

HIPERTENSI SEBAGAI FAKTOR RISIKO PENURUNAN NILAI LAJU FILTRASI GLOMERULUS

Studi Analitik pada Penderita Diabetes Mellitus tipe II di Rumah Sakit Griya Husada Madiun
Periode 1 Januari 2008-31 Desember 2009

Karya Tulis Ilmiah



Disusun oleh:
Reni Narta Arfitasari
01.206.5262

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2010

**KARYA TULIS ILMIAH
HIPERTENSI SEBAGAI FAKTOR RISIKO PENURUNAN NILAI LAJU
FILTRASI GLOMERULUS**

Studi Analitik pada Penderita Diabetes Mellitus tipe II di Rumah Sakit Griya Husada
Madiun Periode 1 Januari 2008-31 Desember 2009

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Reni Narta Arfitasari
01.206.5262

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 6 April 2010
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

dr. Erwin Budi Cahyono, Sp.PD

Penguji I

Prof. dr. Pasijan Rahmatullah, Sp.PD, KP

Pembimbing II

Dra. Hj. Endang Lestari, SS, MPd

Penguji II

Drs. H. Israhanto Isradji, M.Si.

Semarang, April 2010

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes., Sp.And

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (KTI) yang berjudul "Hipertensi Sebagai Faktor Risiko Penurunan Nilai Laju Filtrasi Glomerulus"

Karya Tulis Ilmiah ini disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran UNISSULA.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya tulis ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unissula Semarang
2. Bapak Dr. Erwin Budi Cahyono, Sp.PD, selaku pembimbing I dan Ibu Dra. Hj. Endang Lestari, SS, M.PD, selaku pembimbing II, yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyusun hingga terselesaikannya KTI ini.
3. Prof. Dr. Pasijan Rahmatullah, Sp.PD, KP, selaku penguji I dan Bapak Drs. H. Israhanto Isradji, M.Si selaku penguji II, atas masukkan untuk lebih sempurnanya KTI ini.
4. Bapak Direktur dan segenap staff Rekam Medik di RS Griya Husada Madiun yang telah mengizinkan untuk melakukan pengambilan data.

5. Bapak Dr. H. Sunaryo, Sp.PD dan Ibu (alm) Retno Dwi Lestari tercinta, terima kasih atas dukungan dan doa yang diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan KTI ini.
6. Semua pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam penyusunan KTI ini

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ni masih belum sempurna, sehingga penulis sangat mengharapka saran dan kritik yang membangun untuk kemajuan KTI ini. Namun demikian penulis berharap semoga KTI ini dapat bermanfaat dalam menambah pengetahuan bagi banyak pihak.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.



Semarang, Maret 2010

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

Halaman Judul.....	i
Halaman Persetujuan.....	ii
Prakata.....	iii
Daftar Isi.....	v
Daftar Tabel.....	viii
Daftar Lampiran.....	ix
Intisari	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Hipertensi.....	5
2.1.1. Epidemiologi.....	5
2.1.2. Klasifikasi.....	5
2.1.3. Patogenesis.....	6
2.1.4. Kerusakan target organ.....	7
2.1.5. Mekanisme peningkatan tekanan darah penderita DM.....	8

2.2. Glomerulus Filtration Rate.....	9
2.2.1. Definisi.....	10
2.2.2. Rumus.....	11
2.2.3. Korelasi patofisiologik.....	11
2.2.4. Faktor yang mempengaruhi.....	12
2.2.5. Mekanisme hipertensi pada gagal ginjal.....	13
2.3. Diabetes Mellitus.....	15
2.3.1. Definisi.....	15
2.3.2. Etiologi.....	16
2.3.3. Epidemiologi.....	17
2.3.4. Manifestasi Klinis.....	17
2.3.5. Diagnosis.....	17
2.3.6. Komplikasi.....	18
2.4. Hubungan hipertensi dengan penurunan LFG penderita DM tipe II..	27
2.5. Kerangka Teori.....	28
2.6. Kerangka Konsep.....	29
2.7. Hipotesis.....	29
BAB III METODE PENELITIAN.....	30
3.1. Jenis Penelitian.....	30
3.2. Populasi dan Sampel.....	30
3.3. Instrumen Penelitian.....	31
3.4. Variabel dan Definisi Operasional.....	32

3.4.1. Variabel Penelitian	32
3.4.2. Definisi Operasional	32
3.5. Cara Penelitian.	34
3.6. Alur Penelitian.....	35
3.7. Lokasi dan waktu penelitian.....	35
3.8. Analisis Hasil..	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	38
4.1. Hasil Penelitian	38
4.2. Pembahasan	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1. Kesimpulan	43
5.2. Saran	43
Daftar pustaka.....	45



DAFTAR TABEL

Tabel 1: Klasifikasi Tekanan Darah	6
Tabel 2: Diagnosis DM	17
Tabel 3: Nilai LFG normal pada usia dewasa muda	32
Tabel 4: Distribusi Frekuensi Penurunan nilai LFG Berdasarkan Umur	38
Tabel 5: Distribusi Frekuensi Penurunan nilai LFG Berdasarkan Jenis Kelamin	39
Tabel 6: Distribusi frekuensi penderita hipertensi dan penurunan nilai LFG	39



DAFTAR LAMPIRAN

**Lampiran 1. Data Tekanan Darah dan Nilai LFG pada Pasien Diabetes Mellitus
Tipe II Di RS Griya Husada Madiun Periode 1 Januari 2008-31
Desember 2009**

Lampiran 2. Surat Keterangan Pengambilan Data Di RS Griya Husada Madin



INTISARI

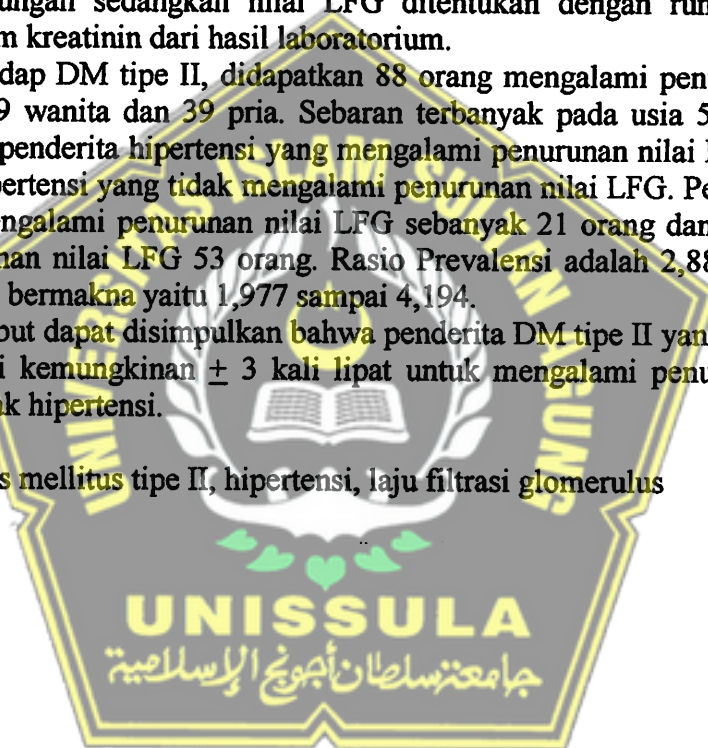
Salah satu komplikasi Diabetes Mellitus (DM) tipe II yaitu nefropati diabetika, menjadi penyebab tertinggi penyakit ginjal kronis. Pada DM tipe II terdapat proses abnormal yang dapat menyebabkan hipertensi. Hipertensi merupakan salah satu faktor progresifitas penyakit ginjal kronis yang ditandai dengan penurunan nilai Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hipertensi sebagai faktor risiko penurunan nilai LFG pada penderita Diabetes Mellitus tipe II.

Penelitian observasional dengan rancangan cross sectional ini menggunakan populasi pengidap DM tipe II di Rumah Sakit Griya Husada Madiun periode 1 Januari 2008-31 Desember 2009. Hipertensi ditentukan dari hasil tekanan darah saat pertama kali kunjungan sedangkan nilai LFG ditentukan dengan rumus MDRD menggunakan serum kreatinin dari hasil laboratorium.

Dari 156 pengidap DM tipe II, didapatkan 88 orang mengalami penurunan nilai LFG terdiri dari 49 wanita dan 39 pria. Sebaran terbanyak pada usia 50-59 tahun. Terdapat 67 orang penderita hipertensi yang mengalami penurunan nilai LFG dan 15 orang penderita hipertensi yang tidak mengalami penurunan nilai LFG. Penderita non hipertensi yang mengalami penurunan nilai LFG sebanyak 21 orang dan yang tidak mengalami penurunan nilai LFG 53 orang. Rasio Prevalensi adalah 2,88 serta hasil IK 95% dinyatakan bermakna yaitu 1,977 sampai 4,194.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa penderita DM tipe II yang menderita hipertensi memiliki kemungkinan ± 3 kali lipat untuk mengalami penurunan LFG dibanding yang tidak hipertensi.

