

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Landasan Teori

##### 2.1.1 Hemoglobin A1c (HbA1c)

###### 2.1.1.1 Definisi

Hemoglobin glikosilat atau HbA1 terdiri dari 3 fraksi yaitu HbA1a, HbA1b, dan HbA1c. Ketika glukosa masuk ke dalam sel darah merah menyebabkan terjadinya glikosilasi gugus  $\epsilon$  amino residu lisin dan terminal hemoglobin. Hemoglobin A1c merupakan fraksi terpenting dan terbanyak sekitar 4-5% dari Hb total.<sup>(6)</sup>

Kadar HbA1c dibentuk dalam jalur glikasi non-enzimatik oleh paparan hemoglobin terhadap glukosa plasma, ukuran komponennya beta-N 1-deoxy fruktosil hemoglobin.<sup>(6)</sup> Hemoglobin A1c didefinisikan sebagai hemoglobin yang terglikasi secara ireversibel pada satu atau kedua valin N-terminal dari rantai beta.<sup>(14)</sup> Setelah molekul hemoglobin terglikasi, HbA1c terus berada dalam sel darah merah selama sisa masa hidupnya (120 hari).<sup>(6)</sup> Jumlah HbA1c yang terbentuk sesuai dengan jumlah konsentrasi glukosa di dalam darah.<sup>(6)</sup>

###### 2.1.1.2 HbA1c pada Kontrol DM

Hemoglobin A1c yang merupakan bentuk hemoglobin yang diukur terutama untuk mengidentifikasi rata-rata konsentrasi glukosa plasma selama periode yang lama dan telah menjadi tes yang paling banyak digunakan dan diterima untuk memantau kontrol glikemik pada individu dengan DM.<sup>(6)</sup> Pemeriksaan HbA1c dapat menghindari masalah variabilitas nilai glukosa sehari-hari.<sup>(15)</sup> Kadar glukosa darah pada penderita DM tipe II berfluktuasi dari waktu ke waktu

sedangkan kadar HbA1c secara perlahan sehingga dapat digunakan untuk mengontrol rata-rata konsentrasi glukosa.<sup>(14,16)</sup>

Berdasarkan *Clinical Practice Recommendation* dari *American Diabetes Association (ADA)* nilai target kadar HbA1c pada pasien DM dewasa yang tidak hamil adalah <7,0% sebagai tanda status metabolik yang baik sehingga dapat mencegah dan mengurangi risiko penyakit mikrovaskular seperti nefropati diabetik.<sup>(9)</sup>

Target HbA1c yang ditetapkan untuk setiap individu adalah 6,5-7% dengan mempertimbangkan risiko hipoglikemia berat, status kardiovaskular dan komorbiditas. Sedangkan target untuk penderita DM tipe II adalah sebagai berikut.

- 1) HbA1c < 6,5% = kendali diabetes baik
- 2) HbA1c 6,5-8% = kendali diabetes sedang
- 3) HbA1c >8% = kendali diabetes buruk.<sup>(16)</sup>

## 2.1.2 Laju Filtrasi Glomerulus

### 2.1.2.1 Definisi

Laju filtrasi glomerulus atau *glomerular filtration rate* adalah volume total darah yang terfiltrasi di glomerulus ginjal per-satuan waktu dengan nilai normal 120 mL/menit/ 1,73 m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh, yang artinya setara dengan 180 liter/hari.<sup>(17)</sup>

Secara praktik klinis pemeriksaan LFG digunakan untuk menginterpretasikan penyakit ginjal berdasarkan tanda gejala dan hasil kelainan laboratorium, menyesuaikan dosis obat, mendeteksi serta menilai risiko gangguan ginjal akut dan mengelola penyakit ginjal.<sup>(18)</sup> Sedangkan menurut *National Kidney Foundation* LFG merupakan parameter

terbaik yang dapat digunakan untuk mengukur tingkatan fungsi ginjal dan kerusakan ginjal.<sup>(19)</sup>

