

SKRIPSI

**PEMERIKSAAN GLIKASI KUKU SEBAGAI POTENSI ALAT DIAGNOSIS
NONINVASIF PADA PENYAKIT DIABETES MELLITUS:
SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**



Penulis

Lintang Cahyaning Ratri

NIM. 011911133211

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

SKRIPSI

PEMERIKSAAN GLIKASI KUKU SEBAGAI POTENSI ALAT DIAGNOSIS

NONINVASIF PADA PENYAKIT DIABETES MELLITUS:

SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS



Penulis

Lintang Cahyaning Ratri

NIM. 011911133211

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

**PEMERIKSAAN GLIKASI KUKU SEBAGAI POTENSI ALAT DIAGNOSIS
NONINVASIF PADA PENYAKIT DIABETES MELLITUS:
SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Senin, 22 Agustus 2022



Penulis

Lintang Cahyaning Ratri

NIM 011911133211

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

PEMERIKSAAN GLIKASI KUKU SEBAGAI POTENSI ALAT DIAGNOSIS

NONINVASIF PADA PENYAKIT DIABETES MELLITUS:

SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Skripsi

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan Program Studi Kedokteran
di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya**

Oleh

LINTANG CAHYANING RATRI

011911133211

Menyetujui,

Pembimbing I



Jongky Hendro Prajitno, dr., Sp.PD-KEMD

NIP. 197211112010121002

Pembimbing II



**Dr. Citrawati Dyah Kencono
Wungu, dr., M.Si.**

NIP. 198812222019032010

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

LEMBAR PERSETUJUAN

PEMERIKSAAN GLIKASI KUKU SEBAGAI POTENSI ALAT DIAGNOSIS

NONINVASIF PADA PENYAKIT DIABETES MELLITUS:

SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Oleh

LINTANG CAHYANING RATRI

011911133211

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh Tim Penguji Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Surabaya, 22 Agustus 2022

Menyetujui,

Ketua Penguji



Dr. Hermina Novida, dr. Sp.PD-KEMD

NIP. 197711122006042001

Pembimbing I



Jongky Hendro Prajitno, dr., Sp.PD-KEMD

NIP. 197211112010121002

Pembimbing II



**Dr. Citrawati Dyah Kencono
Wungu, dr., M.Si.**

NIP. 198812222019032010

LEMBAR PERSETUJUAN

PEMERIKSAAN GLIKASI KUKU SEBAGAI POTENSI ALAT DIAGNOSIS

NONINVASIF PADA PENYAKIT DIABETES MELLITUS:

SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Oleh

LINTANG CAHYANING RATRI

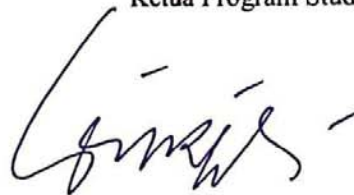
011911133211

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh Tim Penguji Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Surabaya, 22 Agustus 2022

Menyetujui,

Ketua Program Studi



Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M. Kes

NIP. 197506122005012003

Pembimbing I



Jongky Hendro Prajitno, dr., Sp.PD-KEMD

NIP. 197211112010121002

Pembimbing II



Dr. Citrawati Dyah Kencono
Wungu, dr., M.Si.

NIP. 198812222019032010

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Lintang Cahyaning Ratri
NIM : 011911133211
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**PEMERIKSAAN GLIKASI KUKU SEBAGAI POTENSI ALAT DIAGNOSIS
NONINVASIF PADA PENYAKIT DIABETES MELLITUS: SEBUAH
TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 22 Agustus 2022



Lintang Cahyaning Ratri
NIM. 011911133211

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan yang Mahaesa, oleh karena rahmat dan penyertaan-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “PEMERIKSAAN GLIKASI KUKU SEBAGAI POTENSI ALAT DIAGNOSIS NONINVASIF PADA PENYAKIT DIABETES MELLITUS: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS”. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih dengan hati tulus kepada:

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya Periode 2020 - 2025 yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan program studi Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya periode 2015 - 2020 yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada kami untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan program studi Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. Dr. Achmad Chusnu R., dr., Sp. THT-KL(K)., FICS selaku Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya periode 2020 – 2025 yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K) selaku Wakil Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2020 –2025 yang telah memberikan

kesempatan dan fasilitas untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

5. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes. selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2020–2025 yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
6. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes. selaku Koordinator Program Studi Kedokteran periode 2020 – 2025 yang telah memberikan izin dan kesempatan dalam pembuatan skripsi.
7. Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes. selaku Koordinator Program Studi Kedokteran periode 2015–2020 yang telah memberikan izin dalam pembuatan skripsi.
8. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku Penanggung Jawab Blok Penelitian 1 dan 2 yang telah menyediakan sarana dan fasilitas dalam pembuatan skripsi.
9. Jongky Hendro Prajitno, dr., Sp.PD-KEMD,FINASIM selaku pembimbing I yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama proses penyusunan skripsi ini.
10. Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr., M.Si. selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama proses penyusunan skripsi ini.
11. Dr. Hermina Novida, dr., Sp.PD-KEMD selaku dosen penguji skripsi yang telah memberikan masukan dan saran dalam perbaikan skripsi ini.
12. Agus Santoso Budi, dr., Sp.BP-RE(K) selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan, nasehat, dan motivasi selama proses perkuliahan.

13. Seluruh tenaga kependidikan dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
14. Kedua orang tua yang saya cintai, Rahmad Adi Winariono dan Tri Dyah Rumanti juga kakak saya, Shidi Laras Pramudito, yang senantiasa memberikan doa dan dukungan dalam proses penyelesaian studi ini.
15. Teman baik masa kecil, Jasmine Putri Handjaya, yang telah menolong saya memahami dan mendalami hal-hal mendasar terkait dengan skripsi ini.
16. Teman baik saya, Bendix Samarta Witarto, yang telah senantiasa berdiskusi dan menolong saya dalam pembuatan skripsi ini.
17. Senior saya, Gilbert Lazarus, yang telah senantiasa berdiskusi dan menolong saya dalam pemahaman statistika dalam skripsi ini.
18. Teman-teman dekat saya semasa perkuliahan, Amelia Mathilda, Nadine Natasha Iskandar, Reinaldi Yakobus, Gabriel B. Siahaan, Hana, Tazkiya Yasrifa, Ailsa Reina Faradiba, Caesaroy Afif Wibowo, Evelyn, yang telah menjadi teman berdiskusi selama di Fakultas Kedokteran.
19. Teman-teman program studi kebidanan dan kedokteran, COSTAE 2019 Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang senantiasa kebersamai dan memberikan dukungan selama studi.
20. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang terkait dalam proses pembuatan skripsi ini.

Semoga Tuhan Yang Mahaesa membalaskan segala kebaikan kepada semua pihak yang telah memberi kesempatan, dukungan dan segala pertolongan dalam menyelesaikan skripsi ini. Saya menyadari bahwa tulisan ilmiah ini tidaklah sempurna, namun saya berharap skripsi ini dapat bermanfaat dan menginspirasi para pembaca.

Surabaya, 17 Mei 2022

Penulis

RINGKASAN

Diabetes mellitus merupakan salah satu jenis penyakit metabolik yang dilatarbelakangi oleh kondisi hiperglikemia oleh karena gangguan sekresi dan atau kerja dari hormon insulin. Angka kasus penyakit tidak menular yang terus meningkat ini patut menjadi perhatian khusus oleh karena berbagai komplikasi yang dapat timbul. Peran skrining dan pemeriksaan berkala menjadi salah satu upaya penting untuk mengendalikan risiko morbiditas dan mortalitas. Hingga saat ini, alat pemeriksaan yang diakui untuk melakukan diagnosis dan pemeriksaan berkala menggunakan sampel darah yang cukup invasif dilakukan pada pasien. Oleh karena itu, metode skrining yang nyaman dan noninvasif untuk mendeteksi diabetes mellitus perlu untuk dikaji lebih lanjut. Beberapa literatur di luar negeri telah melakukan penelitian pemeriksaan glikasi kuku yang noninvasif. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi pemeriksaan glikasi kuku sebagai alat diagnostik noninvasif pada DM.

Studi ini menganalisis kumpulan literatur menggunakan metode tinjauan sistematis (*systematic review*) dan meta-analisis. Hasil dari proses penyaringan literatur dipaparkan dalam bagan PRISMA 2020. Penilaian kualitas dari masing-masing literatur yang telah melalui proses skrining terhadap kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan menggunakan *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2). Hasil ekstraksi data dirangkum pada tabel kemudian dianalisis secara kualitatif melalui pembahasan komprehensif dan kuantitatif melalui meta-analisis studi diagnostik dengan jenis analisis model bivariat MIDAS pada *software* STATA versi 16. Penilaian heterogenitas dan bias publikasi juga dilakukan pada penelitian ini.

