

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes pertama kali pada abad kedua oleh ahli kesehatan bernama Aretaeus Cappadocia. Diabetes melitus berasal dari bahasa latin yaitu *diabetes* yang berarti penerusan dan *melitus* yang berarti manis. sebelum memasuki abad ke-17, kasus diabetes tidak banyak terjadi. Kemudian pada abad ke 7, Thomas Willis menemukan lagi kasus dengan gejala urine yang terasa manis. Willis pun beranggapan jumlah kasus ini akan terus meningkat. Diabetes melitus pun dinyatakan sebagai penyakit pada tahun 1909 oleh John Rollo (Tim Bumi Medika, 2017).

Diabetes Mellitus adalah suatu jenis penyakit yang disebabkan menurunnya hormon insulin yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Penurunan hormon ini mengakibatkan seluruh gula (glukosa) yang dikonsumsi tubuh tidak dapat diproses secara sempurna, sehingga kadar glukosa di dalam tubuh akan meningkat. Gula yang meliputi polisakarida, oligosakarida, disakarida, dan monosakarida merupakan sumber tenaga yang menunjang keseluruhan aktivitas manusia. Seluruh gula ini akan diproses menjadi tenaga oleh hormon insulin tersebut. Karenanya, penderita diabetes mellitus biasanya akan mengalami lesu, kurang tenaga, selalu merasa haus, sering buang air kecil, dan penglihatan menjadi kabur (Utami, 2003).

Pada dasarnya, diabetes mellitus merupakan penyakit kelainan metabolisme yang disebabkan kurangnya hormon insulin. Hormon insulin dihasilkan oleh sekelompok sel beta pankreas dan sangat berperan dalam metabolisme glukosa bagi sel tubuh. Kadar glukosa yang tinggi dalam tubuh diabetisi tidak bisa diserap semua dan tidak mengalami metabolisme dalam sel. Akibatnya, penderita akan kekurangan energi sehingga penderita mudah lelah dan berat badan terus menurun. Kadar glukosa yang berlebih tersebut dikeluarkan melalui ginjal dan dikeluarkan bersama urine. Gula bersifat menarik air, sehingga penderita banyak mengeluarkan urine dan selalu merasa kehausan (Utami, 2003).

Sekitar tahun 1960, diabetes mellitus diartikan sebagai penyakit metabolisme yang dimasukkan ke dalam kelompok gula darah yang melebihi

batas normal atau *hiperglikemia* (lebih dari 100mg/l). Karena itu, diabetes mellitus disebut sebagai penyakit gula. Adanya gula di dalam air seni (glukosuria) menyebabkan diabetes mellitus disebut penyakit kencing manis. Diabetes mellitus sering disebut juga *the great imilator*, karena penyakit ini dapat menyerang semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan (Utami, 2003).

2.1.1 Tipe Diabetes Melitus

Diabetes melitus dibedakan menjadi dua kategori, yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 1 dialami sejak anak-anak, diabetes mellitus tipe 2 kebanyakan dialami orang dewasa. Selain itu, diabetes juga dialami oleh ibu hamil. Jenis diabetes ini disebut sebagai diabetes gestasional.

2.1.1.1 Diabetes melitus tipe I (*insulin dependent diabetes melitus*)

Diabetes ini muncul ketika pankreas sebagai pabrik insulin tidak dapat atau kurang mampu memproduksi insulin. Akibatnya, insulin tubuh kurang atau tidak ada sama sekali. Gula menjadi menumpuk dalam peredaran darah karena tidak dapat diangkut ke dalam sel (Tandra, 2017).

Diabetes tipe 1 juga disebut *insulin-dependent* diabetes karena penderita sangat bergantung pada insulin. Ia memerlukan suntikan insulin setiap hari untuk mencukupi kebutuhan insulin dalam tubuh. Karena biasanya terjadi pada usia yang sangat muda, dulu diabetes tipe ini juga disebut *juvenile diabetes*. Namun, kedua istilah ini kini telah ditinggalkan karena diabetes tipe 1 kadang juga bisa ditemukan pada usia dewasa. Di samping itu, diabetes tipe juga diobati dengan suntikan insulin. Oleh karena itu, sekarang istilah yang dipakai adalah diabetes tipe 1 (Tandra, 2017).