Kata kunci: diabetes mellitus tipe II, hipertensi, laju filtrasi glomerulus



BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Insidensi dan prevalensi Diabetes Mellitus/DM terus meningkat di seluruh dunia, terutama pada DM tipe 2 yang terdapat >90% dari penderita DM (Herminingsih dkk, 2007). Data terkini menunjukkan bahwa prevalensi nefropati diabetika menduduki angka teratas sebagai penyebab *Chronic Kidney Disease/CKD* (Chasani, 2007). Data tersebut menunjukkan bahwa tingginya prevalensi CKD merefleksikan penurunan progresif dari fungsi ginjal dan meningkatnya prevalensi gagal ginjal. Penurunan fungsi ginjal dinilai menggunakan nilai LFG. Pada beberapa penelitian didapatkan tingkat penurunan nilai LFG lebih tinggi dengan adanya hipertensi daripada normotensi. Dari hal tersebut dapat disimpulkan bahwa hipertensi merupakan faktor progresifitas penurunan nilai LFG (Imai dkk, 2007). Diabetes dan hipertensi keduanya sering terjadi bersamaan, lebih sering ditemukan secara tidak sengaja (William, 2003). Pada penghitungan statistik kota Madiun, DM merupakan salah satu penyakit yang paling banyak diderita semua golongan umur dengan angka kejadian 1633 kasus di urutan yang ke 16 dalam kurun waktu 1 tahun pada tahun 2007. Sedangkan hipertensi juga merupakan salah satu penyakit yang paling banyak diderita dengan angka kejadian 4954 kasus di urutan ke 10 (Dinkes, 2007).

Laporan dari WHO memberikan informasi jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2000 adalah 8,4 juta orang, jumlah tersebut menempati urutan keempat setelah India, Cina, dan Amerika Serikat (Darmono, 2007). Pada tahun 2002, insidensi dari gagal ginjal telah meningkat sampai 333 kasus baru/juta penduduk yang hampir 4 kali lebih tinggi dari tahun 1980. USRD memperkirakan jika pada tahun 2030, >2,2 juta individu akan membutuhkan perawatan untuk penyakit ginjal tahap akhir (Hall dan Lipp, 2007). Pada penelitian dari 4.662 skrining oleh *General Health Maintenance Association*, pada tahun 1983 dan 1993 telah didapatkan analisa kecenderungan serum kreatinin tinggi dan nilai LFG yang rendah. Pada 1983, prevalensi serum kreatinin tinggi dan nilai LFG rendah mencapai 3,6% dan 13,2% sedangkan pada 1993 menjadi 8,1% dan 24,2% (Iseki dkk, 2006)

Salah satu perubahan awal dari perubahan fungsi ginjal pada diabetes adalah peningkatan nilai LFG, atau hiperfiltrasi. Adanya hipertensi renal dan hiperfiltrasi akan menyebabkan terjadinya filtrasi protein dimana pada keadaan normal tidak terjadi (Hall dan Lipp, 2007). Tekanan darah meningkat secara paralel dengan ekskresi albumin urin namun serum kreatinin umumnya normal dengan kisaran yang normal sampai mikroalbuminuria ringan atau level protein dengan albuminuria meningkat. (Leslie dan Pozilli, 2004). Setelah $\pm 15-20$ tahun setelah DM ditegakkan, terdapat manifestasi klinis proteinuria yang nyata, tekanan darah sering meningkat serta nilai LFG menurun di bawah normal (Lubis, 2006)

Pada sebuah penelitian kohort secara observasional oleh Yokoyama dkk (2006) pada pasien Diabetes Mellitus tipe II di sebuah klinik pelayanan diabetes di Jepang, didapatkan hasil penderita DM tipe II yang menderita hipertensi yang mengalami penurunan LFG sebanyak 30,1% sedangkan pasien tidak hipertensi yang mengalami penurunan LFG sebanyak 26,8%. Pada sebuah studi populasi penurunan nilai LFG oleh Imai dkk (2008) di Jepang pada populasi usia 50-79 tahun, tingkat rata-rata penurunan nilai LFG lebih tinggi secara signifikan apabila muncul hipertensi daripada individu non-hipertensi. Sedangkan pada sebuah penelitian yang sama oleh Singh dkk (2008), prevalensi penurunan nilai LFG pada populasi hipertensi mencakup 17,1% dibandingkan populasi non-hipertensi yang hanya mencakup 11,6%. Berdasarkan hasil penelitian yang menunjukkan prevalensi yang tidak jauh berbeda antara populasi hipertensi dan non hipertensi yang mengalami penurunan nilai LFG, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah hipertensi merupakan faktor resiko terjadinya penurunan nilai LFG di tempat lain.

1.2.Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu apakah hipertensi sebagai faktor resiko penurunan nilai LFG pada penderita DM tipe II di Rumah Sakit Griya Husada Madiun?

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui apakah hipertensi sebagai faktor resiko penurunan nilai LFG pada pengidap Diabetes Mellitus tipe II di Rumah Sakit Griya Husada Madiun.

1.3.2. Tujuan khusus

- 1) Mengetahui rasio prevalensi hipertensi terhadap penurunan nilai LFG pada pengidap Diabetes Mellitus tipe II di Rumah Sakit Griya Husada Madiun.
- 2) Mengetahui jumlah penderita hipertensi yang mengalami penurunan nilai LFG pada pengidap Diabetes Mellitus tipe II di Rumah Sakit Griya Husada Madiun

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat praktis:

Membantu pengembangan berbagai obat anti hipertensi sebagai pencegah progresivitas penurunan fungsi ginjal

1.4.2. Manfaat teoritis:

Membantu pengembangan penelitian selanjutnya tentang hipertensi sebagai faktor risiko penurunan nilai LFG

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.Hipertensi

2.1.1. Epidemiologi

Data epidemiologis menunjukkan bahwa dengan makin meningkatnya populasi usia lanjut, maka jumlah pasien dengan hipertensi kemungkinan besar juga akan bertambah, dimana baik hipertensi sistolik maupun kombinasi hipertensi sistolik dan diastolik sering timbul pada orang yang berusia >65 tahun. Data dari *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES) menunjukkan bahwa dari tahun 1999-2000 insiden hipertensi pada orang dewasa adalah sekitar 29-31 % yang berarti terdapat 58-65 juta orang hipertensi di amerika serikat dan terjadi peningkatan 15 juta dari data NHNES III tahun 1988-1991. (Yogiantoro, 2006)

2.1.2. Klasifikasi

Menurut *The Seventh Report of The Joint National Comitee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa terbagi menjadi seperti yang dilampirkan pada tabel 2.1 ;

Tabel 2. 1. Klasifikasi Tekanan Darah

Klasifikasi	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
Normal	<120	dan <80
Prahipertensi	120-139	atau 80-89
Hipertensi derajat I	140-159	atau 90-99
Hipertensi derajat II	≥160	atau ≥100

(Yogiantoro, 2006)

