

6/16.4620072
UDJ
h e.1

**HUBUNGAN ANTARA NILAI ALBUMINURI
DENGAN DERAJAT RETINOPATI DIABETIK
PADA PENDERITA DM TIPE-2
DI RSUP DR KARIADI SEMARANG**



TESIS

Oleh:

Dr. MUCHLIS ACHSAN UDJI

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR KARIADI
SEMARANG
2000**

LEMBAR PENGESAHAN
T E S I S

HUBUNGAN ANTARA NILAI ALBUMINURI
DENGAN DERAJAT RETINOPATI DIABETIK
PADA PENDERITA DM TIPE-2
DI RSUP DR KARIADI SEMARANG

OLEH:

MUCLIS ACHSAN UDJI

Tesis ini disusun dalam rangka menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

DISETUJUI OLEH:

- 1. Pembimbing
DR. Dr. DARMONO, SpPD-KE
- 2. Konsultan Statistik
Drg. HENRY SETYAWAN, MSc
- 3. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr
Kariadi Semarang.
DR. Dr. DARMONO, SpPD-KE
- 4. Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi
Semarang
Dr. PRIJANTO POERJOTO, SpPD, KKV

TANGGAL:

.....

.....

.....

.....

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah subhanahu wata'ala, berkat rahmat dan karuniaNya Laporan Penelitian ini dapat diselesaikan. Laporan Penelitian Tesis ini berjudul: "HUBUNGAN ANTARA NILAI ALBUMINURI DENGAN DERAJAT RETINOPATI DIABETIK PADA PENDERITA DM TIPE-2 DI RSUP DR KARIADI SEMARANG". Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan keahlian di bidang Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang.

Dari tahap awal hingga selesainya penelitian ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dorongan berbagai pihak. Pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. DR. Dr. Darmono, SpPD-KE, pembimbing penelitian sekaligus Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang, yang dengan penuh kesabaran memberikan bimbingan, dorongan dan petunjuk dalam penelitian ini.
2. Dr. Prijanto Poerjoto, SpPD, KKV. Ketua Bagian /SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi beserta staf pengajar yang telah mendidik dan membimbing kami dalam menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
3. Prof. DR. Dr. RRJ Sri Djokomoeljanto, SpPD-KE, Kepala Sub Bagian Endokrinologi yang telah memberikan izin dan bimbingan untuk pelaksanaan penelitian ini.
4. Dr. F. Soemanto PM, SpPD-KGEH, Ketua Tim Koordinator Seminar Proposal Penelitian Karya Akhir beserta seluruh anggota Tim atas segala bimbingan dalam penyelesaian penelitian ini.
5. Drg. Henry Setyawan MSc, konsultan statistik pada penelitian ini, yang dengan tekun membantu pengolahan statistik penelitian ini.
6. Pasien di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi Semarang yang bersedia menjadi responden. Staf paramedik dan administrasi di Bagian Penyakit

Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang, yang telah membantu pengumpulan sampel serta data penelitian ini.

7. Seluruh staf pengajar Bagian Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi yang telah memberikan ilmu selama kami menempuh pendidikan spesialisasi.
8. Semua sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi atas segala bantuan dan kerjasama yang baik selama mengikuti pendidikan.
9. Ibunda terkasih beserta ayahanda Almarhum **M Sofro Sofie**, dan Mertua beserta keluarga besar, khususnya mas **Prof. Dr. Abdul Salam Sofro MS** yang telah memotivasi kami untuk memilih jalur profesional daripada struktural dan memberikan dorongan moral maupun material selama ini.
10. Isteri tercinta **Dr Retnaningsih** dan ananda tersayang **Annisa Laras**, yang dengan tabah, sabar, setia mendampingi, dan memberikan dorongan semangat selama menempuh masa pendidikan spesialisasi yang cukup panjang ini.
11. Dr. H. Gatot Soeharto, MMR, Mkes. Direktur RSUP Dr Kariadi Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan selama mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang.
12. Dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H, SpA (K). Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan kesempatan mengikuti pendidikan spesialisasi.

Semoga Allah yang Maha Kasih selalu bersama kita dan senantiasa berkenan melimpahkan karuniaNya kepada semua yang telah membantu kami. Amin.

Wassalaamu alaikum Wr. Wb.

Semarang, Mei 2000

Muchlis Achsan Udji

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
ABSTRAK	vii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	2
1.3. Tujuan penelitian	2
1.4. Manfaat penelitian	2
1.5. Hipotesis	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Mikroangiopati diabetik	3
2.2 Nefropati Diabetik	7
Pemeriksaan Mikroalbuminuri.....	12
2.3. Retinopati diabetik	12
Pemeriksaan Optalmoskopi	15
Bagan Kerangka teori	16
Bagan Kerangka Konsep	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1. Rancangan penelitian	18
3.2. Tempat dan waktu	18
3.3. Populasi dan sampel	18
3.4. Kriteria inklusi dan eksklusi	19
3.5. Cara kerja	19
3.6. Analisa Data	20
3.7. Definisi operasional	21
3.8. Bahan dan alat	22
Bagan Alur penelitian	23
BAB IV. HASIL PENELITIAN	

4.1. Karakteristik responden	24
4.2. Hubungan antar variabel penelitian	28
BAB. V. PEMBAHASAN	36
BAB. VI RINGKASAN KESIMPULAN DAN SARAN	40
- Ringkasan	40
- Kesimpulan	41
- Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	45

RELATIONSHIP BETWEEN OF ALBUMINURIA AND DIABETIC RETINOPATHY IN TYPE-2 DIABETIC PATIENTS. Muchlis Achsan Udji, Darmono. Department of Internal Medicine, Medical Faculty, University of Diponegoro/Dr Kariadi General Hospital, Semarang.

Background

Albuminuria may be a valuable prognostic indicator for the future development of diabetic vascular complications. Long-term prospective studies have determined that albuminuria is a powerful predictor for the future development of diabetic nephropathy and retinopathy in Type-1 and Type-2 diabetic. Gall et al demonstrated a similar relationship between increasing albuminuria and retinopathy in European Type-2 patients. In U.S or elsewhere in which the relationships between albuminuria and diabetic retinopathy. However, other studies were unable to find a similar relationship.

On this background we studied to examine possible relationships of albuminuria and diabetic retinopathy in type-2 diabetic.

Material and Methods

A cross-sectional analysis was undertaken in 75 Type-2 subjects admitted to Internal Medicine Kariadi General Hospital Semarang between December 1999 – March 2000.

Albuminuria were confirmed by Micral Test from Boehringer Mannheim. Diabetic Retinopathy were examined by Ophthalmologist funduscopy. Statistical analysis was done using chi-square, with $p < 0,05$.

Result and analysis

The subjects are 75 diabetic patients, consist of 38 men and 37 women, age between 33-74 year old. The result showed 27 normoalbuminuria without retinopathy, 27 microalbuminuria with retinopathy pre-proliferative, 3 macroalbuminuria with retinopathy proliferative. This investigation concluded that increasing albuminuria was associated with an increased of diabetic retinopathy and statistic significantly.