### 2.1.2.2 Perhitungan LFG

*The National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF/KDOQI) merekomendasikan untuk perhitungan *estimated GFR* (eGFR) disesuaikan dengan kreatinin serum berdasarkan usia, ukuran tubuh, jenis kelamin, ras dengan menggunakan persamaan *Cockroft and Gault*.<sup>(9)</sup>

$$\text{GFR mL/min} = \frac{(140 - \text{usia}) \times \text{Berat badan(kg)} \times (0,85 \text{ pada perempuan})}{75 \times S_{\text{cr}} \text{ (mg/dL)}}$$

Kemudian *The Abbreviated Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) mempunyai persamaan yang cocok untuk pasien usia 18-70 tahun dengan menggunakan 4 variabel yaitu usia, jenis kelamin, ras, kreatinin plasma.<sup>(20)</sup>

$$\text{eGFR (ml/menit/ 1,73 m}^2\text{)} = 175 (S_{\text{cr}})^{-1,54} \times (\text{Usia})^{-0,203} \times (0,742 \text{ pada perempuan}) \times (1,210 \text{ pada ras African-American})$$

$S_{\text{cr}}$  : serum creatinine

**Tabel 2.** Prognosis CKD Menurut Kategori GFR.<sup>(21)</sup>

Kategori GFR	Deskripsi	Nilai GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
G1	Normal	≥ 90
G2	Penurunan ringan	60-89
G3a	Penurunan sedang	45-59
G3b	Penurunan berat	30-44
G4	Penurunan sangat berat	15-29
G5	Gagal ginjal	< 15

## 2.1.3 Kreatinin Plasma

### 2.1.3.1 Definisi

Kreatinin merupakan hasil pemecahan keratin fosfat otot yang diproduksi secara konstan berdasarkan massa otot didalam tubuh.<sup>(22)</sup> Massa otot berhubungan dengan kreatinin, menggambarkan perubahan fungsi kreatinin dan fungsi ginjal. <sup>(22)</sup> Kadar kreatinin plasma dan urin relatif stabil didalam tubuh sehingga digunakan sebagai salah satu indikator untuk menilai fungsi ginjal.<sup>(23,24)</sup>

Pemeriksaan kreatinin plasma merupakan salah satu parameter penting untuk mengetahui fungsi ginjal, kebijakan terapi pada pasien gangguan fungsi ginjal dan sebagai indikator dalam menentukan apakah pasien gangguan fungsi ginjal memerlukan hemodialisa.<sup>(22)</sup>

### 2.1.3.2 Metode Pemeriksaan

Metode yang sering digunakan untuk pemeriksaan kreatinin plasma adalah metode *Jaffe Reaction*, prinsip dari metode ini adalah kreatinin membentuk kompleks berwarna merah jingga dalam larutan pikrat basa.<sup>(23)</sup> *Jaffe Reaction* dibagi menjadi 2 yaitu deproteinisasi dan tanpa deproteinisasi.<sup>(24)</sup> Deproteinisasi memiliki keuntungan kandungan nitrogen dalam sampel seperti protein dan ureum sudah terikat dengan *Trichlor Acetic Acid* (TCA) sehingga supernatan terbebas dari bahan-bahan nitrogen.<sup>(23)</sup> Sedangkan tanpa deproteinisasi adalah cara yang paling sering digunakan karena memiliki keuntungan waktu yang singkat, sampel yang digunakan hanya sedikit serta pengerjaannya yang mudah namun kekurangan dari cara ini adalah beberapa protein tidak dapat diendapkan sehingga menyebabkan kreatinin tinggi yang palsu.<sup>(23)</sup>

**Tabel 3.** Nilai rujukan kadar kreatinin.<sup>(25)</sup>

Populasi	Sampel	Metode Jaffe
Laki-laki Dewasa	Plasma atau serum	0,9-1,3 mg/dL(80-115 $\mu$ mol/L)
Perempuan Dewasa	Plasma atau serum	0,6-1,1 mg/dL(53-97 $\mu$ mol/L)

### 2.1.3.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi

Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin plasma antara lain:

