalanan Klinis

Menurut (Wilson, 2006) perjalanan klinis gagal ginjal progresif dibagi menjadi 3 stadium yaitu:

### 1. Stadium I

Stadium pertama di sebut dengan penurunan cadangan ginjal. Selama stadium ini kreatinin serum dan kadar Blood Urea Nitrogen (BUN) normal dan asimtomatik. Gangguan fungsi ginjal hanya dapat terdeteksi dengan memberi beban kerja yang berat pada ginjal melalui tes pemekatan urine yang lama atau dengan mengadakan tes LFG.

### 2. Stadium II

Stadium kedua disebut insufisiensi ginjal. Pada stadium ini lebih dari 75% jaringan yang berfungsi telah rusak dan kadar BUN mulai meningkat diatas normal. Peningkatan konsentrasi BUN ini berbeda-beda tergantung dari protein dalam makanan. Pada stadium ini kadar kreatinin serum juga meningkat melebihi kadar normalnya. Azotemia biasanya ringan kecuali pada pasien yang mengalami stress akibat infeksi, gagal jantung atau dehidrasi. Pada stadium ini mulai timbul gejala-gejala nokturia dan poliuria. Nokturia disebabkan oleh hilangnya pola pemekatan urine diurnal normal sampai tingkatan tertentu pada malam hari. Penderita biasanya sering berkemih pada malam hari. Poliuria yaitu peningkatan volume urine yang terus-menerus. Poliuria akibat insufisiensi ginjal biasanya lebih besar pada penyakit yang menyerang tubulus.

### 3. Stadium III

Stadium akhir gagal ginjal progresif atau disebut penyakit ginjal stadium akhir atau uremia. Pada stadium ini sekitar 90% dari massa nefron telah hancur. Nilai LFG hanya 10% dari keadaan normal dan bersihan kreatinin sebesar 5-10 ml per menit atau kurang. Pada keadaan ini kreatinin serum dan kadar BUN akan meningkat sebagai respon terhadap LFG yang mengalami sedikit penurunan.

Penderita mulai merasakan gejala-gejala yang cukup parah, karena ginjal tidak lagi mampu mempertahankan homeostasis cairan dan elektrolit dalam tubuh

#### 2.1.5 Manifestasi klinis

Menurut (Brunner dan Suddarth, 2001) penderita gagal ginjal kronik akan menunjukkan beberapa tanda dan gejala sesuai dengan tingkat kerusakan ginjal, kondisi lain yang mendasari dan usia penderita. Penyakit ini akan menimbulkan gangguan pada berbagai organ tubuh antara lain:

##### 1. Manifestasi kardiovaskular.

Hipertensi, gagal jantung kongestif, edema pulmonal, edema karditis.

##### 2. Manifestasi dermatologis.

Kulit pasien berubah menjadi putih seakan akan berlilin di akibatkan penimbunan pigmen urin dan anemia. Kulit menjadi kering dan bersisik. Rambut menjadi rapuh dan berubah warna. Pada penderita anemia sering mengalami pruritus.

##### 3. Manifestasi gastrointestinal.

Anoreksia, mul, muntah, cegukan, penurunan aliran saliva, haus, stomatitis.

##### 4. Perubahan neuromuscular.

Perubahan tingkat kesadaran, kacau mental, ketidakmampuan berkonsentrasi, kedutan otot dan kejang.

##### 5. Perubahan hematologis, kecenderungan perdarahan.

Keletihan dan letargik, sakit kepala, kelemahan umum, lebih mudah mengantuk, karakter pernapasan akan menjadi kussmaul dan terjadi koma.

### 2.1.6 Penatalaksanaan

Pengobatan penyakit ginjal kronis dibagi dalam dua tahap yaitu penanganan konservatif dan terapi pengganti ginjal dengan cara dialisis atau transplantasi ginjal atau keduanya. Penanganan penyakit ginjal kronis secara konservatif akan menghambat berkembangnya gagal ginjal, menstabilkan keadaan pasien dan mengobati setiap faktor yang reversible. Ketika tindakan konservatif tidak lagi efektif dalam mempertahankan pasien maka satu satunya pengobatan yang efektif adalah dialisis intermiten atau transplantasi ginjal. (Wilson,2006)

Tujuan terapi konservatif untuk mencegah memburuknya faal ginjal secara progresif, meringankan keluhan keluhan akibat akumulasi toksin azotemia, memperbaiki metabolisme secara optimal dan memelihara keseimbangan cairan dan elektrolit. (Sukandar, 2006)

Ketika terapi konservatif yang berupa diet, pembatasan minum, obat-obatan dan lain-lain tidak bisa memperbaiki keadaan pasien maka terapi pengganti ginjal tersebut berupa dialisis. (Rahardjo et al, 2006).