HUBUNGAN ANTARA NILAI ALBUMINURI DENGAN DERAJAT RETINOPATI DIABETIK PADA PENDERITA DM TIPE-2. Muchlis Achsan Udji, Darmono. Department of Internal Medicine, Medical Faculty, University of Diponegoro/Kariadi Hospital, Semarang.

Latar Belakang dan Tujuan

Nilai albuminuri merupakan indikator prognostik untuk meramalkan perkembangan komplikasi vaskuler diabetes. Penelitian-penelitian terdahulu mendapatkan bahwa nilai albuminuri merupakan prediktor yang kuat terhadap perkembangan lanjut nefropati diabetik dan retinopati diabetik pada DM tipe-1 dan DM tipe-2. Gall dkk menemukan hubungan yang sama antara peningkatan albuminuri dengan retinopati diabetik pada penderita DM tipe-2 di Eropa. Demikian pula beberapa penelitian di Amerika dan tempat lain mendapatkan adanya hubungan yang bermakna antara nilai albuminuri dengan derajat retinopati diabetik pada populasi DM tipe-2. Namun peneliti lain belum mendapatkan hubungan yang demikian (3,4,5,6).

Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut sejauh mana hubungan antara nilai albuminuri dengan derajat retinopati diabetik pada penderita DM tipe-2.

Bahan dan Metoda

Penelitian ini menggunakan metoda potong lintang dengan pendekatan deskriptif analitik. Telah diteliti 75 responden penderita DM tipe-2 yang berobat jalan dan rawat inap di Poliklinik dan Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi Semarang selama bulan Desember 1999 – Maret 2000.

Responden yang memenuhi kriteria, ditentukan nilai albuminuri dengan menggunakan *Micral test* dari Boehringer Mannheim. Retinopati diabetik diperiksa dengan funduskopi oleh dokter mata. Analisis statistik menggunakan *chi-square*, $p < 0,05$.

Hasil dan analisa

Penelitian terhadap 75 responden didapatkan hasil, laki-laki 38 orang wanita 37 orang. Normoalbuminuri terbanyak pada penderita yang menderita DM < 5 tahun, Mikroalbuminuri terbanyak pada 5-9 tahun. Tanpa retinopati terbanyak pada penderita < 5 tahun, Retinopati pre-proliferatif pada 5-9 tahun. Semakin lama menderita DM semakin tinggi nilai albuminuri dan derajat retinopati. Pasien normoalbuminuri Tanpa retinopati 28 orang (37%), mikroalbuminuri dengan retinopati pre-proliferatif 29 orang (39%). Semakin tinggi nilai albuminuri semakin meningkat pula derajat retinopati diabetik dan secara statistik bermakna ($p < 0,05$).

BAB I : PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Diabetes mellitus (DM) merupakan kelainan metabolik yang bersifat kronik, ditandai adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, diikuti oleh komplikasi makro dan mikrovaskuler. Kelainan metabolik ini erat hubungannya dengan faktor genetik, dengan gejala klinik utama intoleransi glukosa (1).

Diabetes mellitus tipe-2 merupakan 5-6% dari seluruh populasi di Amerika Serikat dan lebih dari 90% dari semua kasus diabetes. Pengobatan diabetes diperkirakan membutuhkan dana \$100 milyar setiap tahunnya. Di Indonesia prevalensi DM +/- 0,5-2,3% atau sejumlah 2,5 juta penderita dan hampir seluruhnya adalah DM tipe-2 dengan kelompok umur terbanyak 45-65 tahun. Oleh karena itu diperlukan deteksi awal dan identifikasi faktor-faktor yang berpengaruh terhadap perkembangan komplikasi diabetes guna menurunkan biaya pengelolaannya (2,3).

Nilai albuminuri merupakan indikator prognostik untuk meramalkan perkembangan komplikasi vaskuler diabetes. Penelitian-penelitian terdahulu mendapatkan bahwa mikroalbuminuri merupakan prediktor yang kuat terhadap perkembangan lanjut nefropati diabetik dan retinopati diabetik pada DM tipe-1 dan DM tipe-2. Gall dkk menemukan hubungan yang sama antara peningkatan albuminuri dengan retinopati diabetik pada penderita DM tipe-2 di Eropa. Demikian pula beberapa penelitian di Amerika dan tempat lain mendapatkan adanya hubungan yang bermakna antara nilai albuminuri dengan derajat retinopati diabetik pada populasi DM tipe-2. Namun peneliti lain belum mendapatkan hubungan yang demikian (3,4,5,6).

Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut sejauh mana hubungan antara nilai albuminuri dengan derajat retinopati diabetik.

UPT-POSTAK-UNDIP

1.1. Rumusan masalah:

Adakah hubungan antara nilai albuminuri dengan derajat retinopati diabetik pada penderita DM tipe-2, yang berobat di poliklinik atau dirawat di bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi Semarang.

1.3. Tujuan penelitian

Tujuan Umum:

Mengetahui hubungan antara nilai albuminuri dan derajat retinopati pada penderita DM tipe II.

Tujuan Khusus:

- a. Mengetahui adakah hubungan antara umur dengan nilai albuminuri dan retinopati diabetik.
- b. Mengetahui adakah hubungan antara lama DM dengan nilai albuminuri dan retinopati diabetik.

1.4. Manfaat penelitian.

Peneliti berharap dengan mengetahui adanya hubungan antara nilai albuminuri dengan retinopati diabetik, klinisi akan dapat menangani penderita DM secara lebih baik lagi terutama terhadap komplikasi mikrovaskuler.

1.5. HIPOTESIS :

- Semakin besar nilai albuminuri semakin berat derajat retinopati diabetik penderita DM tipe II.
- Semakin meningkat umur penderita semakin tinggi nilai albuminuri dan derajat retinopati.
- Semakin lama menderita Diabetes Mellitus semakin tinggi nilai albuminuri dan derajat retinopati.

BAB II : TINJAUAN PUSTAKA

Kerusakan vaskuler merupakan satu gejala khas DM, dikenal dengan nama angiopati diabetik. Kelainan mikrovaskuler/mikroangiopati tersebut dapat berupa nefropati, retinopati maupun neuropati (1,2)

2.1. Mikroangiopati diabetik.

Secara garis besar terdapat tiga kelainan yang mendasari patogenesis mikroangiopati diabetik, yaitu penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler, perubahan hemodinamik serta perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit. Perubahan tersebut terjadi menyeluruh pada kapiler pembuluh darah, dengan manifestasi klinik utama pada ginjal, retina, jantung, saraf perifer dan kulit (1,2).

a. *Penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler.*

Penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler pada berbagai jaringan tubuh terutama retina dan glomerulus ginjal, merupakan ciri khas Diabetes Mellitus. Mekanisme secara pasti perubahan ini belum dapat dijelaskan, namun kenyataan menunjukkan bahwa komplikasi lanjut diabetes terjadi pada sel maupun jaringan yang tergantung pada insulin untuk transportasi glukosa. Nampaknya hiperglikemi sangat berperan dalam patogenesis. Terdapat hubungan antara lama hiperglikemi dengan progresifitas kelainan vaskuler. Hiperglikemi akan memacu glikosilasi non-enzimatik yang terjadi pada berbagai jaringan tubuh. Terkendalinya kadar gula darah mendekati normoglikemi dapat memperlambat bahkan mungkin mencegah progresifitas mikroangiopati pada ginjal, retina, saraf perifer maupun otonom (1,5).

