

**HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KADAR KREATININ SERUM  
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM  
DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG BULAN  
JANUARI-DESEMBER TAHUN 2023**

**(Skripsi)**

**Oleh:**

**Salwa Salsabila Nasution**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
PROVINSI LAMPUNG  
2025**

**HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KADAR KREATININ SERUM  
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM  
DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG BULAN  
JANUARI-DESEMBER TAHUN 2023**

**Oleh**

**SALWA SALSABILA NASUTION**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar**

**SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Fakultas Kedokteran**

**Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
PROVINSI LAMPUNG  
2025**

Judul Skripsi

**: HUBUNGAN KADAR HbA1C DENGAN  
KADAR KREATININ SERUM PADA PASIEN  
DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH  
SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL  
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG BULAN  
JANUARI-DESEMBER TAHUN 2023**

Nama Mahasiswa

**: *Safwa Salsabila Nasution***

No. Pokok Mahasiswa

**: 2118011030**

Program Studi

**: Pendidikan Dokter**

Fakultas Kedokteran

**: Kedokteran**

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Pembimbing 2

*Intanri Kurniati*  
**dr. Intanri Kurniati, Sp. PK**  
NIP 198012222008112002

*Maya Ganda Ratna*  
**dr. Maya Ganda Ratna, M. Biomed**  
NIP 198708122020122012

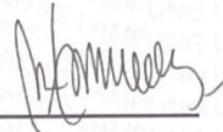
2. Dekan Fakultas Kedokteran

*Evi Kurniawaty*  
**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M. Sc**  
NIP-197601202003122001

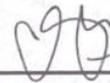
**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Intanri Kurniati, Sp. PK**



Sekretaris : **dr. Maya Ganda Ratna, M. Biomed**



Penguji  
Bukan Pembimbing : **dr. M. Ricky Ramadhian, M. Sc., Sp. Rad**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M. Sc**  
NIP 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **7 Januari 2025**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan  
Bahwa:

1. Skripsi dengan judul **"HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KADAR KREATININ SERUM PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG BULAN JANUARI-DESEMBER TAHUN 2023"** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya saya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung,  
Pembuat pernyataan,



**Salwa Salsabila Nasution**

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis lahir di Panyabungan, Kabupaten Mandailing Natal pada tanggal 10 Maret 2003 sebagai anak ke tiga dari empat bersaudara dari pasangan Bapak Aziz dan Ibu Saniah.

Penulis menempuh pendidikan Sekolah Dasar di SD IT Adnani Panyabungan. Penulis menempuh pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP IT Arrisalah Padang, kemudian Sekolah Menengah Atas (SMA) di MAS Arrisalah Padang.

Penulis kemudian melanjutkan studi sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2021 melalui jalur Seleksi Nilai Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Semasa menjalani perkuliahan pre-klinik, penulis aktif mengikuti organisasi Lembaga Dakwah Fakultas FSI Ibnu Sina FK Unila sebagai staff di divisi kemuslimahan dan staff BBQ.

## SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW. Berkat anugerah-Nya, penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Hubungan Kadar HbA1c dengan Kadar Kreatinin Serum pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Bulan Januari-Desember Tahun 2023” sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

Selama penulisan skripsi, penulis mendapatkan banyak dukungan dalam bentuk masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Intanri Kurniati, Sp. PK., selaku pembimbing I yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu diantara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
4. dr. Maya Ganda Ratna, M. Biomed., selaku pembimbing II yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu diantara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;

5. dr. M. Ricky Ramadhian, M. Sc., Sp. Rad., selaku pembahas yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu diantara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
6. Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, M. Kes., Sp.KKLP., sebagai Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk membimbing penulis serta memberikan masukan kepada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
7. Seluruh dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses pendidikan;
8. Orang tua yang sangat penulis hormati dan sayangi, Buya dan Ummi yang tak hentinya dalam memanjatkan doa untuk kesuksesan penulis dan motivasi serta segala dukungannya di setiap proses kehidupan dan akademik;
9. Kedua abang penulis yaitu Abduh Maghfuri Nasution dan Abduh Manshuri Nasution, serta adik penulis, Sahla Nabilah Nasution yang sudah menemani masa kecil penulis dan selalu memberikan dukungan, doa, serta menjadi tempat cerita bagi penulis;
10. Kakak Penulis yang sudah penulis anggap seperti kakak kandung sendiri yaitu Kak Alimah Mardia yang sudah membantu merawat penulis saat kecil, serta kedua keponakan penulis yang lucu yaitu Hafizh Al-gifari dan Hafizah Nabilah
11. Sahabat “Ummi Alyshot,” Adel, Atipe, dan Rani yang selalu mendukung, meyakinkan, dan menemani penulis selama proses pendidikan sehingga kehidupan *pre-clinic* terasa lebih mudah dan menyenangkan;
12. Teman-teman terdekat SMP dan SMA penulis, yaitu Ruaida dan Mudek. Terima kasih atas segala bantuan dan cerita yang telah kita ukir di masa remaja penulis;
13. Teman-teman seperbimbingan penulis, yang mau berbagi ilmu, membantu, dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
14. Seluruh pihak yang telah membantu selama proses penulisan skripsi yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa terdapat banyak hal yang masih bisa diperbaiki dari skripsi ini, oleh karena itu harapannya penulis bisa mendapat saran serta kritik yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca.

Bandar Lampung, 4 Januari 2025

Penulis

Salwa Salsabila Nasution

وَإِذَا سَأَلَكَ عِبَادِي عَنِّي فَإِنِّي قَرِيبٌ ۖ أُجِيبُ دَعْوَةَ الدَّاعِ إِذَا دَعَانِ

فَلْيَسْتَجِيبُوا لِي وَلْيُؤْمِنُوا بِي لَعَلَّهُمْ يَرْشُدُونَ

“Dan apabila hamba-hamba-Ku bertanya kepadamu (Nabi Muhammad) tentang Aku, sesungguhnya Aku dekat. Aku mengabulkan permohonan orang yang berdoa apabila dia berdoa kepada-Ku. Maka, hendaklah mereka memenuhi (perintah)-Ku dan beriman kepada-Ku agar mereka selalu berada dalam kebenaran”.

(Al-Baqarah [1] : 186)

*Bismillahirrahmanirrahim*

Karya tulis ini saya persembahkan sebagai bentuk ibadah kepada Allah *Subhanahu Wa Ta'ala*, bersama dengan ketidaksempurnaan saya yang telah menjadi fitrah saya sebagai *insan* biasa.

Juga saya persembahkan kepada kedua orangtua saya, Ummi dan Buya yang senantiasa mendukung dan memenuhi segala kebutuhan dan hal-hal terbaik bagi saya, buah hatinya.

Juga kepada saudara-saudara saya Abduh Maghfuri Nasution, Abduh Manshuri Nasution, dan Sahla Nabilah Nasution yang senantiasa menemani dan mendengarkan segala keluh kesah saya dari masa kecil hingga kini sehingga semua proses dapat saya jalani dengan teguh.

Semoga kelak kita semua dapat dipertemukan di surga-Nya.

Aamiin Ya Rabbal 'Alamiin.

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN HbA1c LEVELS WITH CREATININ SERUM LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS AT ABDUL MOELOEK HOSPITAL IN JANUARY-DESEMBER 2023

By

SALWA SALSABILA NASUTION

**Background:** Type 2 Diabetes Mellitus is a chronic metabolic disease caused by insulin resistance or inadequate insulin production, resulting in characteristic elevated blood sugar levels, known as hyperglycemia. The World Health Organization (WHO) reports 422 million people suffering from Type 2 Diabetes, with 1.5 million deaths annually attributed to the disease. HbA1c is a parameter used for glycemic monitoring in Type 2 Diabetes. Serum creatinine is a test used to assess kidney function. Increased HbA1c levels, indicating poor glycemic control, may be associated with elevated serum creatinine levels, which can be a sign of diabetic nephropathy complications

**Method:** This research used a cross-sectional design to study the relationship between influencing and influenced factors, using an approach of observation or data collection simultaneously at one time. Normality testing was conducted using the Kolmogorov-Smirnov test, while the relationship was examined using Pearson correlation test.

**Results:** A significant p-value of 0.000 was found, which is below the predetermined significance level of 0.05. This indicates that there is a relationship between HbA1c levels and serum creatinine levels. This relationship is unidirectional, as indicated by the positive correlation coefficient (+).

**Conclusion:** There is a relationship between HbA1c levels and serum creatinine levels in Type 2 Diabetes Mellitus patients at the Dr. H. Abdul Moeloek Regional General Hospital in Lampung Province from January to December 2023.

**Keyword:** HbA1c levels, kreatinin serum levels, nephropaty diabeticum, type 2 diabetes mellitus.

## ABSTRAK

### HUBUNGAN KADAR HbA1c DENGAN KADAR KREATININ SERUM PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG BULAN JANUARI-DESEMBER TAHUN 2023

Oleh

SALWA SALSABILA NASUTION

**Latar Belakang:** Diabetes Melitus tipe 2 merupakan suatu penyakit metabolik kronis yang disebabkan oleh resistensi insulin atau produksi insulin yang tidak adekuat sehingga akan muncul karakteristik dimana kadar gula darah meningkat di dalam tubuh atau biasa disebut hiperglikemi. Terdapat 422 juta jiwa yang tercatat oleh WHO menderita DM tipe 2, dimana setiap tahunnya terdapat 1,5 juta jiwa yang mengalami kematian akibat DM tipe 2. HbA1c merupakan parameter yang dapat digunakan untuk monitoring glikemik pada DM tipe 2. Sedangkan kreatinin serum adalah salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk melihat fungsi ginjal. Meningkatnya kadar HbA1c sebagai kontrol glikemik dapat berhubungan dengan meningkatnya kreatinin serum sebagai pertanda komplikasi nefropati diabetikum.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* untuk mempelajari hubungan antara faktor pengaruh dan terpengaruh, dengan cara pendekatan, observasi, atau pengumpulan data sekaligus dalam satu waktu. Uji normalitas digunakan dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*, sedangkan untuk melihat hubungan dengan menggunakan uji korelasi *Pearson*.

**Hasil:** Ditemukan hasil signifikansi p-value sebesar 0,000 yang berarti berada di bawah nilai signifikansi yang sudah ditetapkan yaitu sebesar 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan kadar kreatinin serum. Hubungan tersebut searah yang ditandai dengan koefisien korelasi yang positif (+).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan kadar kreatinin serum pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung bulan Januari-Desember Tahun 2023.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus tipe 2, kadar HbA1c, kadar kreatinin serum, Nefropati Diabetikum

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan.....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Diabetes Melitus (DM).....	5
2.1.1 DM Tipe 1 .....	6
2.1.2 DM Tipe 2 .....	11
2.2 HbA1c .....	21
2.3 Nefropati Diabetikum.....	23
2.3.1 Definisi .....	23
2.3.2 Faktor Risiko .....	23
2.3.3 Patogenesis .....	25
2.3.4 Diagnosis .....	26
2.3.5 Klasifikasi.....	28
2.4 Kreatinin .....	29
2.5 Hubungan HbA1c dengan Kreatinin Serum.....	30
2.6 Kerangka Teori.....	32
2.7 Kerangka Konsep .....	35

2.8 Hipotesis .....	35
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	36
3.2 Tempat dan Waktu .....	36
3.3 Populasi dan Sampel .....	36
3.3.1 Populasi .....	36
3.3.2 Sampel .....	36
3.3.3 Kriteria Sampel .....	37
3.4 Identifikasi Variabel .....	38
3.5 Definisi Operasional .....	38
3.6 Instrumen Penelitian .....	39
3.7 Pengolahan Data .....	39
3.8 Analisis Data .....	40
3.9 Prosedur Penelitian .....	40
3.10 Etika Penelitian .....	41
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>42</b>
4.1 Gambaran Umum Penelitian .....	42
4.2 Hasil Penelitian.....	42
4.2.1 Karakteristik Dasar Sampel Penelitian.....	42
4.2.2 Analisis Univariat.....	43
4.2.3 Analisis Bivariat .....	44
4.3 Pembahasan .....	47
4.3.1 Karakteristik Dasar Sampel Penelitian.....	47
4.1.1 Hubungan kadar HbA1c dengan Kadar Kreatinin Serum pada Pasien DM tipe 2 .....	49
4.4 Keterbatasan Penelitian .....	51
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>51</b>
5.1 Kesimpulan Penelitian.....	51
5.2 Saran Penelitian .....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 . Prevalensi Penderita DM tipe 2 di Indonesia .....	12
Gambar 2. Kerangka Teori.....	34
Gambar 3. Kerangka Konsep .....	35
Gambar 4. Prosedur Penelitian.....	41
Gambar 5. Grafik Histogram Kadar HbA1c .....	45
Gambar 6. Grafik Histogram Kadar Kreatinin Serum .....	46

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 . Kategori IMT .....	13
Tabel 2. Definisi Operasional .....	38
Tabel 3 . Karakteristik Dasar Sampel .....	43
Tabel 4 . Analisis Univariat .....	44
Tabel 5 . Uji Normalitas.....	45
Tabel 6 . Uji Korelasi <i>Pearson</i> .....	47

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes Melitus (DM) tipe 2 merupakan suatu penyakit metabolisme kronis yang disebabkan oleh resistensi insulin atau produksi insulin yang tidak adekuat sehingga akan muncul karakteristik dimana kadar gula darah meningkat di dalam tubuh atau biasa disebut hiperglikemi. DM tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling sering terjadi, dan biasanya muncul pada orang dewasa. Salah satu gejala dari DM tipe 2 adalah sering buang air kecil. Gejala dari DM tipe 2 ini sering tidak tampak, sehingga sering didiagnosis setelah beberapa tahun saat sudah komplikasi. Apabila gula darah dalam tubuh tidak terkontrol, maka dapat menyebabkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (WHO, 2020).

