

**HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS
(LFG) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT
UMUM DAERAH H. ABDUL MOELOEK
BANDAR LAMPUNG**

(Skripsi)

**Oleh
AIRLANGGA DAMARA**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

**HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS
(LFG) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT
UMUM DAERAH H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

Oleh
AIRLANGGA DAMARA

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
pada
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS (LFG) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : Airlangga Damara

Nomor Pokok Mahasiswa : 1418011009

Program Studi : Pendidikan Dokter


Fakultas : Kedokteran



Pembimbing 1

Pembimbing 2


Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked, M.Kes
NIP. 196905152001122002


dr. Risti Graharti, S.Ked

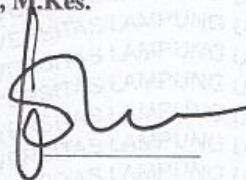
2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Muhartono, S. Ked., M. Kes., Sp. PA
NIP. 197012082001121001

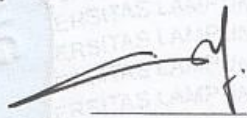
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes.

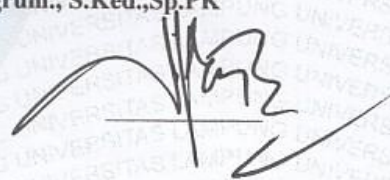


Sekretaris : dr. Risti Graharti, S.Ked.



Penguji

Bukan Pembimbing : dr. Agustyas Tjiptaningrum., S.Ked.,Sp.PK



2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA.
NIP 197012082001121001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 30 Januari 2018

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul "HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS (LFG) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Januari 2018
Pembuat Pernyataan



Airlangga Damara

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta, 11 April 1996, merupakan anak pertama dari empat bersaudara, dari Ayahanda Agus Lokamaya Mantik dan Ibunda Hymne Nefolina.

Pendidikan taman kanak-kanak diselesaikan di TK Marsudirini pada tahun 2002, sekolah dasar (SD) diselesaikan di SD Marsudirini pada tahun 2008, sekolah menengah pertama (SMP) diselesaikan di SMP Universal pada tahun 2011, dan sekolah menengah atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 31 Jakarta pada tahun 2014. Tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama menjadi mahasiswa penulis pernah aktif pada organisasi Paduan Suara FK Unila sebagai wakil ketua pada tahun 2015-2016.

Didedikasikan untuk Mama, Papa, Audrey, dan seluruh keluarga besar

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kepada Ida Sang Hyang Widhi Wasa, atas segala pertolongan dan kemudahan yang diberikan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi ini berjudul “HUBUNGAN NILAI HBA1C DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS (LFG) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan selaku Pembimbing Akademik atas waktu dan bimbingannya;

3. Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes., selaku Pembimbing Satu yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penelitian skripsi ini;
4. dr. Risti Graharti, S.Ked selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, saran dan nasihat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK., selaku Pembahas skripsi yang bersedia meluangkan waktu dan kesediannya untuk memberikan kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;
6. dr. Putu Ristyning Ayu, S.Ked., M.Kes., Sp.PK, selaku Pembimbing Satu Learning Project saya yang bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, saran dan nasihat dalam penyelesaian Learning Project sebagai cikal bakal skripsi
7. Ayah dan Ibu tercinta, Bapak Agus Lokamaya Mantik dan Ibu Hymne Nefolina, terima kasih atas segala doa, cinta, dan dukungan baik fisik maupun psikis yang telah diberikan hingga saat ini;
8. Saudara kandung saya, Audrey Tamara yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang;
9. Kakek dan nenek saya, Eyang Nyoman Mantik (alm.), Nini Agung Putu Raka (alm.), Opung Doli Manuel Sitompul (alm.) dan Opung Betty Tobing serta seluruh keluarga besar yang turut memberikan dukungan dalam menyelesaikan pendidikan;
10. Kepala dan seluruh staf bagian Pendidikan dan Pelatihan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung;

11. Kepala dan seluruh staf Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung;
12. Kepala dan seluruh staf Bagian Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung;
13. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas segala ilmu dan bimbingan yang kelak akan digunakan sebagai bekal dalam menjalankan tugas sebagai dokter;
14. Teman-teman seperjuangan A23 dan Mahardika: Agung, Putra, Aldo, Alvin, Haikal, Yudha, Arba, Ardiyansyah Harahap, Awan, Baridi, Dimas Enggar, Dimas Arrohmansyah, Dzul, Fadlan, Gusti, Made, Irvan, Karaeng, Juju, Naufal, Ndon, Rahmat, Rama, Ider, Rizki, Kak Aduy yang selalu mendukung dan menemani saya selama ini;
15. Teman terdekat dan terspesial Luh Gita Pujawati Yanuar yang selalu memberi dukungan kepada saya;
16. Teman-teman angkatan 2014 (CRAN14L) yang tidak bisa disebutkan satu persatu;
17. Dan semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung dan tidak langsung

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan.

Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi pembaca.

Bandar Lampung, Januari 2018

Penulis

Airlangga Damara

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN HBA1C VALUE AND GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS AT RUMAH SAKIT UMUM DAERAH H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

By

AIRLANGGA DAMARA

Background: Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disorders that share the phenotype of hyperglycemia due to defects in insulin secretion or action or both. Prolonged hyperglycemia in DM is associated with increased renal complications. One of the factors contributing is decrease in glomerular filtration rate. Glomerular filtration rate (GFR) can be measured by using serum creatinine value using *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Methods: The design of the study is correlative analytic with cross sectional approach to 32 medical record samples with HbA1c value and serum creatinine examined. The data taken is secondary data in the form of HbA1c value and serum creatinine value in medical record. The variables of this study are DM patients, HbA1c value and glomerular filtration rate (GFR).

Results: The mean HbA1c value from all samples is 7,76% and the mean GFR value is 32,19 ml/min/1,73m². The result of Pearson correlation study between HbA1c value and GFR, r value is -0,784 and p value is 0,000 (p<0,05)

Conclusion: There is a significant correlation between HbA1c value and GFR value in studied samples of Type 2 diabetes mellitus

Keywords: diabetes mellitus, glomerular filtration rate, HbA1c, serum creatinine

ABSTRAK

HUBUNGAN NILAI HbA1c DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS (LFG) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

OLEH

AIRLANGGA DAMARA

Latar Belakang: Diabetes Melitus (DM) merupakan kelainan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. Keadaan hiperglikemia berkepanjangan pada DM berkaitan dengan risiko komplikasi ke ginjal. Salah satu faktor yang berperan adalah penurunan nilai laju filtrasi glomerulus (LFG) Laju filtrasi glomerulus dapat diukur menggunakan kadar kreatinin serum dengan menggunakan persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Metode: Desain penelitian ini adalah analitik korelatif *cross-sectional* terhadap 32 sampel rekam medik pasien DM tipe 2 dengan nilai HbA1c dan kreatinin serum diperiksa. Data yang diambil berupa data sekunder yaitu nilai HbA1c dan kreatinin serum pada rekam medik pasien. Variabel penelitian ini yaitu penderita DM serta nilai HbA1c dan nilai laju filtrasi glomerulus (LFG).

Hasil Penelitian: Rerata nilai HbA1c pada seluruh sampel yaitu 7,76% dan rerata nilai laju filtrasi glomerulus (LFG) adalah 32,19 ml/min/1,73m². Hasil uji korelasi Pearson nilai HbA1c dan LFG didapatkan nilai r sebesar -0,784 dan nilai p 0,000 (p<0,05)

Simpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara nilai HbA1c dan LFG pada pasien DM tipe 2 yang diteliti

Kata kunci: diabetes melitus, HbA1c, kreatinin serum, laju filtrasi glomerulus

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Glukosa	6
2.1.1. Metabolisme Glukosa	6
2.1.2. Insulin dan Fungsi Insulin.....	7
2.2. Diabetes Melitus	11
2.2.1. Definisi.....	11
2.2.2. Epidemiologi.....	12
2.2.3. Klasifikasi Diabetes Melitus	12

2.2.4.	Penyebab DM Tipe 2	14
2.2.5.	Kriteria Diagnosis DM Tipe 2	15
2.2.6.	Patogenesis DM Tipe 2	16
2.2.7.	Patofisiologi DM Tipe 2	20
2.3.	Nefropati Diabetika.....	22
2.4.	HbA1c	24
2.4.1.	Definisi HbA1c	24
2.4.2.	Fungsi HbA1c	25
2.5.	Kreatinin	26
2.6.	Laju Filtrasi Glomerulus	28
2.7.	Kerangka Penelitian	30
2.7.1.	Kerangka Teori	30
2.7.2.	Kerangka Konsep.....	32
2.7.3.	Hipotesis	32

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1.	Rancangan Penelitian.....	33
3.2.	Tempat dan Waktu	33
3.3.	Populasi dan Sampel	33
3.4.	Kriteria Penelitian	35
3.5.	Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional	36
3.6.	Prosedur Penelitian	37
3.6.1.	Instrumen Penelitian	37
3.6.2.	Prosedur Penelitian	37
3.6.3.	Pengolahan dan Analisis Data	39

