

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan gangguan metabolisme kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin dan/atau gangguan sekresi insulin. Keadaan ini menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah secara persisten yang dalam jangka panjang dapat menimbulkan berbagai komplikasi, baik mikrovaskular maupun makrovaskular (Ningsih, 2023).

Hiperglikemia kronis pada DMT2 berperan penting dalam terjadinya kerusakan vaskular melalui mekanisme stres oksidatif dan peradangan sistemik yang berkelanjutan. Kondisi tersebut mengakibatkan disfungsi endotel dan memicu terjadinya komplikasi kronis pada berbagai organ. DMT2 dilaporkan sebagai faktor risiko utama berbagai komplikasi, seperti penyakit ginjal kronis (*chronic kidney disease/CKD*), anemia, neuropati, dan penyakit kardiovaskular (Tarigan dkk., 2020).

Selain itu, kontrol glikemik yang buruk terbukti mempercepat perkembangan komplikasi tersebut. Kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) yang tinggi sebagai indikator kontrol glukosa darah jangka panjang berhubungan erat dengan peningkatan risiko terjadinya komplikasi ginjal pada pasien DMT2 (Aliah & Marliyanti, 2025).

2. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 terjadi akibat kombinasi antara resistensi insulin dan gangguan fungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin menyebabkan berkurangnya sensitivitas jaringan perifer, terutama otot dan hati, terhadap kerja insulin sehingga pemanfaatan glukosa terganggu dan kadar glukosa darah meningkat. Seiring waktu, gangguan fungsi sel beta pankreas memperburuk kondisi tersebut karena sekresi insulin tidak lagi mampu mengimbangi kebutuhan tubuh (Rini dkk., 2018).

Hiperglikemia kronis yang terjadi pada diabetes melitus tipe 2 memicu berbagai mekanisme patogenetik. Menurut Ariza et al, mekanisme tersebut meliputi aktivasi jalur poliol, peningkatan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi protein kinase C, serta peningkatan stres oksidatif. Aktivasi jalur-jalur tersebut menyebabkan gangguan fungsi seluler dan kerusakan jaringan secara progresif (Ariza dkk., 2022).

Proses-proses tersebut berkontribusi terhadap terjadinya kerusakan mikrovaskular, terutama pada ginjal dan sumsum tulang. Kerusakan ginjal berperan dalam penurunan produksi eritropoietin, sedangkan gangguan pada sumsum tulang dapat mempengaruhi proses eritropoiesis. Dengan demikian, hiperglikemia kronis tidak hanya berdampak pada fungsi metabolik, tetapi juga berkontribusi terhadap perkembangan komplikasi seperti penyakit ginjal kronis dan anemia (Hidayah & Rahmawati, 2023).

3. Tes HbA1c sebagai indikator kontrol glukosa darah

Hemoglobin A1c (HbA1c) merupakan indikator kontrol glukosa darah jangka panjang yang mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama dua hingga tiga bulan terakhir. HbA1c terbentuk melalui proses glikasi non-enzimatik antara

glukosa dan hemoglobin di dalam eritrosit, sehingga nilainya merefleksikan paparan glukosa darah dalam periode umur eritrosit. Oleh karena itu, pemeriksaan HbA1c banyak digunakan dalam praktik klinis untuk menilai kualitas kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus (Chrissanti dkk., 2022).

Sari et al menyatakan bahwa HbA1c merupakan parameter standar dalam evaluasi kontrol metabolik pada pasien diabetes melitus tipe 2. Kadar HbA1c yang tinggi menunjukkan kontrol glikemik yang buruk dan berkorelasi dengan peningkatan risiko terjadinya komplikasi mikrovaskular, termasuk nefropati diabetik. Hiperglikemia kronis yang tercermin dari tingginya kadar HbA1c berperan dalam memicu stres oksidatif, inflamasi kronis, serta kerusakan endotel vaskular yang mempercepat penurunan fungsi ginjal (Sari & Lestari, 2022).