Menurut *World Health Organization* (WHO), terdapat 422 juta jiwa penderita DM tipe 2 di dunia, dimana 1,5 juta jiwa mengalami kematian akibat DM tipe 2 setiap tahunnya. Prevalensi penderita DM tipe 2 akan mengalami peningkatan yang terus menerus di seluruh wilayah dunia, diperkirakan prevalensi penderita meningkat menjadi 7.079 orang per 100.000 pada tahun 2030. Angka prevalensi penderita DM tipe 2 ini terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (WHO, 2020). Penderita DM tipe 2 di Indonesia pada usia 20-79 tahun terdapat sebanyak 19.465.100 jiwa dari total populasi 179.720.500, sehingga dapat disimpulkan bahwa prevalensi DM tipe 2 pada usia dewasa di Indonesia adalah sebanyak 10,6% pada tahun 2018. Hal ini menunjukkan bahwa dari 9 orang, terdapat 1 penderita DM tipe 2 di Indonesia (International Diabetes Federation, 2021). Sementara itu berdasarkan Survei

Kesehatan Indonesia (SKI) yang dilakukan oleh Kemenkes, penderita DM tipe 2 telah meningkat dari tahun 2018 hingga tahun 2023, yaitu dari 10,9% menjadi 11,7% (Kemenkes, 2023). Sementara itu, menurut data Dinas Kesehatan Provinsi Lampung tahun 2023 prevalensi penderita DM tipe 2 ditemukan sebanyak 1.000.556 jiwa dengan populasi DM tipe 2 terbanyak ada di kota Bandar Lampung yaitu 19.003 jiwa (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2023).

HbA1c adalah komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. HbA1c merupakan pemeriksaan yang dilakukan untuk melihat glukosa yang berikatan dengan hemoglobin A, selama usia sel darah merah. Nilai normal HbA1c adalah <6,5% dengan menggunakan standar *National Glycated Hemoglobin Standardization Program* (NGSP). Jika kadar HbA1c >6,5% maka risiko terjadinya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular semakin tinggi (Perkeni, 2021).

Kreatinin adalah hasil metabolisme dari kreatin dan fosfokreatin yang kemudian akan difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubular. Kadar kreatinin serum bergantung pada berat badan dan massa otot karena disintesis di otot skelet. Kadar kreatinin serum normal pada laki-laki adalah 0,7-1,3 mg/dL dan pada perempuan adalah 0,6-1,1 mg/dL (Alfonso *et al.*, 2016). Kreatinin merupakan hasil metabolisme dari dari kreatin yang akan difiltrasi di glomerulus ginjal kemudian diekskresikan di urin. Pemeriksaan kreatinin serum merupakan salah satu parameter yang sangat berperan untuk menilai fungsi ginjal (Hadijah, 2018).

Kondisi hiperglikemi yang tidak terkontrol dapat memicu komplikasi pada pasien DM tipe 2, salah satunya adalah nefropati diabetikum. Komplikasi ini dialami oleh 40% dari total penderita DM tipe 1 dan DM tipe 2. Apabila konsentrasi glukosa di dalam darah tidak terkontrol, akan menyebabkan ginjal bekerja lebih berat dalam menyaring darah (ADA, 2017). Jika kondisi ini terus berlanjut, maka akan mempengaruhi fungsi ginjal dan menyebabkan kerusakan

pada sistem penyaringan ginjal yang ditandai dengan meningkatnya kreatinin serum. Pengukuran fungsi ginjal ini dapat dilakukan dengan melihat kadar kreatinin pada serum penderita (Suherman *et al.*, 2023).

Beberapa penelitian terkait telah dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dan kreatinin serum. Penelitian yang dilakukan oleh Ayu *et al.* (2023) menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HbA1c dengan kreatinin serum pada penderita DM tipe 2 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Provinsi Lampung. Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh Rokim (2020) menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan kadar kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 di klinik Provinsi Lor Kota Kediri. Oleh karena itu, berdasarkan uraian di atas, tujuan penelitian ini adalah untuk meneliti hubungan kadar HbA1c dengan kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan antara nilai HbA1c dengan kadar kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung?

## **1.3 Tujuan**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar HbA1c dengan kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui rata-rata kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

2. Untuk mengetahui rata-rata kadar kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

#### **1. 4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagi Peneliti

Memperdalam pengetahuan mengenai hubungan kadar HbA1c dengan kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

2. Bagi Masyarakat

Memperoleh wawasan masyarakat terkait DM tipe 2 dan risiko komplikasi terhadap ginjal, sehingga dapat melakukan pencegahan dini.

3. Bagi Peneliti lain

Dapat dijadikan sebagai informasi tambahan mengenai hubungan kadar HbA1c dengan kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 untuk dijadikan sebagai sumber dalam penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus (DM)**

Diabetes Melitus (DM) adalah salah satu penyakit yang masuk dalam kelompok penyakit metabolik dan ditandai dengan hiperglikemia yang dapat disebabkan karena kelainan kerja insulin, kelainan sekresi insulin, atau keduanya (Perkeni, 2021). Hiperglikemia merupakan kondisi dimana meningkatnya kadar glukosa dalam darah melebihi nilai normal. Apabila kadar gula dalam darah tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi pada ginjal, mata, dan pembuluh darah. DM merupakan penyakit metabolik dimana pankreas tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang adekuat atau terdapat resistensi insulin sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan menumpuk dalam darah. Hal ini menyebabkan kadar gula darah melebihi kadar normal atau yang disebut hiperglikemia. DM merupakan penyakit yang dapat menyebabkan gangguan multisistem dengan karakteristik hiperglikemia. DM merupakan panyakit kronis progresif (Kemenkes, 2019).

Berdasarkan WHO, terdapat 422 juta jiwa penderita DM di dunia, dengan 1,5 juta kematian disebabkan oleh DM setiap tahunnya. Mayoritas penderita DM berada di negara berkembang (WHO, 2020). Berdasarkan data RISKESDAS terdapat peningkatan penderita DM dari tahun 2013 sampai 2018, yaitu dari 14,8% menjadi 21,8%. Hal ini berbanding lurus dengan peningkatan prevalensi obesitas sentral yaitu dari 11,5% menjadi 13,6%. Hal ini menunjukkan bahwa obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya DM. Klasifikasi DM dapat dibagi lagi, yaitu DM tipe 1 yang biasanya terjadi pada anak-anak akibat gangguan pankreas dalam menghasilkan insulin yang dapat disebabkan oleh

genetik dan DM tipe 2 yang biasanya terjadi pada orang dewasa yang disebabkan oleh gaya hidup (Perkeni, 2021).

### **2.1.1 DM Tipe 1**

#### **2.1.1.1 Definisi**

Diabetes Melitus tipe 1 adalah kondisi dimana rusaknya sel beta pankreas dalam memproduksi insulin yang dapat disebabkan oleh autoimun. Penderita DM tipe 1 akan memerlukan insulin pengganti seumur hidupnya yang bisa didapatkan dari suntikan insulin harian atau terapi pompa insulin. Jika insulin tidak mencukupi dalam darah, dapat terjadi ketoasidosis diabetik dan dapat menyebabkan kematian (Lucier dan Dulebohn, 2023).

DM tipe 1 adalah kelompok penyakit metabolik yang disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas yang dapat terjadi akibat autoimun ataupun idiopatik, akibatnya produksi insulin menjadi terganggu bahkan bisa tidak ada sama sekali. Defisiensi insulin absolut biasanya terjadi pada pasien DM tipe 1, yaitu tidak dapat memproduksi insulin sama sekali. DM tipe 1 biasanya terjadi pada usia muda. (Faida dan Santik, 2020).

Penderita DM tipe 1 akan membutuhkan asupan insulin eksogen karena sel beta pankreas tidak mampu memproduksi insulin. DM tipe 1 akan ditandai dengan adanya gangguan metabolisme glukosa yaitu hiperglikemia kronis (Adelita et al., 2020).

#### **2.1.1.2 Epidemiologi**

Anak dan remaja yang menderita DM sebagiannya adalah DM tipe 1. Setiap tahunnya sekitar 65.000 anak di diagnosis DM tipe 1 di dunia. Prevalensi penderita DM tipe 1 di dunia per 10.000 ada sebanyak 5.9%. Hal ini berarti dari 10.000 orang terdapat 590 penderita DM tipe 1 di dunia. Insidensi penderita DM tipe 1 terus meningkat sekitar 3% per tahun (Adelita et al., 2020).

Ikatan Dokter Indonesia (IDI) mengeluarkan suatu data penelitian pada bulan Januari 2023 yang menyimpulkan bahwa prevalensi DM tipe 1 meningkat 70 kali lipat jika dibandingkan pada tahun 2010 dan tahun 2000. Pada tahun 2018 penderita DM tipe 1 di Indonesia tercatat sebanyak 1.220, sementara itu pada tahun 2023 penderita DM tipe 1 ada sebanyak 1.645 di 13 kota di Indonesia (Kemenkes, 2023).

### **2.1.1.3 Faktor Risiko**

#### **1. Genetik**

Anak yang memiliki orangtua penderita DM tipe 1 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya DM tipe 1 dibandingkan anak yang orangtuanya tidak menderita DM tipe 1. Ayah yang menderita DM tipe 1 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk diturunkannya gen daripada ibu yang menderita DM tipe 1. Anak yang memiliki ayah penderita DM tipe 1 beresiko 5%-6% untuk terjadi DM tipe 1, sementara ibu yang menderita DM tipe 1 memiliki risiko 2%-3% untuk menderita DM tipe 1. Jika kedua orangtuanya menderita DM tipe 1 maka risiko terjadinya DM tipe 1 pada anak meningkat hingga 30%. Selain itu pada orangtua yang menderita DM tipe 1 sebelum usia 11 tahun memiliki risiko lebih tinggi untuk diturunkannya ke anak daripada orangtua yang menderita DM tipe 1 setelah usia 11 tahun (Khardori, 2023).

Haplotipe dari HLA DR dan DQ kelas II memiliki kerentanan untuk terjadinya DM tipe 1. Selain itu gen CTLA 4 yang berperan dalam mengaktivasi sel T, PTPN 22 sebagai pengatur sinyal kinase negatif sel T, dan IL2RA yang berperan untuk mengkode CD25 yang terlibat dalam pengaturan fungsi sel T juga berperan terhadap risiko terjadinya DM tipe 1 (Khardori, 2023).

## 2. Lingkungan

Faktor lingkungan yang dapat meningkatkan terjadinya DM tipe 1 adalah bahan kimia beracun, paparan susu sapi saat bayi, sitotoksin, dan virus seperti enterovirus, rubella, dan *coxsackie virus B4*. Kombinasi dari beberapa faktor ini juga dapat terjadi. Tanda-tanda infeksi enterovirus pada usia 12 bulan dikaitkan dengan munculnya autoimunitas terkait DM tipe 1 di antara anak-anak yang terpapar susu sapi sebelum usia 3 bulan. Selain itu infeksi pernapasan atas (ISPA) pada anak usia 6 bulan ke bawah juga memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya DM tipe 1 (Khardori, 2023).

### 2.1.1.4 Patofisiologi

Patofisiologi DM tipe 1 terjadi akibat adanya reaksi autoimun pada sel beta pankreas yang menyebabkan destruksi pada sel beta pankreas sehingga tidak mampu lagi menghasilkan insulin. Antibodi terhadap sel beta akan timbul yaitu *Islet Cell Antibody (ICA)*. Reaksi antibody ICA dengan antigen sel beta menyebabkan hancurnya sel beta. Autoantibodi yang berkaitan dengan diabetes adalah *glutamicacid decarboxylase 65 autoantibodies (GAD)*, *Tyrosine phosphatase like insulinoma antigen 2 (IA2)*, *insulin autoantibodies (IAA)*, dan  *$\beta$ -cellspecific zinc transporter 8 autoantibodies (ZnT8)*. Jika ditemukan salah satu atau lebih dari autoantibodi ini maka akan membantu mengkonfirmasi diagnosis DM tipe 1 (Marzel, 2020).

DM tipe 1 dapat terjadi akibat aktifnya sistem imun terhadap antigen sel beta dan inisiasi respon proinflamasi. *Antigen Presenting Cells (APCs)* akan menghasilkan antigen sel beta ke sistem imun, hal ini akan menyebabkan respon imun kronik akibat regulasi reaksi imunologi yang tidak efisien, sehingga akan menyebabkan kerusakan pada sel beta. Kematian sel beta yang diakibatkan oleh virus akan menyebabkan pelepasan antigen dari respon imun yang melawan sel beta lain. Sel dendritik akan mengambil antigen ini dan menyajikannya ke sel T. Respon autoimun hanya terjadi apabila sel T

autoreaktif lolos dari seleksi negatif timus. Sel T autoreaktif diaktivasi oleh sel dendritik, kemudian menstimulasi sitotoksik autoreaktif sel T dan sel B. Jadi mekanisme destruksi dari sel beta diperankan oleh kerja sama antara sel dendritik, makrofag, sel T, sel B, dan sel *natural killer* (NK) (Ardestani et al., 2018).