#### 1) Hemodialisis

Hemodialisis adalah suatu cara dengan mengalirkan darah ke dalam dialyzer (tabung ginjal buatan) yang terdiri dari 2 kompartemen yang terpisah yaitu kompartemen darah dan kompartemen dialisat yang dipisahkan membran semipermeabel untuk membuang sisa-sisa metabolisme (Rahardjo et al, 2006). Sisa-sisa metabolisme atau racun tertentu dari peredaran darah manusia itu dapat berupa air, natrium, kalium, hidrogen, urea, kreatinin, asam urat, dan zat-zat lain. Hemodialisis dilakukan 3 kali dalam seminggu selama 3-4 jam terapi (Brunner dan Suddarth, 2001).

## 2) Dialisis peritoneal

Dialisis peritoneal merupakan terapi alternatif dialisis untuk penderita, penyakit ginjal kronis dengan 3-4 kali pertukaran cairan per hari (Prodjosudjadi dan Suhardjono, 2009). Pertukaran cairan terakhir dilakukan pada jam tidur sehingga cairan peritoneal dibiarkan semalaman (Wilson, 2006). Tarapi dialisis tidak boleh terlalu cepat pada pasien Dialisis Peritoneal (DP). Indikasi medik yaitu pasien anak-anak dan orang tua (umur lebih dari 65 tahun), pasien-pasien yang telah menderita penyakit sistem kardiovaskular, pasien-pasien yang cenderung akan mengalami perdarahan bila dilakukan hemodialisis, kesulitan pembuatan AV shunting, pasien dengan stroke, pasien dengan residual urin masih cukup, dan pasien nefropati diabetik disertai co-morbidity dan co-mortality. Indikasi non medik merupakan keinginan pasien sendiri, tingkat intelektual tinggi untuk melakukan sendiri, dan di daerah yang jauh dari pusat ginjal (Sukandar, 2006).

## 3) Transplantasi ginjal

Transplantasi ginjal merupakan cara pengobatan yang lebih disukai untuk pasien gagal ginjal stadium akhir. Namun kebutuhan transplantasi jauh melebihi jumlah ketersediaan ginjal yang ada dan biasanya ginjal yang cocok dengan pasien adalah yang memiliki kaitan keluarga dengan pasien. Sehingga pasien ini membatasi transplantasi ginjal sebagai pengobatan yang dipilih oleh pasien (Wilson, 2006).

## 2.2 Regulasi Gula Darah

### 2.2.1 Pengertian Regulasi Gula Darah

Regulasi gula darah adalah pengontrolan gula darah yang salah satunya menggunakan tes HbA1C untuk mengetahui kontrol gula darah yang baik dan buruk. Setelah mengonsumsi makan berkarbohidrat maka akan mengalami kenaikan kadar gula darah yang cukup signifikan. Pada orang yang sehat dan normal kadar gula darah berkisar antara 100-140 mg/dL (Marks, et al 2000)

Faktor utama yang berperan untuk mengontrol gula darah adalah konsentrasi gula darah, hormon, insulin dan glukagon. (Marks, et al 2000). Insulin berfungsi sebagai penyerapan gula ke dalam darah dan masuk ke dalam sel sehingga memacu pembentukan energi. Glukagon melepaskan glikogen ke dalam darah ketika glukosa dalam darah rendah sehingga kadar gula darah dapat meningkat, sehingga menghambat pembentukan insulin dalam pankreas. (Mahendra, et al., 2008).

