

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN GAGAL GINJAL
KRONIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RS. ADVENT
BANDAR LAMPUNG DAN RS. IMMANUEL WAY HALIM**

(Skripsi)

**Oleh
Eniwati**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

ABSTRACT

FACTORS RELATED TO CHRONIC KIDNEY FAILURE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS IN RS. ADVENT BANDAR LAMPUNG AND RS. IMMANUEL WAY HALIM

Of

Eniwati

Background : Diabetes mellitus (DM) is a chronic non-infectious metabolic disease that will be carried for life. Uncontrolled DM will cause various complications, one of which is chronic kidney failure. Therefore this experiment has purpose to know the risk factors which affected in chronic renal failure progression in DM patients.

Method : The design of this study was observational analytic with case-control approach. The case population is patients with chronic kidney failure who underwent <6 months of hemodialysis with a history of DM and the control population is patient DM with negative proteinuria or normal creatinine. Samples are 60 peoples consist of 30 cases and 30 controls. Research variable include : the length of DM suffering, hypertension, history of cholesterol status, smoke and medication adherence. Data was gained from hospital's medical report and interview using questionnaire. The data analyzed using Chi Square Test with 95% CI ($\alpha=5\%$).

Result : The results showed that those associated with the incidence of chronic renal failure in patients with diabetes mellitus were duration of diabetes with OR: 0.20 (95% CI: 0.06-0.62) ($p = 0.009$), systolic hypertension with OR : 6,00 (95% CI: 1,89-19,04) and compliance DM treatment with OR: 6.41 (95% CI: 2.08-19.7) ($p = 0.002$).

Conclusion : Duration of DM, systolic hypertension and adherence to DM treatment are risk factors associated with the incidence of chronic renal failure in DM patients.

Keyword: chronic kidney failure, diabetes mellitus, risk factor

ABSTRAK

FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN GAGAL GINJAL KRONIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RS. ADVENT BANDAR LAMPUNG DAN RS. IMMANUEL WAY HALIM

Oleh

Eniwati

Latar Belakang : Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis non infeksi yang akan disandang seumur hidup. DM yang tidak terkontrol akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi, salah satunya gagal ginjal kronik. Oleh karenanya penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor risiko yang berpengaruh pada progresivitas terjadinya gagal ginjal kronik pada penderita DM.

Metode : Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *case-control*. Populasi kasus adalah pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa <6 bulan dengan riwayat DM dan populasi kontrol adalah pasien DM dengan proteinuria negatif atau kreatinin normal. Jumlah sampel 60 orang terdiri dari 30 kasus dan 30 kontrol. Variabel penelitian meliputi : lama menderita DM, hipertensi, riwayat status kolesterol, merokok dan kepatuhan pengobatan DM. Data diperoleh dari catatan rekam medis RS dan wawancara menggunakan kuesioner. Data diuji menggunakan *Chi Square Test* dengan CI 95% ($\alpha=5\%$).

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan bahwa yang berhubungan dengan kejadian gagal ginjal kronik pada penderita DM adalah lama menderita DM dengan OR : 0,20 (95% CI: 0,06-0,62) ($p = 0,009$), hipertensi sistolik dengan OR : 6,00 (95% CI: 1,89-19,04) ($p = 0,004$) dan kepatuhan pengobatan DM dengan OR : 6,41 (95% CI: 2,08-19,7) ($p = 0,002$).

Kesimpulan : Lama menderita DM, hipertensi sistolik dan kepatuhan pengobatan DM merupakan faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian gagal ginjal kronik pada penderita DM.

Kata Kunci : diabetes melitus, faktor risiko, gagal ginjal kronik.

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN GAGAL GINJAL
KRONIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RS. ADVENT
BANDAR LAMPUNG DAN RS. IMMANUEL WAY HALIM**

**Oleh
ENIWATI**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada
Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

Judul Skripsi : **FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN GAGAL GINJAL KRONIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RS. ADVENT BANDAR LAMPUNG DAN RS. IMMANUEL WAY HALIM**

Nama Mahasiswa : **Eniwati**

No Pokok Mahasiswa : **1518011016**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**



1. Komisi Pembimbing

Dr. dr. TA Larasati, S.Ked., M. Kes.
NIP. 19770618 200501 2 012

dr. M. Galih Irianto, S.Ked., Sp.F.
NIK. 231704820405101

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. Dyah Wulan SRW, SKM., M.Kes.
NIP. 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. dr. TA Larasati, S.Ked., M.Kes.**

Sekretaris : **dr. Muhammad Galih Irianto, S.Ked., Sp.F.**

Penguji

Bukan Pembimbing: **Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes.**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Dyah Wulan SRW, SKM., M.Kes.
NIP. 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **19 Juli 2019**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN GAGAL GINJAL KRONIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RS. ADVENT BANDAR LAMPUNG DAN RS. IMMANUEL WAY HALIM”** adalah hasil karya sendiri dan bukan merupakan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual 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, Juli 2019
Pembuat Pernyataan,



Eniwati
NPM.1518011016

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Kecubung Jaya pada 21 Agustus 1996 dan merupakan anak bungsu dari tiga bersaudara dari Bapak Sulaiman dan Ibu Emawati. Kakak pertama penulis bernama Sulastri dan kakak kedua bernama Sahroni. Penulis menyelesaikan pendidikan dasar di SDN 01 Kecubung Raya tahun 2009, SMP Satu Atap Kecubung Raya tahun 2012, dan SMAN 01 Meraksa Aji tahun 2015.

Pada tahun 2015, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur penerimaan SNMPTN. Selama menjadi mahasiswa, penulis mengikuti organisasi PMPATD PAKIS dan FSI Ibnu Sina.

Alhamdulillahirobbil'alamin

Segala puji syukur kepada Allah SWT.

***SEBUAH PERSEMBAHAN SEDERHANA UNTUK ABUH ku,
EMAK ku, OHTJ, KAKANG dan orang-orang yang menyayangi ku***

"Because I Believe, Nothing is Impossible in this WORLD"

YAKIN AJA

eniwati

SANWACANA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala pertolongan dan kemudahan yang diberikan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi berjudul **“Faktor-faktor yang berhubungan dengan gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS.Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim”** ini adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang selalu menuntun saya ke jalan yang mungkin terasa sulit namun memberikan hasil yang teramat indah atas semuanya, terimakasih atas iman yang masih Engkau berikan.
2. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Dr. Dyah Wulan SRW, SKM., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. Dr. dr. TA Larasati, S.Ked., M.Kes., selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu dan memberikan bimbingan, kritik, saran dan nasihat yang sangat bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini.

5. dr. Muhammad Galih Irianto, S.Ked., Sp.F., selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran, kritik dan nasihat yang sangat bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini.
6. Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes., selaku Penguji Utama (Pembahas) yang juga bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, kritik dan saran yang sangat bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Fitria Saftarina, S.ked., M.Sc., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan nasihat kepada penulis selama ini.
8. Seluruh staf dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran Univesitas Lampung atas ilmu, waktu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan.
9. Abeh dan Emak, terimakasih banyak atas segala yang telah diberikan selama ini, kasih sayang, perhatian, dukungan, nasihat serta do'a yang telah dipanjatkan selama ini. Terimakasih mamak dan abeh selalu mendukung ku untuk menggapai cita-cita ini.
10. Kakak pertama (ohti Sulas) terimakasih atas dukungan dan do'a nya, dan kakak kedua (kakang Sahroni) terimakasih banyak atas semuanya, telah membantu mewujudkan mimpiku ini, atas do'a, dukungan serta nasihatnya. Abang Purnomo (suami ohti) terimakasih bang atas dukungan serta do'anya dan yang tersayang keponakan ku (Afnan Atma Purnama).
11. Keluarga besar lainnya yang mungkin tidak dapat penulis ucapkan satu persatu, terimakasih selalu mendo'akan dan memberikan dukungan kepada penulis selama ini.

12. Sahabat ku Otik dan Rika terimakasih atas do'a, dukungan, motivasi, suka duka, dan canda tawanya. Semoga persahabatan kita abadi sampai selamanya.
13. dr. Charles Z. Suoth, MARS., selaku Direktur Utama RS. Advent Bandar Lampung, Ibu Lisda I Sipayung, S.Kep., Ners., bagian Diklat, Bpk. Daniel Martinus, SH., selaku Sekretaris Komite Etik, Bpk. Beni Salawaney S.Kep., Ners., selaku Kep.Ruang HD dan seluruh staf ruang HD RS.Advent yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, terimakasih telah memberikan izin dan atas bantuan nya selama proses penelitian, dan kepada Ibu Reny SA.N, S.Kep., Ns., terimakasih banyak atas bantuan nya selama proses penelitian.
14. dr. Daniel Novian Dharma Setia Budi, selaku Direktur Utama RS. Imanuel Way Halim Bandar Lampung, Bpk. Dwiyantoro, S.Kep.,Ns., bagian Diklat dan seluruh staf RS.Imanuel terimakasih telah memberikan izin dan bersedia membantu penulis dalam melaksanakan proses penelitian.
15. Seluruh responden yang terlibat dalam penelitian ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terimakasih atas bantuan dan kerjasamanya sehingga penulis dapat menyelesaikan proses penelitian.
16. Riska Apriyani, salah satu sahabat ku yang paling tulus selama ini menemani penulis dalam penelitian. Semoga selalu dimudahkan oleh Allah dalam setiap langkahnya, semoga setelah wisuda (S.Si.) segera dapat pekerjaan.
17. Teman-teman seperbimbingan Adela, Sheira, Nadia.
18. Seluruh teman seangkatan FK Unila 2015 "ENDOMISIUM" terimakasih atas semua do'a, semangat dan kerjasamanya selama menempuh pendidikan kedokteran, semoga kelak menjadi orang-orang yang sukses.

19. Keluarga kedua selama diperantuan, kost pertama “TUMANINA” kartina, riska, desi, sitros, iga, rumpi, repi, enot, afi, mbak ninda dan mbak tria, terimakasih tiga tahunnya. Kost kedua “KELILA” wela, dina, nisa, terimakasih untuk hampir satu tahun ini. Terimakasih telah menjadi teman, sahabat sekaligus keluarga yang baik yang telah membantu dalam proses pemenuhan gizi selama di perantauan.
20. Terbayaku (mbak nadia, olla, ica, erwin).

Akhir kata penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, namun semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Bandar lampung, 2019

Penulis,

Eniwati

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR LAMPIRAN	v
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti.....	7
1.4.2. Manfaat Bagi Masyarakat	7
1.4.3. Manfaat Bagi Tenaga Kesehatan Instansi Terkait.....	8
1.4.4. Manfaat Bagi Peneliti Lain	8
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. DIABETES MELITUS	9
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus.....	9
2.1.2 Etiologi Diabetes Melitus.....	9
2.1.3 Patogenesis dan Patofisiologi Diabetes Melitus.....	12
2.1.4 Klasifikasi Diabetes Melitus	15
2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus.....	16
2.1.6 Komplikasi Diabetes Melitus	17
2.2 GAGAL GINJAL KRONIK	18
2.2.1 Anatomi Ginjal.....	18
2.2.2 Fisiologi Ginjal.....	21
2.2.3 Definisi Gagal Ginjal Kronik	22
2.2.4 Etiologi Gagal Ginjal Kronik	23
2.2.5 Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik.....	23
2.2.6 Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik pada Pasien DM.....	24
2.2.7 Patogenesis Gagal Ginjal Kronik	32
2.2.8 Patofisiologi Gagal Ginjal Kronik.....	35
2.2.9 Gejala Klinis.....	36
2.2.10 Diagnosis	37

2.2.11 Penatalaksanaan	38
2.3 Kerangka Teori.....	39
2.4 Kerangka Konsep	40
2.5 Hipotesis.....	41

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian	42
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	43
3.2.1 Waktu Penelitian	43
3.2.2 Tempat Penelitian.....	43
3.3 Subjek Penelitian.....	43
3.3.1 Populasi Penelitian	43
3.3.2 Sampel Penelitian.....	44
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	46
3.4.1 Variabel Bebas	46
3.4.2 Variabel Terikat.....	46
3.5 Definisi Operasional.....	46
3.6 Metode Pengambilan Data	49
3.7 Prosedur Penelitian.....	50
3.8 Instrumen Penelitian.....	50
3.9 Uji Instrumen.....	51
3.9.1 Hasil Uji Validitas.....	51
3.9.2 Hasil Uji Reliabilitas	52
3.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	52
3.8.1 Pengolahan Data.....	52
3.8.2 Analisis Data	53
3.9 Etika Penelitian	54

