

**HUBUNGAN HbA1c DENGAN PROTEINURIA PADA PENDERITA  
DIABETES MELITUS TIPE-2 DI RUMAH SAKIT UMUM  
DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK  
PROVINSI LAMPUNG**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**NAJWA NARANIYA PUTRI**

**2118011025**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

**HUBUNGAN HbA1c DENGAN PROTEINURIA PADA PENDERITA  
DIABETES MELITUS TIPE-2 DI RUMAH SAKIT UMUM  
DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK  
PROVINSI LAMPUNG**

**Oleh**

**NAJWA NARANIYA PUTRI**

**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  
2024**



Judul Skripsi : **HUBUNGAN HbA1c DENGAN  
PROTEINURIA PADA PENDERITA  
DIABETES MELITUS TIPE-2 DI RSUD DR.  
H. ABDUL MOELOEK PROVINSI  
LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : Najwa Naraniya Putri

Nomor Pokok Mahasiswa : 2118011025

Program Studi : Pendidikan Dokter

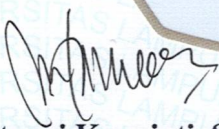
Fakultas : Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

  
**dr. Intanri Kurniati, Sp.PK.**  
NIP. 198012222008122002

  
**Hesti Yuningrum, SKM., MPH.**  
NIP. 198306012023212037

2. Dekan Fakultas Kedokteran

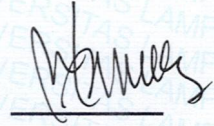
  
  
**Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc.**  
NIP. 197601202003122001



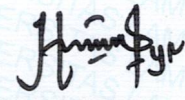
**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji


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



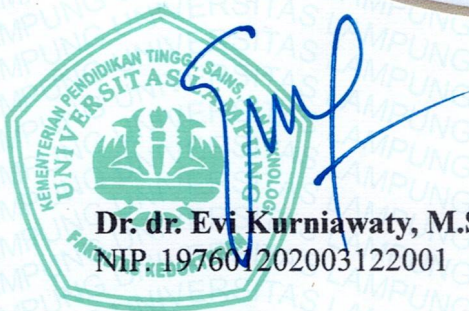
Sekretaris : **Hesti Yuningrum, SKM., MPH.**



Penguji  
Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Susianti, M.Sc.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.**  
NIP. 197604202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **3 Desember 2024**



## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN HbA1c DENGAN PROTEINURIA PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE-2 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya 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 dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Desember 2024

Pembuat pernyataan



Najwa Naraniya Putri

2118011025

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis lahir di Pringsewu pada tanggal 17 April 2003. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Tony Santoso dan Ibu Feri Indah Yanti.

Penulis menyelesaikan Pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SD Negeri 1 Pringsewu Selatan pada tahun 2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Negeri 1 Pringsewu pada tahun 2018, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Negeri 1 Pringsewu tahun 2021.

Penulis kemudian melanjutkan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Program Studi Pendidikan Dokter melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi (SNMPTN) pada tahun 2021. Selama menempuh pendidikan pre-klinik, penulis aktif mengikuti organisasi Lunar *Medical Research Community* (LUNAR-MRC) sebagai Bendahara Umum periode 2022/2023. Selain itu, penulis juga merupakan Asisten Dosen (Asdos) mata kuliah Patologi Klinik pada tahun 2023-2024.

## SANWACANA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah Rabbil alamiin. Puji Syukur saya panjatkan kepada Allah SWT. atas segala nikmat, hidayah, petunjuk, serta kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“HUBUNGAN HbA1c DENGAN PROTEINURIA PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE-2 RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG”** guna memenuhi syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

Skripsi ini dapat selesai tak luput dari doa, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., PhD., 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 Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan sekaligus Pembimbing I yang selalu meluangkan waktu, memberikan bimbingan, ilmu, kritik dan saran serta motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
4. Hesti Yuningrum, SKM., MPH. selaku Pembimbing II yang selalu meluangkan waktu, memberikan bimbingan, ilmu, kritik dan saran serta motivasi dalam penyusunan skripsi ini.

5. Dr. dr. Susianti, M.Sc. selaku Pembahas yang selalu meluangkan waktu, memberikan bimbingan, ilmu, kritik dan saran serta motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
6. dr. Adityo Wibowo, Sp.P. selaku Pembimbing Akademik. Terima kasih telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya.
7. Seluruh dosen, staf, dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses perkuliahan sampai penyusunan skripsi.
8. Seluruh staf Pendidikan dan Pelatihan (Diklat) serta Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek yang telah membantu proses perizinan dan pengumpulan data dalam penyusunan skripsi ini.
9. Orang tua penulis, Bapak Tony Santoso dan Ibu Feri Indah Yanti, terima kasih atas segala doa yang selalu dipanjatkan untuk keberhasilan penulis, terima kasih atas semua dukungan, motivasi, dan kebahagiaan yang terus diberikan selama ini. Penulis sangat mencintai kalian dan berharap menjadi anak yang dapat dibanggakan.
10. Adik-adikku, Rafi Ramadhan dan Irfan Muhammad Faqih, terima kasih banyak atas dukungan, bantuan, dan semua kebaikan yang terus diberikan selama ini.
11. Seluruh keluarga besar (Alm.) Mardi Retnowardoyo dan (Alm.) Effendi, terima kasih atas semua doa, dukungan, motivasi, dan kebahagiaan yang terus diberikan selama ini.
12. Arif Wicaksono yang senantiasa mendengarkan keluh kesah, memberikan semangat dan motivasi, serta mendampingi penulis selama preklinik dan dalam menyelesaikan skripsi ini.
13. Sahabat pertama penulis di Fakultas Kedokteran, Valentina Nancy Alvista yang sudah penulis kenal sejak SMP. Terima kasih atas perhatian, dukungan, dan kebaikan yang diberikan selama proses pendidikan.
14. Teman-teman Keluarga Joss, Disti, Irma, Meilani, Dea, Shervia, Nancy, Marcella, Aghniya, Ainul, Fareel, dan Fatan yang merupakan pembuat bank soal terbaik. Terima kasih selalu berbagi semangat, canda tawa, serta motivasi selama masa perkuliahan.



15. Teman-teman bimbingan skripsi, Salwa, Nasya, Morica, Hafidz, dan Rafly, terima kasih telah berbagi cerita, semangat, serta motivasi selama melakukan bimbingan skripsi bersama.
16. Teman-teman Tutor dan CSL 3, Syafira, Fathia, Salwa, Rani, Arzety, Mori, Ridwan, dan Fuad, terima kasih telah berbagi semangat, canda tawa, serta motivasi selama masa perkuliahan.
17. Teman-teman Tutor dan CSL 15, Cia, Morica, Anggita, Ayu, Iffah, Atifah, Fauzan, Noel, Irsyad, dan Paulo, terima kasih telah berbagi semangat, canda tawa, serta motivasi selama masa perkuliahan.
18. Dosen Penanggung Jawab Departemen Patologi Klinik, dr. Intanri Kurniati, Sp.PK., dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging, M.Kes., Sp. PK(K), dr. Risti Graharti, dr. Agustyas Tjiptaningrum, Sp.PK., Novi Nurhayati, A.Md. A.K. Terima kasih atas bimbingan, kepercayaan, kesempatan, dan pengalaman yang telah diberikan kepada penulis selama menjadi Asisten Dosen Patologi Klinik.
19. Teman-teman Asisten Dosen Patologi Klinik 2023/2024 yang selalu menjadi tempat penulis belajar, menambah pengalaman, serta mengasah keterampilan klinis, khususnya terkait praktikum mata kuliah patologi klinik yang saat ini menjadi topik penelitian skripsi penulis.
20. Adin Rizqi Hidayat dan Yunda Indika Poloriani Tunang dan teman-teman B20NCHUS, Isaura, Angie, Ranti, Ratri, Mabhruka, Diva, Laila, Savira, Anggi, Ana, Khusnul, Haidar, dan Fatih. Terima kasih telah berbagi semangat, dukungan, dan menjaga kekeluargaan yang dibangun sejak PKKMB.
21. Teman-teman angkatan 2021 (PU21N & PI21MIDIN) yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan dan dukungan selama proses perkuliahan.
22. Kepada diri saya sendiri, Najwa Naraniya Putri, terima kasih untuk tidak menyerah hingga titik ini.
23. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kesempurnaan, sehingga segala bentuk kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak sangat diperlukan. Semoga karya tulis ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Bandar Lampung, Desember 2024

Penulis

Najwa Naraniya Putri

## ABSTRACT

### ASSOCIATION BETWEEN HbA1c AND PROTEINURIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK LAMPUNG PROVINCE

By

NAJWA NARANIYA PUTRI

**Background:** Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia that occurs due to abnormalities in insulin secretion, insulin action, or both. The condition of chronic hyperglycemia in uncontrolled diabetes is seen from high HbA1c examination. This raises the risk of complications, including diabetic nephropathy which is clinically defined as proteinuria greater than 0.5 g/day. This study aims to determine the association between HbA1c and proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

**Methods:** Analytical research using cross-sectional design. This study was conducted in July-November 2024 at the Medical Records Installation of RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Samples were collected using a total sampling technique of 75 samples. Secondary data were taken from medical records of patients with type 2 diabetes mellitus who were hospitalized at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek in 2023. Data were analyzed using univariate and bivariate analysis with the chi-square test.

**Results:** The results were dominated by high HbA1c with positive proteinuria examination results in 40 patients (78.4%) with a p-value = 0.001.

**Conclusion:** There is an association between HbA1c and proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Lampung Province.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, HbA1c, proteinuria



## ABSTRAK

### HUBUNGAN HbA1c DENGAN PROTEINURIA PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE-2 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Oleh

NAJWA NARANIYA PUTRI

**Latar Belakang:** Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Kondisi hiperglikemia kronis pada diabetes yang tidak terkontrol dilihat dari pemeriksaan HbA1c yang tinggi. Hal ini menimbulkan risiko komplikasi, termasuk nefropati diabetik yang secara klinis didefinisikan sebagai proteinuria yang lebih besar dari 0,5 g/hari. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan HbA1c dengan proteinuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

**Metode:** Penelitian analitik menggunakan desain *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli-November 2024 di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Sampel dikumpulkan menggunakan teknik total sampling sebanyak 75 sampel. Data sekunder diambil dari rekam medik pasien diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2023. Data dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat dengan uji *chi-square*.