Insulin disintesis di pankreas oleh sel beta pankreas sebagai respon terhadap rangsangan glukosa. DM tipe 1 terjadi karena rusaknya sel beta pankreas sehingga menyebabkan defisiensi hormon absolut dan menyebabkan pasien DM tipe 2 membutuhkan insulin eksogen seumur hidupnya. Destruksi sel beta pankreas dipicu oleh rangsangan infeksi atau lingkungan seseorang yang memiliki kecenderungan genetik. DM tipe 1 memiliki onset yang cepat namun perkembangannya lambat karena melibatkan imunologis progresif (Hackett et al., 2013).

DM tipe 1 merupakan penyakit multisistem yang dapat mengganggu biokimia dan anatomi/struktural. Tidak seperti DM tipe 2, pada pasien DM tipe 1 penderita biasanya tidak mengalami obesitas namun biasanya diawali dengan ketoasidosis diabetik (KAD). Perbedaannya DM tipe 1 dengan DM tipe 2 adalah, apabila insulin dihentikan maka akan terjadi ketosis yang akhirnya terjadi ketoasidosis sehingga penderita DM tipe 1 akan memerlukan insulin eksogen seumur hidupnya. DM tipe 1 merupakan puncak dari infiltrasi limfosit dan kerusakan sel beta di pulau langerhans di pankreas. Semakin menurunnya massa sel beta, sekresi insulin pun menurun hingga insulin yang tersedia tidak akan dapat untuk mempertahankan kadar glukosa normal. Setelah sel beta hancur sebanyak 80%-90%, hiperglikemia akan berkembang dan diabetes dapat didiagnosis (Khardori, 2023).

Saat ini, autoimun dianggap sebagai faktor utama terjadinya DM tipe 1. Seseorang yang sudah rentan secara genetik, akan mempermudah virus untuk menginfeksi dan merangsang produksi antibody terhadap

protein virus yang memicu respon autoimun terhadap molekul sel beta yang secara antigenik serupa. Sekitar 855 pasien DM tipe 1 memiliki ICA yang beredar, dan mayoritas juga memiliki antibody anti-insulin yang terdeteksi sebelum menerima terapi insulin. ICA yang paling sering ditemukan adalah yang ditujukan terhadap *glutamate acid decarboxylase* (GAD) yang merupakan enzim pada sel beta pankreas. Penentu genetik utama dari DM tipe 1 adalah polimorfisme dari gen *Human Leukosit Antigen* (HLA) kelas II yang mengkode DR dan DQ. Sekitar 95% penderita DM tipe 1 memiliki HLA-DR3 atau HLA-DR4. Heterozigot untuk haplotipe tersebut memiliki risiko terjadinya DM tipe 1 yang lebih besar dari homozigot. HLA-DQ merupakan penanda spesifik kerentanan DM tipe 1. Namun beberapa haplotipe seperti HLA-DR2 memberikan perlindungan yang kuat terhadap DM tipe 1 (Khardori, 2023).

#### 2.1.1.5 Diagnosis

Diagnosis DM dapat ditegakkan apabila memenuhi salah satu kriteria berikut:

1. Adanya gejala poliuria, polidipsi, nokturia, enuresis, penurunan berat badan, polifagi, dan kadar glukosa darah sewaktu (GDS)  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L).
2. Kadar glukosa darah puasa (GDP)  $\geq 126$  mg/dL (7 mmol/L).
3. Kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dL pada jam ke-2 TTGO. TTGO dilakukan dengan pemberian beban glukosa setara 75 g anhydrous yang dilarutkan dalam air atau 1,75 g/KgBB dengan maksimal pemberian glukosa adalah 75 g.
4. HbA1c  $> 6,5\%$  yang sesuai dengan standar NSPG.

Untuk membantu konfirmasi diagnosis DM tipe 1 adalah apabila ditemukan satu atau lebih autoantibodi yang berkaitan dengan DM, seperti GAD, IA2, IAA, dan ZnT8. Selain itu apabila hasil pemeriksaan C-peptide  $< 0,2$  nmol/L berhubungan dengan diagnosis DM tipe 1 (Adelita et al., 2020).

## **2.1.2 DM Tipe 2**

### **2.1.2.1 Definisi**

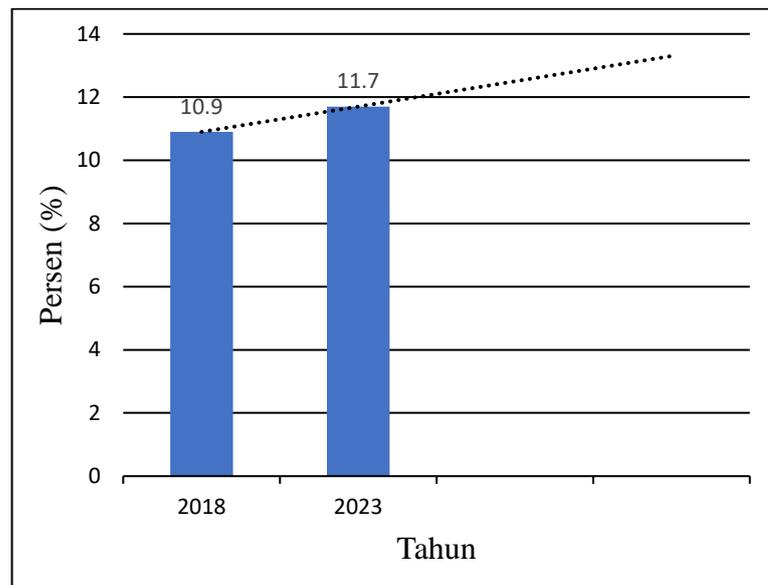
DM adalah suatu penyakit yang masuk dalam kategori penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, ataupun keduanya (Perkeni, 2021). Penyakit DM tipe 2 adalah penyakit tidak menular yang terjadi karena gaya hidup berupa pola makan dan aktivitas fisik yang tidak baik. DM tipe 2 ditandai dengan meningkatnya gula darah akibat gangguan pada hormon insulin yang berfungsi untuk menurunkan kadar gula darah agar homeostasis tubuh tetap terjaga (WHO, 2020).

### **2.1.2.2 Epidemiologi**

Prevalensi penderita DM terus mengalami peningkatan di setiap tahunnya di seluruh dunia. Secara global, terdapat 422 juta jiwa penderita DM tipe 2 di seluruh dunia, 1,5 juta jiwa diantaranya mengalami kematian akibat DM tipe 2 di setiap tahunnya. Prevalensi penderita DM tipe 2 diperkirakan akan terus meningkat di seluruh wilayah dunia, dimana prevalensi dapat meningkat hingga 7.079 orang per 100.000 pada tahun 2030. Beberapa dekade terakhir, terhitung jumlah prevalensi penderita DM tipe 2 terus mengalami peningkatan (WHO, 2020).

Kementerian Kesehatan Indonesia (Kemenkes) mengeluarkan laporan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 dan menyatakan bahwa terdapat peningkatan penderita DM pada usia di atas 15 tahun berdasarkan hasil pengukuran gula darah dari tahun 2018 hingga 2023. Pada hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 lalu, prevalensi penderita DM tipe 2 tercatat sebesar 10,9%. Sedangkan pada tahun 2023 telah meningkat menjadi 11,7%. Menurut penjelasan Kemenkes, terdapat kesenjangan antara jumlah responden yang melakukan pengobatan dengan responden yang terdiagnosis. Pada kelompok usia 18-59 tahun, jumlah responden yang terdiagnosis DM tipe 2 adalah sebanyak 1,6%. Namun yang tercatat melakukan

pengobatan hanya sebanyak 1,46%, sedangkan yang melakukan kunjungan ulang hanya sebanyak 0,9%. Sedangkan pada usia 60 tahun, terdapat 6,5% yang terdiagnosis, 6,06% melakukan pengobatan, dan 4,12% yang melakukan kunjungan ulang. DM tipe 2 telah menjadi faktor disabilitas yang dialami oleh 10,5% responden di atas usia 15 tahun dan diperkirakan penderita DM tipe 2 akan terus meningkat (Badan Pusat Statistik, 2023).



**Gambar 1 .** Prevalensi Penderita DM tipe 2 di Indonesia (Badan Pusat Statistik, 2023).

Berdasarkan data Dinas Kesehatan Provinsi Lampung pada tahun 2021, jumlah penderita DM tipe 2 di atas usia 15 tahun adalah sebanyak 198.046 dari total 6.467.624 orang, yang berarti sekitar 3% dari total penduduk usia di atas 15 tahun adalah penderita DM tipe 2 (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2021). Penderita DM tipe 2 di Kota Bandar Lampung pada tahun 2021 tercatat sebanyak 70.647, namun hanya sekitar 50% yang mendapat pelayanan kesehatan sesuai standar, yaitu sebanyak 35.338 orang. Adapun pelayanan kesehatan sesuai standar yang dimaksud adalah mendapatkan terapi farmakologis, pemeriksaan HbA1c, edukasi kesehatan, aktivitas fisik,

serta pelayanan nutrisi medis (Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung, 2021).

### 2.1.2.3 Faktor risiko

#### 1. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah metode sederhana yang digunakan untuk memantau status gizi pada orang dewasa, khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan. Cara menghitung IMT adalah dengan berat badan (Kg) dibagi tinggi badan ( $m^2$ ) yang kemudian dikategorikan menjadi berat badan kurang, berat badan ideal, berat badan lebih, dan obesitas (Zierle-Ghosh dan Jan, 2023). Adapun kategori IMT adalah sebagai berikut:

**Tabel 1 .** Kategori IMT (Kemenkes, 2018)

Hasil IMT	Kategori
< 18,5	<i>Underweight</i>
18,5 – 22,9	Normal
23,0 -24,9	<i>Overweight</i>
25,0 – 29,9	Obesitas derajat I
> 30,0	Obesitas derajat II

Apabila hasil IMT sudah menunjukkan kategori obesitas, maka perlu diwaspadai karena obesitas merupakan faktor risiko yang sangat berpengaruh terhadap terjadinya DM tipe 2. Masukan kalori pada orang yang obesitas akan berlebih dan menyebabkan sel beta pankreas akan mengalami kesulitan sehingga tidak mampu untuk memproduksi insulin yang cukup untuk mengimbangi kelebihan masukan kalori. Hal ini menyebabkan meningkatnya kadar glukosa darah yang dapat berakhir terjadinya DM (Utomo et al., 2020).

#### 2. Genetik

Genetik merupakan salah satu faktor risiko DM tipe 2 yang sangat berperan. Seseorang yang menderita DM tipe 2 akan menurunkan gen

penyebab DM kepada anaknya. Gen ini dapat sampai ke cucu atau bahkan cicit walaupun risikonya sangat kecil. Seorang anak yang mempunyai orang tua penderita DM tipe 2 akan berisiko menderita penyakit yang sama sebanyak dua sampai enam kali lipat lebih tinggi daripada orang yang orang tuanya tidak menderita DM tipe 2 (Santosa *et al.*, 2019). Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa adanya kaitan antara genetik dengan terjadinya penyakit DM tipe 2. Namun beberapa penelitian belum menjelaskan mengenai garis keturunan mana yang menyebabkan risiko lebih tinggi terjadinya DM tipe 2, apakah dari ibu, ayah, atau keduanya (Santosa *et al.*, 2019).

### 3. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik merupakan gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka dan memerlukan energi, seperti membersihkan rumah, berolahraga, bekerja, dan lain-lain (WHO, 2020). Saat seseorang melakukan aktivitas fisik, kebutuhan bahan bakar akan meningkat karena otot yang aktif, dan akan terjadi reaksi tubuh yang kompleks meliputi fungsi sirkulasi metabolisme, pelepasan dan pengaturan hormonal dan susunan saraf otonom (Azitha *et al.*, 2018). Saat istirahat, glukosa yang dibutuhkan otot sebagai sumber bahan bakar akan menjadi lebih sedikit, sedangkan pada saat berolahraga, bahan bakar utama yang akan digunakan untuk metabolisme otot adalah glukosa dan lemak sehingga menyebabkan kadar glukosa darah menurun. Aktivitas fisik dapat membantu memasukkan glukosa ke dalam sel tanpa membutuhkan insulin. Aktivitas fisik juga dapat menurunkan berat badan terutama pada obesitas yang juga merupakan faktor risiko terjadinya DM tipe 2 serta mencegah laju progresivitas gangguan toleransi glukosa menjadi DM tipe 2 (Azitha *et al.*, 2018).

