

PERBEDAAN DERAJAT PROTEINURIA PADA PENDERITA HIPERTENSI DENGAN DAN TANPA DIABETES MELITUS TIPE 2

KARYA TULIS ILMIAH

Dimaksudkan Untuk Memenuhi Sebagian Syarat

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Di Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh

ROBERTUS FEBRIAN ADITAMA

41200473

DUTA WACANA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2024

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Robertus Febrian Aditama
NIM : 41200473
Program studi : Program Studi Kedokteran
Fakultas : Fakultas Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**PERBEDAAN DERAJAT PROTEINURIA PADA PENDERITA HIPERTENSI
DENGAN DAN TANPA DIABETES MELITUS TIPE 2**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta
Pada Tanggal : 06 Agustus 2024

Yang menyatakan

(Robertus Febrian Aditama)

NIM 41200473

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul :

PERBEDAAN DERAJAT PROTEINURIA PADA PENDERITA HIPERTENSI DENGAN DAN TANPA DIABETES MELITUS TIPE 2

Telah diajukan dan dipertahankan oleh :

ROBERTUS FEBRIAN ADITAMA

41200473

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta
dan dinyatakan DITERIMA
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran pada tanggal 16 Mei 2024

Nama Dosen

1. dr. Wiwiek Probawati, Sp.PD, KHOM :
(Dosen Pembimbing I/ Ketua Tim)
2. dr. Yustina Nuke Ardiyan, M.Biomed :
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Pradita Sri Mitasari, M.Med.Sc., Sp.PK :
(Dosen Penguji)

Tanda Tangan





Yogyakarta, 16 Mei 2024

Disahkan Oleh,

Dekan,

Wakil Dekan I bidang Akademik,




dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D



dr. Christiane Marlene Soai, M.Biomed

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

PERBEDAAN DERAJAT PROTEINUIRA PADA PENDERITA HIPERTENSI DENGAN DAN TANPA DIABETES MELITUS TIPE 2

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 16 Mei 2024



(Robertus Febrian Aditama)

41200473

DUTA WACANA

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan berkat yang melimpah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Perbedaan Derajat Proteinuria pada Penderita Hipertensi dengan dan tanpa Diabetes Melitus Tipe 2" sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah mendukung serta membantu mengarahkan penulis mulai dari awal penelitian hingga terselesaikannya penulisan skripsi ini yaitu kepada :

1. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Uniersitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin hingga terlaksanannya penelitian ini.
2. dr. Wiwiek Probowati Sp. PD. KHOM selaku dosen pembimbing I yang sudah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan dan dukungan selama penelitian dan penyusunan skripsi.
3. dr. Yustina Nuke Ardiyan M. Biomed selaku dosen pembimbing II yang sudah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan dan dukungan selama penelitian dan penyusunan skripsi.
4. dr. Pradita Sri Mitasari, M.Med.Sc., Sp.PK selaku dosen penguji atas ilmu, bimbingan, dan arahan dalam penyempurnaan penelitian.
5. Agus Nuhari, S.K.M, selaku Kepala Puskesmas Banguntapan 1 yang telah memberikan izin dan membantu penulis dalam melaksanakan penelitian.
6. Seluruh Perawat di Puskesmas Banguntapan 1 yang telah membantu penulis selama pengambilan data.
7. Seluruh Petugas Laboratorim di Puskesmas Banguntapan 1 yang telah membantu penulis selama pengambilan data.
8. Keluarga yang selalu memberikan dukungan semangat, motivasi dan menemani penulis dari awal hingga terselesaikannya skripsi ini.

9. Semua pihak yang telah membantu pelaksanaan dan penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

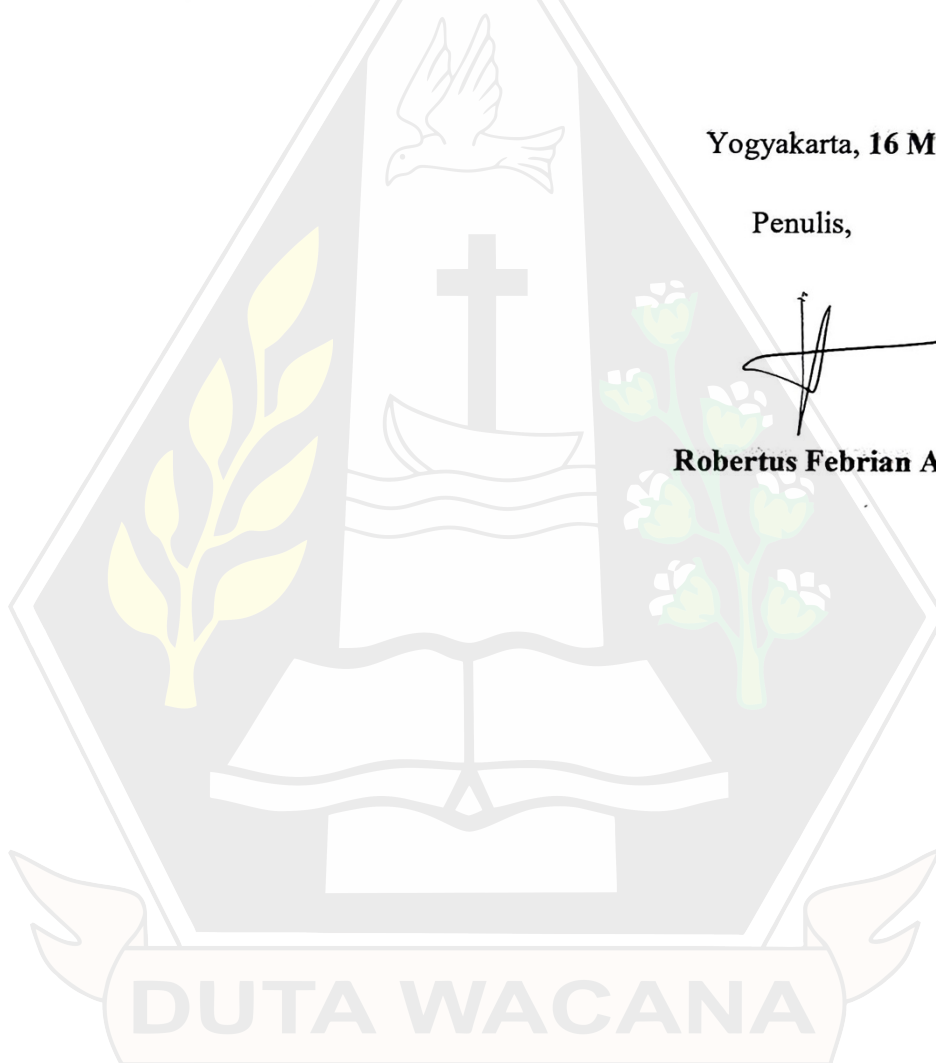
Tulisan ini masih jauh dari sempurna, adanya saran dan masukan yang membangun akan membuat karya tulis ini menjadi lebih baik lagi. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya oleh pembaca bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Yogyakarta, 16 Mei 2024

Penulis,



Robertus Febrian Aditama



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
ABSTRAK	xi
ABSTRACT.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Masalah Penelitian	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
1.5 Keaslian Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Hipertensi	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Etiologi.....	8
2.1.3 Patofisiologi	8
2.1.4 Komplikasi	11
2.2 Diabetes Melitus Tipe 2	12
2.2.1 Definisi.....	12
2.2.2 Kriteria Diagnosis	12
2.2.3 Faktor Resiko	13
2.2.4 Patofisiologi	13

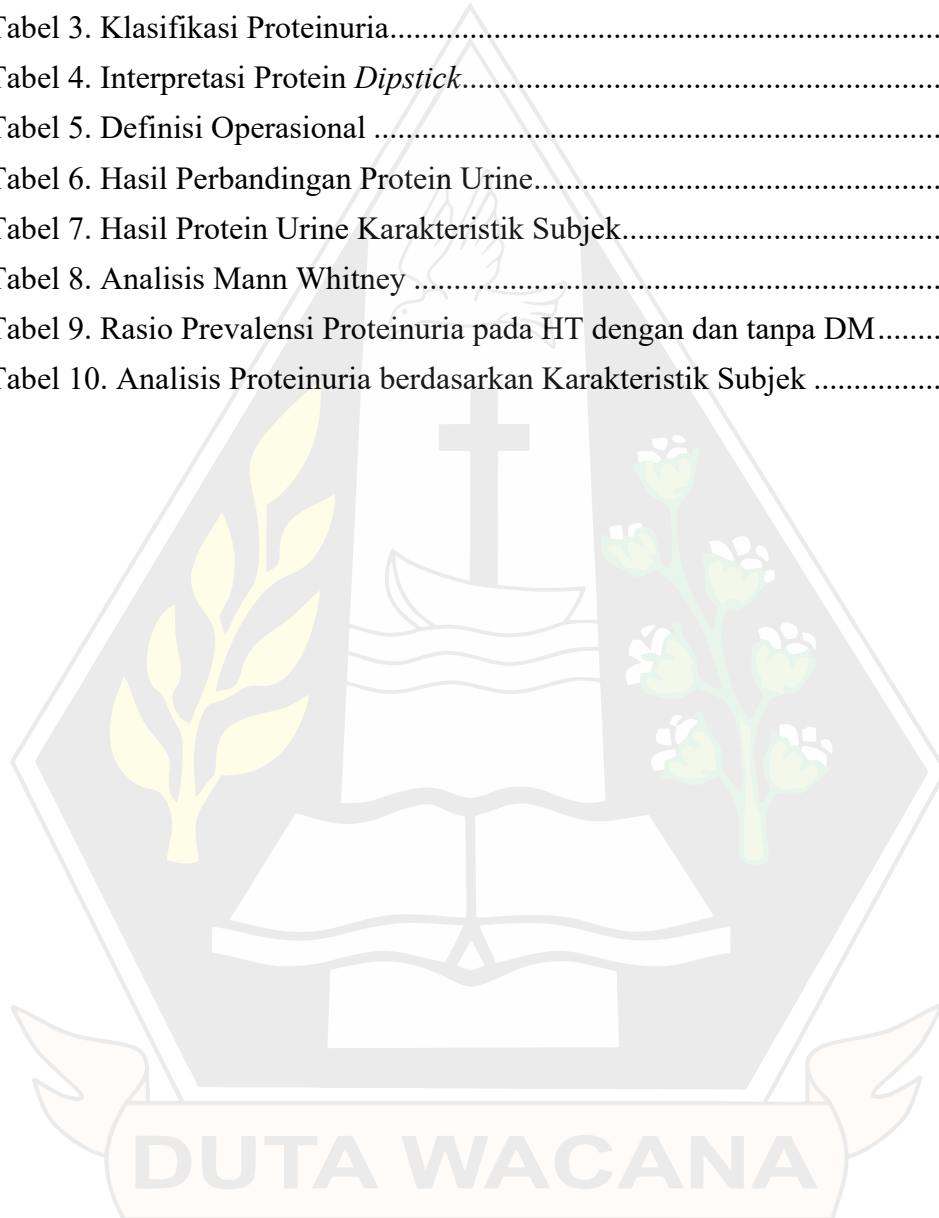
2.2.5 Komplikasi	16
2.3 Proteinuria	17
2.3.1 Definisi	17
2.3.2 Klasifikasi	18
2.3.3 Patofisiologi	19
2.4 Pemeriksaan Proteinuria	21
2.5 Landasan Teori	22
2.6 Kerangka Konsep	23
2.7 Hipotesis	23
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian	24
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	24
3.2.1 Tempat Penelitian	24
3.2.2 Waktu Penelitian	24
3.3 Populasi dan Sampling	24
3.3.1 Populasi	24
3.3.2 Cara Sampling	25
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	26
3.4.1 Variabel Bebas	26
3.4.2 Variabel Tergantung	26
3.4.3 Definisi Operasional	26
3.5 Perhitungan Besar Sampel	28
3.6 Alat dan Bahan	28
3.7 Pelaksanaan Penelitian	29
3.8 Analisis Data	30
3.9 Etika Penelitian	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Penelitian	31
4.1.1 Hasil Perbandingan Protein Urine	31
4.1.2 Hasil Protein Urine Berdasarkan Karakteristik Subjek	32
4.1.3 Analisis Uji Mann Whitney	35
4.1.4 Rasio Prevalensi Proteinuria pada HT dengan dan tanpa DM	35
4.1.5 Analisis Proteinuria berdasarkan Karakteristik Subjek	36

4.2 Pembahasan Penelitian.....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	49
5.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN.....	57



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	5
Tabel 2. Klasifikasi Tekanan Darah.....	7
Tabel 3. Klasifikasi Proteinuria.....	19
Tabel 4. Interpretasi Protein <i>Dipstick</i>	22
Tabel 5. Definisi Operasional	26
Tabel 6. Hasil Perbandingan Protein Urine.....	31
Tabel 7. Hasil Protein Urine Karakteristik Subjek.....	32
Tabel 8. Analisis Mann Whitney	35
Tabel 9. Rasio Prevalensi Proteinuria pada HT dengan dan tanpa DM.....	35
Tabel 10. Analisis Proteinuria berdasarkan Karakteristik Subjek	36



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Konsep	23
Gambar 2. Pelaksanaan Penelitian	29



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Informasi Subjek Penelitian	57
Lampiran 2. <i>Informed Consent</i>	59
Lampiran 3. Formulir Pengumpulan Data	61
Lampiran 4. Analisis Data.....	63
Lampiran 5. Dokumentasi Pengambilan Data Penelitian	72
Lampiran 6. Keterangan Kelaikan Etik KEPK FK UKDW.....	74
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian Dinas Kesehatan Kabupaten Bantul.....	75



PERBEDAAN DERAJAT PROTEINURIA PADA PENDERITA HIPERTENSI DENGAN DAN TANPA DIABETES MELITUS TIPE 2

Robertus Febrian Aditama¹, Wiwiek Probowati², Yustina Nuke Ardiyan¹

1 Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

2 Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta

Korespondensi : Robertus Febrian Aditama. Telp: 089648576267.

