

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dasar Teori

1. Diabetes Melitus

a. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan global yang berhubungan erat dengan penyakit metabolik dan kardioserebrovaskular. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM di berbagai penjuru dunia. WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (Soegondo, 2011).

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronik yang disebabkan oleh adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah atau yang disebut hiperglikemia. Glukosa secara normal bersirkulasi dalam jumlah tertentu dalam darah yang dibentuk dari hati melalui makanan yang dikonsumsi. Produksi dan penyimpanannya glukosa diatur oleh suatu hormon yang diproduksi oleh pankreas yang disebut insulin. Insulin berfungsi untuk mengendalikan kadar glukosa dalam darah (Brunner & Suddart, 2001).

Peningkatan kadar gula darah pada penderita DM mengakibatkan tubuh tidak bisa memproduksi insulin secara baik atau bahkan sampai tidak bisa sama sekali. Jika kondisi ini terus berlanjut maka proses metabolisme di dalam tubuh akan mengalami gangguan (Soegondo, 2011). Pengertian DM yang dimaksudkan dalam hal ini adalah suatu penyakit dimana kadar glukosa di dalam darah tinggi karena tubuh tidak dapat melepaskan/menggunakan insulin secara cukup. Menurut kriteria diagnostik PERKENI (Perkumpulan Penyakit Endokrin Nasional Indonesia) seseorang bisa dikatakan menderita DM jika memiliki kadar gula darah puasa >126 mg/dL dan pada tes sewaktu >200 mg/dL. Kadar gula darah sepanjang hari bisa bervariasi dimana akan meningkat setelah makan dan akan normal kembali dalam waktu 2 jam, kadar gula darah yang normal adalah pada pagi hari setelah malam sebelumnya berpuasa kurang lebih selama 8-10 jam (PERKENI, 2011).

b. Etiologi Diabetes Melitus

American Diabetes Association (ADA) pada tahun 2010 mengemukakan bahwa diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (PERKENI, 2011).

1) Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-

gejala yang pada akhirnya menuju proses bertahap merusak imunologik sel-sel yang memproduksi insulin. Manifestasi klinis diabetes melitus terjadi jika lebih dari 90% sel beta menjadi rusak. Selain itu juga dipacu oleh respon autoimun oleh aktivitas limfosit dan antibodi dari sel-sel pulau Langerhans (Price & Wilson, 2013).

2) Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Diabetes melitus tipe 2 pada awalnya tampak terdapat resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Diabetes tipe 2 ini disebabkan karena defisiensi insulin relatif, dimana jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel kurang, sehingga glukosa yang masuk dalam sel sedikit sehingga glukosa dalam darah meningkat (Price & Wilson, 2013).

3) Diabetes melitus tipe lain

Diabetes melitus tipe lain biasanya berhubungan dengan keadaan dan sindrom tertentu, antara lain disebabkan oleh penyakit pankreas, penyakit hormonal, faktor pemberian maupun pemakaian obat atau bahan kimia lainnya, kelainan reseptor pada insulin dan sindrom genetik tertentu (PERKENI, 2011).

4) Diabetes Gestasional

Merupakan diabetes yang timbul selama kehamilan.

Terjadi ketika hormon kehamilan atau faktor lain mengganggu kemampuan tubuh menggunakan insulin (Catherine, *et al.*, 2007).

Tabel 2. Klasifikasi diabetes melitus

Jenis	Etiologi
Tipe 1	Destruksi sel β , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> • Autoimun • Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin yang disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan hingga defek sekresi insulin yang disertai resistensi insulin.
Tipe Lain	<ul style="list-style-type: none"> • Defek genetik fungsi sel β • Defek genetik kerja insulin • Penyakit eksokrin pankreas • Endokrinopati • Karena obat atau zat kimia • Infeksi • Sebab imunologi (namun jarang) • Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes Melitus Gestasional	Diabetes yang timbul selama kehamilan.

Sumber : PERKENI (2011)

c. Faktor Risiko

Faktor risiko diabetes melitus umumnya dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu :

1) Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

a) Usia

Manusia mengalami penurunan fisiologis setelah usia 40 tahun. Diabetes melitus sering muncul setelah manusia memasuki usia tersebut. Semakin bertambahnya usia, maka risiko menderita diabetes melitus akan meningkat terutama usia 45 tahun yang merupakan kelompok resiko tinggi (Sustraini, 2004).

b) Jenis kelamin

Distribusi penderita diabetes melitus menurut jenis kelamin sangat bervariasi. Penderita diabetes melitus di Amerika Serikat lebih banyak terjadi pada perempuan daripada laki-laki. Namun, mekanisme yang menghubungkan jenis kelamin dengan kejadian diabetes melitus belum jelas (Hadisaputro, 2007).

c) Faktor keturunan

Diabetes melitus cenderung diturunkan, bukan ditularkan. Adanya riwayat diabetes melitus dalam keluarga terutama orang tua dan saudara kandung memiliki risiko

lebih besar terkena penyakit ini dibandingkan dengan anggota keluarga yang tidak menderita diabetes. Ahli menyebutkan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit yang terpaut kromosom seks atau kelamin. Umumnya laki-laki menjadi penderita sesungguhnya, sedangkan perempuan sebagai pihak yang membawa gen untuk diwariskan kepada anak-anaknya (Maulana, 2009).

