

BAB II

TINJAUAN TEORI

A. Diabetes Melitus

1. Pengertian diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan kelompok gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia akibat gangguan produksi insulin, penurunan efektivitas kerja insulin, atau kombinasi dari keduanya (PERKENI, 2021). *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa diabetes merupakan suatu kumpulan gangguan metabolik yang disebabkan oleh berbagai faktor, yang ditandai dengan adanya defisiensi insulin baik secara absolut maupun relatif, serta gangguan kerja insulin.

Pada kondisi diabetes melitus, terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh resistensi insulin maupun kekurangan produksi insulin (Antar *et al.*, 2023). Hiperglikemia yang berlangsung secara kronis dapat menyebabkan berbagai komplikasi jangka panjang berupa gangguan fungsi hingga kegagalan organ, seperti pada mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Setiawan, 2021).

2. Hormon insulin

Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh pankreas dan berperan penting dalam mengatur kadar glukosa dalam darah. Insulin disintesis oleh sel beta yang terdapat pada pulau-pulau Langerhans pankreas. Secara molekuler, insulin awalnya dibentuk sebagai prekursor rantai tunggal yang disebut praproinsulin. Praproinsulin kemudian mengalami pemotongan sehingga berubah menjadi

proinsulin, yang selanjutnya diproses di dalam aparat Golgi dan disimpan dalam granul sekretorik. Melalui proses pemotongan lebih lanjut oleh enzim tertentu, proinsulin diubah menjadi insulin aktif (Setiawan, 2021).

Secara fisiologis, insulin berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan transport glukosa ke dalam sel. Selain itu, insulin merangsang perubahan glukosa menjadi glikogen, meningkatkan sintesis protein dari asam amino di jaringan otot, serta merangsang pembentukan trigliserida dan menghambat pelepasan asam lemak bebas. Oleh karena itu, insulin berperan sebagai hormon anabolik yang penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak (Setiawan, 2021).

Sekresi insulin diatur oleh kadar glukosa darah, hormon-hormon lain, serta pengaruh sistem saraf otonom. Peningkatan kadar glukosa darah akan meningkatkan metabolisme glukosa di dalam sel beta pankreas, sehingga terjadi peningkatan produksi adenosin trifosfat (ATP). Peningkatan ATP menyebabkan penutupan kanal kalium, depolarisasi membran sel, dan masuknya ion kalsium ke dalam sel, yang akhirnya memicu pelepasan insulin ke dalam sirkulasi darah (Setiawan, 2021).

3. Patofisiologis diabetes melitus

Setiap sel memerlukan energi untuk menjalankan fungsinya. Energi tersebut diperoleh dari karbohidrat, protein, dan lemak yang harus melalui proses pencernaan dan metabolisme. Dalam metabolisme glukosa, insulin berfungsi mengangkut glukosa dari pembuluh darah ke dalam sel agar dapat dimanfaatkan menjadi sumber energi. Dalam keadaan normal, insulin dengan jumlah yang cukup

dan sensitif akan berikatan dengan reseptornya di permukaan sel otot, membuka jalur masuk glukosa ke dalam sel untuk kemudian diubah menjadi energi. Mekanisme ini berperan dalam menjaga kadar glukosa darah tetap dalam batas normal (Silalahi *et al.*, 2024).

Pada penderita DM, insulin yang dihasilkan pankreas dapat berkurang jumlahnya atau terjadi resistensi insulin. Meskipun insulin masih tersedia, gangguan pada sel menyebabkan jalur masuk glukosa tidak berfungsi dengan baik sehingga glukosa tidak dapat diserap ke dalam sel untuk dimetabolisme. Akibatnya, glukosa tertahan di luar sel dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Silalahi *et al.*, 2024).

Secara patologis, diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang diakibatkan oleh gangguan multifaktorial yang melibatkan berbagai organ dan jaringan. Gangguan tersebut meliputi penurunan fungsi sel beta pankreas, peningkatan sekresi glukagon oleh sel alfa, resistensi insulin pada otot rangka dan jaringan adiposa, peningkatan produksi glukosa oleh hati, serta gangguan hormon inkretin di usus. Selain itu, ginjal berperan dalam mempertahankan hiperglikemia melalui peningkatan reabsorpsi glukosa. Perubahan pada sistem saraf pusat, mikrobiota usus, pengosongan lambung, serta inflamasi kronis juga turut berkontribusi dalam patogenesis diabetes melitus. Hiperglikemia yang berlangsung lama mengakibatkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein serta menimbulkan kerusakan progresif pada berbagai organ. Salah satu organ yang rentan terhadap kerusakan akibat hiperglikemia kronis adalah ginjal, sehingga diabetes melitus sering berhubungan dengan terjadinya gangguan fungsi ginjal (PERKENI, 2021).

