

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus Tipe II

1. Definisi

Diabetes melitus tipe II adalah penyakit metabolisme tubuh yang dikenali sebagai peningkatan gula darah yang diakibatkan pada penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan gangguan fungsi insulin. Diabetes melitus tipe II pada dasarnya pankreas menghasilkan hormon insulin yang bertugas untuk mengubah glukosa menjadi energi (Himanshu *et al.*, 2020). Pada penderita diabetes melitus tipe II, pankreas masih memproduksi insulin, namun sel-sel tubuh tidak mampu memanfaatkannya secara optimal, kondisi ini disebut resistensi insulin. Gangguan ini dipengaruhi oleh komunikasi seluler yang tidak efektif, termasuk fungsi reseptor insulin yang menurun sehingga respons sel terhadap insulin menjadi tidak maksimal. Diabetes melitus tipe II merupakan penyakit kronis yang ditandai ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin secara efisien untuk mengatur kadar glukosa darah (Armaningrum, 2022).

Insulin adalah hormon yang bertugas mengatur kadar gula darah yang berperan sebagai peningkatan kadar gula darah adalah efek secara umum dari diabetes melitus yang tidak terkontrol dan dalam jangka panjang, hal ini dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai sistem tubuh terutama organ saraf dan pembuluh darah. Berdasarkan data diabetes juga merupakan faktor utama yang menyebabkan kebutaan, penyakit jantung, dan gagal ginjal (Basri *et al.*, 2021).

2. Faktor diabetes melitus tipe II

a. Faktor Genetik (Keturunan)

Studi populasi menunjukkan bahwa individu dengan riwayat keluarga menderita diabetes memiliki peluang yang meningkat secara signifikan dibandingkan mereka tanpa riwayat genetik tersebut. Genetic risk variants seperti polimorfisme pada gen-reseptor insulin. Dalam analisis global, telah ditemukan bahwa DM Tipe II merupakan penyakit poligenik dengan interaksi kuat antara faktor genetik dan lingkungan (Ortega-Contreras *et al.*, 2022).

b. Faktor Usia

Usia merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan secara konsisten dikaitkan dengan kejadian DM Tipe II. seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan massa otot, peningkatan (atau redistribusi) lemak visceral, serta penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Tidak hanya itu, sel β pankreas juga mengalami penurunan fungsionalitas seiring waktu, sehingga kombinasi antara resistensi insulin dan peningkatan beban sekretori pankreas memperkuat hiperglikemia kronis pada usia lanjut (Lu *et al.*, 2024).

c. Obesitas

Kelebihan berat badan, terutama obesitas sentral, merupakan faktor lingkungan yang dapat dimodifikasi dan memiliki peran dominan dalam etiologi DM Tipe II. Jaringan

adiposa visceral memproduksi sitokin pro-inflamasi dan mengeluarkan asam lemak bebas yang mengganggu sinyal insulin di jaringan otot dan hati, menyebabkan resistensi insulin (Lu *et al.*, 2024).

d. Kurang Aktivitas Fisik

Gaya hidup sedentari atau kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor lingkungan modifikasi yang signifikan dalam peningkatan risiko DM Tipe II. Aktivitas fisik yang rendah menyebabkan berkurangnya konsumsi glukosa oleh otot sebagai jaringan utama dan menurunkan sensitivitas insulin. Selain itu, kurang aktivitas fisik juga memperburuk akumulasi lemak tubuh dan obesitas. Sebuah studi global menemukan bahwa beban kematian akibat DM tipe II yang terkait dengan kurang aktivitas fisik meningkat secara signifikan selama dekade terakhir (Zhang *et al.*, 2024).