Selain sebagai indikator kontrol glikemik, HbA1c juga dilaporkan memiliki nilai prognostik terhadap perkembangan komplikasi kronis. Lestari menemukan bahwa HbA1c merupakan prediktor independen terhadap perkembangan penyakit ginjal kronis (*chronic kidney disease/CKD*) dan anemia pada pasien diabetes melitus tipe 2. Temuan ini menunjukkan bahwa kadar HbA1c tidak hanya menggambarkan kondisi metabolik pasien, tetapi juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi risiko komplikasi jangka panjang (Lestari & Puspitasari, 2020).

Dengan demikian, pemeriksaan HbA1c memiliki peran penting dalam pemantauan dan pengendalian diabetes melitus tipe 2, serta dalam upaya pencegahan komplikasi yang berkaitan dengan penurunan fungsi ginjal dan anemia (Saputri, 2020).

B. Estimated Glomerular Filtration Rate

Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) adalah parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Laju filtrasi glomerulus (GFR) menggambarkan jumlah filtrat yang dihasilkan per menit oleh glomerulus selama filtrasi darah di ginjal. Glomerulus merupakan bagian dari nefron, yang bertindak sebagai unit penyaringan utama ginjal. Di sini, produk limbah metabolik, elektrolit, dan cairan berlebih disaring dari darah dan kemudian dikeluarkan melalui urin (Senge dkk., 2017).

Meskipun pengukuran GFR langsung dapat dilakukan menggunakan penanda dan metode spesifik, prosedur ini relatif kompleks, memakan waktu, dan tidak praktis untuk praktik klinis rutin. Oleh karena itu, estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) digunakan dalam praktik klinis. Nilai eGFR dihitung secara matematis berdasarkan kadar kreatinin serum dalam darah dan mempertimbangkan berbagai faktor demografis seperti usia, jenis kelamin, dan terkadang etnis (Doloksaribu dkk., 2017).

Kreatinin adalah produk metabolisme otot yang terus diproduksi oleh tubuh dan diekskresikan oleh ginjal. Dengan fungsi ginjal normal, kreatinin disaring oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urin. Seiring penurunan fungsi ginjal, kemampuan ginjal untuk menyaring kreatinin menurun, yang menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dalam darah. Oleh karena itu, kadar kreatinin serum sering digunakan sebagai dasar untuk menghitung eGFR untuk secara tidak langsung menilai fungsi ginjal (Hendrawan dkk., 2025).

Nilai eGFR biasanya dinyatakan dalam $\text{ml}/\text{menit}/1,73 \text{ m}^2$. Nilai ini menunjukkan volume darah yang dapat disaring ginjal per menit, relatif terhadap

luas permukaan tubuh yang distandarisasi. Dalam praktik klinis, berbagai rumus digunakan untuk menghitung eGFR, termasuk rumus MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) dan rumus CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Formula CKD-EPI saat ini lebih sering direkomendasikan karena akurasi yang lebih tinggi dalam memperkirakan fungsi ginjal, terutama pada individu dengan fungsi ginjal normal atau mendekati normal **(Doloksaribu dkk., 2017)**.

Penentuan eGFR memainkan peran penting dalam deteksi dini gangguan fungsi ginjal, terutama pada penyakit ginjal kronis (CKD). Penyakit ginjal kronis (CKD) ditandai dengan kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung lebih dari tiga bulan, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus. Salah satu indikator terpenting untuk mendiagnosis penyakit ginjal kronis adalah nilai eGFR di bawah $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ **(Fachrezi dkk., 2024)**.

Selain aplikasi diagnostiknya, nilai eGFR juga digunakan untuk menentukan stadium penyakit ginjal kronis. Lihat Gambar 1.

Selanjutnya, eGFR berperan dalam memantau perkembangan penyakit ginjal dan menilai efektivitas terapi. Penurunan progresif nilai eGFR dapat mengindikasikan kerusakan ginjal yang progresif. Oleh karena itu, pengujian eGFR secara teratur sangat dianjurkan, terutama untuk individu dengan faktor risiko seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan untuk orang dewasa yang lebih tua **(Johan dkk., 2024)**.

