

PERAN DIABETES MELITUS TIPE 2 PADA PERBEDAAN NILAI GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) DAN KREATININ URIN INDIVIDU DENGAN USIA DAN JENIS KELAMIN YANG SAMA DI MALANG RAYA

Shyania Aria Marnuki Leriyaniti, Fenti Kusumawardhani Hidayah, Rahma Triliana*

*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Nefropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi DM Tipe 2 yang ditandai dengan penurunan nilai GFR dan peningkatan kadar kreatinin urin sehingga skrining untuk menilai ND individu dengan DM Tipe 2 perlu dilakukan. Perbedaan kadar kreatinin urin, dan nilai GFR pada individu DM dan non DM dengan usia dan jenis kelamin yang sama belum ada sehingga perlunya dilakukan penelitian.

Metode: Studi *cross sectional* dengan sampel penderita DM Tipe 2 dan non-DM Tipe 2 dipasangkan berdasarkan usia dan jenis kelaminnya. Pemeriksaan fisik, pengambilan darah tepi dan urin dilakukan untuk mengukur kadar kreatinin urin dan kreatinin serum, pemeriksaan GFR dikalkulasi dengan rumus Cockcroft and Gault. Data diuji dengan nilai signifikansi ($p < 0,05$).

Hasil: Kelompok DM dan non DM hasil statistic berbeda signifikan pada kadar HbA1c ($p=0.000$) dengan rerata 5.78 ± 0.377 pada kelompok non DM dan 10.22 ± 2.492 pada kelompok DM, GDA ($p=0.000$) dengan rerata 108.71 ± 22.36 pada kelompok non DM dan 267.06 ± 112.40 pada kelompok DM. Didapatkan hubungan tidak searah dengan kekuatan lemah pada usia dan GFR ($p=0.008$), HbA1c dengan kreatinin urin ($p=0.025$).

Kesimpulan: DM Tipe 2 tidak berperan pada perbedaan nilai GFR dan kadar kreatinin urin individu yang dilakukan *age and sex match* di Malang Raya yang diduga terjadi karena kurangnya jumlah responden (<80), rentang usia cukup jauh pada responden, serta pemeriksaan kadar kreatinin urin dan GFR kurang spesifik terhadap skrining ND sehingga tidak didapatkan hasil yang signifikan.

Kata Kunci: nefropati diabetik, DM Tipe 2; kreatinin serum; kreatinin urin; GFR

Korespondensi:

Rahma Triliana

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

email: rahmatriliana@unisma.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Diabetic nephropathy (ND) is one of the complications of Type 2 DM which is characterized by a decrease in GFR values and an increase in urinary creatinine levels so that screening to assess the ND of individuals with Type 2 DM needs to be done. Differences in urine creatinine levels, and GFR values in DM and non-DM individuals with the same age and sex are not yet exist, so research is needed.

Methods: Cross sectional study with respondents with type 2 DM and non-DM type 2 paired based on age and gender. Physical examination, peripheral blood and urine collection were performed to measure urine creatinine and serum creatinine levels, GFR examination was calculated using the Cockcroft and Gault formula. The data was tested with a significance value ($p < 0.05$).

Results: The DM and non-DM groups had statistically significant differences in HbA1c levels ($p=0.000$) with a mean of 5.78 ± 0.377 in the non-DM group and 10.22 ± 2.492 in the DM group, GDA ($p=0.000$) with a mean of 108.71 ± 22.36 in the non-DM group. DM and 267.06 ± 112.40 in the DM group. There was a non-unidirectional relationship with weak strength for age and GFR ($p=0.008$), HbA1c with urine creatinine ($p=0.025$).

Conclusion: Type 2 DM does not play a role in differences in GFR values and individual urine creatinine levels conducted by age and sex matches in Malang which is thought to occur due to the lack of respondents (<80), the age range is quite far in the respondents, as well as examination of urine creatinine levels and GFR is less specific for ND screening so that no significant results are obtained.