Pada keadaan normoglikemi, reduksi glukosa oleh enzim aldose reduktase akan menghasilkan sorbitol (*osmotic polyol*), pembentukan sorbitol tersebut terbatas dan reaksi berlanjut dengan oksidasi menjadi fruktosa oleh pengaruh enzim sorbitol dehidrogenase. Sedang pada keadaan hiperglikemi, reaksi metabolisme untuk transformasi sorbitol menjadi fruktosa yang relatif lambat

tidak mampu mengimbangi, sehingga sorbitol tertimbun dalam jaringan. Sorbitol intra sel tersebut memiliki potensi osmotik dan diduga berperan dalam proses patogenesis mikroangiopati. Defek metabolik tersebut dikenal dengan *polyol pathway* (1,4).

Glukosa terikat pada protein oleh reaksi kimia non-enzimatik. Proses ini diawali dengan menempelnya glukosa pada gugus asam amino, berlanjut melalui serangkaian reaksi dengan terbentuknya *Amadory products*, dan selanjutnya berakhir sebagai *advanced glycosilation end productss (AGE)* yang bersifat irreversibel. Reaksi glikosilasi ini terjadi pada *long-lived protein* misalnya jaringan kolagen dan membrana basalis. Salah satu AGE pada DM adalah *2-furoyl-4(5)-(2-furanyl)-1-H-imidazole* atau FFI yang banyak tertimbun dalam jaringan tubuh. Dalam proses glikosilasi ini terbentuk pula suatu *oxidizing intermediate* yaitu radikal bebas, bahan kimia tersebut terjadi dari oto-oksidasi glukosa yang berlangsung pada waktu pembentukan AGE dari *Amadory products*, bersifat *highly reactive oxidants* yang mempunyai potensi sitotoksik seperti efek denaturasi dan agregasi (1,3).

Sel-sel endotel pembuluh darah memproduksi prostaglandin dan *endothelium-derived relaxing factor (EDRF)* yang berpotensi menghambat adesi trombosit pada dinding pembuluh darah dan sebagai *modulating vascular tone*. Hubungan antara mekanisme ini dengan defek metabolik diabetes belum dapat dijelaskan, diduga diabetes menekan produksi EDRF (1,2).

Peningkatan permeabilitas kapiler merupakan kunci dari proses mikroangiopati diabetik, yang mungkin dipacu oleh FFI melalui suatu proses biokimiawi kompleks yang merubah sifat sel melalui efek sitotoksik. Permeabilitas kapiler tidak hanya tergantung pada integritas sel tetapi juga dipengaruhi oleh pertahanan muatan ion-ion. Pada membrana basalis kapiler terdapat molekul-molekul proteoglikan yang bermuatan negatif. Anion proteoglikan tersebut jumlahnya sangat berkurang pada diabetes. Akibat reaksi glikosilasi non-enzimatik akan memperlemah *binding capacity* antara anion tersebut dengan jaringan kolagen dan membrana basalis pembuluh darah, mengakibatkan lepasnya molekul-molekul protein yang bermuatan negatif seperti albumin, yang

menembus membrana basalis menuju ekstrasvaskuler. Salah satu manifestasi kliniknya adalah terjadinya albuminuri (1,7)

Penelitian M. Nanniperi dkk. (responden penderita DM tipe-2) menunjukkan bahwa pada penderita DM dengan mikroalbuminuri terjadi peningkatan jumlah albumin yang menembus ke ekstrasvaskuler, yang berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol maupun normoalbuminuri ($p= 0,0001$) (8).

Meningkatnya produksi AGE menyebabkan penurunan elastisitas dinding pembuluh darah (arteriosklerosis) dan terikatnya protein plasma dalam membrana basalis yang akan mengakibatkan penebalan dinding serta penyumbatan mikrovaskuler. Terikatnya IgG (*Immunoglobulin G*) dan albumin pada membrana basalis kapiler penderita diabetes merupakan hal yang karakteristik, selain diikat oleh AGE juga dapat disebabkan oleh mekanisme imunologik sebagai reaksi adanya kerusakan sel. Proses serupa terjadi pada pembentukan AGE di jaringan kolagen yang meningkatkan LDL (*low density lipoprotein*) yang selanjutnya mengalami oksidasi dan memacu proses terjadinya aterosklerosis walaupun kadar LDL plasma normal. Dalam kondisi normal, jaringan kolagen dan membrana basalis pada waktunya akan mengalami degradasi dan diganti dengan jaringan yang baru. Perubahan ini tergantung pada fungsi makrofag. Pada penderita diabetes, proses regenerasi tersebut mengalami hambatan dan diduga berkaitan dengan faktor genetik dan atau faktor metabolik (1,8).

b. Gangguan hemodinamik

Peningkatan permeabilitas kapiler dan gangguan hemodinamik dialami oleh penderita diabetes sebelum terjadi kerusakan jaringan-jaringan tubuh. Manifestasi klinik yang terjadi antara lain: a/. meningkatnya *glomerular filtration rate (GFR)* dan ekskresi protein. b/. gangguan pembuluh darah retina yang ditandai oleh kenaikan permeabilitas, aliran darah, tekanan intra vaskuler dan dilatasi, c/. aliran darah pada lengan dalam kondisi istirahat dapat bertambah mencapai dua kali dibandingkan dengan non-diabetes, hal ini berhubungan dengan penurunan resistensi perifer atau vasodilatasi. d/. transportasi protein

plasma trans-kapiler meningkat seiring dengan proses berkembangnya disfungsi mikrovaskuler (1,7).

Disamping gangguan hemodinamik tersebut, juga terjadi penyempitan kapiler yang akibatnya sangat berarti pada *critical vascular beds* (retina, glomerulus, vasa nervorum), sehingga gejala klinik yang dominan adalah iskemik distal dan disfungsi organ-organ yang bersangkutan (1,9).

c. Perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit

Perubahan mikrovaskuler pada diabetes mellitus di samping penebalan membrana basalis dan peningkatan permeabilitas kapiler, juga terjadi penurunan produksi prostasiklin (vasodilator dan *antiplatelet aggregating agent*), serta aktivator-aktivator fibrinolisis dan peningkatan produksi *thromboxane A2* (vasokonstriktor dan *platelet aggregating agent*). Hal tersebut akan memacu terbentuknya mikrotrombus dan penyumbatan mikrovaskuler (1,9).