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian	55
4.1.1 Gambaran Umum Penelitian	55
4.1.2 Karakteristik Responden	57
4.1.3 Analisis Univariat.....	58
4.1.4 Analisis Bivariat.....	62
4.2 Pembahasan	69
4.2.1 Karakteristik Responden Penelitian	69
4.2.2 Faktor yang terbukti berhubungan dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien dengan riwayat DM.....	71
4.2.3 Faktor yang terbukti tidak berhubungan dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien dengan riwayat DM.....	76
4.3 Keterbatasan Penelitian	80

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan.....	82
5.2 Saran.....	83

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Kriteria diagnosis diabetes melitus	17
Tabel 2. Kriteria diagnosis diabetes melitus	17
Tabel 3. Penyebab Umum Gagal Ginjal Kronik	23
Tabel 4. Klasifikasi penyakit Gagal Ginjal Kronik atas dasar derajat penyakit ...	23
Tabel 5. Rencana Tatalaksana Gagal Ginjal Kronik.....	38
Tabel 6. Definisi Operasional	47
Tabel 7. Distribusi Karakteristik Responden	57
Tabel 8. Distribusi kategori paparan pada subyek penelitian.	58
Tabel 9. Distribusi kategori tingkatan hipertensi pada subyek berdasarkan tekanan darah sistolik dan diastolik.....	61
Tabel 10. Distribusi frekuensi dan odds ratio durasi/lama menderita DM pada responden penelitian dengan cut of point 10 tahun.....	62
Tabel 11. Distribusi frekuensi dan odds ratio riwayat keluarga menderita DM pada responden penelitian.	63
Tabel 12. Distribusi frekuensi dan odds ratio hipertensi sistolik pada responden penelitian.....	64
Tabel 13. Distribusi frekuensi dan odds ratio hipertensi diastolik pada responden penelitian.....	65
Tabel 14. Distribusi frekuensi dan odds ratio riwayat status kolesterol pada responden penelitian.....	66
Tabel 15. Distribusi frekuensi dan odds ratio riwayat merokok pada responden penelitian.	67
Tabel 16. Distribusi frekuensi dan odds ratio riwayat kepatuhan pengobatan DM pada responden penelitian.	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Patogenesis Diabetes melitus	14
Gambar 2. Ginjal	20
Gambar 3. Batas anterior kedua Ginjal	20
Gambar 4. Kerangka Teori.....	39
Gambar 5. Kerangka Konsep	40
Gambar 6. Desain penelitian	42
Gambar 7. Alur Penelitian.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik	89
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	90
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian di RS. Advent Bandar Lampung.....	91
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian di RS. Immanuel Way Halim.....	92
Lampiran 5. Surat Izin Pra-Survey Data Rekam Medik di RSAM.....	93
Lampiran 6. Lembar <i>Informed Consent</i>	94
Lampiran 7. Hasil Statistik.....	102
Lampiran 8. Lembar Pemantauan Kegiatan Skripsi	107
Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian.....	109

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Di bidang kesehatan terdapat beberapa masalah kesehatan, yang menjadi lebih penting yaitu penyakit tidak menular (PTM) seperti penyakit diabetes melitus, penyakit ginjal, penyakit jantung, hipertensi, serta penyakit usia lanjut. Meningkatnya PTM disebabkan oleh perubahan pola struktur masyarakat, gaya hidup, serta sosial ekonomi. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis non infeksi yang akan disandang seumur hidup ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal, akibat pankreas yang tidak cukup menghasilkan hormon insulin yang mengatur keseimbangan kadar glukosa darah atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif (Depkes RI, 2014). Berdasarkan data *World Health Organization* (2016) penyakit diabetes melitus di dunia pada tahun 2012 merupakan penyebab kematian ke delapan pada semua jenis kelamin dan penyebab kematian ke lima pada jenis kelamin perempuan. Pada tahun 2015 Indonesia menempati peringkat ke tujuh untuk prevalensi penderita diabetes tertinggi di dunia bersama dengan Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia dan Meksiko (WHO, 2016).

WHO (2016) mengemukakan bahwa beberapa komplikasi berat dapat ditimbulkan akibat diabetes melitus yaitu kerusakan pada ginjal, pembuluh darah, mata, syaraf dan peningkatan risiko gagal jantung serta stroke. Nefropati diabetik merupakan komplikasi akibat dari penyakit diabetes melitus yang tidak terkontrol. Komplikasi nefropati diabetik ditandai dengan peningkatan derajat proteinuria, *Elevated Urinary Albumin Excretion Rate* (UAER), peningkatan tekanan darah dan penurunan fungsi ginjal. Nefropati diabetik yang tidak ditangani dengan baik secara progresif akan mengakibatkan gagal ginjal kronik ataupun *End-Stage Renal Disease* (ESRD) hingga kematian (Setiati *et al.*, 2014).

Gagal ginjal kronik merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal (Setiati *et al.*, 2014). Gagal ginjal kronik menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia, baik untuk jumlah pasien dan biaya perawatan yang terlibat. Prevalensi global penyakit gagal ginjal kronik sebesar 13,4%. Gagal ginjal kronik menduduki peringkat ke 27 penyebab kematian di dunia pada tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke 18 pada tahun 2010. Prevalensi penyakit gagal ginjal kronik di Indonesia berdasarkan hasil Riskesdas 2013, populasi usia di atas 15 tahun yang terdiagnosis gagal ginjal kronik sebesar 0,2%, hal ini meningkat seiring bertambahnya usia. Peningkatan tajam terlihat pada kelompok usia 35 sampai 44 tahun. Prevalensi pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan yaitu 0,3% laki-laki dan 0,2% pada perempuan (Kemenkes, 2017). Di Indonesia, perawatan penyakit ginjal merupakan peringkat kedua pembiayaan terbesar

dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung. Saat ini biaya terapi pengganti sangat mahal dan diluar jangkauan kemampuan. Semua transplantasi ginjal masih menggunakan donor hidup, akibatnya terjadi ketidakseimbangan antara jumlah donor dan kebutuhan sehingga kebanyakan dilakukan terapi pengganti berupa hemodialisa atau cuci darah dua kali dalam seminggu, hal ini menyebabkan pasien yang sosial ekonominya rendah akan menjadi kendala (Kemenkes, 2017).

Gagal ginjal kronik akibat diabetes mempengaruhi 5-7% dari populasi dunia. Diabetes menyebabkan 9,1 - 29,9% dari kasus penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) di Indonesia, 23,8% di Zambia, 14-16% di Afrika Selatan, 12,4% di Mesir, 9% di Sudan dan 6,1% di Ethiopia (Damtie *et al.*, 2018). Berdasarkan penelitian Damtie (2018) di *Northwest Ethiopia* didapatkan bahwa dari 119 penderita diabetes melitus tipe 2, 41 orang mengalami penyakit ginjal kronik. Hasil ini berbanding lurus dengan penelitian Sari dan Hisyam (2014) di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta, di mana dari 96 penderita diabetes melitus, 60 orang mengalami gagal ginjal kronik (Sari & Hisyam, 2014). Kematian akibat penyakit gagal ginjal kronik adalah 409.000 dan 956.000 pada tahun 1990 dan 2013. Dari kematian tersebut, 46.000 (1990) dan 173.000 (2013) disebabkan oleh gagal ginjal kronik akibat penyakit diabetes melitus. Penyakit gagal ginjal kronik pada penderita diabetes melitus disebabkan oleh berbagai faktor seperti tekanan darah tinggi atau hipertensi, trigliserida tinggi, penurunan konsentrasi lipoprotein densitas tinggi (dislipidemia), dan peningkatan glukosa puasa (Damtie, *et al.*, 2018).

Berdasarkan data dari RSUD Dr. H. Abdul Moeloek (RSAM) untuk kasus gagal ginjal kronik pada tahun 2018 didapatkan yaitu sebanyak 220 pasien yang hidup, dan 87 pasien yang meninggal. Rentang usia 5-14 tahun berjumlah 9 orang, usia 15-24 tahun 6 orang, usia 25-44 tahun 49 orang, usia 45-64 tahun 97 orang, dan usia >65 tahun 59 orang. Penderita gagal ginjal kronik terbanyak yaitu pada rentang usia 45-64 tahun berjumlah 97 orang yang terdiri dari 53 pasien laki-laki dan 44 pasien perempuan. Sedangkan yang terdiagnosa diabetes melitus tipe 2 selama tahun 2018 di dapatkan jumlah 509 pasien hidup dan 99 pasien meninggal. Rentang usia 25-44 tahun berjumlah 71 orang, usia 45-64 tahun 347 orang, dan usia >65 tahun 91 orang (Rekam Medis RSAM, 2018). RS. Advent dan RS. Immanuel yang berlokasi di kota Bandar Lampung tersebut secara teknis medis cukup memadai untuk dilakukan penelitian, di samping sudah secara rutin memberikan pelayanan hemodialisis pada pasien-pasien gagal ginjal juga banyak di temukan pasien-pasien kontrol diabetes melitus.

Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “faktor-faktor yang berhubungan dengan gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim”

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, disusunlah rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan antara durasi/lama menderita diabetes melitus dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim?.
2. Apakah terdapat hubungan antara riwayat keluarga DM dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim?.
3. Apakah terdapat hubungan antara hipertensi dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim?.
4. Apakah terdapat hubungan antara riwayat status kolesterol total tinggi dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim?.
5. Apakah terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim?.
6. Apakah terdapat hubungan antara kepatuhan pengobatan DM dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim?.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

- a. Mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui karakteristik pasien gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim berdasarkan usia dan jenis kelamin.
- b. Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan durasi/lama menderita diabetes melitus dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.
- c. Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan riwayat keluarga DM dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.
- d. Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan hipertensi dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.
- e. Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan riwayat status kolesterol total tinggi dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.

- f. Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan merokok dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.
- g. Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan kepatuhan pengobatan DM dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti

- a. Mendapat pengalaman dan pengetahuan mengenai tata cara penulisan karya ilmiah secara baik dan benar.
- b. Menambah wawasan pengetahuan tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2.

1.4.2. Manfaat Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi masyarakat khususnya masyarakat yang menderita penyakit diabetes melitus sebagai upaya pencegahan melalui identifikasi faktor-faktor risiko yang dapat berpengaruh terhadap progresifitas penyakit diabetes melitus menjadi komplikasi kronis salah satunya gagal ginjal. Sehingga diharapkan dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas akibat komplikasi kronis diabetes melitus tersebut.

1.4.3. Manfaat Bagi Tenaga Kesehatan Instansi Terkait

Menjadi masukan kepada para tenaga kesehatan agar dapat meningkatkan perannya dalam edukasi dan menangani kasus diabetes melitus agar mencegah terjadinya berbagai macam komplikasi salah satunya gagal ginjal kronik di masa mendatang khususnya untuk pencegahan sekunder terhadap penderita yang sudah memiliki risiko.

1.4.4. Manfaat Bagi Peneliti Lain

Sebagai bahan kepustakaan serta wawasan tambahan bagi penelitian selanjutnya untuk ruang lingkup yang sama.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DIABETES MELITUS

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemik yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua nya (Setiati *et al.*, 2014). *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan diabetes melitus sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat dari insufisiensi fungsi insulin yang disebabkan gangguan produksi insulin oleh sel-sel beta langerhans kelenjar pankreas atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Depkes RI, 2014).

2.1.2 Etiologi Diabetes Melitus

Penyebab atau faktor dari penyakit diabetes melitus dapat dibedakan menjadi dua yaitu faktor yang tidak dapat diubah dan dapat diubah. Faktor yang tidak dapat diubah yaitu usia, jenis kelamin dan genetik.

Sedangkan faktor yang dapat diubah yaitu berat badan, aktivitas fisik, pola makan dan stres, yang dijelaskan sebagai berikut:

1. Usia

Proses menua yang berlangsung setelah usia di atas 40 tahun mengakibatkan perubahan anatomi, fisiologi dan biokimia. Perubahan dimulai dari tingkat sel, berlanjut pada tingkat jaringan dan akhirnya pada tingkat organ, yang dapat mempengaruhi fungsi homeostasis. Usia kaitannya sangat erat dengan kejadian kenaikan kadar glukosa darah, sehingga semakin meningkat usia maka prevalensi diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa semakin tinggi. Diabetes melitus tipe 2 biasanya terjadi setelah usia 30 tahun dan sering terjadi setelah usia 40 tahun, selanjutnya terus meningkat pada usia lanjut. Kejadian usia lanjut dengan gangguan toleransi glukosa mencapai 50 sampai 92% (Price & Wilson, 2006).