2) Faktor yang dapat dimodifikasi

a) Obesitas

Berdasarkan beberapa teori menyebutkan bahwa obesitas merupakan faktor predisposisi terjadinya resistensi insulin. Semakin banyak jaringan lemak pada tubuh, maka tubuh semakin resisten terhadap kerja insulin, terutama bila lemak tubuh atau kelebihan berat badan terkumpul di daerah sentral atau perut (*central obesity*). Lemak dapat memblokir kerja insulin sehingga glukosa tidak dapat diangkut ke dalam sel dan menumpuk dalam pembuluh darah, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 dimana sekitar 80- 90% penderita mengalami obesitas (Yatim, 2010).

b) Aktifitas fisik yang kurang

Berdasarkan penelitian bahwa aktifitas fisik yang dilakukan secara teratur dapat menambah sensitifitas insulin. Prevalensi diabetes melitus mencapai 2-4 kali lipat terjadi pada individu yang kurang aktif dibandingkan dengan individu yang aktif. Semakin kurang aktifitas fisik, maka semakin mudah seseorang terkena diabetes. Olahraga atau aktifitas fisik dapat membantu mengontrol berat badan. Glukosa dalam darah akan dibakar menjadi energi, sehingga sel-sel tubuh menjadi lebih sensitif terhadap insulin. Selain itu, aktifitas fisik yang teratur juga dapat melancarkan peredaran darah, dan menurunkan faktor risiko terjadinya diabetes melitus (PERKENI, 2006).

c) Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah sistole ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastole ≥ 90 mmHg. Hipertensi dapat menimbulkan berbagai penyakit yaitu stroke, penyakit jantung koroner, gangguan fungsi ginjal, gangguan penglihatan. Hipertensi juga dapat menimbulkan resistensi insulin dan merupakan salah satu faktor risiko terjadinya diabetes melitus. Akan tetapi, mekanisme yang menghubungkan hipertensi dengan

resistensi insulin masih belum jelas, meskipun sudah jelas bahwa resistensi insulin merupakan penyebab utama peningkatan kadar glukosa darah (Saraswati, 2009).

d) Pola makan

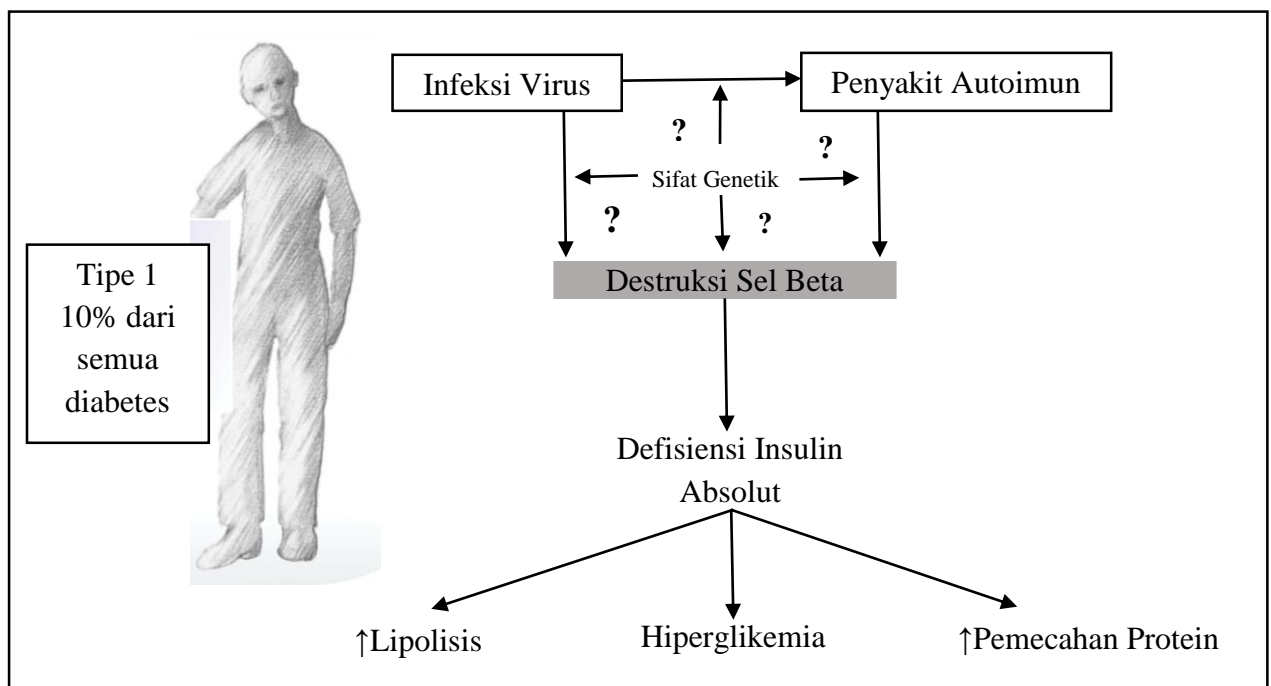
Pola makan yang salah dapat mengakibatkan kurang gizi atau kelebihan berat badan. Kedua hal tersebut dapat meningkatkan risiko terkena diabetes. Kurang gizi (malnutrisi) dapat mengganggu fungsi pankreas dan mengakibatkan gangguan sekresi insulin. Sedangkan kelebihan berat badan dapat mengakibatkan gangguan kerja insulin (Sustraini, 2004).