3. Gejala klinis Diabetes Melitus tipe II

Gejala awal diabetes melitus biasanya disebut dengan 3 P: poliuria, polifagia, polidipsia, yakni:

a. Poliuria (sering buang air kecil)

Pengeluaran Urin yang Meningkat Peningkatan frekuensi buang air kecil, yang dikenal sebagai poliuria, Umumnya fenomena ini muncul pada malam hari dan dipicu oleh tingkat gula dalam darah yang melampaui batas maksimal yang dapat diproses oleh ginjal, yakni

di atas 180 mg/dl. Ketika kadar gula dalam darah tinggi, tubuh akan mengeluarkan glukosa melalui urine. Agar urine tidak terlalu pekat, tubuh akan menyerap kembali air dari urine sebanyak mungkin, yang mengakibatkan peningkatan volume urine yang dikeluarkan serta frekuensi buang air kecil yang meningkat. Secara normal, Jumlah urine yang diproduksi setiap hari berkisar pada angka 1,5 liter. Namun, pada pasien diabetes yang tidak mendapatkan pengelolaan yang tepat, jumlah urine dapat meningkat hingga lima kali lipat dibandingkan dengan nilai normal. Selain itu, kondisi ini juga menyebabkan rasa haus yang berlebihan dan dorongan untuk mengonsumsi cairan lebih banyak, yang dikenal sebagai polidipsi (Lestari *et al.*, 2021).

b. Polifagia (merasa cepat lapar)

Nafsu makan yang meningkat (polifagi) dan perasaan kelelahan sering kali dialami oleh penderita diabetes mellitus (DM). Pada individu dengan DM, Fungsi insulin terganggu, sehingga proses penyerapan glukosa ke dalam sel-sel tubuh tidak berjalan secara efisien, yang berdampak pada penurunan produksi energi yang dihasilkan. Hal ini menjelaskan mengapa penderita sering merasa kekurangan tenaga. Di samping itu, sel-sel tubuh menjadi kekurangan glukosa, yang membuat otak menginterpretasikan kondisi ini sebagai kurangnya asupan makanan. Akibatnya, tubuh berusaha untuk meningkatkan konsumsi makanan dengan memicu sensasi lapar (Lestari *et al.*, 2021).

c. Polidipsia (banyak minum)

Dalam situasi hiperglikemia yang parah, di mana kadar glukosa dalam darah melebihi kapasitas normal ginjal (yakni sekitar 160–180 mg/100 ml), akan terjadi glukosuria. Hal ini disebabkan oleh ketidakmampuan tubulus ginjal untuk menyerap semua glukosa yang ada. Keberadaan glukosuria ini memicu fenomena diuresis osmotik, yang berdampak pada peningkatan frekuensi berkemih (poliuri) serta kehilangan elektrolit seperti natrium, klorida, kalium, dan fosfat. Keterlibatan poliuri tersebut mengarah pada dehidrasi, yang kemudian diikuti oleh munculnya rasa haus yang berlebihan (polidipsi) (Lestari *et al.*, 2021).

4. Dampak Diabetes melitus tipe II terhadap fungsi ginjal

Diabetes melitus tipe II memberikan dampak yang besar terhadap fungsi ginjal karena kadar glukosa darah yang tinggi secara kronis dapat merusak struktur penyaring ginjal. Hiperglikemia menyebabkan perubahan pada glomerulus, seperti penebalan membran basal, kerusakan podosit, dan peningkatan tekanan intraglomerulus. Perubahan ini mengakibatkan munculnya mikroalbuminuria sebagai tanda awal terjadinya kebocoran protein. Jika kondisi terus berlangsung, mikroalbuminuria berkembang menjadi proteinuria menetap yang menunjukkan kerusakan glomerular yang lebih parah dan mulai mengganggu kemampuan ginjal untuk melakukan filtrasi secara optimal (Chen *et al.*, 2025).

Selain perubahan struktural, diabetes melitus tipe II juga memicu stres oksidatif, proses inflamasi, dan aktivasi sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) yang mempercepat kerusakan jaringan ginjal. Gangguan pada tubulus ginjal, termasuk perubahan dalam reabsorpsi natrium dan aktivitas SGLT2, turut memperburuk penurunan fungsi ginjal. Akibatnya, laju filtrasi glomerulus (eGFR) menurun secara progresif dan dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronik (CKD). Jika tidak ditangani, kerusakan ini dapat berlanjut menuju gagal ginjal, sehingga DM tipe II menjadi salah satu faktor utama terjadinya gangguan fungsi ginjal (Chen *et al.*, 2025).