Email : febrian2robert@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : Proteinuria dapat digunakan sebagai penanda dini kerusakan ginjal dan juga merupakan salah satu penanda *hypertension-mediated organ damage*. Diabetes dan hipertensi bertanggung jawab atas lebih dari 50% kasus penyakit ginjal tahap akhir (ESRD). Salah satu faktor utama yang dijadikan hipotesis terjadinya proteinuria pada pasien hipertensi, yaitu adanya diabetes melitus sebagai komorbid tersering. **Tujuan :** untuk menganalisis perbedaan derajat proteinuria pada penderita hipertensi dengan DM Tipe 2 dan tanpa DM tipe 2. **Metode :** Penelitian dilakukan pada pasien rawat jalan yang mengalami hipertensi di Puskesmas Banguntapan 1 Bantul, Yogyakarta. Teknik sampling menggunakan purposive sampling dengan metode observasional analitik serta pendekatan cross sectional. Penilaian kadar protein urine menggunakan metode *dipstick* / carik celup. **Hasil :** Dari 150 sampel pasien hipertensi terbagi menjadi 50% sampel hipertensi dengan DM Tipe 2 dan 50% sampel hipertensi tanpa DM Tipe 2. Dari seluruh sampel didapatkan hasil protein urine trace (20,7%), protein urine +1 (14,7%), protein urine +2 (7,3%), protein urine +3 (4,0%), protein urine +4 (0,7%), dan protein urine negatif yaitu 52,7%. Jumlah pasien hipertensi dengan DM tipe 2 yang menunjukkan hasil proteinuria sebesar 68% sedangkan jumlah pasien hipertensi tanpa DM tipe 2 yang menunjukkan hasil proteinuria positif sebesar 26,7%. Hasil analisis Mann Whitney diperoleh nilai p value <0,001 yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara proteinuria pada pasien hipertensi dengan DM Tipe 2 dan tanpa DM Tipe 2. Selain itu diperoleh hasil analisis Prevalence Ratio sebesar 2,55. **Kesimpulan:** Penderita hipertensi dengan DM Tipe 2 memiliki derajat proteinuria yang lebih tinggi dibandingkan penderita hipertensi tanpa DM Tipe 2, dimana penderita hipertensi dengan DM tipe 2 memiliki risiko mengalami proteinuria sebesar 2,55 kali dibandingkan penderita hipertensi tanpa DM Tipe 2.

Kata Kunci : Protein urine, Hipertensi, Diabetes melitus tipe 2

COMPARISON OF PROTEINURIA DEGREE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES MELLITUS: AN OBSERVATIONAL STUDY BASED ON DIPSTICK PROTEINURIA EXAMINATION

Robertus Febrian Aditama¹, Wiwiek Probowati², Yustina Nuke Ardiyan¹

1 Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Yogyakarta.

2 Bethesda Hospital, Yogyakarta.

Correspondence : Robertus Febrian Aditama. Phone: 089648576267.

Email : febrian2robert@gmail.com

ABSTRACT

Background: Proteinuria can be used as an early marker of kidney damage and is also one of the indicators of hypertension-mediated organ damage. Diabetes and hypertension are responsible for more than 50% of cases of end-stage renal disease (ESRD). One of the main factors hypothesized to cause proteinuria in hypertensive patients is the presence of diabetes mellitus as the most common comorbidity.

Objective: to analyze the difference in the degree of proteinuria in patients with hypertension with Type 2 DM and without Type 2 DM. **Method:** The study was conducted on outpatient hypertensive patients at the Banguntapan 1 Bantul Community Health Center, Yogyakarta. Sampling technique using purposive sampling with an analytical observational method and a cross-sectional approach. Assessment of urine protein levels using the dipstick method. **Results:** Out of 150 samples of hypertensive patients, 50% were hypertensive samples with Type 2 DM and 50% were hypertensive samples without Type 2 DM. From all samples, urine protein results were obtained as follows: trace (20.7%), +1 (14.7%), +2 (7.3%), +3 (4.0%), +4 (0.7%), and negative proteinuria (52.7%). The number of hypertensive patients with Type 2 DM showing proteinuria was 68%, while the number of hypertensive patients without Type 2 DM showing positive proteinuria results was 26.7%. The Mann Whitney analysis yielded a p-value <0.001, indicating a significant difference in proteinuria between hypertensive patients with Type 2 DM and those without Type 2 DM. Additionally, an Prevalence Ratio analysis yielded a value of 2,55. **Conclusion:** Patients with hypertension and Type 2 DM have a higher degree of proteinuria compared to patients with hypertension without type 2 DM, which hypertensive patients with Type 2 DM have a risk of experiencing proteinuria 2,55 times higher than hypertensive patients without Type 2 DM.

Keywords: Urine protein, Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit hipertensi sering disebut sebagai *the silent killer*, dikarenakan penyakit ini berlangsung perlahan dan seringkali tidak menunjukkan gejala apapun selama bertahun-tahun. Masa laten ini menutupi perkembangan penyakit sehingga terjadi kerusakan organ yang bermakna (Price & Wilson, 2014). Prevalensi hipertensi diproyeksikan mencapai 1,4 miliar orang pada tahun 2025 (Mills *et al.*, 2016). Mengingat hubungan hipertensi yang signifikan dengan berbagai masalah kesehatan termasuk resiko kardiovaskular yang tinggi, perkembangan penyakit ginjal, stroke, hingga kematian, maka penting untuk mengidentifikasi tindakan pencegahan (Mills *et al.*, 2016). Pada sekitar 90% penderita hipertensi, penyebabnya tidak diketahui dan keadaan ini dikenal sebagai hipertensi esensial atau hipertensi primer sedangkan 10%-nya tergolong hipertensi sekunder yang dapat disebabkan oleh gangguan ginjal dan diabetes melitus (Kemenkes, 2016., Setiati *et al.*, 2014).

Diabetes melitus tipe 2 adalah kelainan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat regulasi glukosa yang tidak normal (Cho *et al.*, 2018). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Federasi Diabetes Internasional (IDF) memperkirakan bahwa kejadian diabetes mellitus tipe 2 pada tahun 2030 akan meningkat 2-3 kali lipat dari sekarang (PERKENI, 2021). Salah satu komplikasi mikrovaskular DM yang melibatkan ginjal adalah nefropati diabetik yang ditandai

dengan adanya proteinuria dan biasanya diikuti oleh penurunan fungsi ginjal yang progresif (Fineberg *et al.*, 2013). Diabetes Melitus tipe 2 dianggap sebagian besar dapat dicegah, oleh karena itu mengembangkan strategi untuk mencegah DM tipe 2 dan komplikasinya merupakan topik kesehatan yang penting (Petrie *et al.*, 2018).

Proteinuria adalah adanya kelebihan protein dalam urine dan telah diketahui sebagai penanda kerusakan ginjal dan prediktor penurunan fungsi ginjal di masa depan pada pasien dengan penyakit ginjal diabetes maupun non-diabetes (Cravedi & Remuzzi, 2013). Diagnosis kerusakan ginjal akibat hipertensi didasarkan pada temuan penurunan fungsi ginjal atau deteksi proteinuria (Williams *et al.*, 2018). Deteksi proteinuria menggunakan tes *dipstick* urine banyak digunakan dalam praktik klinis dan pemeriksaan kesehatan masyarakat karena biayanya yang rendah, kemudahan dalam penggunaan, hasil yang cepat, dan akurasi yang dapat diterima (Lim *et al.*, 2014).

Masalah ini menarik bagi peneliti karena saat ini diabetes mellitus (DM) dan hipertensi telah menjadi etiologi paling umum dari penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) di banyak negara (Rahimi *et al.*, 2013). Puskesmas Banguntapan 1 merupakan salah satu pusat kesehatan masyarakat di kabupaten Bantul yang menyelenggarakan program POSBINDU PTM termasuk hipertensi dan diabetes melitus, memiliki wilayah kerja yang cukup luas dengan 24 dusun binaan dan tingkat kunjungan pasien yang tinggi. Puskesmas ini memiliki fasilitas laboratorium termasuk pemeriksaan proteinuria dengan metode *dipstick* yang dilakukan pada pasien dengan indikasi medis. Oleh karena itu penulis ingin meneliti hasil protein urine pada pasien hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2 dan

dibandingkan dengan pasien hipertensi tanpa diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Banguntapan 1.

1.2 Masalah Penelitian

Apakah terdapat perbedaan derajat proteinuria pada penderita hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2 dan tanpa diabetes melitus tipe 2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui adakah perbedaan antara derajat proteinuria pada penderita hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2 dan tanpa diabetes melitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi proteinuria berdasarkan usia dan jenis kelamin pada penderita hipertensi dengan dan tanpa diabetes melitus tipe 2
2. Mengetahui prevalensi proteinuria pada penderita hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2
3. Mengetahui prevalensi proteinuria pada penderita hipertensi tanpa diabetes melitus tipe 2
4. Mengetahui derajat proteinuria pada penderita hipertensi dengan dan tanpa diabetes melitus tipe 2

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Sebagai sumber data bagi Puskesmas Banguntapan 1 mengenai prevalensi pasien yang mengalami proteinuria pada penderita hipertensi dengan maupun tanpa diabetes melitus tipe 2.
2. Bagi peneliti dan pembaca, diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan mengenai hubungan proteinuria pada penderita hipertensi dengan dan tanpa diabetes melitus tipe 2.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi tenaga kesehatan, diharapkan dapat menambah kewaspadaan dini akan resiko proteinuria pada pasien hipertensi dan diabetes melitus tipe 2.
2. Bagi penderita hipertensi dengan maupun tanpa diabetes melitus tipe 2, dapat menambah pengetahuan mengenai proteinuria sehingga diharapkan dapat patuh terhadap pengobatan untuk mencegah proteinuria akibat gangguan pada ginjal.

1.5 Keaslian Penelitian

Keaslian penelitian ini berdasarkan pada beberapa penelitian terdahulu yang memiliki kaitan dengan hipertensi, diabetes melitus tipe 2 dan proteinuria. Dari beberapa penelitian yang didapatkan, peneliti mencantumkan 4 penelitian yang dipilih karena karakteristik yang relatif sama dalam hal tema kajian, namun

berbeda dalam hal kriteria subjek, lokasi penelitian ataupun metode analisis yang digunakan.