Trombosit penderita diabetes memiliki sifat lebih sensitif untuk mengalami agregasi akibat rangsang dari *adenosin di-phosphat (ADP)*, adrenalin atau kolagen, dan terbukti adanya korelasi antara kenaikan sensitivitas trombosit tersebut dengan kejadian komplikasi vaskuler. Viskositas plasma darah meningkat dan deformabilitas eritrosit menurun pada diabetes, yang mengakibatkan terjadinya hambatan aliran darah dan kenaikan tekanan hidrostatik intravaskuler. Kelainan-kelainan tersebut meningkatkan risiko terbentuknya mikrotrombus dengan konsekuensi tersumbatnya mikrovaskuler. Mekanisme kompensasi vaskuler terhadap hambatan sirkulasi terjadi pada pembuluh darah retina dengan terbentuknya neovaskularisasi (retinopati proliferatif). Pembuluh-pembuluh darah baru tersebut bersifat rapuh dan dapat mengakibatkan kerusakan retina. Dari uraian di atas, serangkaian perubahan patologik mikrosirkulasi pada diabetes mellitus telah dijelaskan meliputi (a) peningkatan aliran darah dan tekanan hidrostatik intravaskuler, (b) penurunan permeabilitas dinding pembuluh darah, (c) lesi endotel yang memacu adesi trombosit, (d) pembentukan *thrombogenic agent* dalam sirkulasi darah. Perubahan-perubahan patologik tersebut berlangsung kronik progresif dengan

akibat menebalnya membrana basalis, terbentuknya mikrotrombus, dan iskemia organ-organ yang bersangkutan (1,7).

2.2. Nefropati diabetik.

Nefropati diabetik (ND) di Amerika Serikat merupakan penyebab utama gagal ginjal terminal. Di Indonesia, prevalensi ND tahun 1983 sekitar 8,3% dan tahun 1993 meingkat 17%. ND dilaporkan merupakan seperempat dari penderita yang menjalani hemodialisis kronik di Jakarta tahun 1993. Komplikasi jangka panjang DM yang paling ditakuti dan paling banyak memerlukan biaya adalah gagal ginjal, terlebih bila penderita tersebut harus menjalani dialisis (9,10)

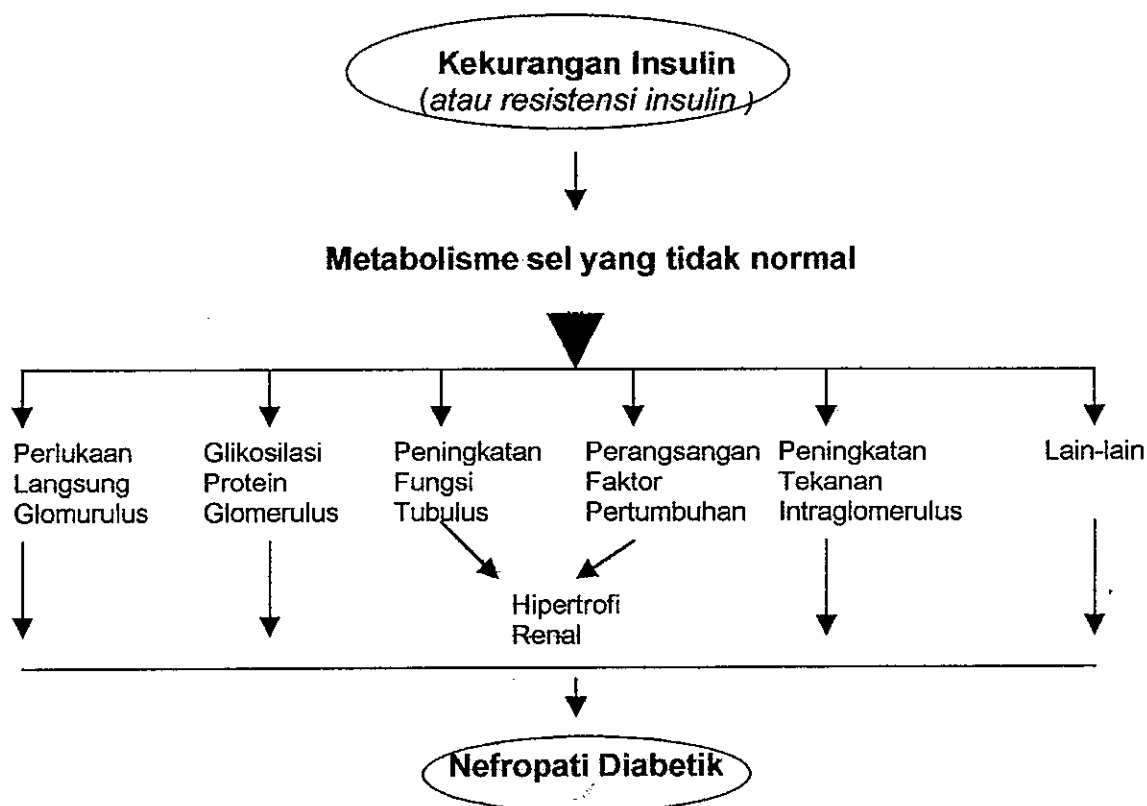
Pada diabetes perubahan pertama yang terlihat pada ginjal adalah pembesaran ukuran ginjal dan hiperfiltrasi. Glukosa yang difiltrasi akan direabsorpsi oleh tubulus dan sekaligus membawa natrium, bersamaan dengan efek insulin (eksogen pada IDDM dan endogen pada NIDDM) yang merangsang reabsorpsi tubuler natrium, akan menyebabkan volume ekstrasel meningkat sehingga terjadilah hiperfiltrasi. Pada diabetes arteriole eferen lebih sensitif terhadap pengaruh angiotensin II dibanding arteriole aferen, dan mungkin inilah yang dapat menerangkan mengapa pada diabetes yang tidak terkendali tekanan intraglomeruler naik dan ada hiperfiltrasi glomerulus. Memang hiperfiltrasi dan hipertensi intraglomeruler mempunyai efek yang merusak. Nanti dalam perjalanannya akan ditambah pengaruh AN-peptid yang berefek vasodilator bagi ginjal, meskipun dikatakan bahwa ginjal tidak sensitif terhadapnya. Pada mikroalbuminuria pori membran basal glomerulus menjadi lebih besar sehingga mudah dilewati molekul besar (10,11).

Perubahan histologik yang terjadi awal ialah penebalan membran basal gromerulus, baru kemudian terjadi ekspansi mesangial. Ekspansi ini terjadi karena akumulasi matriks bukan karena penambahan sel. Membran Bowman yang berlobang-lobang, dilapisi oleh lapisan heparan sulfat, asam sialat dan proteoglikan yang bermuatan negatif. Albumin sebagai polianion dan IgG sebagai molekul netral yang ukurannya sedikit lebih besar akan difiltrasi pada awal proses oleh pengaruh tekanan intraglomeruler. Pada nefropati diabetes ada

defisiensi relatif *sulphated proteoglycan* di GBM (yang bermuatan negatif) dan matriks. Kemudian karena hilangnya elektronegatif glikosialoprotein dan proteoglikan membran basal glomerulus, ditambah lagi ukuran pori yang membesar, albumin akan lebih banyak keluar (tidak ada muatan negatif yang menangkis), dan mulailah terjadi makroalbuminuri (10,11).

Di bawah ini skema patogenesis nefropati diabetik yang diberikan oleh Castellino 1990 (dikutip dari Djokomoeljanto, 1999) (11).

Skema Patogenesis Nefropati Diabetik (dikutip dari Djokomoeljanto, 1999) (11)



Perlukaan glomerulus secara langsung.