B. Kadar kreatinin serum

1. Definisi

Kreatinin merupakan produk metabolisme endogen dari otot rangka yang dikeluarkan melalui urin dan tidak diserap kembali oleh tubulus ginjal. Tingginya atau rendahnya kadar kreatinin dalam darah berfungsi sebagai indikator penting untuk mendeteksi gangguan fungsi ginjal. Pemeriksaan kadar kreatinin serum pada penderita Diabetes Mellitus dapat memberikan gambaran mengenai perkembangan penyakit diabetes yang telah disertai komplikasi berupa gangguan atau gagal ginjal (Jumadewi *et al.*, 2022).

Pemeriksaan kadar kreatinin merupakan bagian penting dari analisis laboratorium yang berperan dalam menegakkan diagnosis adanya gangguan fungsi ginjal. Pengukuran kadar kreatinin serum digunakan

untuk menilai kemampuan filtrasi glomerulus pada ginjal, sehingga hasil pemeriksaan ini dapat memberikan informasi mengenai efisiensi fungsi ekskresi ginjal serta membantu dalam pemantauan kondisi pasien dengan penyakit ginjal kronis maupun gangguan metabolik lainnya (Rahmawati *et al.*, 2023).

2. Metabolisme Kreatinin

Kreatinin merupakan hasil akhir dari proses metabolisme kreatin dan fosfokreatin, dua senyawa berenergi tinggi yang memiliki peran esensial dalam mekanisme penyediaan energi pada jaringan otot. Pembentukan kreatinin terjadi melalui proses non-enzimatis dan ireversibel, yang melibatkan reaksi dehidrasi (pelepasan molekul air) dari kreatin atau fosfokreatin. Proses ini berlangsung secara spontan, kontinu, dan fisiologis di dalam sel-sel otot, jaringan otak, serta organ lain yang memiliki aktivitas metabolik tinggi dan kebutuhan energi besar (Ávila *et al.*, 2025).

Kreatinin yang terbentuk di jaringan otot dan organ bermetabolisme aktif akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dalam bentuk bebas dan diekskresikan secara konstan melalui ginjal tanpa mengalami metabolisme lanjutan. Proses pembuangannya terjadi melalui filtrasi glomerulus, di mana kreatinin disaring dari darah ke urin tanpa reabsorpsi yang signifikan di tubulus ginjal (Thompson, 2022).

3. Dampak kadar kreatinin serum

Kadar kreatinin serum yang meningkat mencerminkan penurunan fungsi ginjal karena filtrasi glomerulus tidak lagi berjalan secara optimal, sehingga produk metabolik kreatinin tertahan dalam sirkulasi darah. Akumulasi zat-sisa metabolisme ini dapat memicu gangguan fisiologis seperti kelelahan, mual, penurunan nafsu makan, edema tungkai, serta disfungsi dalam keseimbangan cairan dan elektrolit karena ginjal gagal melakukan ekskresi secara adekuat. Studi menunjukkan bahwa fluktuasi atau kenaikan kreatinin selama rawat inap, meskipun tampaknya membaik saat keluar rumah sakit, tetap dikaitkan dengan peningkatan risiko jangka panjang terhadap gagal ginjal stadium akhir dan kematian prematur (Gupta *et al.*, 2024).

Sebaliknya, kadar kreatinin serum yang rendah bisa menjadi indikator adanya penurunan massa otot, asupan protein rendah, atau penyakit hati yang menghambat produksi kreatin/ kreatinin—meskipun tidak selalu menandakan gangguan ginjal secara langsung. Dalam kondisi seperti malnutrisi atau usia lanjut, produksi kreatin otot yang rendah menyebabkan kadar kreatinin serum lebih rendah dari rentang normal, sehingga perlu dilihat sebagai indikator status metabolik dan nutrisi yang buruk daripada sekadar fungsi ginjal (Ávila *et al.*, 2025).