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Peneliti, Tahun	Judul Penelitian	Metode	Hasil Penelitian
1.	Wikanningtyas <i>et al</i> , 2020	<i>The relationship of blood pressure with urine protein examination in fisherman of Batu Karas Village, Cijulang, Pangandaran, West Java.</i>	Studi <i>cross-sectional</i> deskriptif-analitik untuk mengetahui hubungan tekanan darah dengan protein urine. Dilakukan pemeriksaan urinalisis dan <i>dipstick</i> .	Ditemukan korelasi yang signifikan antara hasil pemeriksaan tekanan darah dan protein urine ($P = 0,048$).
2.	Risma, 2019	Hubungan Kadar Gula Darah Dengan Proteinuria Pada Pasien Diabetes Melitus Di Laboratorium Rumah Sakit Djolham Binjai	Studi <i>cross sectional</i> untuk mengetahui hubungan kadar gula darah dengan proteinuria pada pasien diabetes melitus dengan korelasi <i>regresi linier</i> .	Adanya hubungan yang kuat antara kadar gula darah dengan proteinuria pasien DM ($r = 0,93$), dengan nilai $R^2 = 0.87$ maka kontribusi kadar gula terhadap terjadinya proteinuria adalah 87%.
3.	Widyastuti, 2022	Gambaran Protein Urine Pada Penderita Diabetes	Penelitian deskriptif dengan desain <i>cross sectional</i> .	Kadar protein urine positif pada responden DM Tipe 2 paling banyak terjadi pada usia

		Melitus Tipe 2 di Puskesmas 1 Denpasar Barat	Pemeriksaan protein urine dilakukan dengan uji dipstick.	rentang usia 46 – 65 yang mengidap DM Tipe 2 durasi 5 – 10 tahun, memiliki riwayat hipertensi, dan mempunyai Indeks Massa Tubuh <i>overweight</i> (≥ 23 kg/m ²).
4.	Chandra <i>et al</i> , 2020	Prevalensi Proteinuria Dengan Pemeriksaan <i>Dipstick</i> Urine Pada Pasien Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Daerah Terpencil Kabupaten Rote Ndao	Penelitian deskriptif dengan desain cross sectional. Pengukuran proteinuria <i>dipstick</i> dilakukan dengan <i>Verify Urinalysis reagen strip</i> . Rasio protein yang dapat diukur adalah 15-2000 mg/dL.	Hasil analisis data menunjukkan 40% subyek memiliki proteinuria dengan tingkatan +1 sampai dengan +3. Faktor-faktor yang dianggap mempengaruhi proteinuria secara statistik meliputi lama hipertensi, derajat hipertensi, status gizi, riwayat diabetes, konsumsi garam, dan riwayat penyakit keluarga.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Definisi

Hipertensi arteri sistemik (atau disebut hipertensi) ditandai dengan tekanan darah yang terus-menerus tinggi di arteri sistemik. Tekanan darah umumnya dinyatakan sebagai rasio tekanan darah sistolik (yaitu, tekanan yang diberikan darah pada dinding arteri ketika jantung berkontraksi) dan tekanan darah diastolik (tekanan ketika jantung berelaksasi) (Oparil *et al.*, 2018). Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibedakan menjadi 2 kelompok, yaitu hipertensi essensial atau hipertensi primer yang tidak diketahui penyebabnya dan hipertensi sekunder yang penyebabnya dapat diketahui antara lain kelainan pembuluh darah ginjal, gangguan kelenjar tiroid (hipertiroid), penyakit kelenjar adrenal (hiperaldosteronisme) (Kemenkes, 2018).

Tabel 2. Klasifikasi Tekanan Darah

JNC VIII			ESC/ISH (2007)		
	Sistolik	Diastolik		Sistolik	Diastolik
Normal	< 120	< 80	Optimal	< 120	< 80
Pre-Hipertensi	130-139	80-89	Normal	120-129	80-84
Tahap 1	140-159	90-99	Normal Tinggi	130-139	85-89
Tahap 2	>160	>100	Tingkat 1	140-159	90-99
			Tingkat 2	160-179	100-109
			Tingkat 3	>180	>110
			Hipertensi Sistolik	>140	< 90

2.1.2 Etiologi

Berdasarkan etiologi, hipertensi dibagi menjadi hipertensi primer dan sekunder. Hipertensi primer sebagian besar ditemukan pada 90% insidensi, dan faktor genetik dianggap sebagai salah satu penyebabnya. Hipertensi sekunder disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok, hiperkolesterolemia, obesitas, konsumsi alkohol, obat-obatan, dan akibat dari penyakit lain yang berhubungan dengan gangguan hormonal, penyakit jantung, gangguan ginjal, diabetes melitus, dan penyakit vaskular (Setiati, 2014).

Hipertensi primer melibatkan beberapa jenis gen yang dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya hipertensi primer dan di hampir semua kasus terkait dengan riwayat keluarga yang positif. Kecenderungan genetik ini, bersama dengan sejumlah faktor lingkungan, seperti asupan natrium yang tinggi, kualitas tidur yang buruk atau *sleep apnea*, asupan alkohol berlebih dan tekanan mental yang tinggi, berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi (Hall & Hall, 2018).

2.1.3 Patofisiologi

Tekanan darah ditentukan oleh beberapa parameter sistem kardiovaskular, termasuk volume darah dan curah jantung (jumlah darah yang dipompa oleh jantung per menit) serta keseimbangan tonus arteri yang dipengaruhi oleh volume intravaskular dan sistem neurohumoral. Pemeliharaan tingkat tekanan darah fisiologis melibatkan interaksi yang kompleks dari berbagai elemen sistem neurohumoral terintegrasi yang mencakup sistem renin-angiotensin-aldosteron

(RAAS), peran peptida natriuretik dan endotelium, sistem saraf simpatis (SNS) dan sistem kekebalan tubuh (Oparil *et al.*, 2018).

1) Regulasi homeostatis natrium

Natrium (Na^+) adalah pengatur volume darah yang penting. Konsentrasi Na^+ serum yang tinggi meningkatkan retensi cairan (air), sehingga meningkatkan volume darah dan tekanan darah. Ketika Na^+ dalam makanan meningkat pada individu dengan tekanan darah normal, terjadi perubahan hemodinamik sebagai kompensasi untuk mempertahankan tekanan darah tetap konstan. Perubahan ini termasuk penurunan resistensi pembuluh darah ginjal dan perifer serta peningkatan produksi oksida nitrat (vasodilator) dari endotel.

2) Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron

Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron mempunyai efek yang luas pada pengaturan tekanan darah, memediasi retensi Na^+ , tekanan natriuresis (mekanisme peningkatan tekanan perfusi ginjal (gradien antara tekanan darah arteri dan vena ginjal) menyebabkan penurunan reabsorpsi Na^+ dan peningkatan ekskresi Na^+), sensitivitas garam, vasokonstriksi, disfungsi endotel dan cedera pembuluh darah, dan memainkan peran penting dalam patogenesis hipertensi.

3) Peptida Natriuretik

Peptida natriuretik atrium (ANP) dan peptida natriuretik otak (BNP) berperan penting dalam sensitivitas garam dan hipertensi. Keduanya memiliki sifat natriuretik dan vasodilator penting yang memungkinkan

pemeliharaan keseimbangan Na^+ dan tekanan darah selama pemuatan Na^+ .

Defisiensi Peptida natriuretik meningkatkan hipertensi (Hall & Hall, 2018).

4) Endotelium

Endotelium mengatur tonus pembuluh darah melalui sintesis oksida nitrat (NO), prostaglandin, dan faktor relaksasi lainnya. Disfungsi endotel berpartisipasi dalam peningkatan tonus miogenik arteri resistensi melalui aktivasi sistem renin-angiotensin (RAS), endotelin-1, katekolamin, dan produksi faktor pertumbuhan, yang mengarah ke vasokonstriksi, remodeling pembuluh darah dan kemudian meningkatkan resistensi terhadap aliran darah dan pada akhirnya meningkatkan tekanan darah perifer (Gallo *et al.*, 2022).

5) Sistem Saraf Simpatis

Di antara pasien dengan hipertensi, peningkatan keparahan hipertensi dikaitkan dengan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis. Menghasilkan disfungsi endotel yang dimediasi reseptor adrenergik alfa-1, vasokonstriksi, proliferasi otot polos pembuluh darah dan peningkatan kekakuan arteri, yang berkontribusi terhadap perkembangan dan pemeliharaan hipertensi (Fujita, 2014).

6) Inflamasi dan sistem kekebalan tubuh

Inflamasi dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan pelepasan mediator kuat, seperti *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide* (NO), sitokin, dan metaloproteinase. Sitokin memediasi pembentukan neo-intima (lapisan intima arteri yang baru atau menebal), sehingga mengurangi

diameter lumen pembuluh arteri kecil dan arteriol yang dipersarafi oleh saraf otonom dan pembuluh darah utama yang terlibat dalam regulasi tekanan darah, dan mempromosikan fibrosis vaskular, menyebabkan peningkatan resistensi dan kekakuan pembuluh darah (Hall & Hall, 2018).

2.1.4 Komplikasi

Hipertensi yang tidak terkontrol dapat mempengaruhi sistem pembuluh darah dan mengakibatkan kerusakan organ target, baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk stroke, infark miokard, retinopati, dan penyakit ginjal kronis. Gagal ginjal sering dijumpai sebagai komplikasi hipertensi yang lama dan pada proses akut seperti pada hipertensi maligna (Rivera, 2019).

Hipertensi dapat menjadi penyebab sekaligus komplikasi penyakit ginjal kronis. Tekanan darah yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan ginjal yang cepat (Oh *et al.*, 2019). Peningkatan tekanan darah yang berlangsung lama pada arteriol dan glomeruli akan menyebabkan terjadinya nefrosklerosis (Guyton & Hall, 2015). Penelitian klinis telah menunjukkan manfaat penurunan tekanan darah pada ekskresi proteinuria antara penderita diabetes dan non-diabetes (Haas *et al.*, 2018).

2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

2.2.1 Definisi

Diabetes melitus tipe 2 adalah kelainan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat regulasi glukosa yang tidak normal (Cho *et al.*, 2018). Dalam perkembangannya, DM tipe 2 disebabkan oleh kombinasi dua faktor utama yaitu gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan ketidakmampuan jaringan sensitif insulin untuk merespons insulin (Roden & Shulman, 2019). Kadar insulin yang rendah untuk mencapai respon yang memadai dan atau resistensi insulin pada jaringan target terutama otot rangka, jaringan adiposa, dan hepar serta tingkat reseptor insulin, sistem transduksi sinyal, enzim atau gen efektor bertanggungjawab atas kelainan metabolisme ini (Kharroubi & Darwish, 2015).

2.2.2 Kriteria Diagnosis

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM apabila terdapat keluhan seperti :

1. Keluhan klasik DM : poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
2. Keluhan lain : badan lemas, kesemutan, kulit gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan glukosa darah dan HbA1c.

Kriteria diagnosis DM adalah sebagai berikut :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl, atau

2. Pemeriksaan glukosa plasma $\geq 200\text{mg/dl}$ 2-jam setelah tes toleransi glukosa oral, atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200\text{mg/dl}$ dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia, atau
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ (PERKENI, 2021)

2.2.3 Faktor Resiko

Faktor risiko Diabetes Melitus Tipe 2 mencakup kombinasi kompleks faktor genetik, metabolisme, dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain sehingga berkontribusi terhadap prevalensinya. (Schellenberg *et al.*, 2013). Patogenesis DM tipe 2 sangat kompleks, sejumlah faktor yang meningkatkan risiko penyakit ini telah diidentifikasi, termasuk faktor risiko yang dapat dimodifikasi (indeks massa tubuh (BMI), kurangnya aktivitas fisik, pola makan) dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (usia, etnis, penyakit komorbiditas, riwayat keluarga, dan predisposisi genetik) (DeFronzo *et al.*, 2015).

2.2.4 Patofisiologi

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa (PERKENI, 2021).

Secara garis besar pathogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu :

1) Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas. Obat anti diabetik yang bekerja pada jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.

2) Disfungsi sel alfa pankreas.

Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (*hepatic glucose production*) dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibanding individu yang normal.

3) Sel lemak.

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksisitas.

4) Otot.

Pada pasien DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

5) Hepar

Pada pasien DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (*hepatic glucose production*) meningkat.

6) Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obese baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin.

7) Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2, dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM.

8) Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibanding bila diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu *glucagon like polypeptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotrophic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada pasien DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP.

9) Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Pada pasien DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga

terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine.

10) Lambung

Penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa postprandial.

11) Sistem Imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respon fase akut (disebut sebagai inflamasi derajat rendah, merupakan bagian dari aktivasi sistem imun bawaan/*innate*) yang berperan dalam induksi stress pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin (PERKENI, 2021)

2.2.5 **Komplikasi**

Presentasi klinis dan perkembangan penyakit pasien DM tipe 2 bersifat heterogen, yang dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis, berbagai kelainan patofisiologis, dan resiko yang berbeda-beda terhadap komplikasi. Komplikasi DM tipe 2 dapat diklasifikasikan sebagai komplikasi mikrovaskuler, seperti retinopati, neuropati, dan nefropati, atau komplikasi makrovaskuler, termasuk penyakit kardiovaskular, serebrovaskuler, dan pembuluh darah perifer (Harding *et al.*, 2019).