### 4. Jenis Kelamin

Beberapa penelitian menyatakan bahwa perempuan berisiko lebih besar mengalami DM tipe 2 dibandingkan laki-laki. Hal ini dikarenakan adanya siklus menstruasi setiap bulannya (*premenstrual syndrome*) dan juga pasca menopause yang menyebabkan distribusi

lemak tubuh menjadi lebih mudah terakumulasi karena proses hormonal. Selain itu, jika dilihat secara fisik wanita memiliki peluang yang lebih besar untuk mengalami peningkatan IMT (Widiasari *et al.*, 2021). Hormon seks pada wanita yaitu *sex hormone-binding globulin* (SHBG) merupakan protein yang diproduksi oleh hati dan mampu mengikat testosteron, dihidrotestosteron, dan estradiol kemudian akan menjadikannya ke dalam bentuk yang tidak aktif ke aliran darah. Kadar SHBG yang meningkat dapat meningkatkan risiko terjadinya DM tipe 2 yang dimediasi oleh polimorfisme gen SHBG. Secara umum, kadar SHBG pada wanita cenderung lebih tinggi daripada pria (Ciarambino *et al.*, 2022).

#### 5. Usia

Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya DM tipe 2. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa adanya hubungan antara usia dengan kejadian DM tipe 2, seperti penelitian yang dilakukan oleh Masruroh (2018) yang menyebutkan bahwa adanya hubungan usia dengan kadar gula darah pada penderita DM tipe 2 di Poli Penyakit Dalam RSUD dr. Iskak Tulungagung tahun 2017. Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Gunawan dan Rahmawati (2021) di Puskesmas Tugu Kecamatan Cimanggis Kota Depok, menyimpulkan bahwa adanya hubungan antara usia dengan kejadian DM tipe 2 terutama usia di atas 45 tahun (Gunawan dan Rahmawati, 2021).

#### **2.1.2.4 Patofisiologi**

Patofisiologi terjadinya DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin pada sel otot dan hati dan juga kegagalan dari sel beta pankreas. Selain itu terdapat organ lain yang juga terlibat dengan terjadi DM tipe 2, yaitu jaringan lemak akibat meningkatnya lipolisis, defisiensi inkretin pada gastrointestinal, hiperglukagonemia pada sel alfa beta pankreas, peningkatan absorpsi glukosa pada ginjal, dan resistensi insulin pada otak, sehingga menyebabkan terjadinya gangguan toleransi glukosa (Perkeni, 2021).

Malfungsi antara kerja insulin dan sekresi insulin akan menghasilkan kadar glukosa darah yang tinggi secara abnormal. Jika terjadi kerusakan pada sel beta pankreas, maka sekresi insulin akan berkurang, sehingga kapasitas tubuh dalam mempertahankan kadar glukosa fisiologis akan terganggu. Selain itu jika terjadi resistensi insulin akan berakibat meningkatnya produksi glukosa di hati dan penurunan penyerapan glukosa di otot, hati, dan jaringan adiposa (Galicia-Garcia et al., 2020).

Disfungsi sel beta pankreas diakibatkan oleh rusaknya sel beta. Studi menjelaskan bahwa disfungsi sel beta pankreas pada DM tipe 2 diakibatkan oleh interaksi yang kompleks antara lingkungan dan jalur molekuler yang mempengaruhi biologi sel. Kadar asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*) yang berlebih dan kondisi hiperglikemi dapat menyebabkan disfungsi sel beta pankreas karena dapat menginduksi stres endoplasma melalui aktivasi jalur apoptosis *unfolded protein response* (UPR). Stres pada retikulum endoplasma disebabkan karena kadar FFA yang tinggi dapat mengaktifasi jalur UPR melalui beberapa mekanisme termasuk penghambatan retikulum endoplasma  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase (Garcia et al., 2020).

Resistensi insulin adalah keadaan dimana insulin di dalam tubuh tidak dapat menjalankan fungsinya terhadap glukosa di dalam darah. Resistensi insulin akan menyebabkan gangguan penyerapan glukosa ke jaringan perifer kemudian mengakibatkan produksi glukosa di hepar berlebih sehingga akan menyebabkan hiperglikemi pada penderita DM tipe 2. Karena resistensi insulin, penggunaan glukosa akan menurun, namun kadar glukosa darah yang diproduksi dari hepar akan bertambah. Akibat glukosa darah yang meningkat, akan terjadi akumulasi lipid dalam otot sehingga menyebabkan terganggunya fosforilasi oksidatif dan ATP yang dihasilkan oleh mitokondria akan

menurun. Hal ini menyebabkan banyaknya asam lemak bebas keluar dari adiposit dan terjadilah peningkatan sintesis lipid dalam hepatosit (Tjandrawinata, 2017).

Resistensi insulin diakibatkan karena menurunnya respon metabolik terhadap sel yang seharusnya responsif terhadap insulin di level sistemik. Terdapat tiga kondisi resistensi insulin, yaitu berkurangnya insulin yang disekresikan oleh sel beta pankreas, rusaknya reseptor insulin akibat adanya antagonis insulin di plasma, dan rusaknya respon insulin di jaringan target. Insulin bekerja dengan dipengaruhi oleh hormon pertumbuhan dan hormon *insulin-like growth factor (IGF)*-1 saat sedang makan. Saat sedang berpuasa, respon insulin akan dimitigasi oleh glukagon, glukokortikoid, dan katekolamin di peredaran darah untuk mencegah hipoglikemi yang diinduksi oleh insulin. Saat katekolamin meningkatkan lipolisis dan glikogenolisis, glukokortikoid akan meningkatkan katabolisme otot, glukoneogenesis, dan lipolisis. Oleh karena itu, jika sekresi hormon ini berlebihan, akan dapat menginduksi terjadinya resistensi insulin. Selain pankreas, terdapat organ yang juga sensitif terhadap insulin, yaitu otot rangka, jaringan lemak, dan hati. Reaksi insulin terhadap jaringan organ-organ tersebut dapat mendahului terjadinya resistensi insulin sehingga akan meningkatkan progresivitas terjadinya DM tipe 2 (Garcia et al., 2020).

WHO mengeluarkan *Diabetes Fact Sheet* pada tahun 2016, yang menyatakan bahwa modifikasi gaya hidup yang sederhana dapat mencegah dan memperlambat progresivitas DM tipe 2. Pencegahan yang dapat dilakukan adalah berupa:

1. Mencapai berat badan ideal serta mempertahankannya.
2. Melakukan aktivitas fisik setidaknya 30 menit setiap hari dengan intensitas sedang.

3. Konsumsi makanan sehat seperti sayur-sayuran dan buah-buahan serta mengurangi konsumsi lemak dan gula.
4. Menghindari penggunaan rokok karena dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.

#### **2.1.2.5 Diagnosis**

Gejala DM tipe 2 ditandai dengan gejala trias DM tipe 2 atau disebut juga gejala klasik, yaitu poliuria (rasa ingin berkemih yang berlebihan), polidipsi (rasa haus yang berlebihan), dan polifagi (rasa ingin makan yang berlebihan). Selain gejala klasik ini, penderita DM tipe 2 juga dapat merasakan gejala lain seperti penurunan berat badan, rasa kesemutan, penglihatan kabur, rasa gatal di kulit, atau disfungsi ereksi pada laki-laki dan pruritus vulva pada wanita (Perkeni, 2021). Karakteristik untuk mendiagnosis DM tipe 2 adalah adanya gejala klasik ditambah dengan meningkatnya kadar gula dalam darah. Meningkatnya kadar gula dalam darah dapat dilihat dari gula darah puasa (lebih dari 126 mg/dL), gula darah sewaktu (lebih dari 200 mg/dL), dan kadar hemoglobin A1c (HbA1c) yang lebih dari 6,5%. pemeriksaan kadar gula darah puasa dan HbA1c berguna untuk mengidentifikasi diagnosis awal DM tipe 2. Pemeriksaan toleransi glukosa dapat dilakukan untuk mengevaluasi gula darah puasa dan respon serum terhadap tes toleransi glukosa oral (TTGO) jika berada di ambang batas. Jika kadar gula darah puasa berada di 100 sampai 125 mg/dL dan TTGO 2 jam post prandial berada di angka 140 sampai 200 mg/dL, maka sudah termasuk ke dalam prediabetes dan dapat menyebabkan DM tipe 2 (Sapra dan Bhandari, 2023).

Berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA), diagnosis diabetes dapat ditegakkan pada pasien yang memiliki gejala trias diabetes, yaitu poliuria (rasa ingin berkemih yang berlebihan), polidipsi (rasa haus berlebihan), dan polifagi (rasa ingin makan yang berlebihan) ditambah dengan salah satu kriteria berikut:

1. Kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$ .
2. Kadar gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dL (tidak ada asupan kalori selama 8 jam).
3. Kadar gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL.
4. TTGO 2 jam post prandial  $\geq 200$  mg/dL.

ADA merekomendasikan untuk skrining DM tipe 2 dapat dilakukan pada individu berusia 45 tahun ke atas yang tidak mempunyai risiko, dan pada usia 40 hingga 70 tahun yang mempunyai berat badan berlebih (Sapra dan Bhandari, 2023).

Beberapa pemeriksaan laboratorium berguna untuk manajemen DM tipe 2 kronis. Pemeriksaan gula darah secara mandiri di rumah dapat melihat perjalanan hiperglikemi atau hipoglikemi. Pemeriksaan HbA1c dapat melihat indikasi cakupan glikasi akibat hiperglikemi selama 3 bulan (usia eritrosit). Pemeriksaan albumin urin dapat mengidentifikasi stase awal terjadinya komplikasi pada nefropati diabetikum (Sapra & Bhandari, 2023).

#### **2.1.2.6 Komplikasi**

1. Neuropati diabetikum

Neuropati diabetikum merupakan salah satu komplikasi DM tipe 2 yang menunjukkan adanya gejala nyeri neuropatik karena rusaknya sistem saraf pusat ataupun saraf perifer (Sumardiyono dan Suri, 2022). Neuropati diabetikum menunjukkan adanya kelainan neurodegeneratif pada saraf tepi khususnya akson sensorik, akson otonom, dan sedikit pada akson motorik. Kerusakan akan terjadi lebih dahulu pada akson sensorik terpanjang, seperti hilangnya akson epidermis tungkai distal akan lebih dahulu daripada tungkai yang lebih proksimal (Feldman et al., 2019).

## 2. Retinopati diabetikum

Retinopati diabetikum adalah kelainan retina pada penderita DM. Berdasarkan keadaan klinisnya, retinopati diabetikum diklasifikasikan menjadi 2 jenis, yaitu retinopati diabetikum nonproliferatif yang ditandai dengan perubahan vaskularisasi intraretina dan retinopati diabetikum proliferasif yang ditandai dengan neovaskularisasi akibat iskemi. Salah satu faktor risiko dari retinopati diabetikum adalah genetik, yaitu gen *aldo-keto reductase family 1 member B1* (AKR1B1) yang berkaitan dengan komplikasi mikrovaskular pada DM termasuk retinopati diabetikum (Elvira & Suryawijaya, 2019).

## 3. Ulkus diabetikum

Ulkus diabetikum adalah manifestasi komplikasi berat pada penderita DM tipe 2 yang berkepanjangan dan tidak terkontrol yang ditunjukkan dengan adanya ulkus yang biasanya berada di telapak kaki. Sekitar 15% dari penderita DM tipe 2 akan menjadi ulkus diabetikum dan 14%-24% diantaranya memerlukan amputasi. Mekanisme patologis yang mendasari terjadinya ulkus diabetikum adalah neuropati, insufisiensi vaskular, dan infeksi sekunder akibat trauma pada kaki (Raja et al., 2023).

## 4. Makroangiopati

Makroangiopati merupakan komplikasi vaskular pada DM tipe 2 yang terjadi pada pembuluh darah besar. Apabila terjadi penyempitan di pembuluh darah jantung, maka akan mengakibatkan penyakit jantung koroner, apabila terjadi penyempitan di otak, maka akan mengakibatkan stroke iskemik ataupun stroke hemoragik, apabila terjadi di pembuluh darah tepi akan mengakibatkan penyakit arteri perifer dan ulkus iskemik dengan gejala utama nyeri meningkat pada saat beraktivitas dan membaik saat beristirahat (Perkeni, 2021).

## 2.2 HbA1c

Hemoglobin A1c atau *glycosylated hemoglobin* (HbA1c) merupakan zat yang terbentuk dari reaksi antara glukosa dan hemoglobin. HbA1c yang akan menetap di dalam sel darah merah selama kurang lebih 3 bulan setelah ia terbentuk. Nilai HbA1c dapat dijadikan sebagai gambaran rata-rata kadar glukosa darah selama kurang lebih 3 bulan karena jumlah HbA1c yang terbentuk bergantung pada kadar glukosa dalam darah (Hutabarat, 2019).

Pemeriksaan HbA1c telah dijadikan sebagai monitoring pengendalian glukosa karena memiliki banyak keunggulan. Saat pemeriksaan dilakukan, pasien tidak perlu berpuasa, selain itu HbA1c juga lebih stabil dalam suhu kamar dibanding glukosa darah puasa. Pemeriksaan HbA1c dapat memberikan informasi yang jelas mengenai keadaan pasien dan seberapa efektif terapi antidiabetik yang telah diberikan. DM tipe 2 yang tidak terkontrol akan terlihat jika nilai HbA1c >8% sehingga akan berisiko tinggi untuk mengalami komplikasi jangka panjang. Kekurangan dari pemeriksaan HbA1c ini adalah harganya yang lebih mahal daripada pemeriksaan glukosa darah (Sartika and Hestiani, 2019).