4. Klasifikasi diabetes melitus

Berdasarkan buku Sistem Endokrin dan Diabetes Melitus oleh Setiawan (2021), DM dapat dikategorikan menjadi:

a. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 merupakan jenis diabetes yang terjadi akibat kerusakan sel beta pankreas sehingga tubuh mengalami kekurangan insulin secara absolut. Kerusakan ini umumnya disebabkan oleh proses autoimun, yaitu kondisi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta pankreas. Gejala diabetes tipe 1 biasanya baru muncul setelah sebagian besar sel beta pankreas rusak, sehingga produksi insulin menurun drastis. Kondisi ini lebih sering terjadi pada anak-anak dan remaja, serta sebagian besar penderitanya memiliki antibodi yang menandakan adanya proses autoimun.

b. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling banyak ditemukan, yaitu sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes. Penyakit ini ditandai oleh adanya resistensi insulin, yaitu kondisi ketika jaringan tubuh tidak dapat merespons insulin secara optimal, serta disertai gangguan fungsi sel beta pankreas. Akibatnya, pankreas tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup untuk mengimbangi resistensi insulin tersebut, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Pada diabetes melitus tipe 2, kadar insulin dapat bervariasi, yaitu normal, meningkat, atau menurun, sehingga penderita umumnya tidak bergantung pada pemberian insulin di awal penyakit.

c. **Diabetes melitus gestasional**

Diabetes melitus gestasional merupakan diabetes yang terjadi selama masa kehamilan akibat meningkatnya resistensi insulin, sehingga tubuh ibu tidak mampu mempertahankan kadar glukosa darah normal. Faktor risiko terjadinya diabetes gestasional antara lain riwayat diabetes dalam keluarga dan obesitas. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko komplikasi pada bayi, seperti ukuran bayi yang lebih besar dari normal. Selain itu, wanita dengan riwayat diabetes gestasional memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami diabetes melitus di kemudian hari.

d. **Diabetes melitus tipe lainnya**

Diabetes melitus tipe lainnya merupakan kelompok diabetes yang disebabkan oleh kondisi atau kelainan tertentu, seperti gangguan genetik pada fungsi sel beta pankreas, gangguan hormon tertentu, penggunaan obat-obatan yang memengaruhi kerja insulin, serta beberapa kondisi infeksi atau sindrom genetik. Pada kelompok ini, hiperglikemia terjadi akibat penyebab yang spesifik dan bukan karena mekanisme utama seperti pada diabetes tipe 1 atau tipe 2.

5. Komplikasi diabetes melitus

a. **Gambaran umum komplikasi DM**

Penderita DM dapat mengalami komplikasi akut maupun kronis. Komplikasi akut meliputi Koma hipoglikemi, Koma Ketoasidosis Metabolik (KAD), Koma Hipersosmoler Non Ketotik (KHONK). Komplikasi akibat DM yang berlangsung dalam jangka panjang disebut kronis. Komplikasi kronis diabetes melitus umumnya mengenai organ-organ target yang memiliki pembuluh darah kecil (mikrovaskular) dan besar (makrovaskular), seperti mata, sistem saraf, jantung, dan ginjal. Secara

singkat, retinopati diabetik ditandai oleh kerusakan pembuluh darah kecil pada retina yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan. Neuropati diabetik merupakan komplikasi yang mengenai sistem saraf akibat gangguan metabolik dan vaskular, sedangkan penyakit jantung koroner terjadi akibat percepatan aterosklerosis pada pembuluh darah koroner. Kerusakan tersebut terjadi secara progresif dan sering kali bersifat irreversibel (Decroli, 2019; Setiawan, 2021). Dalam konteks penelitian ini, pembahasan komplikasi diabetes melitus difokuskan pada komplikasi kronis terutama nefropati diabetik.

b. Nefropati diabetik

Salah satu komplikasi kronis diabetes melitus adalah nefropati diabetik, yaitu kondisi kerusakan ginjal akibat diabetes yang dapat berkembang hingga menyebabkan gagal ginjal. Kondisi ini berperan sebagai salah satu penyebab utama terjadinya kecacatan dan kematian pada pasien diabetes melitus (Satria dkk., 2018). Nefropati diabetik dialami oleh hampir sepertiga pasien yang menderita diabetes, dan merupakan penyebab utama terjadinya penyakit ginjal kronis. Nefropati diabetik terjadi akibat paparan hiperglikemia kronis yang menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada ginjal, terutama pada glomerulus. Perubahan tersebut meliputi gangguan hemodinamik glomerulus, penebalan membran basal glomerulus, serta peningkatan permeabilitas kapiler ginjal.