Efek hiperglikemi sebagai *glucotoxicity* mengganggu sel dan proliferasi serta menambah sintesis kolagen, fibronektin, laminin. Disamping itu sel mesangial yang terpapar glukosa akan terhambat dalam membuat heparan

sulfat. Akibatnya muatan negatif membran, yang biasanya membatasi *transcapillary flux albumin* berkurang. Hal ini mengakibatkan proteinuria. Lagipula produksi TGF- β oleh sel mesangial bertambah, padahal ia merangsang sintesis matriks dan menghambat degradasinya. Hiperglikemi akut meningkatkan *stres oksidatif* lewat jalur polyol intrasel, glikootoksidasi serta glikasi dan agaknya antioksidan dapat berpengaruh di sini (vitamin C, tiopronin, glutation). Seperti diketahui stres oksidatif dapat menerangkan mengapa diabetes komplikasi aterosklerosis terlihat amat meningkat, misalnya karena "peroksidasi lipid" yang amat potent (11).

Glikosilasi protein glomerulus.

Pada ginjal (termasuk mata, saraf) glukosa masuk sel tanpa bantuan insulin, sehingga kadar glukosa intrasel yang tinggi cepat tercapai dan jalur hexokinase cepat jenuh, selanjutnya jalur alternatif, *polyol pathway* digunakan. Pada perubahan akut yang reversibel termasuk *polyol pathway*, terjadi sintesis DAG dan PKC meningkat, yang secara klinis dikenal sebagai meningkatnya permeabilitas sel endotel terhadap albumin. Perubahan akut juga mendorong sel mesangial memproduksi matriks ekstrasel di samping aktivitas fosfolipase A2 dan vasodilator prostaglandin dengan akibat hiperfusi dan hiperfiltrasi ginjal. PKC yang tinggi mengganggu pembentukan GMP lewat Nitrit oksid. Peran aldose reduktase inhibitor (ARI) dalam mencegah timbunan sorbitol cukup baik pada binatang, tetapi pada manusia masih banyak pendapat. Apabila hiperglikemi terjadi untuk jangka lama maka terbentuklah AGEs dengan segala konsekuensinya. Dalam klinik diobservasi bahwa pentosidine, sebagai salah satu bahan AGEs yang dapat diperiksa dengan baik, bersama dengan neopterin ternyata berkorelasi dengan progresi nefropati diabetik (11).

Peningkatan fungsi glomerulus.

Pendapat ini diajukan karena reabsorpsi Na⁺ dan glukosa keduanya diserap bersama (*contrasported*) di tubulus proksimal. Dihipotesiskan beban ginjal ini akan membuat glomerulus bekerja lebih berat untuk mempertahankan

imbangan normal glomerulus-tubulus. Tidak jelas bagaimana menerangkan hipertrofi ginjal dari kelainan ini. Kegunaan teori ini ialah dengan membuat euglikemi melalui insulin, RPF dan GFR dapat diusahakan menjadi normal (11).

Perangsangan faktor pertumbuhan.

Peran IGF-1, eikasonoids, PDGF, angiotensin II, endotelin, TGF- β menyebabkan hipertrofi dan mengatur produksi matriks (fibronektin, kolagen, tenaskin, proteoglikan) serta menghambat degradasi matriks ekstrasel. Pengaruh akhirnya ialah meningkatkan aktivitas sistem TGF- β yang dicapai dengan produksi yang ditingkatkan (oleh thromboxan, PDGF, angiotensin) atau *upregulation reseptor* TGF- β . Lagipula hiperglikemi juga akan menaikkan sintesis DAG \rightarrow aktivitas PKC \rightarrow sisntesis TGF- β 1 (11).

Peningkatan tekanan glomerulus.

Hal ini memang terjadi sejak awal diabetes, tetapi akan sangat berpengaruh pada hipertensi yang tidak diobati dengan baik, yang berakibat hiperfiltrasi glomerulus. Faktor-faktor ini bekerja sama dengan faktor perubahan biokimiawi spesifik akibat hiperglikemi langsung, dengan faktor hemodinamik lain. Seperti diuraikan di atas arteriole eferen lebih peka terhadap angiotensin II daripada arteriole aferen. Glikasi proteoglikan terbukti mengurangi muatan negatifnya sehingga konsekuensinya akan mengakibatkan kebocoran protein bermuatan negatif dari plasma (11).

Lain-lain.

Salah satu kemungkinan lain yang menyebabkan nefropati diabetik adalah kadar homosistein yang merupakan risiko mikroalbuminuri, independen dari NIDDM maupun hipertensi (11).

Dari uraian di atas disimpulkan bahwa nefropati diabetik merupakan proses yang diawali oleh adanya diabetes mellitus, malahan sejak dari resistensi insulin, dengan pengaruh yang multifaktor dan multientri, mempengaruhi

membran basal dan mesangium serta glomerulus yang berakhir dengan kerusakan glomerulus (11).

Secara klinik ND dapat dibagi menjadi 5 stadium, pembagian ini secara klasik ditemukan pada penderita DM tipe I sedang pada DM tipe II dijumpai variasi klinik yang agak berbeda dan periode yang lebih singkat (10,12).

Pembagian ND menurut Mogensen adalah sebagai berikut: (10)

- Stadium I : Hiperfungsi hipertrofi awal, umumnya stadium ini ditemukan saat diagnosis DM ditegakkan.
- Stadium II : Lesi tanpa gejala klinik, terdapat lesi-lesi histologi pada ginjal berupa penebalan membrana basalis.
- Stadium III : Nefropati diabetik insipien gejala utamanya mikroalbuminuri, yaitu adanya ekskresi albumin urin 30-300 mg/hari atau 20-200 µg/menit.
- Stadium IV : Nefropati diabetik nyata, gejala utamanya makroalbuminuri, adanya ekskresi albumin urin > 300 mg/hari atau > 200 µg/menit, hipertensi.
- Stadium V : Gagal ginjal kronik, ditandai adanya uremi.

Albuminuri yang menetap pada penderita Diabetes mellitus yang lama merupakan pertanda adanya nefropati diabetik, yang merupakan salah satu penyebab utama gagal ginjal terminal. Diperkirakan +/- 30-40% penderita DM tipe I dan +/- 5-10% DM tipe II akan menderita gagal ginjal terminal di kemudian hari. Viberti dkk (1982) melakukan studi pada 63 penderita DM tipe II yang diikuti selama 14 tahun, dilaporkan bahwa penderita dengan ekskresi albumin urin 30-40 µg/menit mengalami ND 24 kali lebih banyak dibandingkan kontrol yakni kelompok penderita dengan ekskresi albumin urin < 30 µg/menit, mortalitas kelompok albuminuri 30-40 µg/menit jauh lebih besar (37,5% dibandingkan kontrol (9,1%). Oleh karena itu perlu diketahui secara dini adanya albuminuri untuk pengobatan sedini mungkin yang biasanya masih reversibel (12,13).