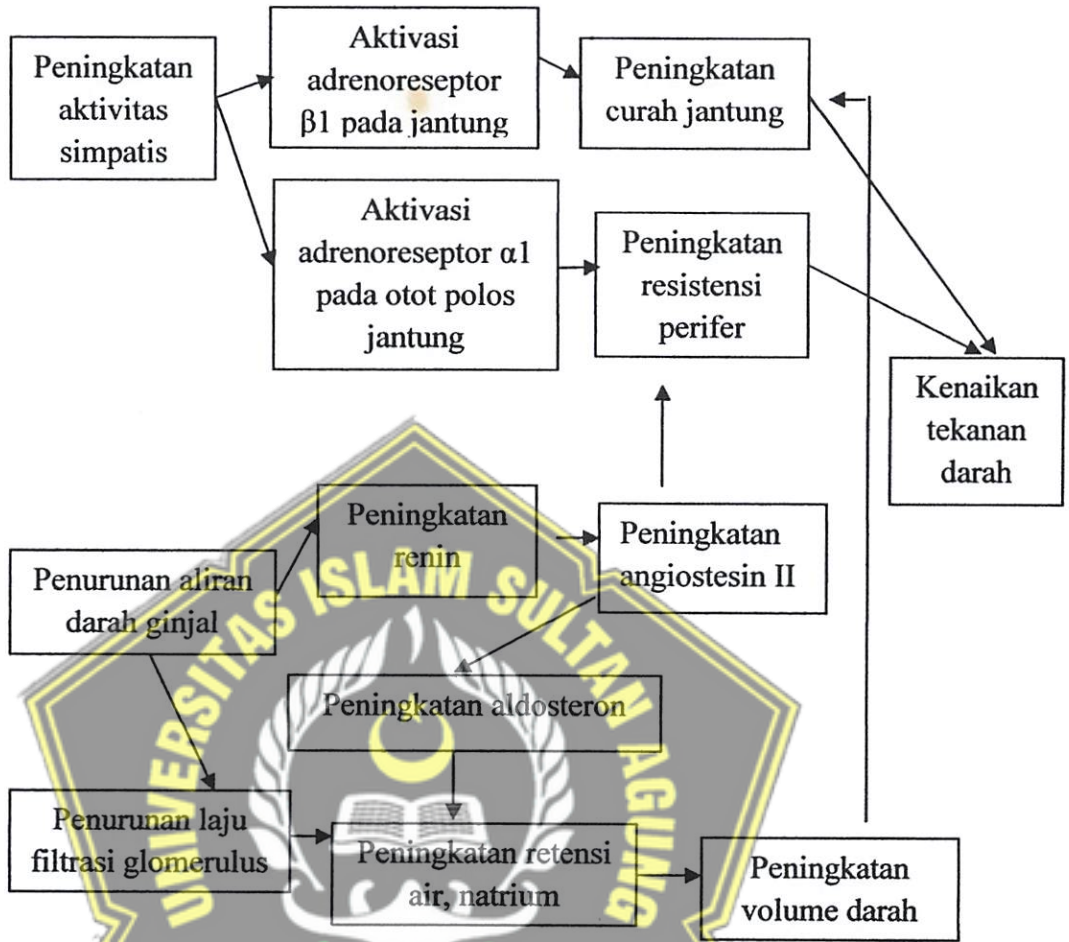
Pada penyakit ginjal kronik, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative/KDOQI* merekomendasikan panduan dari JNC 7 untuk pasien gagal ginjal kronik (didefinisikan dengan $GFR < 60$ mL/min) untuk mencapai target tekanan darah $< 130/80$ mmHg (Hall dan Lipp, 2007).

2.1.3. Patogenesis

Faktor-faktor resiko yang mendorong timbulnya kenaikan tekanan darah adalah;

1. Faktor resiko, seperti : diet dan asupan garam, stress, ras, obesitas, merokok, genetik
2. Sistem saraf simpatis
3. Keseimbangan antara modulator vasodilatasi dan vasokonstriksi: endotel pembuluh darah berperan utama tetapi remodeling dari endotel, otot polos dan interstitium juga memberikan kontribusi akhir
4. Pengaruh system otokrin setempat yang berperan pada system renin, angiotensin, dan aldosteron (Yogiantoro, 2006)

Mekanisme peningkatan tekanan darah seperti yang dilampirkan pada gambar 2.1 :



Gambar 2.1 Mekanisme Kenaikan Tekanan Darah (Harvey dkk, 2001).

2.1.5. Kerusakan organ target

Hipertensi dapat menimbulkan kerusakan organ tubuh, baik secara langsung maupun tidak langsung. Kerusakan organ-organ target yang umum ditemui pada pasien hipertensi adalah :

1. Jantung :

a) Hipertrofi ventrikel kiri

b) Angina atau infark miokardium

c) Gagal jantung

2. Otak : Stroke atau *Transient Ischemic Attack*

3. Penyakit ginjal kronis

4. Penyakit arteri perifer

5. Retinopati (Yogiantoro, 2006)

2.1.6. Mekanisme peningkatan tekanan darah pada penderita DM

2.1.6.1. Hemostasis Volume, Sodium Ekstraseluler dan *Renin Angiotensin Aldosterone System*

Pertukaran sodium meningkat pada pasien DM tipe 1 dan 2. Banyak faktor berkontribusi pada hemostasis sodium dan volume pada pasien DM. Korelasi antara tekanan darah, ekskresi albumin dan pertukaran sodium memberikan pendapat adanya defek renal primer yang mendasari retensi sodium yang berhubungan dengan DM. Peran *Renin Angiotensin System* (RAS) pada patogenesis hipertensi dan retensi sodium telah banyak dikembangkan. *Plasma Renin Activity* (PRA) adalah marker aktivitas RAS yang bersirkulasi dimana terdapat hipotesis bahwa pada penderita DM terdapat aktivasi abnormal dari RAS jaringan ginjal dan adanya PRA adalah pengganti yang buruk dari aktivitas jaringan RAS. Ketika penderita DM telah berkembang menjadi nefropati, hubungan PRA dan pertukaran sodium lebih jelas dan serupa

dengan bentuk dari penyakit ginjal kronis. Peningkatan tekanan darah berhubungan dengan retensi sodium dan aktivasi abnormal dari RAS. Pertukaran sodium meningkat, PRA luar biasa tinggi dan tekanan darah secara positif berhubungan pada keduanya.

2.1.6.2. Disfungsi endotel

Endotel vaskuler mempunyai peran penting dalam pengaturan aliran dan tekanan darah. Pada kondisi normal, endothelium secara berkelanjutan menggunakan nitric oxide yang berguna sebagai vasodilator. Inhibisi dari produksi basal nitric oxide berhubungan dengan peningkatan tekanan darah. *Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor* (EDHF) juga merupakan vasodilator poten yang digunakan oleh endotel. Sebagai tambahan vasodilator, endotel juga melepaskan endothelin, vasokonstriktor poten dan berbagai macam prostaglandin seperti PGH₂ vasokonstriktor atau prostasiklin vasodilator. Berbagai macam mekanisme yang mendasari perkembangan disfungsi endotel pada diabetes:

1. Penurunan sintesis nitric oxide
2. Penurunan *bioavailability* nitric oxide
3. Penurunan produksi EDHF
4. Peningkatan sintesis prostaglandin vasokonstriktor

Dislipidemi, terutama LDL-kolesterol teroksidasi dan peningkatan level asam lemak bebas yang bersirkulasi juga dapat

mempengaruhi disfungsi endotel dan penurunan sintesis nitric oxide. (William, 2003)

2.2. Nilai Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus/LFG

2.2.1. Definisi

Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) /*Glomerulus Filtration Rate* (GFR) adalah pengukuran berapa banyak filtrate yang dapat dihasilkan oleh glomerulus. Ini adalah pengukuran yang paling baik dalam menilai fungsi ekskresi. Untuk setiap nefron, filtrasi dipengaruhi oleh aliran plasma, perbedaan tekanan, luas permukaan kapiler dan permeabilitas kapiler. Jadi LFG merupakan jumlah dari hasil semua nefron (rata-rata 1 juta tiap ginjal).

2.2.2. Rumus-rumus yang digunakan untuk LFG antara lain:

2.2.2.1. Formula Cockcroft-Gault

Untuk pria : nilai LFG = $\frac{(140 - \text{umur}) \times (\text{BB}/\text{kg})}{72 \times \text{kreatinin serum (mg\%)}}$

Untuk perempuan: nilai pria x 0,85

(Effendi dan Markum, 2006)

2.2.2.2. Abbreviated MDRD Study Equation

Nilai LFG = $186 \times (\text{kreatinin serum})^{-1.154} \times \text{umur}^{-0.203} \times (0,742 \text{ jika perempuan}) \times 1,210 \text{ (jika keturunan afrika-amerika)}$

(KDOQI, 2002)

2.2.3. Korelasi patofisiologik

Ginjal normal memiliki batas keamanan yang lebar. Ginjal dapat kehilangan banyak nefron tanpa kehilangan kemampuannya mengekspresikan zat-zat nitrogenosa. Seiring dengan penurunan bersih kreatinin, kadar kreatinin plasma meningkat sangat kecil sampai sekitar separuh dari nefron fungsional yang rusak. Apabila kerusakan berlangsung lambat, nefron yang tersisa mengalami hipertrofi untuk mengimbangi yang rusak, dan ginjal dapat kehilangan sampai sebanyak dua pertiga dari jumlah nefron semula sebelum kreatinin plasma mulai meningkat tajam. Apabila fungsi glomerulus semula normal atau hampir normal, peningkatan sejati kreatinin plasma sebesar 0,5 mg/dl mencerminkan terjadinya perubahan laju filtrasi glomerulus sampai 40% (Sacher dan McPherson, 2004)

2.2.4. Faktor yang mempengaruhi

Faktor dan marker progresivitas kerusakan fungsi ginjal yang akan berlanjut menjadi gagal ginjal kronis meliputi :

2.2.4.1. Faktor resiko nonmodifiable:

- 1) Umur
- 2) Gender
- 3) Ras
- 4) Genetik

2.2.4.2. Faktor resiko modifiable:

- 1) Hipertensi
- 2) Proteinuria

2.2.4.3. Faktor lain: Merokok, alkohol dan obat-obatan, kafein, analgesik dan agen anti inflamasi

2.2.4.4. Etiologi:

- 1) Diabetes Mellitus tipe I dan II
- 2) Penyakit glomerular (autoimun, infeksi sistemik, neoplasia)
- 3) Penyakit vaskuler (penyakit pembuluh darah besar, mikroangiopati)
- 4) Penyakit tubulointerstitial (pieloonefritis, batu/obstruksi)

2.2.5. Mekanisme hipertensi pada gagal ginjal

Mekanisme hipertensi pada gagal ginjal meliputi *volume overload* dan vasokonstriksi. *Volume overload* dikarenakan kerusakan ekskresi sodium dan vasokonstriksi dapat dikarenakan perubahan parenkim renal.

