

Tesis

**KORELASI KADAR HEMOGLOBIN TERGLIKASI DENGAN
URINARY ALBUMIN CREATININE RATIO
PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**



Oleh
Fitri Wahyuni
Bp. 1050307202

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FK UNAND/RSUP DR. M. DJAMIL
PADANG
2016**



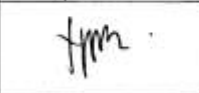
**KORELASI KADAR HEMOGLOBIN TERGLIKASI DENGAN
URINARY ALBUMIN CREATININE RATIO
PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**

Oleh

Fitri Wahyuni

Tesis ini diajukan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter Spesialis Patologi Klinik Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Menyetujui:

Pembimbing 1	Prof. dr. Rismawati Yaswir, SpPK(K)	
Pembimbing 2	Dr. Lillah, SpPK(K)	
Pembimbing 3	Dr. Tuty Prihandani, SpPK	

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan doktor), baik di Universitas Andalas maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Padang, 18 Maret 2016

METERAI
TEMPEL
48524ADF933747602
5000
RIBURUPIAH



Fitri Wahyuni

CORRELATION BETWEEN GLYCATED HAEMOGLOBIN WITH URINARY ALBUMIN CREATININE RATIO IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Introduction. Diabetic nephropathy is a microvascular complications resulting changes in renal function in type 2 diabetes mellitus. Changes in renal function of patients with type 2 diabetes begins with progressive hyperglycemia stimulates renal cell hypertrophy, the synthesis of extracellular matrix and capillary permeability changes. Glycated hemoglobin is a marker for glycemic control status. Glycated hemoglobin levels over therapeutic targets ($> 7\%$) had two times the risk of complications for diabetic nephropathy. International Society of Nephrology (ISN) recommends the use of urinary albumin creatinine ratio (UACR) for early detection of diabetic nephropathy and for monitoring therapy. Advantages UACR examination which uses in spot urine specimen and does not require special preparation. This study was to prove the relationship between HbA1c with UACR in type 2 diabetes.

Method. Cross sectional correlation analytical study was conducted at the Clinical Patology Laboratory of Dr. M. Djamil General Hospital from April 2015 until Maret 2016. Specimen was obtained from 30 type 2 diabetes mellitus patients. Glycated haemoglobin was examined by immunoturbidimetry and urinary albumin creatinine ratio count by using a formula. The result was analysed by Correlation Spearman test and considered statistically significance if $p < 0.05$.

Results. Study of 30 participants with type 2 diabetes mellitus found 14% men and 16% women with aged 38 years until 83 years. Mean (SD) of glycated haemoglobin was 7,37% (1,66) and median of UACR 18,66 mg/g (7,87 mg/g-298,86 mg/g). Spearman correlation analysis between glycated hemoglobin and UACR was $r=0,683$ and $p < 0,01$.

Conclusion. Glycated haemoglobin have strong correlation with UACR in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, glycated haemoglobin, urinary albumin creatinine ratio

KORELASI KADAR HEMOGLOBIN TERGLIKASI DENGAN *URINARY ALBUMIN CREATININE RATIO* PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

ABSTRAK

Latar Belakang: Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular yang disebabkan oleh perubahan fungsi ginjal pada diabetes melitus (DM) tipe 2. Perubahan fungsi ginjal penderita DM tipe 2 diawali dengan keadaan hiperglikemi progresif yang merangsang hipertrofi sel ginjal, sintesis matriks ekstraselular serta perubahan permeabilitas kapiler. Hemoglobin terglikasi (HbA1c) merupakan penanda untuk status glikemik. Kadar HbA1c lebih dari target terapi (>7%) mempunyai risiko 2 kali untuk terjadi nefropati diabetik. International Society Nephrology (ISN) merekomendasikan *urinary albumin creatinine ratio* (UACR) untuk deteksi nefropati diabetik lebih awal dan pemantauan terapi. Keuntungan pemeriksaan UACR yaitu menggunakan urine sewaktu dan tidak memerlukan persiapan pasien secara khusus. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan hubungan antara kadar HbA1c dengan UACR pada DM tipe 2.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik potong lintang terhadap 30 orang penderita diabetes melitus tipe 2 yang datang ke poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dari bulan April 2015 sampai Maret 2016. Hemoglobin terglikasi dan albumin urine diperiksa menggunakan alat kimia otomatis dengan metode imunoturbidimetri serta kreatinin urine diperiksa dengan metode jaffe. Nilai UACR didapatkan dengan merasiokan nilai albumin dengan kreatinin urine. Korelasi antara hemoglobin terglikasi dengan UACR didapatkan dengan uji korelasi Spearman. Kemaknaan statistik ditentukan jika $p < 0,05$.

Hasil: Tiga puluh penderita (14 laki-laki, 16 perempuan) ikut serta dalam penelitian ini. Rerata umur pasien adalah 60,7(10,4) tahun dan lama terdiagnosis <5 tahun sebanyak 4 (13,3%) orang, 5-10 tahun sebanyak 17(56,7%), >10 tahun sebanyak 9 (30%) orang. Rerata kadar HbA1c 7,37%(1,66) dengan kadar tertinggi 10,44% dan kadar terendah 4,99%. Median nilai UACR pada penelitian ini adalah 18,66 mg/g dengan nilai tertinggi yaitu 298,86 mg/g dan nilai terendah yaitu 7,87 mg/g. Uji korelasi Spearman menunjukkan korelasi positif kuat bermakna secara statistik antara hemoglobin terglikasi dan UACR dengan $r = 0,683$; $p < 0,01$.

Simpulan: Terdapat korelasi antara hemoglobin terglikasi dengan *urinary albumin creatinine ratio* pada DM tipe 2.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, hemoglobin terglikasi, *urinary albumin creatinine ratio*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim ,

Alhamdulillahirrobbil'alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (PPDS) Bagian Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat partisipasi dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada:

Rektor Universitas Andalas, dekan fakultas kedokteran universitas andalas, ketua TKP PPDS, dan direktur utama RSUP Dr. M. Djamil Padang yang telah memberikan kesempatan untuk menjadi peserta PPDS-1 Patologi Klinik pada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Prof. dr. Rismawati Yaswir, SpPK(K) sebagai Ketua Program Studi PPDS-1 Patologi Klinik dan merupakan pembimbing I tesis ini. Penulis menghaturkan banyak terima kasih atas segala perhatian, pengarahan, bimbingan, nasehat, dukungan serta dorongan moril selama penulis menjalani pendidikan di Patologi Klinik, terutama sekali dalam memberikan masukan demi menyempurnakan tesis ini.

dr. Lillah, SpPK sebagai konsultan Patologi Klinik dan merupakan pembimbing II tesis ini. Penulis menyampaikan terima kasih banyak atas segala bantuan, bimbingan, masukan, dan arahan dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tesis ini.

dr. Tuty Prihandani sebagai staf pengajar Patologi Klinik dan merupakan pembimbing III tesis ini. Penulis menyampaikan terimakasih banyak atas segala masukan, bantuan, dan arahan dalam menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada Prof.Dr.dr.Ellyza Nasrul, SpPK(K) sebagai Ketua Bagian Patologi Klinik terdahulu yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan di Bagian Patologi Klinik dan dr. Efrida SpPK, Mkes sebagai Ketua Bagian Patologi Klinik sekarang yang

telah memberikan kesempatan, bimbingan, nasehat dan arahan selama mengikuti pendidikan di bagian Patologi Klinik.

Prof. dr. Hanifah Maani, SpPK(K) sebagai konsultan dan guru besar Patologi Klinik, merupakan pengayom yang selalu mengajar, mendidik, mengarahkan, memotivasi, serta membangkitkan semangat juang penulis untuk terus belajar lebih baik.

Dr. dr. Rikarni, SpPK(K) sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik, penulis menyampaikan terima kasih banyak atas segala bantuan dan nasehat yang diberikan.

dr. Yoesri, SpPK(K) sebagai konsultan Patologi Klinik yang telah memberikan bimbingan, nasehat, dan motivasi kepada penulis selama menjalani pendidikan di Patologi Klinik.

dr. Zelly Dia Rofinda, SpPK(K) sebagai Sekretaris Program Studi PPDS-1 Patologi Klinik dan Staf Pengajar di Bagian Patologi Klinik. Penulis menghaturkan terima kasih banyak atas semua masukan, bantuan, arahan, serta dorongan semangat kepada penulis selama pendidikan.

Kepala Instalasi Poliklinik Rawat Jalan RSUP dr. M. Djamil Padang yang telah memberi izin untuk melakukan penelitian tesis ini pada pasien rawat jalan poliklinik khusus penyakit dalam.

Semua Staf Pengajar Patologi Klinik: dr. Eugeny Alia, SpPK, dr. Desywar, SpPK, dr. Husni, SpPK, Dr. Almurdi, DMM, M.Kes, Dra. Dian Pertiwi MS, dan dr. A. Aziz Djamil, SpMK(K), DTM&H yang telah banyak memberikan masukan, bimbingan, dan nasehat kepada penulis selama menjalani pendidikan.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada:

- dr. Widyarman beserta staf UTDC-PMI Padang yang telah membimbing penulis selama stase di PMI Padang
- Kepala Bagian, KPS PPDS beserta Staf Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUA/RSUP dr. M.Djamil Padang
- Dr.dr. Hafni Bachtiar, MPH selaku pembimbing statistik yang telah banyak membantu penulis dalam pengolahan data penelitian

- Seluruh analis kesehatan dan karyawan/karyawati Laboratorium Patologi Klinik FKUA/RSUP Dr. M. Djamil Padang atas bantuan dan kerjasama selama penulis menjalani pendidikan

Kepada kedua orang tua yang penulis muliakan, papa tercinta almarhum Drs. Amril, Dt.Pangulu Basa serta ibunda tersayang almarhumah Wisdar atas semua cinta dan kasih sayangnya yang tiada terkira, membesarkan, mendidik, dan mendorong menggapai cita-cita, memberikan dukungan semangat, doa, dan menjadi motivator bagi penulis.

Abang dan kakak ipar tercinta serta semua keluarga besar yang tiada putus-putusnya mendoakan, menyemangati, dan menyayangi penulis. Terima kasih yang tiada terhingga atas semua dorongan dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada suami tercinta Suhatril, ST, MT yang mengiringi perjuangan penulis dalam menjalani pendidikan ini, terimakasih atas segala dukungan yang telah diberikan, selanjutnya kepada putriku Cahaya yang telah menjadi ‘cahaya’ diakhir perjuangan panjang dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada bu Tin dan Bapak yang dengan sayang dan cintanya menemani disaat melewati masa-masa sulit. Terima kasih banyak untuk semangat dan waktunya sehingga penulis dapat melewati pendidikan ini.

Kepada semua rekan PPDS yang telah banyak membantu dan menyemangati penulis, terutama kawan seperjuangan Makbul Sofi, Mami Nomi, Kak Wita dan Ni iie atas semua dukungan dan sayangnya sebagai kakak. Kepada Kak Mpi, uda Aul, Putri Salju, Kak dee dan Kak Echee yang sering menemani di ‘cool box’ sampai larut malam dalam menyelesaikan tugas-tugas selama pendidikan. Kepada semua anggota ‘geng cinta’, terima kasih untuk semangatnya. Kepada sahabat seperjuangan ‘squad 03’ marDebie, MerPon, yang muda yang gesit, penulis mengucapkan terima kasih banyak untuk semua motivasi dan bantuan selama pendidikan ini.

Akhirnya kepada semua pihak yang telah membantu dan berpartisipasi dalam penulisan tesis ini maupun selama penulis menjalani pendidikan, penulis ucapkan terima kasih semoga kebaikannya dibalas berlipat ganda oleh Allah

SWT. Penulis menyadari karya ini jauh dari sempurna, oleh karena itu saran dari semua pihak sangat penulis harapkan untuk perbaikan dimasa datang.

Padang, 18 Maret 2016

Penulis

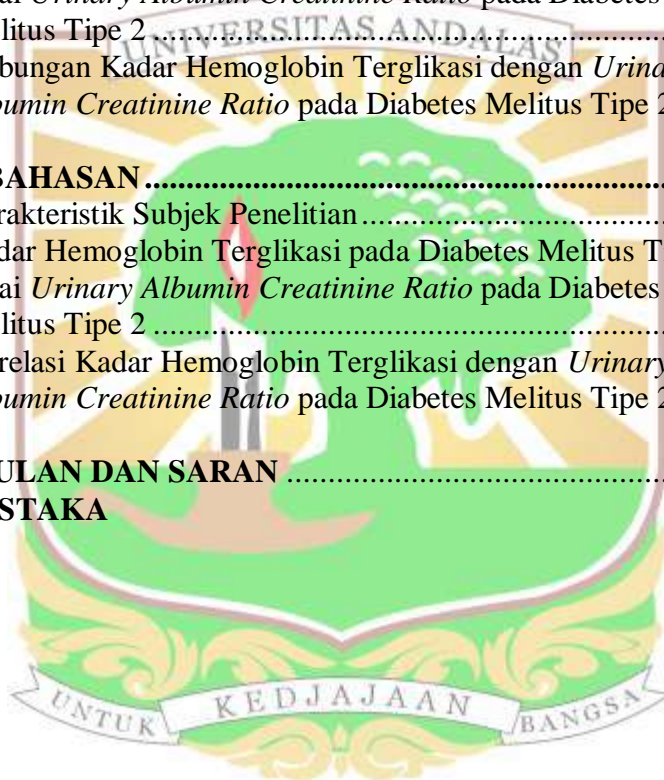
Fitri Wahyuni



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRACT	iv
ABSTRAK	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Diabetes Melitus	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Klasifikasi	7
2.1.4 Patofisiologi	8
2.1.5 Diagnosis	11
2.1.6 Komplikasi	11
2.2 Albuminuria dengan Metode <i>urinary albumin creatinine ratio</i>	11
2.3 Hemoglobin Terглиkasi	12
2.3.1 Peranan HbA _{1c} Pada Diabetes Melitus Tipe 2	12
2.3.1.1 Skrining Diabetes Melitus Tipe 2	12
2.3.1.2 Menegakkan Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2	13
2.3.1.3 Evaluasi Terapi	13
2.4 Hubungan Hemoglobin Terглиkasi dengan <i>Urinary Albumin creatinine Ratio</i>	14
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	19
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	19
3.2 Hipotesis Penelitian	20
BAB 4 METODE PENELITIAN	21
4.1 Desain Penelitian	21
4.2 Tempat Dan Waktu Penelitian	21
4.3 Populasi Dan Sampel	21
4.3.1 Kriteria Inklusi	21