Secara keseluruhan, baik kadar kreatinin serum yang meningkat maupun yang menurun menunjukkan adanya disfungsi organ tubuh terutama ginjal dan sistem metabolisme otot yang memerlukan evaluasi

lebih lanjut. Oleh karena itu, pemeriksaan rutin kadar kreatinin serum sangat penting, terutama pada individu dengan penyakit kronis seperti diabetes melitus atau hipertensi, untuk mendeteksi dini gangguan fungsi ginjal dan mencegah komplikasi yang lebih berat di kemudian hari (Stolpe *et al.*, 2023).

4. Faktor-faktor yang meningkat kadar kreatinin serum

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar kreatinin dalam darah, yaitu :

- a) Perubahan masa otot semakin besar massa otot, semakin tinggi kadar kreatinin yang dihasilkan (Ávila *et al.*, 2025).
- b) Diet kaya daging meningkatkan kadar kreatinin sampai beberapa jam setelah makan (Lorinczova *et al.*, 2021).
- c) Aktivitas Fisik berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin darah. Namun, peningkatan ini biasanya bersifat sementara (Beunders *et al.*, 2020).
- d) Obat-obatan seperti sefalosporin, spironolakton (aldactone), aspirin, serta ko-trimoksazol (co-trimexazole) diketahui dapat menimbulkan peningkatan kreatinin yang bersifat artifisial (Ávila *et al.*, 2025).
- e) Kenaikan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal sedangkan destruksi kreatin di jaringan tubuh dapat menyebabkan variasi kadar kreatinin serum (Torra *et al.*, 2020).

- f) Usia dan jenis kelamin pada orang tua kreatinin lebih tinggi daripada orang muda, serta pada laki-laki kadar kreatinin lebih tinggi daripada wanita (Ávila *et al.*, 2025).

5. Jenis-Jenis Kadar Kreatinin Serum

Kadar kreatinin serum dibedakan menjadi tiga jenis utama, yaitu kadar normal, kadar rendah (hipokreatininemia), dan kadar tinggi (hiperkreatininemia). Ketiga jenis ini mencerminkan keadaan fisiologis maupun patologis tubuh yang berhubungan dengan fungsi ginjal dan metabolisme otot.

a. Kadar Kreatinin Serum Normal

Kadar kreatinin normal menunjukkan fungsi ginjal yang baik, di mana proses filtrasi glomerulus berlangsung optimal. Nilai kreatinin normal bervariasi tergantung pada jenis kelamin, usia, dan massa otot.

Laki-laki dewasa: 0,70 – 1,20 mg/dL

Perempuan dewasa: 0,50 – 0,90 mg/dL

Rentang tersebut menjadi indikator bahwa ginjal mampu menyaring dan mengeluarkan sisa metabolisme otot dengan baik (National Kidney Foundation, 2023). Pemeriksaan kadar kreatinin serum normal penting

untuk memantau fungsi ginjal dan digunakan sebagai dasar perhitungan estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) (Kdigo, 2021).

b. Kadar Kreatinin Serum Rendah (Hipokreatininemia)

Kadar kreatinin rendah terjadi ketika konsentrasi kreatinin dalam darah berada di bawah nilai rujukan normal. Kondisi ini bukan akibat gangguan ginjal, melainkan disebabkan oleh penurunan massa otot, malnutrisi, kehamilan, atau penyakit hati berat. Pada kondisi tersebut, tubuh memproduksi lebih sedikit kreatin di jaringan otot, sehingga kadar kreatinin dalam darah menurun. Menurut penelitian Wu *et al.* (2022), kadar kreatinin yang rendah dapat berhubungan dengan sarkopenia (penurunan massa dan kekuatan otot) serta gangguan metabolisme energi pada individu lanjut usia. Dengan demikian, kadar kreatinin rendah lebih mencerminkan kondisi metabolik dan status gizi daripada gangguan fungsi ginjal.

c. Kadar Kreatinin Serum Tinggi (Hiperkreatininemia)

Kadar kreatinin tinggi menunjukkan adanya penurunan fungsi ginjal akibat berkurangnya kemampuan glomerulus dalam menyaring sisa metabolisme tubuh. Kondisi ini dapat disebabkan oleh penyakit ginjal kronik (CKD), nefropati diabetik, dehidrasi berat, obstruksi saluran kemih, atau penggunaan obat-obatan nefrotoksik seperti aminoglikosida.