2.2.5.1. Volume overload

Pertahanan keseimbangan sodium (dan keseimbangan volume) bergantung pada ekskresi dari ginjal yang rusak pada penyakit ginjal. Kecenderungan retensi sodium meningkat dengan penurunan nilai LFG ditemukan terutama pada pasien dengan penyakit ginjal

progresif. Sebuah pendapat menyatakan penurunan nilai LFG membuat tekanan darah lebih sensitive terhadap garam. Tidak hanya penurunan nilai LFG yang membuat pasien sensitive terhadap garam karena pasien dengan penyakit ginjal cenderung mempunyai aktivitas renin yang tinggi.

2.2.5.2. Vasokonstriksi

1. Hiperaktifitas *Renin-Angiotensin System* (RAS)

Dasar aktivasi RAS pada penyakit ginjal kronik mungkin bersamaan dengan adanya area yang mengalami hipoperfusi yang mengarah pada aktivasi lokal RAS yang mengakibatkan retensi cairan dan sodium. Sejalan dengan hipotesis ini, aktivasi RAS dapat muncul pada awal penyakit ginjal kronik.

2. Hiperaktifitas system saraf simpatis

Semakin jelas bahwa selain adanya aktivasi dari RAS, aktivitas saraf simpatis juga tinggi pada pasien hipertensi yang mengalami penyakit ginjal kronik. Rekaman aktivitas saraf simpatis dengan microneurography menggambarkan adanya hiperaktifitas system saraf simpatis pada pasien penyakit ginjal kronis dan penyakit ginjal tahap akhir.

3. Nitric Oxide

Sekitar 40% pasien yang dilakukan hemodialisa, terdapat penurunan produksi NO. Penurunan NO mungkin disebabkan

karena penurunan bersih ginjal dari NOS inhibitor, dimethylarginine asimetris yang ditemukan dalam jumlah besar pada penderita pada awal penyakit ginjal kronik atau yang dapat menurunkan availabilitas substrat NOS L arginine.

4. Faktor lain

Plasma endothelin-1, sebuah vasokonstriktor poten meningkat pada pasien CKD

2.2.6. Kekakuan arteri

Compliance pembuluh darah besar menurun pada pasien penyakit ginjal tahap akhir. Namun juga terdapat komponen fungsional yaitu hipervolemia dan factor neurohumoral seperti angiotensin II, aktivitas simpatis, dan endothelin juga dapat menurunkan *compliance* arteri. (Hall dan Lipp, 2007)

2.3. Diabetes Mellitus

2.3.1. Definisi

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Gustaviani, 2006)

2.3.2. Etiologi

Ada bukti yang menunjukkan bahwa etiologi diabetes mellitus bermacam-macam. Meskipun berbagai lesi dengan jenis yang berbeda

akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin, tetapi determinan genetic biasanya memegang peranan penting pada mayoritas penderita DM.

2.3.2.1. Diabetes mellitus tipe 1 adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala yang pada akhirnya menuju proses bertahap perusakan imunologik sel-sel yang memproduksi insulin. Individu yang peka secara genetik tampaknya memberikan respon terhadap kejadian pemicu yang diduga berupa infeksi virus, dengan memproduksi autoantibody terhadap sel-sel beta, yang akan mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa. Manifestasi klinis DM terjadi apabila lebih dari 90% sel-sel beta rusak. Pada bentuk DM yang lebih berat, sel-sel beta yang telah dirusak semuanya, sehingga terjadi insulinopenia dan semua kelainan metabolik yang berkaitan dengan defisiensi insulin.

2.3.2.2. Diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin, serta kerja insulin. Pada awalnya tampak terdapat resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Insulin mula-mula mengikat dirinya kepada permukaan sel-sel tertentu, kemudian terjadi reaksi intraseluler yang menyebabkan mobilisasi pembawa glukosa dan meningkatkan transport glukosa menembus membran sel. Pada pasien-pasien

dengan diabetes tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor pada membran sel yang selnya responsive terhadap insulin atau akibat ketidaknormalan reseptor insulin intrinsic. Akibatnya terjadi pengabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan system transport glukosa. Ketidaknormalan postreseptor dapat mengganggu kerja insulin. Pada akhirnya, timbul kegagalan sel beta dengan menurunnya jumlah insulin yang beredar dan tak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia. (Price dan Wilson, 2002)

2.3.3. Epidemiologi

Tingkat prevalensi DM termasuk tinggi. Diduga terdapat sekitar 16 juta kasus DM di Amerika Serikat dan setiap tahunnya didiagnosis 600.000 kasus baru. Diabetes merupakan penyebab kematian ketiga di Amerika Serikat. Pada usia yang sama, penderita DM paling sedikit 2,5 kali lebih sering terkena serangan jantung dibandingkan mereka yang tidak menderita DM. Serangan jantung, gagal ginjal, stroke dan gangguan gangren, adalah komplikasi paling utama. (Price dan Wilson, 2002)

2.3.4 Manifestasi Klinis

Gejala umum yang tampak pada penderita DM termasuk poliuria, polidipsi, penurunan berat badan, lemah, pandangan kabur, sering mengalami infeksi superficial, serta sulitnya proses penyembuhan luka (Kasper, 2005)

2.3.5. Diagnosis

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai seperti pada tabel 1.2:

Tabel 2. 2. Diagnosis DM

Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl)			Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar darah sewaktu (mg/dl)	glukosa Plasma vena		<110	110-199	≥200
	glukosa Darah kapiler		<90	90-199	≥200
Kadar darah puasa (mg/dl)	glukosa Plasma vena		<110	110-125	≥126
	glukosa Darah kapiler		<90	90-109	≥110

(PERKENI, 2002)

2.3.6. Komplikasi

2.3.6.1. Komplikasi vaskuler jangka panjang

2.3.6.1.1. Mikroangiopati

1. Retinopati Diabetik

Retinopati diabetes adalah kelainan retina (retinopati) yang ditemukan pada penderita diabetes mellitus. Retinopati

akibat DM lama berupa aneurismata, melebarnya vena, perdarahan, dan eksudat lemak. Pada retinopati diabetika, ditemukan pada retina; mikroaneurismata, perdarahan berupa titik maupun garis, dilatasi pembuluh darah, *hard exudates* yang merupakan infiltrasi lipid dalam retina, *soft exudates* yang merupakan bentuk dari iskemia retina, neovaskularisasi dan edema retina. (Ilyas,2002)

2. Neuropati Diabetik

Pada jaringan saraf, terjadi penimbunan sorbitol dan fruktosa serta penimbunan kadar mioinositol yang menyebabkan neuropati. Perubahan biokimia dalam jaringan saraf akan menyebabkan hilangnya akson. Kecepatan konduksi motorik akan berkurang pada tahap dini perjalanan neuropati. Selanjutnya timbul nyeri, parestesia, berkurangnya sensasi getar dan proprioseptik, dan gangguan motorik yang disertai hilangnya reflex tendon dalam, kelemahan otot dan atrofi (Price dan Wilson, 2002)

3. Nefropati Diabetik

3.1 Patogenesis Nefropati Diabetik

a) Akumulasi Matriks dan *Transforming Growth Factor* β

Pada bukti-bukti eksperimen yang dapat diperhitungkan sebelumnya, telah terdapat bukti kuat mengenai peran salah

satu sitokin yaitu *Transforming Growth Factor* (TGF β) dalam pathogenesis nefropati diabetik. Mekanisme pengaruh fibrogenik atau prosklerotik dari TGF β merupakan stimulasi dari dua hal yaitu sintesis ECM serta inhibisi dari degradasinya.

b) Faktor Hemodinamik

Nefropati diabetik umumnya dihubungkan dengan hipertensi sistemik. Sebagai tambahan karena transmisi dari peningkatan tekanan darah ke glomerulus, studi telah menunjukkan bahwa pada diabetes eksperimental terdapat peningkatan tekanan intraglomerular, bahkan dari tidak terdapatnya hipertensi sistemik. Pada tingkat sel, tekanan peregangan pada sel mesangial mengakibatkan peningkatan produksi protein matriks ekstraseluler disertai peningkatan transkripsi sitokin fibrogenik, TGF β .