Akibat perubahan tersebut, terjadi peningkatan ekskresi albumin dalam urin yang bersifat menetap dan penurunan laju filtrasi glomerulus secara progresif. Seiring dengan perjalanan penyakit, kerusakan ginjal akan semakin berat dan dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis hingga gagal ginjal. Oleh karena itu, nefropati diabetik memiliki peran penting dalam menurunkan fungsi ginjal pada

penderita diabetes melitus dan menjadi dasar dalam penilaian fungsi ginjal menggunakan parameter laboratorium seperti kreatinin (Decroli, 2019; Setiawan, 2021).

B. HbA1c

1. Definisi

Hemoglobin terglikasi (HbA1c) merupakan bentuk hemoglobin yang terbentuk akibat proses glikasi non-enzimatik antara molekul glukosa dengan hemoglobin di dalam eritrosit. Proses pembentukan HbA1c berlangsung secara bertahap selama masa hidup eritrosit, sehingga nilai HbA1c dapat menggambarkan rerata kadar glukosa darah dalam kurun waktu sekitar 2–3 bulan terakhir. Oleh karena itu, HbA1c digunakan sebagai indikator kontrol glikemik jangka panjang pada penderita diabetes melitus (Kurniawan, 2024).

Secara klinis, pemeriksaan HbA1c memiliki peran penting tidak hanya dalam diagnosis tetapi juga dalam pemantauan keberhasilan terapi dan evaluasi kontrol metabolik pasien. Berbeda dengan pemeriksaan glukosa darah sesaat yang dipengaruhi oleh variasi harian, HbA1c memberikan gambaran yang lebih stabil mengenai paparan hiperglikemia kronis. Kadar HbA1c yang meningkat menunjukkan kontrol glikemik yang buruk dan berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular, termasuk nefropati diabetik (Hasanah & Ikawati, 2021).

Hiperglikemia kronis yang tercermin dari peningkatan HbA1c dapat memicu berbagai mekanisme patofisiologis seperti pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), stres oksidatif, serta disfungsi endotel, yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan ginjal secara progresif. Oleh karena itu, HbA1c

memiliki nilai prognostik dalam menilai risiko komplikasi kronis pada pasien diabetes melitus (Kurniawan, 2024).

Pemeriksaan HbA1c memiliki beberapa keunggulan dibandingkan pemeriksaan glukosa darah lainnya, antara lain tidak memerlukan puasa, tidak dipengaruhi oleh fluktuasi glukosa jangka pendek, serta mampu memberikan gambaran stabil mengenai kontrol glikemik pasien. Keunggulan tersebut menjadikan HbA1c sebagai parameter yang banyak digunakan dalam praktik klinis untuk evaluasi jangka panjang penderita diabetes melitus (Sartika & Hestiani, 2019).

HbA1c merupakan indikator kontrol glikemik jangka panjang yang digunakan secara luas pada pasien diabetes melitus. Namun, akurasi hasil pemeriksaannya dapat dipengaruhi oleh berbagai kondisi yang mengubah umur eritrosit, seperti anemia hemolitik, anemia defisiensi besi, dan hemoglobinopati, sehingga nilai HbA1c dapat menjadi tidak sesuai dengan kondisi glikemik yang sebenarnya (Alzahrani *et al.*, 2023; N. A. Zhu *et al.*, 2020). Kondisi ini perlu diperhatikan terutama pada pasien penyakit ginjal kronis yang sering mengalami anemia akibat penurunan produksi eritropoietin (Ling *et al.*, 2022; Okpete & Byeon, 2025).

2. Nilai rujukan

Dalam praktik klinis, nilai HbA1c digunakan sebagai indikator kontrol glikemik dengan interpretasi tertentu.

Tabel 1
Interpretasi Kadar HbA1c

Kategori	Kadar HbA1c (%)
Normal	<5.7
Pre-diabetes	5,7 - 6,4
Diabetes	≥6.5

Sumber: (PERKENI, 2024)

Nilai rujukan di atas dapat digunakan sebagai salah satu kriteria diagnosis diabetes apabila menggunakan metode yang terstandarisasi (PERKENI, 2024).

Tabel 2
Pengendalian HbA1c Pasien Diabetes Melitus

Kategori	Kadar HbA1c (%)
Terkontrol	<7
Tidak terkontrol	≥7

Sumber: (PERKENI, 2024)

Target kontrol glikemik pada banyak pasien diabetes melitus umumnya diarahkan pada nilai HbA1c di bawah 7%, meskipun target tersebut dapat disesuaikan berdasarkan kondisi klinis individu (Kurniawan, 2024; Sartika & Hestiani, 2019).

3. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar HbA1c

a. Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus. Proses penuaan menyebabkan berbagai perubahan fisiologis yang berpengaruh terhadap metabolisme glukosa, antara lain penurunan sensitivitas insulin pada jaringan perifer serta penurunan fungsi sel β pankreas yang

berperan dalam produksi dan sekresi insulin. Kondisi tersebut mengakibatkan kemampuan tubuh dalam mempertahankan homeostasis glukosa menjadi berkurang sehingga kadar glukosa darah cenderung meningkat. Peningkatan kadar glukosa darah yang berlangsung secara kronis akan meningkatkan proses glikasi hemoglobin dan pada akhirnya menyebabkan peningkatan kadar HbA1c (Gunasekaran & Gannon, 2011; M. Zhu *et al.*, 2021).