Dengan demikian, eGFR merupakan parameter penting dalam praktik klinis dan penelitian kesehatan, karena memberikan gambaran yang cukup akurat tentang fungsi filtrasi ginjal. Dengan menggunakan eGFR, para profesional kesehatan dapat

mendeteksi gangguan fungsi ginjal sejak dini, menentukan stadium penyakit ginjal kronis, dan memantau perkembangan penyakit serta respons terhadap terapi.

C. Penyakit Ginjal Kronis (CKD)

1. Definisi penyakit ginjal kronis

Penyakit ginjal kronis (*chronic kidney disease/CKD*) adalah kondisi penurunan fungsi ginjal yang bersifat progresif dan ireversibel, berlangsung selama minimal tiga bulan. CKD ditandai oleh penurunan laju filtrasi glomerulus (glomerular filtration rate/GFR) atau adanya kerusakan struktural pada ginjal yang dapat diamati melalui pemeriksaan laboratorium dan pencitraan medis (Pratama Putri dkk., 2025).

Menurut Aliah & Marliyanti, diabetes melitus tipe 2 merupakan penyebab CKD yang paling umum di berbagai negara, termasuk di negara berkembang. Hiperglikemia kronis yang terjadi pada pasien diabetes tipe 2 memicu kerusakan glomerulus melalui mekanisme inflamasi dan fibrosis, sehingga fungsi filtrasi ginjal menurun secara bertahap (Aliah & Marliyanti, 2025).

Klasifikasi derajat keparahan CKD didasarkan pada nilai eGFR yang dibagi ke dalam lima stadium progresif. Stadium 1 ditandai dengan nilai eGFR ≥ 90 mL/menit/1,73 m² disertai adanya bukti kerusakan ginjal, sedangkan Stadium 2 mencakup rentang eGFR 60–89 mL/menit/1,73 m² yang menunjukkan penurunan fungsi ginjal tingkat ringan. Penurunan sedang terbagi menjadi Stadium 3a (eGFR 45–59) dan Stadium 3b (eGFR 30–44), yang mencerminkan kemunduran fungsi glomerulus yang mulai signifikan secara klinis. Stadium 4 dengan eGFR 15–29 mL/menit/1,73 m² menandakan penurunan berat yang umumnya memerlukan persiapan terapi pengganti ginjal, sementara Stadium 5 (eGFR < 15 mL/menit/1,73

m²) merupakan kondisi gagal ginjal terminal atau End-Stage Renal Disease (ESRD) yang membutuhkan intervensi dialisis atau transplantasi ginjal (Gambar 1; Stevens et al., 2024).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Gambar 1. Hubungan antara GFR, Albumin di urin dan CKD. (Stevens dkk., 2024)

2. Patofisiologi penyakit ginjal kronis pada diabetes melitus

Nefropati diabetik berkembang melalui beberapa tahap progresif, dimulai dari fase hiperfiltrasi glomerulus, dilanjutkan dengan mikroalbuminuria, makroalbuminuria, penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (GFR), hingga gagal ginjal stadium akhir. Setiap tahap mencerminkan kerusakan struktural dan fungsional ginjal yang semakin parah akibat paparan glukosa darah yang tinggi secara kronis (Rini dkk., 2018).

Menurut Ariza et al, hiperglikemia kronis meningkatkan tekanan intraglomerulus dan memicu proliferasi mesangial serta penebalan membran basal glomerulus. Perubahan struktural ini menyebabkan penurunan kemampuan filtrasi ginjal secara bertahap, yang pada akhirnya mempercepat progresivitas penyakit ginjal kronis. Selain itu, (Lin dkk., 2022) menemukan bahwa kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) yang tinggi berhubungan signifikan dengan percepatan penurunan fungsi ginjal pada pasien diabetes tipe 2, sehingga menegaskan pentingnya kontrol glikemik dalam mencegah progresi nefropati diabetik (Ariza dkk., 2022).