c) Sistem Renin Angiostensin

Angiostensin Converting Enzyme (ACE) *Inhibitor* diperkenalkan pada populasi diabetik pada tahun 1980 dan bahwa tidak hanya menurunkan proteinuria namun juga menurunkan progresi ke arah gagal ginjal terminal. Pada sel terkultur, angiostensin II, molekul efektor dari system renin angiostensin, menstimulasi protein matriks ekstraseluler

dengan induksi dari TGF β . Angiotensin II juga menstimulasi TGF β dan ekspresi protein matriks di fibroblast interstitial ginjal dan di sel epitel tubulus proximal, mengimplikasi aksis RAS-TGF β pada penebalan membran basal tubulus dan fibrosis interstitial yang juga dapat berkembang menjadi nefropati diabetika.

d) Kontrol Glikemik

Kadar glukosa tinggi menstimulasi sintesis matriks ekstraseluler dan ekspresi TGF β di sel mesangial terkul tur dan sel tubulus proximal. Pada DM eksperimental, kadar glukosa darah tinggi didampingi dengan peningkatan transkripsi TGF dapat berhubungan dengan hipertrofi ginjal terkait DM dan ekspansi berkelanjutan dari matriks ekstraseluler pada glomerulus dan tubulointerstitium. (William, 2003)

e) *Glycation*

Pada diabetes terutama hiperglikemia kronik, terdapat akselerasi dari reaksi kondensasi spontan antara reducing sugar dan grup asam amino reaktif terutama pada kolagen yang kemudian mengarah pada formasi ireversibel *Advance Glycation End Products* (AGEs). Paparan sel yang mendapat AGEs mengakibatkan peningkatan ekspresi TGF- β dan sintesis matriks ekstraseluler

f) Polyol pathways

Pada jaringan dimana uptake glukosa independen insulin, seperti ginjal, hiperglikemi menyebabkan peningkatan sorbitol jaringan via metabolisme glukosa oleh NADPH-dependen enzim aldose reductase. Perubahan metabolik ini mengakibatkan disfungsi seluler dan akhirnya akan mengakibatkan lesi yang merupakan karakteristik nefropati diabetik.

g) Protein Kinase C (PKC)

Efek merugikan dari hiperglikemi salah satunya adalah aktivasi PKC, turunan serin-threonine kinase yang meregulasi bermacam-macam fungsi vaskuler, termasuk kontraktilitas, aliran darah, proliferasi seluler, dan permeabilitas vaskuler.

h) Endothelin (ET)

Peningkatan glukosa meningkatkan sekresi ET-1, suatu isoform endothelin, pada sel endothelial terkultur dan studi in-vitro menunjukkan adanya penurunan regulasi dari reseptor.

i) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Diabetes juga terkarakteristikan dengan peningkatan permeabilitas vaskuler terhadap makromolekul. Pada ginjal, hiperpermeabilitas sel endotel glomerulus mempunyai manifestasi sebagai proteinuria. VEGF merupakan salah satu

inducer permeabilitas yang paling poten dan VEGF beserta reseptornya diketahui terekspresi pada glomerulus. Studi *in vitro* telah mengemukakan beberapa stimuli yang meningkatkan mRNA VEGF. Stimulus tersebut antara lain peregangan sel, glukosa, dan Angiostensin II.

j) Degradasi *Extra Celluler Matriks* (ECM)

Peningkatan ECM yang ditemukan pada diabetes didapatkan penurunan degradasi ditambah dengan peningkatan sintesis. Beberapa tipe enzim berperan terhadap degradasinya. Pada diabetes, terdapat enzim *matriks metalloproteinase* (MMP). Secara *in vitro*, mRNA MMP dan kemampuan sel untuk mendegradasi matriks berkurang pada kultur dengan medium tinggi glukosa. (William, 2003)

2.3.6.2. Makroangiopati

Makroangiopati diabetik mempunyai gambaran histopatologis berupa aterosklerosis. Gangguan-gangguan ini berupa:

1. Penimbunan sorbitol dalam intima vaskuler
2. Hiperlipoproteinemia
3. Kelainan pembekuan darah

Pada akhirnya makroangiopati diabetik akan menyebabkan penyumbatan vaskuler. Jika mengenai arteri perifer, maka akan dapat mengakibatkan insufisiensi vaskuler perifer yang disertai

klaukasio intermitten dan gangren pada ekstremitas serta insufisiensi serebral dan stroke. (Price dan Wilson, 2002)

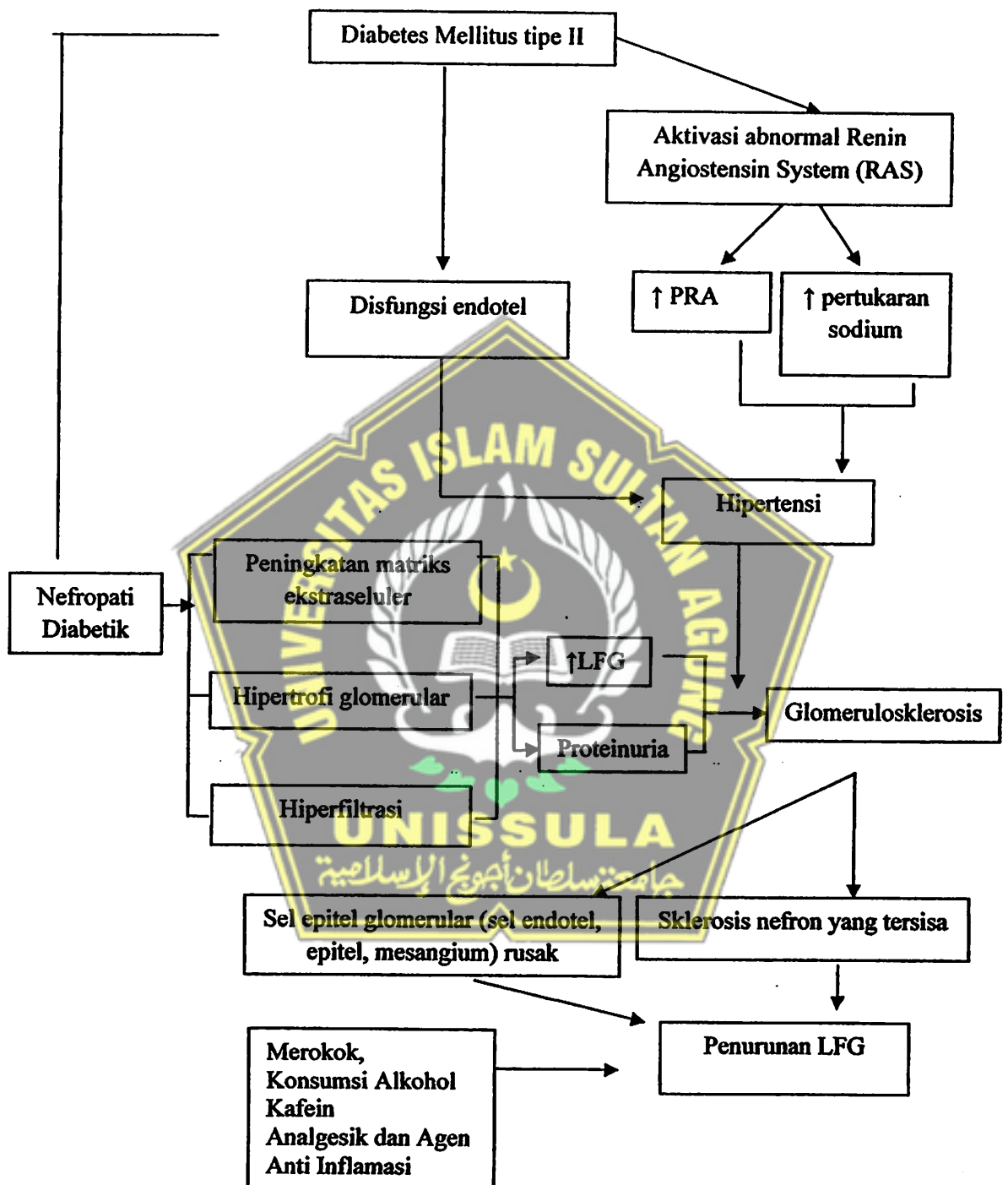
2.4. HUBUNGAN ANTARA HIPERTENSI DENGAN PENURUNAN NILAI LFG PADA PENDERITA DM TIPE II