Nefropati diabetik didefinisikan sebagai sindrom klinis pada DM yang ditandai dengan albuminuria menetap yaitu: >300 mg/24 jam atau >200 mikrogram/menit pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan (Hendromartono, 2014). Sekitar 40% pasien diabetes mengalami penyakit ginjal yang mengakibatkan albuminuria dan menurunkan laju filtrasi glomerulus (GFR) (Nata *et al.*, 2020).

2.3 Proteinuria

2.3.1 Definisi

Protein pada plasma darah terdiri dari fraksi yang larut dalam air yang disebut albumin dan protein yang kurang larut dalam air disebut globulin. Albumin merupakan protein utama dalam plasma darah, pada konsentrasi 45g/l, albumin mewakili $>50\%$ dari semua protein plasma. Albumin mengalami proses filtrasi - reabsorpsi di ginjal dan sebagian kecil di eksresikan dalam urine sekitar 10-30 mg albumin per hari. Albumin merupakan protein yang ditemukan dalam urine namun pada keadaan patologis ekskresi albumin dapat meningkat secara dramatis menghasilkan apa yang disebut albuminuria. Albuminuria merupakan definisi dari kelebihan protein dalam urine yang dapat disebut sebagai proteinuria (Gburek *et al.*, 2021). Albuminuria diklasifikasikan ke dalam tiga tingkatan (A1, A2, dan A3) berdasarkan rasio kreatinin albumin (ACR) dalam sampel urine. Tingkat pertama dikenal sebagai albuminuria normal hingga sedikit meningkat yaitu <30 mg/24 jam. Tingkat kedua albuminuria yang meningkat secara moderat 30-300 mg/24 jam,

merupakan terminologi baru yang sebelumnya disebut "mikroalbuminuria". Tingkat ketiga albuminuria yang sangat meningkat > 300 mg/24 jam, sebelumnya dikenal sebagai makroalbuminuria atau proteinuria positif dengan dipstick. Albuminuria adalah definisi independen dari penyakit ginjal kronis (PGK) meskipun $\text{GFR} > 60$ mL/menit/1,73 m² (Abdelwahid *et al.*, 2022).

2.3.2 **Klasifikasi**

Proteinuria dapat diklasifikasikan berdasarkan metode diagnosisnya. Metode diagnosis yang menjadi *gold standard* untuk pengukuran proteinuria adalah ekskresi protein urine 24 jam. Kekurangan metode ini adalah merepotkan bagi pasien dan sering terjadi kesalahan karena pengambilan sampel yang tidak tepat. Metode diagnosis yang sering dianggap sebagai alternatif yang lebih praktis adalah sampel urine *dipstick*, metode ini memiliki spesifisitas tinggi yaitu 97% tetapi sensitivitasnya kurang karena hasil negative palsu dapat terjadi ketika sampel urine sangat encer. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) merekomendasikan skrining awal pada individu yang berisiko dengan *standard urine dipstick*. Bagi pasien yang dengan hasil *dipstick* positif disarankan melakukan pemeriksaan lanjutan kuantitatif konfirmasi seperti rasio albumin urine banding kreatinin (ACR) atau rasio protein urine banding kreatinin (PCR), keduanya telah terbukti berkorelasi dengan baik dengan kuantifikasi protein urine 24 jam (Currie & Delles, 2013).

Tabel 3. Klasifikasi Proteinuria (Currie & Delles, 2013)

Diagnostic test	Normal albuminuria	Microalbuminuria	Albuminuria	Proteinuria
24 hour urine albumin collection	<30 mg/24 hours	30–300 mg/24 hours	>300 mg/24 hours	>300 mg/24 hours
Spot urine dipstick	<30 mg/dL	N/A	>30 mg/dL	>30 mg/dL
Spot urine albumin to creatinine ratio	<17 mg/g (men)	17–250 mg/g (men)	>250 mg/g (men)	N/A
	<25 mg/g (women)	25–355 mg/g (women)	>355 mg/g (women)	
	<2.5 mg/mmol (men)	<35 mg/mmol	>35 mg/mmol	
	<3.5 mg/mmol (women)	30–300 ug/mg	>300 ug/mg	
Spot urine protein to creatinine ratio	<200 mg/g	N/A	N/A	>200 mg/g
	<45 mg/mmol			>45 mg/mmol

Abbreviation: N/A, not available.

2.3.3 Patofisiologi

Dalam keadaan normal di sirkulasi ginjal, glomerulus menerima 25% dari curah jantung (*cardiac output*). Degradasi albumin total pada dewasa dengan berat badan 70 kg adalah sekitar 14 gram/ hari atau 5% dari pertukaran protein seluruh tubuh per hari. Albumin didegradasi 40-60% di otot, 15% di hepar, 10% di ginjal dan 10% sisanya masuk ke dalam saluran cerna. Produk degradasi akhir berupa asam amino. Hampir semua albumin yang difiltrasi di ginjal akan di reabsorpsi oleh tubulus proksimalis dan akhirnya hanya 10-30 mg/24 jam yang terdapat dalam urine pada kondisi normal (Guyton & Hall, 2015).

Proteinuria dapat terjadi melalui 3 jalur yang berbeda yaitu:

- 1) Disfungsi glomerulus. Disfungsi glomerulus mengubah permeabilitas membran basalis glomerulus yang menyebabkan albuminuria dan imunoglobulinuria. Penghalang filtrasi glomerulus adalah struktur membran tiga lapis yaitu Endotel glomerulus fenestrasi, membran basal glomerulus dan podosit. Proteinuria glomerulus diakibatkan oleh rusaknya barrier filtrasi glomerulus dan peningkatan tekanan hidrostatik. Disfungsi barrier yang terdiri dari kolagen dan laminin menyebabkan hilangnya muatan

negatif, yang bermanifestasi dalam munculnya protein bermuatan negatif dalam urine. Penyebab disfungsi glomerulus yang paling umum adalah nefropati diabetik (Liu & Lv, 2019., Heyman *et al.*, 2022). Penuaan, hipertensi sistolik, albuminuria, kontrol glikemik yang buruk, dan hiperurisemia secara independen berhubungan dengan peningkatan prevalensi gangguan laju filtrasi glomerulus (Nata *et al.*, 2020).

- 2) Disfungsi tubulointerstitial. Disfungsi pada tubulus proksimal yang mengakibatkan gangguan reabsorpsi sejumlah kecil protein yang telah difiltrasi. Disfungsi tubulointerstitial biasanya menyebabkan proteinuria yang tidak terlalu berat dibandingkan disfungsi glomerulus. Protein yang lebih kecil dan bermuatan positif yang biasanya difiltrasi melalui kapiler glomerulus sehingga tidak ada dalam urine karena reabsorpsi yang hampir sempurna oleh sel epitel tubulus. Sebagian besar reabsorpsi protein terjadi di tubulus proksimal konvolusi. Reabsorpsi pada tubulus proksimal ini memiliki transportasi maksimum sehingga apabila tercapai pada titik jenuh dapat mengakibatkan proteinuria (Hiddo *et al.*, 2020). Penyebab disfungsi tubulus meliputi: nefrosklerosis hipertensi, nefropati yang diinduksi oleh NSAID, nefrotoksin dan penyakit tubulointerstitial kronis (Liu & Lv, 2019).

- 3) *Overflow* proteinuria

Peningkatan produksi protein dapat memenuhi saluran reabsorpsi di tubulus proksimal konvolusi yang menyebabkan proteinuria. *Overflow* proteinuria terjadi ketika konsentrasi plasma protein dengan berat molekul rendah

melampaui kapasitas tubulus untuk menyerap kembali protein yang disaring (Leung *et al.*, 2017).

Protein yang disaring melalui glomerulus secara intrinsik bersifat nefrotoksik, akan menyebabkan perkembangan cedera ginjal dan akhirnya dapat menyebabkan gagal ginjal kronik (CKD) (Ahmed, 2019).

2.4 Pemeriksaan Proteinuria

Tes carik celup/*dipstick* urine untuk proteinuria banyak digunakan dalam praktik klinis dan pemeriksaan kesehatan masyarakat karena biayanya yang rendah, kemudahan dalam penggunaan, hasil yang cepat, dan akurasi yang dapat diterima (Lim, D., *et al.*, 2014). Meskipun pengujian kuantitatif albumin menggunakan rasio albumin terhadap kreatinin dalam sampel urine dianjurkan untuk menilai gangguan ginjal pada pasien hipertensi dan DM tipe 2, namun tes *dipstick* urine banyak digunakan dalam praktik klinis dan skrining untuk evaluasi proteinuria (Williams, B., 2018).

Tes *dipstick* urine protein merupakan tes semi-kuantitatif. Pad diagnostik *dipstick* urine biasanya mengandung tetra bromofenol biru dan buffer sitrat. Pad mendeteksi protein karena elektronegatifitasnya dengan mengubah warna dari kuning menjadi biru (Krishnan & Levin, 2020). Pembacaan *dipstick* urine dapat memiliki hasil positif palsu pada keadaan dehidrasi, infeksi saluran kemih, hematuria, alkaline urine PH>8 dan olahraga berlebihan (Synder & John, 2014).

Tabel 4. Interpretasi protein *dipstick*

Hasil protein <i>dipstick</i>	Ekskresi protein (mg/dL)
Negatif	< 10
<i>Trace</i>	10 – 20
1+	30 - 100
2+	100 - 300
3+	300 - 1000
4+	>1.000

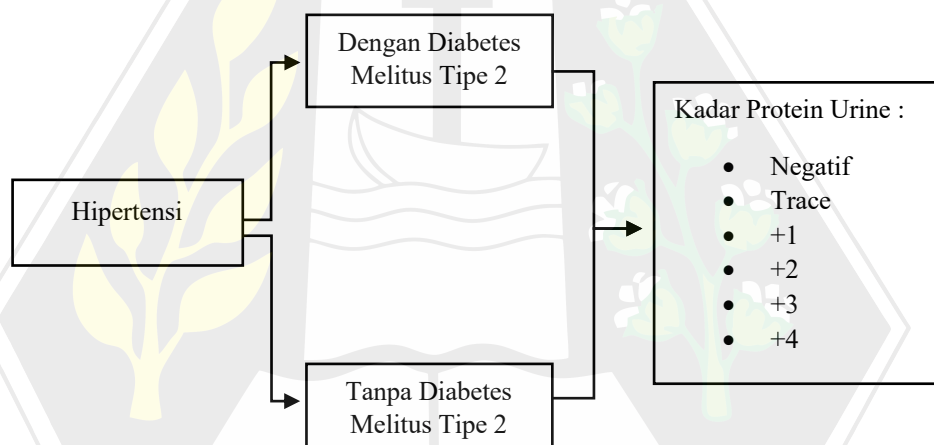
2.5 Landasan Teori

Proteinuria merupakan definisi dari peningkatan ekskresi protein albumin dalam urine melebihi normal. Albumin urine dalam keadaan fisiologis hanya terdapat dalam jumlah sangat sedikit yaitu 10-30 mg per hari. Proteinuria yang terdeteksi secara klinis merupakan hal yang abnormal dan biasanya merupakan penanda dini penyakit ginjal. Proteinuria disebabkan oleh kerusakan pada *glomerular filtration barrier*, dan gangguan pada reabsorpsi albumin tubulus juga dapat berkontribusi.

Penyakit hipertensi dapat mengakibatkan kerusakan organ target, baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung lama pada arteriol dan glomeruli akan menyebabkan terjadinya nefrosklerosis. Hipertensi dapat merupakan penyebab sekaligus komplikasi penyakit ginjal kronis. Salah satu faktor utama yang dijadikan hipotesis terjadinya proteinuria pada pasien hipertensi yaitu adanya diabetes melitus sebagai komorbid tersering. Nefropati diabetik merupakan komplikasi diabetes melitus yang

mengakibatkan albuminuria dan menurunkan laju filtrasi glomerulus. Penuaan, hipertensi sistolik, albuminuria, kontrol glikemik yang buruk, dan hiperurisemia secara independen berhubungan dengan peningkatan prevalensi gangguan laju filtrasi glomerulus. Hipertensi pada pasien diabetes menyebabkan peningkatan risiko komplikasi vaskular yang signifikan pada populasi ini, dan kedua kondisi tersebut merupakan predisposisi penyakit ginjal kronis.

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

2.7 HIPOTESIS

Penderita hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki derajat proteinuria yang lebih tinggi dibandingkan penderita hipertensi tanpa diabetes melitus tipe 2.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* (potong lintang).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Puskesmas Banguntapan 1, Bantul, Yogyakarta.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari 2024.

3.3 Populasi dan Sampling

3.3.1. Populasi

- 1) Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh pasien hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2 dan tanpa diabetes melitus tipe 2.
- 2) Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2 dan tanpa diabetes melitus tipe 2 yang berobat jalan di Puskemas Banguntapan 1 pada bulan Januari 2024.