Selain itu, penuaan juga sering disertai perubahan komposisi tubuh berupa peningkatan massa lemak dan penurunan massa otot, serta berkurangnya aktivitas fisik yang dapat memperberat resistensi insulin. Perubahan-perubahan tersebut berkontribusi terhadap gangguan toleransi glukosa dan peningkatan risiko hiperglikemia pada kelompok usia lanjut. Oleh karena itu, usia yang semakin bertambah dapat berperan dalam peningkatan kadar HbA1c dan menjadi salah satu faktor yang perlu diperhatikan dalam pengelolaan diabetes melitus (Chia *et al.*, 2018; Gunasekaran & Gannon, 2011).

b. Jenis kelamin

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus. Perbedaan kadar HbA1c antara laki-laki dan perempuan diduga berkaitan dengan perbedaan hormonal, komposisi tubuh, serta sensitivitas insulin. Hormon estrogen pada perempuan berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan membantu mempertahankan homeostasis glukosa. Namun, kadar estrogen cenderung menurun pada masa menopause sehingga sensitivitas insulin ikut berkurang dan risiko terjadinya resistensi insulin meningkat. Kondisi tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang pada akhirnya berkontribusi terhadap peningkatan kadar HbA1c. Selain itu,

perempuan umumnya memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki, yang dapat meningkatkan risiko gangguan metabolisme glukosa apabila disertai dengan obesitas atau penumpukan lemak visceral (Loeffler & Ziller, 2023).

Sebaliknya, hormon androgen pada laki-laki juga berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Perbedaan kadar serta aktivitas hormon seks antara laki-laki dan perempuan menyebabkan respons metabolik terhadap glukosa menjadi berbeda. Oleh karena itu, jenis kelamin dianggap sebagai salah satu faktor yang dapat memengaruhi kontrol glikemik dan kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus. Meskipun demikian, pengaruh jenis kelamin terhadap kadar HbA1c sering kali dipengaruhi pula oleh faktor lain seperti usia, status hormonal, indeks massa tubuh, aktivitas fisik, dan durasi penyakit diabetes melitus (Loeffler & Ziller, 2023).

c. Lama menderita diabetes melitus tipe 2

Lama menderita diabetes melitus merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi status kontrol glikemik. Semakin lama seseorang menderita diabetes melitus tipe 2, semakin lama pula tubuh terpapar kondisi hiperglikemia yang dapat menyebabkan penurunan fungsi sel β pankreas dan memperberat resistensi insulin. Kondisi tersebut dapat mengakibatkan pengendalian kadar glukosa darah menjadi lebih sulit sehingga berpotensi meningkatkan kadar HbA1c. Selain itu, durasi diabetes yang lebih lama juga berhubungan dengan kontrol glikemik dan peningkatan risiko terjadinya komplikasi kronis akibat paparan hiperglikemia yang berlangsung terus-menerus. Oleh karena itu, lama menderita diabetes melitus perlu

diperhatikan sebagai salah satu faktor yang dapat memengaruhi kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2 (Ghouse *et al.*, 2020).

d. Kadar hemoglobin dan anemia

Kadar hemoglobin dan kondisi anemia dapat memengaruhi hasil pemeriksaan HbA1c. HbA1c terbentuk melalui proses glikasi hemoglobin di dalam eritrosit selama masa hidup eritrosit sekitar 120 hari. Oleh karena itu, kondisi yang memengaruhi jumlah hemoglobin maupun usia eritrosit dapat menyebabkan perubahan nilai HbA1c. Pada anemia defisiensi besi, kadar HbA1c dapat meningkat secara palsu akibat memanjangnya usia eritrosit dan meningkatnya proses glikasi hemoglobin. Sebaliknya, kondisi yang menyebabkan penurunan usia eritrosit seperti anemia hemolitik atau perdarahan dapat menyebabkan kadar HbA1c menjadi lebih rendah dari kondisi sebenarnya karena waktu paparan glukosa terhadap hemoglobin menjadi lebih singkat (National Glycohemoglobin Standardization Program, 2024).