Pada penderita DM tipe 2, kadar glukosa dalam darah yang meningkat mengakibatkan glukosa dapat mengikat lebih banyak komponen dalam aliran darah sehingga jumlah hemoglobin yang berikatan dengan glukosa dalam aliran darah semakin meningkat. Laju pembentukan HbA1c sama dengan kadar glukosa darah dan usia eritrosit yaitu kurang lebih selama 3 bulan, oleh karena itu HbA1c akan berperan sebagai penanda pengganti konsentrasi glukosa selama 8-12 minggu sebelumnya (Bilous & Donnelly, 2015). Akibat pergantian eritrosit yang terus-menerus, dapat diperkirakan bahwa 50% dari nilai HbA1c mewakili paparan glukosa dalam 30 hari sebelumnya, 40% mewakili paparan dalam 31-90 hari sebelumnya, dan 10% mewakili paparan 91-120 hari sebelumnya (Wang dan Hng, 2021).

HbA1c dapat terjadi karena mekanisme glikasi oleh reaksi non-enzimatik antara glukosa dan N-terminal rantai HbA sehingga membentuk *Schiff base*

yaitu ikatan antara asam amino bebas dari protein dengan gula pereduksi (glukosa). *Schiff base* kemudian akan diubah menjadi produk yang terbentuk karena adanya reaksi antara glukosa dan protein akibat pemanasan, yang paling dikenal yaitu HbA1c. Sekitar 6% mengalami glikasi di dalam HbA dan komponen utamanya adalah HbA1c, dimana terdiri dari 5% total fraksi HbA dengan komponen minor HbA1a dan HbA1b sebanyak 1%. HbA1c merupakan fraksi yang paling banyak dari fraksi-fraksi tersebut (Sherwani et al., 2016).

Glikosilasi non enzimatis atau glikasi terjadi karena ikatan kovalen antara glukosa dengan komponen hemoglobin sehingga HbA1c akan dapat memberikan gambaran rata-rata kadar glukosa dalam darah. Karakteristik HbA1c ini dijadikan sebagai monitoring kadar glukosa darah kurang lebih selama 3 bulan terakhir dan untuk melihat efektifitas obat antidiabetik (Sherwani et al., 2016).

Ada dua faktor yang dapat mempengaruhi kadar HbA1c, yaitu usia dan asupan makanan. Usia berperan penting dalam faktor risiko terjadi DM tipe 2. Perubahan komposisi tubuh karena usia yang sudah lanjut dapat mengakibatkan resistensi insulin. Jumlah massa otot akan menurun dari 19% menjadi 12%, selain itu jumlah jaringan lemak akan meningkat dari 14% menjadi 30%, sehingga akan menyebabkan penurunan sensitivitas dan jumlah reseptor insulin. Peningkatan glukosa darah pada penderita DM tipe 2 akan mengakibatkan meningkatnya jumlah hemoglobin yang berikatan dengan glukosa darah sehingga akan menghasilkan HbA1c yang semakin tinggi (Sherwani et al., 2016). Asupan makanan akan sangat berpengaruh dengan kadar glukosa dalam darah. Kadar gula darah akan terkontrol apabila asupan makanan sehari-hari baik. Salah satu indikasi gula darah yang terkontrol adalah kadar HbA1c yang kurang dari 6,5%. Jumlah karbohidrat yang dikonsumsi akan berpengaruh pada kadar glukosa darah yang akhirnya akan berpengaruh juga dengan kadar HbA1c. Oleh karena itu manajemen diet pada penderita DM tipe 2 sangat penting untuk tetap menjaga kendali glukosa dalam darah (Perkeni, 2021).

## **2.3 Nefropati Diabetikum**

### **2.3.1 Definisi**

Nefropati diabetikum adalah sindrom yang ditandai dengan adanya sekresi albumin urin dalam jumlah patologis, lesi glomerulus diabetik, dan hilangnya laju filtrasi glomerulus (LFG) pada penderita DM (Lim A, 2014). Nefropati diabetikum merupakan salah satu komplikasi dari DM tipe 2 yang paling sering terjadi. Nefropati diabetikum ditandai dengan albuminuria yang menetap yaitu  $> 300$  mg/24 jam pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan. Komplikasi nefropati diabetikum pada penderita DM tipe 2 lebih banyak daripada penderita DM tipe 1, hal ini dikarenakan penderita DM tipe 2 lebih banyak daripada DM tipe 1 (Putri, 2015).

Sebelum timbul gejala klinik dari nefropati diabetikum, ginjal penderita DM akan mengalami perubahan, baik secara morfologis ataupun fungsional. Setelah 2-5 tahun seseorang terdiagnosis DM, akan muncul kelainan morfologi pada ginjal. Perubahan fungsional akan diawali dengan peningkatan LFG serta sekresi albumin dalam urin. Rusaknya pembuluh darah kecil di ginjal akan menyebabkan kebocoran protein lewat urin. LFG awalnya akan meningkat 20-30% di atas normal, dan sekresi protein yang intermiten makin lama akan menetap dan bertambah berat. LFG akan turun dan penderita menderita gagal ginjal. Ginjal tidak akan mampu lagi untuk memfiltrasi darah sehingga pasien akan membutuhkan dialisis untuk membuang produk toksik dari darah. Gagal ginjal dapat muncul kurang lebih 5 tahun sejak timbulnya proteinuria (Varghese & Jialal, 2023)

### **2.3.2 Faktor Risiko**

Tidak semua penderita DM tipe 2 akan mengalami komplikasi nefropati diabetikum. Ada beberapa faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya komplikasi nefropati diabetikum, yaitu hipertensi, kontrol glikemik, dan dislipidemia. Terdapat juga faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yaitu usia, ras, dan genetik. Pada pasien yang mempunyai riwayat

keluarga penderita nefropati diabetikum mempunyai risiko yang lebih besar untuk mengalami komplikasi nefropati diabetikum daripada yang tidak mempunyai genetik nefropati diabetikum. Beberapa ras tertentu juga memiliki peluang yang lebih besar untuk menderita nefropati diabetikum, seperti orang Amerika keturunan Afrika, orang Amerika keturunan Meksiko, dan India (Lim, 2014).

Menurut penelitian, faktor risiko yang berkaitan dengan terjadinya gagal ginjal tahap akhir pada nefropati diabetikum adalah meningkatnya tekanan darah, kontrol gula darah yang buruk, dislipidemia, usia tua, resistensi insulin, merokok, jenis kelamin, ras, dan asupan tinggi protein. Hipertensi sistemik menyebabkan hiperfiltrasi dan abnormalitas hemodinamik, sehingga meningkatkan kerusakan glomerulus dan nefropati diabetikum. Kekuatan hemodinamik intraglomerular abnormal mengubah pertumbuhan dan fungsi glomerulus, mesangial, dan sel-sel epitel dengan meningkatkan tekanan fisik dan mekanik, sehingga akan menyebabkan pembentukan matriks mesangial meningkat dan penebalan membran basalis yang merupakan ciri khas nefropati diabetikum (Decroli dan Afriwardi, 2018).

Kadar glukosa darah sewaktu yang tinggi dapat menyebabkan produksi *Advanced Glycosilation Product* (AGEs) yang dapat mengubah protein struktur dan disfungsi vaskuler, lesi glomerulus, proteinuria, dan dapat berakhir dengan gagal ginjal. Kadar lipid yang tinggi dalam pembuluh darah dapat menyebabkan aterosklerosis yang dapat mengenai arteri renalis sehingga menghambat LFG dan meningkatkan risiko nefropati diabetikum. Diet tinggi protein juga dapat mempengaruhi kejadian nefropati diabetikum. Hal ini dikarenakan diet tinggi protein dapat mengakibatkan kenaikan filtrasi glomerulus, hipertensi kapiler, dan akhirnya kerusakan glomerulus. Jika intervensi diet dilakukan pada penderita DM maka akan terjadi penurunan kadar albumin urin yang signifikan. Perubahan ini disebabkan karena perubahan hemodinamik

akibat penurunan glikemia dan juga penurunan *intake* protein. Hormon vasoaktif berperan dalam progresivitas nefropati diabetikum. Hormon vasoaktif seperti kinin, prostaglandin, atrial natriuretik peptid, dan nitrit oksida berperan dalam terjadi perubahan hemodinamik ginjal dan berimplikasi pada inisiasi dan progresi nefropati diabetikum (Decroli dan Afriwardi, 2018).

### 2.3.3 Patogenesis

Patogenesis dari nefropati diabetikum dimulai dari empat faktor kausal, yaitu faktor metabolik, hemodinamik, pertumbuhan, dan proinflamasi atau profibrotik.

#### 1. Faktor metabolisme

Perubahan paling awal dimulai oleh faktor metabolik, yaitu hiperglikemi. Kerusakan yang disebabkan oleh hiperglikemi dapat terjadi karena perubahan jaringan atau dapat disebabkan oleh produk metabolisme glukosa. Hiperglikemi melalui mekanisme non enzimatis dapat menyebabkan diproduksinya AGEs yang dapat menyebabkan disfungsi seluler tanpa mengikat reseptor di dalam sel dan juga di luar sel. Manifestasi histologi akibat akumulasi AGEs dapat menyebabkan penebalan membran basal, berkurangnya degradasi protein yang mengakibatkan peningkatan matriks mesangial, dan peningkatan volume ekstraseluler interstisial (Agarwal, 2021).

#### 2. Faktor hemodinamik

Meningkatnya tekanan kapiler glomerulus dapat meningkatkan LFG nefron tunggal sehingga terjadi hiperfiltrasi yang terjadi pada awal perjalanan DM tipe 2. Hiperfiltrasi dimediasi oleh molekul-molekul yang bersirkulasi terutama yang beroperasi di dalam glomerulus. Beberapa mediator kemudian dilepas untuk meningkatkan tekanan intraglomerular melalui peningkatan tonus arteriol eferen dan penurunan tonus arteriol aferen. Meningkatnya resistensi arteriol eferen dikarenakan terjadi peningkatan konsentrasi angiotensin II,

tromboksan A2 (TxA2), endotelin 1 (ET-1), dan *reactive oxygen species* (ROS). Menurunnya resistensi arteriol aferen disebabkan oleh penurunan bioavailabilitas NO, peningkatan prostanoide siklooksigenase-2 (COX-2), aktivasi sistem kalikrein-kinin, peptida natriuretik atrium, dan angiotensin (Agarwal, 2021).

### 3. Faktor pertumbuhan

Faktor pertumbuhan endotel vaskuler (VEGF) akan diaktifkan lebih awal sehingga menyebabkan ekspansi vaskuler, sehingga dapat memicu arteriosklerosis hialin dan perubahan hipertensi pada ginjal. Selain itu, angiopoietin dapat menyebabkan proliferasi vaskular dan terlibat dalam patogenesis nefropati diabetikum (Agarwal, 2021).

### 4. Faktor proinflamasi dan profibrotik

Penyebab utama nefropati diabetikum adalah peradangan dan fibrosis. Terdapat hubungan yang kuat antara tingkat infiltrasi makrofag dan kejadian fibrosis interstisial tubulus selanjutnya serta perkembangan penyakit ginjal diabetik. Makrofag tertarik ke ginjal melalui berbagai mekanisme. Makrofag diaktifkan menjadi fenotip proinflamasi (M1) oleh ROS, angiotensin II, dan aktivasi reseptor mineralokortikoid (MR). Hal ini dapat merusak podosit, sel endotel, sel mesangial, sel tubulus. Makrofag akan aktif dengan melepaskan sitokin profibrotik, dapat meningkatkan proliferasi sel dan ekspansi volume matriks serta memicu fibrosis (Agarwal, 2021).

## 2.3.4 Diagnosis

Kontrol glikemik yang tidak terkontrol dan juga hipertensi merupakan faktor risiko yang sangat berperan dalam terjadinya komplikasi nefropati diabetikum. Selain itu riwayat orangtua yang mempunyai hipertensi dan penyakit kardiovaskular memiliki risiko yang lebih tinggi dalam perkembangan nefropati diabetikum daripada seseorang yang mempunyai orangtua tanpa riwayat hipertensi dan penyakit kardiovaskular (Varghese & Jialal, 2023).

Nefropati diabetikum dapat didiagnosis apabila terdapat albuminuria pada pemeriksaan urin pagi dalam minimal dua kali pemeriksaan. Penanda seseorang menderita nefropati diabetikum dini adalah apabila kadar albumin dalam urin ditemukan antara 30-300 mg/24 jam. Jika kadar albumin dalam urin >300 mg/24 jam atau >200µg/menit maka disebut albuminuria persisten. Namun dalam pemeriksaan albuminuria ini harus dipastikan bahwa pasien tidak sedang menderita infeksi saluran kemih (Varghese & Jialal, 2023).

Pada permulaan penyakit nefropati diabetikum, pasien biasanya tidak mengeluhkan gejala apapun sehingga biasanya didiagnosis setelah melakukan pemeriksaan kadar kreatinin urin sebanyak 30-300 mg/g. Pasien dapat mengeluhkan kelelahan, urin perbusa apabila protein urin >3,5 g/hari, edem pada kaki akibat hypoalbuminemia dan sindrom nefrotik. Biasanya penderita nefropati diabetikum mempunyai penyakit komorbid seperti hipertensi (Varghese & Jialal, 2023).