2. Jenis kelamin

Sebagian besar penyakit diabetes melitus dijumpai pada perempuan dibandingkan laki-laki karena terdapat perbedaan dalam melakukan aktivitas dan gaya hidup sehari-hari. Jumlah lemak pada laki-laki dewasa rata-rata 15-20% dari berat badan total, sedangkan pada perempuan 20-25%. Jadi, peningkatan kadar lemak pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki (Soegondo, 2007). Lemak yang tinggi dapat menyebabkan resistensi insulin karena perubahan komposisi *phospholipid* dalam membran sel, perubahan

sinyal insulin dapat menghambat sintesis glikogen atau mekanisme lainnya (Soeyono & Slamet, 1999).

3. Genetik

Genetik merupakan faktor penting pada diabetes melitus yang dapat mempengaruhi sel beta pankreas dan mengubah kemampuannya untuk mengenali sekretoris insulin. Keadaan ini meningkatkan kerentanan individu tersebut terhadap faktor-faktor lingkungan yang dapat mengubah integritas dan fungsi sel beta pankreas (Price & Wilson, 2006).

4. Berat Badan

Berat badan individu yang berlebih minimal 20% dari berat badan ideal, indeks masa tubuh lebih dari 25 kg/m^2 atau obesitas menyebabkan respon sel beta pankreas terhadap peningkatan glukosa darah berkurang, selain itu reseptor insulin pada sel di seluruh tubuh termasuk di otot berkurang jumlahnya dan kurang sensitif (Soegondo, 2007). Hal ini dikarenakan ketika seseorang memiliki berat badan berlebih atau obesitas kecenderungan memiliki kadar lemak yang berlebihan. Ketika lemak diolah untuk memperoleh energi, kadar asam lemak di dalam darah meningkatkan resistensi terhadap insulin melalui aksinya terhadap hati dan otot-otot tubuh (Ramaiah & Savitri, 2008).

5. Aktivitas fisik

Kurangnya aktivitas merupakan salah satu faktor yang ikut berperan dalam menyebabkan resistensi insulin pada diabetes

melitus tipe 2. Hal ini dikarenakan aktivitas fisik secara teratur bermanfaat untuk mengatur berat badan dan menguatkan sistem jantung dan pembuluh darah (Soegondo, 2007).

6. Pola makan

Penurunan kalori berupa karbohidrat dan gula yang diproses secara berlebihan, merupakan faktor eksternal yang dapat merubah integritas dan fungsi sel beta individu yang rentan (Price & Wilson, 2006).

7. Stres

Respon stres menyebabkan terjadinya sekresi sistem saraf simpatis yang diikuti oleh sekresi simpatis medular, dan bila stres menetap maka sistem hipotalamus pituitari akan diaktifkan dan akan mensekresi *corticotropin releasing factor* yang menstimulasi pituitari anterior untuk memproduksi *adenocorticotropic factor* (ACTH). *Adenocorticotropic* menstimulasi produksi kortisol. Produksi hormon kortisol dapat menaikkan kadar gula darah (Guyton, 2006).

2.1.3 Patogenesis dan Patofisiologi Diabetes Melitus

Fungsi metabolik utama insulin adalah meningkatkan laju pemasukan glukosa ke dalam sel di dalam tubuh. Insulin disintesis dalam bentuk preproinsulin (prekursor insulin) pada retikulum endoplasma sel beta dan kemudian diurai menjadi proinsulin, selanjutnya proinsulin akan dipecah menjadi insulin dan peptida-C dibantu dengan enzim peptidase

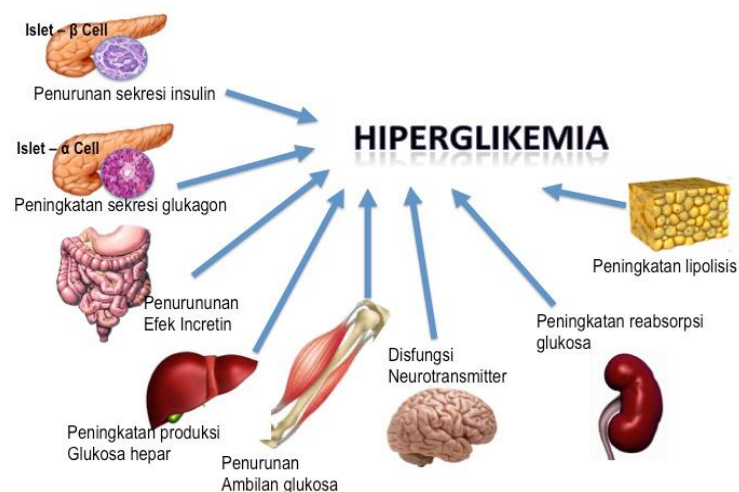
yang selanjutnya akan dikemas dalam *secretory vesicle* dalam sel tersebut dan akan disekresi bersama melalui membran sel. Peningkatan kadar glukosa darah memicu pelepasan insulin dari simpanan granula sel beta pankreas (Longo *et al.*, 2011).

Insulin disekresikan melalui beberapa tahap yaitu dimulai dari proses glukosa melewati membran sel melalui GLUT 2 yang terdapat di membran sel beta pankreas. Lalu glukosa di dalam sel mengalami glikolisis dan fosforilasi yang selanjutnya akan melepaskan molekul ATP yang berperan dalam penutupan kanal K^+ yang mengakibatkan depolarisasi membran. Keadaan tersebut menyebabkan pembukaan kanal Ca^{2+} intrasel. Keadaan tersebut memicu sekresi insulin ke dalam sirkulasi. Insulin akan berikatan dengan reseptor pada membran sel pada jaringan perifer. Ikatan tersebut akan menghasilkan sinyal yang akan meregulasi glukosa dengan cara peningkatan GLUT 4. Melalui GLUT 4 tersebut glukosa akan dimasukkan ke dalam sel, selanjutnya akan mengalami proses metabolisme (Longo *et al.*, 2011).

Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 mekanisme, yaitu : 1) Rusaknya sel-sel beta pankreas karena pengaruh dari luar seperti (virus, zat kimia tertentu) ataupun dari dalam (penyakit *autoimmune*); 2) Penurunan sensitivitas reseptor glukosa pada kelenjar pankreas; 3) Kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer. Apabila tubuh manusia mengalami defisiensi insulin, maka kadar gula dalam darah menjadi

sangat tinggi melebihi batas normal, karena glukosa mempunyai sifat menarik cairan, maka penderita diabetes melitus memiliki kecenderungan untuk banyak kencing (*poliuria*). Tubuh yang banyak kehilangan cairan akan mengalami dehidrasi, kondisi ini menyebabkan rasa haus yang terus menerus sehingga selalu ingin minum (*polidipsia*). Dikarenakan sel-sel jaringan tidak mendapatkan suplai glukosa dari luar, maka volume dan massa sel-sel tubuh menjadi menyusut serta mengirimkan sinyal ke otak untuk terus merangsang pusat lapar, maka penderita memiliki keinginan untuk makan terus (*polifagia*) (PERKENI, 2015).

Menurut DeFronzo pada tahun 2009 secara garis besar patogenesis diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh delapan hal (*ominous octet*). Berikut gambar dibawah ini:



Gambar 1. Delapan organ yang berperan dalam patogenesis pada diabetes melitus tipe 2 (Ralph & DeFronzo, 2009)

2.1.4 Klasifikasi Diabetes Melitus

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 yang disebut diabetes tergantung insulin (IDDM) merupakan gangguan katabolik dimana tidak terdapat insulin dalam sirkulasi, glukagon plasma meningkat dan sel-sel beta pankreas gagal berespon terhadap semua rangsangan insulinogenik. Hal ini disebabkan oleh penyakit tertentu antara lain infeksi virus dan autoimun yang membuat produksi insulin terganggu. Diabetes melitus ini erat kaitannya dengan tingginya frekuensi dari antigen HLA tertentu. Gen-gen yang menjadikan antigen ini terletak pada lengan pendek kromosom 6. Onset terjadinya diabetes melitus tipe 1 dimulai pada masa anak-anak atau pada umur 14 tahun (Guyton, 2006).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan bentuk diabetes *nonketotik* yang tidak terkait dengan marker HLA kromosom ke 6 dan tidak berkaitan dengan *autoantibody* sel pulau Langerhans. Dimulai dengan adanya resistensi insulin yang belum menyebabkan diabetes melitus secara klinis. Hal ini ditandai dengan sel beta pankreas yang masih dapat melakukan kompensasi sehingga terjadi keadaan hiperinsulinemia dengan glukosa yang masih normal atau sedikit meningkat. Pada kebanyakan kasus, diabetes melitus ini terjadi pada usia >30 tahun dan timbul secara perlahan (Guyton, 2006). Menurut ADA (2009)

diabetes melitus tipe 2 bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin (Setiati *et al.*, 2014).

2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang diabetes melitus. Kecurigaan adanya diabetes melitus perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan sebagai berikut:

1. Keluhan klasik diabetes melitus : banyak berkemih (*poliuria*), banyak minum (*polidipsia*), banyak makan (*polifagia*) dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
2. Keluhan lain : kelelahan, kesemutan, mudah mengantuk, kram, rasa kebas, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita, nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat (Purnamasari, 2009).

Tabel 1. Kriteria diagnosis diabetes melitus

Jenis pemeriksaan	Kadar glukosa (mg/dl)
Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa	≥ 126 mg/ dl (7.0 mmol/L).Puasa adalah pasien tak mendapat kalori sedikitnya 8 jam.
Pemeriksaan kadar glukosa darah 2 jam post pandrial (PP)	≥ 200 mg/ dl (11,1 mmol/L) setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
Pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu	≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
Pemeriksaan HbA1c	$\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP).

Sumber : (Purnamasari, 2009)

Tabel 2. Kriteria diagnosis diabetes melitus

		Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Konsentrasi glukosa darah sewaktu	Plasma vena	<100	100-199	≥ 200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥ 200
Konsentrasi glukosa darah puasa	Plasma vena	<100	100-126	≥ 126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥ 100

Sumber : (Purnamasari, 2009).

2.1.6 Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi yang disebabkan oleh gangguan integritas pembuluh darah seperti penyakit mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular (mikroangiopati) memberikan manifestasi seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. Adapun makrovaskular (makroangiopati) biasanya muncul sebagai gejala klinis berupa

penyakit jantung iskemik dan pembuluh darah perifer. Kerusakan pembuluh darah menimbulkan kerusakan glomerulus yang berfungsi sebagai penyaring darah. Dalam keadaan normal protein tidak melewati lubang-lubang glomerulus kecil. Namun, karena kerusakan glomerulus, protein (albumin) dapat melewati glomerulus sehingga dapat ditemukan dalam urin yang disebut sebagai mikroalbuminuria (Waspadji, 2014). Diabetes melitus menyebabkan berbagai macam komplikasi antara lain gagal ginjal, amputasi ekstremitas inferior, dan kasus baru kebutaan pada orang dewasa di Amerika Serikat. Salah satu penyebab utama terjadinya gagal ginjal adalah nefropati diabetik akibat dari penyakit diabetes melitus yang tidak terkontrol (Crandall & Shamoon, 2016).

