

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus(DM) adalah kelompok penyakit metabolik kronik yang khas ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan produksi insulin atau kerja insulin, atau keduanya.^{1,2} Insidensi DM dari waktu ke waktu cenderung menunjukkan peningkatan, terutama Diabetes Melitus Tipe 2 hingga 90-95% dari seluruh kasus DM. *International Diabetes Federation (IDF)* memprediksikan bahwa pada tahun 2040 jumlah penderita DM akan mencapai 642 juta orang, 140 juta diantaranya adalah populasi masyarakat di wilayah Asia Tenggara.^{1,2} Riskesdas melaporkan jumlah penyandang DM di Indonesia pada tahun 2013 ada 12 juta atau sekitar 6,9%.³

Hiperglikemia adalah kondisi dimana kadar gula darah berada di atas ambang normal. Kadar glukosa puasa (GDP) normal antara 70-100 mg/dL. Kadar glukosa darah 2 jam *post prandial* (2JPP) atau 2 jam setelah makan adalah < 140 mg/dL dan 2 jam *Oral Glucose test Tolerance* (2JOGTT) < 200 mg/dL, dimana kadar glukosa 2 Jpp dihitung 2 jam dari saat awal makan dan 2JOGTT dari awal minum larutan 75 g glukosa anhidrous dalam 250 mL air yang dihabiskan dalam 5 menit. Kadar glukosa darah sewaktu normal < 200 mg/dL. Kondisi Hiperglikemia kronik adalah pencetus timbulnya DM dan meningkatkan progresivitas komplikasi DM. Patogenesis komplikasi kronik DM adalah akibat proses makroangiopati, mikroangiopati, dan neuropati. Manifestasi klinik proses makroangiopati yaitu Penyakit Jantung Koroner (PJK) atau Penyakit Jantung Iskemik, Stroke, dan Penyakit Vaskuler Perifer (PVP) atau *Peripheral Arterial Disease (PAD)*. Manifestasi klinik proses mikroangiopati yaitu retinopati diabetik dan nefropati diabetik atau saat ini dikenal sebagai *Diabetic Kidney Disease (DKD)*. Manifestasi klinik neuropati yaitu penurunan libido hingga impotensi.⁴

Diabetic kidney disease adalah satu penyakit katastrofik dengan biaya pengobatan tinggi dan komplikasinya mengancam hidup manusia. Kelompok penyakit katastrofik adalah penyakit ginjal, jantung, syaraf, kanker, DM, dan haemofilia. Insidensi penyakit katastrofik cenderung meningkat, maka perlu upaya promotif, preventif, dan deteksi dini terutama pada kelompok risiko tinggi.

Diabetic kidney disease, khususnya yang berkaitan dengan diabetes melitus tipe 2, adalah penyebab utama *chronic kidney disease* (CKD) di dunia. Penderita CKD stadium terminal atau *end stage renal disease* (ESRD) membutuhkan terapi hemodialisis hingga transplantasi ginjal. *The 7th report of Indonesian Renal Registry* pada tahun 2014 melaporkan penderita gagal ginjal yang mendapat terapi hemodialisis yang menempati urutan ke-2 terbanyak adalah penderita Nefropati diabetik akibat DM sebanyak 27% setelah Nefropati hipertensi 37%, dan urutan ke-3 adalah karena kelainan bawaan Glomerulopati primer sebanyak 10%, kemudian akibat Nefropati Obstruksi 7%, Asam Urat 1%, Lupus Nefritis 1%, dan akibat penyebab lain-lain sebanyak 18%.⁵

Diabetic kidney disease atau *diabetic nephropathy* adalah sindrom klinis yang dialami penderita diabetes melitus, ditandai adanya albuminuria menetap > 300 mg/urin 24 jam atau > 200 µg/menit urin sewaktu, minimal pada dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3-6 bulan, berkaitan dengan peningkatan tekanan darah dan penurunan progresif *glomerulo filtration rate* (GFR).⁶ DKD akan berkembang menjadi CKD, bila diagnosis terlambat ditegakkan maka perjalanan penyakit akan progresif menjadi semakin parah hingga mengakibatkan kerusakan ginjal permanen (*irreversible*). Upaya deteksi dan penegakan diagnosis DKD saat masih stadium sangat dini, maka masih dapat diupayakan fungsi ginjal kembali normal atau setidaknya progresivitas dapat dikendalikan atau dihambat agar penderita tidak cepat jatuh ke dalam kondisi terminal CKD.⁷