3.6.4. Etika Penelitian	39
-------------------------------	----

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Gambaran Umum Penelitian	40
4.2. Hasil Penelitian	41
4.2.1. Uji Normalitas.....	41
4.2.2. Analisis Univariat	41
4.2.3. Analisis Bivariat	42
4.3. Pembahasan	43

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan	49
5.2. Saran	49

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Prediabetes dan Diabetes	16
2. Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dan Puasa Sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM.....	16
3. Identifikasi Variabel Dan Definisi Operasional	36
4. Uji Normalitas Data.....	41
5. Karakteristik sampel menurut jenis kelamin	42
6. Parameer hubungan nilai HbA1c dengan LFG	42
7. Hasil uji korelasi Pearson antara HbA1c dengan LFG.....	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Proses Sekresi Insulin.....	9
2. Dinamika Sekresi Insulin dan Abnormalitas pada Keadaan Patologis	10
3. Mekanisme Normal dari Kerja Insulin Dalam Transpor Glukosa	11
4. Tiga Serangkai Patogenesis DM Tipe 2	19
5. The Ominous Octet	20
6. Kerangka Teori.....	31
7. Kerangka Konsep	32
8. Alur Penelitian.....	38

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kelainan metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia kronis serta kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja *insulin* maupun keduanya. Keadaan dimana kadar gula darah meningkat atau hiperglikemia yang tidak terkontrol dan akan menyebabkan kerusakan serius pada sistem tubuh, terutama pembuluh darah, persarafan, fungsi ginjal dan otot (Riskesdas, 2013).

World Health Organization (WHO) memperkirakan prevalensi global penderita DM tipe 2 akan meningkat dari 171 juta orang pada tahun 2000 menjadi 366 juta tahun 2030. Menurut WHO, Indonesia menduduki peringkat ke-4 di dunia dalam hal jumlah penderita Diabetes Mellitus setelah Tiongkok, India dan Amerika Serikat (WHO, 2014). Prevalensi DM tipe 2 di Indonesia berkisar di antara 1,5-2,1%, dan di Provinsi Lampung prevalensi kejadian DM berada di kisaran angka 0,7-0,8% (Dinkes Provinsi Lampung, 2013).

HbA1c merupakan komponen yang stabil dan terbentuk secara perlahan melalui reaksi non enzimatis Hb dengan glukosa terus menerus sepanjang hidup eritrosit selama ± 120 hari (American Diabetes Association, 2010). Nilai normal HbA1c di dalam darah adalah $<5,7$ mmol/L. Seseorang dapat dikatakan mengidap DM tipe 2 apabila terdapat gejala klinis DM tipe 2 dan nilai HbA1c di dalam darah $\geq 6,5$ mmol/L (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015). Penderita dikatakan memiliki diabetes melitus tipe 2 yang terkontrol bila kadar HbA1c $\leq 7,0$ mmol/L. Bila nilai HbA1c penderita telah mencapai $\geq 7,1$ mmol/L, penderita dikatakan memiliki diabetes melitus tipe 2 yang tidak terkontrol. (Indrayanti, 2008). Kreatinin adalah produk protein otot yang merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan diekskresi dalam urin dengan kecepatan yang sama. Kreatinin diekskresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, konsentrasinya relatif konstan dalam plasma dari hari ke hari, kadar yang lebih besar dari nilai normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Alfarisi, Basuki dan Susantiningsih, 2012).

Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) adalah laju rata-rata penyaringan darah yang terjadi pada glomerulus ginjal. *The National Kidney Foundation* merekomendasi bahwa LFG dapat diperhitungkan dengan kadar kreatinin serum. Perhitungan LFG dapat dihitung berdasarkan kreatinin serum, ukuran tubuh, jenis kelamin dan ras dengan menggunakan rumus MDRD. (Verdiansah, 2016).

Laju filtrasi glomerulus yang meningkat merupakan salah satu penanda komplikasi diabetes melitus tipe 2 ke ginjal. Pemeriksaan LFG dapat diketahui dengan memeriksa kadar kreatinin serum terlebih dahulu. Pemeriksaan kadar kreatinin serum dapat dilakukan dengan metode enzimatik, hasil yang menunjukkan peningkatan kreatinin serum mengindikasikan penurunan fungsi ginjal karena diabetes melitus tipe 2 (nefropati diabetika), lalu LFG akan dapat diukur dengan mengetahui usia, berat badan, jenis kelamin dan ras, dengan metode *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). (Lydia dan Nugroho, 2014)

Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar kreatinin serum yang bermakna pada pasien DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. Pada penelitian yang dilakukan oleh Alfarisi, dkk, pada tahun 2012, terdapat 13,9% pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek memiliki kadar kreatinin serum diatas normal yang mengisyaratkan gangguan fungsi ginjal (Alfarisi, Basuki dan Susantiningsih, 2012). Kreatinin serum adalah parameter yang digunakan untuk mengukur laju filtrasi glomerulus (LFG), hal ini menunjukkan bahwa DM tipe 2 merupakan salah satu faktor risiko penyebab terjadinya gangguan fungsi ginjal atau nefropati. Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin meneliti bagaimana hubungan kadar HbA1c dengan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara nilai HbA1c dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan nilai HbA1c dengan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan untuk:

- a. Mengetahui rerata nilai HbA1c pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
- b. Mengetahui rerata kadar kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
- c. Mengetahui Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut

a. Bagi peneliti

Menambah pengetahuan dan wawasan mengenai hubungan nilai HbA1c dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

b. Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan masyarakat mengenai penyakit diabetes melitus dan kaitannya dengan fungsi tubuh terutama fungsi ginjal sehingga dapat melakukan pencegahan dini.

c. Bagi Ilmu Kedokteran dan Kesehatan

Memberikan tambahan informasi mengenai hubungan nilai HbA1c dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung .

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metabolisme Glukosa

2.1.1 Glukosa

Glukosa, adalah karbohidrat yang termasuk dalam golongan monosakarida, atau karbohidrat paling sederhana (*simple sugar*) yang tidak dapat lagi dihirolisis. Glukosa dalam aliran darah, dan berfungsi sebagai penyedia energi bagi seluruh sel-sel tubuh. Glukosa didapat dari hasil akhir pencernaan amilum, sukrosa dan laktosa. (Hutagalung, 2004). Setelah melalui penyerapan yang berlangsung di sistem pencernaan, glukosa akan diteruskan ke hepar melalui vena porta hepatica. Sebagian akan diikat di dalam sel-sel hepar dan disimpan sebagai glikogen, sehingga kadar gula darah dapat dipertahankan dalam batas normal. (Hutagalung, 2004). Apabila jumlah karbohidrat yang masuk ke dalam tubuh melebihi kebutuhan yang dibutuhkan, sebanyak 2/3 akan disimpan di dalam otot dan selebihnya di dalam hepar dalam bentuk glikogen, bila penimbunan glikogen telah mencapai batasnya, kelebihan karbohidrat akan diubah menjadi lemak dan disimpan di jaringan lemak. (Hutagalung, 2004)

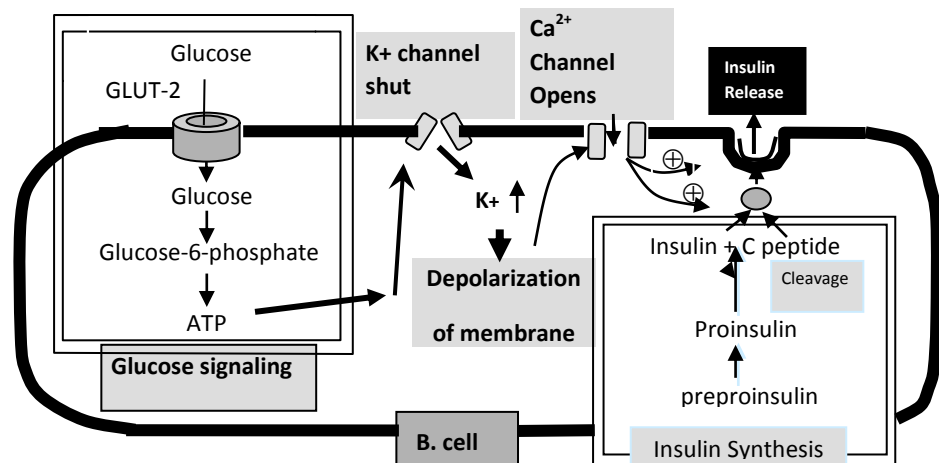
Melalui suatu proses kimiawi, glukosa dan glikogen akan diubah menjadi asam piruvat. Asam piruvat lalu selanjutnya diolah melalui proses siklus krebs, dalam proses ini dihasilkan karbon dioksida, air dan energi dalam senyawa kimia *adenosin trifosfat (ATP)*. Bila energi dari ATP dilepaskan, ATP akan melepaskan satu gugus fosfat, dan berubah menjadi *adenosin difosfat (ADP)*. Sebagian dari asam piruvat dapat diubah menjadi asam laktat, yang selanjutnya akan diteruskan dan diubah di hepar kembali menjadi asam piruvat dan glikogen untuk dapat menghasilkan ATP. (Hutagalung, 2004)