2.2 GAGAL GINJAL KRONIK

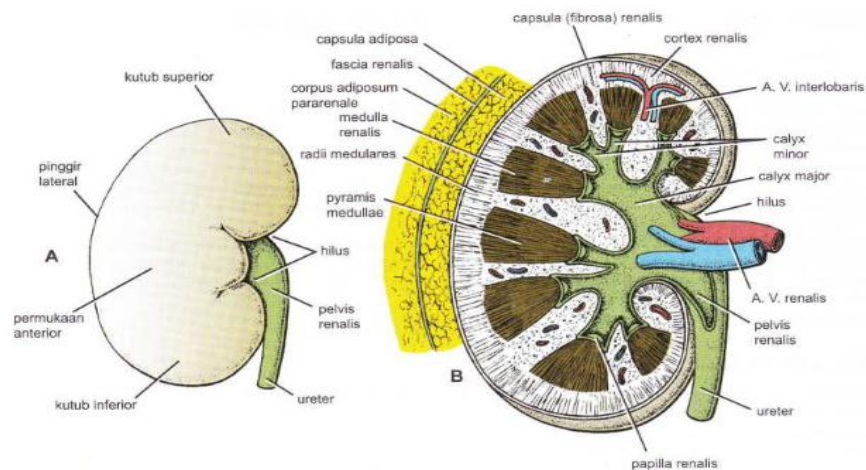
2.2.1 Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan salah satu organ tubuh yang penting pada manusia, berbentuk oval atau kacang dan mempunyai banyak fungsi seperti mengeluarkan zat-zat toksik, mempertahankan keseimbangan cairan, asam dan basa cairan tubuh, garam-garam dalam tubuh, mengeluarkan sisa-sisa metabolisme dari protein seperti ureum, kreatinin, amoniak yang sudah berlebih dari darah saat membawa kembali zat gizi dan zat kimia ke darah, serta pembentukan hormon renin dan eritropoetin. Ginjal terletak retroperitoneal pada dinding abdomen, setinggi vertebra T12-L3 masing-masing di sisi kanan dan kiri *columna vertebralis*, secara umum ginjal dekstra terletak lebih rendah dari ginjal sinistra

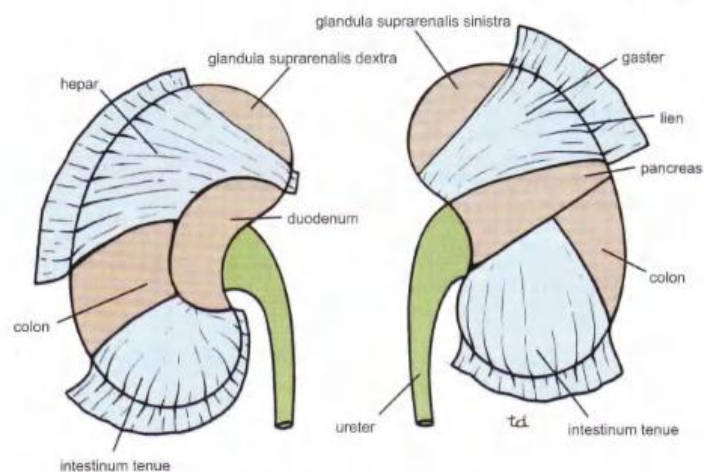
karena adanya lobus hepar dekstra. Ginjal dekstra dipisahkan dari hepar oleh resessus hepatorenalis, sedangkan ginjal sinistra berhubungan dengan gaster, lien, pankreas, jejunum, dan kolon desenden. Ukuran ginjal sekitar panjang 10 cm, lebar 5 cm dan tebal 2,5 cm. Di superior ginjal berhubungan dengan diafragma yang memisahkannya dari kavitas pleuralis dan pasangan ke 12 costa. Permukaan posterior ginjal berhubungan dengan musculus kuadratus lumborum (Paulsen & Waschke, 2013).

Ginjal dibungkus oleh tiga lapis jaringan. Jaringan yang terdalam adalah kapsula renalis, jaringan pada lapisan kedua adalah adipose dan jaringan terluar adalah fascia renal. Ginjal memiliki dua regio yaitu korteks dan medula. Korteks merupakan bagian superfisial yang memiliki warna merah muda, sedangkan bagian dalam yaitu medula berwarna merah tua kecoklatan. Korteks renalis meluas dari kapsula renalis ke bagian dasar *pyramis renalis* serta ruang diantaranya. Korteks renalis terbagi menjadi *cortical zone* dibagian luar dan *juxtamedullary zone* di bagian dalam. Bagian dari korteks renalis yang meluas diantara *pyramis renalis* disebut sebagai *columna renalis*. Korteks renalis dan *pyramis renalis* dikenal sebagai parenkim atau bagian fungsional dari ginjal. Dalam parenkim terdapat unit fungsional ginjal yang disebut sebagai nefron. Filtrat yang dibentuk oleh nefron mengalir menuju duktus papilaris kemudian menuju kaliks minor dan mayor selanjutnya menuju pelvis renalis dan keluar melewati ureter menuju vesica

urinaria. Sedangkan pada medula terdapat *pyramis renalis* yang berbentuk kerucut dengan bagian dasar yang lebar menghadap korteks, dan bagian apeks disebut sebagai *papilla renalis* menghadap hilum (Tortora & Derrickson, 2011).



Gambar 2. A. Ginjal dekstra, facies anterior. B. Ginjal dekstra, potongan koronal, memperlihatkan korteks, medula, *pyramis medula*, *papilla renalis*.
(Snell & Richard , 2006)



Gambar 3. Batas anterior kedua Ginjal
(Snell & Richard , 2006)

2.2.2 Fisiologi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang memiliki banyak pembuluh darah yang tugasnya adalah menyaring atau membersihkan darah, selain itu ginjal juga berfungsi sebagai alat ekskresi sisa metabolisme, zat kimia yang tidak berguna bagi tubuh serta metabolit hormon. Ginjal juga berperan dalam menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh. Aliran darah ke ginjal adalah 1,2 liter/menit atau 1.700 liter/hari, darah tersebut disaring menjadi cairan filtrat sebanyak 120 ml/menit atau 170 liter/hari ke tubulus ginjal. Kemudian cairan filtrat tersebut akan diproses dalam tubulus sehingga akhirnya keluar dari ke dua ginjal menjadi urin sebanyak 1-2 liter/hari (Guyton & Hall, 2015).

Dalam memproduksi urin tersebut melalui tiga tahap, pertama filtrasi glomerular yaitu air dan sebagian besar larutan pada plasma darah melewati dinding kapiler glomerular, di mana filtrat glomerular selanjutnya masuk ke tubulus renalis. Tahap kedua reabsorpsi tubular yaitu terjadi proses reabsorpsi filtrat glomerular yang melewati tubulus renalis dan duktus kolektifus, pada tahap ini 99% air dan cairan yang masih berguna bagi tubuh direabsorpsi atau diserap kembali oleh sel-sel tubulus. Cairan yang telah direabsorpsi kembali lagi ke sirkulasi melalui kapiler peritubular dan *vasa recta*. Tahap ketiga sekresi tubular yaitu saat cairan mengalir melalui tubulus renalis dan duktus kolektifus, sel-sel tubulus dan duktus mensekresikan material lain seperti sisa-sisa metabolisme, obat, dan ion berlebih ke dalam cairan (Tortora &

Derrickson, 2011). Ginjal mempunyai peran penting dalam regulasi tekanan arteri yaitu dengan cara mengekskresi sejumlah sodium dan air. Organ ini juga berperan dalam pengaturan tekanan arteri jangka pendek dengan mengekskresikan hormon dan substansi vasoaktif (renin) yang berperan dalam pembentukan produk vasoaktif (angiotensin II). Selain itu, fungsi primer ginjal adalah mempertahankan volume dan komposisi cairan ekstrasel dalam batas normal (Guyton & Hall, 2015).

2.2.3 Definisi Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal kronik merupakan abnormalitas struktur atau fungsi ginjal yang ditandai dengan uji pencitraan ginjal *Glomerular Filtration Rate* (GFR) kurang dari 60 ml/menit/1,73 m², atau terdapat penanda kerusakan ginjal, atau keduanya, selama ≥ 3 bulan, bergantung pada penyebab yang mendasari. Ditemukannya satu atau lebih gejala seperti albuminuria, sedimen urin yang abnormal, kelainan elektrolit yang berhubungan dengan kelainan tubulus, kelainan histologi, kelainan yang dideteksi dengan imaging. Gagal ginjal kronik ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang *irreversibel*, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Pada keadaan ini ginjal kehilangan kemampuannya untuk mempertahankan volume dalam komposisi cairan tubuh dalam keadaan asupan makanan normal (PERNEFRI, 2011).

2.2.4 Etiologi Gagal Ginjal Kronik

Penyebab umum gagal ginjal kronik adalah sebagai berikut :

Tabel 3. Penyebab Umum Gagal Ginjal Kronik

Penyebab umum Gagal Ginjal Kronik
1. Glomerulonefritis
2. Diabetes mellitus
3. Obstruksi dan infeksi
4. Hipertensi
5. Sebab lain

Sumber : (Suwitra, 2015)

2.2.5 Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik

Klasifikasi stadium gagal ginjal kronik ditentukan oleh nilai LFG, dibagi menjadi 5 stadium, di mana stadium yang lebih tinggi menunjukkan nilai laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah.

Tabel 4. Klasifikasi penyakit Gagal Ginjal Kronik atas dasar derajat penyakit

Klasifikasi	LFG (ml/mnt/1,73m ²)	Derajat
Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	≥ 90	1
Kerusakan ginjal dengan LFG menurun ringan	60-89	2
Kerusakan ginjal dengan LFG menurun sedang	30-59	3
LFG menurun berat	15-29	4
Gagal ginjal	<15	5

Sumber : (Suwitra, 2015)

2.2.6 Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik pada Pasien DM

a. Durasi/lama menderita diabetes melitus

Kerusakan atau penebalan membrane basalis pada pembuluh darah kapiler dan arteri, penebalan selaput endotelial dan trombosis adalah karakteristik dari mikroangiopati diabetik dan mulai timbul setelah periode satu atau dua tahun menderita diabetes melitus. Kerusakan-kerusakan tersebut semakin nampak sesuai dengan lamanya menderita diabetes melitus. Hipoksia dan iskemia jaringan-jaringan tubuh dapat timbul akibat dari mikroangiopati khususnya pada ginjal. Mikroangiopati diabetik timbul akibat dari kadar glukosa darah yang tinggi, sehingga menyebabkan terjadinya glikosilasi protein pada membran basalis, sehingga terjadi penebalan selaput membran basalis dan terjadi pula penumpukan zat serupa glikoprotein membran basalis pada mesangium dan lama kelamaan kapiler-kapiler glomerulus akan terdesak dan aliran darah terganggu yang dapat menyebabkan glomerulosklerosis dan hipertrofi nefron yang akan menimbulkan nefropati diabetik (Katherine *et al.*, 2014).

Kelainan yang terjadi pada ginjal penyandang diabetes melitus dimulai dengan adanya mikroalbuminuria yaitu ekskresi albumin lebih dari 30 mg per hari, jika tidak terkontrol kemudian akan berkembang menjadi proteinuria secara klinis dan berlanjut dengan penurunan fungsi laju filtrasi glomerulus dan berakhir dengan gagal ginjal (Rivandi & Yonata, 2015).

Berikut tahapan-tahapan nefropati diabetik:

1. Tahap I (nefropati sangat awal)

Pada tahap ini LFG meningkat di atas normal yaitu sampai dengan 40% disertai pembesaran ukuran ginjal. Albuminuria belum nyata dan tekanan darah biasanya normal. Tahap ini berlangsung 0-5 tahun sejak awal diagnosis diabetes melitus tipe 2 ditegakkan dan biasanya masih reversible apabila pengendalian glukosa darah ketat maka kelainan fungsi dan struktur ginjal dapat normal kembali.

2. Tahap II (nefropati yang berkembang)

Perubahan struktur ginjal berlanjut dan LFG masih tetap meningkat. Albuminuria hanya akan meningkat setelah latihan jasmani, kendali metabolik yang buruk dan keadaan stres. Pada tahap ini disebut juga *silent stage*, progresivitas biasanya terkait dengan memburuknya kendali metabolik. Tahap ini berlangsung 5-10 tahun diagnosis diabetes melitus. pada tahap ini pasien mengekresikan lebih dari 30 mg albumin dalam urin/24 jam.

3. Tahap III (*overt* atau dipstick positif diabetes)

Pada tahap ini disebut juga *insipient diabetic nephropaty* atau tahap awal nefropati karena mikroalbuminuria telah nyata, secara histopatologis juga telah jelas penebalan membran basalis glomerulus. Tahap ini terjadi 10-15 tahun diagnosis diabetes melitus.

4. Tahap IV (nefropati tingkat lanjut)

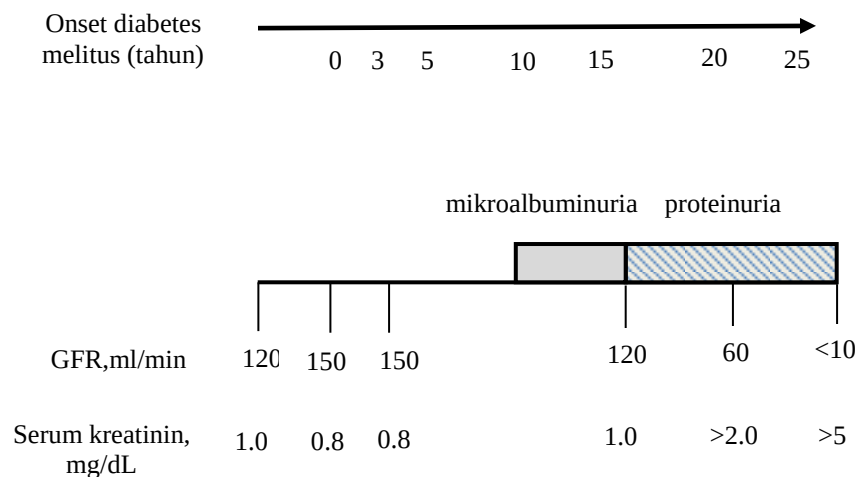
Pada tahap ini proteinuria semakin meningkat, tekanan darah meningkat, dan LFG menurun dibawah normal. Penyulit diabetes lainnya sudah dapat ditemukan seperti retinopati, neuropati, gangguan profil lemak dan gangguan vascular umum. Progresivitas ke arah gagal ginjal semakin tinggi namun dapat di perlambat dengan pengendalian glukosa darah, lemak, dan tekanan darah. Tahap ini berlangsung setelah 15-20 tahun diagnosis diabetes melitus tegak.