4.3.2 Kriteria Eksklusi	21
4.4 Besar Sampel	22
4.5 Bahan Penelitian	22
4.6 Alur Penelitian	23
4.7 Definisi Operasional	23
4.8 Prosedur Kerja	24
4.8.1 Pemeriksaan Albumin dan Kreatinin Urine	24
4.8.2 Pemeriksaan HbA1c	25
4.9 Pengolahan dan Analisis Data	26
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	28
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	28
5.2 Kadar Hemoglobin Terglikasi pada Diabetes Melitus Tipe 2.....	29
5.3 Nilai <i>Urinary Albumin Creatinine Ratio</i> pada Diabetes Melitus Tipe 2	30
5.4 Hubungan Kadar Hemoglobin Terglikasi dengan <i>Urinary Albumin Creatinine Ratio</i> pada Diabetes Melitus Tipe 2.....	30
BAB 6 PEMBAHASAN	33
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	33
6.2 Kadar Hemoglobin Terglikasi pada Diabetes Melitus Tipe 2.....	33
6.3 Nilai <i>Urinary Albumin Creatinine Ratio</i> pada Diabetes Melitus Tipe 2	36
6.4 Korelasi Kadar Hemoglobin Terglikasi dengan <i>Urinary Albumin Creatinine Ratio</i> pada Diabetes Melitus Tipe 2.....	36
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	41
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jalur Sinyal Insulin yang Berperan dalam Mengatur Transpor Glukosa pada Sel Otot	8
Gambar 2.2 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2	10
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	19
Gambar 4.1 Alur Penelitian	23
Gambar 5.1 Kurva linear korelasi kadar hemoglobin terglikasi dengan nilai urinary albumin creatinine ratio	31



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Laju Ekskresi Albumin Urine berdasarkan <i>Urinary Albumin Creatinine Ratio</i>	13
Tabel 5.1 Hasil Uji Ketelitian <i>Within Run</i> Pemeriksaan Albumin Urine, Kreatinin Urine, dan HbA1c	28
Tabel 5.2 Hasil Uji Ketelitian dan Ketepatan <i>Between Day</i> Pemeriksaan Albumin Urine, Kreatinin Urine, dan HbA1c	29
Tabel 5.3 Karakteristik Subjek Penelitian	29
Tabel 5.4 Kadar Hemoglobin Terglikasi pada Diabetes Melitus Tipe 2	30
Tabel 5.5 Nilai <i>Urinary Albumin Creatinine Ratio</i> pada Diabetes Melitus Tipe 2	30
Tabel 5.6 Korelasi antara Hemoglobin Terglikasi dan <i>Urinary Albumin Creatinin Ratio</i>	31



DAFTAR SINGKATAN

ADA	american diabetes association
AGEs	Advanced glycation end products
aPKC	atypical protein kinase c
DAG	diasilgliserol
DM tipe 2	Diabetes melitus tipe 2
EASD	european association for the study of diabetes
eNOS	endotelial nitricoxide synthase
GLUT-4	glucose transporter-4
HbA1c	hemoglobin terglikasi
IRS	insulin reseptor substrates
ISN	international society nephrology
MAPK	mitogen activated protein kinase
NADPH	nicotinic acid adenin dinucleotide phosphate
OR	odd ratio
PKB	protein kinase B
ROS	reactive oxygen species
SHC	Scr and collagen homologus protein
TNF	tumor necroting factor
UACR	urinary albumin creatinine ratio
VEGF	vascular endothelial growth factor



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik
- Lampiran 2. Persetujuan Ikut dalam Penelitian (*Informed Consent*)
- Lampiran 3. Jadwal Penelitian
- Lampiran 4. Data Sampel Penelitian
- Lampiran 5. Curriculum Vitae
- Lampiran 6. Surat Pernyataan
- Lampiran 7. Struktur Organisasi
- Lampiran 8. Rancangan Anggaran Biaya



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular diabetes melitus (DM) tipe 2 yang disebabkan oleh perubahan fungsi ginjal. Perubahan fungsi ginjal diawali dengan keadaan hiperglikemi progresif yang merangsang hipertrofi sel ginjal, sintesis matriks ekstraselular serta perubahan permeabilitas kapiler (Brownlee *et al.*, 2010). Hiperglikemia juga akan menyebabkan glikasi non enzimatis asam amino dan protein sehingga terbentuk *advanced glycation end products* (AGEs). Pembentukan AGEs menyebabkan penebalan membran basalis glomerulus dan fibrosis tubulointerstisial sehingga terjadi sklerosis ginjal. Proses tersebut menyebabkan filtrasi glomerulus terganggu dan terjadi mikroalbuminuria yang berakhir sebagai nefropati diabetik (Hendromartono, 2009; Contreras and Novakofski, 2010; Sharma, 2013).

Diabetes melitus adalah kumpulan gejala abnormal yang disebabkan hiperglikemia dengan gejala klinis yang khas berupa poliuria dan polidipsia (Ekoe *et al.*, 2008). Kumpulan gejala pada DM dapat terjadi karena gangguan sekresi, gangguan kerja insulin atau keduanya (American Diabetes Association, 2010). Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu sindrom heterogen yang ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat dan lemak (Scheen, 2003).

Diabetes melitus tipe 2 pada tahun 2025 diperkirakan akan mengalami peningkatan kasus sebanyak 300 juta penduduk dunia. Peningkatan kejadian DM tipe 2 yang eksponensial akan diikuti dengan meningkatnya kemungkinan

komplikasi kronik DM (Aggarwal, 2014). Prevalensi DM tipe 2 pada bangsa kulit putih berkisar 3-6% penduduk dewasa. Beberapa kelompok etnis seperti bangsa Polinesia di Pasifik, Indian Pima di Amerika Serikat, Meksiko, bangsa Creole di Suriname, penduduk asli Australia, dan imigran India di Asia mendapatkan kejadian DM tipe 2 mencapai 35% yang disebabkan oleh perubahan gaya hidup. Diabetes melitus tipe 2 di Indonesia sekitar 1,4%-1,6% dari seluruh penduduk dewasa berdasarkan data epidemiologi. World Health Organisation tahun 2025 memperkirakan Indonesia berada di peringkat 5 dunia dengan jumlah penderita DM tipe 2 menjadi 12,4 juta orang (Suyono, 2009).

Berbagai penelitian prospektif menunjukkan peningkatan komplikasi mikrovaskular seperti nefropati diabetik, sehingga semakin banyak penderita DM memenuhi ruang dialisis dibandingkan beberapa dekade sebelumnya (Waspadji, 2009). Komplikasi ini dapat terjadi lebih cepat atau mungkin terlambat tergantung status glikemik setiap individu (Aggarwal, 2014).

Kriteria diagnosis diabetes terbaru ditekankan pada konsep komplikasi seperti nefropati yang dapat terjadi karena hiperglikemik (Sabanayagam *et al.*, 2009). Nefropati diabetik merupakan penyebab utama gagal ginjal terminal di Amerika dan Eropa. Angka kejadian nefropati diabetik meningkat seiring terjadinya peningkatan jumlah penderita DM. Nefropati diabetik di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian tertinggi di antara semua komplikasi DM (Hendromartono, 2009).

Hemoglobin terglikasi (HbA1c) merupakan penanda untuk pengendalian status glikemik. Kadar HbA1c yang meningkat secara teori berkaitan erat dengan peningkatan risiko nefropati pada diabetes melitus. Kadar HbA1c lebih dari target

terapi (>7%) mempunyai risiko 2 kali untuk terjadi komplikasi nefropati diabetik (Brownlee *et al.*, 2010). Konsensus Perkeni tahun 2011 dalam panduan pengendalian komplikasi ginjal diabetes melitus tipe 2 dinyatakan bahwa pemeriksaan HbA1c perlu dilakukan setelah terapi dengan target $\leq 6,5\%$.

Pemeriksaan deteksi awal gangguan fungsi ginjal pada penderita DM tipe 2 harus dilakukan, yaitu pemeriksaan urine dan yang direkomendasikan adalah *albumin excretion rate* atau *urinary albumin creatinine ratio* (UACR) (Perkeni, 2011). International Society Nephrology (ISN) menganjurkan penggunaan UACR untuk deteksi nefropati diabetik lebih awal dan untuk pemantauan terapi. Keuntungan pemeriksaan UACR yaitu menggunakan urine sewaktu, sehingga penderita tidak perlu mengumpulkan urine selama 24 jam yang lebih banyak faktor kesalahannya (Hendromartono, 2009).

Penelitian Haque *et al.* (2011) di Dhaka terhadap 50 penderita DM tipe 2 untuk melihat hubungan kadar HbA1c dengan UACR mendapatkan korelasi baik ($r=0,532$, $p<0,001$). Korelasi tersebut tidak dipengaruhi oleh lama menderita DM tipe 2. Korelasi kadar HbA1c <8% dengan UACR yaitu 0,654; $p=0,006$ serta HbA1c >8% dengan UACR berkorelasi sangat kuat yaitu $r=0,940$, $p<0,001$.

Penelitian lain dilakukan terhadap 3.190 orang dewasa di Singapura didapatkan bahwa peningkatan kadar HbA1c berhubungan dengan terjadinya semua komplikasi mikrovaskular. Kadar HbA1c 7-7,9% berhubungan dengan angka kejadian mikroalbuminuria sekitar 2 kali lipat (Odd ratio/OR= 2,36). Kadar HbA1c $\geq 8\%$ memiliki risiko mikroalbuminuria 8 kali lipat (OR 8,36). Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan linear dengan kejadian

mikroalbuminuria yang diperiksa menggunakan UACR (Sabanayagam *et al*, 2009).

Mythili *et al.* tahun 2013 di Chennai India meneliti korelasi HbA1c dan albuminuria pada 100 penderita DM tipe 2. Penelitian tersebut mendapatkan korelasi positif antara HbA1c dan UACR dengan nilai $r=0,604$, $p=0,000$. Penelitian di Indonesia tentang hubungan UACR dengan HbA1c sejauh ini belum ada dilaporkan. Peneliti tertarik untuk melihat hubungan UACR dengan HbA1c pada penderita DM tipe 2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang, sehingga dengan hasil ini dapat dilakukan upaya untuk memperlambat terjadinya komplikasi nefropati diabetik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan pada latar belakang, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah nilai UACR pada penderita DM tipe 2 di RSUP dr. M. Djamil Padang?
2. Berapakah kadar HbA1c pada penderita DM tipe 2 di RSUP dr. M. Djamil Padang?
3. Apakah terdapat korelasi kadar HbA1c dengan UACR pada penderita DM tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

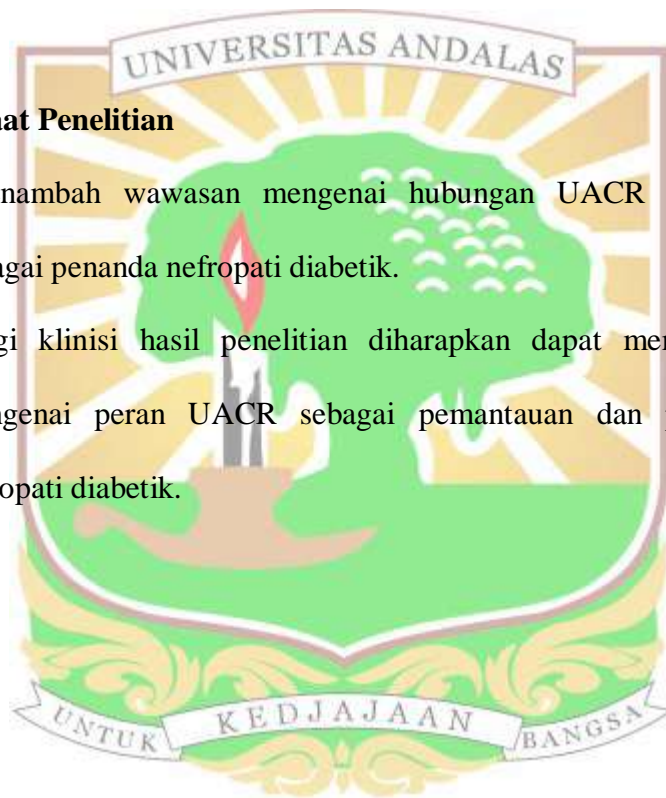
Membuktikan korelasi kadar HbA1c dengan UACR pada penderita DM tipe 2

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai UACR penderita DM tipe 2 di RSUP dr.M.Djamil Padang
2. Mengetahui kadar HbA1c penderita DM tipe 2 di RSUP dr.M.Djamil Padang
3. Mengetahui korelasi UACR dengan kadar HbA1c pada penderita DM tipe 2

1.4 Manfaat Penelitian

1. Menambah wawasan mengenai hubungan UACR dengan HbA1c sebagai penanda nefropati diabetik.
2. Bagi klinisi hasil penelitian diharapkan dapat memberi wawasan mengenai peran UACR sebagai pemantauan dan penatalaksanaan nefropati diabetik.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia karena gangguan sekresi, kerja insulin atau gangguan keduanya (American Diabetes Association, 2010). Hiperglikemia kronis pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh terutama mata, ginjal, syaraf, jantung, dan pembuluh darah (Purnamasari, 2009). Definisi lain menyatakan diabetes melitus adalah kumpulan gejala abnormal yang disebabkan hiperglikemia dengan gejala klinis yang khas berupa poliuria dan polidipsia (Ekoe *et al*, 2008). Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu sindrom heterogen yang ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat dan lemak (Scheen, 2003).

2.1.2 Epidemiologi

Prevalensi DM di dunia meningkat secara drastis selama lebih dari dua dekade. Pada tahun 1985 terdapat 30 juta kasus DM dan meningkat menjadi 285 juta kasus pada tahun 2010. International Diabetes Federation memperkirakan kasus DM sekitar 438 juta pada tahun 2030. Faktor yang menyebabkan peningkatan jumlah kasus DM tersebut yaitu peningkatan obesitas, aktivitas fisik berkurang dan populasi yang didominasi oleh usia lebih tua (Power, 2012).