Menjaga kadar gula darah tetap normal sangat penting karena kadar gula darah yang tinggi akan mengakibatkan glukosa dalam urin hilang. Sedangkan gula darah yang rendah akan mengakibatkan hipoglikemi, karena glukosa merupakan salah satu nutrisi yang dibutuhkan untuk energi, otak, retina dan epitel germinal dari gonad. (Fernando, 2007)

### 2.3.1 Mekanisme Regulasi Gula Darah

Kadar gula darah di atur oleh umpan balik negatif untuk menjaga tubuh dalam homeostasis dan energi bagi sebagian besar fungsi sel dan jaringan. Pembentukan energi alternatif lain, dapat berasal dari metabolisme lain asam lemak, tetapi jalur ini kurang efisien dibandingkan dengan pembakaran langsung

glukosa, dan proses ini menghasilkan metabolit metabolit asam yang berbahaya apabila di biarkan menumpuk, sehingga kadar glukosa dalam darah di kendalikan oleh beberapa mekanisme homeostatik yang berada dalam keadaan sehat dapat mempertahankan kadar dalam rentang 70-110 mg/dL dalam keadaan puasa.( Ronald & Richard, 2006)

#### 1. Glukagon

Jika kadar glukosa darah turun ke tingkat berbahaya (seperti dalam latihan yang sangat berat atau kekurangan makanan untuk waktu yang lama), maka sel-sel Alpha pankreas rilis glukagon , suatu hormon yang efeknya pada sel-sel hati bertindak untuk meningkatkan kadar glukosa darah. Mereka mengubah glikogen menjadi glukosa (proses ini disebut glikogenolisis ). Glukosa dilepaskan ke dalam aliran darah, meningkatkan kadar gula darah.

#### 2. Insulin

Ketika kadar gula darah meningkat, baik sebagai akibat dari glikogen konversi, atau dari pencernaan makanan, hormon yang berbeda dilepaskan dari sel-sel beta ditemukan di pulau Langerhans di pankreas. Hormon ini, insulin , menyebabkan hati mengubah lebih banyak glukosa menjadi glikogen (proses ini disebut glikogenesis ), dan memaksa sekitar 2/3 dari sel-sel tubuh (terutama otot dan sel-sel jaringan lemak) untuk mengambil glukosa dari darah melalui GLUT4 transporter, sehingga menurunkan gula darah. Ketika insulin berikatan dengan reseptor pada permukaan sel, vesikel yang berisi transporter GLUT4 datang ke membran plasma dan sekering bersama oleh proses eksositosis, sehingga memungkinkan difusi difasilitasi glukosa ke dalam sel. Begitu glukosa memasuki



sel, ia terfosforilasi menjadi Glukosa-6-fosfat dalam rangka melestarikan gradien konsentrasi sehingga glukosa akan terus masuk ke dalam sel. Insulin juga memberikan sinyal ke beberapa sistem tubuh lainnya, dan merupakan Kepala kontrol metabolik regulasi pada manusia.

Ada juga beberapa penyebab lainnya untuk peningkatan kadar gula darah. Diantaranya adalah 'stres' hormon seperti epinephrine (juga dikenal sebagai adrenalin), beberapa steroid, infeksi, trauma, dan tentu saja, konsumsi makanan.

Diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh tidak cukup atau tidak ada produksi insulin, sedangkan tipe 2 terutama disebabkan penurunan respon terhadap insulin dalam jaringan tubuh ( resistensi insulin ). Kedua jenis diabetes, jika tidak diobati, mengakibatkan terlalu banyak glukosa yang tersisa dalam darah ( hiperglikemia ) dan banyak komplikasi yang sama. Juga, terlalu banyak insulin dan / atau latihan tanpa cukup asupan makanan yang sesuai pada penderita diabetes dapat menyebabkan gula darah rendah ( hipoglikemia ).

Tabel 2.2 Hormon yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah

<b>Hormon</b>	<b>Tissue Asal</b>	<b>Efek Metabolik</b>	<b>Efek pada Glukosa Darah</b>
Insulin	Pankreas sel $\beta$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Meningkatkan masuknya glukosa ke dalam sel;</li> <li>2. Meningkatkan penyimpanan glukosa sebagai glikogen, atau konversi asam lemak;</li> <li>3. Meningkatkan sintesis asam lemak dan protein;</li> <li>4. Menekan kerusakan protein menjadi asam amino, dari jaringan adiposa menjadi lemak bebas asam.</li> </ol>	Menurunkan