e) Alkohol

Alkohol dapat menyebabkan terjadinya inflamasi kronis pada pankreas yang dikenal dengan istilah pankreatitis. Penyakit tersebut dapat menimbulkan gangguan produksi insulin dan akhirnya dapat menyebabkan diabetes melitus (Szabo, *et al.*, 2007).

d. Patofisiologi

Diabetes melitus tipe 1 atau disebut IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Melitus*) terjadi ketiadaan insulin yang mutlak, sehingga penderita membutuhkan pasokan insulin dari luar. Kondisi ini disebabkan karena adanya lesi pada sel beta pankreas. Pembentukan lesi ini disebabkan karena mekanisme gangguan autoimun dan infeksi virus yang terlibat dalam kerusakan sel-sel beta. DM tipe 1 dapat berkembang secara tiba-tiba, ditandai dengan 3 gejala pokok: (1) Meningkatnya glukosa darah, (2) Peningkatan penggunaan lemak untuk energi dan pembentukan kolesterol oleh hati, (3) penipisan protein tubuh (Silbernagl, 2000).



Gambar 1. Patofisiologi DM tipe 1

Sumber : Silbernagl (2000)

Penderita penyakit diabetes melitus tipe 2 biasanya terdapat dua masalah utama yang berhubungan dengan insulin, yaitu:

resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Sebagai akibat terikatnya insulin dengan reseptor tersebut, terjadi suatu rangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa di dalam sel. Resistensi insulin pada diabetes tipe 2 disertai dengan penurunan reaksi intrasel, dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan. Untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah harus terdapat peningkatan insulin yang disekresikan. Pada penderita toleransi glukosa terganggu, keadaan ini terjadi akibat sekresi insulin yang berlebihan dan kadar glukosa akan dipertahankan pada tingkat yang normal atau sedikit meningkat. Namun, jika sel-sel tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi diabetes melitus tipe 2 (Suyono, 2014).

Individu non-diabetik sel beta mampu menangkal resistensi insulin dengan meningkatkan produksi dan sekresi insulin. Pada penderita DM apabila keadaan resistensi insulin bertambah berat disertai tingginya glukosa yang terus terjadi, sel beta pankreas dalam jangka waktu yang tidak lama tidak mampu mensekresikan insulin dalam jumlah cukup untuk menurunkan kadar gula darah, disertai dengan peningkatan glukosa hepatic dan penurunan penggunaan glukosa oleh otot dan lemak akan mempengaruhi kadar gula darah

puasa dan postprandial. Akhirnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas akan menurun dan terjadi hiperglikemia berat (Slamet, 2006).

e. Gejala dan Kriteria Diagnosis

1) Gejala (Kapita Selekta, 2014)

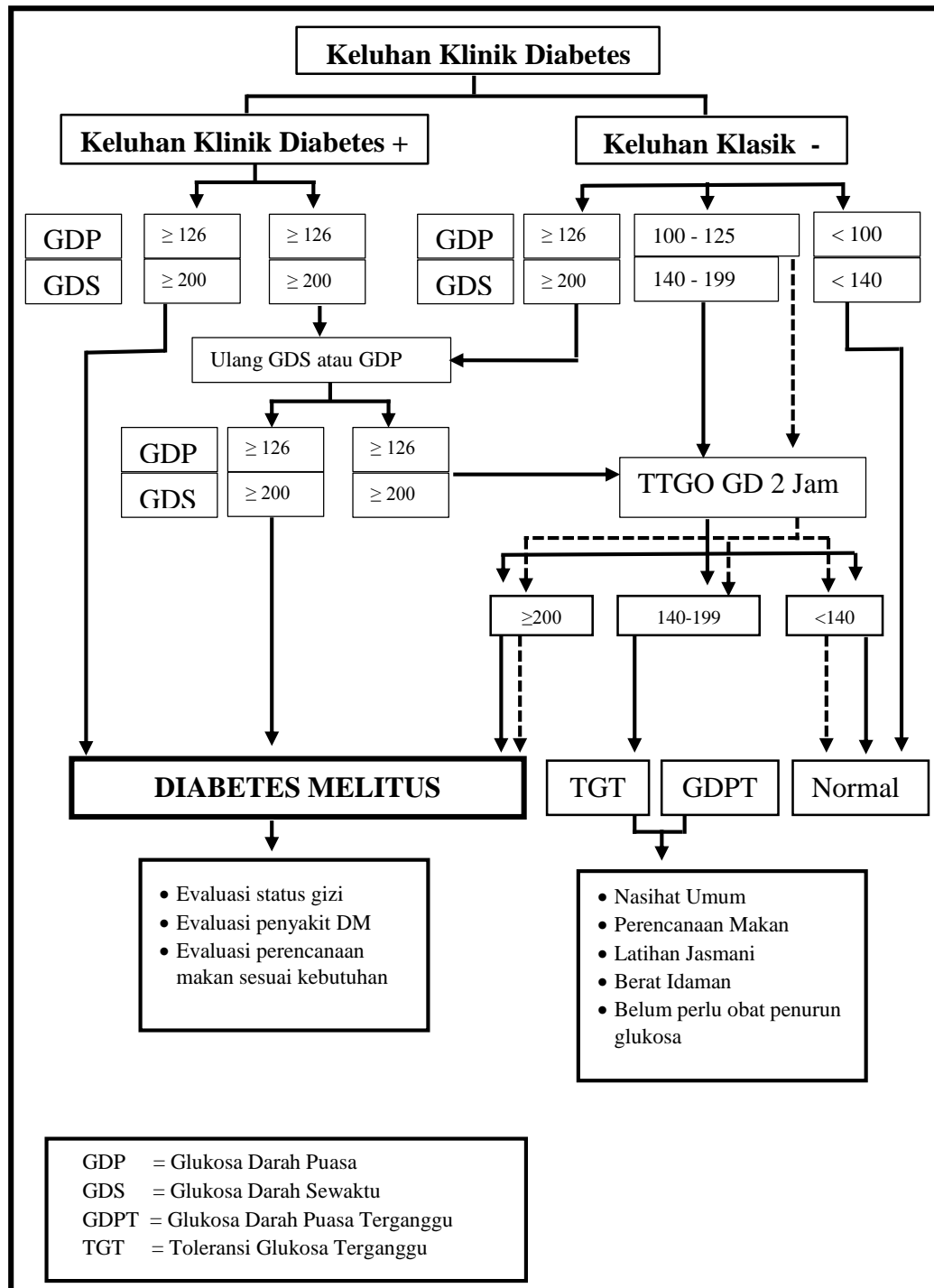
- Sebagian besar DMT1 (70%) bersifat asimtomatis;
- Gejala klasik DM berupa poliuria (banyak buang air kecil), polidipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), serta berat badan yang menurun cepat;
- Gejala lain akibat adanya hiperglikemia: luka sulit sembuh, kulit kering dan gatal, parestesia/kesemutan pada kaki atau pandangan kabur;
- Pada kasus yang terlambat terdiagnosis pada DMT 1 akan dijumpai komplikasi berupa ketoasidosis (napas berbau keton, penurunan kesadaran, tanda-tanda asidosis).