5. Tahap V (*end stage renal disease*, ESRD)

Pada tahap ini LFG sudah sedemikian rendah dan merupakan tahap akhir di mana sudah memerlukan tindakan khusus berupa terapi pengganti seperti hemodialisis maupun transplantasi ginjal. Pada pasien sudah menunjukkan tanda-tanda sindrom uremik.

Tabel. Tingkat Kerusakan Ginjal

Kategori	24 jam (mg/24jam)	Urin sewaktu (mg/24 jam)	Urin sewaktu (mh/mg kreatinin)
Normal	<30	<20	<30
Mikroalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Albuminuria	≥300	≥200	≥300



Gambar. Perjalanan waktu dari perkembangan nefropati diabetes

b. Hipertensi

Hipertensi atau disebut dengan tekanan darah tinggi dapat menyebabkan gagal ginjal. Fungsi utama ginjal yaitu sebagai sistem penyaringan untuk membuang kelebihan air dan limbah di dalam darah. Fungsi penyaringan dijalankan oleh jutaan pembuluh darah kecil di dalam ginjal. Hipertensi pada dasarnya merusak pembuluh darah, tingginya tekanan darah ini juga dapat membuat pembuluh darah dalam ginjal tertekan. Akibat peningkatan tekanan intraglomeruler menimbulkan gangguan struktural dan fungsional pada glomerulus. Hipertensi yang tidak terkontrol dan berlangsung lama dapat menyebabkan perubahan resistensi arteriol aferen dan terjadi penyempitan arteriol eferen akibat perubahan struktur mikrovaskuler. Kondisi ini akan menyebabkan iskemik glomerular dan mengaktivasi respon inflamasi. Hasilnya akan terjadi pelepasan mediator inflamasi, endotelin dan aktivasi angiotensin II intrarenal.

Kondisi ini akan menyebabkan terjadi apoptosis, meningkatkan produk matriks dan deposit pada mikrovaskuler glomerulus dan terjadilah sklerosis glomerulus atau nefrosklerosis. Apabila nefron mengalami kerusakan maka tidak mampu menjalankan tugasnya dalam proses penyaringan limbah, natrium, serta kelebihan cairan dalam darah (Dharma, 2014; Firmansyah, 2013).

c. Kolesterol

Seseorang yang menderita penyakit diabetes melitus disertai dengan kadar kolesesterol dan trigliserida yang tinggi dapat menyebabkan aterosklerosis. Buruknya sirkulasi ke sebagian besar organ menyebabkan hipoksia dan cedera jaringan, merangsang reaksi peradangan yang berperan menimbulkan aterosklerosis, hal ini sering kali didapatkan pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa. Patogenesis aterosklerosis diawali dengan adanya inflamasi pada pembuluh darah. Insulin dapat secara langsung menstimulasi pembentukan aterosklerosis dengan adanya hiperglikemik yang kronis. Hasil glikosilasi protein menempel pada sel-sel dinding pembuluh darah sehingga menimbulkan perubahan-perubahan menuju terjadinya aterosklerosis. Dengan adanya perubahan atau inflamasi pada dinding pembuluh darah, akan terjadi penumpukan lemak pada lumen pembuluh darah, dimana pada penderita diabetes melitus sering dijumpai adanya peningkatan trigliserida dan kolesterol. Pada penderita diabetes melitus konsentrasi dari HDL

(*High-density lipoprotein*) sebagai pembersih plak biasanya sangat rendah. Adanya faktor resiko lain seperti hipertensi akan meningkatkan kerentanan terhadap aterosklerosis. Konsekuensi dari aterosklerosis merupakan penyempitan lumen pembuluh darah yang menyebabkan berkurangnya suplai darah ke ginjal sehingga menimbulkan gangguan proses filtrasi glomerulus yang dapat mengakibatkan kerusakan ginjal (Bhagaskara, Liana & Santoso, 2015; Wahyuningsih *et al.*, 2018).

d. Merokok

Asap rokok terdiri dari 4000 bahan kimia, 200 diantaranya beracun dan berbahaya bagi kesehatan. Racun utama pada rokok adalah tar, nikotin dan karbon monoksida (CO). Semua zat kimia yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses farmakokinetik dan farmakodinamik. Farmakokinetik di dalam tubuh terdiri dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Absorpsi nikotin di paru-paru dimulai ketika rokok tersebut dinyalakan maka nikotin menguap menjadi partikel tar dan menuju ke paru-paru dan akan terbawa ke dalam saluran darah sehingga melewati pembuluh darah perifer dan pembuluh di ginjal. Selanjutnya nikotin mengalami proses metabolisme yang sebagian besar terjadi di hati dan di ginjal. Nikotin pada ginjal akan menyebabkan peningkatan kerja ginjal melebihi kapasitas normal. Kebiasaan merokok dapat memperburuk fungsi ginjal. Merokok juga memperlambat aliran darah ke ginjal

dan dapat memperburuk fungsi ginjal. Efek merokok fase akut yaitu meningkatkan pacuan simpatis yang akan berakibat pada peningkatan tekanan darah, takikardi dan penumpukan katekolamin dalam sirkulasi. Pada fase akut pembuluh darah juga sering mengalami vasokonstriksi di ikuti dengan peningkatan tahanan pembuluh darah ginjal sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus dan fraksi filter (Aisyah, Hernawan & Ridha, 2015; Ariyanto *et al.*, 2018).

e. Kepatuhan Pengobatan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronik yang tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat berakibat fatal apabila pengelolaannya tidak tepat. Penatalaksanaan diabetes melitus secara umum terdapat 4 pilar yaitu edukasi, terapi gizi, latihan jasmani, dan intervensi farmakologis. Intervensi farmakologis terdiri dari obat anti hiperglikemik oral dan insulin. Pasien diabetes melitus yang mendapatkan obat antidiabetik oral harus memiliki tingkat manajemen dan perawatan diri yang tinggi. Rendahnya manajemen diri meliputi ketidakpatuhan minum obat yang dapat menyebabkan glukosa darah pasien menjadi sulit terkontrol. Ketidakpatuhan terhadap pengobatan diabetes melitus saat ini masih menjadi masalah yang cukup penting. Keterbatasan pasien untuk patuh terhadap pengobatan bisa disebabkan oleh regimen pengobatan yang terlalu panjang masa penggunaan obatnya., jumlah obat terlalu

banyak dan atau kesalahan informasi pengobatan yang diterima. Kontrol diabetes melitus yang buruk dapat mengakibatkan hiperglikemia jangka panjang, hal ini dapat menyebabkan timbulnya berbagai komplikasi baik secara mikrovaskuler dan makrovaskuler serta meningkatkan angka mortalitas (Puspitasari, 2012).

f. Usia

Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit gagal ginjal kronik. Berdasarkan data dari RSUD Dr. H. Abdul Moeloek provinsi lampung di tahun 2018 tercatat pasien yang keluar dan hidup terdiri dari 220 pasien dan 87 pasien yang keluar meninggal. Pada rentang usia 5-14 tahun terdapat 9 kasus, 15-24 tahun 6 kasus, 25-44 tahun 49 kasus, 45-64 tahun 97 kasus, dan usia >65 tahun 59 kasus. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan jumlah penderita gagal ginjal kronik pada rentang usia di atas 25 tahun. Hal tersebut dikarenakan penambahan usia akan memengaruhi anatomi, fisiologi dan sitologi pada ginjal. Setelah usia 30 tahun, ginjal akan mengalami atrofi dan ketebalan kortek ginjal akan berkurang sekitar 10% setiap dekade. Selain itu juga akan bertambah penebalan membran basal glomerulus, ekspansi mesangium glomerular dan terjadinya deposit protein matriks ekstraseluler sehingga menyebabkan glomerulosklerosis (Hsieh & Power, 2009).

g. Jenis kelamin

Untuk jenis kelamin patofisiologinya belum pasti, namun dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Ikawati *et al.*, 2018) menunjukkan kejadian penyakit gagal ginjal kronik banyak yang berjenis kelamin laki-laki, hal ini dimungkinkan karena perempuan lebih memperhatikan kesehatan dan menjaga pola hidup sehat dibandingkan laki-laki.

2.2.7 Patogenesis Gagal Ginjal Kronik

Pada pasien diabetes melitus terjadi kelainan metabolik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah. Kadar glukosa dalam darah yang tinggi dapat mempengaruhi struktur ginjal, merusak pembuluh darah halus ginjal (glomerulosklerosis noduler dan difus). Kerusakan pembuluh darah menimbulkan kerusakan glomerulus yang berfungsi sebagai penyaring darah. Dalam keadaan normal protein tidak melewati glomerulus karena ukuran protein yang besar tidak dapat melewati lubang-lubang glomerulus yang kecil. Namun karena kerusakan glomerulus, protein (albumin) dapat melewati glomerulus sehingga dapat ditemukan dalam urin yang disebut dengan mikroalbuminuria. Kondisi ini disebut juga sebagai penyakit ginjal diabetes (Nefropati diabetik). Nefropati diabetik merupakan suatu penyakit menahun atau komplikasi dari diabetes melitus yang ditandai dengan adanya mikro atau makroproteinuri (mula-mula intermiten kemudian persisten $>0,3$ g/24 jam), penurunan GFR (*glomerular filtration rate*), peningkatan

tekanan darah yang perjalanannya progresif menuju stadium akhir berupa gagal ginjal terminal. Gejala-gejala diatas bersifat sementara dan masih mungkin *reversible* bila kadar glukosa darah terkendali. Setelah beberapa tahun timbulah perubahan struktural pada jaringan ginjal berupa penebalan mebran basalis dan ekspansi mesangium yang menopang glomerulus. Perubahan ini menandai adanya permulaan nefropati (nefropati insipien). Bila selama itu kadar glukosa darah tetap tidak terkendali, hiperfiltrasi, mikroalbuminuria dan kenaikan tekanan darah akan lebih jelas meskipun pasien tetap asimptomatik selama bertahun-tahun. Lama kelamaan jumlah protein yang dikeluarkan kedalam urin makin meningkat secara progresif, akhirnya 10-30 tahun setelah menderita diabetes, proteinuria menjadi persisten. Pada saat ini diagnosis nefropati sudah dapat ditegakkan. Seiring bertambah lamanya menderita diabetes melitus, kerusakan glomerulus berlanjut, menimbulkan gangguan faal yang ditandai dengan penurunan GFR, kemudian kadar kreatinin meningkat dan akhirnya timbul gagal ginjal kronik. Salah satu akibat dari komplikasi kronik diabetes melitus adalah penyakit mikrovaskuler salah satunya adalah nefropati diabetik yang merupakan penyebab utama gagal ginjal kronik. Berbagai teori tentang patogenesis nefropati diabetik seperti peningkatan produk glikolisasi dengan proses non enzimatik yang disebut AGEs (*Advanced Glycosylation End Products*), peningkatan reaksi jalur poliol (*polyol pathway*), glukotoksisitas, dan protein kinase C memberikan kontribusi pada kerusakan ginjal. Kelainan glomerulus disebabkan oleh denaturasi

protein karena tingginya kadar glukosa, hiperglikemia dan hipertensi intraglomerulus. Kelainan atau perubahan terjadi pada membran basalis glomerulus dengan proliferasi dari sel-sel mesangium. Keadaan ini menyebabkan glomerulosklerosis dan berkurangnya aliran darah, sehingga terjadi perubahan-perubahan pada membran basalis glomerulus ditandai dengan timbulnya albuminuria (Simatupang & Wijaya, 2010).

Glikolisis non enzimatis adalah reaksi reversibel pengikatan glukosa pada protein, lemak dan asam nukleat tanpa aktivitas enzim. Dengan adanya hiperglikemia yang terus menerus, glukosa akan menjadi ireversibel berikatan dengan kolagen dan protein-protein lain dalam dinding pembuluh darah dan jaringan interstitial. Produk ini yang disebut dengan AGEs (*Advanced Glycation End Products*). AGEs dapat menyebabkan kerusakan jaringan atau keadaan patologis melalui beberapa mekanisme berikut :

1. Pengikatan protein seperti albumin, LDL (*low-density lipoprotein*), immunoglobulin dan penebalan membran basalis atau peningkatan permeabilitas pembuluh darah.
2. Pengikatan pada reseptor-reseptor sel seperti makrofag, menyebabkan pelepasan *cytokine* dan hormon pertumbuhan yang dapat menstimulasi terjadinya proliferasi pada glomerulus dan dinding sel otot polos pembuluh darah.
3. Merangsang terjadinya oksidasi lemak dan oksigen radikal.