1. Perubahan masa otot
2. Diet tinggi protein
3. Obat-obatan (sefalosporin, aldacton, aspirin dll)
4. Aktivitas fisik yang berlebih
5. Usia dan jenis kelamin.<sup>(20)</sup>

## 2.1.4 Diabetes Melitus Tipe II

### 2.1.4.1 Definisi

Diabetes Melitus adalah salah satu penyakit metabolik dengan tanda khas hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya yang bersifat kronis dan dikenal sebagai *the silent killer*.<sup>(1)</sup> Menurut Departemen Kesehatan berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 terjadi peningkatan prevalensi DM menjadi 10,9%.<sup>(12)</sup> Laporan *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017 jumlah penderita DM di Indonesia mencapai 10,3 juta hal tersebut menjadikan Indonesia sebagai Negara peringkat ke 6 dengan jumlah penderita DM.<sup>(3)</sup> Prediksi dari IDF menyatakan bahwa akan terus terjadi peningkatan hingga 16,7 juta pada tahun 2045.<sup>(3)</sup> Diperkirakan masih banyak yaitu sekitar 50% penderita diabetes yang belum terdiagnosis di Indonesia.<sup>(1)</sup> Selain itu

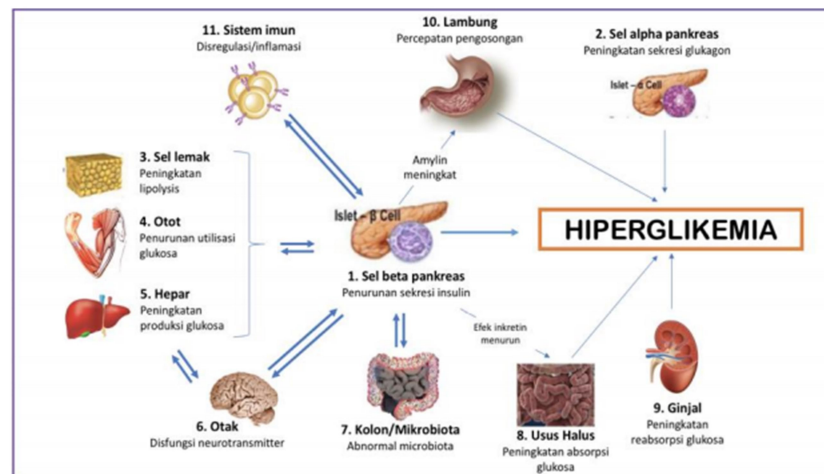
hanya dua pertiga dari yang terdiagnosis yang rutin menjalani pengobatan, baik non farmakologis ataupun farmakologis. Dari jumlah dua pertiga tersebut hanya sepertiga yang terkontrol dengan baik.<sup>(1)</sup>

#### **2.1.4.2 Faktor Risiko**

Faktor resiko utama untuk DM tipe II adalah sebagai berikut.<sup>(25)</sup>

1. Usia tua
2. Ras (mongoloid, melanesoid, dan negroid)
3. Riwayat keluarga Diabetes Melitus tipe II
4. Rendahnya status sosial ekonomi
5. Faktor genetik (misalnya, membawa alel risiko pada gen TCF7L2)
6. Komponen sindrom metabolisme (lingkar pinggang meningkat, tekanan darah meningkat, kadar trigliserida plasma meningkat, kadar kolesterol HDL plasma rendah dan kecil, partikel kolesterol LDL padat)
7. Kelebihan berat badan atau obesitas ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )
8. Obesitas perut atau sentral (terlepas dari BMI)
9. Faktor diet yang tidak sehat (konsumsi rutin minuman manis dan daging merah serta konsumsi rendah biji-bijian dan makanan kaya serat lainnya)
10. Merokok
11. Gaya hidup
12. Riwayat diabetes mellitus gestasional atau kelahiran neonatus dengan berat > 4kg
13. Beberapa obat-obatan, seperti statin, tiazid, dan beta-blocker
14. Stres psikososial dan depresi aksi.<sup>(25)</sup>