Somastotatin	Pankreas sel $\beta$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menekan glukagon rilis dari sel <math>\alpha</math> (tindakan lokal);</li> <li>2. Menekan pelepasan insulin, hormon tropik hipofisis, gastrin dan secretin .</li> </ol>	Menurunkan
Glukagon	Pankreas sel $\beta$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Meningkatkan pelepasan glukosa dari glikogen;</li> <li>2. Meningkatkan sintesis glukosa dari asam amino atau asam lemak.</li> </ol>	Kenaikan gaji
Epinprin	Medula Adrenal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Meningkatkan pelepasan glukosa dari glikogen;</li> <li>2. Meningkatkan pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa.</li> </ol>	Kenaikan gaji
Kortisol	Korteks Adrenal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Meningkatkan glukoneogenesis</li> <li>2. Antagonizes Insulin.</li> </ol>	Kenaikan gaji
ACTH	Hipofisis Anterior	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Meningkatkan pelepasan kortisol;</li> <li>2. Meningkatkan pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa.</li> </ol>	Kenaikan gaji
Hormon Pertumbuhan	Hipofisis Anterior	Antagonizes Insulin	Kenaikan gaji
Tiroksin	Kelenjar Gondok	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Meningkatkan pelepasan glukosa dari glikogen;</li> <li>2. Meningkatkan penyerapan gula dari usus</li> </ol>	Kenaikan gaji

## 2.3 Diabetes Mellitus

### 2.3.1. Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit yang timbul dari adanya kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia). Hal ini disebabkan oleh kelainan yang berkaitan dengan hormon insulin yang berfungsi sebagai penyeimbang kadar gula darah. Gangguan hormon insulin sendiri disebabkan oleh kurangnya produksi insulin oleh organ pankreas. Tingginya kadar gula darah juga disebabkan oleh asupan makanan yang menjadi sumber gula secara berlebihan (Helmawati, 2014).

Gangguan metabolisme yang disebabkan kekurangan produksi hormon insulin akan memicu terjadinya hiperglikemia (Lanywati, 2001). Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah meningkat atau berlebihan, yang akhirnya akan menjadi penyakit yang disebut diabetes melitus (DM) yaitu suatu kelainan yang terjadi akibat tubuh kekurangan hormon insulin, akibatnya glukosa tetap beredar di dalam aliran darah dan sukar menembus dinding sel (Nabyl, 2009).

Diabetes melitus merupakan sekumpulan penyakit yang memiliki berbagai tanda dan gejala namun semua bentuk diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan pada produksi insulin, aktivitas insulin maupun keduanya. Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan difungsi dan kerusakan berbagai organ, seperti mata, ginjal, syaraf, jantung, dan pembuluh darah. Diabetes melitus mempunyai etiologi yang heterogen dan salah satunya adalah kerusakan sel beta pankreas (Nelms, et al., 2010).

### 2.3.2. Tipe Diabetes Mellitus

Menurut *American Diabetes Association* (ADA,2013) diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus tipe lain, dan diabetes kehamilan.

#### 1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes Mellitus tipe 1 merupakan diabetes yang disebabkan oleh kurangnya produksi hormone insulin oleh organ pancreas. Adapun penyebab dasar dari diabetes tipe 1 adalah karena adanya kerusakan atau kesalahan genetik pada sel pancreas penderita, sehingga sistem imun terganggu dan tidak bisa menghasilkan hormone insulin (Fitriana, 2016). Diabetes tipe ini merupakan bentuk diabetes yang hanya diderita oleh 5-10% dari total penderita diabetes. Sebelumnya, tipe ini dikenal dengan istilah insulin dependent diabetes (diabetes yang bergantung pada insulin) dan/ atau diabetes anak-anak. Pada diabetes melitus tipe I, sel pankreas yang menghasilkan insulin mengalami kerusakan, sehingga sel-sel  $\beta$  pada pankreas tidak mampu mensekresi insulin. Umumnya penderita yang terkena diabetes tipe ini mempunyai pola gen HLA, dimana akan lebih rentan terhadap penyakit diabetes melitus (*American Diabetes Association* 2010).