Pada penderita DM tipe II terdapat aktivasi abnormal dari RAS (Renin Angiotensin System), PRA (Plasma Renin Activity), disfungsi endotel serta peningkatan pertukaran sodium pada jaringan ginjal yang menimbulkan hipertensi. Ketika penderita DM telah berkembang menjadi nefropati diabetik, hubungan PRA dan pertukaran sodium lebih jelas dan serupa dengan bentuk dari penyakit ginjal kronis (William, 2003). Salah satu perubahan awal dari perubahan fungsi ginjal pada diabetes adalah peningkatan LFG, atau hiperfiltrasi. Adanya hipertensi renal dan hiperfiltrasi akan menyebabkan filtrasi protein dimana pada keadaan normal tidak terjadi (Hall dan Lipp, 2007). Pada nefropati diabetik, terjadi peningkatan tekanan intraglomerular dan disertai meningkatnya matriks ekstraseluler akan menyebabkan terjadinya penebalan membran basal, ekspansi mesangial, dan hipertrofi glomerular. Semua itu akan menyebabkan berkurangnya area filtrasi (Waspadji, 2006). Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa sebagai upaya kompensasi. Hal ini mengakibatkan terjadi hiperfiltrasi yang diikuti dengan peningkatan tekanan intrakapiler dan aliran darah glomerulus. (Suwitra, 2006) Jika fungsi ginjal normal, maka hiperperfusi ke ginjal akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus, diuresis dan

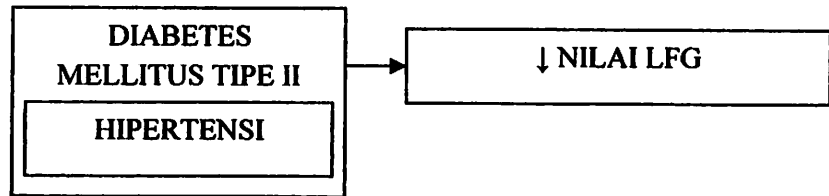
natriuresis meningkat, curah jantung berkurang dan tekanan darah sistolik akan turun kembali normal. Sebaliknya jika kompensasi ginjal gagal, terjadi retensi garam dan air, laju filtrasi menurun, tekanan darah tetap tinggi dan terjadi hipertensi menetap (Kaligis dkk, 2001). Hipertensi memperberat kerusakan ginjal melalui peningkatan tekanan intraglomerular yang menimbulkan glomerulosklerosis, turunnya LFG dan proteinuria pada glomerulus yang mengakibatkan kerusakan sel tubulus, inflamasi jaringan interstitial dan fibrosis (Roesma, 2005)



2.5. KERANGKA TEORI



2.6. KERANGKA KONSEP



2.7. HIPOTESIS

2.7.1. Hipertensi sebagai faktor resiko penurunan nilai LFG pada penderita Diabetes Mellitus tipe II di Rumah Sakit Griya Husada Madiun.

2.7.2. Rasio prevalensi hipertensi terhadap penurunan nilai LFG pada pengidap Diabetes Mellitus tipe II di Rumah Sakit Griya Husada Madiun mencakup angka >1 .

2.7.3. Jumlah penderita hipertensi yang mengalami penurunan nilai LFG pada pengidap Diabetes Mellitus tipe II di Rumah Sakit Griya Husada Madiun lebih besar daripada penderita yang tidak mengalami penurunan LFG.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode penelitian observasional dengan rancangan penelitian *cross-sectional*

3.2. Variabel Dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel penelitian

3.2.1.1. Variabel bebas : Hipertensi

3.2.1.2. Variabel tergantung: Nilai LFG

3.2.2. Definisi operasional

3.2.2.1. Hipertensi

Dilihat dari tekanan darah pengidap Diabetes Mellitus tipe II yang ditemukan saat kunjungan pemeriksaan yang pertama. Pada pengidap dengan tekanan darah $\geq 130/80$ mmHg serta pengidap yang mengkonsumsi obat anti hipertensi /hipertensi terkendali masuk pada kriteria hipertensi sedangkan pada pengidap dengan tekanan darah $< 130/80$ mmHg masuk pada kriteria non hipertensi. Penetapan hipertensi atau tidak hipertensi dilakukan berdasarkan panduan JNC 7.

Skala : nominal

3.2.2.2.Nilai LFG

Dilihat dari serum kreatinin pengidap Diabetes Mellitus tipe II saat pertama kali datang. Nilai LFG normal pada usia dewasa muda seperti dilampirkan pada tabel 3.1:

Tabel 3.1.Nilai LFG normal pada usia dewasa muda

Umur (th)	Pria (mL/min/1,73 m ²)				Wanita (mL/min/1,73 m ²)			
	Mean	SD	-2SD	+2SD	Mean	SD	-2SD	+2SD
20-29	128	26	77	179	118	24	71	165
30-39	116	23	70	162	107	21	64	149
40-49	105	21	63	147	97	19	58	135
50-59	93	19	56	130	86	17	51	120
60-69	81	16	49	113	75	15	45	104
70-79	70	14	42	98	64	13	39	90
80-89	58	12	35	81	53	11	32	75

Ket: th (tahun); SD (Standard Deviation)
(KDOQI, 2002)

Pada pengidap dalam batasan-batasan umur di atas dengan nilai LFG kurang dari batas minimal (-2SD) maka termasuk kriteria penurunan LFG sedangkan pengidap dengan nilai LFG terletak di antara batas minimal dan batas maksimal (+2SD) maka termasuk kriteria LFG normal. Penetapan LFG menurun atau tidak ditetapkan oleh peneliti berdasarkan panduan KDOQI yaitu berdasarkan hasil serum kreatinin yang kemudian dihitung dengan rumus MDRD *Study Equation*:

Nilai LFG = $186 \times (\text{kreatinin serum})^{-1.154} \times \text{umur}^{-0.203} \times (0,742$
jika perempuan) $\times 1,210$ (jika keturunan afrika-amerika)

Skala : nominal

3.3. Populasi Dan Sampel

3.2.1 Populasi

Populasi penelitian yang diambil adalah semua pengidap Diabetes Mellitus tipe II yang dirawat inap di bangsal penyakit dalam RS Griya Husada Madiun periode 1 Januari 2008-31 Desember 2009. Dapat didiagnosa menurut kriteria PERKENI 2006 sebagai berikut:

1. Gejala klasik DM + glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl
atau
2. Gejala klasik DM + glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl
atau
3. Kadar glukosa darah 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral ≥ 200 mg/dl

Penetapan Diabetes Mellitus tipe II dilakukan berdasarkan diagnosis dokter yang terdapat dalam Rekam Medis

3.2.2 Sampel

Sampel penelitian diambil dari seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

3.2.2.1 Kriteria eksklusi

Penderita penyakit otoimun

Penderita infeksi sistemik

Penderita penyakit neoplasia

Penderita penyakit obstruksi

Penderita penyakit ginjal polikistik

3.4. Instrumen Penelitian

Sebagai instrument penelitian adalah catatan medik pengidap Diabetes Mellitus tipe II yang mengalami rawat inap di RS Griya Husada Madiun periode periode 1 Januari 2008-31 Desember 2009

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Perencanaan

Melalui kegiatan persiapan dapat diidentifikasi permasalahan penelitian yang dicari pemecahannya melalui penelitian non eksperimental dan penetapan subyek penelitian meliputi populasi yang akan diteliti. Cara pengambilan sampel dan besar sampel. Sedangkan instrumentasi penelitian diambil dari catatan medik.

3.5.2. Pelaksanaan

Dimulai dengan pengumpulan data yang diperlukan dari rekam medis bagian penyakit dalam RS Griya Husada Madiun yang meliputi:

Identitas penderita : No. register, usia, jenis kelamin

Diagnosis klinis : Diabetes Mellitus

Hasil pemeriksaan: Serum kreatinin, LFG, tekanan darah, anamnesis

3.5.3. Penulisan hasil

Penyusunan laporan dilakukan setelah keseluruhan proses pengolahan dan analisis data selesai dilakukan. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk daftar (tabel) disertai dengan pembahasan berupa penjelasan teoritik dan statistik.

3.6. Alur Penelitian



Dari hasil data rekam medik di RS Griya Husada Madiun periode 1 Januari 2007-31 Desember 2008, ditentukan populasi penelitian yaitu pengidap diabetes mellitus tipe II sedangkan pengidap diabetes mellitus tipe I tidak

masuk dalam populasi. Dari penderita diabetes mellitus tipe II ditentukan pengidap hipertensi dan tidak hipertensi. Kemudian dari kedua kriteria tersebut dihitung Laju Filtrasi Glomerulus/LFG melalui data serum kreatinin yang tersedia di rekam medik populasi penelitian.