### 2.1.4.3 Patogenesis



**Gambar 1.** *The egretious eleven*, sebelas organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia Diabetes Melitus tipe II.<sup>(26)</sup>

Patogenesis DM tipe II disebabkan oleh sebelas hal (*Egretious Eleven*) berikut :

#### 1. Kegagalan sel beta pancreas

Pada saat terdiagnosis DM tipe II fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja pada jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.<sup>(1)</sup>

#### 2. Disfungsi Sel Alfa Pankreas

Sel- $\alpha$  berfungsi untuk sintesis glukagon saat keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Menyebabkan *hepatic glucose production* dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon adalah GLP-1 agonis, DPP4 inhibitor dan amilin.<sup>(1)</sup>

#### 3. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, dapat menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan FFA di dalam plasma. Peningkatan FFA dapat merangsang

proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver serta otot. FFA juga akan mengakibatkan gangguan pada sekresi insulin (*lipotoxocity*). Obat yang dapat bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion.<sup>(1)</sup>

#### 4. Otot

Pada penderita DM tipe II terdapat gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat dari gangguan fosforilasi tirosin sehingga menyebabkan gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, serta penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion.<sup>(1)</sup>

#### 5. Hepar

Pada penderita DM tipe II terjadi resistensi insulin yang cukup berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver meningkat. Obat yang bekerja pada jalur ini adalah metformin, yang menekan proses gluconeogenesis.<sup>(1)</sup>

#### 6. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang cukup kuat. Pada seseorang yang obesitas baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Dalam hal ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin.<sup>(1)</sup>

#### 7. Kolon atau Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon juga berkontribusi dalam hiperglikemi karena terbukti adanya hubungan mikrobiota usus dengan DM tipe I, DM tipe II, dan obesitas. Hal tersebut juga dapat menjelaskan bahwasannya

hanya sebagian individu dengan badan badan berlebih akan berkembang menjadi DM.<sup>(1)</sup>

#### 8. Usus

Glukosa yang di konsumsi secara oral memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (*glucagon-like polypeptide-1*) dan GIP (*gastric inhibitory polypeptide*). Pada penderita DM tipe II didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Selain itu incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit saja. Obat yang bekerja pada jalur ini adalah kelompok DPP-4 inhibitor. Saluran pencernaan juga memiliki peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida lalu diserap oleh usus dan mengakibatkan meningkatnya glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase ini adalah acarbose.<sup>(1)</sup>

#### 9. Ginjal

Ginjal memfiltrasi kurang lebih 163 gr/hari glukosa. 90% dari glukosa yang terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium Glucose coTransporter*) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedangkan yang 10% akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga hasil akhir tidak ada glukosa dalam urin. Pada DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan bersama urin (SGLT-2 inhibitor) contoh obat ini adalah Dapaglifozin.<sup>(1)</sup>

## 10. Lambung

Penurunan produksi amilin pada penderita DM akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas sehingga terjadi percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus hal ini berhubungan dengan peningkatan glukosa postprandial.<sup>(1)</sup>

## 11. Sistem Imun

Sitokin menginduksi respons fase akut yang berhubungan kuat dengan patogenesis DM tipe II serta komplikasinya termasuk dislipidemia dan aterosklerosis. Pada DM tipe II ditandai dengan adanya resistensi insulin perifer dan terjadi penurunan produksi insulin, disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer (adiposa, hepar dan otot).<sup>(1)</sup>

### 2.1.4.4 Tanda dan Gejala

Keluhan yang dapat ditemukan pada penderita Diabetes Melitus tipe II adalah :

1. Keluhan klasik yaitu: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya.<sup>(1)</sup>
2. Keluhan lainnya: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita).<sup>(1,27)</sup>

Apabila ditemukan keluhan klasik dan pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah dapat ditegakkan diagnosis, namun jika tidak ditemukan keluhan klasik DM, maka perlu dua kali pemeriksaan glukosa darah dan hasilnya abnormal. Diagnosis DM juga dapat ditegakkan melalui kriteria berikut.