3.3.2 Cara Sampling

Pengambilan sampel dalam penelitian ini dengan cara *non-probability sampling* dengan menggunakan metode *Consecutive sampling* terhadap subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

a. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien hipertensi dengan DM tipe 2 dan tanpa DM tipe 2 yang terkontrol dengan obat-obatan rutin
- 2) Pasien dengan usia >18 tahun
- 3) Pasien yang bersedia untuk pengambilan sampel urine untuk pemeriksaan urine sewaktu
- 4) Pasien yang dapat berkomunikasi secara lisan dan tulisan dengan baik

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien yang sedang hamil
- 2) Pasien dengan kondisi demam dan atau dehidrasi.
- 3) Pasien dengan penyakit lain seperti sindrom nefrotik, infeksi ginjal (glomerulonephritis, pyelonephritis) dan penyakit terkait autoimun (IgA nefropati, lupus, multiple myeloma).
- 4) Pasien yang mempunyai gangguan fungsi kognitif dan tidak dapat memberikan *informed consent*.

3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.4.1. Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah hipertensi dengan diabetes tipe 2 dan hipertensi tanpa diabetes tipe 2.

3.4.2. Variabel tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah derajat proteinuria.

3.4.3. Definisi Operasional

Tabel 5. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Derajat proteinuria	Kadar protein semi-kuantitatif pada sampel urine sewaktu	Metode kolorimetrik dengan carik celup/ <i>dipstick</i>	0 = Negatif (-) 1 = Trace ($\pm$) 2 = Positif 1 (+) 3 = Positif 2 (++) 4 = Positif 3 (+++) 5 = Positif 4 (++++)	Ordinal
Diabetes Melitus tipe 2	Riwayat glukosa darah tinggi (GDS $\geq$ 200mg/dl dan atau GDP $\geq$ 126mg/dl).	Rekam medis dan <i>Checklist</i>	- Iya - Tidak	Nominal
Durasi Diabetes	Jangka waktu sejak pasien pertama kali terdiagnosis DM Tipe 2.		0 = <5 tahun 1 = 5-10 tahun 2 = >10 tahun	Ordinal

Hipertensi	Tekanan darah sistolik $\geq$ 140 mmHg dan tekanan diastolik $\geq$ 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang (Kemenkes, 2018).	Tensimeter, rekam medis dan <i>Checklist</i>	Terkontrol = <120 / < 80 Grade 1 = $\geq$ 140/ 90 Grade 2 = $\geq$ 160/ 100	Ordinal
Durasi Hipertensi	Jangka waktu (durasi) sejak pasien pertama kali terdiagnosis hipertensi.		0 = < 5 tahun 1 = 5-10 tahun 2 = >10 tahun	Ordinal
Kepatuhan obat HT	Kontrol rutin dan mengonsumsi obat hipertensi sesuai dengan jadwal dan dosis obat yang telah ditetapkan.	<i>Checklist</i> dan Rekam Medis	- Ya - Tidak	Nominal
Kepatuhan obat DM	Kontrol rutin dan mengonsumsi rutin obat diabetes sesuai dengan jadwal dan dosis obat yang telah ditetapkan.	<i>Checklist</i> dan Rekam Medis	- Ya - Tidak	Nominal

3.5 Perhitungan Besar Sampel

Penentuan sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus Slovin, alasan menggunakan rumus ini karena dalam penarikan sampel jumlahnya harus representatif agar hasil penelitian dapat digeneralisasikan. Rumus slovin apabila populasi (N) diketahui adalah sebagai berikut :

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

$$n = \frac{313}{1 + (313 \times (0.1 \times 0.1))}$$

$$n = \frac{313}{4.13} = 75 \text{ sampel}$$

Keterangan :

n = Jumlah minimal sampel (75 sampel pasien Hipertensi tanpa DM tipe 2 dan 75 sampel pasien Hipertensi dengan DM tipe 2)

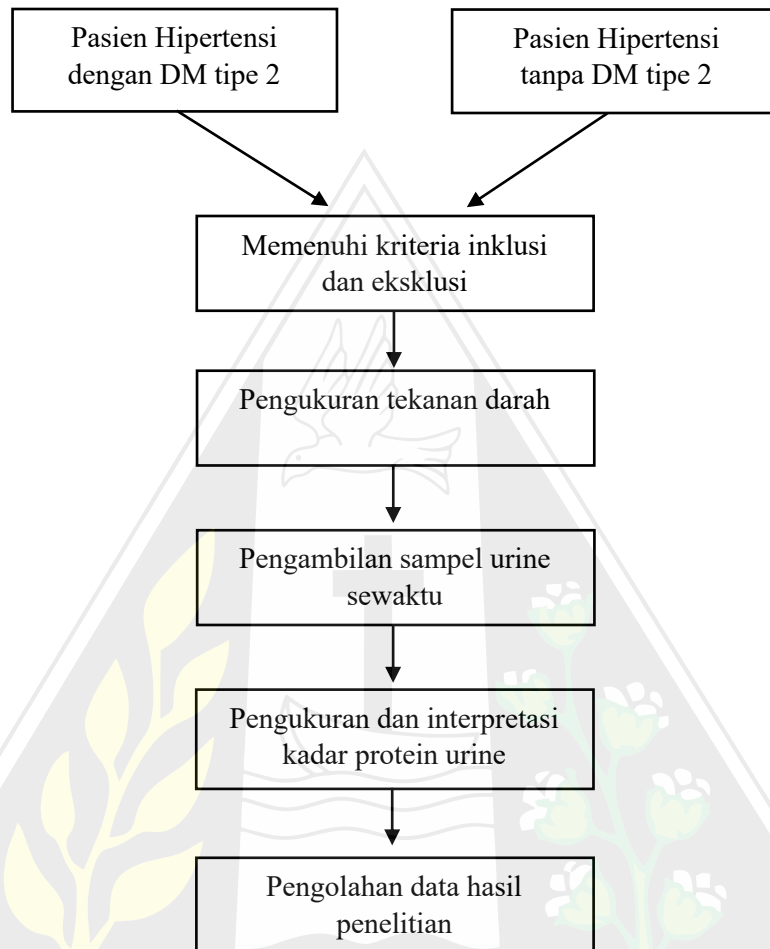
N = Jumlah populasi (Data kunjungan rutin pasien rawat jalan di Puskesmas Banguntapan 1, akumulasi dari 229 pasien Hipertensi tanpa DM tipe 2 dan 84 pasien Hipertensi dengan DM tipe 2)

e = Kesalahan sampling yang masih dapat ditoleransi yaitu 10%

3.6 Alat dan Bahan

1. Formulir pengumpulan data
2. Tensimeter
3. Carik celup atau *dipstick*

3.7 Pelaksanaan Penelitian



Gambar 2. Pelaksanaan Penelitian

3.8 Analisis Data

Pada penelitian ini digunakan analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat digunakan untuk menganalisis gambaran dari masing masing masing variabel kemudian hasil dari analisis variabel disajikan dalam distribusi frekuensi. Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Untuk melihat perbedaan derajat proteinuria pada pasien hipertensi dengan dan tanpa diabetes melitus tipe 2 pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *Mann Whitney U Test*.

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini bermanfaat dalam meningkatkan pengetahuan di bidang kesehatan. Setiap responden yang mengikuti penelitian ini telah diberikan penjelasan mengenai pelaksanaan penelitian dan menandatangani *informed consent*. Data penelitian akan dijaga kerahasiaannya dan hanya digunakan untuk kepentingan penelitian dengan tidak mencantumkan nama dan identitas pasien. Penelitian ini mendapat pernyataan kelaikan (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana dengan nomor surat 1576/C.16/FK/2023 dan ijin penelitian dari Puskesmas Banguntapan 1 dan Dinas Kesehatan Kabupaten Bantul dengan nomor surat B/000.9.2/00643.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan pada pasien rawat jalan di Puskesmas Banguntapan 1 Bantul, Yogyakarta. Pengambilan data penelitian dilakukan selama ± 1 bulan mulai tanggal 5 - 29 Januari 2024. Pasien mengikuti alur pendaftaran di Poli Puskesmas seperti pada umumnya. Di ruangan skrining awal sebelum masuk ke ruang pemeriksaan dokter, peneliti melihat data rekam medis pasien dengan riwayat hipertensi dengan dan tanpa diabetes yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien yang telah melewati skrining rekam medis kemudian diukur tekanan darahnya. Peneliti meminta informed consent, mengisi checklist dan dilakukan pengambilan sampel urine. Selama menunggu hasil lab, pasien diperiksa oleh dokter, kemudian hasil protein urine diberikan kepada pasien. Dari beberapa subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan hasil 150 subjek penelitian yang terdiri dari 75 pasien hipertensi dengan DM Tipe 2 dan 75 pasien hipertensi tanpa DM Tipe 2.

4.1 HASIL PENELITIAN

4.1.1 Hasil Perbandingan Protein Urine (Hipertensi dengan DM Tipe 2 dan Hipertensi tanpa DM Tipe 2)

Tabel 6. Hasil Perbandingan Protein Urine

No.	Kadar Protein Urine	HT dengan DM Tipe 2		Hipertensi tanpa DM Tipe 2	
		Frekuensi (F)	Presentase (%)	Frekuensi (F)	Presentase (%)
1.	Negatif (-)	24	32%	55	73,3%
2.	Trace ($\pm$)	20	26,7%	11	14,7%

3. Positif 1 (+)	16	21,3%	6	8,0%
4. Positif 2 (++)	9	12,0%	2	2,7%
5. Positif 3 (+++)	5	6,7%	1	1,3%
6. Positif 4 (++++)	1	1,3%	0	0,0%
Total	75	100%	75	100%

Dari penelitian ini, diperoleh bahwa hasil protein urine positif lebih banyak pada kelompok hipertensi dengan DM Tipe 2 sedangkan protein urine negatif lebih banyak pada kelompok hipertensi tanpa DM tipe 2.

4.1.2 Hasil Protein Urine berdasarkan Karakteristik Subjek

Tabel 7. Hasil Karakteristik Subjek

Variabel	Kadar Protein Urine						Frekuensi (%)
	Negatif	Trace	Positif 1	Positif 2	Positif 3	Positif 4	
	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	(++++)	
Hasil Total	79	31	22	11	6	1	150
Protein Urine	(52,7%)	(20,7%)	(14,7%)	(7,3%)	(4,0%)	(0,7%)	(100%)
Jenis Kelamin							
Laki-laki	24	11	6	6	3	0	50
	(48,0%)	(22,0%)	(12,0%)	(12,0%)	(6,0%)	(0,0%)	(33,3%)
Perempuan	55	20	16	5	3	1	100
	(55,0%)	(20,0%)	(16,0%)	(5,0%)	(3,0%)	(1,0%)	(66,7%)
Usia							
≤ 45 tahun	11	2	0	1	0	0	14
	(78,6%)	(14,3%)	(0,0%)	(7,1%)	(0,0%)	(0,0%)	(9,3%)
46-55 tahun	27	13	7	1	2	0	50
	(54,0%)	(26,0%)	(14,0%)	(2,0%)	(4,0%)	(0,0%)	(33,3%)
56-65 tahun	23	10	8	8	3	1	53
	(43,4%)	(18,9%)	(15,1%)	(15,1%)	(5,7%)	(1,9%)	(35,3%)
>65 tahun	18	6	7	1	1	0	33
	(54,5%)	(18,2%)	(21,2%)	(3,0%)	(3,0%)	(0,0%)	(22,0%)

Durasi Hipertensi							
<5 tahun	58 (59,8%)	22 (22,7%)	10 (10,3%)	6 (6,2%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	97 (64,7%)
5-10 tahun	18 (42,9%)	7 (16,7%)	10 (23,8%)	3 (7,1%)	4 (9,5%)	0 (0,0%)	42 (28,0%)
>10 tahun	3 (27,3%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	11 (7,3%)
Derajat Hipertensi							
Terkontrol (<140/90)	37 (64,9%)	12 (21,1%)	5 (8,8%)	3 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	57 (38,0%)
Grade 1 (≥140/90)	28 (50,0%)	12 (21,4%)	10 (17,9%)	4 (7,1%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	56 (37,3%)
Grade 2 (≥160/100)	14 (37,8%)	7 (18,9%)	7 (18,9%)	4 (10,8%)	4 (10,8%)	1 (2,7%)	37 (24,7%)
Kepatuhan Obat HT							
Ya	71 (55,9%)	26 (20,5%)	19 (15,0%)	7 (5,5%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)	127 (84,7%)
Tidak	8 (34,8%)	5 (21,7%)	3 (13,0%)	4 (17,4%)	3 (13,0%)	0 (0,0%)	23 (15,3%)
Onset Diabetes							
<5 tahun	21 (42,0%)	11 (22,0%)	9 (18,0%)	6 (12,0%)	3 (6,0%)	0 (0,0%)	50 (66,7%)
5-10 tahun	3 (15,8%)	9 (47,4%)	4 (21,1%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	19 (25,3%)
>10 tahun	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (50,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	6 (8,0%)
Kepatuhan Obat DM							
Ya	24 (42,1%)	19 (33,3%)	11 (19,3%)	2 (3,5%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	57 (76,0%)
Tidak	0 (0,0%)	1 (5,6%)	5 (27,8%)	7 (38,9%)	5 (27,8%)	0 (0,0%)	18 (24,0%)

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin didapatkan jumlah responden perempuan 2x lebih banyak dibandingkan jumlah responden laki-laki namun presentase hasil proteinuria lebih tinggi pada laki laki. Berdasarkan karakteristik usia, hasil presentase protein urine positif lebih banyak pada rentang usia 56 – 65 tahun dibandingkan usia >65 tahun, hal tersebut dapat terjadi karena jumlah responden usia >65 tahun lebih sedikit.