Prevalensi DM di Indonesia tahun 2007 berdasarkan hasil riset kesehatan dasar sebanyak 1,1% dan di Sumatera Barat sebanyak 1,2% (Riskesdas, 2007).

Data pencatatan rekam medik poliklinik khusus penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil tahun 2010 terdapat sebanyak 7515 penderita DM.

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi diabetes melitus berdasarkan etiologi (Perkeni, 2011) dibedakan atas:

2.1.3.1 Tipe 1

Destruksi sel beta yang mengarah pada defisiensi insulin absolut

- autoimun
- idiopatik

2.1.3.2 Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 bervariasi mulai dari yang dominan resistensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.

2.1.3.3 Tipe lain dapat terjadi diakibatkan oleh:

- defek genetik fungsi sel beta
- defek genetik kerja insulin
- penyakit eksokrin pankreas
- endokrinopati
- karena obat atau zat kimia
- infeksi
- sebab imunologi yang jarang
- sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus

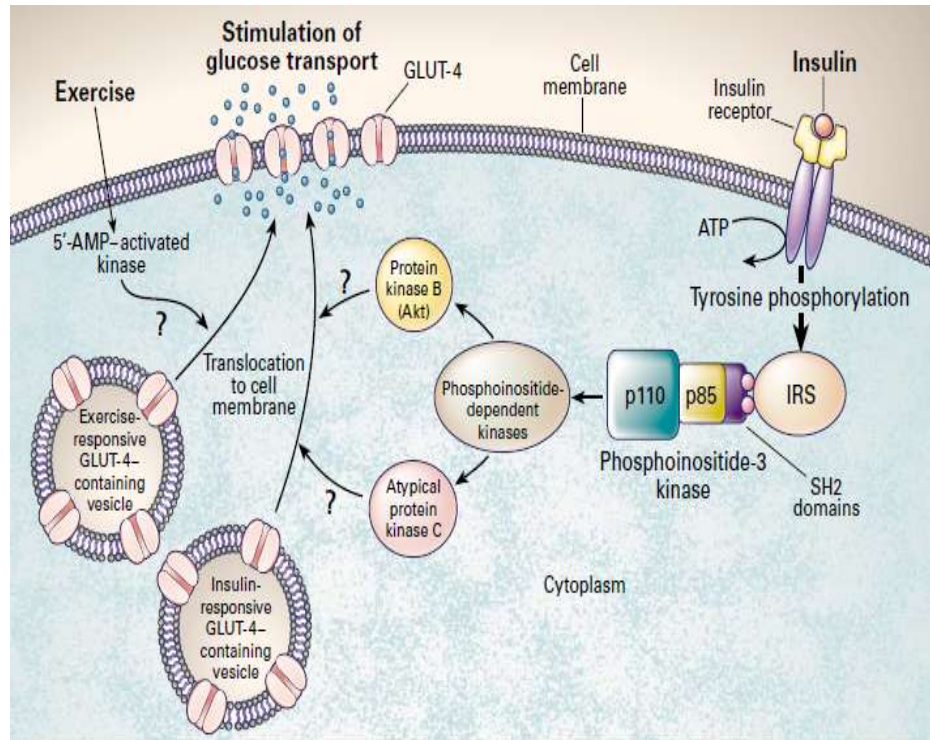
2.1.3.4.1 Diabetes melitus gestasional



2.1.4 Patofisiologi

Penyebab diabetes melitus tipe 2 merupakan multifaktorial, termasuk faktor genetik dan faktor lingkungan yang memengaruhi fungsi sel beta serta jaringan sensitif terhadap insulin (otot, hati, adiposa, dan pankreas). Gangguan fungsi sel beta menyebabkan sekresi dan peningkatan resistensi insulin. Teori tersebut merupakan dasar utama patofisiologi diabetes melitus tipe 2 (Kaku, 2010).

Mekanisme glukosa masuk ke dalam organ target diawali dengan terjadinya ikatan insulin dengan reseptornya yang terdapat di membran sel target. Ikatan tersebut merangsang aktivitas tirosin kinase intrinsik yang menyebabkan autofosforilasi reseptor insulin dan rekrutmen beberapa molekul penyandi intraselular seperti *insulin reseptor substrates* (IRS) dan *Src and collagen – homologous protein* (SHC). Molekul akan saling berinteraksi sehingga menyebabkan terjadinya fosforilasi jalur fosfatidilinositol-3-kinase (PI-3-kinase). Fosfatidilinositol-3-kinase akan mengaktifkan *protein kinase B* (Akt/PKB) dan *atypical protein kinase C* (aPKC). Sinyal yang dihasilkan oleh Akt akan merangsang translokasi *glucose transporter-4* (*GLUT-4*) dari vesikel ke membran sel target. Setelah *GLUT-4* berada di membran sel maka glukosa dapat masuk ke dalam sel (Gambar 2.1) (Hepher dan Kahn, 1999; Buse *et al.*, 2010).



Gambar 2.1 : Jalur Sinyal Insulin yang Berperan dalam Mengatur Transpor Glukosa pada Sel Otot (Hepherd dan Kahn, 1999)

Tubuh akan mengompensasi keadaan hiperglikemia dengan meningkatkan produksi insulin oleh sel beta pankreas. Sel beta pankreas akan terus memproduksi insulin dalam jumlah yang banyak untuk melawan resistensi insulin sampai kadar glukosa darah dapat dipertahankan tetap normal. Keadaan tersebut dinamakan hiperinsulinemia (Codario, 2005). Keadaan hiperinsulinemia akan berlangsung terus sampai sel beta pankreas tidak mampu lagi merespons peningkatan glukosa darah. Produksi insulin oleh sel beta pankreas mulai menurun karena telah terjadinya disfungsi sel beta pankreas. Keadaan ini disebut toleransi glukosa terganggu atau *Prediabetic state* (Olefsky, 2001; Codario, 2005).

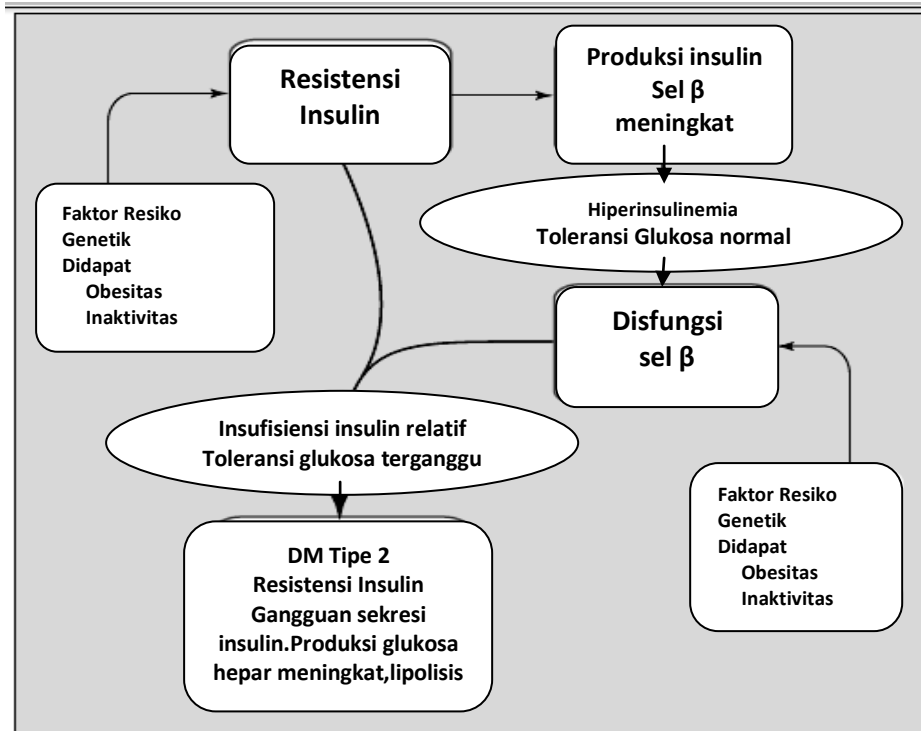
Resistensi insulin terjadi karena berkurangnya kemampuan insulin untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh sel sehingga berkurang penggunaan

glukosa oleh jaringan otot, hati, dan adiposa. Resistensi insulin disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan yaitu: obesitas, kurang gerak, umur, stres, dan asupan berlebihan (Scheen, 2003; Perkeni, 2011).

Obesitas sentral atau visceral sering menyertai DM tipe 2. Sel adiposit menyekresikan leptin, *tumor necrotizing factor* (TNF) alfa, asam lemak bebas, resistin dan adiponektin yang merangsang sekresi insulin, kerja insulin, dan dapat menyebabkan resistensi insulin. Tahap awal penyakit DM, toleransi glukosa masih dalam batas normal karena sel beta pankreas mengompensasi dengan meningkatkan pengeluaran insulin (Powers, 2005).

Resistensi insulin di hati pada DM tipe 2 mencerminkan kegagalan hiperinsulinemia untuk menekan glukoneogenesis. Keadaan tersebut menyebabkan hiperglikemia saat puasa dan penyimpanan glikogen menurun di hati pada keadaan postprandial. Peningkatan glukosa hati terjadi pada awal terjadinya diabetes, setelah gangguan sekresi insulin, dan resistensi insulin pada otot rangka (Powers, 2005; Buse *et al.*, 2010).

Waktu yang diperlukan mulai dari hiperinsulinemia sampai terjadi diabetes melitus tipe 2 berlangsung sekitar 5-10 tahun. Individu yang mengalami resistensi insulin tidak semua akan bermanifestasi menjadi diabetes melitus tipe 2. Kondisi yang memperberat munculnya diabetes melitus tipe 2 adalah faktor genetik dan lingkungan. Penderita diabetes melitus tipe 2 akan mengalami hiperglikemia kronik, kerusakan sel beta pankreas, peningkatan glukoneogenesis, dan lipolisis. Kondisi ini berlanjut menjadi *glukotoxicity* dan *lipotoxicity* (Gambar 2.2) (Olefsky, 2001).



Gambar 2.2 : Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2 (Olefsky, 2001)

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Kecurigaan DM dipikirkan apabila terdapat keluhan berupa poliuria, polidipsi, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Kriteria diagnosis DM (Perkeni, 2011):

1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL atau
2. Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL atau
3. Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL atau
4. HbA1c $\geq 6,5\%$, jika dilakukan di laboratorium yang terstandarisasi

2.1.6 Komplikasi

Hiperglikemia yang lama pada DM menyebabkan kerusakan, disfungsi dan kegagalan banyak organ terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (ADA, 2010). Komplikasi ini meliputi komplikasi akut dan kronik. Ketoasidosis diabetes, koma hiperosmolar non ketotik atau sindrom hiperglikemia hiperosmolar merupakan komplikasi akut diabetes melitus. Komplikasi kronik terdiri dari komplikasi makrovaskular seperti penyakit jantung iskemia, stroke dan penyakit arteri perifer, komplikasi mikrovaskular seperti retinopati, nefropati dan neuropati (Ghosh & Collier, 2012).

2.2 Albuminuria dengan Metode *urinary albumin creatinine ratio*

Albumin urine merupakan pemeriksaan yang digunakan secara luas untuk memantau kerusakan ginjal tahap awal. Albuminuria didefinisikan sebagai ekskresi albumin urine per jam yang dihitung dalam 24 jam. Pemeriksaan urine kumpul 24 jam memiliki kendala dalam pengumpulan sampel urine harus dalam 24 jam. National Kidney Disease education Program dan International Federation of Clinical Chemistry merekomendasikan rasio albumin kreatinin urine (*urinary albumin creatinine ratio*=UACR) sebagai pemeriksaan yang memprediksikan ekskresi albumin urine 24 jam. Pemeriksaan UACR menggunakan sampel urine sewaktu (Miller, 2009).

Perjalanan nefropati diabetik ditandai dengan peningkatan ekskresi protein yang progresif, terutama albumin. Pemeriksaan albumin urine dapat menjadi indikator kerusakan ginjal tahap awal pada penderita DM tipe 2 (Saleh, 2002). Dalam konsensus perkeni tahun 2011 merekomendasikan pemeriksaan UACR sebagai pemantauan komplikasi DM tipe 2 pada ginjal.

Hasil perhitungan UACR didapatkan dengan membandingkan albumin urine dengan kreatinin urine yang didapat. Hasil rasio dapat dinyatakan dalam mg/g, seperti pada Tabel 1 (Hendromartono, 2009; Chavan *et al.*, 2011).

Tabel 2.1 Laju Ekskresi Albumin Urine berdasarkan *Urinary Albumin Creatinine Ratio*

Kategori	UACR (mg/g)
Normoalbumin	<30
Mikroalbumin	30-300
Makroalbumin	>300

(Chavan *et al.*, 2011)

2.3 Hemoglobin Terlikasi

Hemoglobin terlikasi (HbA1c) adalah hemoglobin dewasa (HbA) yang mengalami reaksi glikosilasi sehingga terbentuk ikatan antara glukosa dengan asam amino valin pada N-terminal rantai β globin (Little dan Sacks, 2009).

2.3.1 Peranan HbA1C pada Diabetes Melitus Tipe 2

2.3.1.1 Skrining Diabetes Melitus Tipe 2

Beberapa hal yang menjadi pertimbangan pentingnya skrining pada penderita diabetes melitus tipe 2 adalah karakteristik penyakit yang bersifat asimtomatik dalam jangka waktu lama. Sebagian penderita pada saat terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 telah mengalami kerusakan mikrovaskular. Hemoglobin terlikasi dapat dipergunakan untuk penyaringan awal seseorang menderita diabetes melitus tipe 2 atau tidak dengan *cut off* 6,1% (WHO, 2003).

2.3.1.2 Menegakkan Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Nilai HbA1c dapat digunakan sebagai diagnosis untuk menentukan seseorang diabetes, dengan persyaratan alat dan laboratorium harus

terstandarisasi. Nilai HbA1c 6,5% merupakan *cut off* untuk mendiagnosis diabetes melitus tipe 2 (WHO, 2011).