#### 2. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan diabetes yang paling banyak diderita oleh 90-95% pasien diabetes (Fitriana, 2016). Diabetes melitus tipe 2 merupakan hasil akibat kerusakan sel  $\beta$ -pankreas yang disebabkan oleh resistensi insulin (Rios dan Fuentens, 2010). Sebelumnya, diabetes ini disebut sebagai non-insulin

dependent diabetes (diabetes yang tidak bergantung pada insulin) atau diabetes dewasa. Penderita tipe ini biasanya relatif memiliki resistensi insulin dan biasanya relatif memiliki defisiensi insulin pada awal terjangkit, dan terkadang seumur hidup. Penderita ini tidak memerlukan pengobatan insulin untuk bertahan hidup (*American Diabetes Association, 2010*).

Kebanyakan pasien penderita diabetes mengalami kegemukan, dan obesitas itu sendiri menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Pasien yang tidak obesitas dengan kriteria berat badan normal mungkin memiliki persentase peningkatan lemak tubuh yang didistribusikan terutama di daerah perut. Ketoasidosis jarang terjadi secara spontan pada jenis diabetes ini; tetapi biasanya timbul dalam hubungan dengan stres penyakit lain seperti infeksi. Bentuk diabetes tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun karena hiperglikemia berkembang secara bertahap dan pada tahap-tahap awal pasien tidak menyadari salah satu gejalanya (*American Diabetes Association, 2010*).

### 3. Diabetes melitus tipe lain

Diabetes tipe ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti kerusakan fungsi sel  $\beta$  secara genetis (misalnya kromosom 12, HNF-1 $\alpha$ , kromosom 7, glukokinase, kromosom 13, faktor promotor insulin, DNA mitokondria, dan lain sebagainya), kerusakan genetis terhadap aksi insulin (misalnya resisten insulin tipe A, leprechaunism, Rabson-Mendenhall syndrome, lipotrophic diabetes, dan sebagainya), penyakit ekskrin/ kerusakan pada pankreas akibat infeksi, trauma, neoplasia, dan sebagainya (Rios dan Fuentes, 2010).

Obat-obatan dan bahan kimia juga menjadi salah satu penyebab diabetes tipe ini. Senyawa kimia seperti pentamidine, vacor, asam nikotinat, dizoxide, dilantin, glukokortikoid, adanya hormon tiroid, dan senyawa lainnya menjadi penyebab timbulnya penyakit diabetes. Infeksi juga dapat menyebabkan diabetes, seperti infeksi yang disebabkan oleh mikroba Congenital rubella dan Cytomegalovirus (Rios dan Fuentes, 2010).

### 2.3.3. Gejala Diabetes Mellitus

Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan glukosa memasuki urin. Tingginya kadar glukosa dalam urin menyebabkan penderita akan banyak kencing, banyaknya kencing akan menyebabkan dehidrasi maka penderita akan sering merasa haus sehingga banyak minum. Banyaknya air dan kalori yang terbuang menyebabkan penderita mudah merasa lapar sehingga banyak makan (Wijaya, 2010).

Gejala diabetes sebenarnya bervariasi, umumnya gejala awal yang dirasakan oleh penderita diabetes antara lain: Polyuria (banyak kencing), Polydipsia (banyak minum), polyphagia (banyak makan), berat badan menurun, mudah terjadi infeksi dan luka sulit sembuh, atau gatal-gatal pada kulit, nyeri atau baal pada tangan dan kaki, badan terasa lemah dan mudah mengantuk. Pada banyak penderita gejala tersebut sering dijumpai, tetapi pada beberapa kasus tidak dijumpai sama sekali (Fitriana, 2016).

### 2.3.4. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Pada penatalaksanaan diabetes mellitus, langkah pertama yang harus dilakukan adalah penatalaksanaan tanpa obat berupa pengaturan diet dan olah

raga. Apabila dalam langkah pertama ini tujuan penatalaksanaan belum tercapai, dapat dikombinasi dengan langkah farmakologis berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes, 2005)

1. Terapi farmakologi

- a. Insulin

Insulin adalah hormon yang dihasilkan dari sel  $\beta$  pankreas dalam merespon glukosa. Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme, efek kerja insulin adalah membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel. Macam-macam sediaan insulin antara lain sebagai berikut : ina Farmasi dan Alkes, 2005).

- b. Insulin kerja singkat

Sediaan ini terdiri dari insulin tunggal biasa, mulai kerjanya baru sesudah setengah jam (injeksi subkutan), contoh: Actrapid, Velosulin, Humulin Regular.