3.7. Lokasi Dan Waktu Penelitian

3.7.1. Lokasi penelitian

Penelitian dilakukan di RS Griya Husada Madiun

3.7.2. Waktu penelitian

Waktu penelitian berlangsung pada bulan Januari 2010

3.8. Analisis Hasil

Data yang diperoleh dianalisis dalam bentuk:

3.8.1. Rasio prevalensi

Untuk mengetahui hipertensi sebagai faktor risiko penurunan LFG pada pengidap Diabetes Mellitus tipe II, digunakan analisa statistik dengan menggunakan analisa Rasio Prevalensi.

	GFR ↓	GFR N	Jumlah
Hipertensi (+)	A	B	A+B
Hipertensi (-)	C	D	C+D

Untuk mengetahui besarnya RP dipergunakan rumus:

$$RP = \frac{a}{(a+b)} \div \frac{c}{(c+d)}$$

3.8.2. Interval kepercayaan

Kemudian untuk menentukan prevalensi rasio tersebut bermakna atau tidak, digunakan rentang nilai Interval Kepercayaan (IK)

Penentuan IK (interval Kepercayaan)

$$SE(\log_e RP) = \sqrt{\frac{a}{a(a+c)} + \frac{b}{b(b+d)}}$$

$$IK \ 95\% = e^{\log_e RP - 1,96 \times SE(\log_e RP)} \text{ sampai } e^{\log_e RP + 1,96 \times SE(\log_e RP)}$$

(Sastroasmoro dan Ismael, 2008)

Keterangan

- A : subyek dengan faktor risiko yang mengalami efek
- B : subyek dengan faktor risiko yang tidak mengalami efek
- C : subyek tanpa dengan faktor risiko mengalami efek
- D : subyek tanpa faktor risiko yang mengalami efek

Interpretasi hasil : 

1. Nilai rasio prevalensi = 1 berarti diduga sebagai faktor risiko tersebut tidak ada pengaruhnya dalam terjadi efek/netral.
2. Nilai rasio prevalensi >1 dan rentang interval kepercayaan (IK) tidak mencakup angka 1, berarti variabel tersebut merupakan faktor risiko timbulnya penyakit.

3. Nilai rasio prevalensi <1 dan rentang IK tidak mencakup angka 1, maka berarti faktor yang diteliti justru akan mengurangi kejadian penyakit.
4. Nilai IK rasio prevalensi mencakup angka 1 belum dapat disimpulkan bahwa faktor yang dikaji merupakan faktor resiko



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Dari 156 pengidap Diabetes Mellitus tipe II yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 88 orang pengidap Diabetes Mellitus tipe II dengan penurunan nilai LFG yang memenuhi syarat untuk dijadikan sample penelitian periode 1 Januari 2008-31 Desember 2009 dan untuk pengidap Diabetes Mellitus tipe II tanpa penurunan nilai LFG didapatkan 68 orang.

4.1. Hasil Penelitian

Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi Penurunan nilai LFG Berdasarkan Umur

Usia (dalam tahun)	LFG menurun			
	Ya (+)		Tidak(-)	
	N	%	N	%
30 – 39	1	1,13	1	1,46
40 – 49	25	28,41	19	27,94
50 – 59	32	36,37	20	29,41
60 – 69	21	23,86	19	27,94
70 – 79	8	9,10	9	13,25
80 – 89	1	1,13	-	-
Total	88	100	68	100

Berdasarkan tabel 4.1 distribusi pengidap Diabetes Mellitus tipe II dengan penurunan nilai LFG terbanyak pada usia 50-59 tahun yaitu sebanyak 32 orang (36,37%). Prosentase terkecil pada umur 30-39 tahun dan 80-89 tahun yaitu sebanyak 1 orang (1,13%). Pada distribusi pengidap Diabetes Mellitus tipe II tanpa penurunan nilai LFG, didapatkan terbanyak pada usia 50-59 tahun sebanyak 20 orang (29,41%), sedangkan prosentase terkecil pada usia 30-39 tahun yaitu sebanyak 1 orang (1,46%)

Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Penurunan nilai LFG Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	LFG menurun			
	Ya (+)		Tidak(-)	
	n	%	N	%
Pria	39	44,31	30	44,12
Wanita	49	55,69	38	55,88
Total	88	100	68	100

Berdasarkan tabel 4.2, pengidap Diabetes Mellitus tipe II dengan penurunan nilai LFG wanita lebih banyak dari pria yaitu 49 orang (55,69%). Sedangkan pengidap Diabetes Mellitus tipe II dengan penurunan nilai LFG pria sebanyak 39 orang (44,31%). Pada distribusi pengidap Diabetes Mellitus tipe II tanpa penurunan nilai LFG, didapatkan sebanyak 30 orang (44,12%) pada pria dan 38 orang (55,88%) pada wanita.

Tabel 4.3. Distribusi frekuensi penderita hipertensi dan penurunan nilai LFG

		LFG menurun				Jumlah	
		Ya (+)	%	Tidak (-)	%		%
Hipertensi	Ya (+)	67	81,7	15	18,3	82	100
	Tidak (-)	21	28,4	53	71,6	74	100
Jumlah		88		68		156	

Dari 82 penderita hipertensi yang mengalami penurunan nilai LFG sebanyak 67 orang (81,7%) dan penderita hipertensi yang tidak mengalami penurunan nilai LFG sebanyak 15 orang (18,3%). Sedangkan dari 74 orang non hipertensi, yang mengalami penurunan nilai LFG sebanyak 21 orang (28,4%) dan 53 orang (71,6) yang tidak mengalami penurunan nilai LFG.

Untuk mengetahui hipertensi sebagai faktor risiko penurunan nilai LFG digunakan metode analisis perhitungan rasio prevalensi dengan rumus:

$$RP = \frac{a}{(a + b)} \div \frac{c}{(c + d)}$$

= 2,88

Selanjutnya untuk mengetahui prevalensi rasio tersebut bermakna atau tidak secara statistik, maka digunakan rentang nilai Interval Kepercayaan (IK) dengan

rumus:

$$SE(\log e RP) = \sqrt{\frac{a}{a(a+c)} + \frac{b}{b(b+d)}}$$

$$= 0,16$$

$$IK \ 95\% = e^{\log e RP - 1,96 \times SE(\log e RP)} \text{ sampai } e^{\log e RP + 1,96 \times SE(\log e RP)}$$

$$= 1,977 \text{ sampai } 4,194$$

4.2. Pembahasan

Berdasarkan tabel distribusi pengidap Diabetes Mellitus tipe II menurut umur (tabel 4.1.), didapatkan penurunan nilai LFG terbanyak pada usia 50-59 tahun. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian cross sectional oleh Singh dkk (2007) dimana penurunan nilai LFG lebih banyak pada umur rata-rata 54 tahun. Hal ini dikarenakan penurunan LFG cenderung menurun lebih cepat seiring dengan bertambahnya usia (Feehally, 2007)

Berdasarkan tabel distribusi frekuensi penurunan nilai LFG berdasarkan jenis kelamin (tabel 4.2.) pengidap Diabetes Mellitus tipe II dengan penurunan nilai LFG wanita lebih banyak dari pria. Hasil ini sama dengan hasil dari penelitian serupa oleh Rule dkk (2006) pada studi kohort sebuah populasi di Minnessota, USA. Dari penelitian tersebut didapatkan risiko relatif penurunan nilai LFG lebih besar 46%

pada wanita daripada pria. Hal ini dikarenakan proses kerusakan ginjal/ *renal impairment* lebih cepat pada wanita dibandingkan pria (Singh, 2009)

Berdasarkan distribusi frekuensi penderita hipertensi dan penurunan nilai LFG (table 4.3.). Didapatkan penderita hipertensi yang mengalami penurunan nilai LFG lebih banyak dari penderita non hipertensi, yang mengalami penurunan nilai LFG. Hasil ini sama dengan penelitian kohort yang dilakukan oleh Yokoyama dkk (2009) pada populasi DM tipe II yang mendapatkan frekuensi pasien hipertensi yang mengalami penurunan nilai LFG lebih besar (30,1%) dibandingkan dengan pasien non hipertensi yang mengalami penurunan nilai LFG (26,8%). Hasil penelitian tersebut juga sesuai dengan pernyataan Vupputuri dkk (2008) yaitu peningkatan tekanan darah secara signifikan dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal lebih awal yang ditandai dengan penurunan nilai LFG.