Diabetes tipe 1 biasanya adalah penyakit otoimun, yaitu penyakit yang disebabkan oleh gangguan sistem imun atau kekebalan tubuh dan mengakibatkan rusaknya sel pankreas. Teori lain juga menyebutkan bahwa kerusakan pankreas akibat pengaruh genetik, infeksi virus, atau malnutrisi (Tandra, 2017).

2.1.1.2 Diabetes melitus tipe II (*non-insulin dependent diabetes melitus*)

Diabetes tipe ini adalah jenis yang paling sering dijumpai. Biasanya terjadi pada usia di atas 40 tahun, tetapi bisa pula timbul pada usia di atas 20 tahun. Sekitar 90-95% penderita diabetes adalah tipe 2 (Tandra, 2017).

Pada diabetes tipe 2, pankreas masih bisa membuat insulin, tetapi kualitas insulinnya buruk, tidak dapat berfungsi dengan baik sebagai kunci untuk memasukkan gula ke dalam sel. Akibatnya, gula dalam darah meningkat. Pasien biasanya tidak perlu tambahan suntikan insulin dalam pengobatannya, tetapi memerlukan obat untuk memperbaiki fungsi insulin, menurunkan gula, memperbaiki pengolahan gula di hati, dan lain-lain (Tandra, 2017).

Kemungkinan lain terjadinya diabetes mellitus tipe 2 adalah sel-sel jaringan tubuh dan otot sipasien tidak peka atau sudah resisten terhadap insulin (dinamakan resistensi insulin) sehingga gula tidak dapat masuk ke dalam sel dan akhirnya tertimbun dalam peredaran darah. Keadaan ini umumnya terjadi pada pasien yang gemuk atau mengalami obesitas (Tandra, 2017).

2.1.1.3 Diabetes melitus gestasional (Diabetes pada kehamilan)

Keadaan ini terjadi karena pembentukan beberapa hormon pada ibu hamil yang menyebabkan resistensi insulin. Catatan IDF tahun 2015 ada 20,9 juta orang yang terkena diabetes gestasi atau 16,2% dari ibu hamil dengan persalinan hidup. Kasus diabetes gestasi paling banyak ditemukan di negara-negara Asia Tenggara, lebih tinggi daripada di benua Afrika, yang bisa berkaitan dengan pemeliharaan kesehatan ibu hamil (Tandra, 2017).

Diabetes semacam ini biasanya baru diketahui setelah kehamilan bulan keempat ke atas, kebanyakan pada trisemester ketiga (tiga bulan terakhir kehamilan). Setelah persalinan, pada umumnya gula darah akan kembali normal. Namun, yang perlu diwaspadai adalah lebih dari setengah ibu hamil dengan diabetes akan menjadi diabetes tipe 2 dikemudian hari. Ibu hamil dengan diabetes harus ekstra waspada dalam menjaga gula darahnya, rajin kontrol gula darah, dan memeriksakan diri ke dokter agar tidak terjadi komplikasi, baik pada ibu maupun si janin (Tandra, 2017).

2.1.2 Gejala umum diabetes melitus

Gejala klasik penyakit Diabetes Mellitus, dikenal dengan istilah *trio-P*, yaitu meliputi sebagai berikut:

a. *Poliuria* (banyak buar air kecil)

Banyaknya kencing ini disebabkan kadar gula dalam darah berlebihan, sehingga merangsang tubuh untuk berusaha mengeluarkannya melalui ginjal bersama air dari kencing. Gejala banyak kencing ini terutama menonjol pada waktu malam hari, yaitu saat kadar gula dalam darah tinggi.

b. *Polidipsi* (banyak minum)

Banyak minum merupakan akibat dari banyak kencing tersebut, maka secara otomatis akan timbul rasa haus/kering yang menyebabkan timbulnya keinginan untuk terus minum selama kadar gula dalam darah belum terkontrol baik.

c. *Polipagio* (banyak makan)

Merupakan gejala yang tidak menonjol. Terjadinya banyak makan ini disebabkan oleh berkurangnya cadangan gula dalam tubuh meskipun kadar gula dalam darah tinggi. Sehingga dengan demikian, tubuh berusaha untuk memperoleh tambahan cadangan gula dari makanan yang diterima.