Mikroalbuminuria adalah ekskresi albumin melalui urin 30-300 mg/24 jam. Peningkatan *albumin excretion rate* (AER) lebih dari 300 mg/urin 24 jam atau 200 µg/menit urin sewaktu atau > 300 mg/kreatinin urin pagi merupakan prediktor DKD. Mikroalbuminuria digunakan sebagai pemeriksaan skrining nefropati DM dan nefropati hipertensi.⁸

Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) dan *PERNEFRI* merekomendasikan pemeriksaan *estimated glomerulo filtration rate (eGFR)* sebagai prediktor penurunan fungsi ginjal untuk deteksi dini dan pemantauan perjalanan CKD. Penurunan fungsi ginjal diketahui bila $eGFR < 60$ mL/menit.^{9,10}

Estimated glomerulo filtration rate (eGFR) adalah perkiraan rerata laju filtrasi glomerulus (LFG) atau *glomerulo filtration rate (GFR)* per menit. *Kidney Disease outcome initiative (K/DOQI)* merekomendasikan pemeriksaan eGFR berdasarkan rumus Cockcroft Gault sebagai prediktor penurunan fungsi ginjal mengacu pada penelitian *Modification of diet in Renal Disease (MDRD)*.

Penelitian Cockcroft Gault menentukan nilai eGFR berdasarkan hasil pemeriksaan kreatinin serum, usia, berat badan, jenis kelamin, dan nilai bersihan kreatinin (*cleareance creatinine*).⁹ Penentuan eGFR dihitung dengan rumus atau formula Cockcroft Gault berdasarkan kadar kreatinin serum. Rumus Cockcroft Gault yaitu $CCT = [(140 - \text{Usia (th)}) \times \text{BB (kg)}] / [72 \times \text{kadar kreatinin darah (mg/dL)}]$. Nilai rujukan normal kreatinin perempuan berbeda dengan laki-laki karena perbedaan massa otot, maka untuk penentuan eGFR diperlukan nilai konstanta sebagai faktor perkalian eGFR hasil perhitungan dengan rumus Cockcroft Gault. Nilai konstanta untuk penentuan eGFR laki-laki adalah 1 (satu) dan perempuan adalah 0,85.¹¹

Latar belakang tersebut, menarik minat penulis ingin mengetahui korelasi antara hasil pemeriksaan Mikroalbuminuria kuantitatif (MAU) urin 24 jam dengan *estimated glomerulo filtration rate (eGFR)* penderita DM tipe 2.

1.2 Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah berdasarkan latar belakang penelitian maka penulis ingin mengetahui hubungan prediktor penurunan fungsi ginjal mikroalbuminuria (MAU) dan *estimated glomerulo filtration rate (eGFR)* penderita DMT2, yaitu :

- Apakah terdapat hubungan antara MAU penderita DMT2 dengan eGFR
- Bagaimana hubungan antara ekskresi MAU penderita DMT2 dan eGFR

1.3 Maksud Dan Tujuan Penelitian

1.3.1 Maksud Penelitian

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan prediktor penurunan fungsi ginjal *mikroalbuminuria* dan *eGFR* pada penderita DMT-2.

1.3.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu melakukan pengumpulan dan pencatatan data hasil pemeriksaan MAU dan eGFR rekam medis penderita DMT2 yang berobat di RS Immanuel Bandung. Data penelitian kemudian dianalisis secara statistik untuk mengetahui apakah terdapat hubungan atau korelasi di antara kedua prediktor penurunan fungsi ginjal tersebut dan bagaimana korelasinya.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis yang diharapkan dari penelitian ini yaitu menambah informasi ilmu kedokteran khususnya di bidang ilmu endokrinologi tentang korelasi laju ekskresi Mikroalbuminuria (MAU) dengan estimasi kecepatan laju filtrasi Glomerulus (eGFR) untuk deteksi dini dan pemantauan adanya gangguan fungsi ginjal akibat komplikasi kronik pada ginjal penderita Diabetes melitus Tipe 2 (DMT-2) yaitu *Diabetic Kidney Disease* yang cenderung progresif hingga mencapai stadium terminal *Chronic Kidney Disease*.