Keywords: diabetic nephropathy, Type 2 DM; serum creatinine; urine creatinine; GFR

Correspondence:

Rahma Triliana

Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144

email: rahmatriliana@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis menahun karena gangguan hormone insulin baik sekresi maupun kerjanya.¹ Penegakan diagnosis diabetes melitus apabila $HbA1c \geq 6,5\%$, glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, dan glukosa plasma 2 jam post prandial ≥ 200 mg/dl.¹⁰ Indonesia menempati urutan ke-7 tertinggi penderita DM di dunia dengan prevalensi 9,3% pada usia 20-79 tahun. Di Propinsi Jawa Timur tahun 2018 penderita DM mencapai 2,6% dari total penduduk². Penderita DM di Kab.Malang mencapai 40.466, Kota Malang 21.527 dan Kota Batu 3.344 penderita.³ Oleh karena itu, tingginya penderita DM di Malang Raya memerlukan penanganan dan monitoring penyakit yang baik.

Nefropati diabetik merupakan komplikasi DM yang menyebabkan kematian paling sering.⁴ Kondisi hiperglikemi pada penderita DM menyebabkan terbentuknya *Advanced Glycation Endproduct* (AGE) yang menstimulasi kerusakan glomerulus.⁵ Selain itu gangguan hemodinamik pada penderita DM menyebabkan pembentukan ROS yang memicu perubahan fungsional dan struktural yang secara klinis memicu peningkatan vascular endothelial growth factor (VEGF)³³ memicu akumulasi matriks ekstraseluler sehingga terjadi nefropati diabetik²⁷ yang mengganggu fungsi ginjal hingga kematian.²⁸

Kondisi nefropati diabetik digejala dengan mikroalbuminuria diikuti penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) dan peningkatan konsentrasi kreatinin serum yang diperiksa dengan pemeriksaan urinalisa dan darah lengkap.⁶ Kreatinin merupakan produk akhir metabolisme protein yang disintesis di hati dan ada pada otot, darah serta diekskresi melalui urin melalui proses filtrasi dan sekresi, sehingga gangguan fungsi ginjal dapat dinilai dengan kadar kreatinin serum dan urin.⁷

Penelitian untuk menilai kadar kreatinin dalam serum dan urin pada diabetes melitus sering dilakukan.⁸ Namun penelitian peran diabetes melitus tipe 2 terhadap kadar kreatinin serum dan urin dengan melakukan *age and sex matching* pada responden belum banyak dilakukan, maka perlu diadakannya penelitian terkait peran diabetes melitus tipe 2 terhadap perbedaan kadar kreatinin serum dan urin individu dengan usia dan jenis kelamin yang sama.

METODE PENELITIAN

Waktu, Desain, dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *descriptive analitic* dengan pendekatan *cross sectional* untuk menunjukkan DM Tipe 2 memiliki pengaruh terhadap fungsi ginjal melalui pemeriksaan GFR dengan rumus Cockcroft and Gault dan kreatinin urin. Responden penelitian didapatkan dari data penelitian sebelumnya yakni melalui RSI UNISMA, FK UNISMA, dari penelitian sebelumnya dan *direct survey* di Kab. Malang, Kota Malang dan Kota Batu. Penelitian ini telah memperoleh izin etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Islam Malang dengan No.014/LE.003/XII/01/2020.

Pengelompokan Sampel Penelitian

Sampel penelitian dipilih individu laki-laki dan wanita usia > 40 tahun yang menderita DM Tipe 2 secara klinis maupun labolatoris dengan durasi $> 2,5$ tahun < 10 tahun serta individu non DM Tipe 2.

Penyusunan Kuisioner Pra-Penelitian

Kuisioner dibuat oleh peneliti yang terdiri dari kuisioner *pre-research*, *informed consent*, dan COVID-19 untuk pendataan identitas responden serta *screening* untuk menentukan kriteria eksklusi dan inklusi penelitian pada **Gambar 1**.

Pemeriksaan Glukosa Darah Acak

Peneliti melakukan *informed consent* mengenai pemeriksaan gula darah acak dengan *glucometer*. Selama responden mempersiapkan diri, peneliti juga menyiapkan alat dan bahan. Jari responden ditusuk menggunakan *blood lancet*. Darah kapiler dioleskan pada *glucostick* tunggu hingga alat mengkalkulasi hasil. Catat hasil akhir gula darah dengan satuan mg/dl.