2) Kriteria Diagnosis (Kapita Selekta, 2014)

Apabila memenuhi salah satu kriteria berikut:

- Ditemukan gejala klasik DM (poliuria, polidipsia, polifagia, maupun penurunan berat badan) **dan** kadar glukosa sewaktu >200 mg/dL (11,1 mmol/L);
- Pada pasien yang asimtomatis, ditemukan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dL (11,1 mmol/L) **atau** kadar glukosa puasa lebih tinggi dari normal (>126 mg/dL atau 7

mmol/L), dengan hasil tes toleransi glukosa (TTG) terganggu pada lebih dari satu kali pemeriksaan.



Gambar 2. Langkah-langkah diagnostik DM dan gangguan toleransi glukosa

Sumber : PERKENI (2011)

Tabel 3. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dL)

			Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Kadar glukosa sewaktu (mg/dL)	Plasma Vena		< 100	100 – 199	≥ 200
	Darah Kapiler		< 90	90 – 199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma Vena		< 100	100 – 125	≥ 126
	Darah Kapiler		< 90	90 – 99	≥ 100

Sumber : PERKENI (2011)

f. Komplikasi

Komplikasi DM menurut Liwang (2014), dibagi menjadi komplikasi jangka pendek dan jangka panjang seperti yang terlihat pada tabel 4.

Tabel 4. Komplikasi diabetes melitus

Komplikasi Jangka Pendek	Komplikasi Jangka Panjang
Ketoasidosis diabetikum (KAD), secara umum terjadi akibat pemecahan asam lemak (dari adiposit) dan asam amino (dari hepar), sehingga terbentuk benda keton yang menyebabkan asidosis.	Makrovaskular (Pada jantung, otak dan darah tepi).
Hipoglikemia, terjadi jika kadar gula darah turun ≤60 mg/dL.	Mikrovaskular (Retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati perifer)
Sindrom Hiperqlikemik Hiperosmolar Nonketotik (HHNK)	

Sumber : Kapita Seleкта (2014)

g. Nefropati Diabetik

Nefropati Diabetik adalah salah satu komplikasi diabetes melitus pada ginjal yang dapat berakhir sebagai gagal ginjal. Penyakit ginjal (nefropati) merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan pada DM. Sekitar 50% gagal ginjal tahap akhir di AS disebabkan nefropati diabetik (Mogensen, 2000). Hampir 60% dari

penderita hipertensi dan diabetes di Asia menderita Nefropati diabetik (ADA, 2004).

Faktor-faktor yang mempengaruhi berkembangnya DM ke arah nefropati antara lain genetika, kontrol gula darah, dan tekanan darah (O'Callaghan, 2009).

Nefropati diabetik timbul akibat dari kadar glukosa yang tinggi menyebabkan terjadinya glikosilasi protein membran basalis, sehingga terjadi penebalan selaput membran basalis, dan terjadi pula penumpukkan zat serupa glikoprotein membran basalis pada mesangium sehingga lambat laun kapiler-kapiler glomerulus terdesak, dan aliran darah terganggu yang dapat menyebabkan glomerulosklerosis dan hipertrofi nefron (Rivandi, 2015). Nefropati diabetik ditandai dengan albuminuria persisten pada kadar 30-299 mg/24 jam dan berubah menjadi albuminuria persisten pada kadar ≥ 300 mg/24 jam sering berlanjut menjadi gagal ginjal kronik stadium akhir, diagnosis nefropati diabetik ditegakkan jika didapatkan kadar albumin >30 mg dalam urin 24 jam pada 2 dari 3 kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3- 6 bulan, tanpa penyebab albuminuria lainnya. Selain itu, pemeriksaan lainnya adalah dengan menggunakan rasio albumin kreatinin. (PERKENI, 2015). Kondisi ini dianggap sebagai tahap awal nefropati dan bersifat reversibel. Hal tersebut menunjukkan kerusakan yang terjadi pada ginjal masih

dini sehingga dapat diterapi untuk mencegah penurunan fungsi ginjal (Lubis, 2006).