1.4.2 Manfaat praktis

Manfaat praktis yang diharapkan dari penelitian ini adalah dapat memberikan informasi dan masukan kepada praktisi bidang kedokteran khususnya para dokter umum yang merupakan ujung tombak pelayanan kesehatan masyarakat akan pentingnya untuk mengusulkan pemeriksaan Mikroalbuminuria, yaitu pemeriksaan minimal *Albumin Creatinin Ratio* (ACR) dengan menggunakan sampel urin pagi untuk skrining *Diabetic kidney disease* (DKD) dengan frekuensi 1-2 kali setahun,

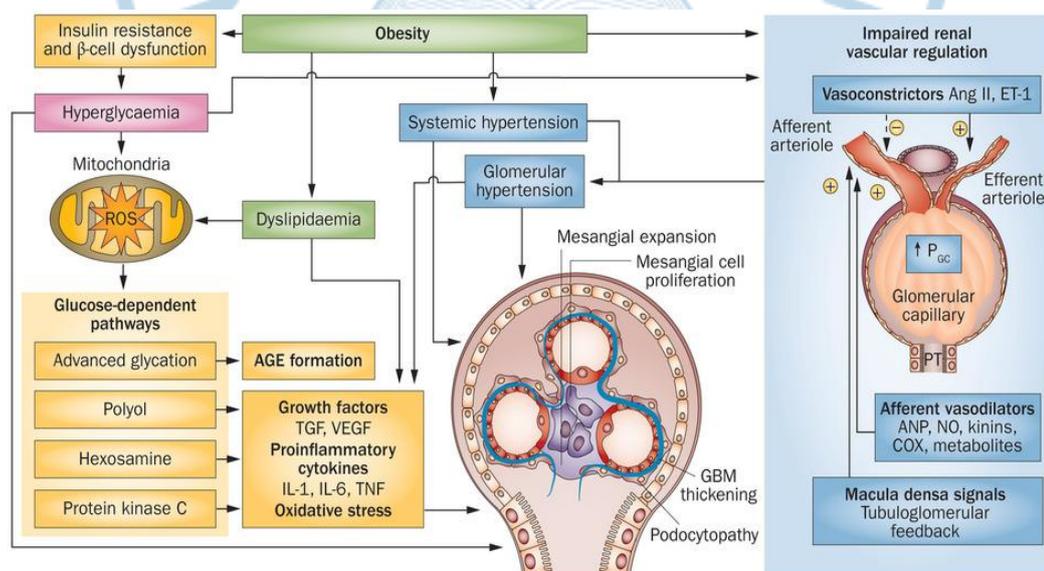
bila hasil pemeriksaan ACR didapatkan ≥ 30 mg/dL berarti sudah terjadi peningkatan laju ekskresi albumin maka perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan Mikroalbuminuria dengan sampel urin 24 jam (MAU) dan eGFR untuk memantau apakah telah terjadi penurunan fungsi ginjal penderita DMT-2. Kemudian dilakukan pemeriksaan ulang secara periodik untuk evaluasi hasil penatalaksanaan dan progresivitas perjalanan penyakit CHD.

1.5 Kerangka Pemikiran Dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Diabetic Kidney Disease adalah komplikasi utama DM, khususnya yang berkaitan dengan DMT2.⁶ Insidensi DKD cenderung terus meningkat seiring dengan semakin meningkatnya insidensi DMT2 dan obesitas. Resistensi insulin pada DMT2 dan obesitas tidak terkontrol akan cenderung semakin meningkat.

Kondisi glukotoksisitas akibat hiperglikemia kronik yang akan diperberat oleh kondisi lipotoksisitas akibat dislipidemia pada penderita DMT2 tidak terkontrol adalah faktor pencetus DKD terutama pada penderita dengan faktor predisposisi genetik mengakibatkan ginjal mengalami proses inflamasi.