2.1.2 Insulin dan Fungsi Insulin

Insulin merupakan hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino, yang dihasilkan oleh sel beta kelenjar pankreas. Insulin mempunyai fungsi penting pada berbagai proses metabolisme dalam tubuh terutama metabolisme karbohidrat. Hormon ini sangat krusial perannya dalam proses utilisasi glukosa oleh hampir seluruh jaringan tubuh, terutama pada otot, lemak, dan hepar. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel beta, insulin disintesis dan disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah. Secara fisiologis, regulasi glukosa darah yang baik diatur bersama dengan hormon glukagon yang disekresikan oleh sel alfa kelenjar pankreas (Manaf, 2014). Sintesis insulin dipicu oleh molekul glukosa yang masuk ke sel beta pankreas. Molekul glukosa akan masuk ke dalam sel beta pankreas, dengan bantuan *Glucose Transporter (GLUT)*. GLUT adalah senyawa asam amino yang terdapat dalam berbagai sel yang

berperan dalam proses metabolisme glukosa yang berperan sebagai transporter glukosa dari dalam darah ke dalam sel. Pada sel beta pankreas, GLUT yang berperan adalah GLUT-2. Selanjutnya molekul glukosa akan mengalami proses glikolisis dan fosforilasi di dalam sel dan kemudian membebaskan molekul ATP. Molekul ATP yang terbentuk, dibutuhkan untuk tahap selanjutnya yakni proses mengaktifkan penutupan *K channel* pada membran sel. Penutupan ini berakibat terhambatnya pengeluaran ion K dari dalam sel yang menyebabkan terjadinya tahap depolarisasi membran sel, yang diikuti kemudian oleh tahap pembukaan *Ca channel*. Keadaan inilah yang memungkinkan masuknya ion Ca sehingga menyebabkan peningkatan kadar ion Ca intrasel, sebagai pemicu sintesis insulin pada sel beta pankreas (Manaf, 2014).

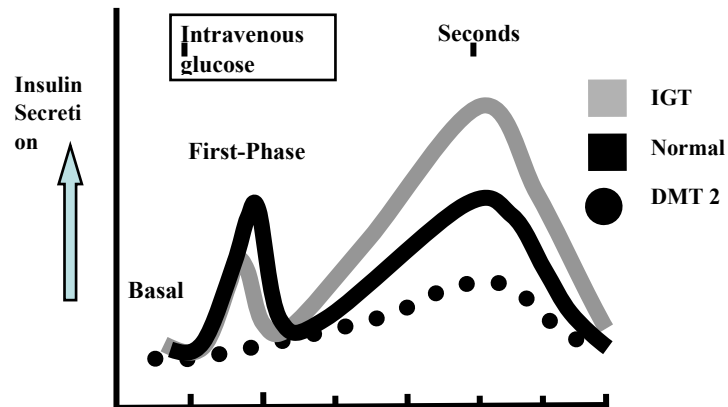
Sintesis insulin dimulai dalam bentuk preproinsulin (*precursor* hormon insulin) pada retikulum endoplasma sel beta. Dengan bantuan enzim peptidase, preproinsulin mengalami pemecahan sehingga terbentuk proinsulin, yang kemudian dihimpun dalam gelembung-gelembung (*secretory vesicles*) dalam sel tersebut. Dengan bantuan enzim peptidase, proinsulin diurai menjadi insulin dan peptida-C (*C-peptide*) yang siap untuk disekresikan secara bersamaan melalui membran sel. (Manaf, 2014)



Gambar 1. Proses Sekresi Insulin (Manaf, 2014)

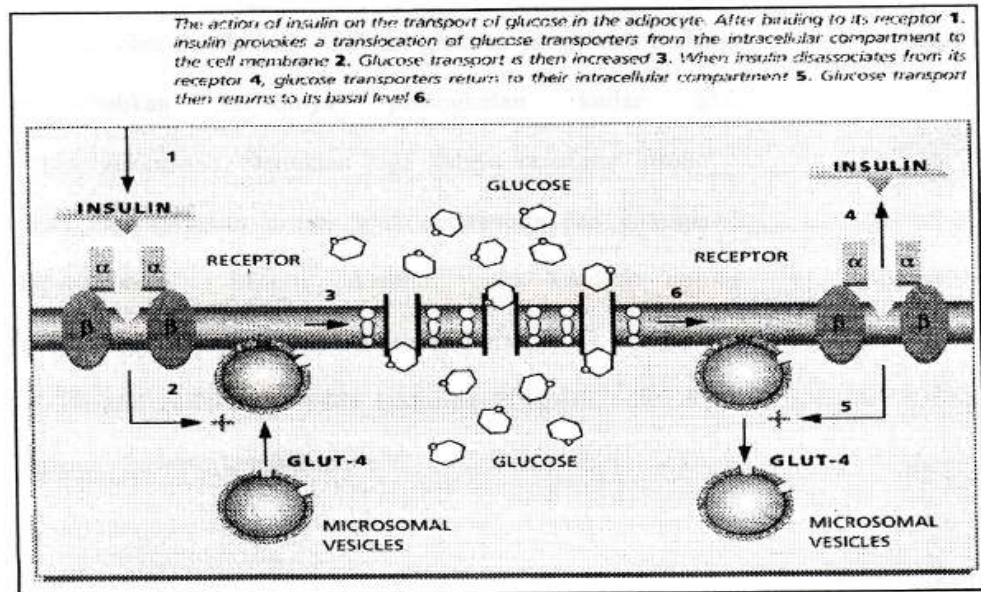
Dalam keadaan fisiologis, insulin disekresikan ke dalam dua fase, membentuk sekresi yang bifasik. Fase pertama disebut *Acute Insulin secretion Response* (AIR), yaitu sekresi insulin terjadi segera setelah ada rangsangan dari sel beta pankreas. Sekresi AIR mempunyai puncak yang relatif tinggi untuk mengantisipasi kadar glukosa yang meningkat dengan tajam sesaat setelah makan. Hal ini berfungsi untuk mencegah terjadinya hiperglikemia atau kadar glukosa yang berlebih di dalam darah atau disebut lonjakan postprandial. (Manaf, 2014)

Sekresi akan berlanjut ke fase kedua, dimana sekresi insulin kembali meningkat secara perlahan dan bertahan dalam waktu yang lebih lama (*sustained phase*). Sekresi ini akan ditentukan oleh seberapa banyak kadar glukosa yang ada di dalam darah pada akhir fase sekresi pertama. Peningkatan ini bertujuan agar kadar glukosa darah tetap dalam batas normal (*sustainable*). (Manaf, 2014)



Gambar 2. Dinamika sekresi insulin dan abnormalitas pada keadaan patologis (Manaf, 2014).

Pada jaringan perifer seperti jaringan otot dan lemak, insulin berikatan dengan reseptor yang dinamakan *insulin receptor substrate* (IRS) yang terdapat pada membran sel tersebut. Ikatan antara insulin dan reseptor akan menghasilkan semacam sinyal yang berguna bagi proses regulasi atau metabolisme glukosa didalam sel otot dan lemak. Setelah berikatan, transduksi sinyal berperan dalam meningkatkan kuantitas GLUT-4 (*glucose transporter-4*) dan selanjutnya mendorong penempatannya pada membran sel. Proses sintesis dan translokasi GLUT-4 inilah yang bekerja memasukkan glukosa dari ekstrasel ke intrasel untuk selanjutnya mengalami metabolisme (Manaf, 2014).



1. *binding* ke reseptor, 2. translokasi GLUT 4 ke membran sel, 3. transportasi glukosa meningkat, 4. disosiasi insulin dari reseptor, 5. GLUT 4 kembali menjauhi membran, 6. kembali ke suasana semula.

Gambar 3. Mekanisme normal dari kerja insulin dalam transpor glukosa (Manaf, 2014)

2.2 Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi

Diabetes Melitus adalah suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015). Kondisi hiperglikemia pada diabetes dapat menyebabkan komplikasi yang dapat menyebabkan kerusakan dan disfungsi pada organ seperti kerusakan pada ginjal, persarafan, hati dan pembuluh darah (American Diabetes Association, 2010).

2.2.2 Epidemiologi

Diabetes Melitus telah menjadi masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat (Sukohar dkk, 2017). *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016 memperkirakan jumlah penderita diabetes di seluruh dunia terus meningkat. WHO memperkirakan penderita diabetes telah meningkat dari jumlah 108 juta jiwa pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014. Prevalensi global DM tipe 2 pada golongan penderita dengan usia diatas 18 tahun telah meningkat dari 4,7% pada tahun 1980 menjadi 8,5% pada tahun 2014. Penelitian yang dilakukan WHO membuktikan bahwa prevalensi DM tipe 2 meningkat lebih cepat pada negara-negara dengan pendapatan per-kapita yang rendah dan negara-negara berkembang. WHO memperkirakan pada tahun 2012, 1,5 juta kematian di dunia disebabkan oleh Diabetes dan 2,2 juta lainnya terkait dengan kadar glukosa darah yang tinggi. WHO memperkirakan bahwa diabetes akan menjadi penyebab kematian terbesar ke-7 di seluruh dunia (WHO, 2016).