e. Kondisi gangguan fungsi ginjal

Gagal ginjal kronis juga merupakan salah satu komplikasi yang sering ditemukan pada pasien diabetes melitus. Pemeriksaan HbA1c sendiri banyak digunakan sebagai indikator rata-rata kadar glukosa darah dalam jangka waktu sekitar 2–3 bulan terakhir. Namun, interpretasi HbA1c pada pasien gagal ginjal kronis (PGK) dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti pemendekan usia eritrosit, terapi eritropoietin, transfusi darah, hingga proses uremia. Beberapa penelitian melaporkan bahwa usia eritrosit pada pasien PGK cenderung lebih pendek dibandingkan kondisi normal, sehingga waktu paparan hemoglobin terhadap glukosa menjadi lebih singkat dan kadar HbA1c dapat tampak lebih

rendah. Walaupun kondisi tersebut tidak secara langsung memengaruhi proses analitik pemeriksaan HbA1c, perubahan masa hidup eritrosit dapat menyebabkan interpretasi hasil menjadi kurang akurat (Little *et al.*, 2016).

f. Terapi diabetes melitus

Terapi diabetes melitus dapat memengaruhi kadar HbA1c karena penggunaan insulin maupun obat antidiabetik oral bertujuan untuk mengendalikan kadar glukosa darah. Pengendalian glukosa darah yang baik melalui kepatuhan terapi dapat membantu menurunkan kadar HbA1c dan mencerminkan keberhasilan kontrol glikemik pada penderita diabetes melitus tipe 2. Sebaliknya, ketidakpatuhan terhadap terapi dapat menyebabkan kadar glukosa darah tetap tinggi sehingga kadar HbA1c meningkat (ADA, 2024).

g. Status Gizi

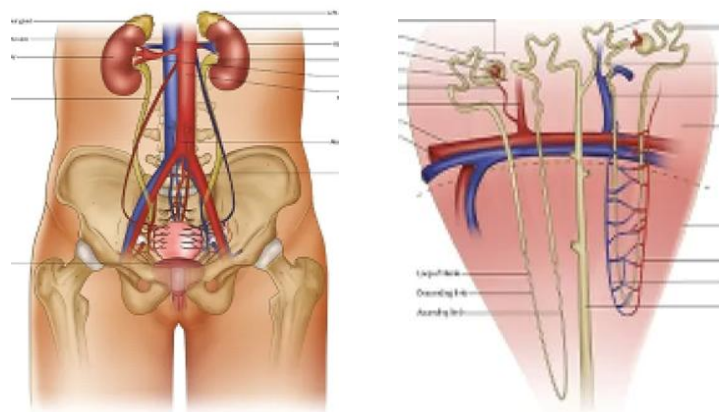
Status gizi merupakan keadaan tubuh yang mencerminkan keseimbangan antara asupan zat gizi dan kebutuhan tubuh. Pada orang dewasa, status gizi umumnya dinilai menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT). Status gizi berlebih, terutama *overweight* dan obesitas, diketahui berhubungan dengan peningkatan resistensi insulin yang dapat menyebabkan kontrol glikemik menjadi lebih buruk. Kondisi tersebut dapat mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah dan kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2. Penelitian oleh Elfaretta *et al.* (2025) menunjukkan adanya korelasi positif yang signifikan antara IMT dan kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2, di mana pasien dengan IMT yang lebih tinggi cenderung memiliki kadar HbA1c yang lebih tinggi. Oleh karena itu, status gizi perlu diperhatikan sebagai salah satu faktor yang dapat memengaruhi kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2.

4. Metode pemeriksaan

Metode pemeriksaan HbA1c meliputi berbagai teknik laboratorium seperti *immunoassay*, *boronate affinity chromatography*, *enzymatic assay*, *capillary electrophoresis*, dan *ion-exchange high-performance liquid chromatography* (IE-HPLC). Setiap metode memiliki karakteristik sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda, namun secara umum telah distandardisasi sehingga dapat digunakan sebagai parameter klinis yang reliabel (Kurniawan, 2024).

C. Ginjal dan Indikator Fungsi Ginjal

1. Organ ginjal



(sumber: www.anatomystuff.com, 2024)

Gambar 1. Organ Ginjal

Ginjal merupakan sepasang organ berbentuk menyerupai kacang yang berada di bagian posterior rongga abdomen, masing-masing terletak di sisi kanan dan kiri tulang belakang. Organ ini berperan dalam menyaring sisa metabolisme dari darah serta membantu menjaga keseimbangan cairan tubuh. Selain itu, ginjal juga berfungsi mengeluarkan zat yang berlebih dalam tubuh, termasuk glukosa yang melebihi kadar normal, serta mengatur keseimbangan asam, basa, dan elektrolit.

Secara anatomi, ginjal tersusun atas struktur yang kompleks yang terdiri dari berbagai sel dengan fungsi khusus. Setiap ginjal diperkirakan memiliki sekitar satu juta unit fungsional yang disebut nefron. Nefron tersusun atas beberapa bagian, yaitu glomerulus, tubulus proksimal, lengkung Henle, tubulus distal, serta segmen penghubung (Bagga, 2016; Handayani, 2021).