Kriteria diagnosis nefropati diabetikum:

1. Hipertensi.
2. Penurunan laju filtrasi glomerulus.
3. Albuminuria persisten (>300 mg/hari) dalam minimal dua kali pemeriksaan dengan jarak 3-6 bulan.

Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk pasien nefropati diabetikum adalah analisis urin untuk mengukur kreatinin, protein, dan urea. Pemeriksaan mikroskopis urin digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding penyebab nefritik. Apabila diagnosis belum jelas maka dapat dilakukan biopsi ginjal (Varghese & Jialal, 2023).

### 2.3.5 Klasifikasi

Nefropati diabetikum dibagi menjadi beberapa kelas:

1. Nefropati diabetikum kelas 1

Perubahan paling awal yang terjadi pada ginjal adalah penebalan membran basalis glomerulus. Penebalan pada membran basalis glomerulus tidak berhubungan langsung dengan cedera klinis. Penderita nefropati diabetikum mungkin mengalami penebalan membran basalis glomerulus namun tidak mengalami perubahan pada LFG. Penebalan membran basalis glomerulus pada mikroskop elektron akan terlihat perubahan minimal, non-spesifik, atau tidak terlihat perubahan pada mikroskop cahaya (Agarwal, 2021).

2. Nefropati diabetikum kelas II

Pada nefropati diabetikum kelas II akan terlihat manifestasi pada histologi ginjal yang berkorelasi dengan kerusakan ginjal berupa peningkatan matriks mesangial. Kelas II dibagi lagi menjadi dua berdasarkan tingkat ekspansi mesangial, yaitu kelas IIa yang ditandai dengan ekspansi mesangial  $\leq 25\%$ , dan kelas IIb melibatkan  $>25\%$  ekspansi mesangial. Peningkatan matriks mesangial, glomerulus, dan volume ginjal secara klinis akan bermanifestasi sebagai pembesaran ginjal, yaitu dengan ukuran  $11\text{ cm}$  atau lebih. Pada kelas ini albumin yang diekskresikan melalui urin akan meningkat (Agarwal, 2021).

3. Nefropati diabetikum kelas III

Peningkatan matriks mesangial akan diikuti oleh sklerosis mesangial. Pada saat biopsi ginjal akan terlihat nodul Kimmelstiel-Wilson yang berhubungan dengan terjadinya retinopati diabetikum (Agarwal, 2021).

4. Nefropati diabetik kelas IV

Manifestasi klinis dari nefropati diabetikum kelas IV ditandai dengan sklerosis pada  $>50\%$  glomerulus. Banyak penderita nefropati diabetikum yang sudah kehilangan fungsi ginjalnya pada tahap ini. Pembesaran glomerulus sering muncul bersamaan dengan penebalan

dinding kapiler glomerulus. Tubulus proksimal dapat mengandung droplet reabsorpsi protein. Saat kondisi hiperglikemi persisten yang parah, endapan glikogen jarang terlihat di tubulus proksimal (Agarwal, 2021).

## 2.4 Kreatinin

Kreatinin merupakan hasil akhir dari metabolisme keratin otot kreatinin fosfat (protein), yang disintesis dalam hati, dan kemudian akan ditemukan dalam otot rangka dan darah yang akhirnya akan dieksresikan melalui urin oleh ginjal. Jumlah kreatinin yang dieksresikan oleh seseorang dipengaruhi oleh massa otot total dan aktivitas otot atau tingkat metabolisme protein. Namun efek dari massa otot total lebih besar daripada aktivitas otot. Terbentuknya kreatinin setiap hari umumnya akan tetap, kecuali pada seseorang yang terjadi cedera fisik berat atau penyakit degeneratif yang dapat menyebabkan kerusakan masif pada otot. Kreatinin akan difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubulus ginjal. Tempat sintesis kreatinin berada di otot rangka sehingga kadar kreatinin akan bergantung pada massa otot rangka dan berat badan. Kreatinin adalah zat sisa dari metabolisme yang terjadi di otot rangka, yang akan difiltrasi di ginjal dan diekskresikan melalui urin (Andriyani, 2018).

Pembentukan kreatinin terjadi di ginjal, dimulai dari transmidinasi dari arginin menjadi glisin kemudian membentuk asam guanidoasetat (GAA). Kemudian GAA akan dibawa ke hati dan dimetilasi oleh S-adenosil metionin untuk membentuk kreatin. Lalu kreatin akan masuk ke dalam sirkulasi dan 90% akan digunakan dan disimpan oleh jaringan otot. Dalam reaksi yang dikatalisis oleh kreatin fosfokinase. Sebagian besar kreatin otot mentransfer ikatan fosfat energi tinggi dari ATP menjadi kreatin fosfat (Guyton dan Hall, 2016).

Pembentukan kreatinin dari kreatin akan terjadi secara konstan dan tidak ada mekanisme *reuptake* oleh tubuh, sehingga Sebagian besar kreatinin yang terbentuk dari otot akan dieksresikan melalui ginjal. Oleh karena itu kreatinin dapat menggambarkan LFG meskipun tidak 100% sama dengan ekskresi inulin yang sudah menjadi bahan baku emas pemeriksaan LFG. Sekitar 16% dari

kreatinin yang sudah terbentuk akan mengalami degradasi dan diubah kembali menjadi kreatin. Selain itu, terdapat juga kreatinin yang dibuang melalui jalur intestinal yang kemudian akan mengalami degradasi lebih lanjut oleh kreatininase bakteri usus. Kreatininase bakteri ini akan mengubah kreatinin kembali menjadi kreatin kemudian masuk ke sirkulasi (Wulandari W, 2015).

Nilai normal kadar kreatinin pada laki-laki adalah 0,7 – 1,3 mg/dl sedangkan pada perempuan adalah 0,6 – 1,1 mg/dl. Meningkatnya kadar kreatinin menjadi salah satu indikator terjadinya kerusakan pada nefron sehingga kemampuan untuk melakukan filtrasi terganggu. Ada beberapa hal yang dapat mempengaruhi kadar kreatinin pada seseorang, seperti massa otot yang lebih rendah pada perempuan dibandingkan laki-laki, sehingga akan menyebabkan kadar kreatinin pada wanita lebih rendah daripada laki-laki. Selain itu penyakit kronis dan malnutrisi akibat asupan protein yang rendah akan menyebabkan berkurangnya pembentukan kreatinin. Pada wanita hamil akan terjadi peningkatan LFG pada ginjal, penyakit hati lanjut akan menyebabkan menurunnya sintesis hati sehingga akan berkurangnya produksi kreatinin (Rustini, 2015).

Aktivitas fisik seperti berolahraga juga dapat mempengaruhi kadar kreatinin, hal ini dikarenakan terjadinya peningkatan pemecahan fosfokreatin yang terdapat dalam otot sebagai cadangan energi tubuh (Guyton dan Hall, 2016). Selain itu makanan yang mengandung kaya daging atau suplemen kaya kreatin dapat meningkatkan konsentrasi kreatin intramuskular sehingga dapat meningkatkan performa dan adaptasi tubuh atlet saat latihan. Mengonsumsi makanan yang mengandung tinggi daging akan meningkatkan kreatin walaupun fungsi ginjal dalam keadaan normal, hal ini dikarenakan proses pemasakan daging mengkonversi kreatin menjadi kreatinin (Rustini, 2015).

## **2.5 Hubungan HbA1c dengan Kreatinin Serum**

Hemoglobin A1c atau *glycosylated hemoglobin* (HbA1c) merupakan zat yang terbentuk dari reaksi antara glukosa dan hemoglobin. HbA1c dapat terjadi

karena mekanisme glikasi oleh reaksi non-enzimatik antara glukosa dan N-terminal rantai HbA sehingga membentuk *Schiff base* yaitu ikatan antara asam amino bebas dari protein dengan gula pereduksi (glukosa). Glikosilasi non enzimatik atau glikasi terjadi karena ikatan kovalen antara glukosa dengan komponen hemoglobin sehingga HbA1c akan dapat memberikan gambaran rata-rata kadar glukosa dalam darah (Hutabarat, 2019).

Selain untuk mendiagnosis penyakit DM tipe 2, HbA1c juga merupakan pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk memonitoring keadaan DM tipe 2 apakah terkontrol atau tidak terkontrol. Hal ini dikarenakan HbA1c dapat memberikan gambaran rata-rata glukosa dalam darah selama kurang lebih 3 bulan terakhir atau sesuai dengan usia eritrosit. Seseorang terdiagnosis DM tipe 2 apabila didapatkan kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Apabila kadar HbA1c  $>8\%$  maka DM tipe 2 dinyatakan tidak terkontrol (Sartika and Hestiani, 2019).

DM tipe 2 yang tidak terkontrol sangat berisiko tinggi untuk terjadinya komplikasi. Komplikasi DM tipe 2 dibagi menjadi 2 bagian, yaitu mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi yang termasuk mikrovaskular adalah nefropati diabetikum, neuropati diabetikum, dan retinopati diabetikum. Sedangkan komplikasi makrovaskular akan menyebabkan kerusakan pada organ jantung, otak, dan jaringan perifer. Salah satu komplikasi dari DM tipe 2 yang paling sering terjadi adalah nefropati diabetikum (American Diabetes Association, 2023).

Pada kondisi nefropati diabetikum, terjadi kerusakan pada glomerulus ginjal, sehingga akan menyebabkan gangguan pada fungsi ginjal. salah satu parameter untuk menilai fungsi ginjal adalah dengan mengukur kreatinin serum. Kadar kreatinin serum pada laki-laki normalnya adalah 0,7 – 1,3 mg/dL, sedangkan pada perempuan adalah 0,6 – 1,1 mg/dL. Apabila kadar kreatinin melebihi kadar normal, maka telah terdapat gangguan pada fungsi ginjal. Hal ini dikarenakan terdapat gangguan pada fungsi ginjal, sehingga tidak mampu lagi memfiltrasi darah dengan baik. Jadi berdasarkan uraian di atas, dapat

disimpulkan bahwa semakin tinggi kadar HbA1c maka semakin tinggi pula kemungkinan kerusakan pada glomerulus ginjal, yang berarti kreatinin serum akan semakin meningkat.

## 2.6 Kerangka Teori

DM tipe 2 merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah atau yang biasa disebut hiperglikemi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. DM tipe 2 mempunyai tiga gejala klasik atau yang biasa disebut trias DM, yaitu poliuria (rasa ingin berkemih yang berlebihan), polidipsia (rasa haus yang berlebihan), dan polifagia (rasa ingin makan yang berlebihan) (Perkeni, 2021).