4. Inaktivasi *nitric oxide* dengan peningkatan permeabilitas dan vasodilatasi.
5. Perubahan koagulasi pada sel-sel endotelial.

(Simatupang & Wijaya, 2010).

2.2.8 Patofisiologi Gagal Ginjal Kronik

Patofisiologi penyakit gagal ginjal kronik pada awalnya tergantung pada etiologi atau penyakit yang mendasarinya. Adanya pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factor*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Keadaan ini diikuti oleh proses maladaptasi yaitu sklerosis nefron dan pada akhirnya akan terjadi penurunan fungsi nefron secara progresif. Dengan adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal yang diperantarai oleh *growth factor* seperti *Transforming Growth Factor* β (TGF- β) menyebabkan hiperfiltrasi, sklerosis, dan progresifitas. Selain itu progresifitas penyakit gagal ginjal kronik juga di pengaruhi oleh albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia (Suwitra, 2015).

Pada pasien gagal ginjal kronik, terjadi peningkatan kadar air dan natrium dalam tubuh. Hal ini disebabkan karena gangguan ginjal dapat mengganggu keseimbangan glomerulotubular sehingga terjadi

peningkatan *intake* natrium yang akan menyebabkan retensi natrium dan meningkatkan volume cairan ekstrasel (Longo *et al.*, 2011). Reabsorpsi natrium akan menstimulasi osmosis air dari lumen tubulus menuju kapiler peritubular sehingga dapat terjadi hipertensi. Hipertensi akan menyebabkan kerja jantung meningkat dan merusak pembuluh darah ginjal. Rusaknya pembuluh darah ginjal mengakibatkan gangguan filtrasi dan meningkatkan keparahan dari hipertensi (Tortora, 2011).

2.2.9 Gejala Klinis

Pada keadaan gagal ginjal kronik terjadi kerusakan regional glomerulus dan penurunan GFR yang akan mempengaruhi pengaturan cairan tubuh, keseimbangan asam basa, elektrolit, sistem hematopoiesis dan hemodinamik, fungsi ekskresi dan metabolik endokrin. Sehingga menyebabkan munculnya beberapa gejala klinis secara bersamaan, yang disebut sebagai sindrom uremia. Gejala yang muncul akibat sindrom uremia yaitu lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, nokturia, kelebihan volume cairan, neuropati perifer, pruritus, *uremic frost*, pericarditis, kejang-kejang hingga koma (Suwitra, 2015).

Pasien gagal ginjal kronik stadium 1-3 ($\text{GFR} > 30 \text{ mL/menit/1,73m}^2$) bersifat asimtomatik, ketidakseimbangan elektrolit atau kelainan endokrin dan metabolisme belum menimbulkan gejala klinis. Pada stadium 4-5 ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/menit/1,73m}^2$) umumnya terjadi gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah,

gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan mudah terkena infeksi saluran kemih, saluran pencernaan, saluran pernafasan serta gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Sedangkan ($\text{GFR} < 15 \text{ mL/menit/1,73m}^2$) memerlukan terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2015).

2.2.10 Diagnosis

Diagnosis gagal ginjal kronik dapat dilihat dari berbagai aspek yaitu : anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan radiologis. Setiap stadium gagal ginjal kronik berbeda-beda hasil anamnesisnya, pasien gagal ginjal kronik stadium 1 sampai 3 (dengan $\text{GFR} \geq 30 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$) biasanya memiliki gejala asimtomatik. Pada stadium ini masih belum ditemukan gangguan elektrolit dan metabolik, sedangkan pada pasien gagal ginjal kronik stadium 4 dan 5 (dengan $\text{GFR} < 30 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$) pada tahap awal mengalami polyuria dan edema dan pada stadium 5 pasien sudah mengalami anemia, asidosis metabolik, edema perifer, edem pulmo, pruritus, somnolen, *fatigue*, gangguan gastrointestinal, disfungsi ereksi, penurunan libido, amenore, dan disfungsi platelet (Longo *et al.*, 2011).

Gambaran laboratorium biasanya sesuai dengan penyakit yang mendasarinya, penurunan fungsi ginjal berupa peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, dan penurunan GFR yang dihitung dengan rumus *Kockcroft-Gault*. Kelainan biokimia darah meliputi penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia,

hiponatremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan asidosis metabolik. Kelainan urinalisis meliputi proteinuria, hematuria, dan leukosuria (Suwitra, 2015).

2.2.11 Penatalaksanaan

Terapi spesifik terhadap penyakit dasarnya paling tepat diberikan sebelum terjadinya penurunan GFR sehingga memperlambat pemburukan fungsi ginjal. Selain itu, perlu juga dilakukan pencegahan dan terapi terhadap kondisi komorbid. Perburukan fungsi ginjal dapat dicegah dengan mengurangi hiperfiltrasi glomerulus, yaitu melalui pembatasan asupan protein dan terapi farmakologis untuk mengurangi hipertensi intraglomerulus (Suwitra, 2015).

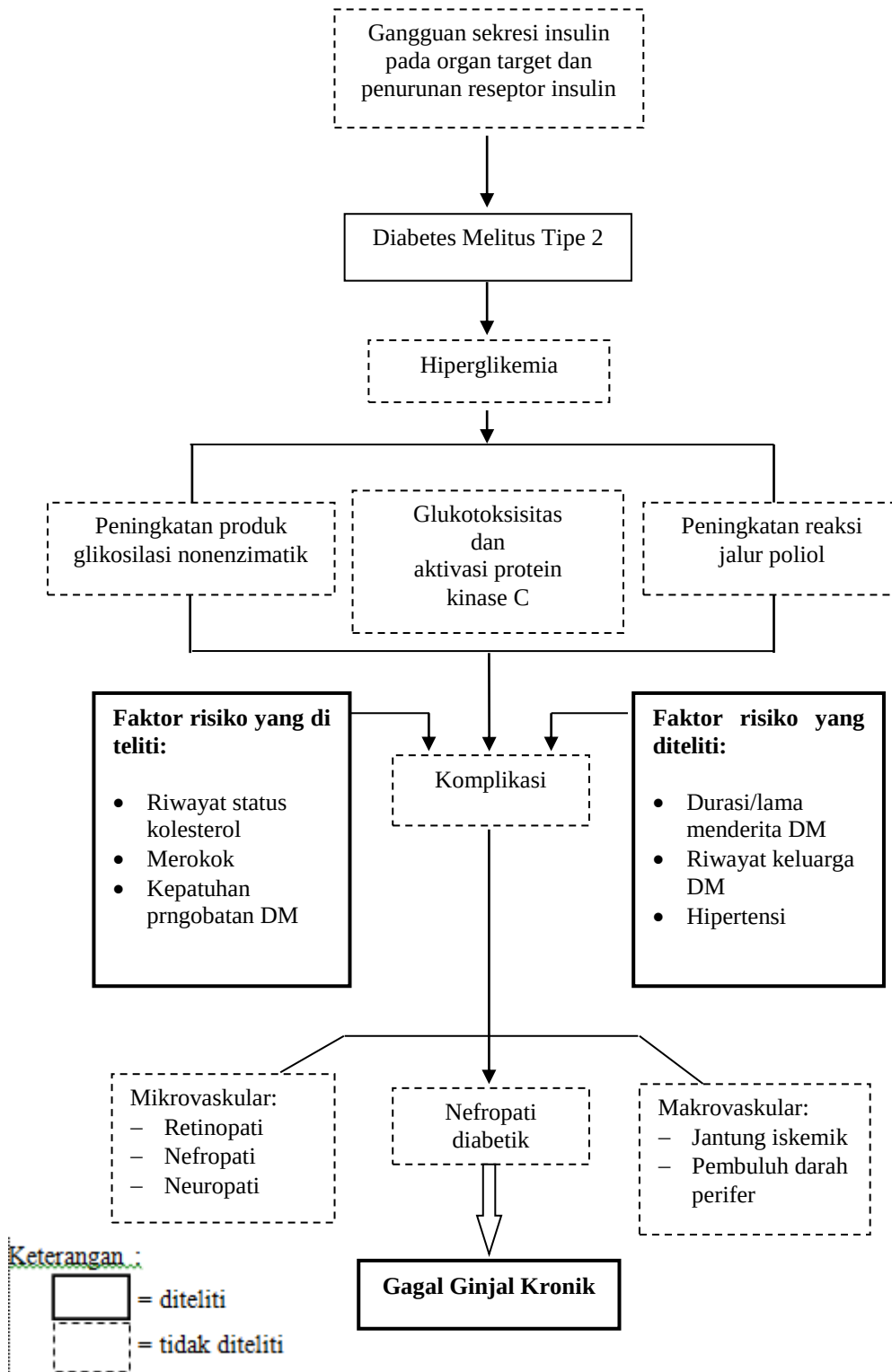
Perencanaan tatalaksana pasien gagal ginjal kronik dapat dilihat pada table berikut:

Tabel 5. Rencana Tatalaksana Gagal Ginjal Kronik

Derajat	GFR (mL/menit/1,73 m ²)	Rencana tatalaksana
1	≥ 90	Terapi penyakit dasar, kondisi komorbid, evaluasi pemburukan fungsi ginjal, memperkecil risiko kardiovaskular
2	60-89	Menghambat pemburukan fungsi ginjal
3	30-59	Evaluasi dan terapi komplikasi
4	15-29	Persiapan untuk terapi pengganti ginjal
5	<15	Terapi pengganti ginjal

(Suwitra, 2015).

2.3 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

Sumber : (Simatupang & Wijaya , 2010).

2.4 Kerangka Konsep

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor apa saja yang berhubungan dengan gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.

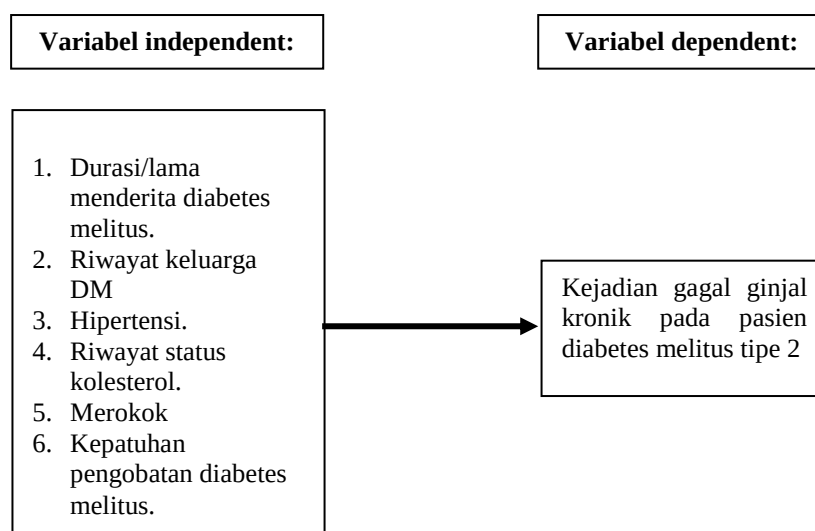
Variabel yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

2.4.1 Variabel bebas (*independent variable*)

Sebagai variabel bebas pada penelitian ini adalah : durasi/lama menderita diabetes melitus, riwayat keluarga DM, hipertensi, riwayat status kolesterol total tinggi, merokok, kepatuhan pengobatan diabetes melitus.

2.4.2 Variabel terikat (*dependent variable*)

Sebagai variabel terikat pada penelitian ini adalah gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.5 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

Ho : Tidak terdapat hubungan antara faktor-faktor dengan gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.

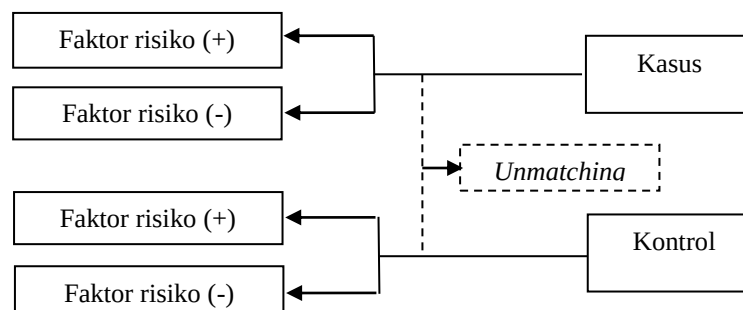
Ha : Terdapat hubungan antara faktor-faktor dengan gagal ginjal kronik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian yang akan dilaksanakan termasuk penelitian kuantitatif dengan desain analitik observasional karena tidak terdapat perlakuan terhadap objek yang akan diteliti. Rancangan penelitian yang digunakan adalah observasional *case control* yaitu survey analitik yang menyangkut hubungan faktor risiko yang dipelajari dengan menggunakan pendekatan retrospektif (Siswanto, 2010). Studi *case control* dilakukan dengan mengidentifikasi kelompok kasus dan kelompok kontrol, kemudian secara retrospektif diteliti faktor-faktor yang mungkin dapat menerangkan apakah kasus dan kontrol dapat terkena paparan atau tidak. Dalam rancangan penelitian ini tidak dilakukan pencocokan (*unmatching*) pada kasus dan kontrol.