Parameter untuk mengetahui fungsi ginjal dan progresi penyakit adalah Glomerular Filtration Rate (GFR), dimana penurunan GFR akan diikuti dengan kenaikan ureum dan kreatinin darah (Widiana, 2012).

2. Asam Urat

a. Definisi Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir dari katabolisme purin. Purin (adenin dan guanin) merupakan konstituen asam nukleat. Perputaran purin di dalam tubuh terjadi secara terus menerus seiring dengan sintesis dan penguraian RNA dan DNA di dalam semua jaringan, sehingga walaupun tidak ada asupan purin, tetap terbentuk asam urat dalam jumlah yang substansial. Asam urat disintesis terutama dalam hati, dalam suatu reaksi yang dikatalisis oleh enzim *xanthine oxidase*. Asam urat kemudian mengalir melalui darah ke ginjal, tempat zat ini difiltrasi, direabsorpsi sebagian, dan disekresi sebagian sebelum akhirnya dieksresikan melalui urin (Zhao, 2009).

Tabel 5. Nilai rujukan asam urat dalam serum

Asam Urat	Spesimen	Unit Konvensional
Perempuan	Serum	2.5 – 5.6 mg/dL
Laki-laki	Serum	3.1 – 7.0 mg/dL

Sumber : Kapita Selekta (2014)

b. Struktur dan Sifat Kimia

Asam urat dikenal dengan nama kimia sebagai 2,6,8-trioksipurin. Asam urat merupakan senyawa organik semisolid yang terdiri dari *carbon*, *nitrogen*, *oxygen* dan *hydrogen* dengan formula $C_5H_4N_4O_3$, yang merupakan *nitrogenous* akhir dari metabolisme protein dan purine (Lelyana, 2008).



Gambar 3. Struktur kimia asam urat

Sumber : Gomella (2007)

Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,8. Asam urat cenderung berada di cairan plasma ekstraselular. Sehingga membentuk ion urat pada pH 7,4 (Gomella, 2007). Kadar urat di darah tergantung usia dan jenis kelamin. Kadar asam urat akan meningkat dengan bertambahnya usia dan gangguan fungsi ginjal (Francis, 2000).

c. Faktor yang mempengaruhi Hiperurisemia

1) Usia

Hiperurisemia lebih sering dialami oleh pria yang berusia di atas 40 tahun, hal ini disebabkan karena kadar asam

urat pada pria cenderung meningkat dengan bertambahnya usia, sedangkan pada wanita baru meningkat setelah menopause pada rentang usia 60-80 tahun (Fiskha, 2010).

2) Jenis Kelamin

Kadar asam urat yang tinggi lebih banyak dialami oleh pria dibandingkan dengan wanita. Hal ini berkaitan juga dengan hormon estrogen. Peran hormon estrogen ini membantu mengeluarkan asam urat melalui urin. Pria tidak memiliki hormon estrogen yang tinggi, sehingga asam urat sulit dieksresikan melalui urin, sehingga dapat menyebabkan resiko peningkatan kadar asam urat pada pria (Putra, 2006).

3) Index Massa Tubuh

Obesitas tubuh bagian atas atau sering disebut dengan obesitas abdominal berhubungan lebih besar dengan intoleransi glukosa atau penyakit diabetes melitus, hiperinsulinemia, hipertrigliseridemia, hipertensi, dan gout dibanding obesitas bawah. Tingginya kadar leptin pada orang yang mengalami obesitas dapat menyebabkan resistensi leptin. Leptin adalah asam amino yang disekresi oleh jaringan adiposa, yang berfungsi mengatur nafsu makan dan berperan pada perangsangan saraf simpatis dan meningkatkan sensitifitas insulin. Jika resistensi leptin terjadi di ginjal, maka akan terjadi gangguan diuresis berupa retensi urin. Retensi urin inilah yang

dapat menyebabkan gangguan pengeluaran asam urat melalui urin, sehingga kadar asam urat dalam darah orang yang obesitas tinggi (Boivin, 2007).

4) Penyakit

Penyakit seperti gagal ginjal juga merupakan faktor resiko terjadinya hiperurisemia. Jika seseorang mengalami gagal ginjal, maka tubuh akan gagal mengeluarkan timbunan asam urat melalui urin (Fiskha, 2010).