Frekuensi nefropati diabetik bertambah dengan bertambahnya usia, tetapi faktor utama ialah lamanya menderita diabetes berpengaruh positif terhadap

prevalensi nefropati diabetik, dimana dibutuhkan waktu 10-20 tahun sebelum nefropati muncul secara klinik. Wagener mendapatkan 90% penderita nefropati diabetik mempunyai retinopati, sedangkan 50% penderita retinopati juga menderita nefropati diabetik (13,14,15).

Pemeriksaan Mikroalbuminuri (Micral-Test II)

Pemeriksaan ini untuk deteksi awal dan memantau perkembangan lanjut nefropati baik karena diabetes maupun hipertensi. Dinyatakan Mikroalbuminuri jika ekskresi albumin 20 – 200 mg/l (16,17).

Pemeriksaan mikroalbuminuri tidak selalu dapat diinterpretasi dengan baik terutama pada Hipertensi berat, penyakit akut, infeksi saluran kencing. Jika pada pemeriksaan urin ditemukan protein, nitrat, leukosit dan eritrosit bersamaan, maka perlu pemeriksaan lebih lanjut dengan *Combur Test*. Apabila pada pemeriksaan *Combur Test* didapatkan hasil proteinuri > 30 mg/dl atau 0,3 g/l tidak perlu penelusuran mikroalbuminuri lebih lanjut (16,17).

Pada saat aktivitas fisik ekskresi albumin cenderung meningkat, oleh karena itu sebaiknya pengambilan urin ketika penderita istirahat, pagi hari saat bangun tidur. Urin tampung biasanya sekitar 1,5 – 2 l /hari. Jika urinalisa tidak bisa segera dilakukan dalam waktu tiga hari, maka bisa disimpan terlebih dahulu di lemari es dengan suhu sekitar 2-8 °C maksimal selama dua minggu (16,17).

Setelah dilakukan pemeriksaan apabila hasil albuminuri < 20 mg/l dalam batas fisiologis normal. Dinyatakan mikroalbuminuri apabila albuminuri > 20 mg/l paling tidak dua dari tiga kali pemeriksaan urin di pagi hari (16,18).

2.3. Retinopati Diabetik

Patogenesis retinopati diabetik sampai saat ini belum jelas. Perubahan pada pembuluh darah kapiler kemungkinan merupakan kelainan paling awal dan sangat khas dari retinopati diabetik. Perubahan itu terdapat pada: membrana basalis, sel perisit dan sel endotel kapiler retina. Penebalan membrana basalis, hilangnya sel perisit dan kerusakan endotel dinding pembuluh kapiler retina,

menyebabkan terjadi kebocoran dan juga sumbatan pada kapiler tersebut (14,19).

Berkurang atau hilangnya sel perisit ini berhasil dibuktikan oleh Akagi melalui teknik imunobiokimiawi. Dibuktikan pula bahwa aldose-reduktase terdapat paling banyak dalam sel perisit tersebut. Oleh karena itu pada keadaan hiperglikemi pembentukan sorbitol juga terjadi paling banyak dalam sel-sel tersebut. Akibat timbunan sorbitol terjadi degenerasi, dan kematian sel perisit intramural. Hilangnya sel perisit intramural akan melemahkan dinding kapiler yang menggebung dan berubah menjadi mikroaneurisma. Struktur patologik ini mudah pecah, menimbulkan perdarahan, disusul dengan proliferasi retina, dan kemudian lepasnya retina dari dasar (*ablatio retinae*) (14,19,20).

Selain perubahan-perubahan yang terjadi pada dinding pembuluh darah, juga terjadi perubahan pada aliran dan komposisi darah, dimana viskositas darah meningkat dan mudah menjendal. Keadaan tersebut menyebabkan terjadinya oklusi vaskuler, sehingga pembuluh darah nampak melebar, berkelok dan dijumpai perdarahan perivaskuler (14,21).

Adanya oklusi vaskuler, menimbulkan area non perfusi yang kemudian diikuti pembentukan pembuluh darah baru. Banyak teori yang mendasari keadaan-keadaan tersebut, namun belum semuanya dapat diterima dan dipahami (14,22).

Beberapa peneliti telah membuktikan bahwa secara klinik maupun histologik, retinopati diabetik adalah spesifik, dimana perubahan dinding kapiler diikuti deposisi hialin sehingga timbul ektasia, pembentukan aneurisma, perdarahan, dan eksudasi. Deposisi serupa didapatkan pada glomeruli ginjal penderita diabetes mellitus. Secara histologis perubahan pada retina dan glomeruli adalah sama, meskipun nodulus hialin pada Kimmelstiel Wilson syndrome tidak seluruhnya analog dengan eksudat yang terdapat pada lapisan luar retinopati diabetik, juga ada sedikit perbedaan pada aneurisma kapiler (13,23).

Beberapa hal yang mempengaruhi timbul dan beratnya retinopati ialah lamanya sakit, usia penderita khususnya mulai sakitnya, bagaimana

pengendalian gula darahnya, keadaan vaskuler, keturunan, jenis kelamin, dan hipomagnesemi. Umumnya disepakati bahwa sebagian besar penderita akan menunjukkan tanda retinopati baik ringan maupun berat sesudah 10-20 tahun menderita diabetes. (13,24).

Klasifikasi retinopati diabetik meliputi:

1. Stadium pre proliferaatif.

a. Retinopati diabetik pre proliferaatif tanpa makulopati.

Gambaran retinopati ini dapat terjadi pada diabetes tipe I dan II, pada umur berapa saja dan pada setiap saat dari lamanya menderita diabetes. Terlihat adanya sedikit pelebaran arteri dan vena, beberapa mikroaneurisma, perdarahan kecil-kecil dan *hard exudate* yang berpencar. Perjalanan penyakit lambat dan dapat menetap untuk beberapa tahun. Tidak ada keluhan penurunan visus.

Bentuk ini dapat berkembang menjadi retinopati pre proliferaatif dengan makulopati, atau retinopati diabetik proliferaatif. Petunjuk akan terjadinya makulopati dalam waktu dekat, bila didapatkan lingkaran *hard exudate* atau bentuk *plaque* di sekitar makula, sedang indikasi akan terjadinya proliferasi adalah bila didapatkan tanda adanya area non perfusi yang luas. Tanda tersebut antara lain: *Cotton wool spot* yang banyak, kumpulan perdarahan *dot* dan *blot*, serta terjadinya *sheathing* pada pembuluh darah (13,14,25).

b. Retinopati diabetik pre proliferaatif dengan makulopati.

Makulopati diabetik adalah suatu keadaan terjadinya penurunan visus oleh karena edema makula, dengan adanya mikroaneurisma, perdarahan dan *hard exudate* pada daerah tersebut (13,14,26).

Pada umumnya dijumpai khas pada penderita DM tipe II yang biasanya datang ke dokter mata dengan keluhan penurunan visus. Keadaan ini perlu segera diatasi sebelum terjadi penurunan visus yang berat. Bila terjadi perluasan *hard exudate*, sehingga menutupi makula, edema makula dapat lebih hebat dan dapat menjadi bentuk kistik. Meskipun *hard*

exudate dapat hilang dalam waktu 6-24 bulan, keadaan makula biasanya tetap buruk dan visus tidak dapat diperbaiki lagi (13,14,27).