Gambar 6. Desain penelitian

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April hingga Mei 2019.

3.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian merupakan sejumlah besar subyek yang mempunyai karakteristik tertentu. Subyek penelitian ini adalah pasien gagal ginjal kronik dengan riwayat sebelumnya diabetes melitus, Populasi dalam penelitian dapat dibagi menjadi dua, yaitu:

a. Populasi Target

Populasi target merupakan populasi yang memenuhi kriteria sampling dan menjadi sasaran akhir penelitian. Populasi target bersifat umum, yang pada penelitian klinis biasanya dibatasi oleh karakteristik demografis dan karakteristik klinis. Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien gagal ginjal kronik yang diawali dengan riwayat penyakit diabetes melitus tipe 2 di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.

b. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau merupakan bagian populasi target yang dapat dijangkau peneliti atau yang dibatasi oleh tempat dan waktu. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien gagal ginjal kronik di RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Immanuel Way Halim.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel merupakan bagian dari populasi yang dipilih dengan cara tertentu hingga dianggap dapat mewakili populasinya. Dalam penelitian di bidang kesehatan terdapat istilah kriteria sampel meliputi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi, dimana kriteria tersebut digunakan untuk menentukan dapat tidaknya di jadikan sampel sekaligus untuk membatasi hal yang akan diteliti. Adapun kriteria yang peneliti tetapkan adalah sebagai berikut:

Kriteria inklusi kasus penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien dengan diagnosis gagal ginjal kronik.
2. Pasien dengan riwayat diabetes melitus tipe 2.
3. Pasien yang melakukan Hemodialisa <6 bulan.
4. Usia pasien 15-75 tahun.
5. Pasien bersedia menjadi subjek penelitian.

Kriteria inklusi kontrol penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan proteinuria negative atau nilai kreatinin dalam batas normal.

Kriteria eksklusi kasus penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien gagal ginjal kronik yang mempunyai komplikasi gagal jantung.
2. Pasien tidak bersedia menjadi subjek penelitian.
3. Usia pasien >75 tahun.

Kriteria eksklusi kontrol penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien diabetes melitus dengan proteinuria positif atau nilai kreatinin diatas nilai normal.
2. Pasien tidak bersedia menjadi subjek penelitian.
3. Usia pasien >75 tahun.

Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling*, yaitu seluruh pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menjadi responden penelitian. Teknik *purposive sampling* ini dipilih berdasarkan pertimbangan tertentu dengan tujuan memperoleh satuan sampling yang memiliki karakteristik yang dikehendaki untuk menjadi sampel (Dahlan, 2014).

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

Terdapat dua jenis variabel penelitian, yaitu :

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah durasi/lama menderita diabetes melitus, riwayat keluarga DM, hipertensi, riwayat status kolesterol, merokok, dan kepatuhan pengobatan diabetes melitus.

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah pasien gagal ginjal kronik dengan riwayat diabetes melitus tipe 2.

3.5 Definisi Operasional

Definisi operasional adalah unsur penelitian yang memberitahukan cara untuk mengukur suatu variabel, alat untuk membatasi ruang lingkup atau pengertian variabel-variabel yang diteliti, juga bermanfaat untuk mengarahkan kepada pengukuran atau pengamatan terhadap variabel yang bersangkutan (Siswanto, 2010).

Adapun definisi operasional dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

Tabel 6. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat dan Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Gagal ginjal kronik (GGK)	Gangguan pada ginjal ditandai dengan abnormalitas struktur ataupun fungsi ginjal yang berlangsung lebih dari 3 bulan, ditandai dengan satu atau lebih tanda kerusakan ginjal yaitu albuminuria, abnormalitas sedimen urin, elektrolit, histologi, struktur ginjal, juga disertai penurunan laju filtrasi glomerulus yaitu $<60 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$	Rekam medis	1=Gagal ginjal kronik 2=Bukan gagal ginjal kronik	Ordinal
Durasi/lama mengidap Diabetes melitus tipe 2	Lama mengidap diabetes melitus sejak awal pertama dinyatakan terkena DM oleh dokter sampai saat di lakukannya penelitian.	Kuesioner Dan Menilai hasil kuesioner dari responden	<i>Cut of point</i> 10 thn 1= (<10 thn) 2= (>=10 thn)	Ordinal
Hipertensi	Kriteria hipertensi ditentukan berdasarkan kriteria JNC VII dengan kategori sebagai berikut : Hipertensi sistolik: -Normal : <120 mmHg -Prahipertensi : 120-139 mmHg -Stadium 1 : 140-159 mmHg -Stadium 2 : >160 mmHg Hipertensi diastolik : -Normal : <80 mmHg -Prahipertensi : 80-89 mmHg -Stadium 1 : 90-99 mmHg -Stadium 2 : >100 mmHg	<i>Sphygmomanometer</i> , Kuesioner Dan Memeriksa tekanan darah dengan <i>Sphygmomanometer</i> , Menilai hasil kuesioner dari responden	1= “Ya” 2= ”Tidak”	Ordinal

Riwayat Keluarga DM	Apabila orang tua atau saudara kandung memiliki riwayat DM	Kuesioner Menilai hasil kuesioner dari responden	1= Ya 2= Tidak	Ordinal
Riwayat Status Kolesterol Total Tinggi	Kadar kolesterol total dikatakan tinggi apabila memiliki nilai >200 mg/dL. Dan normal apabila <200 mg/dL	Kuesioner Dan Menilai hasil kuesioner dari responden	1= Ya (Jika pernah memiliki riwayat kadar kolesterol total >200 mg/dL) 2= Tidak (Jika tidak pernah memiliki riwayat kadar kolesterol total <200 mg/dL)	Ordinal
Merokok	Tindakan mengisap rokok yang salah satunya produk tembakau yang dihasilkan dari tanaman <i>nicotina, tabacum, nicotina rustica</i> , dan spesies lainnya atau sintesisnya yang asapnya mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan lainnya.	Kuesioner Indeks <i>Brinkman</i> Dan Menilai hasil kuesioner dari responden	1= Merokok 2= Tidak Merokok	Ordinal
Kepatuhan minum obat Diabetes Melitus	Sejauh mana perilaku pasien sesuai dengan instruksi yang diberikan oleh tenaga medis mengenai penyakit dan pengobatannya.	Kuesioner <i>Morisky Medication Adherence Scale</i> (MMAS-8) Dan Menilai hasil kuesioner dari responden	1= Patuh (skor 6-8) 2= Tidak patuh (skor <6)	Ordinal

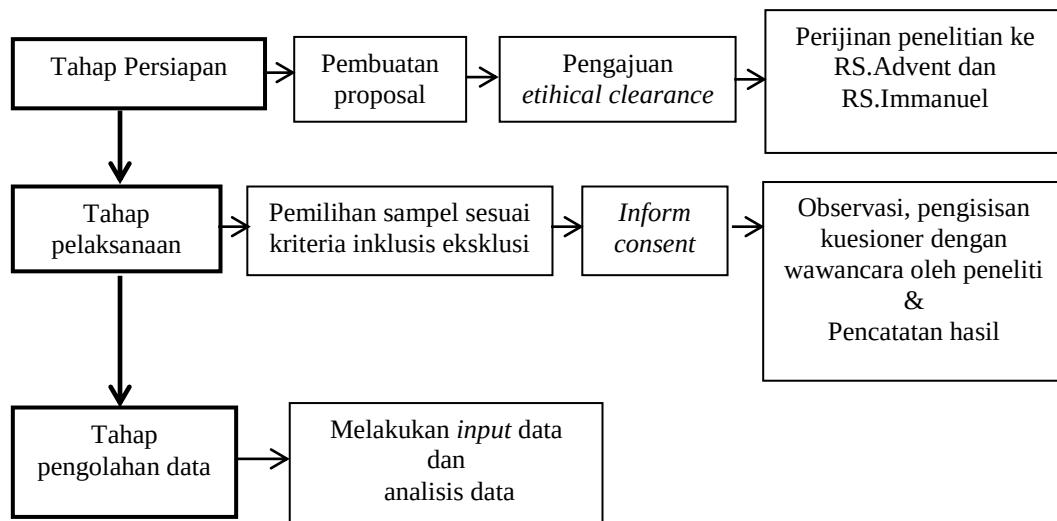
3.6 Metode Pengambilan Data

Cara pengambilan data pada penelitian ini yaitu terdapat dua jenis data yang diambil berdasarkan sumber penelitian berupa data primer dan data sekunder. Pengumpulan data primer yaitu dengan pengisian kuesioner oleh responden dilakukan dengan teknik wawancara yang dipandu oleh peneliti. Sebelumnya peneliti melakukan *informed consent* terlebih dahulu kepada pasien untuk kesediaan menjadi responden, kemudian peneliti memberikan penjelasan menyeluruh mengenai isi kuesioner agar responden dapat memahami pertanyaan-pertanyaan yang terdapat pada kuesioner. Selain mengisi kuesioner peneliti juga melakukan pengukuran tekanan darah terhadap responden menggunakan *Sphygmomanometer*. Pengumpulan data sekunder untuk pasien gagal ginjal kronik didapatkan dari dokumen atau rekam medis di ruang hemodialisa dan data pasien diabetes melitus di ruang Poliklinik Penyakit Dalam.

Adapun Alat dan Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Data sekunder berupa rekam medis
2. Formulir persetujuan menjadi sampel penelitian (*informed consent*)
3. *Form/* kuesioner untuk wawancara dan mengisi data pribadi sampel
4. Kuesioner Indeks *Brinkman*
5. Kuesioner MMAS-8 (*Modified Morisky Adherence Scale-8*)
6. Dipstick atau strip tes urin yang digunakan untuk mengukur proteinuria
7. *Sphygmomanometer* untuk mengukur tekanan darah

3.7 Prosedur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

3.8 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah *Morisky Medication Adherence Scale 8* (MMAS-8). MMAS-8 adalah kuesioner baku yang digunakan untuk mengukur kepatuhan obat. Kuesioner ini terdiri dari 8 pertanyaan dan sudah dialihbahasakan ke dalam bahasa Indonesia. Tujuh pertanyaan menggunakan skala dikotomi, sedangkan satu pertanyaan menggunakan skala likert. Terdapat dua pilihan jawaban terhadap pertanyaan dengan skala dikotomi, yaitu ya dan tidak, sedangkan terdapat lima pilihan jawaban terhadap skala likert, yaitu tidak pernah, beberapa kali, kadang kala, sering, dan selalu. Kategori penilaian 3 *cut-off point* yaitu kepatuhan tinggi dengan skor 8, kepatuhan sedang dengan skor 6-<8 dan kepatuhan rendah dengan skor <6. Kategori patuh yaitu tingkat kepatuhan tinggi dan sedang dan tidak patuh yaitu tingkat kepatuhan rendah. MMAS-8 merupakan kuesioner

baku yang reliabel dengan sensitivitas mencapai 93%, dan spesifitas mencapai 53% (Morisky *et al.*, 2008).

Derajat merokok menurut Indeks *Brinkman* adalah hasil perkalian antara lama merokok dengan rata-rata jumlah rokok yang dihisap perhari. Jika hasilnya kurang dari 200 dikatakan perokok ringan, jika hasilnya antara 200-599 dikatakan perokok sedang dan jika hasilnya lebih dari 600 dikatakan perokok berat. Semakin lama seseorang merokok dan semakin banyak rokok yang dihisap perhari, maka derajat merokok akan semakin berat (Perhimpunan Dokter Paru Seluruh Indonesia, 2003).

3.9 Uji Instrumen

Instrumen penelitian diuji dengan dua uji, yaitu uji validitas dan uji reliabilitas. Validitas adalah indeks untuk menunjukkan jika suatu instrumen mampu mengukur variabel yang diukur. Uji korelasi pada setiap pertanyaan dengan skor total kuesioner dilakukan untuk mengetahui validitas instrumen, terutama kuesioner. Reliabilitas adalah indeks yang menunjukkan keakuratan dan ketepatan suatu alat ukur. Hasil yang sama atau hampir sama setelah pemeriksaan berulang pada suatu pengukuran dapat dikatakan reliabel (Syahdrajat, 2015).