- c. Insulin kerja panjang (long-acting)

Sediaan insulin ini bekerja dengan cara mempersulit daya larutnya di cairan jaringan dan menghambat resorpsinya dari tempat injeksi ke dalam darah. Metoda yang digunakan adalah mencampurkan insulin dengan protein atau seng atau mengubah bentuk fisiknya, contoh: Monotard Human (Tjay dan Raharja K, 2010)

#### d. Insulin kerja sedang (medium-acting)

Sediaan insulin ini jangka waktu efeknya dapat divariasikan dengan mencampurkan beberapa bentuk insulin dengan lama kerja berlainan, contoh: Mixtard 30 HM (Tjay dan Rahardja, 2002) Secara keseluruhan sebanyak 20-25% pasien DM tipe 2 kemudian akan memerlukan insulin untuk mengendalikan kadar glukosa darahnya. Untuk pasien yang sudah tidak dapat dikendalikan kadar glukosa darahnya langkah selanjutnya yang mungkin diberikan adalah insulin (Waspadji, 2010)

Kesulitan dalam penggunaan insulin yaitu hampir selalu terjadi resistensi insulin yang berhubungan dengan diabetes tipe 2. Insulin juga ikut menstimulasi nafsu makan sehingga dapat menyebabkan peningkatan berat badan pada pasien yang sudah obesitas. Insulin harus diberikan disaat-saat pasien mengalami stress (seperti infeksi, pembedahan, infark miokard) (Rubenstein dan Bradley, 2005). Pengobatan menggunakan insulin biasanya diberikan kepada penderita diabetes melitus tipe 1 (BPOM RI, 2010).

#### 2. Obat antidiabetik oral

Obat antidiabetes oral terbagi menjadi beberapa golongan yaitu golongan sulfonilurea, binguanid, analog meglitinid, penghambat  $\alpha$ -glukosidase, tiazolidindion, dan golongan penghambat dipeptidil peptidase tipe 4 (BPOM RI, 2010).

Golongan sulfonilurea, Obat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah klorpropamid, glikazid, glibenklamid, glipizid, glikuidon dan tolbutamid.



Golongan obat ini bekerja dengan cara menstimulasi sel beta pankreas untuk melepas insulin yang tersimpan sehingga hanya bermanfaat pada pasien yang masih mempunyai kemampuan untuk mensekresi insulin (BPOM RI, 2010).

Golongan binguanid Obat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah metformin dan hidroklorida. Cara kerja metformin adalah menurunkan kadar glukosa darah dengan menekan produksi glukosa dihati dan mengurangi resistensi insulin (BPOM, 2010).

Golongan analog meglitinid Obat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah repaglinid. Obat ini mensitmulasi pelepasan insulin, memiliki masa kerja yang sangat singkat dan dikonsumsi sebelum makan (Rubenstein dan Bradley, 2005).

Golongan penghambat alfa glukosidase obat yang termasuk golongan ini adalah akarbosa dan miglitol. Obat ini secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran pencernaan dengan cara menghambat proses metabolisme dan penyerapan karbohidrat pada dinding usus halus. Hal tersebut akan menyebabkan turunnya penyerapan glukosa sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah yang meningkat setelah makan (BPOM RI, 2010).

#### **2.4 Hubungan Status Regulasi Gula Darah Dengan Kejadian Penyakit Gagal Ginjal Kronis Pada Pasien Diabetes Mellitus**

Glukosa merupakan senyawa yang sangat di perlukan untuk memenuhi kebutuhan energi bagi jaringan tubuh terutama otak dan sel darah merah. Glukosa di simpan dalam hati sebagai glikogen dan asam lemak. Setelah mengonsumsi

makanan tinggi karbohidrat terjadi peningkatan kadar glukosa darah meningkat seiring dengan pencernaan dan penyerapan glukosa dari makanan. (Marks,*et al.*, 2000)

Menjaga gula darah tetap normal sangat penting karena konsentrasi glukosa yang tinggi akan menimbulkan tekanan osmotik dalam cairan ekstraseluler, dan menyebabkan dehidrasi seluler. Konsentrasi gula darah yang berlebihan ini menyebabkan hilangnya glukosa melalui urin (glikosuria) dan mengarah ke diuresis osmotik yang menghabiskan cairan dan elektrolit tubuh. Sementara konsentrasi gula darah yang rendah dapat menyebabkan resiko koma hipoglikemik, karena glukosa adalah salah satunya nutrisi yang dapat di gunakan untuk energi oleh otak,retina, dan epitel geminal dari gonad. (Chee dan Fernando,2007).