2. Filtrasi glomerulus

Ginjal berperan penting dalam menyaring darah dan mengatur pembuangan zat sisa metabolisme. Proses penyaringan terjadi di glomerulus, di mana molekul-molekul kecil seperti glukosa, ureum, dan kreatinin dapat melewati membran filtrasi, sedangkan sel darah dan protein berukuran besar tetap berada di dalam sirkulasi. Setelah proses filtrasi, zat-zat yang masih dibutuhkan tubuh akan mengalami reabsorpsi di tubulus ginjal. Glukosa yang terfiltrasi hampir seluruhnya direabsorpsi kembali di tubulus proksimal karena masih diperlukan sebagai sumber energi. Oleh karena itu, pada kondisi normal, glukosa tidak ditemukan dalam urin (Hall & Hall, 2021).

Sebaliknya, kreatinin merupakan produk sisa metabolisme otot dan protein yang tidak memiliki fungsi fisiologis dan tidak direabsorpsi secara bermakna oleh ginjal. Kreatinin yang terfiltrasi akan dikeluarkan melalui urin, sehingga kadar kreatinin dalam darah sangat bergantung pada kemampuan filtrasi ginjal. Penurunan fungsi filtrasi ginjal akan menyebabkan penurunan pembuangan kreatinin dan peningkatan kadar kreatinin dalam darah, sehingga kreatinin digunakan sebagai salah satu indikator fungsi ginjal. Ureum merupakan produk akhir metabolisme protein yang juga diekskresikan melalui ginjal, sehingga gangguan fungsi filtrasi ginjal dapat menyebabkan peningkatan kadar ureum dalam

darah. Oleh karena itu, ureum bersama kreatinin sering digunakan sebagai parameter laboratorium untuk menilai fungsi ginjal (Wulandari dkk., 2022).

3. Pemeriksaan Kreatinin sebagai indikator fungsi ginjal

a. Definisi

Kreatinin merupakan produk sisa metabolisme kreatin fosfat di jaringan otot. Kreatinin terbentuk secara relatif konstan seiring dengan metabolisme otot dan tidak memiliki fungsi fisiologis di dalam tubuh. Setelah terbentuk, kreatinin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dan selanjutnya diekskresikan oleh ginjal melalui proses filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, kadar kreatinin dalam darah mencerminkan kemampuan ginjal dalam melakukan fungsi filtrasi. Sumber utama kreatinin berasal dari pemecahan kreatin fosfat yang terdapat di otot rangka. Jumlah kreatinin yang dihasilkan setiap hari relatif stabil dan berbanding lurus dengan massa otot seseorang. Karena produksinya bersifat konstan dan tidak dipengaruhi secara signifikan oleh asupan makanan, kreatinin menjadi parameter yang cukup andal untuk menilai fungsi ginjal (Hall & Hall, 2021; Verdiansah, 2016).

Kreatinin diekskresikan oleh ginjal terutama melalui proses filtrasi glomerulus dan hampir tidak mengalami reabsorpsi di tubulus ginjal. Oleh karena itu, kadar kreatinin serum sangat bergantung pada laju filtrasi glomerulus. Penurunan fungsi ginjal akan menyebabkan berkurangnya ekskresi kreatinin sehingga kadar kreatinin dalam darah meningkat. Dengan demikian, kreatinin serum sering digunakan sebagai indikator fungsi ginjal (Hall & Hall, 2021; Verdiansah, 2016).

b. Nilai rujukan

Nilai rujukan kreatinin serum pada orang dewasa umumnya berkisar antara 0,6–1,3 mg/dL. Nilai rujukan ini dapat bervariasi tergantung pada metode pemeriksaan, alat laboratorium, usia, jenis kelamin, dan massa otot (Hall & Hall, 2021; Verdiansah, 2016). Dalam praktik klinis, interpretasi kadar kreatinin serum umumnya mengacu pada nilai rujukan yang ditetapkan oleh laboratorium tempat pemeriksaan dilakukan.

c. Metode pemeriksaan

Pemeriksaan kadar kreatinin serum merupakan salah satu metode laboratorium yang paling sering digunakan untuk menilai fungsi ginjal karena kreatinin diproduksi secara relatif konstan dari metabolisme kreatin fosfat otot dan diekskresikan terutama melalui filtrasi glomerulus. Kreatinin dapat diukur dari sampel serum, plasma, atau urin dengan berbagai metode analitik. Secara umum, metode pemeriksaan kreatinin yang banyak digunakan di laboratorium klinik meliputi metode Jaffe dan metode enzimatik. Metode Jaffe bekerja berdasarkan reaksi antara kreatinin dengan asam pikrat dalam suasana alkali yang menghasilkan perubahan warna yang dapat diukur secara spektrofotometri, sedangkan metode enzimatik menggunakan reaksi enzim spesifik yang memberikan hasil lebih spesifik dengan interferensi yang lebih minimal. Pemilihan metode pemeriksaan perlu mempertimbangkan faktor interferensi seperti hemolisis, bilirubin, glukosa, maupun obat-obatan tertentu yang dapat memengaruhi hasil pengukuran kreatinin (Hall & Hall, 2021; Verdiansah, 2016).

4. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin

a. Usia

Usia merupakan faktor fisiologis yang berpengaruh terhadap fungsi ginjal dan kadar biomarker ginjal, termasuk kreatinin. Seiring bertambahnya usia, terjadi proses degeneratif yang menyebabkan penurunan jumlah nefron dan laju filtrasi glomerulus (GFR), sehingga kemampuan ginjal dalam mengekskresikan zat sisa metabolisme menjadi menurun. Penurunan fungsi ini dapat menyebabkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam darah, bahkan pada individu tanpa penyakit ginjal primer.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelompok usia lanjut memiliki kecenderungan mengalami gangguan fungsi ginjal lebih tinggi dibandingkan usia muda. Pada pasien gagal ginjal kronis, kelompok usia 46–65 tahun merupakan kelompok terbanyak dengan kadar ureum dan kreatinin yang meningkat dibandingkan nilai normal (Nuroini dkk., 2022). Temuan serupa juga menunjukkan bahwa usia lanjut mendominasi populasi pasien dengan gangguan ginjal, yang menunjukkan bahwa proses penuaan berperan dalam progresivitas penurunan fungsi ginjal (Septiani *et al.*, 2025). Selain itu, pada penderita diabetes melitus, proses penuaan dapat mempercepat kerusakan mikrovaskular ginjal akibat hiperglikemia kronis, sehingga usia menjadi faktor penting dalam interpretasi kadar kreatinin.

b. Jenis Kelamin

Jenis kelamin juga diketahui memengaruhi kadar kreatinin, terutama melalui perbedaan komposisi tubuh dan massa otot. Beberapa penelitian menunjukkan

bahwa laki-laki cenderung memiliki kadar kreatinin lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal ini disebabkan oleh massa otot yang lebih besar pada laki-laki, yang meningkatkan produksi kreatinin sebagai hasil metabolisme kreatin otot (Widyantara dkk., 2024).

Pada penelitian pasien nefropati diabetik yang menjalani hemodialisis, kadar ureum dan kreatinin pada laki-laki memiliki nilai rata-rata lebih tinggi dibandingkan perempuan, meskipun kedua kelompok menunjukkan nilai yang meningkat secara patologis (Widyantara dkk., 2024). Namun demikian, beberapa studi juga menunjukkan bahwa perbedaan berdasarkan jenis kelamin tidak selalu signifikan secara statistik pada semua populasi, sehingga interpretasi kadar kreatinin tetap harus mempertimbangkan faktor lain seperti usia, status metabolik, dan kondisi klinis (Rahmawati *et al.*, 2022).

c. Status gizi

Status gizi merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi fungsi ginjal. Status gizi dipengaruhi oleh keseimbangan antara asupan zat gizi dan kebutuhan tubuh, termasuk konsumsi energi, protein, lemak, natrium, dan cairan. Asupan protein yang berlebihan dapat meningkatkan produk metabolisme nitrogen yang harus diekskresikan oleh ginjal, sedangkan konsumsi makanan tinggi natrium dan kurangnya asupan cairan dapat meningkatkan beban kerja ginjal. Pada pasien penyakit ginjal kronis, status gizi yang baik berperan dalam menjaga keseimbangan metabolik, sementara gangguan status gizi dapat memengaruhi kadar biomarker fungsi ginjal, termasuk kreatinin serum. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa asupan energi dan protein yang adekuat berkaitan dengan

status gizi yang lebih baik dan berhubungan dengan kondisi klinis pasien penyakit ginjal kronis (Happy dkk., 2024; Puspa Riani dkk., 2019).

d. Penyakit penyerta

1) Hipertensi

Fungsi ginjal tidak hanya dipengaruhi oleh diabetes melitus, tetapi juga oleh berbagai penyakit penyerta (komorbid) yang dapat mempercepat terjadinya penurunan fungsi ginjal. Salah satu komorbid yang paling sering dikaitkan dengan peningkatan kadar kreatinin adalah hipertensi.

Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional pada pembuluh darah ginjal, terutama pada arteriol aferen dan eferen, sehingga menurunkan perfusi ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG). Tekanan darah yang tidak terkontrol dalam jangka panjang menyebabkan perubahan mikrovaskular pada ginjal yang berujung pada penurunan kemampuan filtrasi serta peningkatan kadar kreatinin dalam darah (Anggraheini & Halim, 2025). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar kreatinin sering ditemukan pada pasien hipertensi akibat gangguan fungsi ginjal yang progresif. Penurunan jumlah nefron akibat kerusakan vaskular menyebabkan penurunan kapasitas filtrasi ginjal sehingga produk sisa metabolisme seperti kreatinin tidak dapat diekskresikan secara optimal (Safira dkk., 2021).