Dengan demikian, nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular yang bersifat progresif, dan pengendalian glukosa darah yang optimal sangat penting untuk memperlambat penurunan fungsi ginjal pada pasien diabetes tipe 2 (Hidayah & Rahmawati, 2023).

D. Anemia pada Diabetes Melitus dan CKD

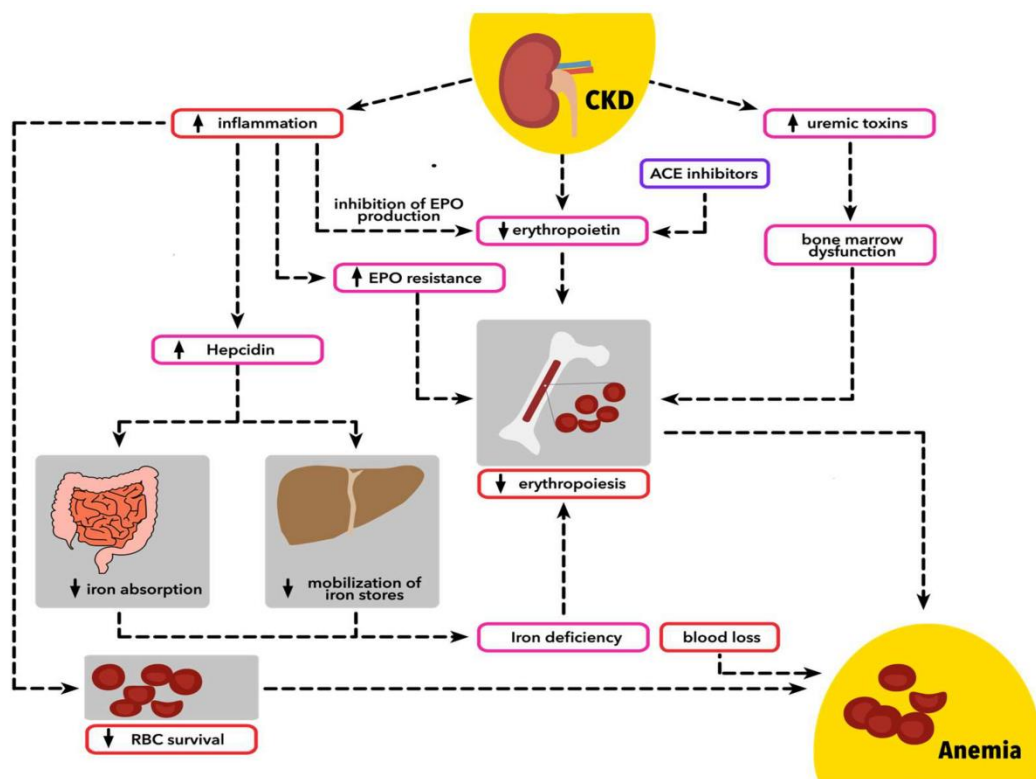
1. Definisi anemia

Anemia merupakan kondisi di mana kadar hemoglobin berada di bawah kisaran normal sesuai dengan usia dan jenis kelamin, sehingga menurunkan kapasitas pengangkutan oksigen dalam darah. Kondisi ini dapat menimbulkan gejala seperti kelelahan, penurunan daya tahan tubuh, dan gangguan fungsi organ. Allotodang). Prevalensi Anemia tinggi di Indonesia: perempuan 16,1% dan laki 8,3 %. (Lidwina) (Sari & Lestari, 2022) menyatakan bahwa anemia merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien diabetes melitus tipe 2, terutama pada mereka yang mengalami gangguan fungsi ginjal. Selain itu, (Hain dkk., 2023)

melaporkan bahwa risiko anemia meningkat secara signifikan pada pasien dengan penyakit ginjal kronis stadium 3 atau lebih lanjut.