Penyakit ginjal diabetik (PGD) atau nefro diabetik (ND) adalah sindrom klinis pada pasien DM yang di tandai dengan albuminuria persisten (>300 mg/hari atau >200/mnt) pada 2 dari 3 kali pemeriksaan dalam waktu 3-6 bulan,penurunan GFR (*glomerular filtration rate*) atau LFG (laju filtrasi glumerulus) yang progresif dan hipertensi (satirapoj,2010).perkembangan alami penyakit ginjal diabetik berbeda berdasar jenis diabetes dan adanya albuminuria (30-300 mg/hari). Jika glukosa darah tidak terkontrol,maka lebih dari 80% pada pasien diabetes tipe 1 dan sekitar 20-40% pada pasien diabetes tipe 2 yang di sertai mikroalbuminuria akan berkembang menjadi penyakit ginjal diabetik dalam waktu 15 tahun. Pada pasien dengan diabetes tipe 1 dengan nefropati dan hipertensi,sekitar 50%-nya akan berkembang menjadi PGTA dalam waktu 10 tahun. Hiperglikemia,hipertensi,obesitas,merokok,ras,laki laki dislipidemia,usia

faktor genetik adalah faktor resiko utama penyakit ginjal diabetik (Agarwal et al.,2011;Shestakova et al.,2005).

Tahap perkembangan penyakit ginjal diabetik di bedakan menjadi beberapa fase. Di sebut mikroalbuminuria,jika laju ekskresi albumin persisten antara 30-300 mg/hari (20-200 mg/min). Disebut *overt nephropathy* jika laju ekskresi albumin di atas 300 mg/hari. Adanya albuminuria berhubungan dengan meningkatnya resiko penyakit kardiovaskuler dan penyakit ginjal progresif. Sejak terjadi PGD, tingkat penurunan LFG dan efek buruk hipertensi mulai tampak pada pasien diabetes tipe 1 dan 2. Terjadi penurunan LFG 2-20 ml/menit/tahun secara linier pada perkembangan penyakit ginjal diabetik. Tanpa adanya intervensi gresif,PGD akan berkembang menjadi PGTA rata-rata dalam 6-7 tahun. Tingkat penurunan fungsi ginjal setelah penyakit ginjal diabetik berfariasi anantara pasien dan di pengaruhi faktor tambahan,termasuk tekanan darah dan kendali glikemik (Dronavalli e al., 2008).

Langkah pertama screening dan diagnosis penyakit ginjal diabetik adalah kadar albumin pada sampel urin spot (baik dari urin pertama yang dikeluarkan di pagi hari maupun secara acak ketika akan dilakukan pemeriksaan). Metode ini akurat, mudah dilakukan, dan direkomendasikan oleh ADA. Pengukuran sampel urin 24 jam atau waktu tertentu memiliki beberapa kekurangan yaitu tidak praktis, sulit diaplikasikan, dan mudah terjadi kesalahan berhubungan dengan waktu pengumpulan sampel dan waktu pencatatannya. Hasil pengukuran albumin pada sampel urin spot dapat dinyatakan dalam konsentrasi albumin urin (mg/I) atau sebagai rasio albumin-kreatinin urin (mg/g atau mg/mmol). Meskipun ekspresi hasil pengukuran dalam konsentrasi albumin dapat dipengaruhi oleh pengenceran

atau konsentrasi sampel urin, pengukuran ini masih akurat dan lebih murah dibandingkan dengan rasio albumin-kreatinin. Jika dibandingkan dengan sampel urin 24 jam sebagai standar, nilai cut-off 17 mg/l pada sampel urin acak memiliki sensitivitas 100 % dan spesifitas 80 % untuk mendiagnosis mikroalbuminuria. Semua hasil temuan abnormal harus dikonfirmasi dalam dua dari tiga sampel yang diambil selama periode 3 sampai 6 bulan untuk mengetahui variabilitas laju ekskresi albumin.