**Hasil:** Hasil penelitian didominasi oleh HbA1c tinggi dengan hasil pemeriksaan proteinuria positif sebanyak 40 pasien (78,4%) dengan nilai *p-value*=0,001.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

**Kata Kunci:** diabetes melitus tipe 2, HbA1c, proteinuria

## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>v</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Peneliti .....	4
1.4.2 Bagi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	4
1.4.3 Bagi Pasien Diabetes Melitus.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2.....	5
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus Tipe 2.....	5
2.1.2 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 .....	5
2.1.3 Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2.....	6
2.1.4 Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2.....	7
2.1.5 Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2.....	10
2.2 HbA1c .....	12
2.2.1 Definisi HbA1c.....	12
2.2.2 Pembentukan HbA1c.....	12
2.2.3 Penilaian HbA1c.....	13
2.3 Nefropati Diabetik.....	15
2.4 Proteinuria .....	18
2.4.1 Definisi Proteinuria .....	18
2.4.2 Klasifikasi Proteinuria .....	18
2.4.3 Patofisiologi Proteinuria.....	20
2.4.4 Pemeriksaan Proteinuria.....	22
2.5 Hubungan HbA1c dengan Proteinuria .....	24
2.6 Kerangka Teori.....	25
2.7 Kerangka Konsep .....	25
2.8 Hipotesis.....	26

<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
3.1 Jenis Penelitian.....	27
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
3.2.1 Tempat Penelitian .....	27
3.2.2 Waktu Penelitian.....	27
3.3 Populasi dan Sampel .....	27
3.3.1 Populasi .....	27
3.3.2 Sampel .....	27
3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel dan Besar Sampel .....	28
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
3.4.1 Kriteria Inklusi .....	28
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	28
3.5 Identifikasi Variabel .....	28
3.5.1 Variabel Independen .....	28
3.5.2 Variabel Dependen .....	28
3.6 Definisi Operasional.....	29
3.7 Metode Pengambilan Data .....	29
3.8 Alur Penelitian.....	30
3.9 Pengolahan dan Analisis Data .....	30
3.10 Etika Penelitian .....	32
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>33</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	33
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	33
4.1.2 Analisis Univariat.....	33
4.1.3 Analisis Bivariat .....	34
4.2 Pembahasan.....	35
4.2.1 Jenis Kelamin .....	35
4.2.2 Usia.....	35
4.2.3 Hubungan HbA1c dengan Proteinuria pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2.....	37
4.2.4 Keterbatasan Penelitian .....	39
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>40</b>
5.1 Simpulan.....	40
5.2 Saran.....	40
5.2.1 Bagi Peneliti Selanjutnya .....	40
5.2.2 Bagi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.....	40
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>41</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>47</b>



**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel 2.1</b> Kadar Tes Laboratorium Untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes. ....	7
<b>Tabel 2.2</b> Interpretasi Pemeriksaan Protein Urin.....	23
<b>Tabel 3.1</b> Definisi Operasional .....	29
<b>Tabel 4.1</b> Distribusi Karakteristik Sampel.....	33
<b>Tabel 4.2</b> Hasil Analisis Univariat.....	34
<b>Tabel 4.3</b> Hubungan HbA1c dengan Proteinuria.....	34

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar 2.1</b> Pembentukan HbA1c .....	13
<b>Gambar 2.2</b> Lesi Patologis Nefropati Diabetik .....	17
<b>Gambar 2.3</b> Kerangka Teori.....	25
<b>Gambar 2.4</b> Kerangka Konsep.....	25
<b>Gambar 3.1</b> Alur Penelitian .....	30

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Lampiran 1.</b> Izin Pre Survey.....	47
<b>Lampiran 2.</b> Izin Penelitian .....	48
<b>Lampiran 3.</b> Ethical Clearance .....	49
<b>Lampiran 4.</b> Data Penelitian.....	50
<b>Lampiran 5.</b> Hasil Analisis Data Penelitian.....	52



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolisme yang disertai dengan hiperglikemia atau glukosa dalam darah yang tinggi akibat peningkatan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas dan/atau resistensi insulin (Harreiter and Roden, 2023). Berdasarkan Atlas *International Diabetes Federation (IDF)* edisi ke-10 tahun 2021, Indonesia meraih peringkat ke-5 negara dengan prevalensi diabetes pada orang dewasa berusia 20-79 tahun sebanyak 19,5 juta. Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi penderita diabetes melitus berdasarkan diagnosis medis pada penduduk usia  $\geq 15$  tahun di Indonesia sebanyak 638.178 kasus, sedangkan di Provinsi Lampung sebanyak 21.021 kasus (Kemenkes RI, 2023).

Pada diabetes melitus, terjadinya kenaikan glukosa darah yang tidak terkontrol pada waktu yang lama dapat menyebabkan masalah besar pada sejumlah sistem tubuh, termasuk pembuluh darah dan saraf (World Health Organization, 2023). Pengendalian diabetes yang baik ditentukan pada ambang Hb1Ac  $\leq 7\%$  oleh *American Diabetes Association (ADA)*. HbA1c merupakan indeks pengendalian glukosa darah jangka panjang yang digunakan untuk menilai efek terapi dan ditinjau setiap tiga bulan (PERKENI, 2021). Nilai HbA1c yang normal menunjukkan kontrol glikemik kadar glukosa yang baik dan mengurangi risiko komplikasi (Harahap *et al.*, 2024).

Salah satu komplikasi mikrovaskular diabetes melitus sekaligus menjadi penyebab utama terjadinya gagal ginjal ialah nefropati diabetik. Nefropati diabetik berkembang pada 40% pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dan

30% pasien dengan diabetes melitus tipe 1 (Hussain *et al.*, 2021). Diagnosis nefropati diabetik mengacu pada perubahan struktural dan fungsional patologis spesifik yang diamati pada ginjal pasien diabetes melitus (Syurma *et al.*, 2021). Adanya kerusakan pada ginjal dapat diketahui melalui berbagai biomarker, salah satunya pemeriksaan protein dalam urin. Proteinuria adalah kondisi urin yang mengandung protein >150 mg/24 jam atau dengan hasil positif dari pengujian urinalisis kualitatif. Terjadinya proteinuria terkait erat dengan gangguan membran filtrasi glomerulus, yang dapat mempengaruhi fungsi filtrasi selektif glomerulus, sehingga memungkinkan beberapa zat makromolekul, termasuk protein, untuk melewati membran filtrasi, yang akhirnya mendorong perkembangan proteinuria (Liu *et al.*, 2022).

Terjadinya proteinuria didahului oleh tahap filtrasi glomerulus yang berlebihan dan mikroalbuminuria, yang menandakan peningkatan risiko perkembangan menjadi nefropati yang nyata. Timbulnya proteinuria menetap lebih dari 0,5 g/hari merupakan definisi klinis nefropati diabetik (Williams, 2005). Skrining pertama untuk proteinuria adalah dengan metode dipstick urin dengan metode kolorimetri (Bökenkamp, 2020). Pemeriksaan ini dapat mendeteksi kelainan seperti hematuria, leukosituria, glukosuria, dan proteinuria dalam bentuk albumin (Roehm *et al.*, 2022). Pemeriksaan protein urin merupakan prosedur non-invasif sehingga tidak menimbulkan rasa sakit atau ketidaknyamanan bagi pasien untuk menentukan masalah dengan fungsi ginjal (Aitekenov *et al.*, 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Tandjungbulu *et al.* (2023) menyatakan bahwa terdapat hubungan signifikan dengan nilai  $p=0,018$  antara hasil pemeriksaan protein urin penderita DM terhadap lama menderita dan hasil pemeriksaan HbA1c. Biomarker memainkan peran penting dalam deteksi dini komplikasi diabetes melitus, salah satunya HbA1c yang berguna dalam memantau kontrol glikemik pasien untuk mencapai target terapi agar tidak berkembang menjadi penyakit komplikasi. Penemuan protein dalam urin atau proteinuria melalui pemeriksaan urinalisis menjadi salah satu parameter

dalam mengetahui adanya gangguan fungsi ginjal dan dapat menjadi pemeriksaan awal pencegahan risiko komplikasi penyakit ginjal diabetes atau nefropati diabetik. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui hubungan antara HbA1c dengan proteinuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka permasalahan yang dapat dirumuskan adalah apakah terdapat hubungan antara HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
2. Mengetahui kadar proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
3. Mengetahui hubungan HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan pengetahuan dan informasi mengenai hubungan HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2.

### **1.4.2 Bagi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek**

Hasil penelitian ini dapat memberikan pengetahuan mengenai hubungan antara HbA1c dengan proteinuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung serta penelitian ini dapat menjadi referensi edukasi dalam pengelolaan kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2.

### **1.4.3 Bagi Pasien Diabetes Melitus**

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi dan kesadaran bagi pasien tentang hubungan pengelolaan kontrol glikemik HbA1c dengan proteinuria sebagai langkah awal pencegahan gangguan fungsi ginjal pada penderita diabetes melitus tipe 2.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus Tipe 2**

##### **2.1.1 Definisi Diabetes Melitus Tipe 2**

Diabetes melitus merupakan suatu kelainan metabolisme yang gejala umumnya berupa peningkatan glukosa di dalam darah atau hiperglikemia akibat berkurangnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan/atau resistensi insulin (PERKENI, 2021). Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh ketidakmampuan insulin mengangkut glukosa intraseluler akibat terganggunya fungsi reseptor insulin, kondisi ini disebut resistensi insulin. Penurunan fungsi insulin yang terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2 bersifat relatif. (Fatimah, 2015). Pada diabetes melitus tipe 2, produksi insulin dalam tubuh tidak memenuhi fungsinya mengangkut glukosa intraseluler untuk diubah menjadi energi melalui proses glikolisis. Hal ini menyebabkan penumpukan glukosa dalam darah, atau hiperglikemia (Farmaki *et al.*, 2020).

##### **2.1.2 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2**

Secara fisiologis, dalam rangka mempertahankan konsentrasi glukosa plasma tetap dalam keadaan seimbang, tubuh mempunyai mekanisme interaksi dinamis antara sensitivitas jaringan terhadap insulin dan sekresi insulin pankreas. Kondisi ini tidak berjalan baik pada penderita diabetes karena sel  $\beta$  pankreas yang mensekresi insulin tidak berfungsi dengan baik dan kerja insulin gagal akibat resistensi insulin yang disebabkan beberapa faktor seperti pola hidup kurang baik, obesitas, aktivitas fisik yang minimal, usia, dan faktor genetik (Prawitasari,

2019). Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan hiperglikemia, resistensi insulin, dan defisiensi insulin relatif (Baynest, 2015). Diabetes tipe 2 memiliki dua patologi yang mendasari infeksi awal, yakni gangguan kerja insulin melalui resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas (Tjokroprawiro and Murtiwi, 2015). Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan adanya resistensi insulin perifer pada jaringan seperti otot rangka, jaringan adiposa, dan hati, serta berkembang ketika sel- $\beta$  gagal mengkompensasi resistensi insulin perifer (Rachdaoui, 2020).