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $> 126$  mg/dL. Puasa/ tidak ada asupan kalori tambahan sedikitnya 8 jam.<sup>(27)</sup>

2. Atau Glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTOG) dengan beban glukosa 75 gram.<sup>(27)</sup>
3. Atau Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $> 200$  mg/dL + Keluhan klasik Diabetes Mellitus tipe II.<sup>(27)</sup>
4. Atau Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5$  dengan metode yang terstandarisasi oleh *National Glychohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).<sup>(27)</sup>

**Tabel 4.** Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes.<sup>(1)</sup>

	HbA1c (%)	GDP (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
<b>Diabetes</b>	$\geq 6,5$	$\geq 126$	$\geq 200$
<b>Pre-Diabetes</b>	5,7 – 6,4	100 - 125	140 - 199
<b>Normal</b>	$< 5,7$	70 - 99	70 - 139

#### 2.1.4.5 Pengobatan

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penderita Diabetes Melitus tipe II. Tujuan penatalaksanaan adalah :

1. Tujuan pengobatan untuk jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut penyakit tersebut.<sup>(1)</sup>
2. Tujuan pengobatan untuk jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.<sup>(1)</sup>
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.<sup>(1)</sup>

## A. Terapi Farmakologis

### a. Obat Antihiperglikemia Oral

**Tabel 5.** Profil obat antihiperglikemia oral yang tersedia di Indonesia.<sup>(1)</sup>

Golongan Obat	Cara Kerja	Efek Samping	Penurunan HbA1c
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	1,0 – 2,0%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5 – 1,5%
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	Dyspepsia, diare, asidosis laktat	1,0 – 2,0%
Penghambat Alfa Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5 – 0,8%
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5 - 1,4%
Penghambat DPP-IV	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5 – 0,8%
Penghambat SGLT-2	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, infeksi saluran kemih	0,8 – 1,0%

### b. Obat Antihiperglikemia Suntik

Yang termasuk anti hiperglikemia suntik adalah insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1.<sup>(1)</sup>

## B. Terapi Non Farmakologis

### 1. Terapi nutrisi medis

Berarti makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Penderita DM perlu diberikan penekanan mengenai

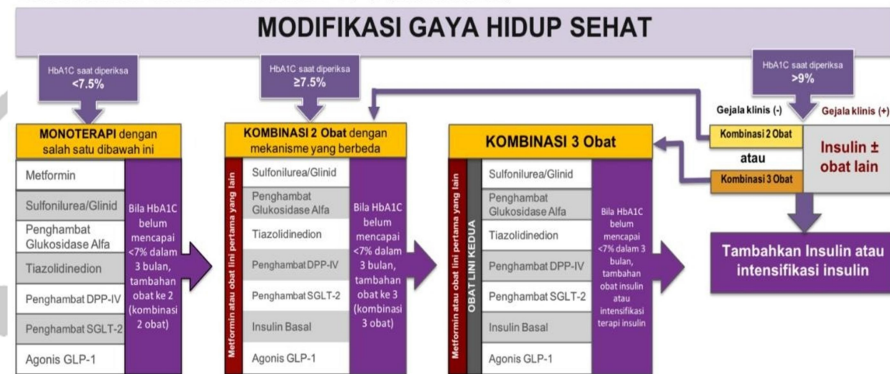
pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kandungan kalori.<sup>(1)</sup>

## 2. Latihan fisik

Latihan fisik sehari-hari yang dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali/minggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit/minggu. Dengan jeda antar latihan tidak boleh lebih dari 2 hari berturut-turut.<sup>(1)</sup>

### 2.1.4.6 Algoritma Tatalaksana

Sasaran Kendali Glukosa Darah : HbA1C < 7 % (individualisasi)



**Gambar 2.** Algoritma tatalaksana Diabetes Melitus tipe II.<sup>(1)</sup>

### 2.1.4.7 Pencegahan

#### a. Pencegahan primer

Berupa semua aktivitas yang ditujukan untuk mencegah timbulnya hiperglikemia pada individu baik yang berisiko untuk jadi diabetes melitus maupun tidak.<sup>(27)</sup>