Rasio Prevalensi hipertensi terhadap penurunan nilai LFG pada pengidap Diabetes Mellitus tipe II adalah 2,88 ($RP > 1$), kemudian didapatkan IK 95% adalah 1,977 sampai 4,194. Dari hasil tersebut maka penderita hipertensi dinyatakan berisiko 2,88 kali terhadap penurunan nilai LFG dibandingkan penderita non hipertensi, dan hasil IK yang tidak mencakup angka 1 maka menunjukkan hipertensi sebagai faktor risiko penurunan nilai LFG. Maka dapat disimpulkan bahwa hipertensi berisiko terhadap terjadinya penurunan nilai LFG. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian oleh Young dkk (2002) yang mendapatkan hipertensi sebagai factor risiko penurunan LFG, mempunyai risiko relatif 2,4. Hal ini disebabkan karena pada penderita DM tipe II terdapat aktivasi abnormal dari sistem Renin Angiostensin,

disfungsi endotel serta peningkatan pertukaran sodium pada jaringan ginjal yang dapat menimbulkan hipertensi (William, 2003). Transmisi hipertensi sistemik ke kapiler glomerulus dapat menyebabkan hipertensi glomerulus yang menyebabkan inisiasi dari glomerulosklerosis, yaitu fibrosis dan sklerosis glomerulus sehingga berprogresi menjadi penyakit ginjal kronik yang ditandai dengan penurunan nilai LFG (Feehally dkk, 2007).

Penelitian ini tidak dapat melakukan eksklusi dari faktor-faktor lain yang mempengaruhi nilai LFG, seperti merokok, konsumsi alkohol, kafein, obat-obatan analgesik atau obat-obatan anti inflamasi, dikarenakan tidak lengkapnya data. Penelitian ini juga tidak dapat melakukan eksklusi pada pasien yang sebelumnya telah mendapat perawatan Diabetes Melitus di tempat lain dikarenakan tidak lengkapnya data. Maka hal ini termasuk dalam keterbatasan penelitian



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan data yang diambil dari rekam medik, pengidap Diabetes Mellitus tipe II yang mengalami hipertensi yang disertai dengan penurunan nilai LFG di RS Griya Husada Madiun maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Dari 156 pengidap Diabetes Mellitus tipe II, didapatkan 88 orang hipertensi yang mengalami penurunan LFG.
2. Rasio Prevalensi (RP) untuk Hipertensi sebagai faktor risiko penurunan LFG pada pengidap Diabetes Mellitus tipe II adalah 2,88 dengan Interval Kepercayaan (IK) 95% adalah 1,977 sampai 4,194. Dengan demikian, pengidap DM tipe II dengan hipertensi memiliki kemungkinan ± 3 kali lipat untuk mengalami penurunan LFG dibanding yang tidak hipertensi

5.2. Saran

- 5.2.1. Mengingat penelitian ini tidak dapat melakukan eksklusi terhadap riwayat perawatan Diabetes Mellitus di tempat lain dan terhadap faktor-faktor lain yang mempengaruhi nilai LFG seperti merokok, konsumsi alkohol, kafein, obat-obatan analgesik atau obat-obatan anti inflamasi, dikarenakan ada keterbatasan dalam penelitian, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan eksklusi terhadap faktor-faktor lain yang

mempengaruhi nilai LFG, yaitu dengan menggunakan data primer yang diambil menggunakan kuesioner.



DAFTAR PUSTAKA

- Chasani, Shofa., 2007, Nefropati Diabetika, *Naskah Lengkap Diabetes Mellitus Ditinjau dari Berbagai Aspek Penyakit Dalam*, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang , 181-188.
- Darmono., 2007, Pola Hidup Sehat Penderita Diabetes Mellitus, *Naskah Lengkap Diabetes Mellitus Ditinjau dari Berbagai Aspek Penyakit Dalam*, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang, 15-30.
- DINKES. 20 Juni 2007. Kota Madiun dalam Angka - Daftar Penyakit yang Paling Banyak Diderita. Dalam: <http://statistik.madiunkota.go.id>. Dikutip 15 Juli 2009
- Effendi, I., Markum, H., 2006, Edema Patofisiologi dan Penanganannya, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi IV, Badan Penerbit FKUI, Jakarta, 507-510.
- Feehally, J., Hoegge, J., Johnson, R.J., 2007, *Comprehensive Clinical Nephrology*, Edisi III, Mosby Elsevier Incorporation, Philadelphia, 819-821.
- Gustaviani, R., 2006, Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi IV, Badan Penerbit FKUI, Jakarta, 1879.
- Hall, J., Lipp, G., 2007, *Comprehensive Hypertension*, Edisi III, Mosby Elsevier Incorporation, Philadelphia, 693-706.
- Harvey, R.A., Mycek, M.J., Champe, P.C., 2001, *Farmakologi*, Penerbit Widya Medika, Jakarta, 183.
- Herminingsih, S., Uddin, I., Tanuwidjojo, S., 2007, Patogenesis Penyakit Kardiovaskuler pada Diabetes Mellitus, *Naskah Lengkap Diabetes Mellitus Ditinjau dari Berbagai Aspek Penyakit Dalam*, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang, 245-256.
- Imai, E., Horio, M., Yamagata, K. 27 September 2007. *Slower Decline of Glomerular Filtration Rate in the Japanese General Population: A Longitudinal 10-Year Follow-Up Study*. Dalam: <http://www.nature.com/hr/journal/v31/index.html>. Dikutip 11 Juni 2009.

- Ilyas, S., 2002, *Ilmu Penyakit Mata*, Badan Penerbit FKUI, Jakarta, 225.
- Iseki, K., Ikemiya, Y., Takishita, S. 12 Oktober 2006. *Risk of Developing Low Glomerular Filtration Rate or Elevated Serum Creatinine in a Screened Cohort in Okinawa, Japan.* Dalam: <http://www.nature.com/hr/journal/v30/index.html> . Dikutip 11 Juni 2009.
- KDOQI Guidelines. 2002. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines.* Dalam: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.html>. Dikutip 2 Mei 2009.
- Kaligis R, Kalim H, Yusak M., 2001, *Diagnosis dan Tatalaksana ; Hipertensi, Sindrom Koroner Akut, dan Gagal Jantung*, Balai Penerbit Rumah Sakit Jantung Harapan Kita, Jakarta, 9-10.
- Kasper, L., 2005, *Manual of Medicine*, The McGraw Hills Companies, 830.
- Leslie, D., Pozzilli, P., 2004, *Diabetic Complication*, Martin Dunitz Group, 73.
- Lubis, R., 2006, *Penyakit Ginjal Diabetik, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi IV, Badan Penerbit FKUI, Jakarta, 545-546.
- PERKENI., 2006, *Konsensus Pencegahan dan Pengelolaan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia*, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang, 5-6.
- Price, S., Wilson, L., 2002, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit.* EGC, 1259-1270.
- Roesma, J., 2005, *Mekanisme Kerusakan Ginjal Akibat Hipertensi, Penyakit Ginjal Kronik & Glomerulopati : Aspek Klinik & Patologi Ginjal & Pengelolaan Hipertensi Saat Ini*, JNHC, 18-19.
- Rule, AD., Rodeheffer, R., Larson, T., et al. 12 Desember 2006. *Limitations of Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine in General Population.* Dalam: <http://www.nature.com/hr/journal/v31/index.html>. Dikutip 11 Juni 2009
- Sacher, A., McPherson, R., 2004, *Tinjauan Klinis hasil Pemeriksaan Laboratorium*, EGC, 602-603.
- Singh, N., Ingle, G., Saini, V., et al. 17 Februari 2009. *Prevalence of low glomerular filtration rate, proteinuria and associated risk factors in North India using Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equation: an*

observational, cross-sectional study. Dalam:
<http://www.biomedcentral.com/1471-2369/10/4.html>. Dikutip 2 Mei 2009.

Sastroasmoro, S., Ismael S., 2008, *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Sagung Seto, Jakarta, 448.

Suwitra, K., 2006, Penyakit Ginjal Kronik, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi IV, Badan Penerbit FKUI, Jakarta, 581-582.

Vupputuri, S., Muntner, P., Bazzano, L. 3 November 2003. *Effect of Blood Pressure on Early Decline in Kidney Function among Hypertensive Men*. Dalam <http://www.ahajournals.org/cgi/content/abstract/42/6/1144.html>. Dikutip 2 Mei 2009.

Waspadji, S., 2006, Komplikasi Kronik Diabetik, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi IV, Badan Penerbit FKUI, Jakarta, 1906.

William, B., 2003, *Hypertension in Diabetes*, Martin Dunitz Group, 3-24.

Yogiantoro, M., 2006, Hipertensi Essensial, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi IV, Badan Penerbit FKUI, Jakarta, 610.

Yokoyama, H., Kanno, S., Takahashi, S., et al. 22 Januari 2009. *Determinants of Decline in Glomerular Filtration Rate in Nonproteinuric Subjects with or without Diabetes and Hypertension*. Dalam: <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/content/full/4/9/1432.html>. Dikutip 8 Juli 2009.,

Young, J., Klag, M., Muntner P, et al. 25 November 2002. *Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program*. Dalam: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/42/6/1311.html>. Dikutip 12 Juni 2009.,