Pada tahap awal penyakit, dalam mencegah hiperglikemia, tubuh mensekresi insulin lebih banyak (hiperinsulinemia). Adanya gangguan sensitivitas insulin memicu hiperfungsi sel  $\beta$  untuk mencapai peningkatan kompensasi sekresi insulin guna mempertahankan normoglikemia. Namun, secara bertahap, peningkatan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  tidak mampu lagi mengkompensasi penurunan sensitivitas insulin secara memadai. Selain itu, fungsi sel  $\beta$  mulai menurun dan disfungsi sel  $\beta$  akhirnya menyebabkan defisiensi insulin. Akibatnya, normoglikemia tidak dapat dipertahankan lagi dan terjadi hiperglikemia (Banday *et al.*, 2020). Peningkatan jumlah insulin dalam mekanisme kompensasi pada kondisi resistensi insulin tersebut bersifat relatif sehingga tetap tidak dapat menjaga homeostasis glukosa normal dalam tubuh (Prawitasari, 2019).

### **2.1.3 Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2**

Penderita DM dikenali berdasarkan gejala serta keluhan tertentu sebagai langkah awal dalam menegakkan diagnosis sebagai berikut:

- a. Keluhan umum berupa polifagia, polidipsia, poliuria serta berat badan yang menurun tanpa diketahui penyebab pastinya.
- b. Keluhan lain berupa lemah badan, kesemutan, gangguan pada penglihatan, dan disfungsi ereksi pada pria, serta gatal vulva pada wanita (PERKENI, 2021).



Diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan melalui beberapa pemeriksaan laboratorium sebagai berikut:

- a. Kadar glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL.
- b. Kadar glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- c. Kadar glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
- d. Kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$  (PERKENI, 2021).

**Tabel 2.1** Kadar Tes Laboratorium Untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.

Diagnosis	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	$\geq 126$	$\geq 200$
Pre-diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	$< 5,7$	70-99	70-139

(PERKENI, 2021)

Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

- a. TGT: hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO didapatkan antara 140 – 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/dL.
- b. GDPT: hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa didapatkan antara 100 – 125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa darah 2 jam  $< 140$  mg/dL (PERKENI, 2021).

#### 2.1.4 Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Komplikasi diabetes melitus dapat terjadi akibat adanya gangguan metabolik yang menyebabkan terjadinya perubahan struktural dan fungsional dari makromolekul di dalam tubuh. Komplikasi ini dapat berupa mikrovaskuler yakni nefropati diabetik, neuropati diabetik, dan

retinopati diabetik, serta komplikasi makrovaskuler yakni stroke, penyakit jantung koroner, dan, ulkus diabetik (Prawitasari, 2019).

a. Mikrovaskuler

1. Nefropati diabetik

Pada pasien diabetes melitus, adanya albuminuria pada minimal dua kali pemeriksaan selama tiga sampai enam bulan merupakan kondisi klinis yang dikenal sebagai nefropati diabetik (PERKENI, 2021). Albuminuria menetap  $> 30$  mg per hari dapat digunakan dalam mendeteksi risiko timbulnya komplikasi nefropati diabetik. Albuminuria ini dapat berkembang menimbulkan proteinuria disertai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus dan berakhir dengan gagal ginjal (Rivandi and Yonata, 2015). Hiperfiltrasi dan hipertrofi glomerulus, ekskresi albumin urin yang meningkat, membran dasar glomerular yang lebih tebal, dan ekspansi mesangial dengan akumulasi protein matriks ekstraseluler seperti kolagen, fibronektin, dan laminin adalah perubahan patologis awal yang terjadi pada gangguan ginjal yang terkait dengan nefropati diabetik. Sedangkan pada nefropati diabetik lanjut ditandai dengan adanya proteinuria, penurunan fungsi ginjal, penurunan klirens kreatinin, glomerulosklerosis, dan fibrosis interstisial (Hendromantono, 2014).

2. Neuropati diabetik

Kondisi kelainan neurologis terkait diabetes disebut sebagai neuropati diabetik. Hiperglikemia yang berkepanjangan meningkatkan produksi produk akhir glikosilasi lanjutan (AGE), jalur metabolisme poliol, radikal bebas, dan protein kinase C. Jalur yang terlibat dalam perkembangan komplikasi tersebut akan berimbas pada vasokonstriksi, yang menurunkan aliran darah ke saraf dan jika dipadukan dengan kadar mioinositol sel yang rendah, mengakibatkan neuropati diabetik (Subekti, 2014).

Manifestasi klinis neuropati meliputi masalah sensorik, atrofi otot, kesulitan berjalan, cedera jaringan parut, dan nyeri ekstrem pada ekstremitas bawah. Gejala lain neuropati diabetik meliputi takikardi, hipotensi ortostatik, inkontinensia urin, masalah pencernaan, mual, diare, dan/atau sembelit (Farmaki *et al.*, 2020).

### 3. Retinopati diabetik

Pasien diabetes dapat mengalami retinopati diabetik, suatu kondisi kerusakan pada kapiler retina di mata yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan ringan hingga berat atau bahkan kebutaan total dan *irreversible* (Pandelaki, 2014). Jalur poliol, glikasi nonenzimatik, dan produksi protein kinase C adalah proses biokimia yang terlibat dalam hiperglikemia sebagai patofisiologi retinopati diabetik (Elvira dan Suryawijaya, 2019). Lima mekanisme tingkat kapiler utama terlibat dalam patofisiologi retinopati diabetik:

- 1) Pembentukan mikroaneurisma
- 2) Peningkatan permeabilitas pembuluh darah
- 3) Penyumbatan pembuluh darah
- 4) Pertumbuhan jaringan fibrosa dan pembuluh darah baru (neovaskular) di retina
- 5) Kontraksi dari jaringan fibrosis kapiler dan jaringan vitreus (Pandelaki, 2014).

#### b. Makrovaskuler

##### 1. Penyakit serebrovaskuler (stroke)

Stroke merupakan defisit neurologis fokal akut yang menetap selama lebih dari 24 jam. Diabetes merupakan faktor resiko terjadinya stroke (Pikula *et al.*, 2018). Aterosklerosis menjadi salah satu penyebab stroke sebagai komplikasi diabetes melitus. Hiperglikemia yang terjadi pada pasien diabetes melitus akan menyebabkan kerusakan pada dinding pembuluh darah serta

peningkatan agregat platelet yang kedua proses ini dapat menyebabkan aterosklerosis (Sari *et al.*, 2021).

## 2. Penyakit jantung koroner

Penyakit jantung koroner bermanifestasi sebagai aterosklerosis yang penyebabnya multifaktorial, melibatkan berbagai keadaan seperti hiperglikemia, hiperinsulinemia dan/atau hiperproinsulinemia, hiperlipidemia, stress oksidatif, penuaan dini, serta perubahan-perubahan dalam proses koagulasi dan fibrinolisis (Shahab, 2014). Aterosklerosis merupakan suatu kondisi terjadinya endapan lipid (plak aterosklerotik) di dalam arteri koroner. Plak ini berpotensi menghambat aliran darah ke jantung, sehingga mengakibatkan angina atau pada kasus yang lebih parah yakni infark miokard (Zakir *et al.*, 2023).

## 3. Penyakit pembuluh darah perifer (ulkus kaki)

Masalah kaki diabetes disebabkan oleh hiperglikemia yang menyebabkan pembuluh darah dan kelainan saraf atau neuropati. Perubahan yang terjadi pada kulit dan otot akibat neuropati, baik neuropati sensorik, motorik, atau otonom, dapat menimbulkan gangguan distribusi tekanan pada telapak kaki, sehingga meningkatkan risiko ulkus. Penanganan kaki penderita diabetes akan menjadi lebih rumit karena kerentanan terhadap infeksi dan aliran darah yang tidak memadai (Waspadji, 2014). Kombinasi neuropati, arteriopati, dan infeksi merupakan faktor pendorong sebagian besar amputasi kaki diabetik (Vithian and Hurel 2010).

### **2.1.5 Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2**

Menurut PERKENI (2021), pencegahan diabetes melitus tipe 2 dibagi menjadi pencegahan primer, sekunder, dan tersier.

### 1. Pencegahan primer

Pencegahan primer merupakan upaya yang dilakukan pada kelompok yang memiliki risiko untuk mengalami diabetes melitus tipe 2. Faktor risiko yang dimaksud ialah usia lanjut >40 tahun, riwayat keluarga DM tipe 2, IMT  $\geq 23 \text{kg/m}^2$ , aktivitas fisik yang minimal, tekanan darah tinggi >140/90 mmHg, dislipidemia, diet tinggi glukosa dan rendah serat, serta riwayat penyakit kardiovaskuler dan toleransi glukosa terganggu sebelumnya. Upaya yang dapat dilakukan adalah perbaikan gaya hidup seperti menurunkan berat badan agar ideal dengan cara mengatur pola makan dan menambah aktivitas fisik serta menghentikan kebiasaan merokok.

### 2. Pencegahan sekunder

Pencegahan ini dilakukan untuk mencegah kejadian komplikasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dan untuk menaikkan tingkat kualitas hidup mereka. Pencegahan ini meliputi pemantauan glukosa darah sesuai target terapi, menjalani pengobatan yang optimal, serta edukasi terkait kepatuhan terapi yang dilakukan sejak awal pasien terdiagnosa diabetes melitus tipe 2.

### 3. Pencegahan tersier

Pencegahan tersier dilakukan sebagai bentuk usaha untuk menghindari kecacatan serta menaikkan kualitas hidup pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mengalami komplikasi. Upaya yang dilakukan ialah penyuluhan bagi pasien maupun keluarganya tentang rehabilitasi untuk mencegah kecacatan lebih lanjut dan melakukan kerjasama pada berbagai disiplin ilmu seperti bedah ortopedi, jantung, ginjal, mata, bedah vaskuler, rehabilitasi medik, gizi, dan lainnya menentukan keberhasilan pencegahan tersier.