2.3.1.3 Evaluasi Terapi

American Diabetes Association (ADA) dan *European Association for The Study of Diabetes (EASD)* membuat suatu pedoman dan algoritma dalam pemberian terapi dengan menekankan sasaran HbA1c < 7%, sehingga diharapkan dapat mendekati kadar glukosa darah normal. Nilai HbA1c digunakan untuk memantau hasil terapi penderita diabetes melitus tipe 2. Penilaian HbA1c untuk menilai efek terapi 8–12 minggu sebelumnya, dan tidak untuk efek terapi jangka pendek. Pemeriksaan HbA1c dianjurkan setiap tiga bulan bila terapi tidak mencapai target yaitu kadar HbA1c >7%. Bila kadar HbA1c mencapai target yaitu <7% maka pemeriksaan dapat dilakukan dua kali dalam satu tahun (Perkeni, 2011).

2.4 Hubungan Hemoglobin Terглиikasi dengan *Urinary Albumin creatinine Ratio*

Albuminuria yang menetap mendahului munculnya nefropati diabetes. Patogenesis timbulnya kelainan ini sangat kompleks dan masih banyak yang belum diketahui. Kerusakan glomerulus dan pembuluh darah yang terjadi diduga merupakan hasil interaksi faktor metabolik dan hemodinamik. Hipertensi, hiperglikemia yang tidak terkontrol dan genetik merupakan faktor risiko timbulnya kelainan ini (Vivian & Goebig, 2001). Ada beberapa hipotesis yang menerangkan terjadinya kerusakan glomerulus pada diabetes melitus yaitu meningkatnya aktivitas jalur poliol, meningkatnya pembentukan *advanced*

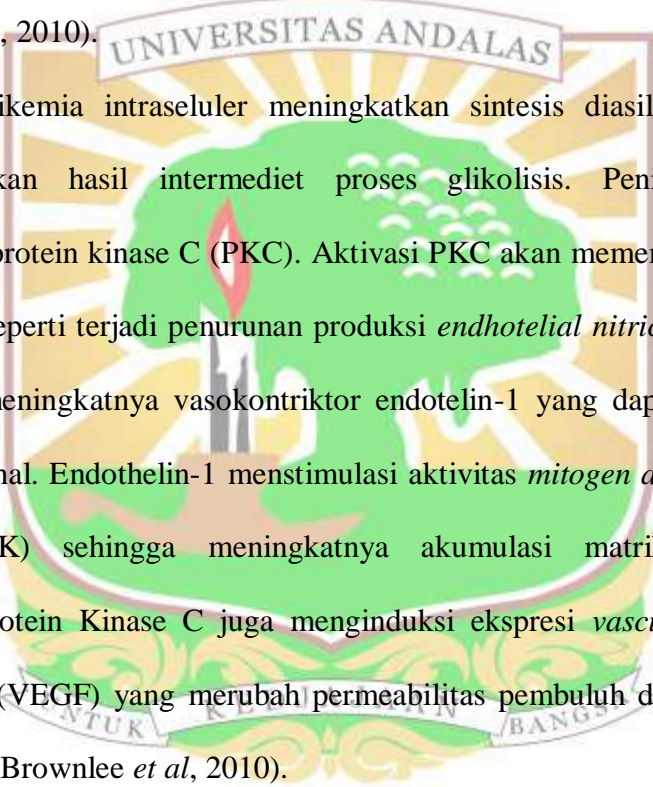
glycation end product (AGE), meningkatnya aktivitas jalur heksosamin dan aktivasi protein kinase C (PKC) (Giacco & Browlee,2010).

Banyak penelitian menunjukkan hiperglikemia adalah faktor yang menginisiasi timbulnya komplikasi mikrovaskular pada DM. Kerusakan akibat hiperglikemia hanya mengenai sel tertentu terutama endotel meskipun semua sel di dalam tubuh terpapar dengan peningkatan kadar glukosa plasma. Keadaan ini menyebabkan timbulnya hiperglikemia intrasel pada endotel, karena endotel tidak memiliki kemampuan untuk mengurangi reseptornya pada saat terjadi hiperglikemia ekstrasel. Hiperglikemia intrasel ini kemudian akan mengaktifkan berbagai jalur dalam sel untuk mengatasi keadaan ini (Brownlee *et al.*, 2010)

Peningkatan jalur poliol terjadi akibat meningkatnya aktivitas *aldoketoreduktase* yang mereduksi gula yang mengandung kompleks karbonil dengan bantuan *nicotinic acid adenin dinucleotide phosphate* (NADPH). Enzim *aldoketoreduktase* pada keadaan kadar glukosa normal mereduksi aldehyd toksik yang dihasilkan *reactive oxygen species* (ROS) menjadi alkohol inaktif. Enzim ini akan mereduksi glukosa menjadi sorbitol pada keadaan hiperglikemia intraselular. Sorbitol dengan enzim sorbitol dehidrogenase dan NAD^+ membentuk fruktosa yang akan mengaktifkan jalur heksosamin. Reduksi glukosa menjadi sorbitol meningkatkan pemakaian NADPH dan mengganggu pembentukan glutathion. Glutathion berfungsi sebagai *scavenger* ROS. Peningkatan ROS dapat menginduksi stres oksidatif intrasel (Giacco & Browlee,2010).

Advanced glycation end product (AGEs) terbentuk dari reaksi non enzimatik glukosa dengan protein. Reaksi ini melalui serangkaian proses yang ireversibel namun dapat menjadi reversibel dengan rusaknya struktur dan fungsi

protein terglikasi. Pembentukan AGEs pada komponen membran basalis glomerulus (kolagen IV, laminin, proteoglikan heparan sulfat) merubah fungsi membran basalis. Pembentukan AGEs pada kolagen IV merusak struktur membran basalis sedangkan pembentukan AGEs pada laminin mengganggu ikatan laminin dengan kolagen IV dan proteoglikan sehingga mengurangi heparan sulfat. Akibatnya permeabilitas membran basalis glomerulus meningkat, muatan negatif berkurang dan meningkatkan ekskresi albumin (Giacco & Browlee,2010; Brownlee *et al.*, 2010).



Hiperglikemia intraseluler meningkatkan sintesis diasilgliserol (DAG) yang merupakan hasil intermediet proses glikolisis. Peningkatan DAG mengaktifkan protein kinase C (PKC). Aktivasi PKC akan memengaruhi ekspresi berbagai gen seperti terjadi penurunan produksi *endhotelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan meningkatnya vasokonstriktor endotelin-1 yang dapat mengganggu aliran darah renal. Endothelin-1 menstimulasi aktivitas *mitogen activated protein kinase* (MAPK) sehingga meningkatnya akumulasi matrik ekstraseluler glomerulus. Protein Kinase C juga menginduksi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang merubah permeabilitas pembuluh darah (Giacco & Browlee,2010; Brownlee *et al.*, 2010).

Status hiperglikemi pada penderita DM tipe 2 dipantau dengan pemeriksaan HbA1c (Perkeni, 2011). Hemoglobin terglikasi (HbA1c) merupakan hemoglobin dewasa yang mengalami reaksi glikosilasi sehingga terbentuk ikatan antara glukosa dengan asam amino valin pada N-terminal rantai β globin. Reaksi glikosilasi adalah reaksi kimia antara protein dengan glukosa dan heksosa yang

tidak dipengaruhi oleh enzim, berlangsung lambat dan terus menerus sepanjang masa hidup eritrosit (Chandalia dan Krishnaswamy, 2002; Little dan Sacks, 2009).

Peningkatan kadar HbA1c secara teori berkaitan erat dengan peningkatan risiko nefropati pada diabetes melitus. Kadar HbA1c lebih dari target terapi (>6,5%) mempunyai risiko 2 kali lipat untuk terjadi komplikasi nefropati diabetik. Konsensus Perkeni tahun 2011 dalam panduan pengendalian komplikasi ginjal penderita DM tipe 2 dinyatakan bahwa pemeriksaan HbA1c perlu dilakukan berkala setelah terapi dengan target 6,5%. Pemantauan komplikasi nefropati berdasarkan Perkeni dilakukan dengan standarnya yaitu pemeriksaan urine dengan menghitung UACR. Berdasarkan kepustakaan dinyatakan bahwa peningkatan kadar HbA1c akan sejalan dengan peningkatan UACR yang menggambarkan kerusakan ginjal pada penderita DM tipe 2. Teori ini dibuktikan dengan berbagai penelitian yang telah dilakukan di beberapa negara.

Tahun 2011, Haque *et al.* melakukan penelitian di Dhaka untuk melihat hubungan kadar HbA1c dengan UACR pada pasien DM tipe 2. Penelitian dilakukan pada 50 penderita DM tipe 2 dengan durasi >5 tahun dan <5 tahun. Kadar HbA1c dan nilai UACR tidak berbeda antara penderita DM > 5 tahun dengan <5 tahun. Kadar HbA1c dan UACR berkorelasi baik pada 50 penderita DM tipe 2 dengan nilai $r= 0,532$ dan $p<0,001$. Korelasi HbA1c <8% dan UACR yaitu 0,654 dengan $p=0,006$ serta HbA1c >8% dan UACR berkorelasi sangat kuat dengan nilai $r=0,940$, $p<0,001$ (Haque, 2011).

Penelitian lain dilakukan terhadap 3.190 orang dewasa di Singapura didapatkan bahwa peningkatan kadar HbA1c berhubungan dengan terjadinya semua komplikasi mikrovaskular. Kadar HbA1c 7-7,9% berhubungan dengan

angka kejadian mikroalbuminuria sekitar 2 kali lipat (Odd ratio/OR= 2,36). Kadar HbA1c $\geq 8\%$ memiliki risiko mikroalbuminuria 8 kali lipat (OR 8,36). Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan linear dengan kejadian mikroalbuminuria yang diperiksa menggunakan UACR (Sabanayagam *et al*, 2009).

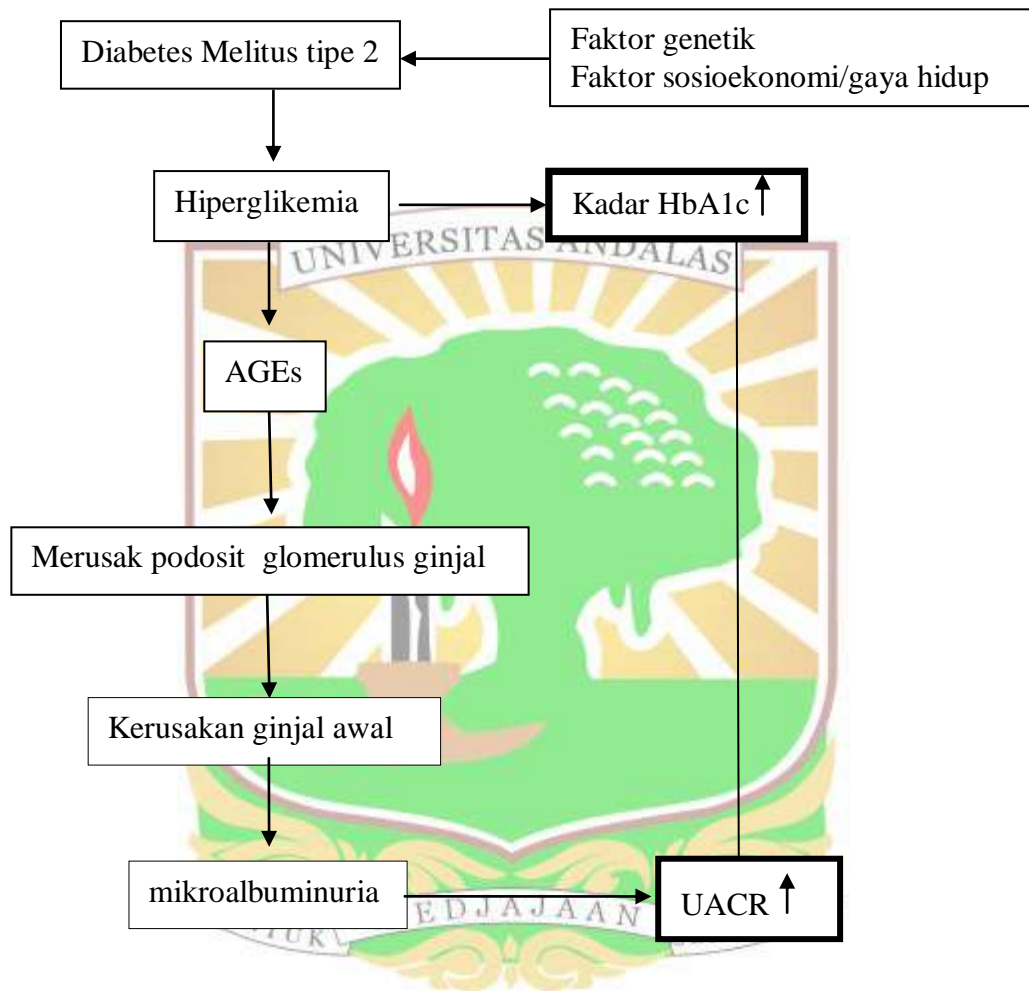
Mythili *et al*. tahun 2013 di Chennai India meneliti korelasi HbA1c dan albuminuria pada 100 penderita DM tipe 2. Penelitian tersebut mendapatkan korelasi positif antara HbA1c dan UACR dengan nilai $r=0,604$, $p=0,000$.



BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Keterangan:

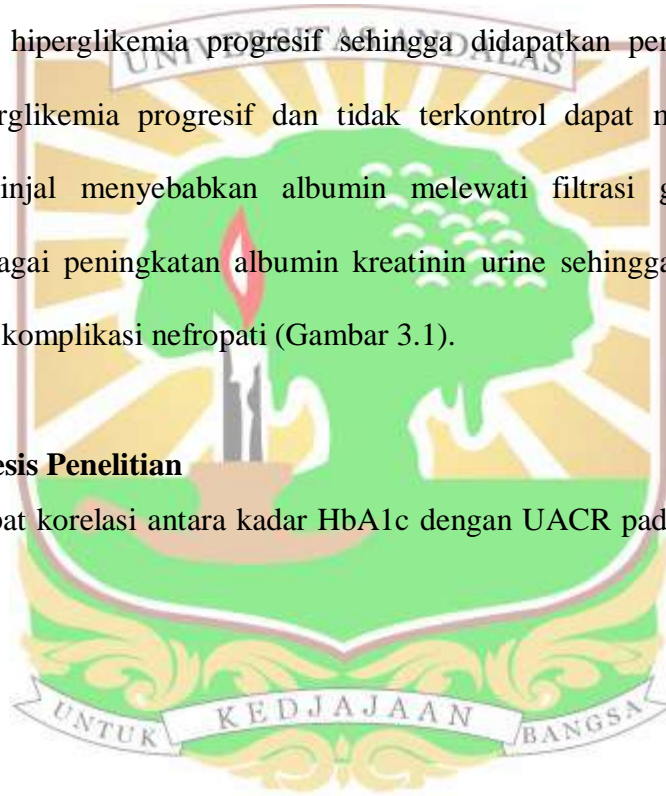


:Variabel yang diteliti

Faktor genetik yang dimiliki individu dan ditambah dengan perubahan status sosial sehingga gaya hidup seseorang berubah termasuk pola makan serta aktivitas fisik. Perubahan gaya hidup tersebut menyebabkan gangguan metabolisme glukosa yang dapat terjadi melalui gangguan sekresi insulin maupun terjadinya resistensi insulin. Gangguan metabolisme glukosa mengakibatkan toleransi glukosa terganggu sehingga dalam jangka lama menyebabkan terjadinya diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 yang tidak terkontrol akan menyebabkan hiperglikemia progresif sehingga didapatkan peningkatan kadar HbA1c. Hiperglikemia progresif dan tidak terkontrol dapat merusak podosit glomerulus ginjal menyebabkan albumin melewati filtrasi glomerulus dan terdeteksi sebagai peningkatan albumin kreatinin urine sehingga pada akhirnya menyebabkan komplikasi nefropati (Gambar 3.1).

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi antara kadar HbA1c dengan UACR pada penderita DM tipe 2.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah analitik dengan rancangan potong lintang

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang mulai April 2015 sampai Maret 2016.

4.3 Populasi dan Sampel

Populasi adalah seluruh penderita DM tipe 2 yang sudah didiagnosis oleh dokter Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sampel adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.3.1 Kriteria Inklusi

- pasien dengan ureum dan kreatinin normal
- bersedia ikut penelitian

4.3.2 Kriteria Eksklusi

- pasien dengan komplikasi penyakit hati kronik
- proteinuria positif



4.4 Besar Sampel

Besar sampel ditentukan dengan rumus sampel tunggal minimal pada uji hipotesis menggunakan koefisien korelasi (Sastroasmoro, 2010).

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

Keterangan :

n = besar sampel

$Z\alpha$ = tingkat kemaknaan = 1,96

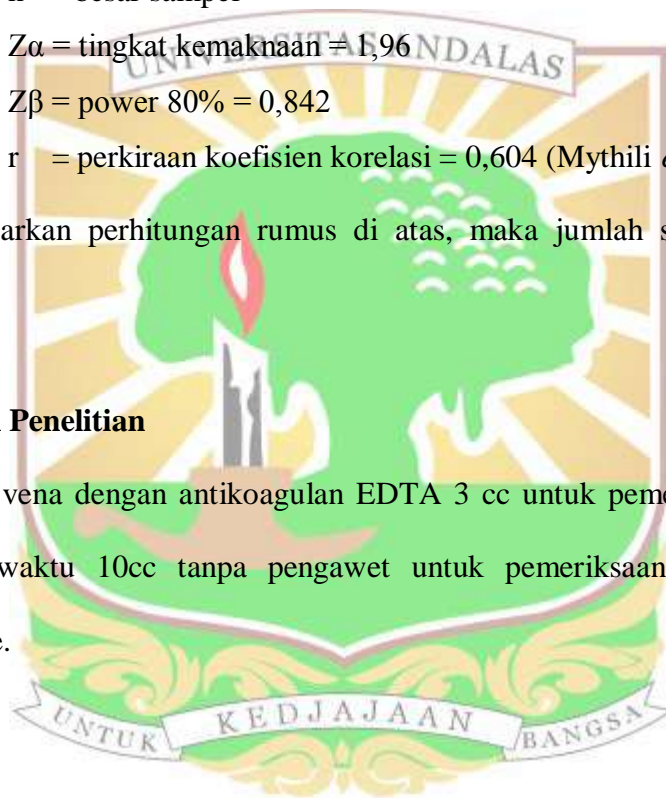
$Z\beta$ = power 80% = 0,842

r = perkiraan koefisien korelasi = 0,604 (Mythili *et al.*, 2013)

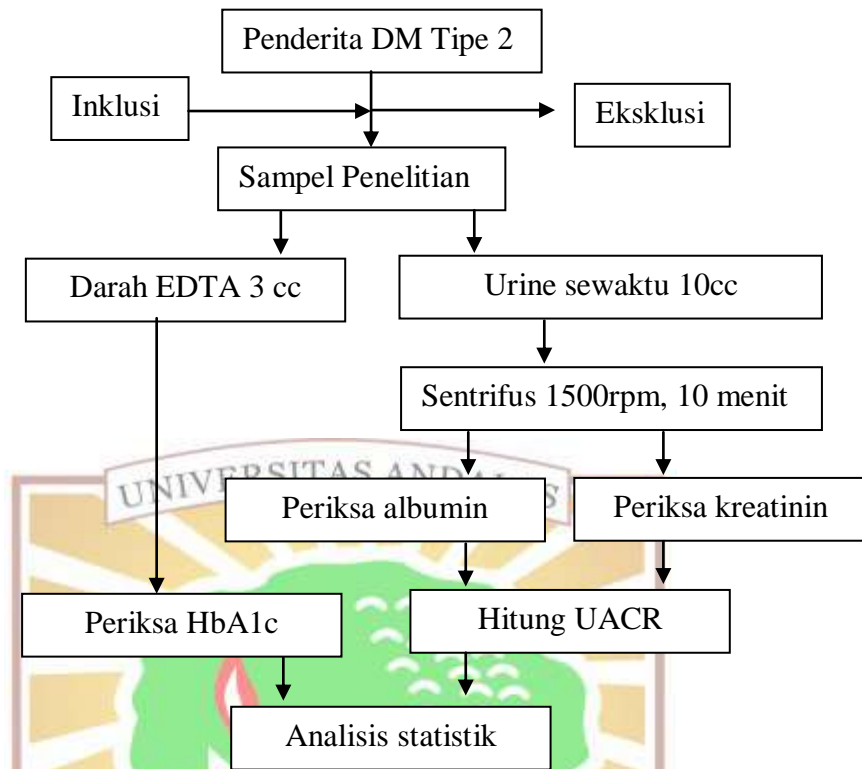
Berdasarkan perhitungan rumus di atas, maka jumlah sampel minimal adalah 18.

4.5 Bahan Penelitian

Darah vena dengan antikoagulan EDTA 3 cc untuk pemeriksaan HbA1c dan urine sewaktu 10cc tanpa pengawet untuk pemeriksaan albumin serta kreatinin urine.



4.6 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

4.7 Definisi Operasional

1. *urinary albumin creatinine ratio* (UACR) adalah perbandingan kadar albumin urine dengan kreatinin urine sewaktu yang didapatkan dengan rumus albumin urine dibagi dengan kreatinin urine. Nilai albumin dan kreatinin didapatkan dari hasil pemeriksaan otomatis.

Alat ukur : kalkulator

Metode : manual

Hasil ukur : angka (mg/g)

Skala ukur : rasio

2. HbA1c adalah hemoglobin (HbA) yang mengalami reaksi glikosilasi sehingga terbentuk ikatan antara glukosa dengan asam amino valin pada N-terminal rantai β globin yang merupakan parameter untuk pemantauan status glikemik dalam 3 bulan terakhir.

Alat ukur : Alat Analisis Kimia Otomatis

Metode : imunoturbidimetri

Hasil ukur : persentase (%)

Skala ukur : rasio

4.8 Prosedur Kerja

4.8.1 Pemeriksaan Albumin dan Kreatinin Urine

4.8.1.1 Praanalitik

- A. Persiapan penderita:

Tidak ada persiapan khusus

- B. Persiapan spesimen:

- Spesimen berupa urine sewaktu

- Urine disentrifus pada 1500 rpm selama 10 menit, diambil supernatannya dan disimpan pada suhu 4°C

- Sebelum dianalisis urine harus dibiarkan mencair pada suhu kamar

- C. Prinsip pemeriksaan Albumin urine: imunoturbidimetri

Antibodi anti-albumin dalam reagen siap pakai bereaksi dengan albumin dalam sampel dengan membentuk kompleks antigen antibodi. Perubahan absorbansi yang didapatkan sesuai



dengan kadar mikroalbumin dalam sampel. Kadar sebenarnya dihitung berdasarkan kurva kalibrasi yang konsentrasi zat kalibratornya telah diketahui (Pentra, 2013).

D. Prinsip pemeriksaan kreatinin urine:

Pemeriksaan menggunakan metode jaffe berdasarkan reaksi antara kreatinin dan sodium pikrat. Prosedur kinetik berdasarkan rerata reaksi substansi yang bervariasi. Pada pH alkaline kreatinin bereaksi dengan pikrat menjadi kompleks *Janousky*. Rerata diukur pada panjang gelombang 510 nm dan pembentukan kompleks kreatinin pikrat secara langsung sesuai dengan konsentrasi kreatinin yang ada dalam sampel (Pentra, 2013).

4.8.1.2 Analitik

Cara kerja:

1. urine sebanyak 0,5 mL dimasukkan ke dalam kuvet
2. kuvet diletakkan dalam alat analisis kimia otomatis
3. kadar albumin urine dan kreatinin urine diperiksa
4. *Urine albumin creatinine ratio* dihitung

4.8.2 Pemeriksaan HbA1c

4.8.2.1 Praanalitik

Sampel adalah darah dengan anti koagulan EDTA, heparin litium, natrium sitras dan oxalat. Sampel stabil selama satu minggu pada suhu 15–25°C, empat minggu pada suhu 2–8°C dan dua belas minggu pada suhu -20°C.

Prinsip : imunoturbidimetri

Antibodi monoklonal yang terikat pada latek akan berikatan dengan fragmen N-terminal dari globin HbA1c. Antibodi yang tersisa akan berikatan dengan polimer sintetik yang memiliki struktur yang identik dengan HbA1c. Kekeruhan yang terbentuk berbanding terbalik dengan kadar HbA1c, diukur dengan panjang gelombang 552 nm (Pentra, 2013).

4.8.2.2 Analitik

Cara kerja:

1. Darah EDTA sebanyak 0,5 mL dimasukkan ke dalam kuvet
2. kuvet diletakkan dalam alat analisis kimia otomatis
3. kadar HbA1c diperiksa

4.9 Pengolahan dan Analisis Data

Data penelitian ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan diagram. Data dianalisis dengan metode statistik uji korelasi Pearson jika distribusi data normal atau dengan uji korelasi Spearman jika distribusi data tidak normal. Hasil penelitian dianggap mempunyai korelasi yang baik apabila nilai mendekati 1. Data dianalisis menggunakan program komputer.

Korelasi dinyatakan bermakna jika didapatkan nilai $p < 0,05$. Interpretasi kekuatan korelasi (r) adalah sebagai berikut (Dahlan, 2015):

$r = 0,00-0,199$ sangat lemah

$r = 0,20-0,399$ lemah

$r = 0,40-0,599$ sedang

$r = 0,60-0,799$ kuat

$r = 0,80-0,999$ sangat kuat

Arah korelasi positif menunjukkan semakin besar nilai suatu variabel dependen, semakin besar pula nilai variabel independennya, sedangkan korelasi negatif menunjukkan semakin besar nilai suatu variabel dependen, semakin kecil nilai variabel independen.



BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian terbanyak adalah perempuan 16 orang (53,3%) dan laki-laki sebanyak 14 orang (46,7%), rerata umur 60,7 (10,4) tahun dengan rentang 38 tahun sampai 83 tahun. Lama menderita DM tipe 2 kurang 5 tahun sebanyak 4(13,3%) orang, 5-10 tahun sebanyak 17 (56,7%) orang, dan lebih 10 tahun sebanyak 9 (30%) orang.

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

No	Karakteristik	n(%)	Rerata (SD)
1	Jenis Kelamin		60,7 (10,4)
	Laki-laki	14 (46,7)	
	Perempuan	16 (53,3)	
2.	Umur (Tahun)		
3.	Lama Menderita DM		
	< 5 tahun	4 (13,3%)	
	5-10 tahun	17 (56,7%)	
	>10 tahun	9 (30%)	

5.2 Kadar Hemoglobin Terghikasi pada Diabetes Melitus Tipe 2

Sebanyak 30 sampel penderita DM tipe 2 yang diperiksa didapatkan rerata kadar HbA1c 7,37% dengan standar deviasi 1,66. Kadar HbA1c tertinggi yang didapatkan yaitu 10,44% dan kadar HbA1c terendah yaitu 4,99% (Tabel 5.2).

Tabel 5.2 Kadar Hemoglobin Terglykasi pada Diabetes Melitus Tipe 2

	Jumlah (n)	Nilai Tertinggi (%)	Nilai Terendah (%)	Rerata(SD)
HbA1c	30	10,4	4,9	7,4(1,66)

5.3 Nilai *Urinary Albumin Creatinine Ratio* pada Diabetes Melitus Tipe 2

Nilai UACR yang didapatkan dari 30 sampel penderita DM tipe 2 dengan median 18,66 mg/g, nilai UACR tertinggi yaitu 298,86 mg/g dan nilai UACR terendah yaitu 7,87 mg/g (Tabel 5.3). Nilai yang didapatkan tersebut terdistribusi dengan tidak normal yang diketahui dengan uji normalitas menggunakan Saphiro-Wilk.