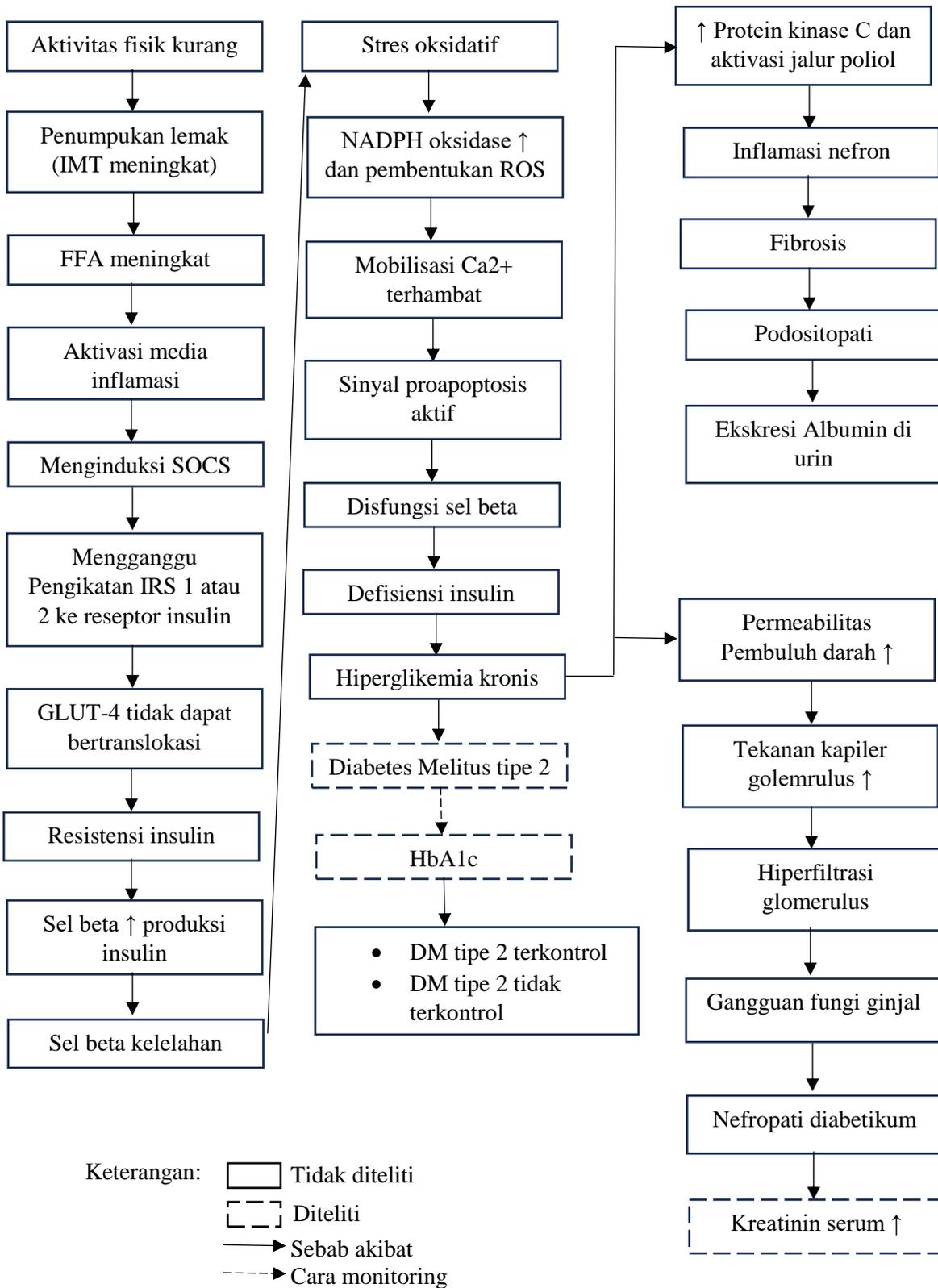
HbA1c (*glycosylated hemoglobin*) merupakan zat yang terbentuk karena reaksi glukosa dan hemoglobin. HbA1c merupakan pemeriksaan laboratorium yang dapat dijadikan untuk menegakkan diagnosis DM tipe 2. HbA1c memiliki lebih banyak kelebihan daripada pemeriksaa glukosa darah puasa ataupun glukosa darah sewaktu. Selain itu HbA1c juga dapat digunakan sebagai monitoring penyakit DM tipe 2 dalam tiga bulan terakhir. Diagnosis DM tipe 2 dapat ditegakkan apabila terdapat gejala klinis ditambah dengan pemeriksaan kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan metode NGSP (*Glycohaemoglobin Standardization Program*) yang terstandar. Apabila kadar HbA1c didapatkan  $>8\%$ , maka hal ini menunjukkan bahwa DM tipe 2 yang diderita tidak terkontrol. Kekurangan dari pemeriksaan HbA1c adalah harganya yang relatif lebih mahal dibandingkan pemeriksaan glukosa darah puasa atau glukosa darah sewaktu (Hutabarat, 2019).

Kreatinin merupakan zat sisa metabolisme dari otot rangka yang akan difiltrasi oleh ginjal dan berakhir diekskresikan melalui urin. Jumlah kreatinin yang diekskresikan bergantung pada besarnya massa otot dan juga aktivitas fisik yang dilakukan. Oleh karena itu jumlah kreatinin pada laki-laki cenderung lebih besar dibandingkan perempuan, karena laki-laki mempunyai massa otot yang lebih besar. Kreatinin dapat menjadi parameter untuk mengukur fungsi ginjal. Jika laju filtrasi glomerulus menurun, maka kreatinin yang dieliminasi

akan meningkat. Kadar kreatinin serum akan meningkat pada penderita DM tipe 2 terutama yang sudah mengalami gangguan ataupun kerusakan pada ginjal. Kadar kreatinin serum yang meningkat sebanyak 1-2 mg/dl merupakan pertanda bahwa terdapat penurunan LFG hingga 50% (Damara A, 2018).

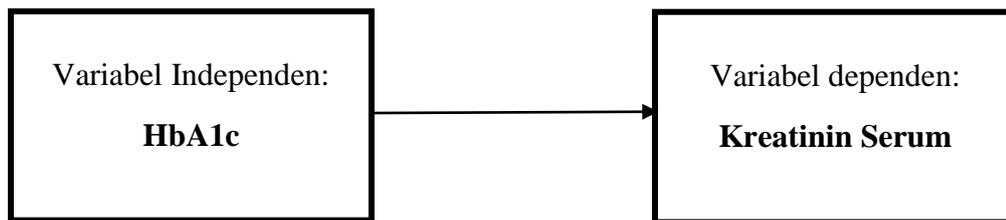
Resistensi insulin pada penderita DM tipe 2 menyebabkan meningkatnya kadar glukosa dalam darah atau yang biasa disebut hiperglikemi. Tingginya kadar glukosa dalam darah menyebabkan fungsi ginjal meningkat karena harus bekerja lebih keras untuk memfiltrasi darah. Peningkatan fungsi ginjal yang terus menerus menyebabkan gangguan pada fungsi ginjal yang akan ditandai dengan diekskresikannya albumin. Terdapatnya albumin dalam urin menjadi pertanda awal terjadinya nefropati diabetikum. Selain itu kreatinin serum juga akan ikut meningkat pada penderita nefropati diabetikum.

Apabila penderita DM tipe 2 tidak dapat menjaga gaya hidup dengan baik seperti rajin minum obat, berolahraga, dan diet maka DM yang dideritanya dapat menjadi tidak terkontrol yang dapat dilihat dari kadar HbA1c. Pada DM tipe 2 yang tidak terkontrol akan didapatkan kadar HbA1cnya >8%. Kondisi DM tipe 2 yang tidak terkontrol mempunyai risiko yang sangat tinggi untuk terjadinya komplikasi. Salah satu komplikasi DM tipe 2 yang paling sering terjadi adalah nefropati diabetikum.



**Gambar 2.** Kerangka Teori (Varghese R dan Jialal I, 2023)

## 2.7 Kerangka Konsep



**Gambar 3.** Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas peneliti membuat hipotesis sebagai berikut:

Terdapat hubungan positif antara kadar HbA1c dengan kadar kreatinin serum pada penderita DM tipe 2.

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode *cross-sectional*. Metode *cross-sectional* adalah suatu metode penelitian untuk mempelajari hubungan antara faktor risiko dengan efek, dengan cara pendekatan, observasi, atau pengumpulan data sekaligus dalam satu waktu (Abduh et al., 2023).

#### **3.2 Tempat dan Waktu**

Penelitian ini dilakukan di ruang rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang berada di Provinsi Lampung, Kota Bandar Lampung. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober sampai November tahun 2024.

#### **3.3 Populasi dan Sampel**

##### **3.3.1 Populasi**

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh rekam medik penderita DM tipe 2 dengan kreatinin serum yang sudah diperiksa di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023.

##### **3.3.2 Sampel**

Sampel merupakan bagian dari populasi terjangkau yang dapat digunakan sebagai subjek penelitian dengan metode sampling. Sampel yang diambil untuk penelitian ini adalah sebagian dari keseluruhan objek yang diteliti dan dianggap mewakili seluruh populasi. Sampel yang diambil adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi yang diperoleh dari rekam medis. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah

dengan *purposive sampling*. Rumus yang digunakan untuk mengambil nilai minimal sampel adalah rumus Taro Yamane yang juga sama dengan rumus Slovin, yaitu sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

Keterangan:

n : Jumlah responden minimal/sampel minimal

N: Jumlah populasi

e: Presisi yang ditetapkan (0,05)

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

$$n = \frac{176}{1 + 176(0,05)^2}$$

$$n = \frac{176}{1 + 176(0,05)^2}$$

$$n = \frac{176}{1,44}$$

$$n = 122,22$$

n = 122,22 dibulatkan ke atas menjadi 123

Maka, hasil perhitungan sampel dari penelitian ini adalah sebanyak 123 orang.

### 3.3.3 Kriteria Sampel

Kriteria inklusi:

1. Penderita DM tipe 2 yang rekam mediknya telah diperiksa kadar HbA1c dan kreatinin serum di RSUD DR. H. Abdul Moeloek.
2. Rekam medik penderita DM tipe 2 yang terdiagnosis selama kurun waktu 5 tahun.

Kriteria eksklusi:

1. Rekam medik penderita DM selain DM tipe 2
2. Rekam medik penderita DM dengan komplikasi berat seperti hipertensi kronis, stroke, dan penyakit jantung koroner.
3. Pasien dengan Hb <10.

### 3.4 Identifikasi Variabel

Variabel independen dari penelitian ini adalah kadar HbA1c, sedangkan variabel dependennya adalah kreatinin serum.

### 3.5 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

**Tabel 2.** Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Nilai Ukur	Skala
Kadar HbA1c	Zat yang terbentuk dari reaksi antara glukosa dan hemoglobin, dan akan bertahan di eritrosit selama kurang lebih 120 hari atau 3 bulan. Selain untuk diagnosis, HbA1c juga merupakan salah satu parameter untuk kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2 (Hutabarat A, 2019).	Metode NGSP (diambil dari rekam medik).	%	Numerik
Kadar Kreatinin Serum	Hasil akhir metabolisme keratin otot kreatinin fosfat, disintesis dalam hati, dan akan ditemukan dalam otot rangka dan darah yang akan	Metode Enzimatis (diambil dari rekam medik).	mg/dL	Numerik

dieksresikan melalui urin  
oleh ginjal.

---

### 3.6 Instrumen Penelitian

Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan beberapa instrumen untuk menunjang keberlangsungan penelitian, yaitu:

1. Lembar persetujuan izin penelitian dari Rumah Sakit Umum Darah Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Rekam medik pasien DM tipe 2 yang sesuai dengan kriteria penelitian.
3. Sampel rekam medik pasien DM tipe 2 yang telah diperiksa HbA1c dan kreatinin serumnya.

### 3.7 Pengolahan Data

Data yang diperoleh melalui proses pengambilan data akan diubah menjadi tabel dan grafik, kemudian data akan diolah melalui program statistik dalam komputer. Adapun Langkah-langkah dalam pengolahan data:

1. *Editing*  
*Editing* merupakan kegiatan pengecekan kembali data yang diambil untuk mengurangi tingkat kesalahan.
2. *Coding*  
*Coding* dilakukan setelah *editing*, yaitu dengan mengklasifikasikan kategori-kategori yang didapatkan dari data dengan cara memberi tanda atau kode berbentuk angka pada masing-masing kategori.
3. *Processing*  
*Processing* atau data *entry* adalah proses memasukkan data yang sudah diubah ke dalam bentuk kode.
4. *Cleaning*  
Melakukan pengecekan kembali data yang sudah dimasukkan untuk memastikan apakah masih terdapat kesalahan dalam pengolahan data terutama dalam pengkodean data ataupun pengetikan data dalam komputer. Setelah itu data dianalisis dengan bantuan *software*.

### 3.8 Analisis Data

#### 1. Analisis Univariat

Analisis univariat adalah penyajian data dalam bentuk distribusi frekuensi masing-masing variabel, baik variabel bebas, ataupun variabel terikat sehingga terlihat gambaran deskriptif semua variabel.

#### 2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk melihat hubungan antara 2 variabel. Analisis bivariat yang digunakan pada penelitian ini adalah analisis korelatif. Sebelum melakukan uji korelasi, dilakukan terlebih dahulu uji normalitas dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Apabila didapatkan data numerik terdistribusi normal, maka dilakukan uji korelasi *Pearson*. Apabila data numerik tidak terdistribusi normal maka uji korelatif yang digunakan adalah uji korelasi *Spearman*. Uji korelasi akan didapatkan nilai  $r$  (koefisien korelasi) yaitu jika  $r = 0$  artinya tidak ada hubungan linier antara kedua variabel, jika  $r = -1$  artinya hubungan linier negatif sempurna, dan jika  $r = +1$  artinya terdapat hubungan linier positif sempurna.

Adapun untuk melihat interpretasi nilai  $r$  adalah:

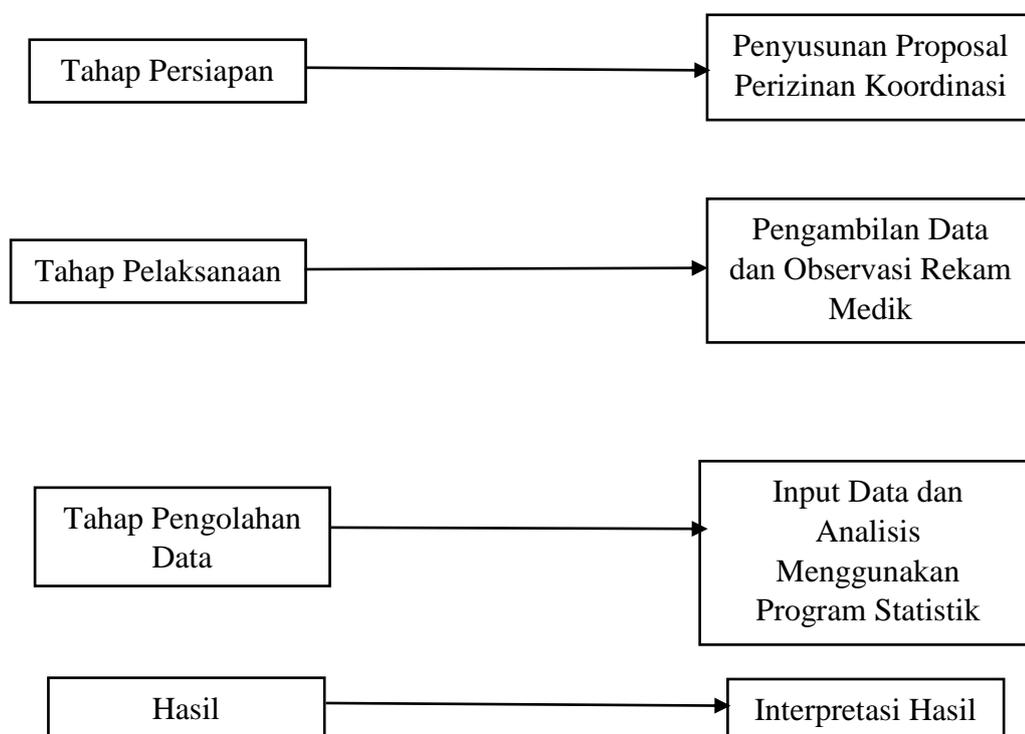
- a.  $r = 0,00 - 0,25 \rightarrow$  tidak ada hubungan atau hubungan lemah.
- b.  $r = 0,26 - 0,50 \rightarrow$  hubungan sedang.
- c.  $r = 0,51 - 0,75 \rightarrow$  hubungan kuat.
- d.  $r = 0,76 - 1,00 \rightarrow$  hubungan sangat kuat atau sempurna.