Meskipun Pengukuran laju ekskresi albumin menjadi landasan utama dalam mendiagnosis nefropati, ada beberapa pasien dengan laju ekskresi albumin normal mengalami penurunan LFG. Pada pasien DM tipe 1, fenomena ini lebih sering ditemukan pada perempuan dengan diabetes lama, hipertensi dan atau retinopati. Pada pasien DM tipe 2 tanpa mengalami mikro atau makroalbuminuria dan retinopati, penurunan LFG (<60 ml/menit) di temukan pada 30% pasien. Hal ini mengindikasikan bahwa normoalbuminuria belum tentu melindungi dari penurunan LFG. Oleh karena itu pengukuran rutin LFG dan laju ekskresi albumin perlu dilakukan untuk screening nefropati yang tepat (Gross et al, 2005).

Kelainan awal yang terjadi pada ginjal pada pasien diabetes dapat berkembang selama bertahun-tahun meskipun fungsi ginjalnya normal (Fioretto, 1994). Pada saat mikroalbuminuria yaitu laju ekskresi albumin yang persisten 30-300 mg/24 jam, telah terjadi glomerulopati yang lanjut (Fioretto, 1994). Jadi dapat dianggap mikroalbuminuria bukan merupakan petanda dini untuk mendeteksi penyakit ginjal diabetik. Untuk dapat memahami faktor-faktor yang lebih dini terkait risiko timbulnya penyakit ginjal diabetik dan berkembangnya glomerulosklerosis, maka salah satu pilihan pemeriksaan yang penting pada tahap

dini ini adalah biopsi ginjal (Caramori, 2002) Dari pemeriksaan biopsi didapatkan, bahwa berkurangnya jumlah podosit perglomerulus dapat dideteksi secara dini dalam perjalanan penyakit diabetes, baik tipe 1, maupun tipe 2 dan menjadi prediktor yang lebih kuat untuk berkembang menjadi proteinuria dibanding pengukuran fraksi volume mesangial terhadap glomerulus  $[Vv(Mes/glom)]$  (Meyer et al., 1999; Pagtalunan et al, 1997; Steffes et al, 2001).

Dampak lanjut dari disfungsi podosit dapat menimbulkan berkembangnya lesi ekstrakapiler glomerulus, seperti adesi dan kresen yang merupakan faktor penting dalam berkembangnya glomerulosklerosis fokal yang berujung pada percepatan menjadi gagal ginjal terminal (Kriz, 1998). Adesi dapat terjadi karena dengan hilangnya podosit akan terjadi kontak langsung antara membran basalis dengan epitel parietal serta hilangnya fungsi penyeimbang podosit terhadap peningkatan tekanan glomerulus. Podosit yang mengalami kerusakan dapat dideteksi dalam urin, dapat di pakai sebagai biomarker adanya kerusakan pada glomerulus.

penyakit ginjal diabetik berkembang akibat interaksi antara jalur metabolik dan hemodinamik. Hiperglikemia kronik merupakan faktor awal yang utama terjadinya perubahan struktur dan fungsi ginjal seperti hiperfiltrasi glomerulus, hipertrofi epitel glomerulus dan tubulus dan mikroalbuminuria. Selanjutnya akan terjadi penebalan MBG, akumulasi matriks mesangial dan proteinuria, dan berakhir dengan glomerulosklerosis, PGK dan PGTA. Hiperglikemia kronik akan memicu banyak kejadian-kejadian di intraseluler meliputi peningkatan masuknya poliol dan heksosamin, pembentukan AGEs dan reactive oxygen species (ROS), aktivasi PKC, TGF-B, perubahan ekspresi cyclin kinase, protein-protein matriks

dan penghambatnya, serta enzim yang mendegradasi matriks, matrix metalloproteinase (MMP) dan penghambatnya (Kanwar et al., 2008). Stress oksidatif pada DM juga berkaitan erat dengan mekanisme kerusakan yang diperantarai oleh hiperglikemia di atas. Hiperglikemia menimbulkan stres oksidatif melalui peningkatan pembentukan ROS dan penurunan aktivitas antioksidan. ROS menghambat aktivitas gliseraldehida 3-fosfat dehidrogenase sehingga terjadi akumulasi gliseraldehida 3-fosfat serta komponen jalur glikolisis yang lebih proksimal yang akhirnya meningkatkan proses jalur poliols, pembentukan AGE, aktivitas PKC, dan jalur heksosamin (Brownlee, 2005).