Berdasarkan karakteristik hipertensi, diperoleh bahwa presentase proteinuria lebih tinggi pada durasi hipertensi yang lebih lama yaitu >10 tahun sedangkan hasil protein urine negatif didapatkan pada durasi HT yang lebih singkat. Berdasarkan hasil tekanan darah, hipertensi yang tidak terkontrol memberikan lebih banyak hasil proteinuria yaitu didapatkan presentase proteinuria tertinggi pada hipertensi grade 2. Dari 75 responden hipertensi dengan riwayat DM Tipe 2 diperoleh bahwa proteinuria lebih banyak pada durasi diabetes yang lebih lama yaitu >10 tahun sedangkan hasil protein urine negatif terbanyak pada durasi DM <5 tahun. Dari karakteristik kepatuhan obat hipertensi dan diabetes didapatkan hasil presentase proteinuria lebih tinggi pada kepatuhan minum obat yang rendah.

4.1.3 Analisis Mann Whitney (perbedaan derajat proteinuria pada hipertensi dengan DM tipe 2 dan hipertensi tanpa DM tipe 2)

Tabel 8. Analisis Mann Whitney

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks	<i>p value</i>
Proteinuria	Hipertensi dengan DM tipe 2	75	92,61	6946,00	<0,001
	Hipertensi tanpa DM tipe 2	75	58.39	4379,00	

Hasil uji Mann-Whitney diperoleh nilai *p*-value yaitu <0.001. Hal tersebut menunjukkan bahwa secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan (*highly statistically significant*) antara derajat proteinuria pada hipertensi dengan DM tipe 2 dan hipertensi tanpa DM tipe 2

4.1.4 Analisis rasio prevalensi proteinuria pada hipertensi dengan dan tanpa DM tipe 2.

Tabel 9. Rasio prevalensi proteinuria pada hipertensi dengan dan tanpa DM

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Prevalence Ratio for Hipertensi (dengan DM/ tanpa DM)	2,550	1,699	3,828
N of Valid Cases	150		

Oleh karena didapatkan perbedaan yang signifikan dari uji Mann-Whitney, maka analisis dilanjutkan dengan melihat seberapa besar *prevalence ratio* proteinuria pada hipertensi dengan DM dan tanpa DM. Didapatkan nilai PR = 2,550. Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien hipertensi dengan DM memiliki rasio prevalensi 2,550 kali lebih besar mengalami proteinuria dibandingkan pasien hipertensi tanpa DM.

4.1.5 Analisis proteinuria berdasarkan karakteristik subjek

Tabel 10. Analisis proteinuria berdasarkan karakteristik subjek

Karakteristik	P value		Number of cases
	Pearson Chi Square	Prevalence Ratio/ PR	
Usia			
46 - 55 Tahun	0,013	2,121	50
55 - 65 Tahun	0,006	2,361	53
>65 Tahun	0,022	2,588	33
Durasi Hipertensi			
< 5 Tahun	0,001	2,311	97
5 - 10 Tahun	0,000	4,760	42
> 10 Tahun	0,621	1,200	11
Durasi Diabetes			
<5 / ≥5 Tahun	0,009	1,517	75
Jenis kelamin	0,418	0,865	150
Tekanan darah	0,019	1,563	150
Kepatuhan obat HT	0,062	1,479	150
Kepatuhan obat DM	0,001	1,727	75

Saat data dikelompokkan berdasarkan usia, didapatkan hubungan antara proteinuria pada pasien HT dengan dan tanpa DM ($p < 0,05$). Pada usia >65 tahun didapatkan rasio prevalensi tertinggi yaitu 2,588 kali lebih besar mengalami proteinuria. Saat data dikelompokkan berdasarkan durasi hipertensi, didapatkan hubungan proteinuria pada pasien HT dengan dan tanpa DM pada durasi <5 tahun dan 5-10 tahun, namun tidak didapatkan hubungan pada durasi HT >10 tahun.

Adapun rasio prevalensi terendah berada pada durasi HT >10 tahun. Hal ini dapat disebabkan oleh sampel pasien yang memiliki durasi HT >10 tahun terlalu kecil sehingga dapat mempengaruhi signifikansi.

Hasil analisis chi square didapatkan hubungan yang signifikan antara derajat proteinuria dengan durasi diabetes, tekanan darah dan kepatuhan obat diabetes ($p < 0,05$). Sementara itu, tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara derajat proteinuria dengan jenis kelamin dan kepatuhan obat HT. Durasi diabetes ≥ 5 tahun memiliki rasio prevalensi 1,517 kali mengalami proteinuria dibandingkan durasi diabetes < 5 tahun. Perempuan lebih tidak beresiko untuk mengalami proteinuria dibanding laki-laki ($PR=0,865$). Tekanan darah yang tidak terkontrol memiliki rasio prevalensi 1,563 kali lebih besar mengalami proteinuria dibandingkan tekanan darah yang terkontrol. Subjek yang tidak patuh pengobatan HT memiliki rasio prevalensi 1,479 kali lebih besar mengalami proteinuria dibandingkan subjek yang patuh pengobatan HT. Subjek yang tidak patuh pengobatan DM memiliki rasio prevalensi 1,727 kali lebih besar mengalami proteinuria dibandingkan subjek yang patuh pengobatan DM.

4.2 PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan analisis faktor utama yang dijadikan hipotesis terjadinya proteinuria pada pasien hipertensi, yaitu adanya diabetes melitus sebagai komorbid tersering. Pemeriksaan proteinuria pada penelitian ini dilakukan dengan cara pemeriksaan manual semi kuantitatif berupa carik celup/ dipstick test. Jika kadar protein dalam urin lebih dari 10 mg/dl mengindikasikan proteinuria. Proteinuria trace dapat menjadi indikator mikroalbuminuria pada populasi umum, dan terutama pada subjek yang berisiko tinggi terkena penyakit kardiovaskular. Dengan menganggap proteinuria trace sebagai positif, sensitivitas tes dipstick protein urin untuk mikro dan makroalbuminuria meningkat (dari 23,3% menjadi 37,1%) (Konta *et al.*, 2007., Ogi *et al.*, 2022).

Hasil uji statistik *Mann-Whitney* pada penelitian ini menunjukkan bahwa secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan (*highly statistically significant*) antara derajat proteinuria pada hipertensi dengan DM tipe 2 dan hipertensi tanpa DM tipe 2 ($p < 0,001$). Pada penelitian ini dilakukan analisis mengenai beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil proteinuria. Hasil uji statistik chi square didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara derajat proteinuria dengan usia, durasi HT, durasi DM, tekanan darah dan kepatuhan obat DM ($p < 0,05$). Sementara itu, tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara derajat proteinuria dengan jenis kelamin dan kepatuhan obat HT.

Studi observasional selama 3 tahun di Korea melaporkan 1964 (54,6%) pasien hipertensi mengalami proteinuria diantaranya 825 trace proteinuria, 562 proteinuria

(1+), 337 proteinuria (2+), dan 240 proteinuria ($\geq 3+$). Pasien dengan proteinuria lebih tinggi berusia lebih tua, memiliki tekanan darah sistolik lebih tinggi, dan memiliki lebih banyak penyakit penyerta, seperti diabetes mellitus, stroke, jantung dan lainnya (Kim *et al.*, 2022). Pada pasien hipertensi, peningkatan tekanan filtrasi intraglomerulus menyebabkan kebocoran albumin dari glomeruli, dan fenomena ini dianggap sebagai salah satu mekanisme proteinuria (Inoue *et al.*, 2006).

Penelitian Nunes Filho *et al.* 2023 melaporkan hubungan diabetes dengan proteinuria ($p = 0,037$) dan terdapat risiko 2,68 kali lebih tinggi proteinuria pada penderita diabetes melitus (OR 2,68, CI 1,05-6,85). Proteinuria terdapat pada 33,33% penderita diabetes dan 15,70% non-penderita diabetes. Penelitian Belachew, Girum (2014) melaporkan kelompok durasi diabetes antara 11-15 tahun (OR=2,8) dan 16-20 tahun (OR=5,6) memiliki peningkatan risiko proteinuria. Durasi rata-rata menderita diabetes secara signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan proteinuria berat. Usia rata-rata, tekanan darah sistolik dan diastolik, secara signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan proteinuria berat.

Penelitian Belachew, Girum (2014) melaporkan pada analisa kategori usia didapatkan risiko kecil proteinuria pada kelompok usia 41 – 48 tahun (OR= 4,4; $p = 0,051$) dan 57-64 tahun (OR = 5,5; $p = 0,053$). Namun pada usia 49-56 tahun menunjukkan hubungan proteinuria yang signifikan dengan risiko 7,2 kali ($p = 0,010$). Pada analisa durasi diabetes 11 – 15 tahun dan 16 – 20 tahun dikaitkan dengan adanya proteinuria yang signifikan dengan masing-masing rasio odds 2,8 dan 5,6.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Nunes Filho *et al.* (2023) yang tidak menemukan perbedaan yang signifikan antara proteinuria pada kelompok laki-laki dan perempuan ($p = 0,253$). Penelitian Belachew, Girum (2014) juga melaporkan jenis kelamin tidak berhubungan signifikan dengan proteinuria.

Pada penelitian ini jumlah responden didominasi oleh rentang usia 56-65 tahun yang tergolong masa lansia akhir berdasarkan kategori usia menurut Depkes RI. Hasil proteinuria juga paling banyak ditemukan pada rentang usia tersebut. Penelitian Nunes Filho *et al.*, 2023 melaporkan kelompok yang lebih tua (usia 70-90) memiliki 2,69 risiko kali lebih tinggi terkena proteinuria dibandingkan usia 60-74. Hubungan antara hipertensi dan usia dapat disebabkan oleh perubahan vaskular spontan. Proses penuaan alami, seperti peningkatan pembentukan radikal bebas, terkait dengan peradangan dan stres oksidatif, dapat menyebabkan disfungsi endotel dan resistensi pembuluh darah sistemik lebih tinggi, yang menyebabkan hipertensi. Selain itu, lanjut usia umumnya lebih terkena dampak oleh penyakit sistemik seperti diabetes melitus dan hipertensi, yang diketahui merupakan faktor risiko penyakit ginjal kerusakan dan meningkatkan prevalensi penyakit ginjal kronis (CKD) pada populasi ini.

Dari data perbandingan 2 kelompok didapatkan prevalensi proteinuria lebih besar pada kelompok hipertensi dengan komorbid yaitu DM tipe 2. Proteinuria yang lebih tinggi pada diabetes dikaitkan dengan nefropati diabetik yang ditandai dengan peningkatan ekskresi albumin urin atau penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) atau keduanya yang merupakan komplikasi serius yang terjadi pada penderita diabetes (Gheith *et al.*, 2015).

Hasil analisis pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien hipertensi dengan DM memiliki rasio prevalensi 2,550 kali lebih besar mengalami proteinuria dibandingkan pasien hipertensi tanpa DM. Penelitian Al-Shammakh *et al.* (2019) melaporkan bahwa pasien diabetes dengan hipertensi memiliki risiko 3,4 kali lebih besar untuk mengalami proteinuria patologis. Yokota *et al.* (2018) melaporkan proteinuria lebih tinggi diantara pasien yang menderita hipertensi dan diabetes yaitu 77% kemudian pada pasien yang menderita diabetes dan proteinuria, 63% diantaranya menderita hipertensi.