## 2.2 HbA1c

### 2.2.1 Definisi HbA1c

Hemoglobin adalah protein pengangkut oksigen yang mengandung zat besi yang dapat ditemukan dalam sel darah merah (Wang and Hng, 2021). Komposisi hemoglobin terdiri dari 97% hemoglobin A (HbA), 2,5% hemoglobin A2 (HbA2), dan 0,5% hemoglobin Fetus (HbF) (Harahap *et al.*, 2024). Hemoglobin dewasa normal (HbA) terdiri dari gugus heme dan dua rantai globin, rantai  $\alpha$  dan  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ). Dalam HbA, sekitar 6% mengalami glikasi, yang komponen utamanya adalah HbA1c (5%), sedangkan komponen minornya adalah HbA1a dan HbA1b (1%). HbA1c diproduksi oleh ikatan kovalen glukosa ke valin N-terminal rantai  $\beta$  hemoglobin dalam proses non-enzimatik yang dikenal sebagai proses glikasi (Wang and Hng, 2021).

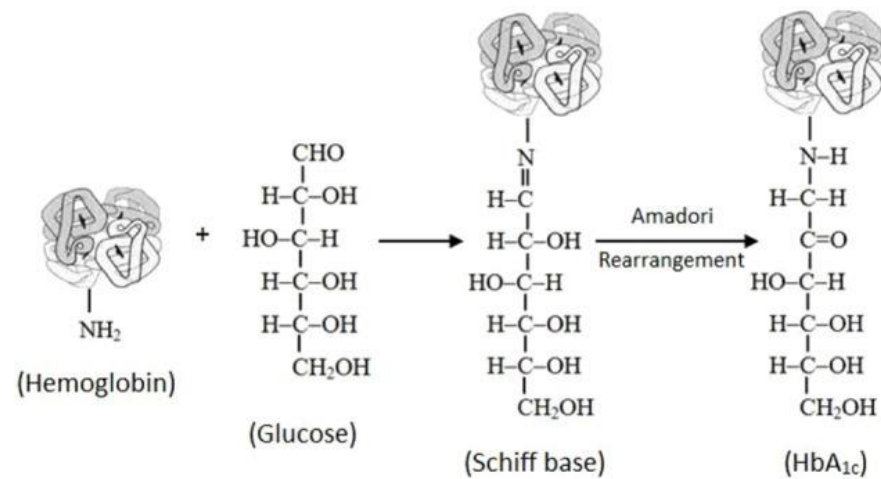
Hemoglobin A1c (HbA1c) merupakan prediktor kontrol glikemik dan juga penanda untuk mendiagnosis diabetes melitus (Kang *et al.*, 2016). Peningkatan glukosa plasma secara persisten meningkatkan terjadinya proses glikasi non-enzimatik hemoglobin, yang mencerminkan riwayat glikemik selama 2–3 bulan sebelumnya. Kadar HbA1c di dalam darah berhubungan dengan usia sel eritrosit yang memiliki masa hidup rata-rata 120 hari. Oleh karena itu, HbA1c diperiksa setiap tiga bulan sekali. Pemeriksaan HbA1c selain sebagai pemeriksaan penunjang diagnosis, juga digunakan sebagai parameter monitoring keberhasilan pengobatan yang sudah dilakukan (Widyatmojo *et al.*, 2020).

### 2.2.2 Pembentukan HbA1c

Mekanisme pembentukan HbA1C terjadi karena adanya glikasi oleh reaksi non-enzimatik antara glukosa dengan residu valin terminal-N pada setiap rantai  $\beta$  dari HbA yang kemudian membentuk basa *schiff* glikasi yang tidak stabil untuk kemudian diubah menjadi bentuk yang lebih stabil tetapi masih reversibel melalui proses *Amadori Rearrangement*. *Schiff base* akan mengalami proses penataan ulang



menjadi ketoamin yang lebih stabil yaitu HbA1c, proses ini dikenal sebagai *Amadori Rearrangement* (Harahap *et al.*, 2024). Pembentukan HbA1c dapat dilihat pada gambar berikut:



**Gambar 2.1** Pembentukan HbA1c

Proses glikasi terjadi ketika kadar glukosa darah meningkat atau hiperglikemia, di mana akan terjadi penempelan molekul glukosa pada hemoglobin dalam sel darah merah. Dengan demikian, akan terdapat lebih banyak glukosa yang terikat pada hemoglobin jika hiperglikemia berlangsung terus-menerus, sehingga kadar hemoglobin terglykasi (HbA1c) akan meningkat. Oleh karena itu, kadar HbA1c berkorelasi dengan usia eritrosit dan kadar glukosa darah (Harahap *et al.*, 2024).

### 2.2.3 Penilaian HbA1c

*American Diabetes Association* (ADA) memasukkan HbA1c dengan metode terstandar dari *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) sebagai kriteria diagnosis diabetes. Nilai HbA1c  $\geq 6,5\%$  telah ditetapkan untuk diagnosis diabetes, sedangkan nilai HbA1c antara 5,7% hingga 6,4% mengindikasikan risiko tinggi untuk menjadi diabetes (pre-diabetes). Pada diabetes, jumlah hemoglobin terglykasi yang tinggi menunjukkan kontrol yang buruk terhadap kadar glukosa dan risiko komplikasi kronik semakin meningkat (Harahap *et al.*, 2024).

*American Diabetes Association* (ADA) mendefinisikan kontrol diabetes yang baik yakni pada batas hemoglobin glikosilasi (Hb1Ac) 7%. Rekomendasi dari ADA bahwa laboratorium yang memeriksakan HbA1c hendaknya menggunakan alat dan metode yang sudah tersertifikasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) yang selalu diperbarui setiap tahun. Pembaruan dari NGSP tahun 2021 ada lima metode pemeriksaan HbA1c yaitu *immunoassay*, *ion-exchange HPLC*, *boronate affinity*, metode enzimatik dan *capillary electrophoresis* (Harahap *et al.*, 2024). Spesimen yang digunakan untuk pemeriksaan HbA1c adalah darah kapiler atau darah vena dengan antikoagulan *Ethylene Diamine Tetra Acid* (EDTA), sitrat, atau heparin. Faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan HbA1c antara lain anemia, spesimen ikterik, dan hemolisis spesimen (Hutabarat, 2019).

Pemeriksaan kadar HbA1c memiliki banyak keunggulan sehingga lebih direkomendasikan untuk monitoring pengendalian glukosa karena HbA1c dapat diperiksakan tanpa perlu puasa, tidak dipengaruhi perubahan gaya hidup jangka pendek, dan lebih stabil dalam suhu kamar dibanding glukosa plasma puasa. Pemeriksaan HbA1c lebih menguntungkan secara klinis karena dapat memberikan informasi secara jelas tentang keadaan pasien dan seberapa efektif terapi diabetik yang diberikan (Sartika and Hestiani, 2019). Akan tetapi, pemeriksaan HbA1c mempunyai kelemahan pada populasi tertentu seperti wanita hamil, lansia dan orang kulit hitam non-hispanik, anemia defisiensi besi (kadar hemoglobin < 13 g/dL pada pria dan <12 g/dL pada wanita), peningkatan pergantian sel darah merah (misalnya pada profesi atlet, anemia hemolitik, dan kehilangan darah dalam jumlah yang banyak), penyakit ginjal tahap akhir, konsumsi alkohol yang berat, dan hemoglobinopati yang berpotensi menyebabkan ketidaktepatan analitis, dan biaya yang tinggi (Kepmenkes, 2020).

### 2.3 Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan diagnosis klinis penyakit ginjal yang disebabkan oleh diabetes berdasarkan keberadaan albuminuria (>300 mg/hari) dan/atau laju filtrasi glomerulus (eGFR) yang rendah (<60 cc/menit) (Mohandes *et al.*, 2023). Dimulai dengan hilangnya sejumlah kecil albumin ke dalam urin (30-300 mg per hari), yang dikenal sebagai mikroalbuminuria atau nefropati insipien. Albumin yang hilang dalam urin ini secara progresif jumlahnya akan semakin besar dan dapat dideteksi dengan pemeriksaan urinalisis dipstick (>300 mg per hari), hal ini disebut makroalbuminuria atau *overt nephropathy*. Presentasi ini kemudian secara klasik diikuti oleh penurunan fungsi ginjal, gangguan ginjal, hingga dapat menyebabkan *End Stage Renal Disease* (Thomas *et al.*, 2015).

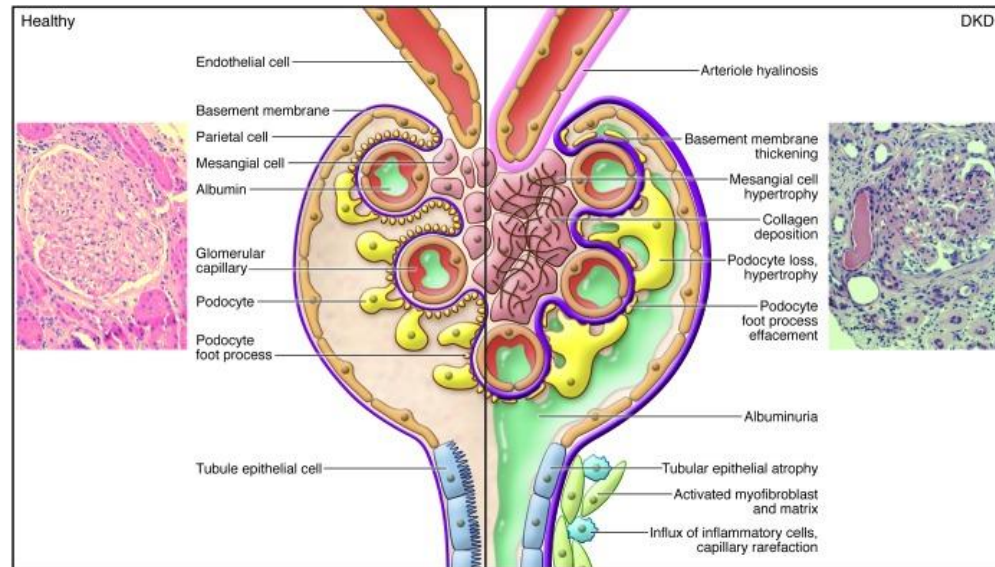
Protein dan asam amino dapat mengalami glikosilasi non-enzimatik sebagai akibat dari hiperglikemia yang terus-menerus. Glikasi secara non-enzimatik merupakan proses pengikatan glukosa dengan residu amino menjadi basa *schiff* glikasi yang tidak stabil untuk kemudian diubah menjadi bentuk yang lebih stabil tetapi masih *reversible* melalui proses *Amadori Rearrangement* yang disebut produk Amadori. *Advanced Glycation End-Products* (AGEs) yang *irreversible* akan dihasilkan bila proses tersebut terus berlanjut (Harahap *et al.*, 2024). Produksi AGEs menjadi perantara sejumlah proses seluler, termasuk ekspresi molekul adhesi dalam menarik sel-sel mononuklear, hipertrofi sel, sintesis matriks ekstraseluler, dan penghambatan pembentukan *Nitric Oxide*. Proses tersebut akan tetap berlangsung hingga terjadi ekspansi mesangial dan pembentukan nodul serta fibrosis tubulointerstisial sesuai dengan tahap-tahap kerusakan ginjal dari Mogensen. Kerusakan ginjal menurut Mogensen terbagi menjadi 5 antara lain (Hendromantono, 2014):

- a. Tahap 1 masih *reversible* dan berlangsung selama 0–5 tahun setelah diagnosis awal diabetes melitus. Terjadi pembesaran ukuran ginjal disertai dengan peningkatan dan laju ekskresi albumin dan laju filtrasi glomerulus.
- b. Tahap 2 atau disebut sebagai tahap *silent stage* dan berlangsung setelah 5-10 tahun terdiagnosa diabetes melitus ketika ginjal terus mengalami

perubahan struktural. Peningkatan laju filtrasi glomerulus tetap berlangsung disertai dengan tekanan darah yang masih normal. Ekskresi albumin dalam urin bertambah sebagai respons terhadap stres, olahraga, atau regulasi metabolik yang tidak memadai.