Hasil meta-analisis yang ditampilkan pada *forestplot* menunjukkan rangkuman sensitivitas sebesar 87% (95% CI: 0.57—0.97) dan spesifisitas 93% (95% CI: 0.69—0.99), *diagnostics odds ratio* (DOR) sebesar 84 (95% CI: 4—1844). Penilaian akurasi tes diagnostik dari analisis kurva *summary receiver operating characteristics* (SROC) menampilkan luas area dibawah kurva (AUC) sebesar 96% (95% CI: 0.94—0.97). Pemeriksaan glikasi kuku yang dipaparkan oleh sumber literatur dilakukan dengan menggunakan metode pemeriksaan fruktosamin kuku dan penelitian spektroskopi.

Dengan modalitas pemeriksaan fruktosamin kuku, nilai ambang batas untuk mendiagnosis dapat ditentukan, sedangkan pada penelitian spektroskopi tidak demikian. Penelitian spektroskopi menunjukkan visualisasi akan perbedaan absorpsi cahaya oleh kuku pada kelompok sakit dengan kelompok sehat, mengindikasikan bahwa daerah panjang gelombang tertentu dapat menjadi acuan diagnosis. Pemeriksaan glikasi kuku sebagai modalitas noninvasif untuk mendiagnosis DM hingga saat ini belum dapat dibandingkan secara langsung keunggulannya dengan pemeriksaan yang telah ada sekarang, pemeriksaan HbA1c, oleh karena perbedaan waktu paparan proses glikasi antara hemoglobin dan protein kuku. Nilai heterogenitas yang tinggi pada *systematic review* ini termati pada pemilihan partisipan penelitian

dan perbedaan desain penelitian dari studi terinklusi dengan variasi alat dan metode yang digunakan pada penelitian glikasi kuku.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemeriksaan glikasi pada kuku memiliki potensi yang baik sebagai alat diagnostik noninvasif untuk mendiagnosis kelompok populasi sakit DM dan sehat. Penelitian selanjutnya dapat melakukan penelitian serupa dengan pendekatan metode diagnostik yang baik, melibatkan partisipan yang lebih menyeluruh dan universal, tidak terbatas pada wilayah benua tertentu.

ABSTRACT

The increasing number of diabetes mellitus cases over years draws a special attention in which diabetes screening becomes a crucial effort to prevent burdensome complications. The current practice of screening and monitoring diabetes mellitus requires an invasive method to retrieve blood sample, and this may be inconvenient to some patient overtime. No meta-analysis has examined hyperglycemia condition in nail protein compositions, thus this study aims to identify the potential of nail glycation examination as a non-invasive diagnostic tool in diabetes mellitus.

A systematic search was conducted in electronic databases and the collected literatures then were further reviewed. A bivariate random-effect meta-analysis was conducted to estimate the pooled parameter of diagnostic values. The study protocol was registered in PROSPERO CRD42021267633.

The eligible five studies with a total of 885 participants included in this study were assessed for the risk of bias with Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 tool. These studies yielded a pooled result of sensitivity and specificity reaching 87% (95% CI: 0.57—0.97) and 93% (95% CI: 0.69—0.99), also area under curve of 96% (95% CI: 0.94—0.97).

In conclusion, nail glycation examination has good potential as a non-invasive diagnostic tool in diagnosing diabetes mellitus.

Keywords: *nail glycation, diabetes mellitus, spectroscopy, diagnostic*

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
LEMBAR PERSETUJUAN	v
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	vii
UCAPAN TERIMA KASIH	viii
RINGKASAN	xii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR.....	xx
DAFTAR SINGKATAN.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5

1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA.....	7
2.1 Diabetes Mellitus	7
2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Klasifikasi	7
2.1.3. Epidemiologi	9
2.1.4. Patofisiologi Diabetes Mellitus.....	10
2.1.5. Faktor Risiko	12
2.1.6. Diagnosis Diabetes Mellitus	14
2.1.7. Tatalaksana.....	17
2.2 Glikasi	21
2.2.1. Definisi.....	21
2.2.2. Peran Diabetes Mellitus Pada Glikasi.....	21
2.2.3. Glikasi Pada Hemoglobin.....	22
2.2.4. Glikasi Fruktosamin	24
2.2.5. Glikasi Pada Kuku.....	25
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	28
3.1. Kerangka Konseptual	28
3.2. Penjelasan Kerangka Konseptual	29
3.3. Hipotesis.....	30
BAB IV METODE PENELITIAN	31