(Lanywati, 2001)

2.1.3 Penyebab diabetes mellitus

Penyebab diabetes mellitus adalah kurangnya produksi dan ketersediaan insulin dalam tubuh atau terjadinya gangguan fungsi insulin, yang sebenarnya jumlahnya cukup. Kekurangan insulin disebabkan terjadinya kerusakan sebagian kecil atau sebagian besar sel-sel beta pulau langerhans dalam kelenjar pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Jika di runut lebih mendalam, ada beberapa faktor menyebabkan diabetes mellitus, yaitu sebagai berikut :

a. Genetik atau faktor keturunan

Para ahli kesehatan menyebutkan bahwa sebagian besar penderita diabetes mellitus memiliki riwayat keluarga penderita diabetes mellitus .

penderita diabetes mellitus yang sudah dewasa, lebih dari 50% berasal dari keluarga yang menderita diabetes mellitus.

b. Virus dan Bakteri

Virus yang diduga menyebabkan diabetes mellitus adalah *rubela*, *mumps*, dan *human coxsackievirus B4*. Hasil penelitian menyebutkan bahwa virus dapat menyebabkan diabetes mellitus melalui mekanisme infeksi sitolitik pada sel beta yang mengakibatkan destruksi atau kerusakan sel. Selain itu, melalui reaksi otoimunitas yang menyebabkan hilangnya otoimun pada sel beta.

c. Bahan Toksik atau Beracun

Ada beberapa bahan toksik yang mampu merusak sel beta secara langsung, yakni alloxan, pyrinuron (rodentisida), dan streptozotocin (produk dari sejenis jamur). Bahan toksik lain berasal dari cassava atau singkong. Singkong merupakan tanaman yang banyak tumbuh di daerah tropik, merupakan sumber kalori utama penduduk di kawasan tertentu. Singkong mengandung glikosida sianogenik yang dapat melepaskan sianida sehingga memberikan efek toksik terhadap jaringan tubuh. Penelitian menunjukkan bahwa sianida dapat menyebabkan kerusakan pankreas yang akhirnya akan menimbulkan gejala diabetes mellitus jika disertai dengan kekurangan protein. Karenanya, protein dibutuhkan dalam proses detoksikasi sianida.

d. Nutrisi

Diabetes mellitus dikenal sebagai penyakit yang berhubungan dengan nutrisi, baik sebagai faktor penyebab maupun pengobatan. Nutrisi yang berlebihan (*overnutrition*) merupakan faktor resiko pertama yang diketahui menyebabkan diabetes mellitus. Semakin lama dan berat obesitas akibat nutrisi berlebihan, semakin besar kemungkinan terjangkitnya diabetes mellitus.

(Utami, 2003)

2.1.4 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dapat didiagnosis secara baik melalui pemeriksaan laboratorium dengan melakukan pemeriksaan darah. Kriteria diagnosis diabetes mellitus diambil dari keputusan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) yaitu

berdasarkan kadar gula atau glukosa darah. Beberapa parameter yang dapat digunakan untuk mendiagnosis diabetes mellitus sebagai berikut:

- a. Seseorang dikatakan menderita diabetes mellitus jika kadar glukosa darah ketika puasa lebih dari 126 mg/dl.
- b. Seseorang dikatakan terganggu toleransi glukosanya jika kadar glukosa darah ketika puasa 110-125 mg/dl.
- c. Seseorang dikatakan normal atau tidak menderita diabetes mellitus jika kadar glukosa darah ketika puasa kurang dari 110 mg/dl.

(Utami, 2003)

2.1.5 Terapi diabetes mellitus

Terapi diabetes mellitus pada prinsipnya bukan membuat diabetes mellitus sembuh tapi bertujuan mengembalikan metabolisme glukosa dalam darah menjadi normal, sehingga penderita merasa aman dan sehat disamping mencegah atau memperlambat timbulnya komplikasi, dan yang lebih penting mendidik penderita dalam pengetahuan dan motivasi agar dapat merawat sendiri penyakitnya (Lanywati, 2001).