#### b. Pencegahan sekunder

Menemukan penderita DM sedini mungkin, misalnya dengan menggunakan tes penyaringan terutama pada populasi yang berisiko tinggi DM.<sup>(27)</sup>

#### c. Pencegahan tersier

Semua upaya yang bertujuan untuk mencegah komplikasi atau kecacatan akibat komplikasi.<sup>(27)</sup>

#### 2.1.4.8 Komplikasi

Komplikasi diabetes melitus tipe 2 meliputi :

##### 1. Makroangiopati

Penyakit jantung coroner, penyakit arteri tepi, stroke iskemik atau stroke hemoragik.<sup>(1,27)</sup>

##### 2. Mikroangiopati

Retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati, kardiomiopati.<sup>(1,27)</sup>

Komplikasi makrovaskular terjadi karena adanya resistensi insulin sedangkan komplikasi mikrovaskular lebih sering terjadi karena hiperglikemia kronik. Kerusakan vaskular ini berawal dari terjadinya disfungsi endotel akibat glikosilasi dan stress oksidatif pada sel-sel endotel pembuluh darah.<sup>(28)</sup>

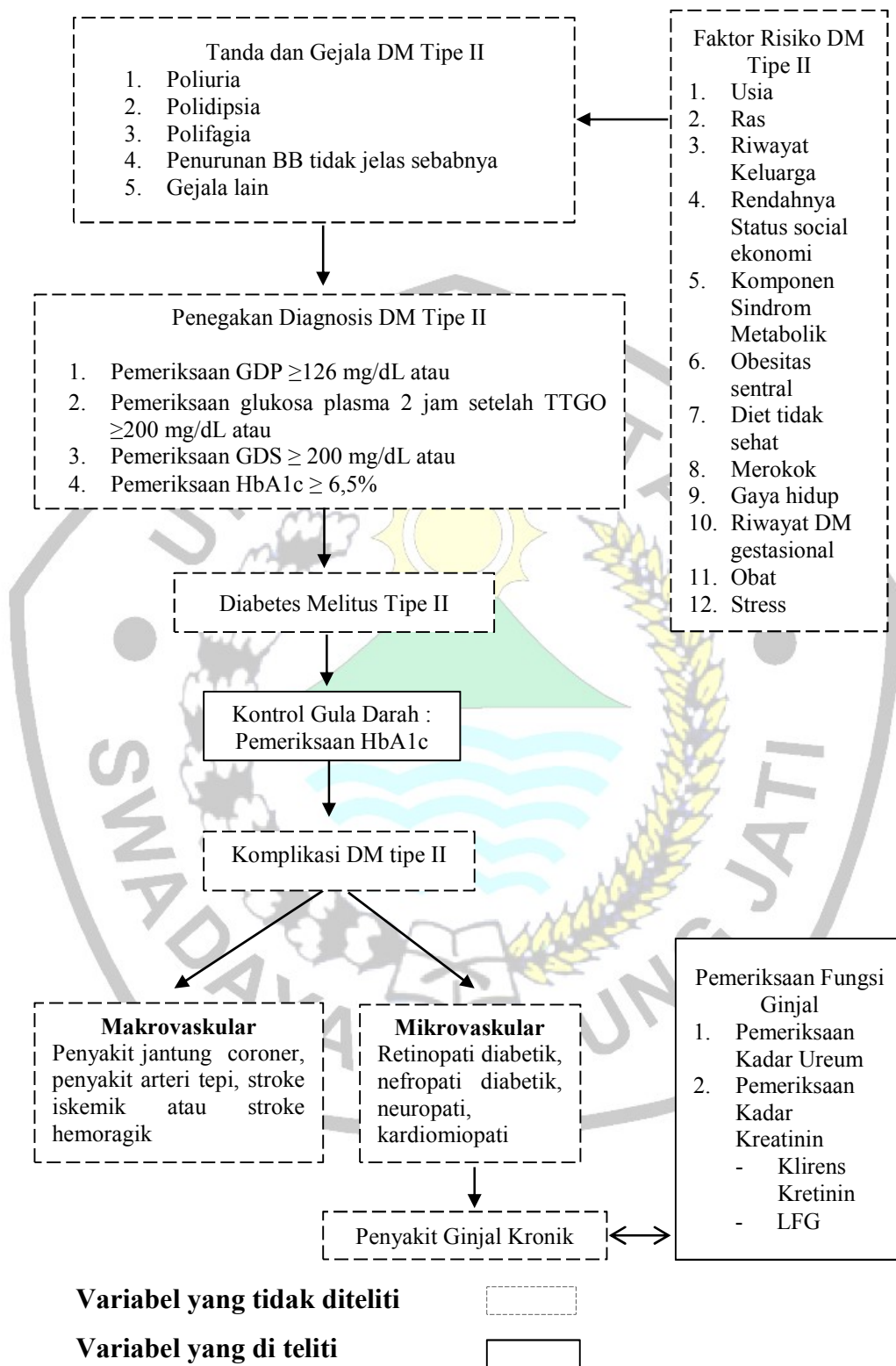
Endotel memiliki fungsi dalam mempertahankan homeostasis pembuluh darah.<sup>(1)</sup> Istilah disfungsi endotel berarti kondisi endotel kehilangan fungsi fisiologisnya seperti kecenderungan meningkatkan vasodilatasi, fibrinolisis dan antiagregasi.<sup>(28)</sup> Dalam keadaan ini sel endotel mensekresikan mediator yang menyebabkan vasokonstriksi seperti endotelian-a, tromboksan A<sub>2</sub> atau vasodilatasi seperti nitrit oksida (NO), prostasiklin dan *endothelium derived hyperpolarizing factor*.<sup>(28)</sup>