C. Hubungan kadar kreatinin serum terhadap diabetes melitus tipe II

Diabetes melitus tipe II merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin. Hiperglikemia yang berlangsung lama memicu perubahan patologi pada ginjal melalui mekanisme stres oksidatif, peradangan, dan penebalan membran basal glomerulus. Perubahan tersebut menyebabkan kerusakan struktur nefron, terutama pada glomerulus, sehingga menurunkan kemampuan ginjal dalam melakukan filtrasi. Kondisi ini mengakibatkan terganggunya proses eliminasi kreatinin, yaitu produk akhir metabolisme otot yang seharusnya dikeluarkan secara konstan melalui filtrasi glomerulus. Ketika fungsi filtrasi menurun, kreatinin tidak dapat diekskresikan dengan baik dan akhirnya terakumulasi dalam darah, sehingga meningkatkan kadar kreatinin serum. Dengan demikian, kadar kreatinin serum menjadi indikator awal terjadinya gangguan fungsi ginjal pada pasien Diabetes Melitus tipe II (Nurjannah *et al.*, n.d.)

Peningkatan kadar kreatinin serum pada penderita Diabetes Melitus tipe II memiliki hubungan erat dengan terbentuknya nefropati diabetik, yaitu komplikasi mikrovaskular yang sering berkembang menjadi penyakit ginjal kronis (Chronic Kidney Disease/CKD). Kenaikan kadar kreatinin mencerminkan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), yang menandakan kerusakan progresif pada ginjal. Bahkan peningkatan kreatinin dalam batas ringan sudah dapat menunjukkan adanya penurunan fungsi ginjal yang belum tampak secara klinis. Oleh karena itu, pemantauan kadar kreatinin serum

secara berkala sangat diperlukan sebagai bagian dari evaluasi fungsi ginjal pada penderita DM tipe II. Pemeriksaan ini tidak hanya berperan dalam mendeteksi komplikasi secara dini, tetapi juga membantu dalam menentukan derajat kerusakan ginjal, perencanaan terapi, serta upaya pencegahan terhadap progresivitas menuju gagal ginjal (Djamaluddin *et al.*, 2020).

D. *Estimated Glomerular filtration rate (eGFR)*

Estimated Glomerular filtration rate (eGFR) merupakan ukuran yang digunakan untuk menilai kemampuan ginjal dalam menyaring plasma darah, membuang sisa metabolisme, serta mengatur keseimbangan cairan tubuh. eGFR sering digunakan sebagai indikator fungsi ginjal karena pemeriksaan langsung sulit dilakukan secara klinis. Nilai eGFR yang menurun menandakan adanya penurunan fungsi filtrasi ginjal, yang biasanya diikuti oleh peningkatan kadar kreatinin serum. Dengan demikian, pemeriksaan eGFR bersama kadar kreatinin serum menjadi parameter penting dalam mendeteksi dini gangguan fungsi ginjal, bahkan sebelum terjadi kerusakan permanen pada jaringan ginjal (Provenzano *et al.*, 2024).

eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) merupakan kecepatan rata-rata proses penyaringan plasma darah yang terjadi di glomerulus. Nilai eGFR dapat mengalami penurunan secara fisiologis seiring bertambahnya usia, bahkan pada individu yang tidak memiliki kelainan ginjal. Sebaliknya, pada kondisi hiperglikemia, eGFR dapat meningkat akibat terjadinya hiperfiltrasi glomerulus yang biasanya terjadi pada tahap awal keterlibatan atau kerusakan ginjal (Thompson, 2022).