4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	31
4.2. Pertanyaan Penelitian	31
4.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
4.5. Pencarian dan Penetapan Literatur	33
4.6. Penilaian Kualitas Literatur dari Bias	34
4.7. Ekstraksi Data	35
4.8. Analisis dan Sintesis Data	36
BAB V HASIL DAN ANALISIS	38
5.1. Hasil Pencarian Literatur	38
5.2. Penilaian Kualitas Literatur	39
5.3 Karakteristik Literatur	41
5.4. Hasil Analisis Kuantitatif	43
5.4.1 Analisis Meta-analisis Sensitivitas dan Spesifisitas	43
5.4.2 Analisis Akurasi Tes Diagnostik	44
5.4.3 Analisis Sensitivitas	45
5.4.4 Heterogenitas	45
BAB VI PEMBAHASAN	48
6.1 Ulasan Pemeriksaan Glikasi Kuku	48
6.1.1 Pemeriksaan Fruktosamin	48
6.1.2 Pemeriksaan Spektroskopi	48
6.2 Analisis Hasil Meta-analisis	50
6.3 Keterbatasan Penelitian	53
BAB VII PENUTUP	54

7.1 Kesimpulan.....	54
7.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN 1.....	65
LAMPIRAN 2.....	66

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tingkatan Diabetes tipe 1 (ADA, 2018)

Tabel 2.2 Kadar Laboratorium Darah untuk Diagnosis Prediabetes dan Diabetes
(PERKENI, 2015)

Tabel 2.3 Obat Antihiperglikemia Oral di Indonesia (PERKENI, 2015)

Tabel 4.1 PICO Penelitian dalam *Systematic Review*

Tabel 4.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Penelitian

Tabel 5.1 Analisis Risiko Bias dan Aplikabilitas Literatur dengan QUADAS-2

Tabel 5.2 Karakteristik Studi

Tabel 5.3 Analisis Subgrup

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus (ADA, 2018)

Gambar 2.2 Visualisasi Proses Glikasi Kuku

Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

Gambar 4.1 Alur Diagram PRISMA (2020)

Gambar 4.2 Alur Penelitian

Gambar 5.1 Diagram PRISMA Hasil Skrining

Gambar 5.2 Rangkuman Risiko Bias dan Aplikabilitas Literatur dengan QUADAS-2

Gambar 5.3 Penilaian Bias Publikasi melalui Deek's *funnel plot*

Gambar 5.4 *Forestplot* Rangkuman Sensitivitas dan Spesifisitas

Gambar 5.5 Kurva *Summary Receiver Operating Characteristics* (SROC)

DAFTAR SINGKATAN

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGEs	<i>Advanced glycation end products</i>
ATR-FTIR	<i>Attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy</i>
AUC	<i>Area under curve</i>
DKA	<i>Hyperglycemic crises Diabetes Ketoacidosis</i>
DM	Diabetes Mellitus
DOR	<i>Diagnostic odds ratio</i>
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
ELBIA	<i>Enzyme-linked bornate immunoassay</i>
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EKG	Elektrokardiogram
FPG	<i>Fasting plasma glucose</i>
GDPT	Glukosa darah puasa terganggu
GLP-1	<i>Glucagon like peptide 1</i>
GLUT4	<i>Glucose transporter type 4</i>
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HHS	<i>Hyperglycemic hyperosmolar state</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IMT	Indeks massa tubuh
NBT	<i>Nitroblue tetrazolium</i>

NIR <i>spectroscopy</i>	<i>Near-infrared spectroscopy</i>
PAD	<i>Peripheral Artery Disease</i>
PERKENI	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PICO	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PRISMA	<i>Preffered Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis</i>
PROSPERO	<i>The International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QUADAS-2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TGT	Toleransi gula terganggu
TNM	Terapi Nutrisi Medis
TTGO	Tes Toleransi Oral Glukosa
WHO	<i>World Health Organizaton</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Penelitian

Lampiran 2. Rencana Anggaran