Tabel 5.3 Nilai *Urinary Albumin Creatinine Ratio* pada Diabetes Melitus Tipe 2

	Jumlah (n)	Nilai Terendah (mg/g)	Nilai Tertinggi (mg/g)	Median
UACR	30	7,87	298,86	18,66

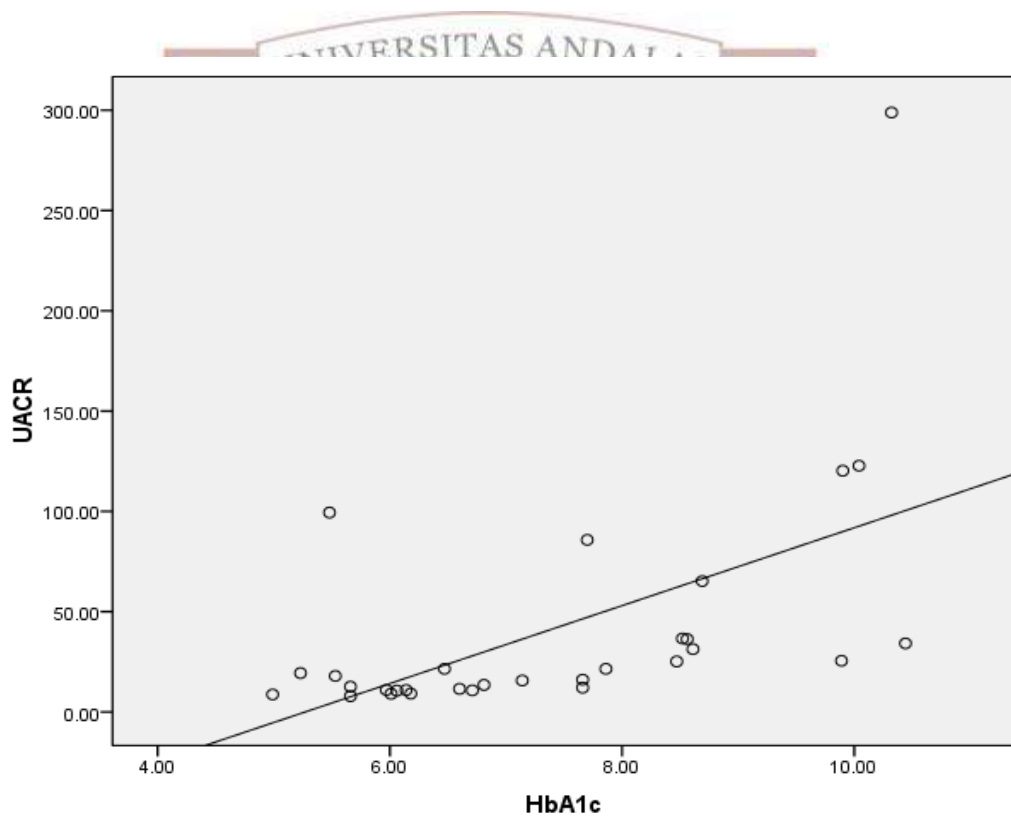
5.4 Hubungan Kadar Hemoglobin Terglykasi dengan *Urinary Albumin Creatinine Ratio* pada Diabetes Melitus Tipe 2

Hasil pemeriksaan hubungan kadar HbA1c dan UACR yang diuji statistik menggunakan korelasi Spearman didapatkan korelasi positif kuat dan bermakna secara statistik antara kadar HbA1c dengan UACR pada pasien DM tipe 2 ($r=0,683$; $p<0,01$). Korelasi positif bermakna bahwa semakin tinggi kadar HbA1C berbanding lurus dengan peningkatan nilai UACR (Tabel 5.4). Gambar 5.1

memperlihatkan kurva korelasi kadar HbA1c dengan nilai UACR pada pasien DM tipe 2.

Tabel 5.4 Korelasi antara Hemoglobin Terглиkasi dan *Urinary Albumin Creatinin Ratio*

Variabel	Rerata(SD)	Median (min-max)	r	p
HbA1c (%)	7,37(1,66)		0,683	<0,01
UACR (mg/g)		18,66 (7,87-298,86)		



Gambar 5.1 Kurva Linear Korelasi Kadar Hemoglobin Terглиkasi dengan Nilai *Urinary Albumin Creatinine Ratio* pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian berjumlah 30 orang penderita DM tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dengan rentang umur 38 tahun sampai 83 tahun. Penelitian Tandon *et al.*, 2015 mendapatkan data umur penderita DM tipe 2 yang hampir sama yaitu 30 tahun sampai 80 tahun. Hasil ini sedikit berbeda dari data penelitian Mythili *et al.*, 2013 yang meneliti HbA1c dan albuminuria (UACR) pada 100 penderita DM tipe 2 di India mendapatkan rentang umur 40 tahun sampai 60 tahun. Penelitian lain yang dilakukan di Karachi tahun 2009 oleh Sheikh *et al.* mendapatkan data umur dengan rentang terendah 30 tahun dan rentang tertinggi 70 tahun. Data umur penderita DM tipe 2 ini berdasarkan teori dapat terjadi pada semua kelompok umur tetapi umur paling banyak menderita DM tipe 2 yaitu 40 tahun sampai 80 tahun (Powers, 2005).

Prevalensi DM meningkat karena perubahan sosial ekonomi serta demografi masyarakat masing-masing daerah. Perkiraan WHO dari tahun 2000 penderita DM tipe 2 yang berumur di atas 20 tahun berjumlah 150 juta orang penduduk dunia. Angka ini pada tahun 2025 diperkirakan meningkat menjadi 300 juta orang. Perkiraan ini menggambarkan bahwa perubahan sosial ekonomi penduduk dapat menyebabkan pergeseran umur penderita DM sehingga tidak hanya ditemukan pada umur pertengahan tetapi juga meningkat pada umur lebih muda (Suyono, 2009). Di Indonesia berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003 terdapat penduduk di atas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa, sekitar 14,7% dari jumlah tersebut merupakan penderita DM di urban area dan

7,4% nya merupakan penderita DM di rural area. Pada tahun 2030 jumlah penduduk umur 20 tahun diperkirakan meningkat menjadi 194 juta jiwa dengan asumsi prevalensi penderita DM diatas 20 tahun di urban area menjadi 12 juta dan di rural area sekitar 8,1 juta jiwa (Perkeni, 2011).

Karakteristik penderita DM berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini didapatkan sebanyak 14 (46,7) adalah laki-laki dan 16 (53,3) perempuan. Hasil data tersebut hampir sama dengan penelitian Sheikh *et al.*, 2009 yang mendapatkan penderita DM tipe 2 lebih banyak perempuan (51 orang) sedangkan laki-laki 49 orang. Data yang hampir sama juga didapatkan oleh Mythili *et al.*, 2013 yaitu jumlah perempuan penderita DM tipe 2 (52%), lebih banyak daripada laki-laki (48%). Penelitian lain dilakukan oleh Anwarullah *et al.*, 2014 di Islamabad mendapatkan penderita DM tipe 2 lebih banyak laki-laki (58,62%) daripada perempuan (41,38%). Hasil yang berbeda didapatkan oleh Litwak *et al.*, 2013 yang melakukan penelitian terhadap penderita DM tipe 2 di empat benua (Asia, Afrika, Eropa, dan Amerika Selatan) yaitu penderita terbanyak didapatkan jenis kelamin laki-laki (55,6%).

Jenis kelamin, umur, dan etnik daerah merupakan faktor penting dalam perkembangan DM tipe 2. Penyakit ini pada umumnya diderita oleh perempuan dan prevalensi setiap tahun meningkat terutama pada etnik atau daerah tertentu. Data epidemiologi ini sangat erat kaitannya dengan obesitas dan perubahan gaya hidup atau perubahan sosial ekonomi suatu daerah (Buse *et al.*, 2010).

Lama menderita DM pada penelitian ini dikelompokkan berdasarkan tiga kategori yaitu <5 tahun sebanyak 13,3%, 5-10 tahun sebanyak 56,7%, dan >10 tahun sebanyak 30%. Pembagian lama menderita DM sangat berkaitan dengan

kemungkinan terjadinya komplikasi mikrovaskular nefropati yang terdeteksi dengan mikroalbuminuria. Penelitian Tandon *et al.*, 2015 mendapatkan 37,5% kasus DM tipe 2 dengan lama menderita <5 tahun, 35% kasus menderita DM selama 5-10 tahun dan sisanya >10 tahun. Timbulnya komplikasi nefropati setiap individu tidak sama, sekitar 7% penderita DM tipe 2 sudah terdeteksi mengalami kerusakan ginjal dengan ditemukan mikroalbuminuria saat awal ditegakkan diagnosis DM. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mendapatkan kejadian mikroalbuminuria 2% per tahun dan sebanyak 25% mengalami kerusakan ginjal dini yang diketahui dalam 5-10 tahun setelah diagnosis DM tipe 2 ditegakkan (Fowler, 2008).

6.2 Kadar Hemoglobin Terglykasi pada Diabetes Melitus Tipe 2

Rerata kadar HbA1c pada penelitian ini adalah 7,37(1,66)%. Hasil yang hampir sama juga didapatkan oleh Maiti *et al.*, 2012 di Kolkata India yaitu rerata HbA1c 40 subjek penelitian 7,64(1,30)%. Penelitian lain yang dilakukan di Islamabad oleh Anwarullah *et al.*, 2014 terhadap 174 penderita DM tipe 2 mendapatkan rerata HbA1c yang lebih tinggi yaitu 8,56(2,63)%. Hasil ini jauh lebih tinggi dari nilai HbA1c sebagai target terapi yang dikeluarkan oleh Perkeni tahun 2011 yaitu <7%.

Nilai sasaran terapi yang ditetapkan oleh ADA dan EASD juga lebih rendah dari rerata HbA1c subjek penelitian ini. Pedoman dan algoritma dalam pemberian terapi DM tipe 2 menekankan sasaran HbA1c <7%, sehingga diharapkan dapat mendekati kadar glukosa darah normal (Litwak, 2013). Nilai HbA1c dipergunakan untuk memantau hasil terapi penderita DM tipe 2. Penilaian

HbA1c digunakan untuk menilai efek terapi 8–12 minggu sebelumnya. Pemeriksaan HbA1c dianjurkan setiap tiga bulan bila terapi tidak mencapai target yaitu kadar HbA1c <7%. Bila kadar HbA1c mencapai target, maka pemeriksaan dapat dilakukan dua kali dalam satu tahun (Perkeni, 2011).

6.3 Nilai *Urinary Albumin Creatinine Ratio* pada Diabetes Melitus Tipe 2

Nilai UACR tertinggi dari 30 subjek penelitian ini adalah 298,86 mg/g termasuk ke dalam kategori mikroalbuminuria dan nilai terendah 7,87 mg/g termasuk normoalbumin dengan median UACR yaitu 18,66 mg/g. Hasil median UACR tersebut menggambarkan belum terjadi gangguan ginjal tahap awal. Mythili *et al.*, 2013 mendapatkan rerata nilai UACR yaitu 45,86(36,88) mg/g. Penelitian lain dilakukan oleh Tandon *et al.*, 2015 terhadap 200 penderita DM tipe 2 mendapatkan hasil 67(33,5)% penderita merupakan normoalbumin, 87(43,5)% penderita merupakan mikroalbuminuria.

6.4 Korelasi Kadar Hemoglobin Terglykasi dengan *Urinary Albumin Creatinine Ratio* pada Diabetes Melitus Tipe 2

Hasil penelitian ini mendapatkan korelasi positif kuat yang bermakna secara statistik ($r= 0,683$; $p<0,01$) antara kadar HbA1c dengan nilai UACR pada penderita DM tipe 2. Penelitian lain oleh Maiti *et al.*, 2012 mendapatkan korelasi positif kuat antara HbA1c dan mikroalbuminuria dengan nilai $r=0,651$, $p<0,0001$. Mythili *et al.*, 2013 mendapatkan korelasi positif kuat antara HbA1c dan Albuminuria (UACR) dengan nilai $r=0,604$, $p<0,0001$.

Haque *et al.* (2011) di Dhaka terhadap 50 penderita DM tipe 2 untuk melihat hubungan kadar HbA1c dengan UACR mendapatkan korelasi baik

($r=0,532$, $p<0,001$). Korelasi tersebut tidak dipengaruhi oleh lama menderita DM tipe 2. Korelasi kadar HbA1c $<8\%$ dengan UACR yaitu $0,654$; $p=0,006$ serta HbA1c $>8\%$ dengan UACR berkorelasi sangat kuat yaitu $r=0,940$, $p<0,001$ (Haque, 2011). Hasil berbeda didapatkan Anwarullah *et al.*, 2014 terhadap 174 penderita DM tipe 2 di Islamabad yang mendapatkan korelasi sangat lemah antara HbA1c dan kejadian mikroalbuminuria menggunakan metode UACR, yaitu dengan nilai $r=0,190$, $p<0,05$.

Perbedaan hasil yang didapatkan pada beberapa penelitian dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu rerata umur subjek penelitian, durasi lamanya subjek penelitian menderita DM tipe 2, dan jenis kelamin (Tandon *et al.*, 2015). Diagnosis DM tipe 2 yang sering terlambat juga menjadi faktor lain yang menyebabkan korelasi antara HbA1c dengan UACR berbeda pada setiap subjek penelitian (Brownlee *et al.*, 2010; Buse, 2010).

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia karena gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkeni, 2011; Ozougwu *et al.*, 2013). Pengaturan gaya hidup dan terapi farmakologi penting dalam penatalaksanaan DM tipe 2 untuk mengendalikan keadaan hiperglikemia. Pengendalian hiperglikemia ini tidak dapat diabaikan karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada penderita DM. Hiperglikemi yang terjadi akan menyebabkan komplikasi mikrovaskular pada DM berupa kerusakan ginjal. Kerusakan ginjal atau dikenal dengan nefropati diabetik merupakan penyebab utama gagal ginjal pada DM tipe 2 (Fowler, 2008; Hendromartono, 2009).

Komplikasi nefropati diabetik yang diketahui dengan metode lama seperti deteksi proteinuria melalui pemeriksaan urinalisis rutin atau penurunan klirens kreatinin merupakan diagnosis komplikasi DM tipe 2 terhadap ginjal yang terlambat karena sudah terjadi kerusakan luas pada ginjal penderita DM (Saleh *et al.*, 2002). Pemantauan dini komplikasi ginjal seharusnya dilakukan dengan deteksi mikroalbuminuria yang dapat diperiksa menggunakan urine 24 jam atau urine sewaktu dengan menggunakan rasio albumin kreatinin urine (UACR) (Suma *et al.*, 2011).

Progresifitas komplikasi mikrovaskular pada penderita DM tipe 2 berupa kerusakan ginjal dini perlu dipantau dengan pemeriksaan status glikemik dan ekskresi albumin urine. Pemantauan status glikemik yang dianjurkan bagi penderita DM tipe 2 yang sudah diterapi yaitu pemeriksaan HbA1c dengan nilai target terapi <7%. Nilai target ini dipakai dalam konsensus Perkeni tahun 2011, pedoman International Diabetes Federation (IDF), Joint American Diabetes Association (ADA)/European Association for Study of Diabetes (EASD) (ADA, 2009; Perkeni, 2011; Litwak *et al.*, 2011). Pengukuran HbA1c pada DM tipe 2 merupakan hal penting dalam penanganan penyakit ini. Kadar HbA1c yang terukur dapat berkaitan langsung dengan risiko munculnya komplikasi DM. (Farmer, 2010).