Gambar 1.1 Patogenesis *diabetic kidney disease*.¹²

Perubahan hemodinamik ginjal dan gangguan *metabolic glucose-dependent pathways* akibat kondisi hiperglikemia kronik dapat diperberat oleh kondisi lipotoksitas akibat dyslipidemia dan obesitas berperan penting pada patofisiologi perkembangan dan progresivitas *diabetic nephropathy* pada penderita DM2. Hiperglikemia dan dislipidemia kronik akan menyebabkan disregulasi regulator-regulator vasoaktif yang mempengaruhi tonus arteriol aferen dan eferen. Vasokonstriktor angiotensin II (Ang II) dan endothelin-1 (ET-1) menyebabkan vasokonstriksi arteriol eferen, tetapi vasodilatasi arteriol aferen ditunjang oleh efek zat-zat vasodilator seperti *atrial natriuretic peptide* (ANP), *nitric-oxide* (NO), kinin, dan *cyclooxygenase* (COX) beserta metabolitnya. Vasodilatasi arteriol aferen dan vasokonstriksi arteriol eferen mengakibatkan peningkatan *glomerular capillary hydraulic pressure* (P_{GC}) dan proximal tubule (PT) akibat hiperperfusion ginjal dan hiperfiltrasi sehingga mengakibatkan perubahan hemodinamika ginjal disertai hipertensi sistemik. Gangguan *metabolic glucose-dependent pathways* akibat produksi *reactive oxygen species* (ROS) *superoxide* oleh mitokondria sel-sel ginjal secara berlebihan. *Superoxide* akan mengaktivasi *metabolic glucose-dependent pathways* melalui 4 jalur mekanisme metabolik, yaitu *advanced glycation pathway* membentuk *advanced glycation end products* (AGEs); *polyol*, *hexosamin*, dan *protein kinase C pathways* akan menstimulasi pelepasan *growth factors* yaitu *transforming growth factor* (TGF) dan VEGF, *vascular endothelial growth factor A* (VEGF), juga pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi interleukin 1 dan 6 (IL-1 dan IL-6), *tumour necrosis factor* (TNF), serta stres oksidatif. Seluruh patomekanisme tersebut mengakibatkan perubahan histologi membran filtrasi glomerular, yaitu penebalan membran basal glomerular dan tubulus ginjal, ekspansi mesangium terutama terjadi penambahan matriks ekstraselular mesangium, dan *podocytopathy* perubahan morfologi dan penurunan jumlah sel-sel podosit akibat apoptosis, akumulasi jaringan ikat seperti kolagen tipe IV, laminin, dan fibronectin mengakibatkan glomerulosklerosis noduler dan/atau difus, dikenal *Kimmelstiel-Wilson disease*; hialinosis arteriolar aferen dan eferen; fibrosis tubulo-interstisial menyebabkan penurunan *glomerulo filtration rate* (GFR) akibat peningkatan perfusi ginjal dan tekanan intraglomerular.¹³ Perubahan patologis

membran filtrasi glomerulus dan hemodinamika ginjal akan mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran filtrasi glomerulus terhadap albumin.

Peningkatan laju ekskresi albumin atau *albumin excretion rate* (AER) dapat dijumpai pada penderita DKD stadium dini, bila proses berlanjut maka akan ditemukan proteinuria pada urinalisis rutin yang disertai penurunan laju filtrasi glomerulus atau *glomerulo filtration rate* (GFR). Penderita DKD stadium awal bila mendapat talaksana adekuat maka fungsi ginjal masih mungkin kembali normal, tetapi bila diagnosis terlambat maka perjalanan penyakit DKD akan cenderung progresif hingga mencapai stadium terminal atau *end stage renal disease* (ESRD) *Chronic Kidney Disease* (CKD). Penderita CKD stadium terminal umumnya memerlukan terapi hemodialisis yang cenderung semakin sering atau bahkan perlu terapi ginjal pengganti.⁴

Diabetic Kidney Disease (DKD) adalah sindrom klinik pada penderita diabetes melitus (DM), ditandai oleh adanya albuminuria menetap > 300 mg/24 jam atau > 200 µg/menit urin sewaktu, dijumpai pada minimal 2 kali pemeriksaan dalam waktu 3 sampai 6 bulan disertai penurunan *glomerulo filtration rate* (GFR).⁶

Mikroalbuminuria (MAU) adalah ekskresi albuminuria 30-300 mg/24 jam. Pemeriksaan MAU dianjurkan segera diperiksa setelah penegakan diagnosis DMT2 atau 5 tahun setelah diagnosis DMT1 ditegakkan untuk deteksi dini DKD. Peningkatan *albumin excretion rate* (AER) lebih dari 300 mg/urin 24 jam atau > 200 µg/menit urin sewaktu adalah prediktor penurunan fungsi ginjal.

Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) dan PERNEFRI merekomendasikan penentuan *estimated glomerulo filtration rate* (eGFR) sebagai prediktor penurunan fungsi ginjal.¹⁴ *Estimated glomerulo filtration rate* (eGFR) adalah perkiraan rerata laju filtrasi glomerulus (LFG) atau *glomerulo filtration rate* (GFR) per menit. Nilai eGFR ditentukan berdasarkan perhitungan dengan menggunakan kadar kreatinin serum dan rumus Cockcroft Gault dengan dikalikan faktor konstanta 1 untuk laki-laki dan perempuan 0,85. Rumus Cockcroft Gault yaitu $CCT = [(140 - \text{Usia (th)}) \times \text{BB (kg)}] / [72 \times \text{kadar kreatinin darah (mg/dL)}]$.¹¹ Penurunan fungsi ginjal diketahui bila eGFR < 60 mL/menit.^{9, 10, 15}

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Rumusan Hipotesis Penelitian berdasarkan Kerangka Pemikiran maka disusun hipotesis penelitian sebagai berikut :

- Mikroalbuminuria (MAU) berkaitan dengan eGFR penderita DMT2.
- Peningkatan ekskresi MAU seiring penurunan eGFR penderita DMT2.