Pengambilan Sampel Darah Tepi

Pengambilan sampel darah responden dilakukan oleh perawat. Peneliti melakukan *informed consent*. Pengambilan sampel sebanyak 7,5 cc yang dibagi menjadi 2,5 cc darah dengan EDTA dan 5 cc darah non EDTA yang diberi label responden pada tabungnya. Sampel darah responden disimpan dalam *icebox*. Darah non EDTA sejumlah 5 cc dibagi menjadi 2 tabung satu tabung 2,5 cc dibawa ke Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran UNISMA untuk disentrifugasi dengan kecepatan 3600 rpm selama 15 menit untuk membentuk serum. Darah dengan EDTA 2,5 cc dan non EDTA 2,5 cc dibawa ke Laboratorium RSI UNISMA untuk dilakukan pemeriksaan HbA1c dan kreatinin serum. Serum hasil sentrifugasi disimpan dalam *freezer* dengan tabung *polypropylene* yang dipertahankan pada suhu -20°C atau lebih rendah apabila tidak diteliti segera.

Pengambilan Sampel Urin

Sampel urin yang digunakan adalah sampel urin sewaktu untuk pemeriksaan kreatinin urin. Urin responden ditampung dalam tabung urin yang telah diberi label sejumlah 5 ml disimpan dalam *icebox* yang harus dijaga pada suhu 4°C selama maksimal 6 jam. Sampel dibawa ke Laboratorium RSI UNISMA untuk dilakukan pemeriksaan kreatinin urin.

Pemeriksaan HbA1c

Pemeriksaan HbA1c dengan mengukur presentasi hemoglobin eritrosit yang diselubungi oleh gula. Kadar normal HbA1c adalah $\leq 6,5\%$.

Pemeriksaan Kreatinin Serum

Pemeriksaan kreatinin serum dilakukan di Laboratorium RSI UNISMA dengan metode kalorimetri (ion pikrat). Bahan yang dibutuhkan adalah reagen pemeriksaan kreatinin serum dan

serum responden. Hasil didapatkan dalam satuan mg/dl.

Pemeriksaan Kreatinin Urin

Kreatinin urin diperiksa menggunakan alat *semi-autoanalyzer*. Bahan yang dibutuhkan adalah urin sewaktu sejumlah 5 cc dan reagen pemeriksaan kreatinin urin. Hasil didapatkan dalam satuan U/L.

Pengukuran Glomerular Filtration Rate (GFR)

Pengukuran nilai glomerular filtration rate berdasarkan rumus Cockcroft and Gault yakni:

$$CrCl = \frac{(140 - \text{age}) \times (\text{weight, kg}) \times (0.85 \text{ if female})}{(72 \times Cr)}$$

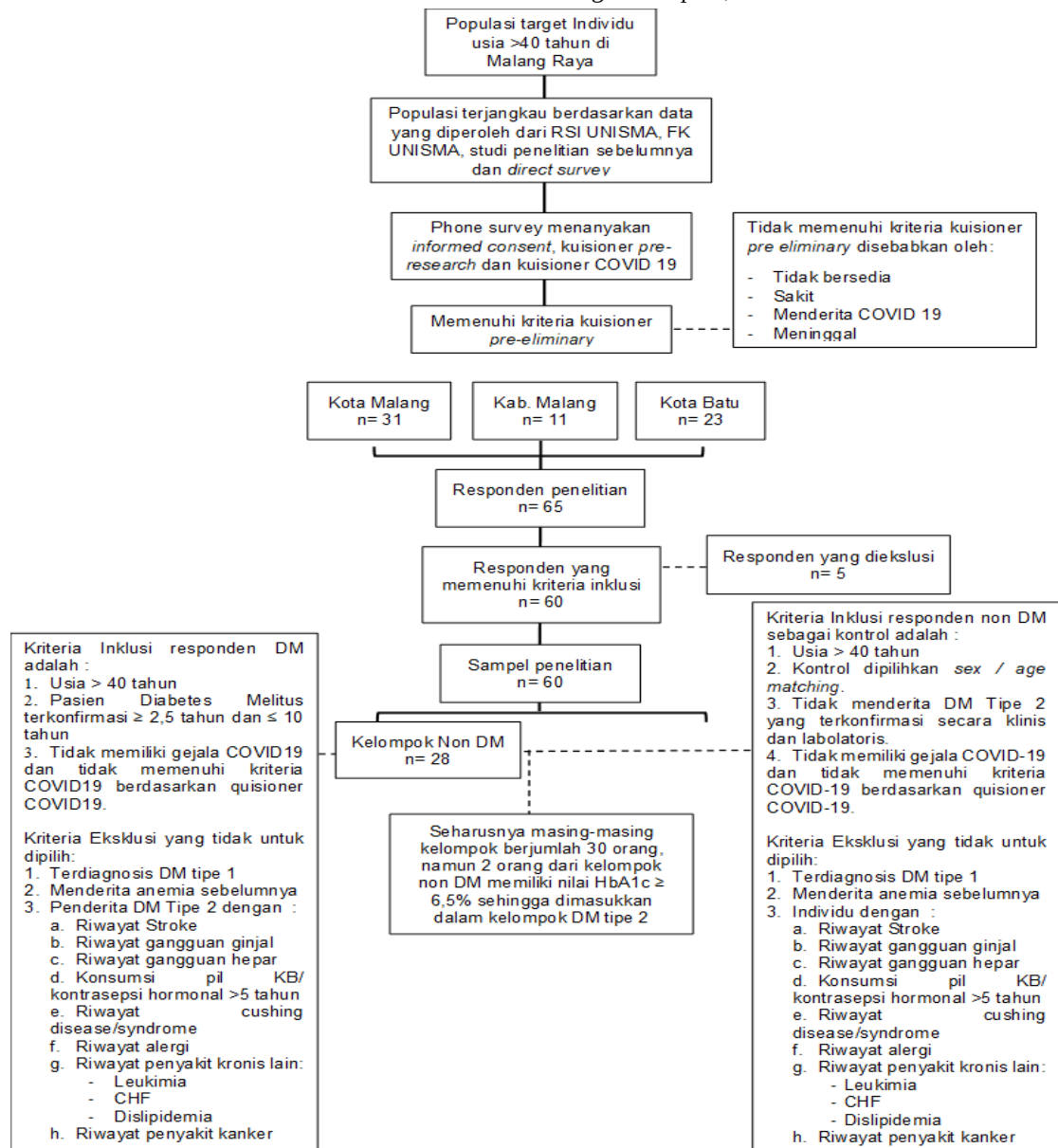
Keterangan:

CrCl: Kreatinin klirens

Cr: Kreatinin Serum

Analisa Data Statistik

Data penelitian dianalisis menggunakan uji komparasi *independent t-test* lalu dilakukan uji statistik korelasi *spearman* antara jenis kelamin, pekerjaan, dan aktivitas fisik dengan kadar kreatinin serum dan kreatinin urin dan uji korelasi pearson antara HbA1c, usia, dan gula darah acak dengan kreatinin urin dan kreatinin serum dengan nilai signifikan $p < 0,05$.



Gambar 1 Alur Penentuan Kelompok Penelitian

Keterangan: Responden didapatkan dari tiga wilayah di Malang Raya yakni Kota Batu, Kota Malang, dan Kabupaten Malang. Setelah dilakukan wawancara sesuai kuisioner *pre-research* dan COVID-19 didapatkan jumlah responden 65 orang. Namun setelah dilakukan pemeriksaan lebih lanjut didapatkan 5 responden tidak memenuhi kriteria inklusi sehingga harus dikeluarkan dari responden penelitian. Jumlah akhir responden yang sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 60 orang, dengan keterangan responden non DM sebagai kontrol sebanyak 28 orang dan responden dengan DM sebanyak 32 orang.²⁶

HASIL DAN ANALISA DATA

Karakteristik Responden Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan responden 60 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Dari 60 orang tersebut terbagi menjadi kelompok non DM Tipe 2 sejumlah 28 orang dan kelompok DM Tipe 2 sejumlah 32 orang. Karakteristik responden diamati kadar GDA, HbA1c, usia, jenis kelamin, pekerjaan, riwayat makan, aktivitas fisik, lama menderita DM

Tipe 2, kepatuhan berorbat, jenis konsumsi OAD, dan riwayat kontrol.²⁶

Pada data karakteristik HbA1c didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok non DM dan kelompok DM ($p=0.000$). Didapatkan rata-rata nilai HbA1c 10.22 ± 2.49 pada kelompok DM dan 5.78 ± 0.377 pada kelompok non DM. Pada karakteristik gula darah acak didapatkan perbedaan signifikan antar kelompok ($p=0.000$). Rata-rata GDA pada kelompok DM 267.06 ± 112.41 dan kelompok non DM 108.71 ± 22.36 seperti pada **Tabel 1**.