2.2.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, yang diterbitkan oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) pada tahun 2015, DM diklasifikasikan menjadi 4 (empat) kategori yang didasarkan dari etiologi daripada masing-masing penyakit.

Klasifikasi DM menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) pada tahun 2015, yaitu:

1. DM tipe-1

DM ini disebabkan oleh kekurangan insulin dalam darah yang terjadi akibat kerusakan dari sel β pankreas. Gejala yang menonjol adalah sering kencing terutama malam hari, sering lapar dan sering haus, sebagian besar penderita ini berat badannya normal atau kurus. Biasanya terjadi pada usia muda dan memerlukan insulin seumur hidup.

2. DM tipe 2

DM ini disebabkan oleh insulin yang tidak dapat bekerja dengan baik. Kadar insulin dapat normal, rendah atau bahkan meningkat tetapi fungsi insulin untuk metabolisme glukosa tidak ada atau kurang. Akibatnya glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga terjadi *hiperglikemia* dan 75% dari penderita DM tipe 2 ini dengan obesitas atau kegemukan serta diketahui DM tipe 2 setelah usia 30 tahun.

3. DM tipe lain

Diabetes Melitus yang disebabkan oleh faktor-faktor berikut:

- a. Defek genetik pada fungsi sel β
- b. Defek genetik pada kerja insulin
- c. Penyakit eksorin pankreas
- d. Endokrinopati
- e. Induksi obat atau zat kimia
- f. Infeksi

g. Imunologi

4. DM Gestasional

Suatu keadaan hiperglikemia dengan kadar glukosa darah diatas nilai normal yang terjadi pada saat kehamilan.

2.2.4 Penyebab DM tipe 2

Menurut Kaku pada tahun 2010, DM tipe 2 secara garis besar disebabkan oleh dua faktor, yaitu:

1. Faktor genetik

Faktor genetik dalam hal ini meliputi, adanya riwayat mengidap DM tipe 2 pada keluarga, dan kemungkinan adanya abnormalitas genetik pada molekul yang terkait dengan pengaturan glukosa di dalam tubuh.

2. Faktor lingkungan

Faktor ini meliputi kebiasaan mengonsumsi makanan yang berlebihan, konsumsi alkohol, kebiasaan merokok, penuaan dan juga faktor lainnya terkait obesitas. Obesitas, terutama obesitas lemak viseral, dapat menyebabkan berkurangnya massa otot, dan memicu resistensi insulin. Faktor ini sangat erat kaitannya dengan perubahan pola hidup masyarakat. Perubahan pola makan masyarakat, terutama kebiasaan makan makanan siap saji, meningkatnya konsumsi gula dan lemak yang tidak diimbangi dengan konsumsi serat, berkontribusi dalam penurunan toleransi tubuh terhadap glukosa. (Kaku, 2010)

2.2.5 Kriteria Diagnosis DM Tipe 2

Berdasarkan keluhan klinis, biasanya pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2 akan mengeluhkan polifagia (rasa ingin makan berlebih), polidipsia (rasa haus yang berlebih) dan poliuria (rasa ingin berkemih yang berlebih) yang disebut dengan gejala klasik serta keluhan lain berupa neuritis perifer (rasa kesemutan), penurunan berat badan, pruritus (rasa gatal di kulit), penglihatan yang kabur dan disfungsi ereksi pada pria atau pruritus vulva pada wanita. (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)

Menurut Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia yang diterbitkan oleh PERKENI pada tahun 2015, kriteria diagnosis DM adalah sebagai berikut:

1. Gejala Klasik DM + glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori 8 jam, atau
2. Gejala Klasik DM + Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
3. Keluhan klasik DM + pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL, atau
4. Keluhan klasik DM + pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP)

Bila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM maka dapat digolongkan sebagai

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT), bila hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam <140 mg/dL
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT), bila hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa <100 mg/dL

Tabel 1. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes.

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	< 100	< 140

(Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)

Tabel 2. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dL).

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

(Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)

2.2.6 Patogenesis DM Tipe 2

Resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patogenesis kerusakan sentral dari DM tipe 2 (DeFronzo, 2009). Kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat daripada yang diperkirakan sebelumnya. Selain otot, liver dan sel beta,

organ lain seperti jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe 2 (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Secara garis besar patogenesis DM tipe 2 disebabkan oleh delapan hal (omnious octet) (DeFronzo, 2009) dalam (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015) , yaitu:

1. Kegagalan sel beta pankreas

Berkurangnya fungsi sel-beta pankreas dalam menyekresi insulin

2. Hepar

Pada penderita DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver/ *Hepatic Glucose Production* (HGP) mengalami peningkatan

3. Otot

Pada penderita DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

4. Sel Lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek anti lipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas/*Free Fatty Acid* (FFA) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin.

5. Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon Glucagon-like polypeptide-I (GLP-1) dan *glucose-dependent insulintrophic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada penderita DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim *Dipeptyl Peptidase-4* (DPP-4), sehingga hanya bekerja dalam waktu yang singkat

6. Sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal.

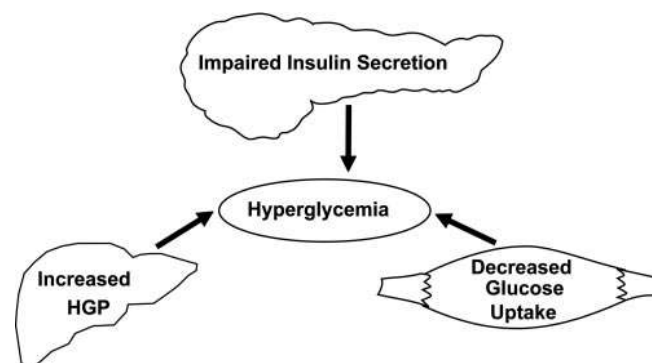
7. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran *Sodium Glucose co-Transporter-2* (SGLT-2) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2

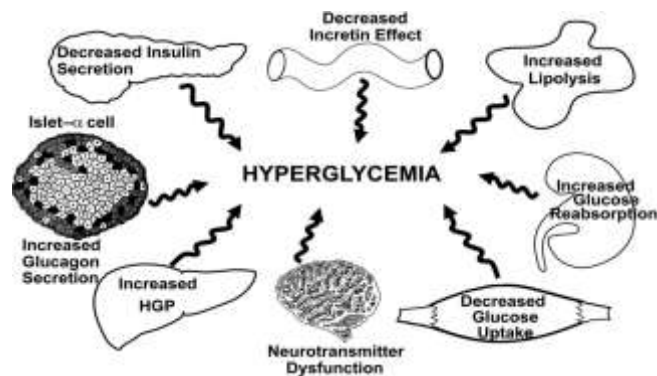
8. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

(Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)



Gambar 4. Tiga serangkai patogenesis DM tipe 2 menurut DeFronzo (2009).



Gambar 5. The ominous octet (Delapan organ yang berperan dalam patogenesis DM tipe 2) menurut DeFronzo (2009) dalam Konsensus Perkeni (2015)

2.2.7 Patofisiologi DM tipe 2

Gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin berperan dalam patofisiologi DM tipe 2. Gangguan sekresi insulin adalah berkurangnya respon pankreas terhadap glukosa yang diamati sebelum onset klinis daripada penyakit. Gangguan sekresi insulin secara umum bersifat progresif, yang dapat menyebabkan toksisitas glukosa dan toksisitas lemak (*lipo-toxicity*). Ketika tidak diobati, keadaan-keadaan ini dapat menyebabkan berkurangnya massa sel beta pankreas. Keadaan ini mempengaruhi kontrol jangka panjang daripada glukosa darah. Ketika penderita pada fase awal DM menunjukkan peningkatan gula darah postprandial (GDPP) sebagai akibat daripada meningkatnya resistensi insulin, dan menurunnya fase awal sekresi insulin, progresi dan deteriorasi (kemerosotan) daripada fungsi sel beta pankreas, kemudian menyebabkan peningkatan permanen daripada glukosa darah. (Kaku, 2010)

Resistensi insulin adalah sebuah kondisi dimana insulin di dalam tubuh tidak dapat menjalankan fungsinya terhadap glukosa di dalam darah. Resistensi insulin secara dramatis mengganggu ambilan glukosa di jaringan perifer dan mengakibatkan produksi glukosa yang berlebihan oleh hepar. Hal ini berpengaruh pada terjadinya hiperglikemia pada penderita diabetes tipe 2. Akibat resistensi insulin, penggunaan glukosa oleh jaringan yang sensitif insulin menurun, sedangkan kadar hepatic glucose output bertambah. Seiring dengan peningkatan kadar glukosa darah, akan terjadi akumulasi lipid dalam serat otot rangka, yang mengganggu fosforilasi oksidatif dan penurunan produksi ATP mitokondria. Akibatnya, banyak asam lemak bebas keluar dari adiposit sehingga terjadi peningkatan sintesis lipid (VLDL dan trigliserida) dalam hepatosit. (Tjandrawinata, 2016)