2.1.5.1 Terapi non-farmakologi

Terapi non obat atau terapi non farmakologi sebenarnya hampir sama dengan pencegahan. Inti dari terapi ini adalah menjaga agar terhindar dari penyakit degeneratif. Terapi non obat ini terdiri dari pengetahuan mengenai diabetes, olahraga secara teratur, menerapkan pola makan yang tepat, dan menerapkan gaya hidup yang sehat. Keseluruhannya harus diterapkan demi mencapai hasil yang maksimal (Tim Bumi Medika, 2017).

2.1.5.2 Terapi farmakologi

terapi obat tidak diberikan pada semua penderita diabetes, namun hanya diberikan pada penderita tes yang gagal dalam mengontrol gula darah setelah menerapkan diet untuk diabetes dan olahraga teratur. Terapi obat untuk penderita diabetes dibagi atas dua yaitu obat hipoglikemik oral dan insulin (Tim Bumi Medika, 2017).

Obat hiperglikemia oral bertujuan untuk menormalkan gula darah, menghilangkan gejala dan mencegah terjadinya komplikasi. Obat ini baru diberikan jika kadar gula darah penderita masih diatas 200 mg/dL setelah

menerapkan diet dan olahraga teratur selama 1-2 bulan. Obat Hiperglikemia Oral (OHO) terbagi menjadi tiga golongan, yaitu sebagai berikut:

a. Golongan penambah sensitivitas terhadap insulin (Biguanid, Glitazone)

Biguanid bekerja di hati dengan mengurangi *hepatic glucose output* dan menurunkan kadar glukosa darah sampai normal serta tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Metformin adalah satu-satunya biguanid yang tersedia di pasar saat ini. Metformin menurunkan glukosa darah dengan memperbaiki transport glukosa ke dalam sel otot yang dirangsang oleh insulin serta menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan mengurangi glikogenolisis dan glukoneogenesis.

Glitazone atau Thiazolidinedione memperbaiki kontrol glukosa darah dan menurunkan hiperinsulinemia dengan menurunkan resistensi insulin pada penyandang DM tipe 2, contoh obatnya pioglitazon mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah tranpor glukosa sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer, dan Rosglitazon mempunyai mekanisme kerja sama dengan pioglitazon.

b. Golongan Sekresi Insulin (Sulfonilurea, glinid)

sulfonilurea mekanisme kerja utamanya ialah pada sel beta pankreas, meningkatkan sekresi insulin. Contoh obat ini meliputi klorpropamid, glibenklamid, gliklasid, glikuidon, dan glimepirid.

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan obat ini terdiri dari dua macam obat yaitu Repaglinid merupakan derivat asam benzoat, memiliki efek hipoglikemik ringan sampai sedang, efek samping yang terjadi pada obat ini adalah keluhan gastrointestinal, dan obat terakhir yaitu Nateglinid merupakan derivat dari fenilalanin.

c. Golongan Penghambat Alfa Glukosidase (acarbose)

Acarbose merupakan penghambat kerja enzim *alpha-glukosidase*, enzim alfa glukosidase adalah enzim maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase berfungsi untuk hidrolisis oligosakarida. Acarbose juga menghambat alfa amilase pankreas yang berfungsi melakukan hidrolisa tepung-tepung kompleks di dalam lumen usus halus. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu.

(Wibinoso, 2012)

2.1.5.2.1 Metformin

Metformin merupakan obat golongan biguanid. Obat golongan ini mempunyai efek mengurangi produksi glukosa hati. Selain itu efeknya juga memperbaiki ambilan glukosa dari jaringan (glukosa perifer). Banyak dianjurkan sebagai obat tunggal pada pasien dengan kelebihan berat badan (VitaHealth, 2006). Metformin bekerja dengan menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia dan berpotensi menyebabkan *lactic acidosis* dan nefrotoksik (Arroyo, 2011). Pada Penyakit Ginjal Kronik (PGK) terdapat penurunan bersihan metformin yang berjalan paralel dengan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) (Ioannidis, 2014).