5) Nutrisi

Purin adalah salah satu senyawa basa organik yang menyusun asam nukleat atau asam inti dari sel dan termasuk dalam kelompok asam amino, unsur pembentuk protein. Makanan dengan kadar purin tinggi (150 – 180 mg/100 gram) antara lain jeroan, daging baik daging sapi, babi, kambing atau makanan dari hasil laut (sea food), kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, kerang, minuman beralkohol. Pada pria yang memakan daging baik daging sapi atau kambing bisa meningkatkan risiko asam urat 21%. Namun makanan tinggi purin dari sumber nabati seperti asparagus, polong-polongan, kembang kol dan bayam tidak meningkatkan faktor risiko (Hochberg, *et al.*, 2003).

d. Metabolisme Asam Urat

Asam nukleat yang dilepas dari pencernaan asam nukleat dan nukleoprotein di dalam traktus intestinalis akan diurai menjadi mononukleotida oleh enzim ribonuklease, deoksiribonuklease, dan polinukleotidase. Enzim nukleotidase dan fosfatase menghidrolisis mononukleotida menjadi nukleosida yang kemudian diserap atau diurai lebih lanjut oleh enzim fosforilase intestinal menjadi basa purin dan pirimidin. Adenosin pertama-tama mengalami deaminasi menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminase. Fosforolisis ikatan N-glikosidat inosin dan guanosin, yang dikatalisis oleh enzim nukleotida purin fosforilase, akan melepas senyawa ribosa 1-fosfat dan basa purin. Hipoxantin dan guanin selanjutnya membentuk xantin dalam reaksi yang dikatalisis masing-masing oleh enzim *xanthine oxidase* dan guanase. Kemudian xantin teroksidasi menjadi asam urat dalam reaksi kedua yang dikatalisis oleh enzim *xanthine oxidase*. Asam urat yang terbentuk dapat diserap dan selanjutnya diekskresikan ke dalam urin (Rodwell, 2003).

e. Hubungan Asam Urat dengan Diabetes Melitus

Asam urat telah diidentifikasi sebagai penanda untuk sejumlah kelainan metabolik dan hemodinamik. Peningkatan konsentrasi asam urat serum memegang peranan pada terjadinya morbiditas pada pasien diabetes melitus tipe 2. Efek enzimatik *xanthine oxidase* adalah produksi *reactive oxygen species* (ROS)

dan asam urat. Hal ini akan menimbulkan stres oksidatif dan memicu terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin sendiri mengakibatkan hiperinsulinemia yang dapat meningkatkan reabsorpsi natrium dan air termasuk asam urat dari tubulus ginjal (Reny, 2011).

Hubungan yang positif antara asam urat dengan diabetes melitus disebabkan karena hiperinsulinemia dapat meningkatkan reabsorpsi natrium di tubulus ginjal. Sebagai akibatnya kemampuan ginjal mengekskresikan sodium dan asam urat menurun dan hasil akhirnya konsentrasi asam urat serum dapat meningkat (Edwards, 2015).

3. Kreatinin

a. Definisi

Kreatinin adalah produk protein otot yang merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang relatif konstan dan diekskresikan dalam urin dalam kecepatan yang sama. Kreatinin diekskresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan ekskresi (Guyton & Hall, 2008). Selain itu, pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal, karena konsentrasi dalam plasma dan ekskresinya di urin dalam 24 jam relatif konstan (Sodeman, 1995).

Tingkat konsentrasi serum kreatinin normal pada laki-laki adalah 0,6-1,2 mg/dL, sedangkan pada perempuan nilai konsentrasi serum kreatininnya adalah 0,5-0,9 mg/dL (Kapita Selekta, 2014).

b. Metabolisme Kreatinin

Kreatinin merupakan produk akhir metabolisme kreatin. Kreatin sebagian besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai kreatin fosfat. Dalam sintesis ATP dari ADP, kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan katalisasi kreatin kinase. Reaksi ini berlanjut seiring dengan pemakaian energi sehingga dihasilkan kreatin fosfat. Dalam prosesnya, sejumlah kecil kreatin diubah secara irreversibel menjadi kreatinin, yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh ginjal (Sacher, 2004).

c. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kreatinin

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin dalam darah, (Perrone, *et al.*, 1992) :

- 1) Perubahan massa otot;
- 2) Aktifitas yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin;
- 3) Usia dan jenis kelamin, pada orang tua kadar kreatinin cenderung menurun dan pada laki-laki kadar kreatinin cenderung lebih tinggi dibandingkan perempuan.

d. Hubungan Kreatinin dengan Diabetes Melitus

Kadar gula darah yang tinggi atau hiperglikemia pada penderita diabetes melitus akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Penyakit akibat komplikasi mikrovaskuler yang dapat terjadi pada pasien diabetes melitus salah satunya adalah nefropati diabetika (Rehman *et al*, 2005).