Pada DM tipe II disfungsi endotel hampir selalu ada karena hiperglikemia kronis yang memicu terjadinya gangguan produksi dan aktivitas NO sedangkan endotel memiliki keterbatasan untuk memperbaiki kerusakan. Hal ini menyebabkan terjadinya proses awal apoptosis yang menyebabkan kerusakan pada tunika intima pembuluh darah. Proses apoptosis terjadi setelah melewati serangkaian proses yakni teraktivasi jalur B-1 integrin kemudian

akan menyebabkan peningkatan p38 *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) dan c-Jun N-terminal (JNK). Setelah sel endotel mengalami apoptosis, *vascular endothelial-cadherin* akan teraktivasi sehingga menyebabkan sel-sel didaerah sekitar yang rentan aterosklerosis juga mengalami apoptosis.<sup>(28)</sup>

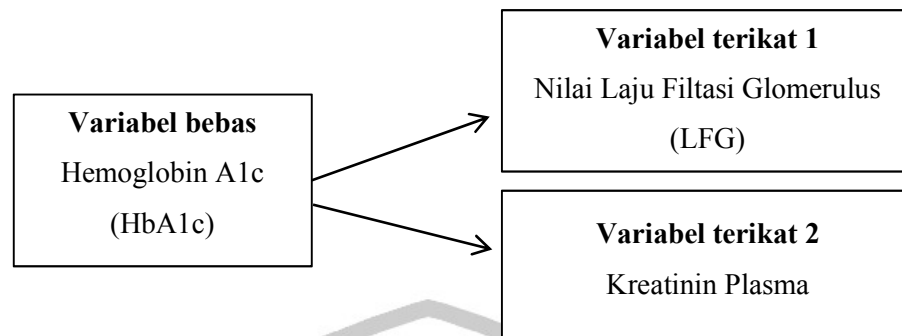


## 2.2 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

### 2.3 Kerangka Konsep



**Gambar 4.** Kerangka Konsep

### 2.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara HbA1c dengan nilai LFG pada pasien DM tipe II di RSUD Waled
2. Terdapat hubungan antara HbA1c dengan nilai kreatinin plasma pada pasien DM tipe II di RSUD Waled.