1. Nilai *Estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR)

Persamaan CKD-EPI dikembangkan untuk mengestimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) berdasarkan variabel seperti kadar kreatinin serum, usia, jenis kelamin (dan dalam versi terdahulu: ras) dengan tujuan memperoleh estimasi fungsi ginjal yang lebih akurat dibandingkan rumus sebelumnya seperti MDRD equation (Modification of Diet in Renal Disease). Rumus ini sangat penting dalam praktik klinik dan penelitian karena eGFR adalah indikator utama penilaian fungsi ginjal. Versi terbaru (2021) bahkan telah menghilangkan variabel ras sehingga lebih inklusif dan dianggap meningkatkan keadilan dalam penilaian ginjal (Charles *et al.*, 2024).

2. Keunggulan CKD-EPI di bandingkan MDRD

Persamaan Modifikasi Diet pada Penyakit Ginjal (MDRD) dikembangkan menggunakan enam variabel, kemudian disederhanakan menjadi empat variabel yang mencakup SCr, usia, etnis, dan jenis kelamin. Selanjutnya, pada tahun 2009, persamaan CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) diperkenalkan dan menunjukkan peningkatan kinerja terutama pada tingkat GFR yang lebih tinggi, menawarkan akurasi yang lebih baik dibanding MDRD. Persamaan ini kemudian dikembangkan lebih lanjut, termasuk integrasi cystatin C pada tahun 2012 dan versi bebas ras pada tahun 2021, untuk mengatasi potensi ketidakakuratan terkait ras. Evolusi ini menegaskan bahwa CKD-EPI menyediakan estimasi eGFR yang lebih andal dan tepat dibandingkan

pendahulunya, sehingga menjadi alat yang lebih unggul untuk penilaian fungsi ginjal (Abdul *et al.*, 2025).

3. Rumus Nilai eGFR (Metode CKD EPI)

Rumus CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) Rumus CKD-EPI berperan penting dalam menentukan tahap penyakit ginjal kronik (PGK) dan memantau progresivitas penurunan fungsi ginjal. Menggunakan parameter kadar kreatinin serum yang disesuaikan terhadap usia dan jenis kelamin, rumus ini memungkinkan tenaga medis mengidentifikasi gangguan fungsi ginjal sejak dini, bahkan sebelum gejala klinis muncul. Hasil perhitungan eGFR dari rumus CKD-EPI digunakan sebagai dasar pengambilan keputusan klinis, seperti penyesuaian dosis obat yang diekskresikan melalui ginjal, evaluasi komplikasi diabetes melitus, serta perencanaan terapi lanjutan. Penerapan rumus ini menjadi bagian penting dalam deteksi dini dan pencegahan komplikasi nefropati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe II (Irawan dan Ludong, 2020).

$$eGFR = 142 \times \min\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)^{\alpha} \times \max\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)^{-1.200} \times 0.993^{usia} \times 1.012 \text{ [jika perempuan]}$$

Keterangan:

- a. Scr=kadar kreatinin serum (mg/dL)
- b. K(kappa)=0,7 untuk wanita dan 0,9 untuk pria
- c. α (alfa)= - 0,241 untuk wanita dan - 0,302 untuk pria
- d. $\min(Scr/k, 1)$ =nilai terkecil antara (Scr/k) atau 1

e. $\max(\text{Scr}/k, 1) = \text{nilai terbesar antara } (\text{Scr}/k) \text{ atau } 1$

4. Nilai Normal (eGFR)

Nilai normal (eGFR) yang dihitung menggunakan metode (CKD-EPI) umumnya ditetapkan pada $\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. menunjukkan fungsi ginjal yang optimal berdasarkan estimasi laju filtrasi glomerulus yang disesuaikan dengan kadar kreatinin serum, usia, jenis kelamin, dan ras. Rumus CKD-EPI (Song *et al.*, 2022).