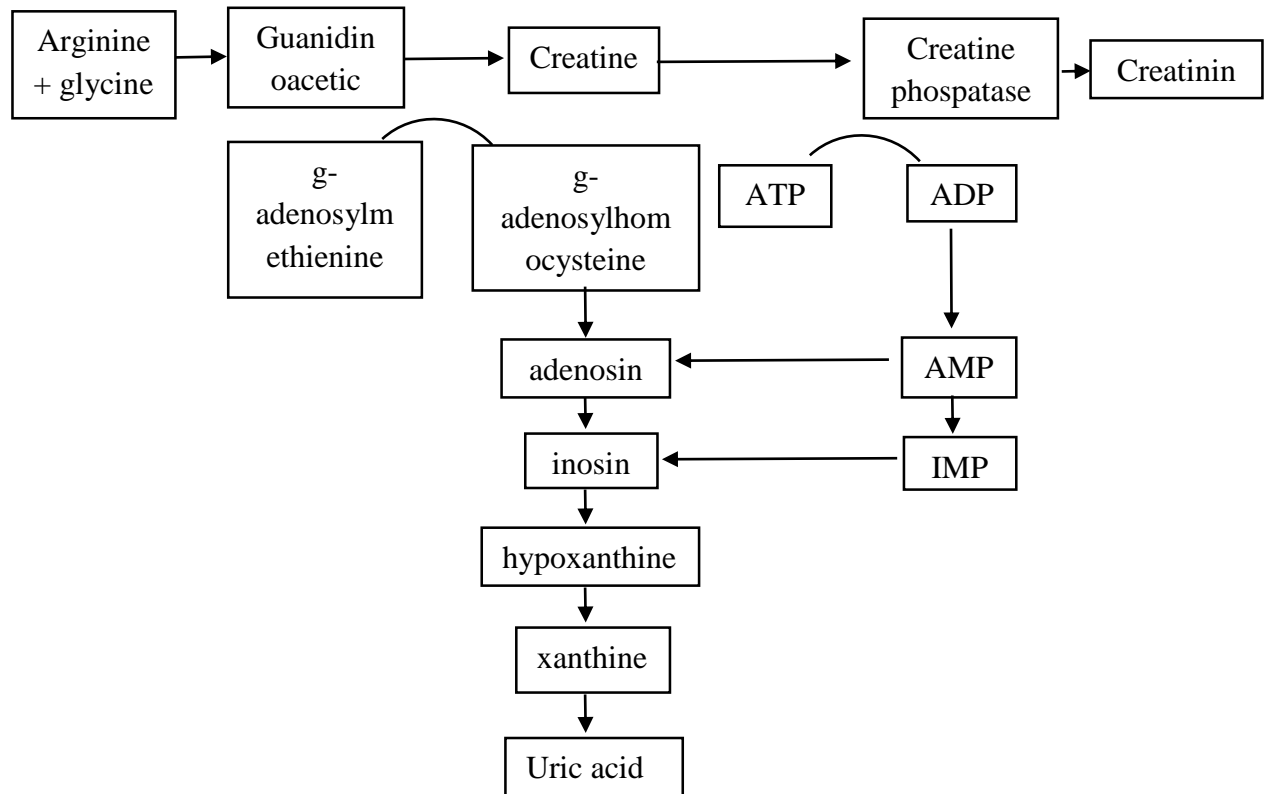
Keadaan nefropati diabetika merupakan kerusakan ginjal yang dijumpai pada 35-45% pasien diabetes melitus, terutama diabetes melitus tipe 2 karena diabetes melitus tipe 2 lebih sering dijumpai (Pratama, 2013). Salah satu indikator untuk menilai fungsi ginjal adalah dengan menggunakan pemeriksaan kreatinin (Shresta *et al*, 2008).

Kreatinin merupakan zat hasil metabolisme otot yang disekresikan secara konstan oleh tubuh setiap hari. Oleh karena itu peningkatan kadar kreatinin dapat menandakan adanya kerusakan fungsi ginjal (Guyton *et al*, 2014). Kreatinin dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan pemeriksaan *blood urea nitrogen* (BUN), sedikit peningkatan kadar BUN dapat menandakan terjadinya kekurangan volume cairan. Kadar kreatinin sangat berguna untuk mengevaluasi fungsi glomerulus. Keadaan yang berhubungan dengan peningkatan kadar

kreatinin adalah gagal ginjal akut dan kronis, glomerulonefritis, dan juga nefropati diabetik (Kamal, 2014).

e. Hubungan Kreatinin dan Asam Urat

Hubungan kreatinin dan asam urat pada dasarnya belum banyak yang meneliti sebelumnya. Namun, pada gambar 4 dapat menunjukkan bahwa produksi kreatinin yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan degradasi S-adenosylmethienine dan ATP, peningkatan S-adenosylmethienine dan ATP akan meningkatkan sintesis asam urat. Pada hubungan kreatinin dan asam urat ini bisa di pengaruhi oleh banyak hal, contohnya adalah di pengaruhi oleh makanan. Kandungan makanan yang mengandung kreatin memiliki hubungan yang erat antara kreatinin dan sintesis asam urat. Sintesis kreatin yang di percepat dapat meningkatkan sintesis dari adenosin yang kemudian diturunkan menjadi inosin, hipoxanthine, xantin dan asam urat (Nishida, 1992).