- c. Tahap 3 terjadi pada 10-15 tahun setelah diagnosis diabetes melitus. Tahap ini merupakan tahap awal nefropati diabetik atau disebut sebagai *insipient nephropathy* karena ditemukan mikroalbuminuria yang nyata antara 30-300 mg/hari. Secara histologis, ketebalan membran basalis glomerulus meningkat. Laju filtrasi glomerulus meningkat atau dapat menurun sampai derajat normal dan tekanan darah mulai meningkat.
- d. Tahap 4 ditandai dengan proteinuria persisten ( $>0,5$  g/hari) atau disebut *overt diabetic nephropathy*. Perubahan histologis lebih jelas, laju filtrasi glomerulus menurun dan tekanan darah meningkat. Pada tahap ini kerap terjadi sindroma nefrotik. Tahap ini terjadi setelah 15-20 tahun seseorang didiagnosa diabetes melitus.
- e. Tahap 5 muncul gagal ginjal terminal dengan sindrom uremia (Hendromantono, 2014).

Adanya hiperglikemia dapat menyebabkan terganggunya barier filtrasi glomerulus yakni penebalan membran dasar glomerulus, dan hilangnya podosit glomerulus, hipertrofi mesangial, akumulasi matriks, dan akhirnya dapat berkembang menjadi fibrosis glomerulus dan proteinuria (Hung *et al.*, 2021). Jalur penting yang terlibat dalam progresi diabetik nefropati diantaranya jalur hemodinamik dan metabolik yaitu sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), pembentukan *advanced glycation end product* (AGE), aktivasi *transforming growth factor- $\beta$  1* (TGF- $\beta$  1), *connective tissue growth factor* (CTGF), protein kinase C (PKC), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan spesies oksigen reaktif (ROS). Jalur-jalur tersebut menyebabkan kerusakan yang timbul akibat beragam mediator atau berinteraksi tumpang tindih dengan jalur yang lain (Samsu, 2021).



**Gambar 2.2** Lesi Patologis Nefropati Diabetik.

Jalur hemodinamik yang mempertahankan homeostasis nefron berkaitan dengan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Enzim yang memiliki peran aktivasi RAAS adalah enzim renin yang diproduksi pada sel juxtaglomerular, area yang berdekatan dengan arteriol aferen. Renin mengubah angiotensinogen yang diproduksi oleh hati menjadi angiotensin I yang kemudian melalui *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang diproduksi di paru-paru, diubah menjadi angiotensin II (Naaman and Bakris, 2023). Angiotensin II akan memperantarai vasokonstriksi atau penyempitan arteriol eferen dan dilatasi arteriol aferen sehingga darah terkumpul lebih banyak di glomerulus dan meningkatkan tekanan di dalam glomerulus. Hal ini akan menimbulkan hiperfiltrasi akibat darah yang disaring oleh glomerulus meningkat akibat aktivasi RAAS oleh keadaan hiperglikemia pada penderita diabetes yang kemudian akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus (Tuttle, 2017). Ang-II memiliki beberapa efek yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan cedera ginjal, seperti peningkatan tekanan kapiler glomerulus dan permeabilitas (menyebabkan proteinuria), stimulasi proliferasi dan hipertrofi sel ginjal, sintesis sitokin dan matriks ekstraseluler, dan infiltrasi makrofag dan peradangan (Samsu, 2021).

Angiotensin II dan endotelin berkontribusi terhadap perubahan paling awal pada glomerulus yang terpapar hiperglikemia, yang mengakibatkan ekspansi mesangial (Naaman and Bakris, 2023). Peningkatan stres oksidatif bersama dengan peningkatan kadar Ang-II mengaktifkan TGF- $\beta$ , yang merangsang sintesis matriks mesangial. Peningkatan kadar Ang-II dan TGF- $\beta$  meningkatkan produksi ROS ginjal dengan mengaktifkan NADPH oksidase pada sel mesangial yang terpapar kadar glukosa tinggi. Peningkatan produksi ROS menyebabkan aktivasi TGF- $\beta$  yang akan mensintesis matriks ekstraseluler di mesangium dan mendorong proses fibrotik di interstitium tubulus (Samsu, 2021). Ekspansi mesangial terjadi akibat proliferasi abnormal sel-sel mesangial dan akumulasi protein matriks berupa kolagen di daerah sentral glomerulus. Ekspansi mesangial mempengaruhi fungsi glomerulus dengan mengurangi luas permukaan filtrasi dan pelebaran jarak antar kaki podosit yang mengganggu fungsi penyaringan dan berkontribusi pada gejala gagal ginjal yang diamati secara klinis seperti penurunan GFR dan proteinuria (Thomas and Ford Versypt, 2022).

## **2.4 Proteinuria**

### **2.4.1 Definisi Proteinuria**

Proteinuria adalah kondisi urin yang mengandung protein  $>150$  mg/24 jam atau dengan hasil positif dari pengujian urinalisis kualitatif (Liu *et al.*, 2022). Proteinuria terjadi karena peningkatan jumlah protein plasma yang difiltrasi tetapi tidak direabsorpsi oleh tubulus ginjal atau adanya pengurangan kemampuan reabsorpsi tubulus ginjal (Alvina *et al.*, 2019).

### **2.4.2 Klasifikasi Proteinuria**

Proteinuria terbagi menjadi dua kategori yakni proteinuria non patologis dan proteinuria patologis. Proteinuria non patologis umumnya kurang dari 1 g/hari, bersifat sementara, dan tidak dikaitkan dengan edema, sedangkan proteinuria patologis berasal dari penyakit glomerular atau tubular yang sifatnya persisten.



## 1. Proteinuria non patologis

### a. Proteinuria *orthostatic*

Proteinuria ortostatik, yang juga dikenal sebagai proteinuria postural, adalah kondisi di mana sejumlah besar protein dikeluarkan melalui urin saat pasien dalam posisi tegak dan ekskresi protein normal dalam posisi terlentang (Ingold and Bhatt, 2023).

### b. Proteinuria febrile

Proteinuria febrile adalah proteinuria fungsional dan bersifat sementara selama penyakit demam akut, terutama infeksi virus yang segera hilang setelah infeksi sembuh (Salihu *et al.*, 2018).

### c. Proteinuria latihan

Proteinuria dapat terjadi setelah olahraga berat seperti lari, renang, dayung, sepak bola, atau tinju. Gangguan ini sementara dan dapat membaik setelah 24-48 jam istirahat (Saeed *et al.*, 2012).

## 2. Proteinuria patologis

### a. Proteinuria tubular

Proteinuria yang disebabkan oleh kelainan penyerapan tubulus dalam filter albumin, seperti yang terlihat pada individu dengan keracunan kadmium, sindrom Wilson, gagal ginjal akut, kekurangan kalium kronis, nefropati Balkan, dan kondisi penyakit tubulointerstitial (seperti Fanconi). Akibatnya, timbul proteinuria hingga 2 g/hari dan kapasitas reabsorpsi tubulus proksimal berkurang (Pardede *et al.*, 2014).

### b. Proteinuria glomerular

Peningkatan permeabilitas terhadap protein plasma pada penghalang filtrasi glomerulus menyebabkan proteinuria glomerulus. Selain itu, difusi protein yang melintasi glomerulus meningkat karena nefron yang berfungsi normal jumlahnya lebih sedikit (Pardede *et al.*, 2014).

### 2.4.3 Patofisiologi Proteinuria

Proteinuria merupakan konsekuensi terhadap dua mekanisme yakni aliran protein transglomerular abnormal akibat peningkatan permeabilitas dinding kapiler glomerulus dan gangguan reabsorpsi protein oleh sel epitel tubulus proksimal.

#### 1. Disfungsi glomerulus

Disfungsi glomerulus mengubah permeabilitas membran dasar glomerulus yang menyebabkan ekskresi protein urin lebih dari 2 g/24 jam (Haider and Aslam, 2023). Barrier filtrasi glomerulus terdiri dari sel endotel, membran dasar glomerulus, dan podosit. Normalnya, barrier filtrasi glomerulus mencegah kebocoran protein berat molekul tinggi masuk ke dalam kapsula Bowman, namun rusaknya salah satu lapisan barrier tersebut dapat mengakibatkan proteinuria (Heyman *et al.*, 2022).

##### a. Sel endotel

Hiperglikemia, resistensi insulin, dan hiperinsulinemia secara independen menyebabkan disfungsi sel endotel dengan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), aktivasi protein kinase C (PKC), dan induksi sinyal proinflamasi yang diinduksi AGE. Diabetes adalah salah satu penyebab utama kerusakan struktural dan fungsional pada glikokaliks dan dapat berkontribusi pada peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dengan kebocoran protein. Kerusakan sel endotel dalam banyak pengaturan klinis, termasuk DM, dapat berdampak buruk pada integritas dan fungsi podosit dengan perkembangan proliferasi mesangial dan glomerulosklerosis, bersama dengan albuminuria (Heyman *et al.*, 2022).

##### b. Membran dasar glomerulus

Lesi yang melibatkan membran dasar glomerulus umum terjadi pada banyak gangguan imun dan metabolik, termasuk DM. Salah

satu ciri khas nefropati diabetik adalah penebalan membran dasar glomerulus bersamaan dengan perkembangan proteinuria. Penebalan membran dasar glomerular yang disebabkan oleh diabetes muncul dari produksi komponennya yang berlebihan oleh podosit dan sel mesangial. Selain itu, hiperglikemia memicu gangguan pergantian matriks karena jalur inflamasi, oksidatif, dan profibrotik (Heyman *et al.*, 2022).

c. Podosit.