Tabel 1 Data Karakteristik Responden Penelitian

No	Karakteristik Responden	Kelompok		Uji Normalitas				Independent T-test
		Non DM	DM	Kolmogorov-smirnov		Saphiro-wilk		
		n=28	n=32	Non DM	DM	Non DM	DM	
		n	n	Non DM	DM	Non DM	DM	
1.	GDA (mg/dl)	108.71 ± 22.36	267.06 ± 112.4	0.200*	0.088	0.919	0.170	0.000
2.	HbA1c (%)	5.78 ± 0.377	10.22 ± 2.49	0.083	0.008	0.111	0.063	0.000
3.	Kretinin Serum	0.837 ± 0.159	0,88 ± 0.284	0.200	0.200	0.648	0.009	0.545
4.	Kreatinin Urin	145.12 ± 92.78	106.93 ± 79.99	0.122	0.200	0.001	0.089	0.092
5.	GFR	69.60 ± 20.96	72.95 ± 24.98	0.072	0.071	0.029	0.062	0.586

Keterangan: Data karakteristik responden penelitian didapatkan melalui hasil pemeriksaan laboratorium dan wawancara dengan kuisioner *food recall 24 hours* untuk diet protein dan kalori, kuisioner pra penelitian, kuisioner aktivitas fisik dengan sumber Baecke *et al.*, 1982. Tabel diatas menunjukkan perbedaan rata-rata kadar GDA, HbA1c, kreatinin serum, urin, dan GFR antara kelompok DM dan non DM. Data ditampilkan dalam rerata $\pm$ standar deviasi (SD) dan nilai presentase diperoleh dari jumlah responden dibagi dengan total sampel dalam satu kelompok.; NA, *not applicable*. *, terdapat perbedaan signifikan antara kelompok non DM dan kelompok DM.

Kadar Kreatinin Serum Penderita DM Tipe 2

Hasil uji statistik *independent t-test* pada kadar kreatinin dalam serum tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok DM dan non DM. Nilai rata-rata kreatinin dalam serum kelompok DM lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok non DM seperti pada **Tabel 1**.

Kadar Kreatinin Urin Penderita DM Tipe 2

Nilai rata-rata kadar kreatinin urin pada kelompok non DM lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok DM. Hasil uji statistik *independent t-test* pada kadar kreatinin urin tidak didapatkan perbedaan signifikan antar kelompok seperti pada **Tabel 1**.

Nilai Korelasi Pearson Usia dan HbA1c Terhadap Kreatinin Serum, Kreatinin Urin, dan GFR

Pada penelitian ini menggunakan uji korelasi *pearson* untuk menentukan hubungan antara usia dan HbA1c terhadap kadar kreatinin serum, kreatinin urin, dan GFR. Hasil signifikan didapatkan pada hubungan usia dan GFR, HbA1c dan kadar kreatinin urin dengan kekuatan lemah tidak searah. Sedangkan hubungan antara HbA1c dengan kreatinin serum dan GFR serta hubungan usia dengan kreatinin urin dan kreatinin serum tidak didapatkan hasil signifikan seperti yang disajikan dalam **Tabel 2**

PEMBAHASAN

Peran DM Tipe 2 Terhadap Kadar Kreatinin Urin

Kerusakan ginjal pada DM Tipe 2 diawali dengan kondisi hiperglikemia yang mengaktifasi pembentukan AGEs dan jalur reduktase glukosa sehingga terjadi proliferasi sel mesangial lalu terjadi fibrosis tubulus.²¹ Kondisi tersebut mengganggu ginjal secara fungsional baik fungsi filtrasi maupun absorpsi yang dapat dinilai melalui *Glomeruler Filtration Rate* (GFR) apabila mengalami penurunan maka kadar kreatinin urin akan meningkat.²⁹⁻³⁰

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan signifikan antar kelompok dan didapatkan nilai rata-rata kadar kreatinin urin pada kelompok non DM (145.12 ± 92.78) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok DM (106.94 ± 79.99) seperti pada **Tabel 1**. Hal ini Penelitian yang menilai korelasi antara DM Tipe 2 dengan kadar kreatinin urin saja belum pernah dilakukan. Karena untuk skrining dan diagnosis penyakit ginjal pada penderita DM (nefropati diabetik) dengan pengaruh dari status hidrasi, aktivitas fisik, maupun bias lain paling sedikit adalah pemeriksaan *albumin-creatinine ratio* (ACR).²²

Tabel 2 Hasil Korelasi Pearson Antara Usia Dan HbA1c Terhadap Kadar Kreatinin Urin dan Kreatinin Serum serta Nilai GFR