3.9.1 Hasil Uji Validitas

Hasil uji validitas kuesioner MMAS-8 adalah valid dengan keseluruhan pengukuran r hitung $>$ r tabel yaitu 0,355 (Rosyida *et al.*, 2015).

3.9.2 Hasil Uji Reliabilitas

Hasil uji reliabilitas kuesioner MMAS-8 adalah reliabel dengan koefisien reliabilitas sebesar 0,729 (Rosyida *et al.*, 2015). Instrument dengan koefisien reliabilitas *Alpha Cronbach* >0,6 dapat dinyatakan reliable (Siregar, 2013).

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari proses pengumpulan data akan diolah secara manual dengan langkah-langkah dibawah ini :

a. *Editing*

Editing merupakan kegiatan pengecekan dan perbaikan isi lembar formulir atau kuesioner apakah jawaban dalam lembar formulir sudah lengkap, jelas, relevan dan konsisten.

b. *Coding*

Coding merupakan untuk mengkonversikan data yang dikumpulkan selama penelitian kedalam simbol yang sesuai untuk keperluan analisis.

c. *Entry Data*

Entry Data merupakan proses memasukkan data ke dalam program computer.

d. *Cleaning*

Cleaning merupakan pengecekan ulang data dari setiap sumber data atau responden untuk melihat kemungkinan adanya kesalahan kode,

ketidaklengkapan, dan kemudian dilakukan koreksi (Notoatmodjo, 2012).

3.8.2 Analisis Data

1. Analisis Univariat

Digunakan untuk mengetahui gambaran karakteristik masing-masing variabel yang diteliti dengan menggunakan distribusi frekuensi.

2. Analisis Bivariat

Digunakan untuk mengidentifikasi ada tidaknya hubungan variabel bebas dengan variabel terikat menggunakan uji *Chi-Square*. Selanjutnya Uji statistik yang digunakan adalah *Odds Ratio* (ψ) dengan interval kepercayaan 95% (Notoatmodjo, 2012).

3. *Chi-Square*

Uji ini digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dan terikat dengan menggunakan uji statistik non parametrik *Chi square*. Uji *Chi square* atau Chi kuadrat (X^2) adalah teknik statistik yang digunakan untuk menguji hipotesis bila dalam populasi terdiri atas dua atau lebih kelas di mana data berbentuk kategorik. Setelah data terkumpul akan disusun kedalam data 2x2. Pengambilan keputusan tentang hipotesis yang dianjurkan diterima atau ditolak diperoleh dari harga Chi kuadrat, yang dibandingkan dengan Chi kuadrat table dengan derajat kebebasan dan taraf kesalahan tertentu (Notoadmojo, 2012).

4. Odds Ratio (OR)

Adapun formulasi *Odds Ratio* (OR) adalah sebagai berikut :

Proporsi kelompok kasus yang terkena pajanan

$$\text{Odds Ratio } (\psi) = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

Adapun cara menarik kesimpulan nilai *odds ratio* adalah sebagai berikut :

- Pertama, apabila $OR > 1$, artinya mempertinggi risiko
- Kedua, apabila $OR = 1$, artinya tidak terdapat asosiasi atau hubungan
- Ketiga, apabila $OR < 1$, artinya mengurangi risiko

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini mendapatkan persetujuan *etichal clearance* dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No. 771/UN26.18/PP.05.02.00./2019. Selanjutnya peneliti meminta izin dan persetujuan staf Direktur dan Diklat RS. Advent Bandar Lampung dan RS. Imanuel Way Halim.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka simpulan yang didapatkan adalah sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan antara durasi atau lama menderita DM >10 tahun dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien DM dengan OR sebesar 0,20 (95% CI : 0,06-0,62) ($p = 0,009$).
2. Terdapat hubungan antara hipertensi sistolik dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien DM dengan OR sebesar 6,00 (95% CI : 1,89-19,04) ($p = 0,004$).
3. Terdapat hubungan antara kepatuhan pengobatan DM dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien DM dengan OR sebesar 6,41 (95% CI : 2,08-19,7) ($p = 0,002$).
4. Tidak terdapat hubungan antara riwayat keluarga DM dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien DM.
5. Tidak terdapat hubungan antara hipertensi diastolik dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien DM.
6. Tidak terdapat hubungan antara riwayat status kolesterol tinggi dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien DM.

7. Tidak terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien DM.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien DM, diperoleh saran sebagai berikut:

1. Bagi penderita DM diharapkan patuh terhadap pengobatan DM dan selalu melakukan pemeriksaan atau kontrol tekanan darah dan kadar kolesterol total secara rutin dan menjaga pada kondisi normal.
2. Pada penelitian selanjutnya diharapkan agar memperluas penelitian menggunakan sampel yang lebih besar dan menambah variabel penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, Hernawan AD, Ridha A. 2015. Perilaku merokok sebagai faktor yang berisiko terhadap kejadian gagal ginjal kronik. *Jurnal Mahasiswa dan Peneliti Kesehatan. JuMantik* :70-83.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. 2017. Diabetic kidney disease. Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 12: 2032-45.
- Ananis, Udiyono A, Ginanjar P. 2012. Hubungan antara perilaku pengendalian diabetes dan kadar glukosa darah pasien rawat jalan diabetes melitus (studi kasus di RSUD Arjawinangun kabupaten Cirebon). *Jurnal kesehatan masyarakat*. 1(2): 466-78.
- Ariyanto, Hadisaputro S, Lestraningsih, Adi S, Budijitno S. 2018. Beberapa faktor risiko kejadian penyakit ginjal kronik (PGK) stadium V pada kelompok usia kurang dari 50 tahun. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*. 3(1): 1-6.
- Bhagaskara, Liana P, Santoso B. 2015. Hubungan kadar lipid dengan kadar ureum & kreatinin pasien penyakit ginjal kronik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 januari - 31 desember 2013. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2(2): 223-30.
- Crandall J, Shamoan H. 2016. Diabetes melitus. Dalam: Goldman L, Schafer AI, penyunting. *Goldman-Cecil Medicine*. Edisi 25. Philadelphia: Elsevier Saunders: 1542-48.
- Dahlan MS. 2014. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Edisi ke-6. Jakarta: Salemba Medika.
- Damtie S, Biadgo B, Baynes HW, Ambachew S, Melak T, Asmelash D, & Abebe M. 2018. Chronic kidney disease and associated risk factors assessment among diabetes mellitus patients at a tertiary hospital, Northwest Ethiopia. *Ethiop J Health Sci*, 28(6): 691-700.
- Depkes R.I. 2014. *Pedoman pengendalian diabetes melitus dan penyakit metabolik*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.

- Dharma, PS. 2014. Penyakit ginjal deteksi dini dan pencegahan. Yogyakarta: CV Solusi Distribusi.
- Firmansyah MA. 2013. Diagnosis dan tatalaksana nefrosklerosis hipertensif. CDK-201. 40(2): 107-11.
- Guyton AC, Hall JE. 2006. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi 11. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hervinda S, Novadian, Tjekyan RMS. 2014. Prevalensi dan faktor risiko penyakit ginjal kronik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2012. MKS 46(4): 275-81.
- Hsieh M, Power DA. 2009. Abnormal renal function and electrolyte disturbances in older people. Journal of pharmacy and research. 39(3): 230-34.
- Ikawati K, Chasani S, Suhartono, Hadisaputro S, Budijitno S. 2018. Komponen sindrom metabolik sebagai faktor risiko penyakit ginjal kronik stadium terminal. Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas. 3(1): 18-28.
- Indonesian Renal Registry. 2017. 10th Report of Indonesian Renal Registry. Perkumpulan Nefrologi Indonesia.
- Katherin *et al.* 2014. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. diabetic care. 37:2864-83.
- Kemenkes. 2017. Situasi penyakit ginjal kronis. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. INFODATIN Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI Situasi Umum Konsumsi Tembakau di Indonesia. 2018
- Lee GKY, Wang HHX, Liu KQL. Cheung Y, Morisky DE, Wong MCS. 2013. Determinants of medication adherence to antihypertensive medication among a Chinese population using morisky medication adherence scale. PLoS One. 8(4).
- Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Loscalzo J, Hauser S. 2011. Harrison's Principle of Internal Medicine 18th ed. USA: McGraw-Hill.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-wood M, Ward HJ. 2008. Predictive validity of medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens. 10(5).
- Notoatmodjo S. 2012. Metodologi penelitian kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Paulsen F, Waschke J. 2013. Sobotta atlas anatomi manusia: anatomi umum dan muskuloskeletal. Penerjemah : Brahm U. Penerbit. Jakarta : EGC.

- PERKENI. 2015. Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. PB PERKENI.
- PERNEFRI. 2011. Konsensus pada penderita gagal ginjal kronik. perhimpunan nefrologi. Jakarta.
- Price SA, Wilson LM. 2006. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. edisi vi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Purnamasari D. 2009. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. edisi v. Jakarta: Internal Publishing.
- Puspitasari AW. 2012. Analisis efektivitas pemberian booklet obat terhadap tingkat kepatuhan ditinjau dari kadar Hemoglobin Terглиkasi (HbA1c) dan Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Bakti Jaya kota Depok. [Tesis]. Depok : Universitas Indonesia.
- Ralph A, DeFronzo. 2009. From the triumvirate to the ominous octet : a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes melitus. 58: 773-95.
- Ramaiah, Savitri. 2008. Cara mengetahui gejala diabetes melitus dan mendeteksinya sejak dini. Jakarta: PT. Bhuana Ilmu Populer.
- Ritz E. 1999. Nephropathy in type 2 diabetes. Journal of internal medicine. 245: 111-26.
- Rivandi J, Yonata A. 2015. Hubungan diabetes melitus dengan kejadian gagal ginjal kronik. Jurnal Kedokteran Majority, 4(9): 27-34.
- Sari N, Hisyam B. 2014. Hubungan antara diabetes melitus tipe II dengan kejadian gagal ginjal kronik di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode januari 2011- oktober 2012. JKKI. 6(1): 11–18.
- Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Setiyohadi B, Syam AF. 2014. Buku ajar ilmu penyakit dalam. jilid II. edisi vi. Jakarta: Interna Publishing.
- Shahbazian H, Rezaii I. 2013. Diabetic kidney disease; Review of the current knowledge. Journal of renal injury prevention. 2(2): 73-80.
- Simatupang TA, Wijaya S. 2010. Nefropati pada pasien diabetes melitus. Damianus Journal of medicine. 9(1): 30-7.
- Siregar S. 2013. Statistik parametrik untuk penelitian kuantitatif. Jakarta: PT. Bumi Aksara.

- Siswanto H. 2010. Metodologi penelitian kesehatan (cetakan ke-3). Jogjakarta : Mitra Cendikia.
- Snell, Richard S. 2006. Anatomi klinik. edisi 6. Jakarta: EGC.
- Soegondo S. 2007. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus terkini. dalam penatalaksanaan diabetes melitus terpadu. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Soeyono, Slamet. 1999. Patofisiologi diabetes melitus dalam : penatalaksanaan diabetes melitus terpadu. Jakarta: Pusat Diabetes dan Lipid RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo FKUI.
- Speechkaert MM, Delanghe JR, Vanholder RS. 2013. Chronic nicotine exposure and acute kidney injury : new concepts and experimental evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 28: 1329-31.
- Suwitra K. 2015. Penyakit ginjal kronik. dalam: Sudoyo AW, Sutiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke VI. Jakarta: Internal Publishing.
- Syahdrajat T. 2015. Panduan menulis tugas akhir kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Prenada Media Group.
- Tortora GJ, Derrickson B. 2011. Principles of anatomy & physiology. edisi 13. USA: Willey.
- Wahyuningsih S, Saleh I, Budiastutik I. 2015. Faktor-faktor yang berhubungan dnegan kejadian gagal ginjal terminal pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. Soedarso dan RSU Yarsi Pontianak : Universitas Muhammadiyah Pontianak.
- Wahyuningsih S, Seno HNH, Suhartono, Hadisaputro S, Sakundarno M. 2018. Faktor risiko kejadian nefropati diabetika stadium 3-5. *Jurnal ilmiah permas*. 8(2): 135-43.
- Waspadji S. 2014. Komplikasi kronik diabetes: mekanisme terjadinya, diagnosis, dan strategi pengelolaan. dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu peyakit dalam. edisi vi. Jakarta: Internal Publishing. Hlm. 2359-66.
- World Health Organization (WHO). 2016. Diabetes facts and numbers indonesia. Pdf.