### 3.9 Prosedur Penelitian

Adapun prosedur penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Peneliti menyusun proposal penelitian, kemudian dikaji kelayakannya melalui seminar proposal oleh Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Jika proposal telah disetujui oleh pihak fakultas, peneliti melakukan koordinasi dan mengajukan surat izin ke bagian rekam medik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek untuk melakukan penelitian.

2. Setelah mendapatkan izin dari pihak Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H Abdul Moeloek, peneliti mencari rekam medik yang sesuai kriteria sampel di bagian rekam medik untuk diobservasi.
3. Rekam medik diobservasi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sampel penelitian.
4. Setelah data diperoleh, kemudian dilakukan input data ke dalam program statistik *software* untuk dianalisis.



**Gambar 4. Prosedur Penelitian**

### **3.10 Etika Penelitian**

Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan etik dari komite etik penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan nomor seri 367/KEPK-RSUDAM/X/2024.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan Penelitian**

Adapun Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

1. Terdapat hubungan yang positif antara jumlah kadar HbA1c dengan kadar kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung bulan Januari-Desember tahun 2023.
2. Rata-rata kadar HbA1c pasien DM tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Bulan Januari-Desember tahun 2023 adalah  $11,02\% \pm 3,4$ .
3. Rata-rata kadar kreatinin serum pasien DM tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Bulan Januari-Desember tahun 2023 adalah  $1,7 \pm 1,12$  mg/dL.

#### **5.2 Saran Penelitian**

Pada penelitian selanjutnya dapat menggunakan data primer dan dapat mengambil data dari beberapa fasilitas kesehatan yang berbeda. Penelitian selanjutnya dapat mempertimbangkan faktor lain yang dapat mempengaruhi variabel seperti IMT, aktivitas fisik, genetik, dan lama menderita DM tipe 2.

# **DAFTAR PUSTAKA**

## DAFTAR PUSTAKA

- Abduh, M., Alawiyah, T., Apriansyah, G., Sirodj, R., & Afgani, M. 2023. Survey Design: Cross Sectional dalam Penelitian Kualitatif. *Jurnal Pendidikan Sains Dan Komputer*. 3(1): 31–39.
- Adelita, M., Arto, S. K., & Deliana, M. 2020. Kontrol Metabolik pada Diabetes Melitus Tipe-1. *Cermin Dunia Kedokteran*. 47(3): 227–232.
- Agarwal. 2021. Patogenesis Nefropati Diabetik. *American Diabetes Association*. 1: 2–7.
- Alfonso, A., Mongan, A., & Memah, M. 2016. Gambaran Kadar Ureum pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 Non Dialisis. *Jurnal E-Biomedik*. 4(2): 2–7.
- American Diabetes Association. 2023. Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 41(1): 4-31.
- Andriyani, N. A. 2018. Gambaran Faktor Predisposisi dan Presipitasi Kejadian Rheumatoid Arthritis pada Individu yang Hidup di Komunitas. *Artikel Penelitian*. 1(1): 1–20.
- Arania, R., Triwahyuni, T., Esfandiari, F., & Nugraha, F. R. 2021. Hubungan Antara Usia, Jenis Kelamin, dan Tingkat Pendidikan dengan Kejadian Diabetes Melitus di Klinik Mardi Waluyo Lampung Tengah. *Portal Jurnal Malahayati*. 5(3): 146–153.
- Ardestani, B., Karamzadeh, R., Basiri, M., Saffar, E., Farhadi, A., Saphiro, J., Tahamtani, Y., & Baharvand, H. 2018. Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. *Cell Journal*. 20(3): 294–301.
- Ayu, L. A. S., Zulfian, Z., Hatta, M., & Syuhada, S. 2023. Hubungan Kadar HbA1c  $\geq 7\%$  dengan Kadar LDL pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Bandar Lampung. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*. 10(10): 3027–3031.
- Azitha, M., Aprilia, D., & Ilhami, Y. R. 2018. Hubungan Aktivitas Fisik dengan Kadar Glukosa Darah Puasa pada Pasien Diabetes Melitus yang Datang ke Poli Klinik Penyakit Dalam Rumah Sakit M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 7(3): 400.
- Bilous, R., & Donnelly, R. 2015. *Buku Pegangan Diabetes Edisi Ke-4*. Jakarta: Bumi Medika.
- Ciarambino, T., Crispino, P., Leto, G., Mastrolorenzo, E., Para, O., & Giaordano, M. 2022. Influence of Gender in Diabetes Mellitus and Its Complication. *Intenational Journal of Molecular Science*. 23(16): 8850.

- Elvira, & Suryawijaya, E. E. 2019. Retinopati Diabetes. *Countinuing Medical Education*. 46(3): 220–224.
- ES, H. S., Decroli, E., & Afriwardi, A. 2018. Faktor Risiko Pasien Nefropati Diabetik yang Dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 7(2): 149.
- Faida, A. N., & Santik, Y. D. P. 2020. Kejadian Diabetes Melitus Tipe I pada Usia 10-30 Tahun. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*. 4(1): 33–42.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2023. Profil Kesehatan Provinsi Lampung 2023. Bandar Lampung: Pemerintah Provinsi Lampung.
- International Federation Diabetes. 2021. IDF Diabetes Atlas. Edisi Ke-10. Brussels: International Federation Diabetes.
- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J. W., & Viswanathan, V. 2019. Diabetic Neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 5(1): 41.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(17): 1–34.
- Garcia, U., Vicente, A., Jebari, S., Sebal, A., Siddigi, H., Uribe, K., Ostolaza, H., & Martin, C. 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecula Science*. 21(17): 6275.
- Gunawan, S., & Rahmawati, R. 2021. Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Tugu Kecamatan Cimanggis Kota Depok Tahun 2019. *ARKESMAS (Arsip Kesehatan Masyarakat)*. 6(1): 15–22.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. 2016. *Guyton and Hall textbook* (13th ed.). Elsevier.
- Hackett, E., Gallagher, A., & Jackques, N. 2013. *Type 1 Diabetes: Pathophysiology and Diagnosis*. The Pharmaceutical Journal.
- Hadijah, S. 2018. Analisis Perbandingan Hasil Pemeriksaan Kreatinin Darah dengan Deproteinisasi dan Nondeproteinisasi Metode Jaffe Reaction. *Jurnal Media Analis Kesehatan*. 9(1): 26–28.
- Hutabarat, A. S. 2019. HbA1c (Hemoglobin Glikosilasi) Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II Di Rumah Sakit Umum Daerah Deli Serdang Lubuk Pakam. *Journal of Diabetes Investigation*, 3.
- Kementrian Kesehatan RI. 2023. *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) Dalam Angka*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Jaya, I. G. P. A., Lestarini, A., & Sari, N. L. P. E. K. 2024. Hubungan Antara Kadar HbA1c Dengan Kreatinin Serum pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Denpasar. *Prepotif: Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 8(2): 4012–4023.

- Khadori, R. 2023. Diabetes Mellitus Type 1. *Endocrinologi*.7(3):304.
- Komariah, K., & Rahayu, S. 2020. Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Indeks Massa Tubuh dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Klinik Pratama Rawat Jalan Proklamasi, Depok, Jawa Barat. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 11(1): 41–50.
- Kurnia I dan Ismawatie E. 2024. Korelasi Antara Kadar HbA1c dengan Kreatinin pada Pasien Diabetes Mellitus di Laboratorium Pramita Samanhudi. *Jurnal Kesehatan Paripurna*. 1(3): 148-154.
- Lim, A. 2014. Diabetic Nephropathy – complications and Treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 7: 361–381.
- Lucier, J., & Dulebohn, S. 2023. Type 1 Diabetes. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939535/>
- Marzel, R. 2020. Terapi pada DM Tipe 1. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 3(1): 51–62.
- Masruroh, E. 2018. Hubungan Umur Dan Status Gizi Dengan Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Melitus Tipe II. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 6(2): 153.
- Perkeni. 2021. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: Perkeni
- Putri, R. 2015. Faktor Determinan Nefropati Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus di RSUD Dr. M. Soewandhie Surabaya. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 3(1): 109–121.
- Raja, J., Maturana, M., Kayali, S., Khouzam, A., & Efeovbokhan, N. 2023. Diabetic foot ulcer: A comprehensive review of pathophysiology and management modalities. *World Journal of Clinical Cases*. 11(8): 1684–1693.
- Rizky Rohmatulloh, V., Riskiyah, Pardjianto, B., & Sekar Kinasih, L. 2024. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin Terhadap Angka Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 Berdasarkan 4 Kriteria Diagnosis Di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Karsa Husada Kota Batu. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 8(1): 2528–2543.
- Rokim, M. A. 2020. Pengaruh Kadar HbA1c Darah dengan Kadar Kreatinin Plasma pada Pasien Diabetes Melitus di Klinik Bandar Lor Kota Kediri. *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan Dan Analisisnya*. 1(1): 1–8.
- Santosa, A., Trijayanto, P. A., & Endiyono. 2019. Hubungan Riwayat Garis Keturunan dengan Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe II. 4: 1–6.
- Sapra, A., & Bhandari, P. 2023. Diabetes. Treasure Island (FL): StatPearls. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855345/>
- Sartika, F., & Hestiani, N. 2019. Kadar HbA1c pada Pasien Wanita Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUD Dr. Doris Sylvanus Palangka Raya. *Borneo Journal of Medical Laboratory Technology*. 2(1): 97–100.

- Sherwani, S., Khan, H., Ekhzaimy, A., Masood, A., & Skharkar, M. 2016. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insight*. 3(11): 95–104.
- Suherman, Sopiha, P., & Ridwan, H. 2023. Literature Review: Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik. *Jurnal Ilmiah Keperawatan (Scientific Journal of Nursing)*. 9(5): 639–644.
- Sumardiyono, B., & Suri, I. K. 2022. Neuropati Diabetika Kontribusi Karakteristik Individu, Lama Sakit, Merokok. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 17(2): 1–5.
- Tjandrawinata, R. 2017. Patogenesis Diabetes tipe 2: Resistensi Defisiensi Insulin. *ResearchGate*. 3(2): 1–4.
- Utomo, A., Aulia, A., Rahmah, S., & Amalia, R. 2020. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2: A Systematic Review. *Jurnal Kaji Dan Pengembangan Kesehatan Masyarakat*. 1(1): 44–52.
- Varghese, R., & Jialal, I. 2023. *Diabetic Nephropathy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/>
- Wang, M., & Hng, T. 2021. HbA1c: More than just a Number. *Aust J Gen Pract*. 50(9): 628–632.
- WHO. 2020. global report on diabetes. Available at: [https://www.who.int/health-topics/diabetes?gad\\_source=1&gclid=Cj0KCQiApNW6BhD5ARIsACmEbkUFR0cTcjKmSAWfv-FRuX1Wo0c8xvimyI\\_IF7ZldBntQchY45sffL4aAmOuEALw\\_wcB#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes?gad_source=1&gclid=Cj0KCQiApNW6BhD5ARIsACmEbkUFR0cTcjKmSAWfv-FRuX1Wo0c8xvimyI_IF7ZldBntQchY45sffL4aAmOuEALw_wcB#tab=tab_1)
- Widiasari, K. R., Wijaya, I. M. K., & Suputra, P. A. 2021. Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, Dan Tatalaksana. *Ganesha Medicine*. 1(2): 114.
- Widyayanti, O., Bethlysa, M., & Ambarwanti C. 2024. Hubungan Kadar HbA1c dengan Kadar Kreatinin Pada Penderita Diabetes Melitus tipe 2 di RSU Sinar Kasih Purwokerto. *Jurnal Ilmiah Kesehatan dan Kedokteran*. 2(3): 67-73
- Zierle-Ghosh, A., & Jan, A. 2023. *Physiology, Body Mass Index*. Treasure Island (FL):StatPearls. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571077/>
- Zulfian, Anggunan, Syuhada, V. S. 2021. Hubungan Kadar HbA1c dengan Kadar Kreatinin Serum Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Husada. *Bandar Lampung Tahun 2022. Medula*. 11(1): 224-230