2. Mekanisme anemia pada CKD

Anemia pada penyakit ginjal kronis terjadi akibat mekanisme multifaktorial. Salah satu penyebab utama adalah penurunan produksi hormon eritropoietin, karena ginjal yang rusak tidak mampu menghasilkan hormon ini dalam jumlah cukup untuk merangsang eritropoiesis di sumsum tulang. Selain itu, peradangan kronis meningkatkan kadar hepcidin, yang menghambat metabolisme dan pemanfaatan zat besi, sehingga mengganggu pembentukan hemoglobin (Saputri, 2020).



Gambar 2. Patofisiologi terjadi Anemia pada CKD (Badura dkk., 2024)

Kekurangan zat besi juga umum terjadi akibat gangguan penyerapan dan pemanfaatannya pada pasien CKD. Selain itu, penurunan masa hidup eritrosit akibat lingkungan uremik dapat mempercepat hemolisis. (Giovani, 2017) melaporkan bahwa prevalensi anemia pada pasien diabetes tipe 2 meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal, menunjukkan keterkaitan antara gangguan ginjal dan anemia (Gambar 2; (Badura dkk., 2024)).

3. Hubungan antara HbA1c dan anemia

Hubungan antara kontrol glikemik dan anemia bersifat dua arah. Kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) dapat dipengaruhi oleh kondisi anemia, sedangkan kontrol glikemik yang buruk dapat memperburuk anemia. (Ningsih, 2023) menemukan adanya hubungan signifikan antara kadar HbA1c yang tinggi dengan penurunan kadar hemoglobin. Hiperglikemia kronis meningkatkan stres oksidatif dan mengganggu proses eritropoiesis, sehingga berkontribusi terhadap terjadinya anemia. Ningsih et al. menambahkan bahwa pasien diabetes tipe 2 dengan HbA1c yang tidak terkontrol memiliki risiko anemia yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang glikemiknya terkontrol dengan baik (Ningsih, 2023).

Dengan demikian, anemia pada pasien diabetes melitus tipe 2 dan CKD merupakan komplikasi yang kompleks, dipengaruhi oleh gangguan produksi eritropoietin, inflamasi kronis, defisiensi zat besi, dan kontrol glikemik yang buruk. Pemantauan kadar hemoglobin dan HbA1c menjadi sangat penting dalam upaya pencegahan dan penatalaksanaan anemia pada populasi ini (Tarigan dkk., 2020).

E. Hubungan antara DMT2, CKD dan Anemia

DMT2 merupakan faktor utama yang dapat memicu perkembangan penyakit ginjal kronis melalui kerusakan mikrovaskular pada ginjal. Kerusakan ginjal yang

terjadi pada CKD kemudian mengganggu produksi hormon eritropoietin, yang berperan penting dalam proses eritropoiesis, sehingga pasien mengalami anemia (Dewi & Pradana, 2022). Ada melaporkan bahwa pasien DMT2 yang mengalami CKD memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk menderita anemia dibandingkan pasien diabetes tanpa gangguan fungsi ginjal. Selain itu, hiperglikemia kronis pada DMT2 mempercepat kerusakan ginjal dan memicu gangguan metabolisme zat besi, sehingga memperburuk risiko anemia (Rini dkk., 2018).

Kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) dapat berfungsi sebagai faktor risiko ganda karena tidak hanya berkaitan dengan perkembangan CKD, tetapi juga berperan dalam peningkatan risiko anemia pada pasien diabetes tipe 2. Hal ini menunjukkan bahwa pengendalian glikemik yang baik tidak hanya penting untuk mencegah komplikasi mikrovaskular, tetapi juga untuk menurunkan risiko anemia pada populasi pasien ini (Ariza dkk., 2022).

Dengan demikian, diabetes tipe 2, CKD dan anemia saling terkait secara patofisiologis, sehingga pemantauan fungsi ginjal, kadar HbA1c dan hemoglobin menjadi aspek penting dalam penatalaksanaan pasien (Hidayah & Rahmawati, 2023).