2.1.5.2.2 Glipizid

Glipizid dikembangkan di Itali pada tahun 1971 merupakan golongan sulfonilurea generasi kedua, sama dengan sulfonilurea lainnya dengan kekuatan 100 kali lebih kuat dari pada tolbutamid, tetapi efek hipoglikemia maksimal mirip dengan sulfonilurea lain. Dengan dosis tunggal pagi hari terjadi peninggian kadar insulin selama tiga kali makan. Tetapi insulin puasa tidak meningkat. Glipizid diabsorpsi lengkap sesudah pemberian oral dengan cepat dimetabolisme dalam hati menjadi tidak aktif. Metabolit kira-kira 10% yang utuh diekskresikan melalui ginjal. Reaksi kemerahan pada waktu minum alkohol terjadi 4-15%. Satu setengah persen penderita menghentikan obat karena efek samping obat ini. Sifat khusus dari glipizid adalah menekan produksi glukosa oleh hati. Dosisnya 5-10 mg (Misnadiarly, 2006). Glipizid terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah dan juga menghambat progresi PGK. Glipizid tidak memerlukan penyesuaian dosis bahkan pada PGK stadium lanjut tetapi perlu berhati-hati terkait resiko hipoglikemia (Ioannidis, 2014)

2.1.6 Algoritma Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (DM) tipe 2

American Diabetes association (2015) telah mengeluarkan algoritma penatalaksanaan DM tipe 2 dengan tahapan sebagai berikut:

a. Tahap 1

Kebanyakan pasien harus memulai dengan perubahan gaya hidup (konseling gaya hidup, edukasi penurunan berat badan, olahraga, dll). Apabila perubahan gaya hidup saja tidak cukup untuk mempertahankan tujuan glikemik, monoterapi

metformin harus ditambahkan apabila tidak intoleransi dan dikontraindikasikan. Metformin adalah agen farmakologis awal yang lebih disukai untuk DM tipe 2.

b. Tahap 2

Apabila target HbA1C tidak tercapai dalam 3 bulan dengan monoterapi, metformin dapat digunakan kombinasi dengan salah satu dari agen berikut: Sulfonilurea, Thiazolidindion, inhibitor DPP-4, agonis reseptor GLP-1, penghambat SGLT-2, atau insulin basal. Pilihan obat didasarkan pada variasi pasien, penyakit, karakteristik obat, dengan sasaran menurunkan KGD dan meminimalisir efek samping, terutama hipoglikemia.

c. Tahap 3

DM tipe 2 merupakan penyakit degeneratif yang semakin lama akan semakin parah dikarenakan progres alaminya sehingga terapi insulin akhirnya banyak diindikasikan untuk pasien ini. Pertimbangan terapi kombinasi dengan insulin dimulai saat KGD $\geq 300\text{mg/dL}$ – 350 mg/dL ($16,7\text{-}19,4\text{ mmol/L}$) dan/atau HbA1C $\geq 10\text{-}12\%$. Insulin basal sendiri adalah regimen insulin awal yang cocok. Insulin basal biasanya diresepkan dengan metformin dan kemungkinan dengan satu tambahan agen noninsulin. Apabila insulin basal yang telah dititrasi untuk KGD puasa dapat diterima, tetapi kadar HbA1C masih di atas target, kombinasi terapi injeksi dapat dipertimbangkan untuk dimulai guna menangani fluktuasi glukosa *postprandial*. Pilihan menambahkan agonis reseptor GLP-1 atau insulin saat makan, yang terdiri dari satu sampai tiga injeksi analog insulin kerja ultra pendek (lispro, aspart, glulisine) dapat diberikan saat sebelum makan atau juga dapat menggunakan insulin campuran (formulasi NPH-regular premixed 70/30, 70/30 aspart mix). Alternatif terapi “basal-bolus” dengan multiple injeksi harian (*insulin pump*) jarang digunakan dan relatif lebih mahal. Pemilihan agen farmakologis didasarkan pada individu dan pertimbangan seperti efikasi, biaya, efek samping yang potensial, resiko hipoglikemia, dan preferensi pasien.