Hubungan antara hipertensi dan proteinuria bersifat dua arah. Proteinuria dapat terjadi akibat kerusakan organ target ginjal akibat penyakit hipertensi. Disisi lain penyakit hipertensi dapat terjadi akibat penyebab sekunder seperti komplikasi diabetes berupa nefropati diabetik yang juga ditandai dengan proteinuria atau hipertensi akibat penyakit ginjal primer lain (Modesti *et al.*, 2013). Komplikasi dari keduanya yaitu hipertensi dan diabetes mendukung hasil penelitian ini yang menunjukkan adanya perbedaan proteinuria pada penderita hipertensi dengan dan tanpa DM tipe 2 dimana penderita hipertensi dengan DM tipe 2 memiliki rasio prevalensi yang lebih besar untuk terjadinya proteinuria.

Pada responden hipertensi yang memiliki komorbid diabetes, 32% diantaranya memiliki hasil protein urine negatif. Hal ini menunjukkan tidak semua responden dengan DM tipe 2 terdeteksi memiliki proteinuria positif, hal ini dapat dipengaruhi oleh kepatuhan minum obat diabetes yang sebanding dengan kontrol gula darah dan durasi diabetes yang belum lama.

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, jumlah responden didominasi oleh perempuan. Hal ini sejalan dengan data Riskesdas (2018) yaitu kasus hipertensi pada perempuan diatas umur 18 tahun memiliki prevalensi lebih tinggi yaitu 36,9 % dibandingkan dengan pria sebesar 31,3%. Pada penelitian ini hasil protein urine +4 satu satunya ditemukan pada responden jenis kelamin perempuan dengan diabetes. Hal ini dapat dipengaruhi oleh hormon estrogen yang dimiliki wanita. Estrogen mengatur sistem reproduksi serta membantu mengoptimalkan kerja insulin, yaitu hormon yang menjaga keseimbangan kadar gula (Welaty *et al.*, 2020).

Durasi hipertensi terdata dalam penelitian ini untuk mengidentifikasi kemungkinan sudah terjadinya komplikasi seiring lamanya hipertensi. Diperoleh bahwa presentase proteinuria lebih tinggi pada durasi hipertensi yang lebih lama. Hipertensi yang berlangsung lama akan menyebabkan perubahan resistensi arteriolar aferen dan eferen yang telah menyempit akibat perubahan struktur mikrovaskuler. Kondisi ini akan menyebabkan iskemi glomerular ginjal dan mengaktifasi respons inflamasi. Kondisi ini pada akhirnya akan mengaktifasi apoptosis, meningkatkan produksi matriks dan deposit pada mikrovaskular glomerulus dan terjadilah sklerosis glomerulus atau nefrosklerosis. Nefrosklerosis hipertensif merupakan suatu sindrom klinis yang salah satunya ditandai dengan proteinuria dan insufisiensi renal yang progresif (Firmansyah, 2013).

Berdasarkan derajat hipertensi, hasil proteinuria paling banyak didapatkan pada hipertensi grade 2. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Belachew, Girum (2014) yang melaporkan peningkatan bertahap seiring tingginya tekanan darah yaitu 12,5% proteinuria ringan pada tekanan darah normal, 37,5% proteinuria

ringan pada pre-hipertensi. Pada hipertensi grade 1 memiliki 33,3% proteinuria berat, 16,7% proteinuria ringan dan 50,0% tidak memiliki proteinuria. Pada hipertensi derajat 3 seluruhnya memiliki proteinuria berat. Pada analisa tekanan darah, sistolik (≥ 140 mm Hg) dan diastolic (≥ 90 mm Hg) dikaitkan dengan risiko proteinuria 3 kali lipat (masing- masing $p = 0,000$ dan $p = 0,019$). Kendali hipertensi yang buruk melalui beberapa mekanisme salah satunya disfungsi endotel, akan menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang linear. (Anderson & Amanda, 2011., Tran *et al.*, 2017).

Dari karakteristik kepatuhan obat hipertensi didapatkan hasil presentase proteinuria lebih tinggi pada kepatuhan minum obat HT yang rendah. Harmili (2019) mengemukakan bahwa salah satu faktor penyebab ketidak kepatuhan lansia dalam minum obat hipertensi adalah usia yang dikaitkan dengan kesehatan mental yaitu fungsi kognitif. Ihwatun *et al.* (2020) menyatakan bahwa semakin lama pasien menderita hipertensi maka semakin tidak patuh terhadap pengobatan. Menurut data Riskesdas (2018) pada pengontrolan hipertensi menyatakan populasi yang tidak rutin minum obat dikarenakan merasa sudah sehat, tidak rutin ke fasilitas kesehatan, dan konsumsi obat tradisional yang lebih dipilih masyarakat khususnya pada daerah pedesaan.

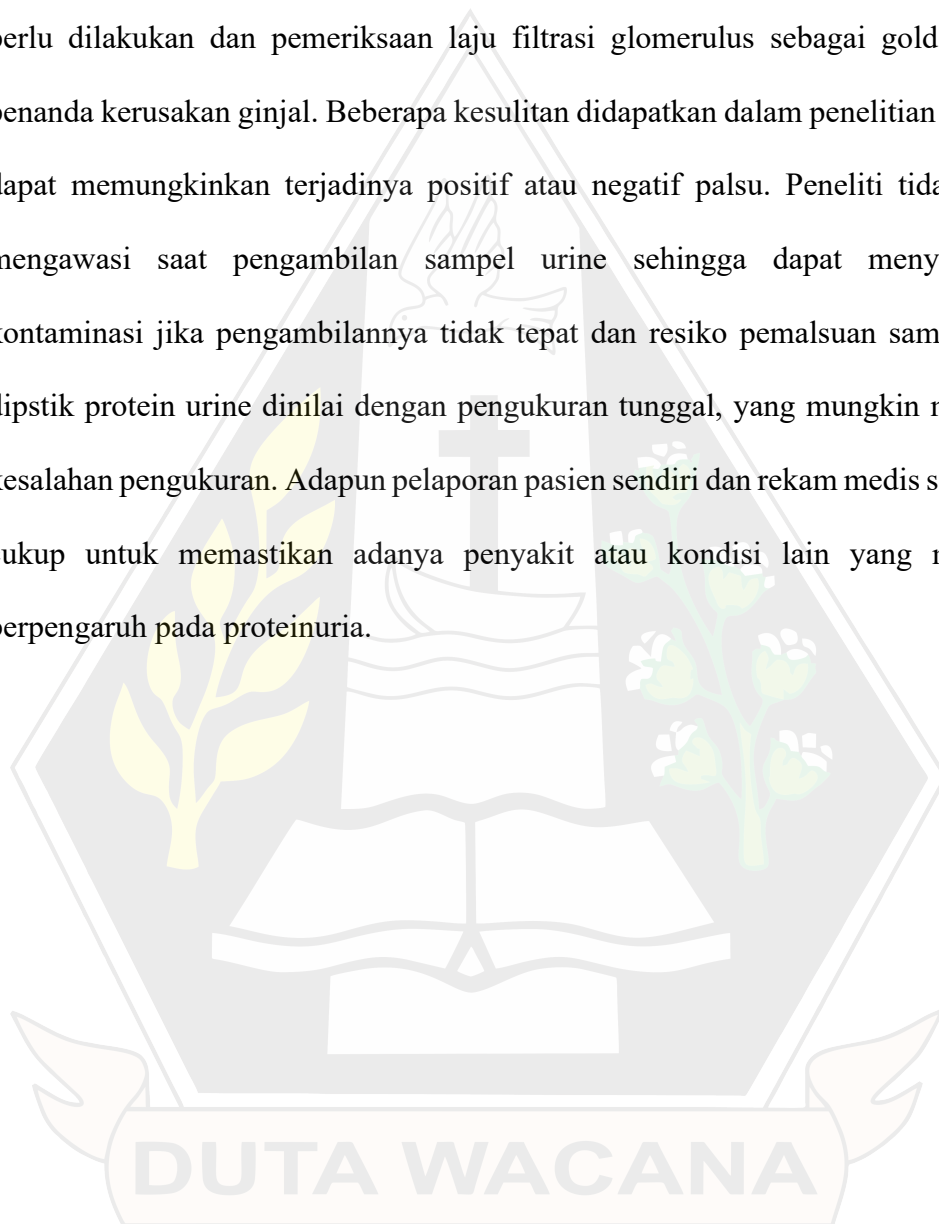
Dari data durasi diabetes diperoleh bahwa presentase proteinuria lebih tinggi pada durasi diabetes yang lebih lama. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Belachew, Girum (2014) yang melaporkan peningkatan frekuensi proteinuria berat seiring lamanya durasi diabetes yaitu 7,8% pada durasi DM<1 tahun, 8,1% pada durasi DM 1 – 5 tahun, 14,5% pada durasi DM 6 – 10 tahun, 33,3% pada durasi

DM 11 – 15 tahun dan 60,0% pada durasi DM 16 – 20 tahun. Penelitian Liang *et al.* (2015) melaporkan dalam 1 tahun setelah inisiasi obat antidiabetik terdapat 12,3% pasien dengan DM tipe 2 dengan proteinuria positif.

Dari karakteristik kepatuhan obat diabetes didapatkan hasil presentase proteinuria lebih tinggi pada kepatuhan minum obat DM yang rendah. Namun hasil proteinuria juga banyak dijumpai pada responden diabetes yang patuh pada pengobatan bahkan ditemukan hasil +4, hal ini bisa dipengaruhi oleh faktor lain salah satunya adalah durasi diabetes dan riwayat kontrol gula darah sejak awal terdiagnosis DM tidak digali dalam penelitian ini. Terdapat penelitian kohort yang melaporkan dari 393 pasien yang terkonfirmasi dengan diabetes yang tidak terkontrol ditemukan bahwa 12,5% diantaranya mengalami insufisiensi ginjal. Sensitivitas dan spesifisitas urine dipstick untuk memprediksi insufisiensi ginjal adalah 69,4% (Arora *et al.*, 2011).

Penelitian ini memiliki kelebihan yaitu penggunaan sampel yang lebih besar yaitu 150 sampel dibandingkan beberapa penelitian sebelumnya di Indonesia. Sampel yang lebih besar memiliki peluang kesalahan generalisasi semakin kecil. Pada penelitian ini telah dilakukan pengambilan subjek dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang meminimalkan terjadinya positif palsu. Hasil positif palsu dapat terjadi karena proteinuria transien yang bersifat sementara, reversible dan dapat kembali normal setelah beristirahat (Sudoyo, 2015). Proteinuria transien dapat ditemukan pada kondisi demam, aktivitas berat, infeksi saluran kencing, adanya mukus vagina dan pada kehamilan (Haider, 2023).

Sebagai metode deteksi dini, penelitian ini masih memiliki keterbatasan yaitu penggunaan metode dipstik yang hanya menunjukkan estimasi protein albumin dalam urine dan bukan nilai pasti, konfirmasi dengan pemeriksaan ACR sangat perlu dilakukan dan pemeriksaan laju filtrasi glomerulus sebagai gold standar penanda kerusakan ginjal. Beberapa kesulitan didapatkan dalam penelitian ini yang dapat memungkinkan terjadinya positif atau negatif palsu. Peneliti tidak dapat mengawasi saat pengambilan sampel urine sehingga dapat menyebabkan kontaminasi jika pengambilannya tidak tepat dan resiko pemalsuan sampel. Tes dipstik protein urine dinilai dengan pengukuran tunggal, yang mungkin memiliki kesalahan pengukuran. Adapun pelaporan pasien sendiri dan rekam medis saja tidak cukup untuk memastikan adanya penyakit atau kondisi lain yang mungkin berpengaruh pada proteinuria.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Penderita hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki derajat proteinuria yang lebih tinggi dibandingkan penderita hipertensi tanpa diabetes melitus tipe 2.