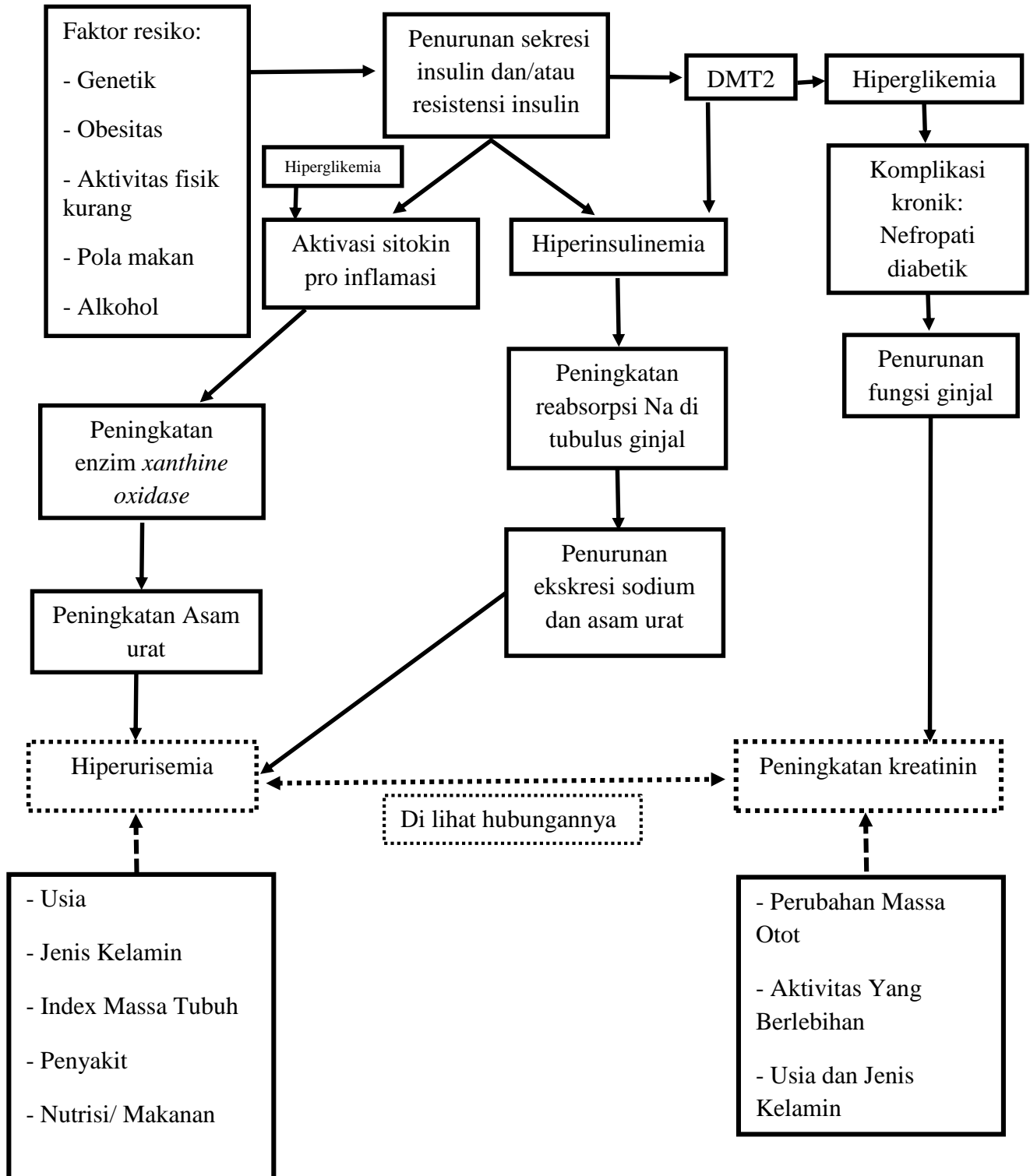
Gambar 4. Hubungan antara metabolisme kreatinin dan asam urat

Sumber : Nishida (1992)

Selain itu, peningkatan kadar asam urat merupakan faktor risiko independen untuk stadium akhir penyakit gagal ginjal. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Yan Miao dengan judul “*Effect of a Reduction in Uric Acid on Renal Outcomes During Losartan Treatment*” menunjukkan bahwa pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dan nefropati yang setelah diberikan obat Losartan selama 6 bulan pertama, obat losartan tersebut dapat menurunkan asam urat serum sebesar 0,16 mg / dL dan risiko kejadian sakit ginjal mengalami penurunan sebesar 6% . Sehingga pada kesimpulan penelitian tersebut didapatkan setiap 0,5 mg pengurangan asam urat

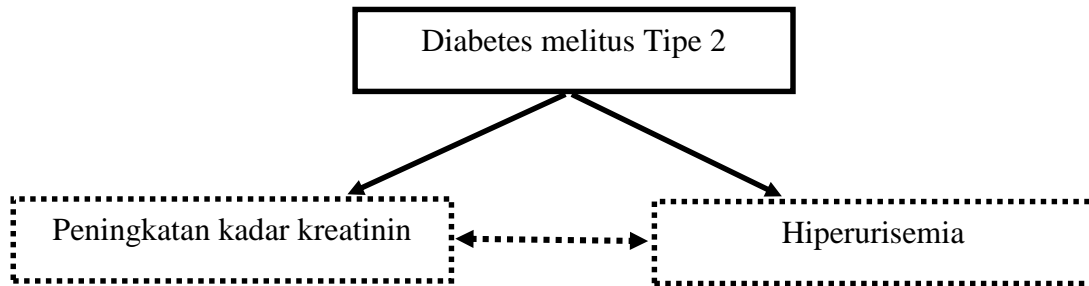
serum selama 6 bulan pertama dikaitkan dengan penurunan risiko dua kali lipat dari kreatinin serum / *end-stage renal* sebesar 6% (Miao, 2011).

B. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka konsep

←...→ = Di lihat hubungannya

→ = Dapat menyebabkan

D. Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat korelasi antara kadar asam urat dan kreatinin serum pada pasien diabetes melitus tipe 2.

H_1 : Terdapat korelasi antara kadar asam urat dan kreatinin serum pada pasien diabetes melitus tipe 2.