Pemeriksaan albumin urine seharusnya rutin dilakukan setelah diagnosis DM tipe 2 ditegakkan dan keadaan akut sudah teratasi. Pemantauan komplikasi ginjal pada DM tipe 2 ini terutama penting dilakukan pada penderita yang sudah terkontrol karena ekskresi albumin urine dapat meningkat tiba-tiba pada keadaan hiperglikemia akut walaupun dengan pemeriksaan HbA1c masih terkontrol

(Marshall and Flyvbjerg, 2010). Lima tahun setelah DM tipe 2 ditegakkan risiko terjadinya nefropati diabetik juga meningkat secara cepat yang dipengaruhi oleh kontrol status glikemik setiap penderita. Komplikasi nefropati juga dapat ditemukan pada penderita DM tipe 2 dengan status glikemik yang baik setelah berapa tahun didiagnosis (Saleh *et al.*, 2002).

Pemeriksaan ekskresi albumin urine dapat dilakukan menggunakan urine kumpul 24 jam atau urine sewaktu. Pemeriksaan urine kumpul 24 jam tidak direkomendasikan untuk pemantauan rutin pasien DM karena keakuratan dan kontaminasi selama pengumpulan (Miller *et al.*, 2009; Suma *et al.*, 2011). Berdasarkan teori dan algoritma pemantauan komplikasi ginjal pada DM tipe 2 menganjurkan untuk pemeriksaan ekskresi albumin urine menggunakan urine sewaktu dengan metode UACR (Perkeni, 2011). Algoritma yang dipakai berdasarkan status glikemik pasien dengan menilai HbA1c. Penderita DM tipe 2 yang telah terkontrol tetap harus melakukan pemeriksaan urine dengan rutin setiap tahun apabila nilai UACR masih dalam kriteria normoalbumin, sedangkan yang berada dalam kriteria mikroalbumin harus rutin periksa UACR dua kali dalam tiga bulan walaupun HbA1c nya dalam kriteria terkontrol (Marshall and Flyvbjerg, 2010).

Urinary albumin creatinine ratio merupakan pemeriksaan menggunakan sampel urine sewaktu dan tidak membutuhkan persiapan pasien secara khusus. Hasil pengukuran dapat membedakan penderita DM tipe 2 yang normoalbumin, mikroalbuminuria dan proteinuria. Tingkat progresifitas kerusakan ginjal yang terdeteksi lebih dini tersebut sesuai dengan status hiperglikemia penderita DM yang diketahui dari kadar HbA1c. Peningkatan kadar HbA1c sejalan dengan

progresifitas nefropati yang terlihat dari nilai UACR yang lebih tinggi dan menggambarkan terjadinya mikroalbuminuria (Jia, 2014). Hiperglikemia yang terjadi secara progresif dan kronik dapat menyebabkan gangguan ekskresi albumin urine disebabkan oleh status glikemik yang tidak terkontrol merusak fungsi podosit glomerulus ginjal dan menyebabkan apoptosis podosit tersebut (Brownlee *et al.*, 2010; Maiti *et al.*, 2012).

Hasil penelitian ini dan beberapa penelitian lainnya mendukung teori bahwa status glikemik berkaitan dengan progresifitas nefropati pada penderita DM tipe 2. Penerapan pemeriksaan HbA1c yang dilakukan rutin pada penderita DM tipe 2 dapat mencerminkan kemungkinan terjadinya komplikasi mikrovaskular apabila tidak tersedia pemeriksaan UACR sebagai pemeriksaan rutin dalam tatalaksana DM tipe 2 yang telah diterapi.



BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

- 1 Kadar hemoglobin terglikasi pada penderita DM tipe 2 diatas batas target terapi.
- 2 Didapatkan nilai median UACR penderita DM tipe 2 dengan kategori normoalbumin.
- 3 Terdapat korelasi positif kuat antara hemoglobin terglikasi dengan *urinary albumin creatinine ratio* pada penderita diabetes melitus tipe 2.

7.2 Saran

- 1 Perlunya penelitian lebih lanjut secara prospektif tentang HbA1c dan UACR untuk menilai komplikasi mikrovaskular nefropati pada DM tipe 2.
- 2 Menjadikan UACR sebagai pemeriksaan rutin pada penderita DM tipe 2 untuk memantau terjadinya nefropati diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal J, Kumar M, 2014, Prevalence of Microalbuminuria among Rural North Indian Population with Diabetes Mellitus and its Correlation with Glycosylated Haemoglobin and Smoking, *in Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 8, no. 7, p.11-13.
- American Diabetes Association, 2009, 'International Expert Committee Report on The Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes', *in Diabetes Care*, vol. 32(7), p. 1327-32.
- American Diabetes Association, 2010, "Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus", *in Diabetes Care*, vol 33, Supplement 1, p. s62-s69.
- Anwarullah, Abdullah, Jamila, Waheed U, Ansari A, and Farooq N, 2014, 'Association of HbA1c with Microalbuminuria in Type 2 Diabetes', in *Ann. Pak.Inst.Med.Sci*; 10(1), p. 93-6.
- Arya A, Aggarwal S, Yadav HN, 2010, "Pathogenesis of Diabetic Nephropathy", *in International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 2, suppl. 4, p.24-9.
- Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM, 2010, "Complications of Diabetes Mellitus", *in Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed, Elsevier, p. 1462-551.
- Buse JB, Polonsky KS, Burant CF, 2010, "Type 2 Diabetes Mellitus", in *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed, Elsevier, p. 1371-404.
- Chavan V, Sayyed A, Durgawale P, Sontakke A and Nilakhe S, 2011, "Practical Aspects of Calculation, Expression and Interpretation of Urine Albumin Measurement", *National Journal of Integrated Research in Medicine*, no. 2, p. 29-34.
- Codario RA, 2005. 'Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome'. *The Primary Care Guide to Diagnosis and Management*. Human Press, p: 1- 9.
- Contreras CL & Novakofski KC, 2010, 'Dietary Advanced Glycation End Product and Aging', in *Nutriens*, vol. 2, p. 1247-65.
- Dahlan S, 2015, 'Hipotesis Korelatif', dalam *Statistika Untuk Kedokteran dan Kesehatan*, edisi 6, editor Susalit E, Wingge G, Setiawan H, Arkans, Jakarta, h. 226-34.
- Dronavalli S, Duka I, Bakris GL, 2008, 'The Patogenesis of Diabetic Nephropathy', in *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, p. 444-52.
- Ekoe JM, Zimmet PZ, Yale JF, 2008, "The clinical syndrome and the biochemical definition", *in The Epidemiology of diabetes mellitus*, 2nd ed, Wiley Blackwell, p.5-7.
- Farmer AJ, 2010, 'Monitoring Diabetes', *in Textbook of Diabetes*, 4th ed, Blackwell Publishing, p. 399-408.

- Fowler MJ, 2008, 'Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes', in *Clinical Diabetes*, vol.26, no. 2, p. 77-82.
- Ghost S and Collier A, 2012, 'Chronic Complication' in *Churchill's Pocketbook of Diabetes*, 2nd Edition, ed Ghost S and Collier A, London: Elsevier. p:165-226.
- Giacco F and Brownlee M, 2010, 'Pathogenesis of microvascular Disease', in *Textbook of Diabetes*, 4th edition, ed. Holt R, Cockram A, Flyvbjerg A, and Goldstein B, Sussex: Blackwell, p. 555-74.
- Haque N, Debnath BC, Ibrahim M, Sirajuddin K, Majumder M, Hossain MS, 2011, "Association of HbA1c with Urinary ACR & eGFR in Type 2 Diabetes Mellitus", in *Pulse*, vol. 5, no. 1, p. 6-11.
- Hendromartono, 2009, "Nefropati Diabetik", dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*, Interna Publishing, p. 1942-6.
- Hepher PR, Kahn HB, 1999. Glucose Transporters and Insulin Action. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 341, No. 4, p; 248-57.
- Jia W, 2014, 'glycated Hemoglobin Variability: A potential New Risk Marker for Diabetes Complication', in *Journal of Diabetes Investigation*, p. 635-6.
- Johnson AM, 2012, 'Amino Acids, Peptides, and Proteins', in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 5th ed, Elsevier, p. 543-9.
- Kaku K, 2010, Pathophysiology of Type 2 Diabetes and its Treatment Policy, in *Japan Medical Association Journal*, vol. 53, no 1, p.41-6.
- Kumar KN, Prashanth S, Sagar VJ, 2011, 'Diabetic Nephropathy Pathogenesis and Newer Targets in Treatment', in *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, p. 91-101.
- Little RR and Sacks, 2009. HbA1c : How do We Measure It and What Does It Mean?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 16:113-118.
- Litwak L, Goh S, Hussein Z, Malek R, Prusty V, and Khamseh ME, 'Prevalence of Diabetes Complications in People with Type 2 Diabetes Mellitus and its Association with Baseline Characteristics in the Multinational Alchieve Study', in *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(57), p. 1-10.
- Maiti A, Raychaudhuri P, De J, Mukhopadhaya S, Dey SK, Sinha PK et al., 2012, 'Changes in Microalbuminuria in Relation to Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) and Duration in Type 2 Diabetes Mellitus', in *Indian Medical Gazette*, p. 394-8.
- Marshall SM and Flyvbjerg A, 2010, 'Diabetic Nephropaty', in *Textbook of Diabetes*, 4th ed, Blackwell Publishing, p. 599-614.
- Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sanberg S, Aakre KM, McQueen MJ *et al.*, 2009, "Current Issues in Measurement and Reporting of Urinary Albumin Excretion", in *Clinical Chemistry*, vol. 55, no. 1, p. 24-38.
- Mythili SV, Sridevi S, Devi AJM, Selvi VSK, Shanthi B, 2013, 'Correlation of Serum Bilirubin, Glycemic Control, and Albuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus, A Retrospective Study', *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, vol. 4, no. 4, p. 162-9.

- Olefsky JM, 2001. 'Prospects for Research in Diabetes Mellitus'. JAMA, vol. 285, no 5, p: 628 – 32.
- Ozouquwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB, 2013, "The Pathogenesis and Pathophysiology of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus", in *Academic Journals*, vol. 4, no. 4, p. 46-57.
- Pentra 400, ABX Pentra Creatinine 120 CP, 2013
- Pentra 400, ABX Pentra Microalbuminuria, 2013
- Pentra 400, ABX Pentra HbA1c, 2013
- Perkeni, 2011, "Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, Perkumpulan endokrinologi Indonesia, p. 1-46.
- Powers AC, 2005, "Diabetes Mellitus", in *Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed*, McGraw-Hill, p. 2152-79.
- Powers AC, 2012, Diabetes Mellitus in *Harrison Principle International Medicine*, 18th ed, Eds. Kaspel DR, Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, p. 2978-80.
- Purnamasari D, 2009, "Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus", dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Interna Publishing, p.1880.
- Riskerdas, 2007, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI tahun 2007.
- Sabanayagam S, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T *et al.*, 2009, "Relationship Between Glycated Hemoglobin and Microvascular Complications: Is There A Natural Cut Off Point For The Diagnosis Of Diabetes", in *Diabetologia*, vol. 52, p. 1279-89.
- Saleh SR, Pavkovic P, Metelko Z, 2002, "Mikroalbuminuria and Diabetes Mellitus", in *Diabetologia Croatica*, vol. 31, no. 4, p.209-21.
- Scheen AJ, 2003, "Pathophysiology of Type 2 Diabetes", in *Acta Clinica Belgica*, p. 58-6.
- Sharma V and Sharma PL, 2013, 'Role of Different Molecular Pathways in the Development of Diabetes Induced Nephropathy', in *Journal Diabetes Metabolic*, India, p. 1-7.
- Sheikh SA, Baig JA, Iqbal T, Kazmi T, Baig M, and Husain SS, 2009, 'prevalence of Microalbuminuria with Relation to Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients in Karachi', in *Journal Ayub Med Coll Abbottabad*, 21(3), p. 83-6.
- Suyono S, 2009, "Diabetes Melitus di Indonesia", dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Interna Publishing, p. 1873-9.
- Suma MN, Prashant V, Akila P, Dhar M, Basavanagowdappa H, and Anjalidevi BS, 2011, 'Prediction of Microalbuminuria by Using Spot Urine Sample and Regression Analysis to Convert Spot Microalbumin Values to 24 Hours Microalbuminuria', in *Intenational Research Journal of Biochemistry and Bioinformatics*, 1(3), p. 71-5.

- Tandon RK, Khare A, Gupta M, Nandwani S, Bansal R, and Sharma S, 2015, ‘ Relationship between Glycosylated Hemoglobin and Risk of Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus’, in *People’s Journal of Scientific esearch*, Januari, 8(1).
- Vivian E and Goebig M, 2001, ‘Slowing the Progression of Renal Disease in Diabetic Patients, *The Annals of Pharmacotherapy*, 35;452-63.
- Waspadji S, 2009, “Komplikasi Kronik Diabetes: Mekanisme Terjadinya, Diagnosis dan Strategi pengelolaan”, dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Interna Publishing, p. 1922-9.
- WHO, 2003, Screening for Type 2 Diabetes, Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation Meeting, Geneva.
- WHO, 2011. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus.