Kerusakan kaki podosit adalah ciri khas perubahan ultrastruktural yang menjadi ciri penyakit ginjal proteinurik, termasuk nefropati diabetik. Hiperglikemia menyebabkan kelebihan mitokondria dan produksi ROS berlebihan, yang selanjutnya merusak podosit glomerulus dan meningkatkan apoptosisnya (Heyman *et al.*, 2022).

2. Disfungsi tubulointerstisial

Hal ini disebabkan oleh disfungsi pada tubulus proksimal yang mengakibatkan gangguan penyerapan protein yang disaring. Disfungsi tubulointerstisial biasanya menyebabkan proteinuria yang tidak terlalu parah dibandingkan disfungsi glomerulus, dengan kadar protein urin 24 jam kurang dari 2 gram (Haider and Aslam, 2023).

3. Proteinuria sekretori

Proteinuria sekretori disebabkan oleh sekresi berlebihan protein tertentu dalam tubulus, yang paling menonjol adalah protein Tamm-Horsfall pada nefritis interstisial (Haider and Aslam, 2023).

4. Sekresi protein berlebih

Peningkatan produksi protein dapat memenuhi saluran reabsorpsi di tubulus kontortus proksimal yang menyebabkan proteinuria. Proteinuria luapan terjadi ketika konsentrasi plasma protein dengan

berat molekul rendah melampaui kapasitas tubulus untuk menyerap kembali protein yang disaring (Haider and Aslam, 2023).

#### 2.4.4 Pemeriksaan Proteinuria

Proteinuria dapat dideteksi dengan tes semi-kuantitatif atau kuantitatif. Tes semi-kuantitatif biasanya merupakan cara utama untuk mendeteksi proteinuria pertama kali.

##### 1. Tes semi-kuantitatif

###### a. Dipstik urin

Tes dipstik urin sebaiknya dilakukan pada sampel *midstream catch* pada pria dan sampel *clean catch* pada wanita untuk menghindari kontaminasi dan meningkatkan akurasi tes. Tes positif dapat diinterpretasikan sebagai  $\pm$  sampai 4+. Tes dipstick mudah, cepat, dan murah untuk dilakukan. Akan tetapi, tes ini tidak sensitif untuk mendeteksi protein lain, termasuk protein dengan berat molekul rendah seperti rantai ringan imunoglobulin. Tes ini tidak dapat mendeteksi kadar protein urin  $<300$  mg/hari yaitu mikroalbuminuria, dan hasil tes yang salah dapat terjadi. Positif palsu dapat terjadi jika pH urin  $>7,0$ , jika sampel sangat pekat atau terkontaminasi dengan darah atau antiseptik (seperti klorheksidin). Hasil negatif palsu juga dapat terjadi jika urin encer, jika hanya terjadi kehilangan protein ringan atau jika proteinuria bukan karena albumin. Meskipun ada keterbatasan ini, pengujian dipstick tetap menjadi metode yang paling umum untuk mendeteksi proteinuria, karena sebagian besar penyebab proteinuria disebabkan oleh albuminuria (D'aguilar and Skandhan, 2020).

**Tabel 2.2** Interpretasi Pemeriksaan Protein Urin

Interpretasi	Ekskresi protein mg/dL
Negatif	<10
±	15
+1	30
+2	100
+3	300
+4	>1000

(Ali and Arianto, 2020)

b. *Sulfosalicylic acid test (SSA)*

Jika terdapat kecurigaan klinis yang tinggi terhadap proteinuria non-albumin, tes SSA harus dilakukan. Selama tes ini, delapan tetes larutan SSA 20% ditambahkan ke 10 ml urin dan hasilnya diinterpretasikan dengan hasil 0 hingga 4+. Tes ini mendeteksi semua jenis protein, termasuk rantai ringan imunoglobulin, pada kadar yang rendah yakni 5-10 mg/dL. Tes positif didasarkan pada kekeruhan urin yang dihasilkan dan berkisar dari 0 (tidak ada kekeruhan; 0 mg/dL) hingga 4+ (endapan flokulan; >500 mg/dL).

Interpretasi pemeriksaan:

Negatif: tidak ada kekeruhan.

+ 1: kekeruhan ringan tidak ada butir-butir.

+ 2: kekeruhan mudah dilihat dan tampak butir-butir.

+ 3: keruh dan tampak keping-kepingan.

+ 4: sangat keruh dan tampak gumpal-gumpalan (D'aguilar and Skandhan, 2020).

2. Tes kuantitatif

a. Tes urin tampung 24 jam

Pengumpulan urin 24 jam tetap menjadi uji standar emas karena terdapat variasi ekskresi protein dengan ritme sirkadian. Nilai normalnya kurang dari 150 mg/hari. Keterbatasan utama dengan uji ini adalah kepatuhan pengumpulan. Hal ini menyulitkan pasien dan sering kali urin yang terkumpul terlalu banyak atau terlalu sedikit (D'aguilar and Skandhan, 2020).

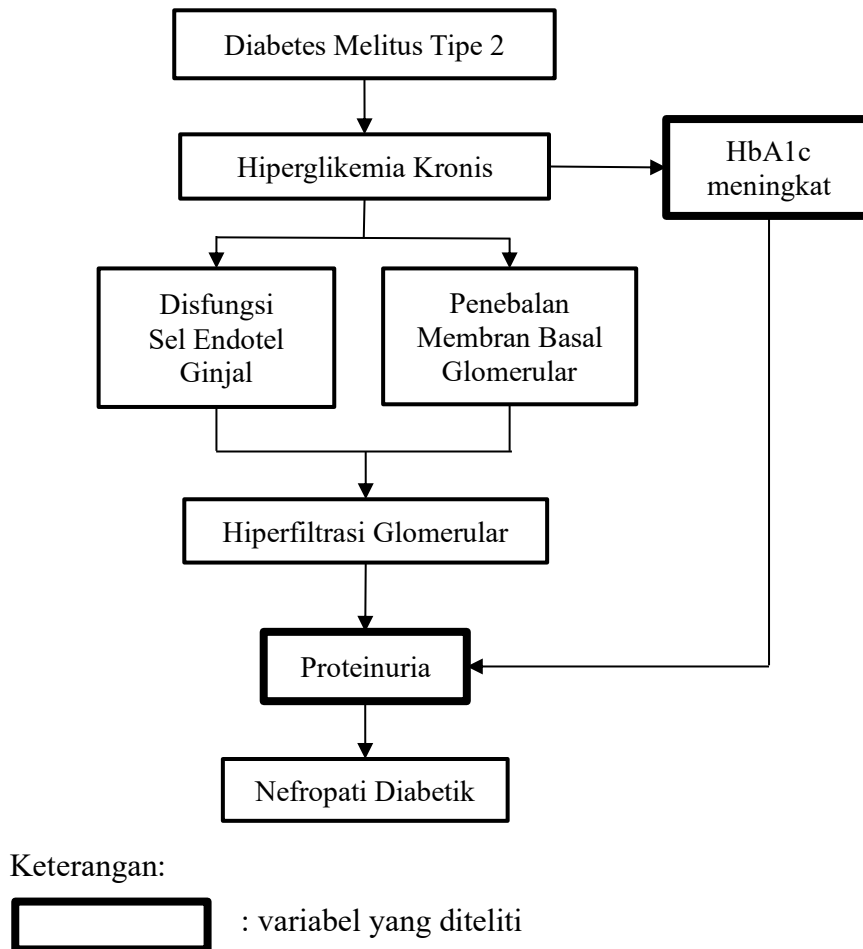
b. Rasio protein/kreatinin urin

*Urinary Protein to Creatinine Ratio* (UPCR)  $\leq 0,2$  adalah normal, sedangkan rasio  $\geq 3,5$  menandakan rentang nefrotik. Keuntungan utama tes ini adalah kemudahan pengumpulan dan korelasi yang baik dengan ekskresi protein harian (D'aguilar and Skandhan, 2020).

## 2.5 Hubungan HbA1c dengan Proteinuria

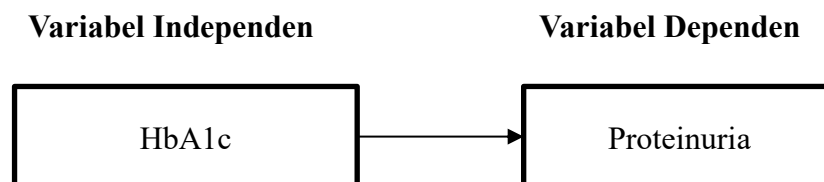
Menurut studi *Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), kadar HbA1c  $< 6,5\%$  tidak memiliki bukti penurunan risiko komplikasi mikrovaskular sedangkan HbA1c  $> 6,5\%$  dikaitkan dengan komplikasi mikrovaskular. Setiap peningkatan HbA1c sebesar 1% dikaitkan dengan risiko komplikasi mikrovaskular sebesar 40% lebih besar (Zoungas *et al.*, 2012). Glukosa darah yang tinggi atau hiperglikemia dapat dilihat berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c diatas nilai normal. Keadaan hiperglikemia ini dapat mempengaruhi kadar glukosa yang mencapai glomerulus ginjal, yang menyebabkan aterosklerosis hialin, peningkatan tekanan glomerulus, dan peningkatan laju filtrasi glomerulus (hiperfiltrasi) sebagai tahap awal nefropati diabetik. Sel mesangial kemudian menghasilkan matriks ekstraseluler yang memperbesar glomerulus, sehingga meningkatkan permeabilitas sehingga protein yang seharusnya tidak masuk ke glomerulus tidak tersaring (Tarawifa *et al.*, 2020). Salah satu faktor risiko terpenting untuk perkembangan penyakit ginjal pada pasien diabetes adalah timbulnya dan persistensi proteinuria. Penelitian yang dilakukan oleh Tandjungbulu *et al.* (2023) yang menunjukkan hubungan signifikan dengan nilai  $p=0,018$  antara hasil pemeriksaan protein urin penderita DM terhadap lama menderita dan hasil pemeriksaan HbA1c.

## 2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

## 2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

H0 : Tidak terdapat hubungan antara HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

H1 : Terdapat hubungan antara HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.



## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik menggunakan pendekatan *cross sectional* yaitu suatu penelitian untuk mengetahui hubungan antara variabel independen yaitu HbA1c serta variabel dependen yaitu proteinuria yang pengumpulan datanya dilakukan pada waktu yang sama.