2.2 Gagal ginjal

Ginjal bertugas menyaring zat-zat buangan yang dibawa darah agar darah tetap bersih, dan membuang sampah metabolik tersebut agar sel-sel tubuh tidak menjadi lemah akibat keracunan. Penyakit gagal ginjal adalah suatu penyakit dimana fungsi organ ginjal mengalami penurunan hingga akhirnya tidak lagi mampu bekerja sama sekali dalam hal penyaringan pembuangan elektrolit tubuh,

menjaga keseimbangan cairan dan zat kimia tubuh, seperti sodium dan kalium di dalam darah atau produksi urine. Faktor yang paling kuat menjadi penyebab kegagalan fungsi ginjal adalah efek samping dari obat-obatan dan pola makan yang salah (Awan, 2016).

2.2.1 Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Gagal Ginjal Kronik (*Chronic Renal Failure, CRF*) terjadi apabila kedua ginjal sudah tidak mampu mempertahankan lingkungan dalam yang cocok untuk kelangsungan hidup. Kerusakan kedua ginjal ini *irreversible*. Eksaserbasi nefritis, obstruksi saluran kemih, kerusakan vaskular akibat diabetes mellitus, dan hipertensi secara terus menerus dapat mengakibatkan pembentukan jaringan perut pembuluh darah dan hilangnya fungsi ginjal secara progresif (Baradero, *et al.*, 2009).

Chronic Renal Failure (CRF) berbeda dengan *Acute Renal Failure (ARF)*. Pada CRF, kerusakan ginjal bersifat progresif dan irreversible. Progresi CRF melewati empat tahap, yaitu penurunan cadangan ginjal, insufisiensi ginjal, gagal ginjal, dan *end-stage renal disease*. Penyebab utama *end-stage renal disease* (ESRD) adalah diabetes mellitus (32%), hipertensi (28%), dan glomerulonefritis (45%) (Baradero, *et al.*, 2009).

Selama gagal Ginjal Kronik (GGK), beberapa nefron termasuk glomeruli dan tubula masih berfungsi, sedangkan nefron yang lain sudah rusak dan tidak berfungsi lagi. Nefron yang masih utuh dan berfungsi mengalami hipertrofi dan menghasilkan filtrat dalam jumlah banyak. Reabsorpsi tubula juga meningkat walaupun laju filtrasi glomerulus berkurang. Kompensasi nefron yang masih utuh dapat membuat ginjal mempertahankan fungsinya sampai tiga perempat nefron rusak. Solut dalam cairan menjadi lebih banyak dari yang dapat direabsorpsi dan mengakibatkan diuresis osmotik dengan poluria dan haus. Akhirnya, nefron yang rusak bertambah dan terjadi oliguria akibat sisa metabolisme tidak diekskresikan. Tanda dan gejala timbul akibat cairan dan elektrolit yang tidak seimbang perubahan fungsi regulator tubuh, dan retensi solut. Anemia terjadi karena produksi eritrosit juga terganggu (sekresi eritropoietin ginjal berkurang) (Baradero, *et al.*, 2009).

2.2.1.1 Diagnosis Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Salah satu kriteria utama untuk diagnosis GGK adalah penurunan nilai LFG (<60 ml/menit/ $1,73\text{m}^2$). Nilai di bawah 15 ml/menit/ $1,73\text{m}^2$ menunjukkan gagal ginjal yang memerlukan terapi dialisis atau transplantasi ginjal. Peran laboratorium dalam diagnosis dan manajemen GGK sangat penting karena pemeriksaan yang sangat sederhana dapat membantu mengidentifikasi pasien yang memiliki resiko berkembang menjadi GGK (Susianti, 2019).

2.2.1.2 Hubungan Diabetes Mellitus dengan Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Gagal Ginjal Kronik (GGK) merupakan gangguan fungsi renal yang progresif dan *irreversible* dimana kemampuan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit (Ketut, 2009). Gagal ginjal kronik dapat berlanjut menjadi gagal ginjal terminal atau *end stage renal disease* dimana ginjal sudah tidak mampu lagi untuk mempertahankan substansi tubuh, sehingga membutuhkan penanganan lebih lanjut berupa tindakan dialisis atau pencangkokan ginjal sebagai terapi pengganti ginjal (Tierney, 2009).