Menurut *Diabetes Fact Sheet* yang dikeluarkan oleh WHO pada tahun 2016, modifikasi gaya hidup yang sederhana dapat mencegah dan memperlambat progresivitas DM tipe 2. Berikut adalah pencegahan DM yang dapat dilakukan:

1. Mencapai dan mempertahankan berat badan ideal
2. Banyak bergerak aktif sekurang-kurangnya selama 30 menit dengan intensitas sedang setiap harinya
3. Mengonsumsi makanan yang sehat berupa sayuran dan buah-buahan serta mengurangi/mengontrol konsumsi lemak dan gula

4. Menghindari konsumsi rokok karena meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular

2.3 Nefropati Diabetika

Nefropati diabetika adalah suatu sindrom klinis yang ditandai dengan mikroalbuminuria (30-300mg/24 jam) dalam kurun waktu 3-6 bulan, perubahan laju filtrasi glomerulus dan hipertensi arteri renal. Sindrom ini dijelaskan pertama kali oleh ahli fisiologi Inggris Clifford Wilson dan ahli fisiologi Amerika Serikat Paul Kimmelstiel pada tahun 1936. (Vujičić dkk., 2012) Nefropati diabetika adalah glomerulosklerosis dengan penebalan membran basalis di glomerulus dan ekspansi mesangial. Perubahan dini yang terjadi pada ginjal penderita diabetes melitus adalah hiperfiltrasi pada glomerulus, hipertrofi glomerulus, peningkatan ekskresi albumin urin, peningkatan ketebalan membrana basalis dan penimbunan protein seperti kolagen, fibronektin dan laminin. Nefropati diabetika lanjut ditandai dengan proteinuria, penurunan fungsi ginjal, glomerulosklerosis dan fibrosis interstisial. (Lubis, 2014)

Nefropati diabetika dibagi menjadi 5 (lima) tahapan yaitu:

1. Tahap I

Pada tahap ini, LFG meningkat sampai dengan 40% di atas normal dengan disertai pembesaran ukuran ginjal. Pada pemeriksaan, albuminuria belum terlihat secara nyata dan tekanan darah biasanya normal. Tahap ini berlangsung 0-5 tahun sejak awal diagnosis DM dan

masih bersifat reversibel. Kelainan dapat kembali normal dengan pengendalian glukosa darah yang ketat

2. Tahap II

Tahap ini terjadi 5-10 tahun setelah penegakan diagnosis DM, LFG masih tetap meningkat dengan perubahan struktur ginjal yang berlanjut. Pada pemeriksaan, albuminuria hanya akan meningkat setelah latihan jasmani, keadaan stres atau kontrol metabolik yang memburuk. Progresifitas pada tahap ini biasanya terkait dengan memburuknya kontrol metabolik. Tahap ini juga disebut tahap diam (*silent stage*).

3. Tahap III

Merupakan tahap awal nefropati, saat mikroalbuminuria padapemeriksaan menunjukkan hasil yang signifikan. Tahap ini biasanya terjadi setelah 10-15 tahun diagnosis DM ditegakkan. Pada tahap ini telah terjadi penebalan membrana basalis glomerulus. LFG masih tetap tinggi disertai dengan peningkatan tekanan darah. Tahap ini dapat bertahan hingga bertahun-tahun dan progresivitas masih mungkin dicegah dengan kendali glukosa dan tekanan darah yang ketat.

4. Tahap IV

Pada pemeriksaan biasanya didapatkan albumin $> 300\text{mg/dL}$, penurunan LFG hingga dibawah 60ml/min/1,73 m^2 dan tekanan darah diatas normal. Komplikasi diabetes seperti retinopati, neuropati, gangguan profil lemak, dan gangguan vaskular. Progresivitas ke arah

gagal ginjal hanya dapat diperlambat dengan pengendalian glukosa darah, lemak darah dan tekanan darah

5. Tahap V

Merupakan tahap gagal ginjal, saat LFG sudah sangat rendah sehingga pasien menunjukkan tanda-tanda sindrom uremik dan memerlukan tindakan khusus, seperti terapi pengganti, dialisis maupun cangkok ginjal. (Lubis, 2014)

Penelitian yang dilakukan oleh Saha, dkk pada tahun 2014, terdapat hubungan positif antara mikroalbuminuria dengan laju filtrasi glomerulus. Laju filtrasi glomerulus yang diukur dengan metode *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) didapatkan menurun pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 yang mengalami penurunan fungsi ginjal disebabkan diabetes melitus atau nefropati diabetika. (Saha dkk., 2015)

2.4 HbA1c

2.4.1 Definisi

HbA1c adalah penyusun (komponen) kecil Hb yang stabil dan terbentuk secara melalui reaksi non enzimatis Hb dengan glukosa terus menerus sepanjang masa hidup eritrosit (120 hari). HbA1c dibentuk dari proses penggabungan, yang dimulai dari pembentukan basa *schiff* yang

mengalami penyusunan amadori menjadi ikatan ketoamin yang bersifat stabil. (Paputungan dan Harsinen, 2014).

2.4.2 Fungsi HbA1c

Kadar glukosa darah yang tinggi dan berlangsung lama atau kronis seperti pada penderita DM tipe 2, akan bereaksi dengan gugus N protein yang disebut dengan glikosilasi protein. Penentuan kadar glikosilasi Hb (HbA1c) merupakan pemantau peninggian kadar glukosa darah rata-rata selama 1-3 bulan sebelumnya. (Paputungan dan Harsinen, 2014)

Waktu paruh HbA1c adalah sekitar setengah masa hidup eritrosit yaitu selama 60 hari, oleh karena itu HbA1c digunakan untuk memantau keadaan glikemik untuk jangka waktu 2-3 bulan sebelumnya. Nilai HbA1c dapat tetap dipantau meskipun hasil memeriksa glukosa darah terlalu tinggi atau mungkin normal, karena bebas dari fluktuasi harian glukosa dan tidak dipengaruhi oleh olah raga maupun konsumsi makanan sesaat. Pemeriksaan *glycated protein* terutama HbA1c, adalah tepat guna (efektif) untuk memantau (monitoring) glukosa darah jangka panjang bagi penderita diabetes mellitus. Nilai HbA1c yang tinggi dipakai sebagai ukuran bahaya pengembangan penyulit (komplikasi) diabetes (Indrayanti, 2008).

Pemeriksaan nilai HbA1c merupakan pemeriksaan baku standar emas untuk mendiagnosis apakah seseorang mengidap diabetes melitus atau tidak (Papatungan dan Harsinen, 2014). Kadar HbA1c menentukan apakah glukosa darah seseorang berada di ambang batas normal, prediabetes, atau mengidap diabetes melitus (Tabel 1). Seseorang dapat didiagnosis menderita diabetes melitus bila didapatkan keluhan klinis DM dan nilai HbA1c $\geq 6,5\%$ pada pemeriksaan dengan metode yang terstandarisasi dari *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP). Namun, karena bergantung dengan kondisi eritrosit, pemeriksaan HbA1c tidak dapat dilakukan pada pasien dengan kondisi tertentu seperti anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah yang sering, dan kondisi-kondisi lainnya yang mempengaruhi umur eritrosit seperti setelah melakukan aktivitas fisik yang berat. (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

2.5 Kreatinin

Kreatinin merupakan suatu asam amino endogen yang memiliki berat molekul 113 dalton dan difiltrasi secara bebas oleh glomerulus. Kreatinin adalah hasil katabolisme otot dari kreatinin dan kreatinin fosfat melalui proses dehidrasi nonenzimatik. Pada keadaan laju filtrasi glomerulus yang turun, rute eliminasi kreatinin turut meningkat (Lydia dan Nugroho, 2014). Pada penderita DM, terutama yang mengalami gangguan ataupun kerusakan pada ginjal, kadar kreatinin dalam serum akan meningkat. Peningkatan kadar kreatinin serum antara 1-2 mg/dL menandakan

penurunan laju filtrasi glomerulus hingga 50% (Effendi dan Markum, 2014). Penelitian menunjukkan kenaikan kadar kreatinin serum 1,2-2,5mg/dl berkorelasi positif terhadap tingkat kematian pasien yang diteliti selama 96 bulan, pasien dengan kadar kreatinin diatas 1,5 mg/dL memiliki faktor risiko dua kali terkena penyakit kardiovaskular. (Verdiansah, 2016)