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

#### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

#### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli - November 2024.

### **3.3 Populasi dan Sampel**

#### **3.3.1 Populasi**

Populasi pada penelitian ini adalah penderita diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap dan tercatat dalam rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023 yang berjumlah 82 pasien.

#### **3.3.2 Sampel**

Sampel pada penelitian ini adalah sebagian populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan observasi rekam medik.

### 3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel dan Besar Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*, yakni pengambilan sampel secara menyeluruh dari seluruh populasi yang ada serta memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Jumlah sampel penderita diabetes melitus tipe 2 yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2023 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 75 sampel.

## 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

### 3.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah rekam medik yang memuat:

1. Pasien diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan pemeriksaan HbA1c dan protein urin di RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung.
2. Rekam medik dengan data yang lengkap.

### 3.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah rekam medik yang memuat:

1. Pasien diabetes melitus dengan komplikasi.
2. Pasien dengan tekanan darah, asam urat, dan kolesterol tinggi.

## 3.5 Identifikasi Variabel

### 3.5.1 Variabel Independen

Variabel independen dalam penelitian ini adalah HbA1c.

### 3.5.2 Variabel Dependen

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah proteinuria.

### 3.6 Definisi Operasional

**Tabel 3.1** Definisi Operasional

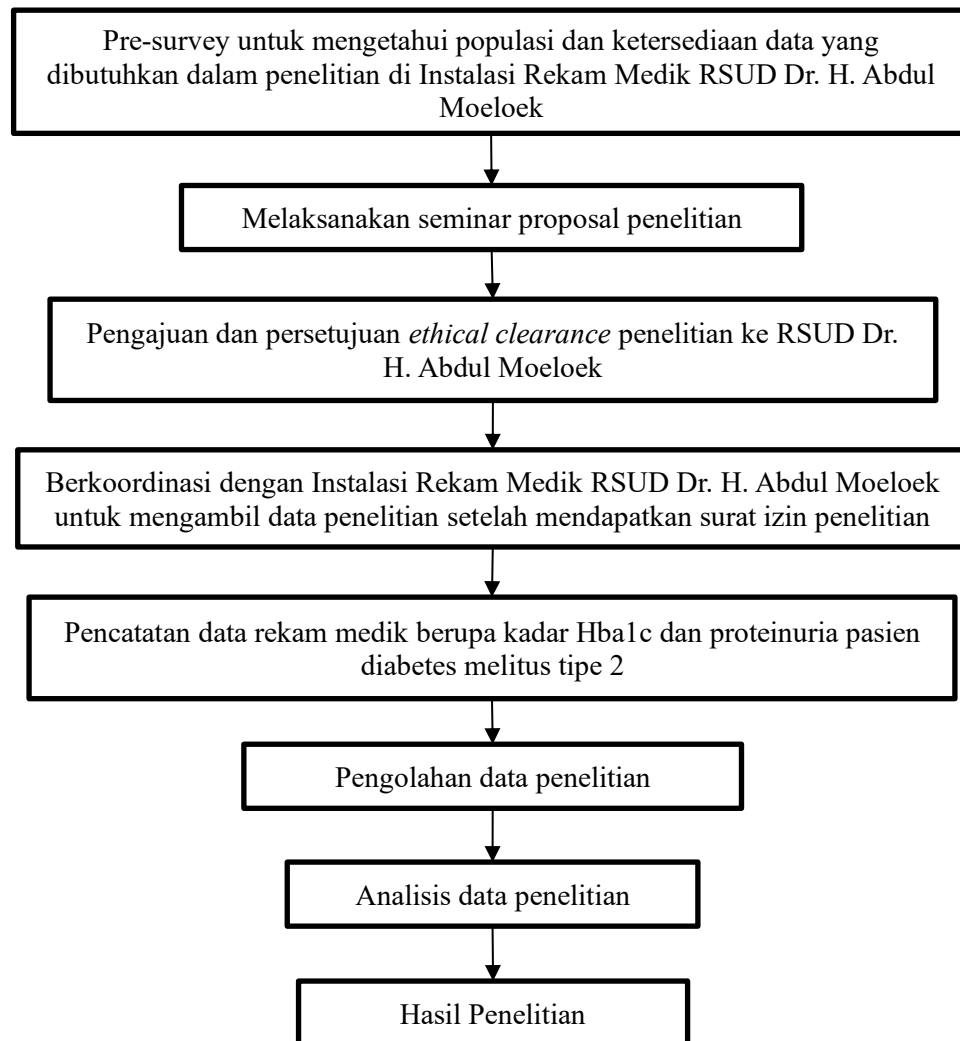
No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	HbA1c	Hasil pemeriksaan laboratorium untuk mengontrol glukosa darah dan mengevaluasi keberhasilan pengobatan.	Observasi Rekam medik	Kadar HbA1c (%)  1. Normal= Kadar HbA1c $\leq 7\%$ 2. Tinggi= Kadar HbA1c $> 7\%$	Nominal
2	Proteinuria	Hasil pemeriksaan urinalisis yang menunjukkan keberadaan protein dalam urin	Observasi Rekam medik	Proteinuria (+/-)  1. Negatif (-) 2. Positif (+)	Nominal

### 3.7 Metode Pengambilan Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder, yakni sumber data yang didapatkan selain yang berasal dari subjek penelitian. Peneliti mengambil dan mengumpulkan data yang bersumber dari rekam medik pasien berupa hasil pemeriksaan laboratorium HbA1c dan proteinuria di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### 3.8 Alur Penelitian

Alur penelitian dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



**Gambar 3.1** Alur Penelitian

### 3.9 Pengolahan dan Analisis Data

Seluruh data penelitian yang diperoleh kemudian diolah dan dianalisis menjadi suatu informasi menggunakan program *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) 26 dengan langkah-langkah sebagai berikut:

#### 1. *Editing*

Pada tahap ini dilakukan koreksi terhadap data yang telah diperoleh, agar data yang tidak sesuai kriteria dalam penelitian dapat dieksklusi. Pada penelitian ini, data sampel yang tidak lengkap dan tidak sesuai kriteria

inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, tidak diikutsertakan dalam penelitian. Pada penelitian ini, dari 82 populasi yang diteliti, hanya 75 sampel yang memiliki data pemeriksaan HbA1c maupun proteinuria yang lengkap.

## 2. *Coding*

Data yang sudah dikoreksi pada tahap sebelumnya kemudian diterjemahkan ke dalam simbol-simbol atau kode yang sesuai untuk keperluan analisis. Kode yang digunakan untuk melihat distribusi karakteristik responden yakni jenis kelamin diberikan kode:

1= Laki-laki

2= Perempuan

Rentang usia responden diberi kode berupa:

1= 20-39 tahun

2= 40-59 tahun

3=  $\geq 60$  tahun

Selain itu, akan dilakukan pengkodean pada kadar HbA1c dan proteinuria.

Kadar HbA1c diberikan kode sebagai berikut:

1= normal (kadar HbA1c  $\leq 7\%$ )

2= tinggi (kadar HbA1c  $> 7\%$ )

Hasil pemeriksaan protein urin diberi kode:

1= negatif (-)

2= positif (+)

## 3. *Data Entry*

Pada tahap ini, data yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam program SPSS 26 untuk dianalisis.

## 4. *Tabulating*

Pada tahap ini, penghitungan data ditampilkan dalam wujud tabel.

## 5. *Output Computer*

Hasil analisis data yang kemudian dicetak dan dimasukkan ke dalam tabel.

Analisis data diinterpretasikan menggunakan analisis univariat dan bivariat.

1. Analisis univariat digunakan untuk melihat distribusi frekuensi karakteristik masing-masing variabel penelitian baik variabel dependen maupun variabel independen dan persentasenya.
2. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel dependen maupun variabel independen. Jenis uji yang digunakan yakni Uji *Chi-square 2x2* dengan interpretasi hasil sebagai berikut:
  - a. Jika nilai  $p \geq 0,05$ , maka  $H_0$  diterima, artinya tidak terdapat hubungan antara HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
  - b. Jika nilai  $p < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak, artinya terdapat hubungan antara HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### **3.10 Etika Penelitian**

Penelitian ini menggunakan rekam medik pasien yang diambil dari Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Penelitian ini telah menempuh kaji etik (*ethical clearance*) dan mendapat izin dari Komisi Etik Penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan nomor surat 000.9.2/1800i/VII.01/X/2024.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

1. Kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung didominasi oleh kadar HbA1c yang tinggi sebanyak 51 pasien.
2. Kadar Proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung didominasi oleh kadar proteinuria positif sebanyak 49 pasien.
3. Terdapat hubungan antara HbA1c dengan proteinuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

#### **5.2 Saran**

##### **5.2.1 Bagi Peneliti Selanjutnya**

Peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan data primer atau dapat meneliti pemeriksaan lain terkait skrining awal kerusakan ginjal seperti rasio albumin-kreatinin urin sewaktu dan *cystatin c*.

##### **5.2.2 Bagi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2**

Hasil penelitian yang menunjukkan tingginya kadar HbA1c berbanding lurus dengan hasil proteinuria yang positif, maka pasien diabetes melitus hendaknya selalu mengendalikan kadar glukosa darah dengan memodifikasi gaya hidup lebih sehat dan patuh terhadap pengobatan yang dijalani untuk mencegah komplikasi penyakit.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aitekenov, S., Gaipov, A., Bukasov, R. 2021. Review: Detection and Quantification of Proteins in Human Urine. *Talanta*.
- Ali, Z., Arianto, E. 2020. Hubungan Proteinuria dan Batu Saluran Kemih: Studi Analitik. *Intisari Sains Medis*. 11(1): 286–290.
- Alvina, Wiradharma, D., Pusparini. 2019. *Urinalisis Teori dan Praktikum*. Jakarta: CV. Sagung Seto.
- American Diabetes Association. 2021. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 44(1):15–33.
- Arania, R., Triwahyuni, T., Esfandiari, F., Rama Nugraha, F. 2021. Hubungan Antara Usia, Jenis Kelamin, dan Tingkat Pendidikan dengan Kejadian Diabetes Mellitus Di Klinik Mardi Waluyo Lampung Tengah. *Jurnal Medika Malahayati*. 5(3): 146–153.
- Banday, M.Z., Sameer, A.S., Nissar, S. 2020. Pathophysiology of Diabetes: An Overview. *Avicenna Journal of Medicine*. 10(4):174–188.
- Baynest, H.W. 2015. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 6(5):1-9.
- Bökenkamp, A. 2020. Proteinuria—Take a Closer Look! *Pediatric Nephrology*. 35: 533-541.
- D'aguilar, S., Skandhan, A. 2020. Proteinuria: A Guide to Diagnosis and Assessment. *Internal Medicine Open Journal*. 4(1): 3–9.
- Elvira, Suryawijaya, E.E. 2019. Retinopati Diabetes. *Cermin Dunia Kedokteran*. 46(3): 220–224.
- Farmaki, P., Damaskos, C., Garmpi, N., Garmpi, A., Savvanis, S., Diamantis, E. 2020. Complications of The Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Cardiology Reviews*. 16(4): 249–251.
- Fatimah, R.N. 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*. 4(5): 93–101.