2. Retinopati diabetik proliferasif.

Gambaran khas berupa neovaskularisasi yang kemudian dapat diikuti pembentukan jaringan ikat penyokong dengan segala akibatnya (14,15,16,28).

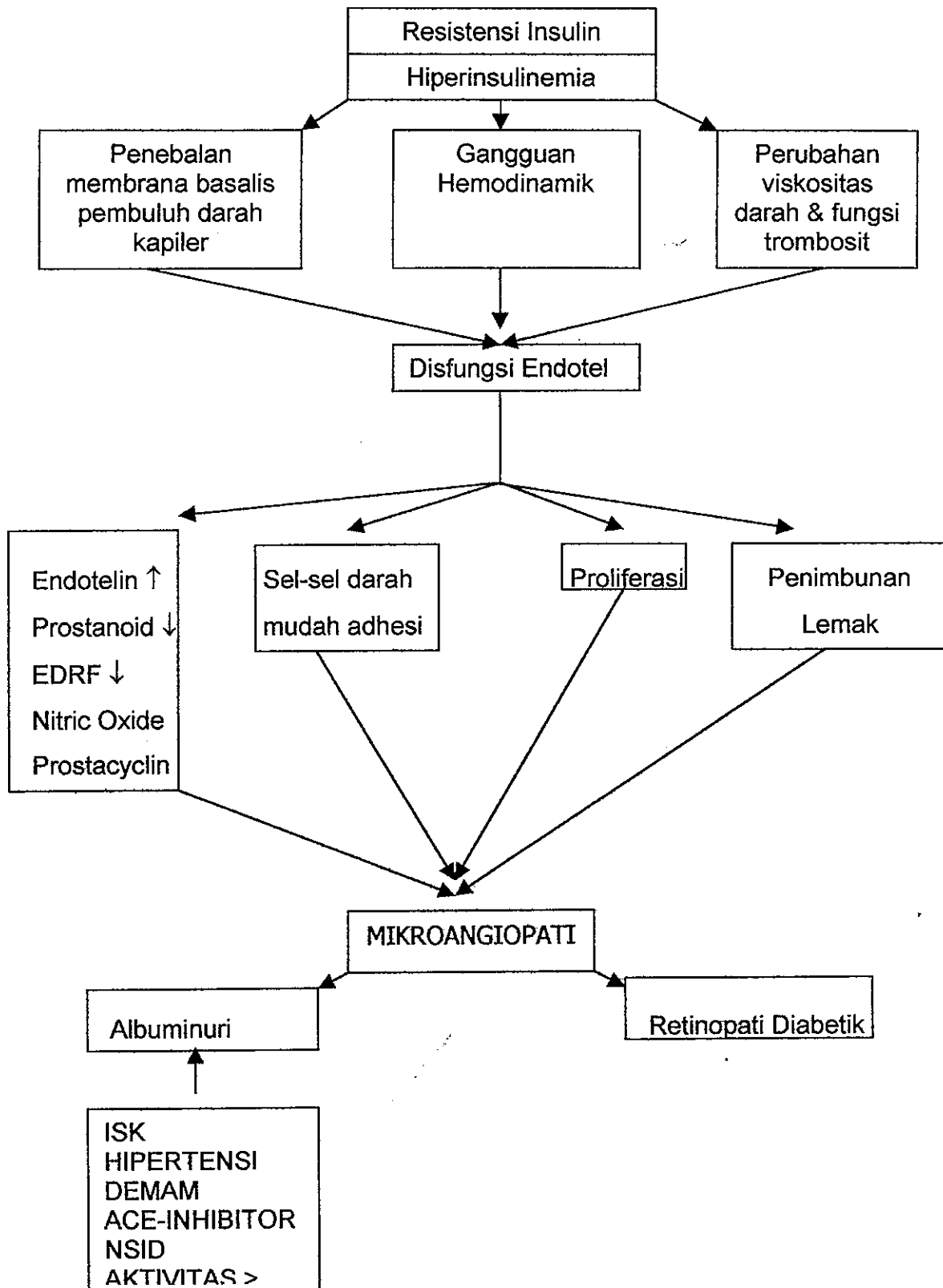
Dari sisi prognosis, penderita dengan retinopati proliferasif, penyebab kematian terbanyak adalah karena nefropati diabetik. Dengan demikian adanya retinopati mengharuskan kita memikirkan kemungkinan adanya nefropati pada penderita, demikian pula sebaliknya (29,30,31,32).

Pemeriksaan Optalmoskopi

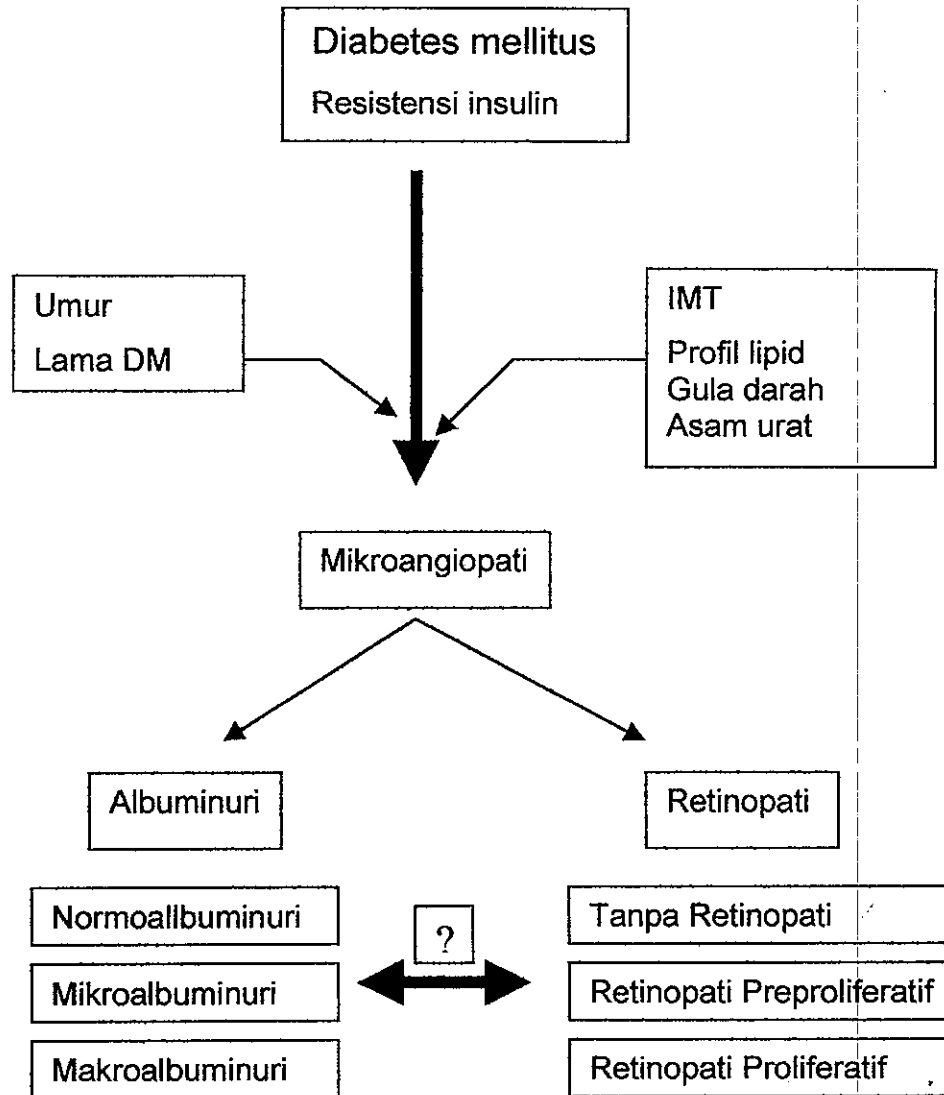
Pemeriksaan optalmoskopi untuk mengetahui gambaran retina merupakan bagian dari pemeriksaan fisik umum. Sebelum dilakukan pemeriksaan optalmoskopi sebaiknya menggunakan midriatik yang bekerjanya singkat dan tidak mengganggu akomodasi seperti Fenilefrin hidroklorid (2,5 – 10%). Obat ini bekerjanya cepat dan telah melebarkan pupil hanya dengan 1-2 tetes saja. Pemberian midriatik harus hati-hati karena bisa menimbulkan glaukoma sudut tertutup akut pada mata dengan sudut bilik mata depan yang dangkal (30,33)