Kreatinin disintesis di hati dan terdapat dalam hampir semua otot rangka yang berikatan dalam bentuk kreatin fosfat, suatu senyawa penyimpan energi. Dalam sintesis ATP dari ADP, kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan katalisasi enzim kreatin kinase (CK). Seiring dengan pemakaian energi, sejumlah kecil diubah secara ireversibel menjadi kreatinin yang selanjutnya difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresikan dalam urin. Kondisi yang merusak fungsi ginjal mungkin akan menaikkan tingkat kreatinin dalam darah. Hal ini penting untuk mengenali apakah proses menuju ke disfungsi ginjal (gagal ginjal) adalah lama atau baru. (Verdiansah, 2016)

The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) merekomendasikan penggunaan serum kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus, digunakan untuk memantau perjalanan penyakit ginjal. (Verdiansah, 2016). Nilai normal kreatinin serum dalam darah adalah 0,7-1,3 mg/dL atau sebesar 62-115 μ mol/L. (Gorman dkk., 2017). Kadar kreatinin serum sudah banyak digunakan dalam mengukur Laju Filtrasi Glomerulus (LFG), dengan

menggunakan persamaan rumus *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Kadar kreatinin merupakan penanda filtrasi ginjal yang baik karena berada dalam keadaan relatif konstan. Kreatinin merupakan zat ideal untuk mengukur fungsi ginjal karena merupakan produk hasil metabolisme tubuh yang diproduksi secara konstan, difiltrasi oleh ginjal, zat yang tidak direabsorpsi dan disekresikan oleh tubulus proksimal ginjal. Kreatinin serum dipengaruhi oleh massa otot, kadar kreatinin serum pada pria akan lebih tinggi daripada wanita karena pria mempunyai massa otot yang lebih besar. (Verdiansah, 2016)

2.6 Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)

Laju filtrasi glomerulus adalah volume plasma yang dapat dibersihkan secara sempurna terhadap senyawa tertentu oleh ginjal dalam satu unit waktu. LFG telah diterima secara luas sebagai indeks terbaik untuk menilai fungsi ginjal. Laju filtrasi glomerulus dapat diperkirakan (*estimated*) dengan mengukur kadar kreatinin serum dari pasien yang terduga dan atau memiliki faktor risiko gangguan fungsi ginjal. Perkiraan laju filtrasi glomerulus (*Estimated glomerular filtration rate* (eGFR)) yang akurat penting untuk mendeteksi dan menentukan tingkat keparahan gangguan fungsi ginjal, menentukan dosis obat dan menentukan tingkat risiko. (Dewi, 2015)

Pengukuran laju filtrasi glomerulus dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain dengan formula *Cockcroft-Gault*, formula *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*, dan formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* dengan *Creatinine Clearance Test (CCT)*. (Dewi, 2015)

Penelitian ini akan menggunakan formula MDRD untuk mengukur laju filtrasi glomerulus. Formula MDRD dapat diukur dengan menggunakan sampel kadar kreatinin serum menggunakan persamaan MDRD, yaitu sebagai berikut:

$$\text{LFG} = 175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{U})^{-0,203} \times 0,742^* \times 1,210^{**}$$

Keterangan:

U : Usia

sCr : Kadar serum kreatinin (normal 0,7-1,3 mg/dL / 62-115 mmol/L)

LFG dinyatakan dalam satuan ml/min/1,73m²

*bila pasien adalah seorang wanita, maka dikalikan 0,742

** dikalikan 1,210 bila subjek adalah ras Afro-Amerika

(Verdiansah, 2016)

Kelebihan formula MDRD adalah formula ini tidak membedakan subjek berdasarkan berat badan, namun satuan baku luas rata-rata tubuh manusia (1,73m²), serta lebih akurat dibanding pengukuran dengan metode lainnya (Verdiansah, 2016). Formula MDRD mempunyai akurasi pengukuran LFG paling besar pada penderita DM dibanding menggunakan metode pengukuran LFG dengan metode *Cockcroft-Gault*, karena tidak membedakan subjek berdasarkan berat badan dan rumus ini telah divalidasi untuk mengukur LFG pada pasien dengan nefropati diabetika. (Lydia dan Nugroho, 2014)

2.7 Kerangka Penelitian

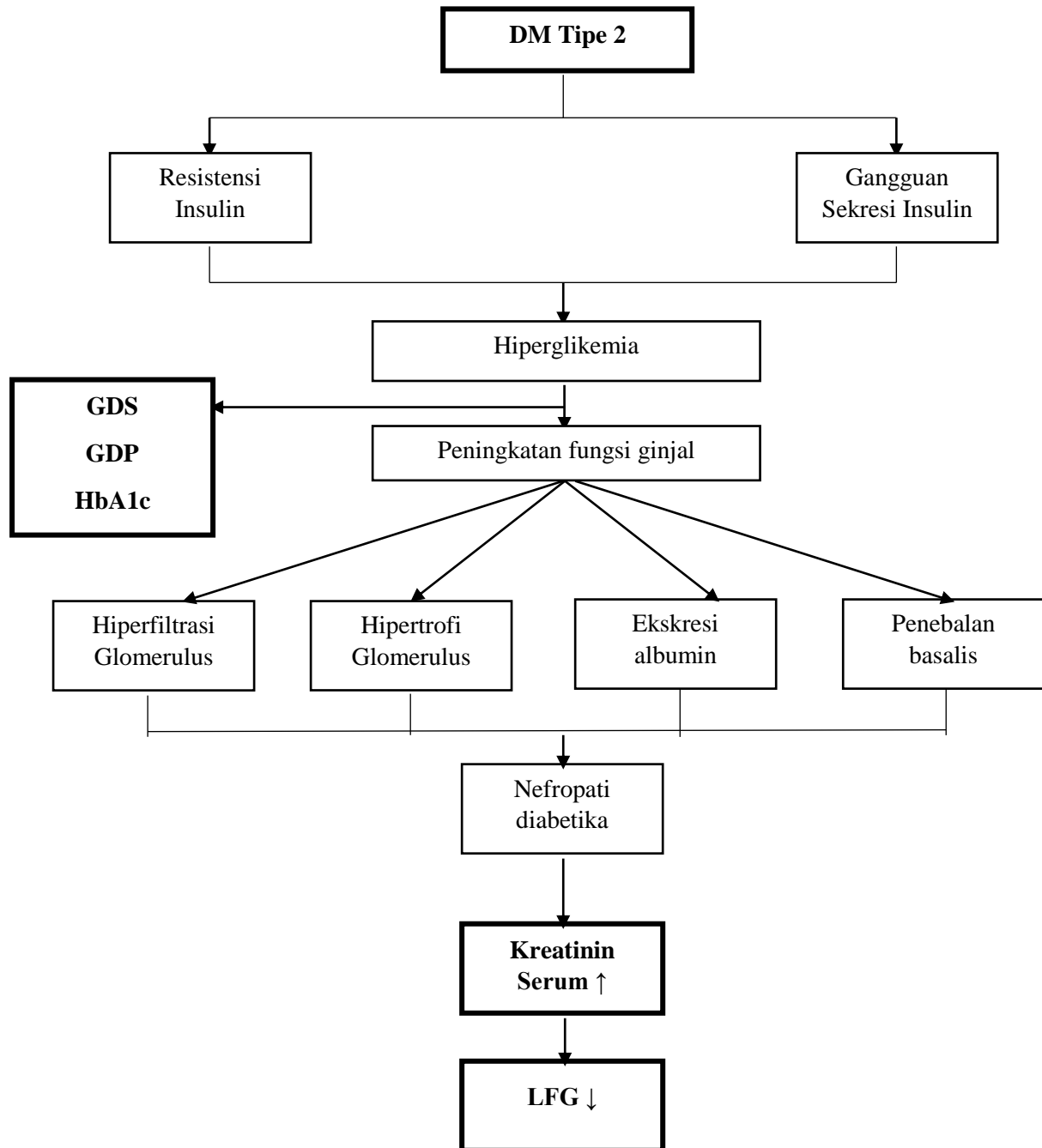
2.7.1 Kerangka Teori

DM mempunyai tiga gejala klasik yang disebut trias DM, yaitu poliuria (rasa ingin berkemih yang berlebih), polidipsia (rasa haus yang berlebih) dan polifagia (rasa ingin makan yang berlebih). Kadar HbA1c merupakan pemeriksaan laboratorium baku standar emas untuk mendiagnosis DM tipe 2. Diagnosis DM dapat ditegakkan apabila terdapat keluhan klinis + pemeriksaan nilai HbA1c $\geq 6,5$ % dengan metode *National Glycohaemogloin Standardization Program* (NGSP) yang terstandar (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Kreatinin merupakan suatu asam amino endogen yang memiliki berat molekul 113 dalton dan difiltrasi secara bebas oleh glomerulus. Kreatinin adalah hasil katabolisme otot dari kreatinin dan kreatinin fosfat melalui proses dehidrasi nonenzimatik. Pada keadaan laju filtrasi glomerulus yang turun, rute eliminasi kreatinin turut meningkat (Lydia dan Nugroho, 2014). Pada penderita DM, terutama yang mengalami gangguan ataupun kerusakan pada ginjal, kadar kreatinin dalam serum akan meningkat. Peningkatan kadar kreatinin serum antara 1-2 mg/dL menandakan penurunan laju filtrasi glomerulus hingga 50% (Effendi dan Markum, 2014)