5.2 Saran

1. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan ulang pada satu atau dua spesimen tambahan di pagi hari untuk menentukan apakah proteinuria bersifat sementara atau persisten sehingga meminimalisir positif atau negatif palsu.
2. Pada penelitian selanjutnya dapat dikembangkan dengan melakukan pemeriksaan tes dipstick proteinuria yang perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan proteinuria secara kuantitatif seperti metode ACR (Rasio Albumin : Creatinin).
3. Perlu dilakukan pengawasan lebih dalam pengambilan sampel urine dengan metode "*clean-catch midstream urine*" yaitu spesimen urine aliran tengah yang dikumpulkan setelah membersihkan meatus uretra untuk meminimalisir kontaminasi urine.
4. Pada penelitian lain dapat digunakan rancangan penelitian kohort untuk mengidentifikasi faktor risiko proteinuria secara prospektif maupun retrospektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelwahid, H. A., Dahlan, H. M., Mojemamy, G. M., & Darraj, G. H. (2022). Predictors of microalbuminuria and its relationship with glycemic control among Type 2 diabetic patients of Jazan Armed Forces Hospital, southwestern Saudi Arabia. *BMC endocrine disorders*, 22(1), 307. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01232-y>
- Ahmed Aziz K. M. (2019). Association of High Levels of Spot Urine Protein with High Blood Pressure, Mean Arterial Pressure and Pulse Pressure with the Development of Diabetic Chronic Kidney Dysfunction or Failure among Diabetic Patients. Statistical Regression Modeling to Predict Diabetic Proteinuria. *Current diabetes reviews*, 15(6), 486–496. <https://doi.org/10.2174/1573399814666180924114041>
- Al-Shammakh, A.A., Ali, A.D., Al-Jermozy, H. (2019). Prevalence of Proteinuria among Type 2 Diabetic Patients in Dhamar Governorate, Yemen. *Int J Diabetes Clin Res* 6:106. doi.org/10.23937/2377-3634/1410106
- American Diabetes Association (2014). Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S14–S80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>
- American Diabetes Association. "Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers." *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association* 37.1 (2019): 11.
- American Diabetes Association. 2004. Nephropathy in diabetes. *Diabetes care*. 27:79-83
- Anderson, Amanda Hyre. "Screening for proteinuria: a tool for predicting rapid declines in kidney function?." (2011): 1580-1583.
- Arora, S., Long, T., & Menchine, M. (2011). Test characteristics of urine dipstick for identifying renal insufficiency in patients with diabetes. *The western journal of emergency medicine*, 12(2), 250–253.
- Belachew, Girum. (2014). Determinants of Proteinuria among Type 2 Diabetic Patients at Shakiso Health Center, Southern Ethiopia: A Retrospective Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2. 48-54. 10.13189/adm.2014.020302
- Chandra, B., Haning, S., Siokh, Y., Bulan, J., & Adhy, W. 2020. Prevalensi Proteinuria Dengan Pemeriksaan Dipstick Urine Pada Pasien Hipertensi di

Wilayah Kerja Puskesmas Daerah Terpencil Kabupaten Rote Ndao. Cendana Medical Journal, 20, 2.

- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- Cravedi, P., & Remuzzi, G. (2013). Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *British journal of clinical pharmacology*, 76(4), 516–523. <https://doi.org/10.1111/bcp.12104>
- Currie, G., & Delles, C. (2013). Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 7, 13–24. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S40522>
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- Fineberg, D., Jandeleit-Dahm, K. A., & Cooper, M. E. (2013). Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology*, 9(12), 713–723. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.184>
- Firmansyah, Mohammad Adi. (2013). Diagnosis dan Tata Laksana Nefrosklerosis Hipertensif. *Cermin Dunia Kedokteran*. 40. 107-111.
- Fujita T. (2014). Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 25(6), 1148–1155. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013121258>
- Gallo, G., Volpe, M., & Savoia, C. (2022). Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in medicine*, 8, 798958. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>
- Gburek, J., Konopska, B., & Gołab, K. (2021). Renal Handling of Albumin-From Early Findings to Current Concepts. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5809. <https://doi.org/10.3390/ijms22115809>
- Gheith, O., Farouk, N., Nampoory, N., Halim, M. A., & Al-Otaibi, T. (2015). Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *Journal of nephropharmacology*, 5(1), 49–56.
- Haas, M. E., Aragam, K. G., Emdin, C. A., Bick, A. G., Hemani, G., & Kathiresan, S. (2018). Genetic Association of Albuminuria with Cardiometabolic Disease and Blood Pressure. *American journal of human genetics*, 103(4), 461–473. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.08.004>

- Haider, M.Z., Aslam, A. Proteinuria. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564390/>
- Hall, J. E. (2015). *Guyton and hall textbook of medical physiology* (13th ed.). W B Saunders.
- Hall, M.E. & Hall, J.E. (2018) Pathogenesis of Hypertension. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* 33–51. doi: 10.1016/b978-0-323-42973-3.00005-6
- Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- Harmili, H.T., 2019. Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Pengobatan Hipertensi Pada Lansia: A Literature Review. *J. Ners Community* Nomor 10, (01): 115–131.
- Hasil Utama Riskesdas 2018. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. 2018
- Hendromartono (2014). Nefropati Diabetik, dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, ed 5, jilid 3, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1920 – 1923.
- Heyman, S. N., Raz, I., Dwyer, J. P., Weinberg Sibony, R., Lewis, J. B., & Abassi, Z. (2022). Diabetic Proteinuria Revisited: Updated Physiologic Perspectives. *Cells*, 11(18), 2917. <https://doi.org/10.3390/cells11182917>
- Hiddo, J.L., Heerspink, Rabelink, T., Zeeuw, D. (2020) Pathophysiology of Proteinuria: Albuminuria as a Target for Treatment, Editor(s): Paul L. Kimmel, Mark E. Rosenberg, Chronic Renal Disease (Second Edition), Academic Press, Pages 211-224. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00015-2>.
- Ihwatun, S., Ginandjar, P., Saraswati, L. D., & Udiyono, A. (2020). Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Pengobatan Pada Penderita Hipertensi di Wilayah Kerja Puskesmas Pudakpayung, Kota Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 8(3), 352–359. <https://doi.org/10.14710/jkm.v8i3.26396>
- Inoue, T., Iseki, K., Higashiuesato, Y., Nagahama, K., Matsuoka, M., Iseki, C., Ohya, Y., Kinjo, K., & Takishita, S. (2006). Proteinuria as a significant determinant of hypertension in a normotensive screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 29(9), 687–693. <https://doi.org/10.1291/hypres.29.687>

- Kemenkes RI. (2020). Infodatin 2020 Diabetes Melitus Pusat Data dan Informasi. Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes RI. (2018). Klasifikasi Hipertensi. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World journal of diabetes*, 6(6), 850–867. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>
- Kim, B. S., Yu, M. Y., Park, J. K., Shin, J., & Shin, J. H. (2022). Association of Dipstick Proteinuria with Long-Term Mortality among Patients with Hypertensive Crisis in the Emergency Department. *Journal of personalized medicine*, 12(6), 971. <https://doi.org/10.3390/jpm12060971>
- Konta, T., Hao, Z., Takasaki, S., Abiko, H., Ishikawa, M., Takahashi, T., Ikeda, A., Ichikawa, K., Kato, T., Kawata, S., & Kubota, I. (2007). Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clinical and experimental nephrology*, 11(1), 51–55. <https://doi.org/10.1007/s10157-006-0458-z>
- Krishnan, A., Levin, A. (2020) Laboratory assessment of kidney disease: glomerular filtration rate, urinalysis, and proteinuria. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; chap 23.
- Leung, A. K., Wong, A. H., & Barg, S. S. (2017). Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis. *American family physician*, 95(4), 248–254.
- Liang, H., Kennedy, C., Manne, S., Lin, J. H., & Dolin, P. (2015). Monitoring for proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ open diabetes research & care*, 3(1), e000071. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2014-000071>
- Lim, D., Lee, D. Y., Cho, S. H., Kim, O. Z., Cho, S. W., & Kim, B. (2014). Diagnostic accuracy of urine dipstick for proteinuria in older outpatients. *Kidney research and clinical practice*, 33(4), 199–203. <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2014.10.003>
- Liu, D., & Lv, L. L. (2019). New Understanding on the Role of Proteinuria in Progression of Chronic Kidney Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 1165, 487–500. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_24
- Mills, K. T., Bundy, J. D., Kelly, T. N., Reed, J. E., Kearney, P. M., & He, J. (2016). Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic

- Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, 134(6), 441–450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
- Modesti, P. A., Bamoshmoosh, M., Rapi, S., Massetti, L., Bianchi, S., Al-Hidabi, D., & Al Goshae, H. (2013). Relationship between hypertension, diabetes and proteinuria in rural and urban households in Yemen. *Journal of human hypertension*, 27(9), 572–579. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.18>
- Nata, N., Rangsin, R., Supasyndh, O., & Satirapoj, B. (2020). Impaired Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. *Journal of diabetes research*, 2020, 6353949. <https://doi.org/10.1155/2020/6353949>
- Nunes Filho, J. C. C., Camurça, D. S., Rocha, G. A., Oliveira, A. B. T., Marinho, G. C. P., Santos, S. G. M., Pereira, D. C. B. H. G., Meneses, G. C., & Daher, E. F. (2023). Chronic kidney disease prevention campaign: relationship between proteinuria and elderly people. *Jornal brasileiro de nefrologia*, 45(2), 162–168. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0028en>
- Ogi, M., Seto, T., & Wakabayashi, Y. (2022). A comparison of the utility of the urine dipstick and urine protein-to-creatinine ratio for predicting microalbuminuria in patients with non-diabetic lifestyle-related diseases -a comparison with diabetes. *BMC nephrology*, 23(1), 377. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02974-6>
- Oh, H. J., Kim, C. T., & Ryu, D. R. (2019). Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Mortality in Korean Hypertensive Patients with Proteinuria. *Electrolyte & blood pressure : E & BP*, 17(2), 25–35. <https://doi.org/10.5049/EBP.2019.17.2.25>
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cifková, R., Whelton, P. K., *et al.* (2018). Hypertension. *Nature reviews. Disease primers*, 4, 18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*, 34(5), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- Price and Wilson. (2014). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit* (6th ed.). EGC.
- Rahimi Z, Mansouri Zaveleh O, Rahimi Z, Abbasi A. AT2R -1332 G: Polimorfisme dan nefropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2. *J Renal InjSebelumnya*. 2013; 2 :97–101.

- Risma, Dame. (2019). Hubungan Kadar Gula Darah Dengan Proteinuria Pada Pasien Diabetes Melitus Di Laboratorium Rumah Sakit Umum Djoelham Binjai. Universitas Medan Area
- Rivera, S. L., Martin, J., & Landry, J. (2019). Acute and Chronic Hypertension: What Clinicians Need to Know for Diagnosis and Management. *Critical care nursing clinics of North America*, 31(1), 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.11.008>
- Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
- Schellenberg, E. S., Dryden, D. M., Vandermeer, B., Ha, C., & Korownyk, C. (2013). Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 159(8), 543–551. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00007>
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A.W., Stiyohadi, B., Syam, A.F. (2014) Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I. VI. Jakarta: Interna Publishing; 1132-53.
- Snyder, S., & John, J. S. (2014). Workup for proteinuria. *Primary care*, 41(4), 719–735. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2014.08.010>
- Sudoyo, A. W. (2015). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi IV. Jakarta: InternaPublishing.
- Tran, Huong TB, et al. "A simple questionnaire to detect chronic kidney disease patients from Long An province screening data in Vietnam." *BMC research notes* 10.1 (2017): 523.
- Wang, J., Li, J., Wang, A., Wang, J., Yang, Y., Zhang, L., *et al.* (2017). Dipstick proteinuria and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in diabetes or pre-diabetes: a population-based cohort study. *Scientific reports*, 7(1), 11986. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12057-4>
- Wang, X. C., Liu, C. H., Chen, Y. J., Wu, Y., Yang, L. S., Liu, H. M., & Liao, H. L. (2013). Clinical and pathological analysis of the kidney in patients with hypertensive nephropathy. *Experimental and therapeutic medicine*, 6(5), 1243–1246. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1306>
- Welaty, A. R. et al. (2020) ‘Korelasi resistive index ginjal dengan proteinuria pada pasien diabetes melitus tipe 2’, *Majalah Kedokteran Andalas*, 43(1), pp. 29–37. doi: 10.25077/mka.v43.i1.p29-37.2020.
- Widyastuti, N.L. (2022). Gambaran Protein Urine Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas I Denpasar Barat. Diploma Thesis, Poltekkes Kemenkes Denpasar Jurusan Teknologi Laboratorium Medis 2022.

- Wikanningtyas, T. A., Wahyuni, T., & Kusumawadi, D. (2020). The relationship of blood pressure with urine protein examination in fisherman of Batu Karas Village, Cijulang, Pangandaran, West Java. *Bali Medical Journal*, 9(2), 577–581. <https://doi.org/10.15562/bmj.v9i2.1887>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., et al., 2018. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. Vol 39 (33): 3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Yokota, F., & Ahmed, A. (2019). Differences in Relationships and Risk Factors Associated with Hypertension, Diabetes, and Proteinuria Among Urban and Rural Adults in Bangladesh: Findings from Portable Health Clinic Research Project 2013–2018. Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30033-3_46