	Kreatinin Urin	Kreatinin Serum	GFR
Usia	r= 0,071	r= 0,200	r= -0.347**
	p= 0,591	p= 0,131	p= 0,008
	n= 60	n= 58	n= 58
HbA1c	r= -0,290*	r= -0,024	r= 0.068
	p= 0,025	p= 0,857	p= 0,611
	n= 60	n= 58	n= 58
Kreatinin Urin	r= 1	r= 0.223	r= -0.160
	p= -	p= 0.093	p= 0,230
	n= 60	n= 58	n= 58
Kreatinin Serum	r= 0.223	r= 1	r= -0.683**
	p= 0.093	p= -	p= 0,000
	n= 58	n= 58	n= 58

Keterangan: Tabel menampilkan nilai korelasi antara usia, HbA1c, terhadap kadar kreatinin urin, kreatinin serum, dan GFR dengan nilai signifikansi (p -value < 0,05). Kekuatan sangat lemah ($r < 0.199$), lemah ($r \geq 0.2$), sedang ($r \geq 0.4$), kuat ($r \geq 0.6$), dan sangat kuat ($r \geq 0.8$). Nilai n merupakan total responden yang diuji ; NA, *not applicable*. *,terdapat hubungan yang bermakna, **hubungan yang bermakna pada level 0.01.

Peran DM Tipe 2 Terhadap Glomerular Filtration Rate (GFR)

Glomerular filtration rate (GFR) merupakan pemeriksaan untuk membantu diagnosa penyakit ginjal pada stase awal, dimana kadarnya dapat diukur secara langsung dengan alat spektrofotometri atau pengukuran kreatinin klirens dengan rumus Cockcroft and Gault. Pada penelitian ini menggunakan rumus Cockcroft and Gault untuk mengukur GFR dengan rumus:

$$CrCl = \frac{(140 - \text{age}) \times (\text{weight, kg}) \times (0.85 \text{ if female})}{(72 \times Cr)}$$

Pada penelitian ini terdapat dua *missing data* dikarenakan sampel yang diperiksa tidak mencukupi, sehingga tidak didapatkan hasil pemeriksaan kreatinin serum yang menyebabkan pengukuran GFR dengan mengukur klirens kreatinin tidak dapat dilakukan. Hasil analisa data tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Rerata GFR pada kelompok DM > daripada non DM seperti pada tabel 1. Menurut penelitian Krzyzanowska (2011) kadar GFR meningkat selama tahap awal DM karena gula darah yang tinggi dan menurun selama tahap akhir DM yang mencerminkan penurunan fungsi ginjal. GFR menurun 1 mL/menit per tahun setelah usia 50 tahun.³⁴ Penelitian di Inggris menunjukkan prevalensi gangguan GFR secara signifikan < 60 mL/min/1,73m² sebesar 31% pada pasien DM Tipe 2. Lama terkonfirmasi DM Tipe 2 merupakan faktor penting dalam perkembangan penyakit ginjal. Durasi diabetes 5-10 tahun pada pasien DM Tipe 2 mempengaruhi tingkat keparahan terjadinya nefropati. Menurut penelitian Naowanit *et al* (2020) durasi rata-rata terkonfirmasi diabetes adalah 6,9 tahun dengan 40% gangguan GFR.

Kelemahan Penilaian Fungsi Ginjal Menggunakan GFR dan Hubungan DM Tipe 2 Terhadap Kadar Kreatinin Serum dan Kreatinin Urin

Gangguan fungsi ginjal pada penderita DM dimulai dengan adanya penurunan GFR lalu diikuti dengan mikroalbuminuria yang berkembang menjadi proteinuria. Kadar GFR meningkat selama tahap awal DM karena gula darah yang tinggi dan menurun selama tahap akhir DM yang mencerminkan penurunan fungsi ginjal. GFR dapat diukur dari clearance inulin atau glomerular tracers lain (⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA) namun pemeriksaan tersebut tidak praktis dan tidak tersedia secara universal. Konsentrasi kreatinin serum memiliki sensitivitas rendah karena kadarnya bergantung pada produksi kreatinin oleh massa otot.²⁵ Penilaian fungsi ginjal dengan hasil yang cukup spesifik dapat mengukur kadar *urine albumin-to-creatinine ratio* (UACR)³¹ namun pemeriksaan UACR kurang ekonomis sehingga pada penelitian ini menggunakan pemeriksaan laboratorium kreatinin yang secara tidak langsung menggambarkan fungsi ginjal.