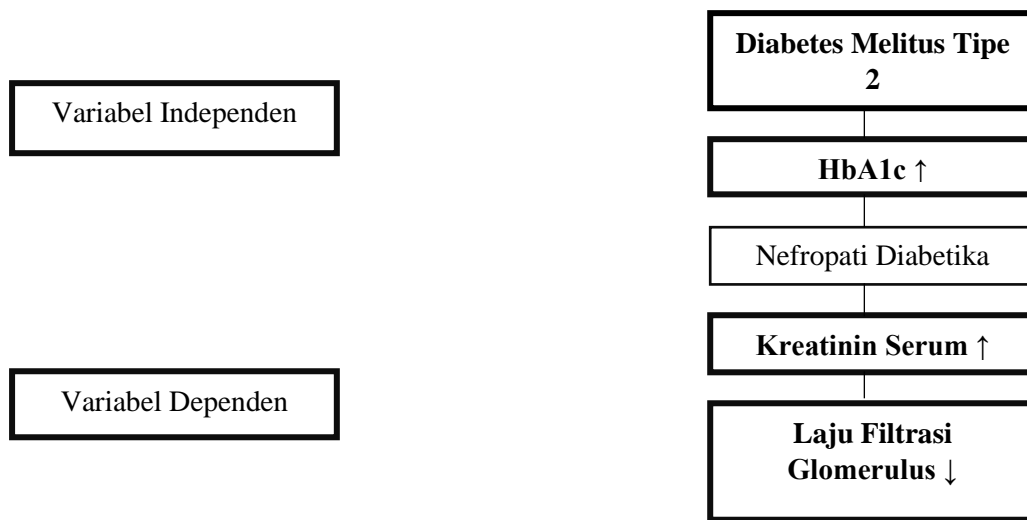
Laju filtrasi glomerulus adalah volume plasma yang dapat dibersihkan secara sempurna terhadap senyawa tertentu oleh ginjal dalam satu unit waktu. LFG telah diterima secara luas sebagai indeks terbaik untuk

menilai fungsi ginjal. Laju filtrasi glomerulus dapat diperkirakan (*estimated*) dengan mengukur kadar kreatinin serum dari pasien yang terduga dan atau memiliki faktor risiko gangguan fungsi ginjal (Dewi, 2015).



Gambar 6. Kerangka Teori

2.7.2 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

2.7.3 Hipotesis

Berdasarkan paparan di atas, peneliti membuat hipotesis sebagai berikut :

Terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan laju filtrasi glomerulus pada penderita DM tipe 2

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan metode *cross-sectional* yaitu metode penelitian untuk mempelajari dinamika korelasi antara variabel dependen dan independen yang diteliti, serta pengumpulan data dilakukan sekaligus pada waktu yang sama (Notoadmodjo, 2010).

3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian ini akan dilakukan di ruang rekam medis RSUD H. Abdul Moeloek yang berada di Bandar Lampung. Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Oktober tahun 2017.

3.3 Populasi dan Sampel

Populasi adalah wilayah generalisasi yang terdiri atas objek/subjek yang mempunyai kuantitas dan karakteristik tertentu yang diterapkan oleh peneliti untuk dipelajari dan kemudian ditarik kesimpulannya. Populasi

yang digunakan pada penelitian ini adalah seluruh rekam medik penderita DM tipe 2 yang berobat ke poliklinik penyakit dalam dengan kreatinin serum yang diperiksa di RSUD H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada bulan Juli hingga Oktober tahun 2017.

Pada penelitian ini, sampel yang diambil adalah sebagian dari keseluruhan objek yang diteliti yang dianggap mewakili seluruh populasi. Sampel penelitian adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi yang diperoleh dari rekam medis. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Perhitungan sampel menggunakan rumus sebagai berikut

$$n = \left(\frac{z\alpha + z\beta}{0,5 \ln(1+r)/(1-r)} \right)^2 + 3$$

Keterangan

n : Jumlah sampel

α : Kesalahan tipe satu, ditetapkan 5 %

β : Kesalahan tipe dua, ditetapkan 10 %

$Z\alpha$: Nilai standar alfa (1,64)

$Z\beta$: Nilai standar beta (1,28)

r : koefisien korelasi minimal dianggap bermakna, ditetapkan 0,5

(Dahlan, 2016)

Dalam penghitungan ini didapatkan perhitungan sebagai berikut:

$$n = \left(\frac{z\alpha + z\beta}{0,5 \ln(1+r)/(1-r)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{1,64 + 1,28}{0,5 \ln(1+0,5)/(1-0,5)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,92}{0,5 \ln(1+0,5)/(1-0,5)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,92}{0,549} \right)^2 + 3$$

$$n = 28,28 + 3$$

$$n = 31,28 \rightarrow \mathbf{32 \text{ orang}}$$

Berdasarkan perhitungan didapatkan jumlah sampel minimal yang harus diteliti sebanyak **32 sampel**

3.4 Kriteria Penelitian

1. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut
 - a. Penderita DM tipe 2 dengan rekam medik diperiksa nilai HbA1c, kreatinin serum dan dengan mikroalbuminuria di RSUD H. Abdul Moeloek
 - b. Rekam medik penderita DM tipe 2 dengan rentang usia 25-50 tahun
 - c. Rekam medik penderita DM tipe 2 yang terdiagnosis selama kurun waktu 5 tahun
2. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut
 - a. Rekam medik penderita DM selain DM tipe 2

- b. Rekam medik penderita DM dengan gangguan fungsi ginjal diluar kriteria Nefropati Diabetika

3.5 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional

1. Identifikasi Variabel

- a. Variabel independen adalah kadar HbA1c dan DM tipe 2
b. Variabel dependen adalah laju filtrasi glomerulus (LFG)

2. Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini yaitu sebagai berikut

Tabel 3. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Nilai Ukur	Skala
Kadar HbA1c	Komponen kecil Hb yang stabil dan terbentuk secara melalui reaksi non enzimatik Hb dengan glukosa terus menerus sepanjang masa hidup eritrosit (120 hari). (Indrayanti, 2008)	Metode NGSP (diambil dari rekam medik)	%	Numerik
Kadar Kreatinin Serum	Kreatinin merupakan suatu asam amino endogen yang memiliki berat molekul 113 dalton dan difiltrasi secara bebas oleh glomerulus. Kreatinin adalah hasil katabolisme otot dari kreatinin dan kreatinin fosfat melalui proses dehidrasi nonenzimatik (Lydia dan Nugroho, 2014)	Metode enzimatik (diambil dari rekam medik)	mg/dL	Numerik
Laju filtrasi glomerulus	Volume plasma yang dapat dibersihkan secara sempurna terhadap senyawa tertentu oleh ginjal dalam satu unit waktu (Dewi, 2015)	Metode MDRD(dihitung dengan rumus)	ml/min/ 1,73m ²	Numerik

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Instrumen Penelitian

Untuk mendukung terlaksananya penelitian, peneliti menggunakan alat dan bahan sebagai berikut