- Haider, M.Z., Aslam, A. 2023. Proteinuria. StatPearls Publishing.
- Harahap, R.I.M., Rostini, T., Suraya, N. 2024. Pemeriksaan Laboratorium pada Hemoglobin Terглиkasi (HbA1C): Review Standarisasi dan Implementasi Klinis. *Action Research Literate*. 8(6):1–10.
- Harreiter, J., Roden, M. 2023. Diabetes Mellitus: Definition, Classification, Diagnosis, Screening and Prevention (Update 2023). *The Central European Journal of Medicine*. 135(1):7–17.
- Hendromantono. 2014. Nefropati Diabetik. Jakarta: Interna Publishing. hal. 2388–2396.
- Heyman, S.N., Raz, I., Dwyer, J.P., Weinberg Sibony, R., Lewis, J.B., Abassi, Z. 2022. Diabetic Proteinuria Revisited: Updated Physiologic Perspectives. *Cells*. 11(18):2917.
- Hidayati, P.H., Abdullah, R.P.I., Budiman. 2020. Hubungan Antara Gula Darah Puasa dan Proteinuria Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar. *Wal’afiat Hospital Journal*. 1: 1–8.
- Hung, P.H., Hsu, Y.C., Chen, T.H., Lin, C.L. 2021. Recent Advances in Diabetic Kidney Diseases: From Kidney Injury to Kidney Fibrosis. *International Journal of Molecular Science*. 22(21): 11857.
- Hussain, S., Chand Jamali, M., Habib, A., Hussain, M.S., Akhtar, M., Najmi, A.K. 2021. Diabetic Kidney Disease: An Overview of Prevalence, Risk Factors, and Biomarkers. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 9: 2-6.
- Hutabarat, A.S. 2019. HbA1c (Hemoglobin Glikosilasi) pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II di Rumah Sakit Umum Daerah Deli Serdang Lubuk Pakam. Medan: Universitas Medan Area.
- Ingold, C., Bhatt, H., 2023. Orthostatic Proteinuria. StatPearls Publishing.
- International Diabetes Federation. 2021. IDF Diabetes Atlas 10th Edition.
- Kang, S.H., Park, J.W., Do, J.Y., Cho, K.H. 2016. Glycated Hemoglobin A1c level is Associated with High Urinary Albumin/Creatinine Ratio in Non-Diabetic Adult Population. *Annals of Medicine*. 48(6): 477–484.
- Kemenkes RI. 2023. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 dalam Angka. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes RI. 2021. Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2020-2024. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

- Kepmenkes. 2020. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/603/2020 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa.
- Komariah, 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*. 41-50.
- Liu, J., Li, Xuewei, Xu, N., Han, H., Li, Xiangling. 2022. Role of Ion Channels in The Mechanism of Proteinuria (Review). *Exp Ther Med* 25(1): 27.
- Mohandes, S., Doke, T., Hu, H., Mukhi, D., Dhillon, P., Susztak, K. 2023. Molecular Pathways That Drive Diabetic Kidney Disease. *Journal of Clinical Investigation*. 133(4): 1-12.
- Najiroh, S. 2023. Hubungan Usia, Jenis Kelamin, Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Pahandut Palangka Raya. [Skripsi]. Palangka Raya: Politeknik Kesehatan Kemenkes Palangka Raya.
- Naaman, S.C., Bakris, G.L. 2023. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression. *Diabetes Care*. 46(9): 1574–1586.
- O'brien, F. 2023. Diabetic Nephropathy (End-Stage Renal Disease). Available at: <https://www.msmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/glomerular-disorders/diabetic-nephropathy>
- Pandelaki, K. 2014. Retinopati Diabetik. Jakarta: Interna Publishing. hal. 2402–2409.
- Pardede, S.O., Maharani, P., Nadeak, B. 2014. Proteinuria pada Anak. *Majalah Kedokteran UKI*. 30(2): 64–73.
- PERKENI. 2021. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. Jakarta: PB. PERKENI.
- Pikula, A., Howard, B. V, Seshadri, S. 2018. Chapter 19: Stroke and Diabetes. United States: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Prawitasari, D.S. 2019. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 1(1): 48-52.
- Rachdaoui, N. 2020. Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(5):1770.

- Rediningsih, D.R., Lestari, I.P. 2022. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II di Desa Kemambang. *Pro Health Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 4(2):231-234.
- Rivandi, J., Yonata, A. 2015. Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik. *Majority*. 4(9): 27–34.
- Rochmah, W. 2014. *Diabetes Melitus pada Usia Lanjut*. Jakarta: Interna Publishing. hal. 2422–2427.
- Roehm, B., McAdams, M., Hedayati, S.S. 2022. Novel Biomarkers of Kidney Disease in Advanced Heart Failure: Beyond GFR and Proteinuria. *Current Heart Failure Reports*. 19(4): 223–235.
- Rosita, R., Kusumaningtiar, D.A., Irfandi, A., Ayu, I.M. 2022. Hubungan Antara Jenis Kelamin, Umur, dan Aktivitas Fisik dengan Diabetes Melitus Tipe 2 pada Lansia di Puskesmas Balaraja Kabupaten Tangerang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 10(3): 364–371.
- Saeed, F., Devaki, P.N.P.K., Mahendrakar, L., Holley, J.L. 2012. Exercise-induced Proteinuria? *The Journal of Family Practice*. 61(1): 23–26.
- Salihu, S., Tosheska, K., Cekovska, S., Tasic, V. 2018. Incidental Detection of Dent-2 Disease in an Infant with Febrile Proteinuria. *Medical Principles and Practice*. 27(4): 392–395.
- Samsu, N. 2021. *Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. BioMed Research International.
- Sari, E.K., Agata, A., Adistiana. 2021. Korelasi Riwayat Hipertensi dan Diabetes Mellitus dengan Kejadian Stroke. *Jurnal Ilmu Keperawatan Indonesia (JIKPI)*. 2(2): 21–28.
- 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): 97-101.
- Satria, H., Decroli, E., Afriwadi. 2018. Faktor Risiko Pasien Nefropati Diabetik yang Dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 7(2): 149–152.
- Shahab, A. 2014. *Komplikasi Kronik DM: Penyakit Jantung Koroner*. Jakarta: Interna Publishing. hal. 2416–2421.
- Sharma, S., Smyth, B. 2021. From Proteinuria to Fibrosis: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Kidney Blood Pressure Research*. 46: 411–420.
- Subekti, I. 2014. *Neuropati Diabetik*. Jakarta: Interna Publishing.

- Susanti, N., Maulida, P., Rizqi, S., Dewi, S., Barokah, W. 2024. Hubungan Usia, Jenis Kelamin terhadap Pola Makan dan Risiko Diabetes Melitus di Desa Air Hitam. *Jurnal Kesehatan Tambusai*. 5(3): 7484-7491.
- Syurma, A., Ismail, S., Bukhari, A. 2021. Terapi Nutrisi pada Nefropati Diabetik, Gagal Jantung Kronik NYHA III, Karsinoma Serviks, Post Operasi URS Bilateral, Replace DJ Stent. *Indonesian Journal of Clinical Nutrition Physician*. 4(1):1-11.
- Tandjungbulu, Y.F., Virgiawan, A.R., Luthfi, M.A. 2023. Hasil Pemeriksaan Biomarker Fungsi Ginjal pada Penderita Diabetes Melitus Ditinjau dari Lama Menderita dan Pemeriksaan HbA1c. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*. 18(2): 249–262.
- Tarawifa, S., Bonar, S., Sitepu, I. 2020. Hubungan Kadar HbA1c dengan Resiko Nefropati Diabetikum pada Pasien DM Tipe 2 Di RSUD H. Abdul Manap Kota Jambi. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. 7(2): 471-476.
- Thomas, H.Y., Ford Versypt, A.N. 2022. Pathophysiology Of Mesangial Expansion in Diabetic Nephropathy: Mesangial Structure, Glomerular Biomechanics, and Biochemical Signaling and Regulation. *Journal of Biological Engineering*. 16(1):19.
- Thomas, M.C., Brownlee, M., Susztak, K., Sharma, K., Jandeleit-Dahm, K., Zoungas, S., Rossing, P., *et al.* 2015. Diabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 1:15018.
- Tjokroprawiro, A., Murtiwi, S. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, 2nd ed. Surabaya: Airlangga University Press (AUP).
- Tuttle, K.R. 2017. Back to The Future: Glomerular Hyperfiltration and The Diabetic Kidney. *Diabetes*. 66(1):14-16.
- Vithian, K., Hurel, S. 2010. Microvascular Complications: Pathophysiology and Management. *Clinical Medicine*. 10(5): 505-509.
- Wang, M., Hng, T. 2021. HbA1c: More Than Just A Number. *Australian Journal of General Practice*. 50(9): 628–632.
- Waspadji, S. 2014. *Kaki Diabetes*. Jakarta: Interna Publishing. hal. 2369–2374.
- Widyatmojo, H., Samsuria, I.K., Triwardhani, R. 2020. Hubungan Kontrol Glikemik dengan Petanda Gangguan Ginjal Dini pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Intisari Sains Medis*. 11(2): 476–480.
- Williams, M.E. 2005. Diabetic Nephropathy: The Proteinuria Hypothesis. *American Journal of Nephrology*. 25(2): 77-94.

World Health Organization. 2023. Diabetes. Available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

Zakir, M., Ahuja, N., Surksha, M.A., Sachdev, R., Kalariya, Y., Nasir, M., *et al.* 2023. Cardiovascular Complications of Diabetes: From Microvascular to Macrovascular Pathways. *Cureus*. 15(9).

Zoungas, S., Chalmers, J., Ninomiya, T., Li, Q., Cooper, M.E., Colagiuri, S., *et al.* 2012. Association of HbA1c Levels with Vascular Complications and Death in Patients with Type 2 Diabetes: Evidence of Glycaemic Thresholds. *Diabetologia*. 55(3): 636–643.