Dalam pengertian klinik, Nefropati Diabetik (ND) adalah komplikasi yang terjadi pada 40% dari seluruh pasien DM tipe 1 dan DM tipe 2 dan merupakan penyebab utama penyakit ginjal pada pasien yang mendapat terapi ginjal yang ditandai dengan adanya mikroalbuminuria (30mg/hari) tanpa adanya gangguan ginjal, disertai dengan peningkatan tekanan darah sehingga mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus dan akhirnya menyebabkan ginjal tahap akhir (Schonder, 2008). Nefropati diabetik adalah kelainan degeneratif vaskuler ginjal, mempunyai hubungan dengan gangguan metabolisme karbohidrat atau intoleransi gula disebut juga Diabetes Mellitus. Didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap yaitu: >300 mg/24 jam atau >200 mikrogram/menit pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu tiga sampai enam bulan (Perkeni, 2006). Berikut tahapan-tahapan nefropati diabetik :

a. Tahap I

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 2 ditegakkan. Dengan pengendalian glukosa darah yang ketat, biasanya kelainan fungsi maupun struktur ginjal akan normal kembali.

b. Tahap II

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 ketahap berikutnya. Progresivitas biasanya terkait dengan memburuknya kendali metabolik. Tahap ini disebut sebagai tahap sepi (*silent stage*).

c. Tahap III

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

d. Tahap IV

Ini merupakan tahapan saat dimana Nefropati Diabetik bermanifestasi secara klinis dengan proteinuria yang nyata dengan pemeriksaan biasa, tekanan darah sering meningkat tajam dan LFG menurun dibawah di bawah normal. Ini terjadi setelah 15-20 tahun DM tegak. Penyulit diabetes lainnya sudah 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.

e. Tahap V

Ini adalah tahap akhir gagal ginjal, saat LFG sudah demikian rendah sehingga penderita menunjukkan tanda-tanda sindrom uremik dan memerlukan tindakan khusus yaitu terapi pengganti, dialisis maupun cangkok ginjal (Hendromartono, 2009).

Diagnosis Nefropati Diabetik dimulai dari dikenalnya albuminuria pada penderita DM tipe 2. Bila jumlah protein dan albumin di dalam urin masih sangat

rendah, sehingga untuk dideteksi dengan pemeriksaan urin yang biasa, akan tetapi jika sudah >30 mg/24 jam ataupun >20 mg/menit disebut juga sebagai mikroalbuminuria (Hendromartono, 2009). Tatalaksana nefropati diabetik tergantung pada tahapan-tahapan apakah masih normoalbuminuria, sudah terjadi mikroalbuminuria atau makroalbuminuria, tetapi pada prinsipnya pendekatan utama tata laksana nefropati diabetik adalah melalui pengendalian gula darah seperti olahraga, diet, obat antidiabetes, pengendalian tekanan darah seperti diet rendah garam, obat antihipertensi, perbaikan fungsi ginjal seperti diet rendah protein, pemberian *angiotensin Converting enzyme Inhibitor* atau ACE-I dan *Angiotensin Reseptor Blocker* atau ARB dan pengendalian faktor komorbiditas lain seperti pengendalian kadar lemak, mengurangi obesitas, dll (Hendromartono, 2009).

2.3 Studi Literatur

Penelitian kepustakaan dan studi pustaka/riset pustaka meski bisa dikatakan mirip akan tetapi berbeda. Studi pustaka adalah istilah lain dari kajian pustaka, tinjauan pustaka, kajian teoritis, landasan teori, telaah pustaka (*literature review*), dan tinjauan teoritis. Yang dimaksud penelitian kepustakaan adalah penelitian yang dilakukan hanya berdasarkan atas karya tertulis, termasuk hasil penelitian baik yang telah maupun yang belum dipublikasikan (Embun, 2012).

Meskipun merupakan sebuah penelitian, penelitian dengan studi literatur tidak harus turun ke lapangan dan bertemu dengan responden. Data-data yang dibutuhkan dalam penelitian dapat diperoleh dari sumber pustaka atau dokumen. Menurut (Zed, 2014), pada riset pustaka (*library research*), penelusuran pustaka tidak hanya untuk langkah awal menyiapkan kerangka penelitian (*research design*) akan tetapi sekaligus memanfaatkan sumber-sumber perpustakaan untuk memperoleh data penelitian.