a. Alat Penelitian

1. Lembar persetujuan (*informed consent*)
2. Rekam medik pasien yang sesuai dengan kriteria penelitian

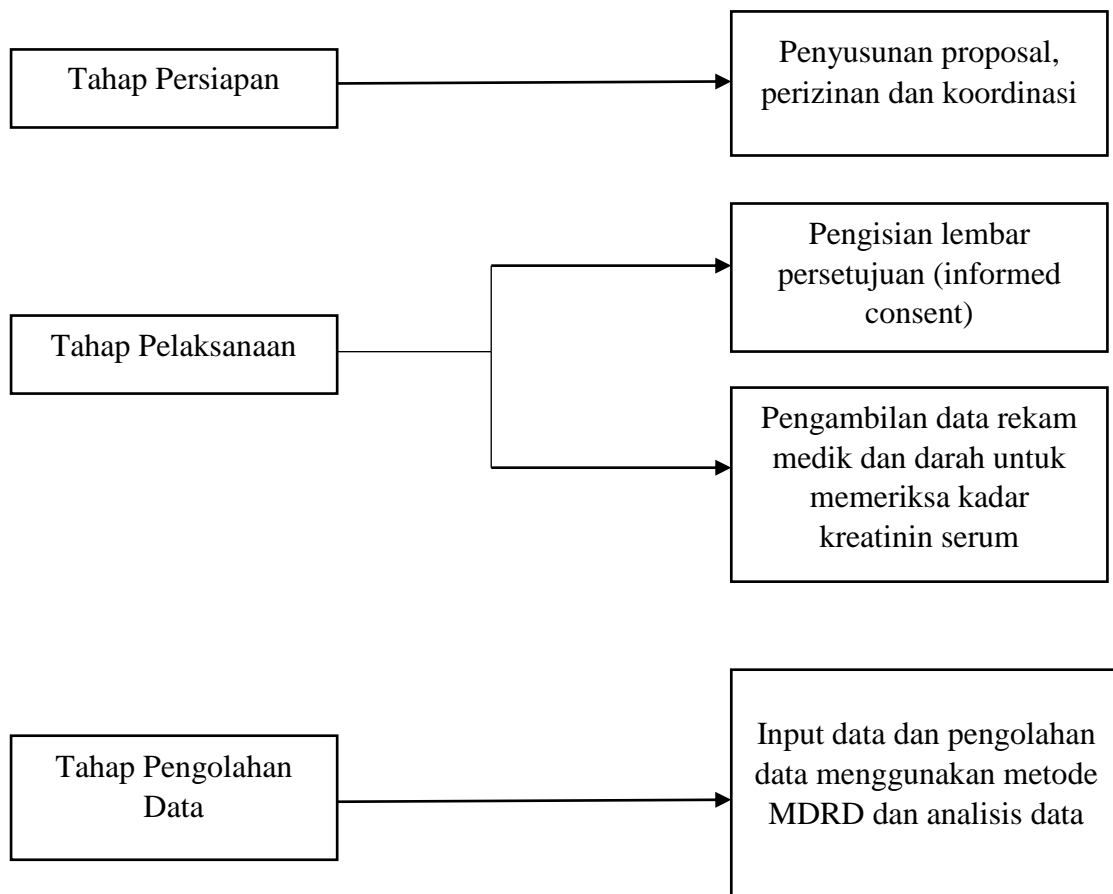
b. Bahan Penelitian

Sampel rekam medik pasien DM tipe 2 dengan HbA1c dan kreatinin serum yang diperiksa

3.6.2 Prosedur Penelitian

- a. Peneliti menyusun proposal penelitian untuk dikaji kelayakannya oleh Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Setelah proposal dikaji dan disetujui oleh pihak fakultas, peneliti melakukan koordinasi dan mengajukan surat izin ke bagian rekam medik Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek untuk melaksanakan penelitian.
- b. Peneliti mencari rekam medik pasien sesuai kriteria sampel di bagian rekam medik Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek
- c. Peneliti mengevaluasi rekam medik yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian

- d. Peneliti selanjutnya mengolah data untuk mendapatkan nilai laju filtrasi glomerulus yang sesuai dengan kadar kreatinin serum pasien pada rekam medik
- e. Setelah data hasil pengukuran diperoleh, peneliti lalu melakukan input data ke dalam program statistik dan melakukan analisis data



Gambar 8. Alur Penelitian

3.6.3 Pengolahan dan Analisis Data

1. Analisis Univariat

Analisis ini dilakukan untuk menggambarkan distribusi frekuensi masing-masing variabel.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan dengan analisis korelatif yaitu uji korelasi Pearson, bila data numerik terdistribusi normal, dengan alternatif uji korelasi Spearman bila pengolahan data numerik tidak terdistribusi normal. Kekuatan korelasi dapat dilihat dari nilai koefisien korelasi (r). Nilai koefisien korelasi dikatakan sangat lemah apabila $r=0,0- < 0,2$, lemah apabila $r=0,2- < 0,4$, sedang apabila $r=0,4- < 0,6$, kuat apabila $r=0,645- < 0,8$, dan sangat kuat apabila $r=0,8-1$. Korelasi dikatakan bermakna apabila nilai $p < 0,05$. Korelasi dikatakan searah apabila arah korelasi positif (+) dan berlawanan arah apabila korelasi negatif (-).

3.6.4 Etika Penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dalam Persetujuan Etik nomor 3932/UN26.8/DL/2017.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Terdapat hubungan yang signifikan antara nilai HbA1c dan laju filtrasi glomerulus pada rekam medik pasien DM tipe 2 yang diteliti

5.2. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk menggambarkan lebih baik hubungan antara nilai HbA1c dengan laju filtrasi glomerulus pada pasien DM tipe 2
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh kontrol glikemik terhadap peningkatan laju filtrasi glomerulus pada pasien DM tipe 2

DAFTAR PUSTAKA

- Alfarisi S, Basuki W. dan Susantiningsih T. 2012 Perbedaan kadar kreatinin serum pasien diabetes melitus tipe 2 yang terkontrol dengan yang tidak terkontrol di RSUD Dr . H . Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Majority*.2(5):129–36.
- American Diabetes Association. 2010. *Diagnosis dan Classification of Diabetes Mellitus*. New York: Amercan Diabetes Association
- Berns JS, Glickman JD. 2017 Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease. Wolters Kluwer [Online Journal] [diakses 3 Januari 2017]. Tersedia dari: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperglycemia-inpatients-with-type-2-diabetes-and-pre-dialysis-chronic-kidney-disease-or-end-stage-renal-disease#H15753507>.
- Dahlan M.S. 2016. *Besar Sampel Dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Edisi ke-4. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Defronzo RA. 2009. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*.58(4):773–95. .
- Dewi YP. 2015. Performa formula cockcroft-gault, MDRD dan CKD-EPI. *ResearchGate*. 13(3):1-17
- Dinkes Provinsi Lampung. 2013. *Riskesmas Provinsi Lampung, 2013*. Bandar Lampung: Dinkes Provinsi Lampung.
- Effendi I, Markum HM. 2014. Pemeriksaan penunjang pada penyakit ginjal. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Syam AF, penyunting. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-6. Jakarta. Interna Publishing. hlm. 2047–51
- Gahung RY, Pandelaki K, Moeis ES. 2016. Hubungan kadar HbA1c dengan estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien DM tipe 2. *Journal e-clinic*.4(1):1-5
- Gorman S, Hauber A, Kroohs M, Moritz E. 2017. Laboratory values interpretation resource. *APTA Task Force*.3(1):24-8

- Hendromartono. 2014. Nefropati diabetika. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Syam AF, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing, Hlm. 2386–94.
- Hutagalung H. 2004. Karbohidrat. USU digital library. 43(3):12-8
- Indrayanti L, Muljono H 2008. Profil asam laktat penderita diabetes mellitus terkendali dan tidak terkendali. Indonesian Journal of Clinical Pathology.14(3): 97-101
- Kaku K. 2010. Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. JMAJ. 53(1), Hlm. 41–6.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. Riset kesehatan dasar, 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Kumar S, Aneja GK, Trivedi A, Atam V, Shankhwar SN, 2014. Correlation of diabetic nephropathy and HbA1C in newly diagnosed type 2 diabetic patients of western UP. IJSRP. 4(12): 3–6.
- Lubis HR, 2014. Penyakit ginjal diabetik. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Syam AF, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing. hlm. 2102–5.
- Lydia A, Nugroho P. 2014. Tes fungsi ginjal. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Syam AF, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing. Hlm. 2650–4.
- Manaf, A. 2014. Insulin : mekanisme sekresi dan aspek metabolisme. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Syam AF, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing, Hlm. 2350–4.
- Meeme A, Kasozi H. 2009. Effect of glycaemic control on glomerular filtration rate in diabetes mellitus patients. African Health Sciences.9(1): S23-26.
- Naderpoor N, Lyons JG, Mousa A, Ranasinha S, De Courten MP, Soldatos G. dan De Courten, BD. 2017. Higher glomerular filtration rate is related to insulin resistance but not to obesity in a predominantly obese non-diabetic cohort Scientific Reports. 7(4). 1-9
- Notoadmodjo S. 2010. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Paputungan SR. dan Harsinen S. 2014. Peranan pemeriksaan hemoglobin A1c pada pengelolaan diabetes melitus. Cermin Dunia Kesehatan. 41(9): 650–55.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia tahun 2015. Jakarta: PB

PERKENI.

- Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H. 2006. Glucose control influences glomerular filtration rate and its prediction in diabetic subjects. *Diabetes Care*. 29(7): 1491–5.
- Saha TK, Bhattarai AM., Batra HS, Banerjee M., Misra P. dan Ambade V. 2015. Correlation of microalbuminuria with estimated GFR (eGFR) by cockcroft–gault and MDRD Formula in type 2 diabetics and hypertensives. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 30(3): 271–4.
- Sukohar A, Udayana S, Mayasari D, Suryawinata A. 2017. α -glucosidase inhibitor and antioxidant activity assays of guava leaf, cashew leaf and the combinations as antidiabetic agent. *IJRAP*. 8(1): 86-90
- Takenouchi A, Tsuboi A, Terazawa WM, Kurata M., Fukuo K. dan Kazumi T. 2015 Direct association of visit-to-visit HbA1c variation with annual decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 14(1): 1–7.
- Tjandrawinata RR. 2016. Patogenesis diabetes tipe 2 : resistensi defisiensi insulin. *ResearchGate*. 3(2): Hlm. 1–4.
- Verdiansah. 2016. Pemeriksaan fungsi ginjal. *Cermin Dunia Kesehatan*. 43(2): 148–54.
- Vujcic B, Turk T, Crncevic-Orlic Z, Dordevic G. dan Racki S. 2012 Diabetic nephropathy. *InTech*. 12(4): 71–96.
- WHO. 2016. *Global Report on Diabetes, 2016*. Jenewa: World Health Organization.