Pada penelitian ini, kelompok DM Tipe 2 tidak memiliki hubungan signifikan terhadap kadar kreatinin serum, kreatinin urin, dan GFR. Karena kadar kreatinin serum hasilnya dipengaruhi oleh massa otot dan metabolisme protein¹¹ keduanya dipengaruhi oleh usia.^{12,13} Sedangkan untuk kadar kreatinin urin hasilnya dipengaruhi oleh aktivitas fisik, dimana semakin bertambah usia semakin menurun aktivitas fisiknya²³ dan Raastad *et al* (2001). Sedangkan *glomerular filtration rate* (GFR) kadarnya dipengaruhi oleh kreatinin serum sehingga pengukuran dengan rumus Cockcroft and Gault hasilnya dipengaruhi oleh usia, berat badan, dan kadar kreatinin serum.

Nilai HbA1c memiliki hubungan signifikan terhadap kadar kreatinin serum dan urin dimana HbA1c $\geq 6,5\%$ merupakan salah satu kriteria diagnosis DM⁹ dimana hasilnya tidak dipengaruhi oleh konsumsi makanan sesaat maupun olahraga. Sehingga kadar HbA1c yang tinggi dapat digunakan untuk memantau perkembangan komplikasi diabetes.³²

KESIMPULAN

DM Tipe 2 tidak berperan pada perbedaan nilai GFR dan kadar kreatinin urin individu yang dilakukan *age and sex match* di Malang Raya diduga karena kurangnya jumlah responden (<80), rentang usia cukup jauh pada responden, serta pemeriksaan kadar kreatinin urin dan GFR kurang spesifik terhadap skrining ND sehingga tidak didapatkan hasil yang signifikan.

SARAN

Berdasarkan hasil pembahasan, maka disarankan:

1. Penelitian selanjutnya dilakukan dengan responden total >80 sampel dengan komposisi yang sama antar kelompok.
2. Memperkecil rentang usia antar responden agar mendapatkan hasil yang signifikan.
3. Melakukan pemeriksaan *Urine Albumine Creatinine Ratio* (UACR) untuk mendapatkan hasil yang lebih signifikan.
4. Memastikan dalam keadaan sehat agar hasil yang didapat lebih signifikan.
5. Menambah kuisioner riwayat pengobatan yang dapat mempengaruhi signifikansi hasil penelitian.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih peneliti ucapkan kepada IOM FK UNISMA, tim kelompok penelitian yang telah membantu penelitian ini dan Bapak Rio Risadyansah, S.Ked., MP, PhD sebagai *peer reviewer*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. *Situasi dan Analisis Diabetes*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014.
2. Kemenkes RI. *Infodatin Diabetes*. Jakarta : Pusat data dan informasi Kemenkes RI .2020. Tersedia di <https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/20111800001/diabetes-melitus.html>. [Sitasi: 03 Maret 2021].
3. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. *Profil Kesehatan Jawa Timur 2019*. 2020 Dinkes Jatim: Surabaya.
4. Hendromartono. *Nefropati Diabetik*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III edisi V. 2009. Interna Publishing: Jakarta.
5. Decroli, E., *Diabetes Melitus Tipe 2*. 2019. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
6. Owen, J.A., Iggo, B., Scandrett, F.J., and Stewart, C.P., 1954, *The Determination Of Creatinine in Plasma Or Serum And In Urine: A Critical Examination*. **Biochem. J.** 58, 426
7. Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. Penerjemah: Irawati, Ramadani D, Indriyani F. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2006.
8. Alfari, Salman. 2012. *Perbedaan Kadar Kreatinin Serum Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Terkontrol Dengan Yang Tidak Terkontrol Di Rsud Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2012*. Skripsi. Lampung: Kedokteran Universitas Lampung.
9. PB PERKENI. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. Jakarta; 2015.
10. PB PERKENI. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. Jakarta; 2019.
11. Riswanto. *Badan Keton (Urin)*. Artikel. Laboratorium Kesehatan Tes Urin. 2010.
12. Angielski S., Z.Jakubowski, M.H.Dominiczak. *Biochemia kliniczna*. 1996. Wyd. Perseusz, Gdańsk
13. Hellerstein S., S.D.Simon, M.Berenbom, P.Erwin, E.Nickell. *Creatinine excretion rates for renal clearance studies*. **Pediatr.Nephrol.** 2001. 16:637-643
14. Bamanikar SA, Bamanikar AA, Arora A. *Study of serum urea and creatinine in diabetic and non-diabetic patients in a tertiary teaching hospital*. **J Med Res.** 2016;2(1):12-5.
15. Sharma A, Hirulkar NB, Wadel P, Das P. *Influence of hyperglycemia on renal function parameters in patients with diabetes mellitus*. **Int J Pharm Biol Arch.** 2011;2(2):734-9.
16. Mohan V, Shah S, Saboo B. *Current glycemic status and diabetes related complications among Type 2 diabetes patients in India: Data from the achieve study*. **J Assoc Physicians India.** 2013;61 Suppl 1:12-5.
17. Ziyadeh FN. *Different roles for TGF- β and VEGF in the pathogenesis of the cardinal features of diabetic nephropathy*. **Diabetes Res Clin Pract.** 2008;82 Suppl 1:38-41.
18. Zhu Y, Usui HK, Sharma K. *Regulation of transforming growth factor-beta in diabetic nephropathy: Implications for treatment*. **Semin Nephrol.** 2007;27(2):153-60.).
19. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. *Advanced glycation end products and diabetic complications*. **Korean J Physiol Pharmacol.** 2014;18(1):1-14.
20. Takenouchi A, Tsuboi A, TerazawaWatanabe M, Kurata M, Fukuo K, Kazumi T. *Direct association of visit-to-visit HbA1c variation with annual decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes*. **J Diabetes Metab Disord.** 2015; 14(1):1–7.
21. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
22. ADA (American Diabetes Assosiation). 2010. *Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care.
23. Nagashima K., G.W.Mack, A.Haskell, T.Nishiyasu, E.R.Nadel. *Mechanism for the posture-specific plasma volume increase after a single intense exercise protocol*. **J.Appl.Physiol.** 1999. 86:867-873