KEMENTERIAN KESEHATAN RI
BLU RSUP. DR. M. DJAMIL PADANG
PANITIA ETIK PENELITIAN KESEHATAN
(PEPK)

d/a Komp. RSUP DR.M.Djamil Padang
Jln. Perintis Kemerdekaan Padang, telp. 0751 - 8247826

Nomor : PE.36.2015

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Panitia etik penelitian BLU RSUP Dr. M. Djamil Padang dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran telah mengkaji dengan teliti proposal dengan judul

The committee of the medical research ethics of the Dr. M. Djamil Hospital with regards of the protection of human rights and welfare of subjects in medical research has carefully review the proposal entitle :

Hubungan Hemoglobin Terглиkasi dengan Urynary Albumin Creatinine Ratio Pada Diabetes Melitus Tipe 2

Nama peneliti utama : dr. Fitri Wahyuni
Name of the principal investigator

Nama institusi : PPDS Patologi Klinik
Name of the institution FK UNAND

Telah menyetujui proposal tersebut diatas
Approved the above mentioned proposal

Padang, ... September 2015

Ketua,
Chairman,

Prof. Dr. dr. H. Darwin Amir, SpS(K)

NIP : 194811201978071001

Lampiran 2

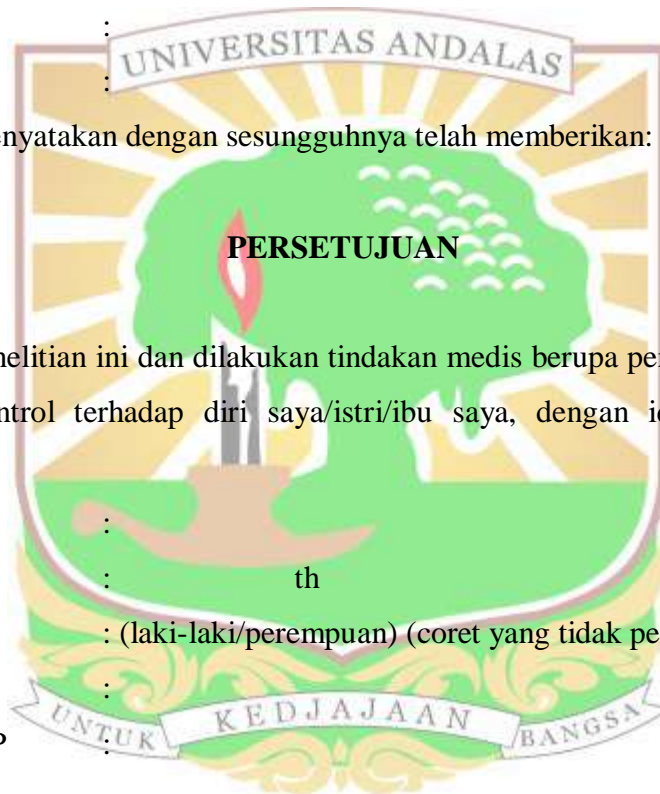
PERSETUJUAN IKUT PENELITIAN TINDAKAN MEDIS

(Informed Consent)

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :
Umur : th
Jenis Kelamin : (laki-laki/perempuan) (coret yang tidak perlu)
Alamat :
Telefon :

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah memberikan:



Untuk ikut penelitian ini dan dilakukan tindakan medis berupa pengambilan darah pada saat kontrol terhadap diri saya/istri/ibu saya, dengan identitas sebagai berikut:

Nama :
Umur : th
Jenis Kelamin : (laki-laki/perempuan) (coret yang tidak perlu)
Alamat :
Bukti diri/KTP :
Dirawat di :
No. Rekam Medis :

Yang tujuan, sifat dan perlunya tindakan medis tersebut diatas, serta indeks yang dapat ditimbulkan telah cukup diperlukan oleh dokter dan telah saya mengerti sepenuhnya.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Padang, tanggal bulan tahun 2015
Saya yang menyatakan

Saksi I:

Suami/istri/ayah/keluarga penderita

(Penderita)

.....
Tanda tangan dan Nama Jelas

.....
Tanda tangan dan Nama Jelas

Saksi II:

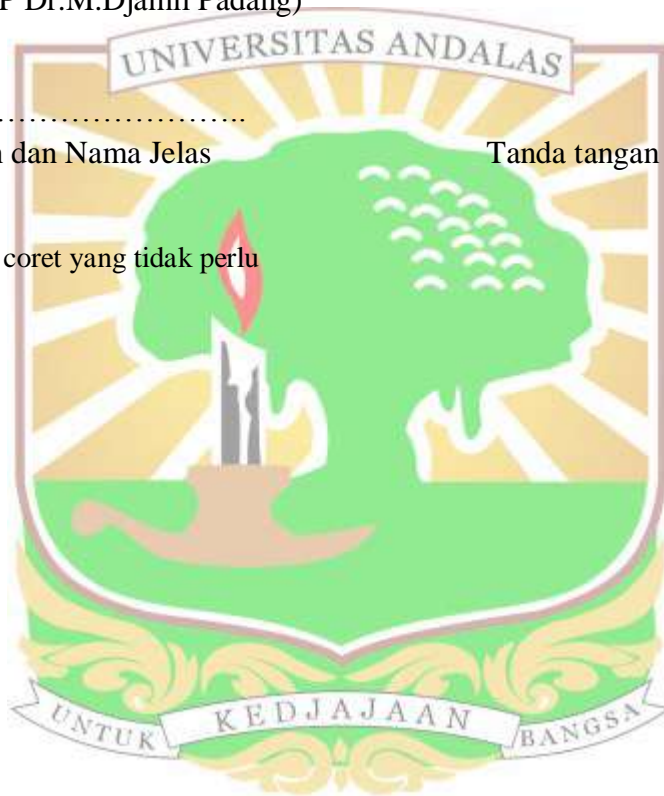
Peneliti

(Perawat RSUP Dr.M.Djamil Padang)

.....
Tanda tangan dan Nama Jelas

.....
Tanda tangan dan Nama Jelas

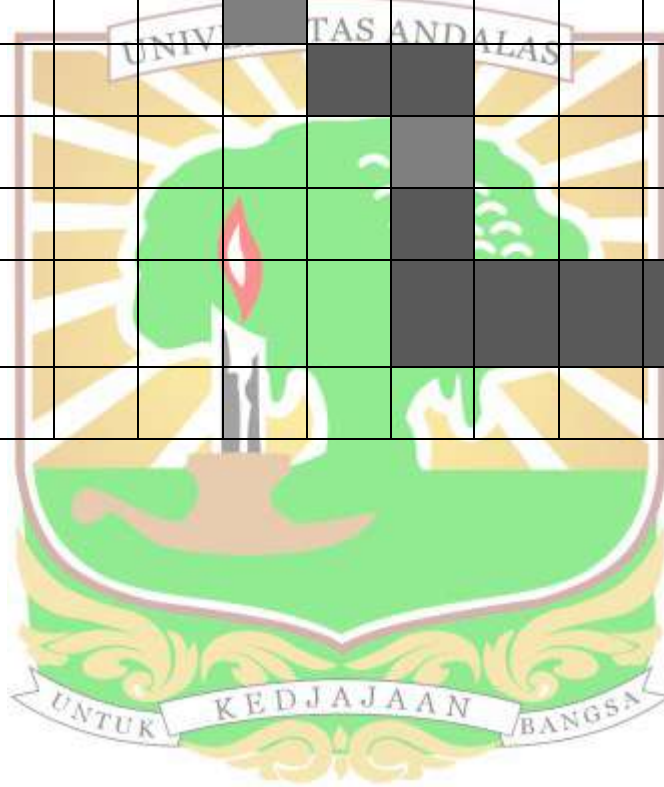
Keterangan : *) coret yang tidak perlu



Lampiran 3

JADWAL PENELITIAN

	April 2015	Mei 2015	Juni 2015	Juli 2015	Agus 2015	Sept 2015	Okt 2015	Nov 2015	Des 2015	Jan 2016	Feb 2016	Maret 2016
Studi Pustaka												
Pembuatan proposal												
Pengajuan proposal												
Pengumpulan sampel												
Pemeriksaan sampel												
Pengolahan data												
Analisis hasil dan diskusi												
Pelaporan hasil												



Lampiran 5

CURRICULUM VITAE

Nama : dr. Fitri Wahyuni

Jenis Kelamin : Perempuan

Tempat/tanggal lahir : Bukittinggi/21 Juni 1985

Alamat : Jl. Bades no 24 Jati Rawang

Agama : Islam

Negeri Asal : Bukittinggi

Status Perkawinan : Kawin

Nama Suami : Suhatri, ST, MT

Nama Anak : Muqsithah Cahaya Hasanah

Nama Orang tua :

Ayah : Amril (alm)

Ibu : Wisdar (alm)

Riwayat Pendidikan :

SDN 06 Pincuran, Agam (1992–1997)

SMPN 5 Tilatang Kamang, Agam (1997 – 2000)

SMAN 1 Bukittinggi (2000 – 2003)

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (2003 – 2010)

PPDS Patologi Klinik Universitas Andalas, Januari 2011 sampai sekarang

Riwayat Pekerjaan :

Dokter Konseling di UTD PMI Pekanbaru (2010)



Lampiran 6

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Fitri Wahyuni

Status : Peserta PPDS Patologi Klinik FK-UNAND/RSUP Dr. M. Djamil
Padang

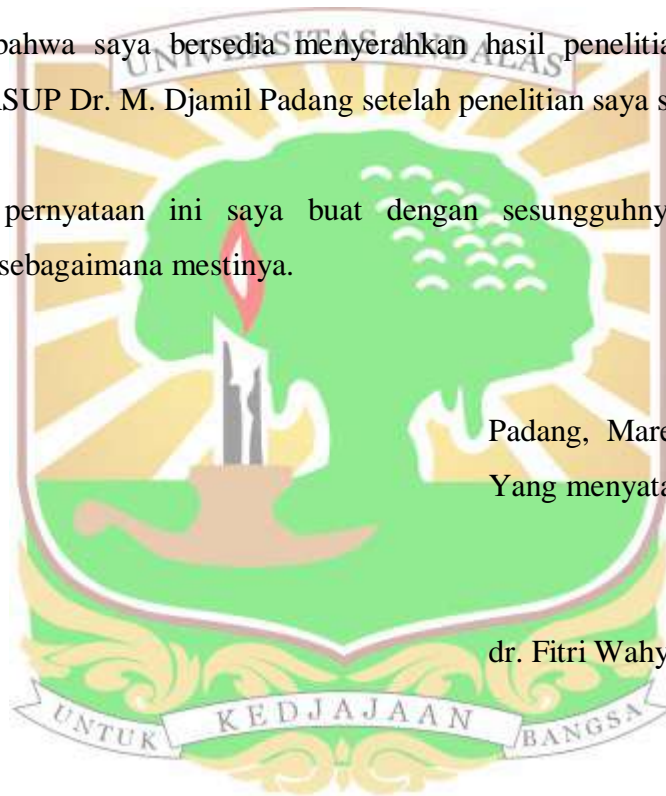
Menyatakan bahwa saya bersedia menyerahkan hasil penelitian saya kepada Komite Etik RSUP Dr. M. Djamil Padang setelah penelitian saya selesai.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, Maret 2016

Yang menyatakan,

dr. Fitri Wahyuni

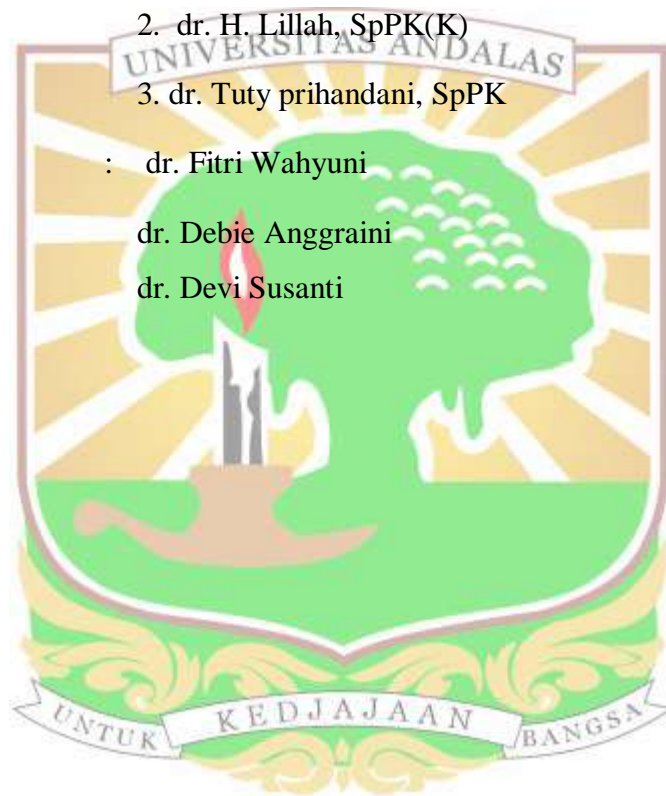


Lampiran 7

ORGANISASI PENELITIAN

- PELINDUNG: Dr. dr. Masrul, MSc SpGK
Prof. Dr. dr. Ellyza Nasrul, SpPK(K)
Prof. Dr. Rismawati Yaswir, SpPK(K)
- PEMBIMBING: 1. Prof. Dr. Rismawati Yaswir, SpPK(K)
2. dr. H. Lillah, SpPK(K)
3. dr. Tuty prihandani, SpPK

PENELITI : dr. Fitri Wahyuni
dr. Debie Anggraini
dr. Devi Susanti



Lampiran 8

Rancangan Biaya Penelitian

RINCIAN	JUMLAH	KETERANGAN
Pembuatan proposal	Rp 750.000	
Reagen kreatinin 1 kit	Rp 1.300.000	
Reagen HbA1c	Rp. 8.562.000	
Reagen Albuminuria	Rp 8.000.000	
Bahan habis pakai	Rp. 500.000	
Pengolahan data	Rp 1.000.000	
Pembuatan laporan hasil	Rp 1.500.000	
Biaya tak terduga (10%)	RP 1.900.000	
Jumlah	Rp 23.512.00	



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Saya mahasiswa/dosen/tenaga kependidikan* Universitas Andalas yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama lengkap : dr. FITRI NATIGUNI
No. BP/NIM/NIDN : 1050307202
Program Studi : Patologi Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis Tugas Akhir : TA-D3/Skripsi/Tesis/Disertasi/.....**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Andalas hak atas publikasi *online* Tugas Akhir saya yang berjudul:

.....
KORRELASI KADAR HEMOGLOBIN TERLIKASI DENGAN URINARY ALBUMIN
CREATININE RATIO PADA DIABETES MELITUS TPE 2
.....
.....

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Universitas Andalas juga berhak untuk menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola, merawat, dan mempublikasikan karya saya tersebut di atas selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Padang.....
Pada tanggal 6 APRIL 2016
Yang menyatakan,



(dr. FITRI NATIGUNI)

* pilih sesuai kondisi

** termasuk laporan penelitian, laporan pengabdian masyarakat, laporan magang, dll