2) Penyakit ginjal kronis

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan kondisi yang ditandai dengan adanya kerusakan ginjal atau penurunan laju filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate/GFR*) yang berlangsung selama lebih dari tiga bulan. Pada PGK terjadi kehilangan nefron secara progresif yang menyebabkan penurunan

kemampuan filtrasi glomerulus. Akibatnya, ekskresi berbagai zat sisa metabolisme, termasuk kreatinin, menjadi berkurang sehingga kadar kreatinin dalam serum meningkat. Oleh karena itu, peningkatan kadar kreatinin serum sering ditemukan pada pasien PGK dan digunakan sebagai indikator penurunan fungsi ginjal. Semakin berat derajat penurunan LFG, semakin tinggi kecenderungan kadar kreatinin serum yang ditemukan pada pasien (Benoit *et al.*, 2020; Vaidya & Aeddula, 2024).

D. Hubungan Diabetes Melitus dengan Fungsi Ginjal

1. Mekanisme gangguan fungsi ginjal pada diabetes melitus

Secara patofisiologis, gangguan fungsi ginjal pada diabetes melitus terjadi melalui interaksi berbagai mekanisme hemodinamik dan metabolik yang dipicu oleh hiperglikemia kronis. Kondisi hiperglikemia menyebabkan peningkatan reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal melalui peningkatan aktivitas *sodium–glucose cotransporter* (SGLT). Peningkatan reabsorpsi ini menurunkan konsentrasi natrium klorida yang mencapai macula densa sehingga mengganggu mekanisme *tubuloglomerular feedback*, yang pada akhirnya meningkatkan laju filtrasi glomerulus pada masing-masing nefron. Proses tersebut menyebabkan *glomerular hyperfiltration*, yaitu peningkatan laju filtrasi glomerulus yang abnormal pada tahap awal penyakit ginjal diabetik (Yang & Xu, 2022).

Selain perubahan hemodinamik tersebut, hiperglikemia kronis juga memicu berbagai gangguan metabolik yang berperan dalam kerusakan jaringan ginjal. Peningkatan kadar glukosa dapat mengaktifasi pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), meningkatkan aktivitas protein kinase C (PKC), serta menimbulkan stres oksidatif dan respons inflamasi yang berkontribusi terhadap

kerusakan sel dan fibrosis ginjal. Aktivasi berbagai jalur metabolik tersebut mempercepat terjadinya perubahan struktural pada ginjal penderita diabetes (Decroli, 2019; H. Zhu *et al.*, 2019).

Perubahan struktural yang terjadi meliputi penebalan membran basal glomerulus, ekspansi matriks mesangial, serta kerusakan podosit yang meningkatkan permeabilitas kapiler glomerulus. Kondisi ini menyebabkan peningkatan ekskresi protein dalam urin (albuminuria) dan penurunan laju filtrasi glomerulus secara bertahap. Seiring dengan progresivitas penyakit, kerusakan ginjal dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis bahkan gagal ginjal tahap akhir (Yang & Xu, 2022).

2. Hubungan Kadar HbA1c dengan Kreatinin Serum

Hubungan antara kadar HbA1c dan kreatinin serum pada pasien DM dapat dijelaskan melalui mekanisme patofisiologi hiperglikemia kronis yang berperan dalam terjadinya kerusakan ginjal. HbA1c merupakan indikator kontrol glikemik jangka panjang yang mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah selama sekitar dua hingga tiga bulan terakhir, sehingga peningkatan kadar HbA1c menunjukkan kontrol glikemik yang kurang baik. Hiperglikemia kronis dapat memicu berbagai perubahan hemodinamik dan metabolik pada ginjal, termasuk peningkatan tekanan intraglomerulus, pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), peningkatan stres oksidatif, serta aktivasi jalur inflamasi yang berkontribusi terhadap kerusakan glomerulus secara progresif dan penurunan fungsi filtrasi ginjal (Yang & Xu, 2022). Selain itu, guideline klinis juga menyebutkan bahwa kontrol glikemik yang buruk merupakan salah satu faktor utama yang berperan dalam

perkembangan penyakit ginjal diabetik dan penurunan fungsi ginjal pada pasien diabetes melitus (ADA, 2024; KDIGO, 2022).

Penurunan kemampuan filtrasi ginjal tersebut menyebabkan akumulasi produk sisa metabolisme dalam darah, salah satunya kreatinin, sehingga peningkatan kadar kreatinin serum sering digunakan sebagai indikator gangguan fungsi ginjal. Sejumlah penelitian juga menunjukkan adanya hubungan antara kontrol glikemik yang buruk dengan memburuknya fungsi ginjal, termasuk peningkatan kadar kreatinin serum atau penurunan parameter filtrasi ginjal pada pasien diabetes melitus (Majeed *et al.*, 2022; Purniawan *et al.*, 2025).