24. Raastad T., T.Glomsheller, T.Bjørø, J.Hallen. *Changes in human skeletal muscle contractility and hormone status during 2 weeks of heavy strength training.* **Eur.J.Appl.Physiol.** 2001. 84:54-63
25. Greenblatt DJ, Ransil BJ, Harmatz JS, Smith TW, Duhme DW, Koch-Weser J: *Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects.* **J Clin Pharmacol** 1976;16:321-328
26. Layali,Zuhurul.2021.Diabetes Melitus Tipe 2 Menurunkan Nilai Handgrip Test dan Gait Speed Test Individu Dengan Usia dan Jenis Kelamin Yang Sama Di Malang Raya.Skripsi
27. Sunaryanto, A. (2010). Penatalaksanaan Penderita dengan Diabetik Nefropathy. Tinjauan Kasus. Denpasar: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
28. Arsono S. Diabetes Melitus sebagai Faktor Risiko Kejadian Gagal Ginjal Terminal [thesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2005.
29. M.Clevo Rendy, Margareth TH. Asuhan Keperawatan Medikal Bedah Penyakit Dalam Edisi 1.2012.Nuha Medika : Yogyakarta.
30. Suharyanto, Toto & Majid, Abdul. Asuhan Keperawatan Pada Klien Dengan Gangguan Sistem Perkemihan. 2013. Jakarta : TIM.
31. Romero-Aroca, Pedro & Baget-Bernaldiz, Marc & Navarro-Gil, Raul & Moreno-Ribas, Antonio & Valls, Aida & Sagarra-Alamo, Ramon & barrot de la puente, Joan & Mundet, Xavier. *Glomerular Filtration Rate and/or Ratio of Urine Albumin to Creatinine as Markers for Diabetic Retinopathy: A Ten-Year Follow-Up Study.* **Journal of Diabetes Research.** 2018. 1-9. 10.1155/2018/5637130.
32. Indrayanti L, Muljono H. Profil asam laktat penderita diabetes mellitus terkendali dan tidak terkendali. **Indonesian Journal of Clinical Pathology.**2008.14(3): 97-101
33. Cao, Zemin, and Mark E Cooper. "Pathogenesis of diabetic nephropathy." **Journal of diabetes investigation** vol.2,4(2011):243-7. doi:10.1111/j.2040-1124.2011.00131.x
34. Hoang K, Tan JC, Derby G, Blouch KL, Masek M, Ma I, Lemley KV, Myers BD: Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. **Kidney Int** 64:1417– 1424, 2003.