Dengan Optalmoskopi dapat diketahui perubahan retina. Pada penderita diabetes mellitus perubahan retina sama dengan pada penderita hipertensi, tetapi lebih merusak. Perubahan tersebut berupa: mikroaneurisma, pelebaran vena, perdarahan, eksudasi dan neovaskularisasi. Bila perdarahan yang luas mengalami penyerapan, maka terjadi pembentukan jaringan fibrosa bersama-sama pembentukan pembuluh darah baru. Ini memberikan gambaran retinopati diabetik proliferasif yang biasanya merusak sebagai penyebab kebutaan (30,34,35,36).

Gambar 1. Bagan Kerangka Teori



Gambar 2. Bagan kerangka konsep.



BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Rancangan penelitian : Desain *cross sectional* dengan pendekatan deskriptif analitik.

4.2. Tempat dan Waktu .

Tempat : Poliklinik dan bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi Semarang.

Waktu : Desember 1999 – Maret 2000

4.3. Populasi dan sampel.

Penderita DM Tipe-2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Poliklinik dan Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi Semarang.

Besar sampel:

Dihitung berdasarkan rumus:

$$N = \frac{Z\alpha^2 \times P \times Q}{D^2}$$

Keterangan:

α : dipakai 5%, maka $Z\alpha^2 = (1,96)$

P : prevalensi proporsi (berdasarkan studi kepustakaan kejadian nefropati diabetik penderita DM tipe II +/- 10% = 0,1)

Q : $1 - P = 1 - 0,1 (= 0,9)$

D : kekuatan penelitian (95% = 0,05)

Berdasarkan pertimbangan di atas diperoleh jumlah sampel sebesar:

$$n = \frac{(1,96) \times 0,1 \times 0,9}{(0,05)} = 75 \text{ responden}$$

4.4. Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria Inklusi:

- Penderita DM Tipe-2 sesuai dengan kriteria WHO 1994
- Bersedia sebagai responden

Kriteria Eksklusi:

- Infeksi saluran kencing
- Hipertensi berat
- Demam (suhu > 38,5 °C)
- Sirosis hepatis
- Gagal jantung
- Olah raga yang berat
- Menggunakan obat-obat yang mempengaruhi nilai albuminuri: *Non steroid Anti Inflammation Drug (NSID)*, *Angiotensin Converting Enzim inhibitor (Penghambat ACE)*
- Katarak matur
- Riwayat Glaukoma
- Albumin darah < 3,0 mg/dl

4.5. Cara kerja.

Penderita DM tipe-2 rawat jalan dan rawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSDK yang memenuhi kriteria inklusi penelitian dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, diperiksa kadar albuminuri sebanyak 2 kali dengan selang waktu 2 minggu. Diperiksa urin tampung saat bangun tidur (pagi hari). Penderita diusahakan bebas dari kegiatan olahraga berat maupun demam paling sedikit 2 hari.

Pemeriksaan Micral test II dikerjakan sebagai berikut:

Strip Micral test dicelupkan sampai garis batas yang telah ditentukan selama 5 detik, setelah itu strip diangkat dari urin dan dibiarkan selama satu menit, kemudian dilihat hasil perubahan warna pada strip dan dicocokkan dengan standar warna yang sudah ditentukan:

Putih	(-)	: kadar albumin urin 0 mg/L
Merah muda	(+)	: kadar albumin urin 20 mg/L
Merah	(++)	: kadar albumin urin 50 mg/L
Merah tua	(+++)	: kadar albumin urin 100 mg/L

Kadar albuminuri yang memenuhi sebagai tanda adanya mikroalbuminuri adalah sesuai dengan tanda (++) dan (+++). Jika ada dugaan makroalbuminuri (+++) selanjutnya diuji dengan Combur test. Apabila hasil Combur test ternyata negatif, maka dikelompokkan ke dalam Mikroalbuminuri, bila positif dimasukkan ke dalam Makroalbuminuri.

Pemeriksaan Retinopati dengan optalmoskopi oleh Dokter Residen Mata tahap akhir. Penderita rawat jalan diperiksa di Poliklinik Mata, penderita rawat inap diperiksa di Bangsal. Sebelum dilakukan optalmoskopi pupil dilebarkan dengan obat tetes mata *tropicamide 1%*. Pada saat pemeriksaan optalmoskopi mata pasien bebas dari: Konjungtivitis, katarak matur/imatur, tidak ada riwayat glaukoma. Pemeriksaan Retinopati akan lebih sempurna dengan FFA, akan tetapi tidak dilakukan karena keterbatasan biaya.

4.6. Analisa Data.

Data yang diperoleh, ditabulasi dan dianalisis secara deskriptif. Variabel bebas: umur, jenis kelamin, Indeks masa tubuh (IMT), lama DM, kolesterol total, kolesterol-LDL, kolesterol-HDL, trigliserid, asam urat dilaporkan dalam rerata \pm SB, kecuali pendidikan. Untuk menilai hubungan antara nilai albuminuri dan retinopati diabetik dilakukan uji statistik *chi-square*, dengan batas kemaknaan $< 0,05$.

Hasil pemeriksaan funduskopi/optalmoskopi dikelompokkan dalam 3 kategori: tanpa retinopati, retinopati non-proliferatif, retinopati proliferasi. Hubungan antara nilai albuminuri dengan tiga kategori funduskopi dinilai dengan *chi-square*, nilai kemaknaan $< 0,05$ (bila hasil *expected value* < 5 dinilai dengan *Fisher Exact*).

4.7. Definisi operasional.

- Gula darah menggunakan kriteria diagnostik sesuai kriteria WHO 1994 sebagai berikut:

Puasa : ≥ 140 mg/dl

2 jam post prandial : ≥ 200 mg/dl

- Albuminuri dinilai dengan menggunakan *Micral-Test II* dari Boehringer Mannheim (dikerjakan di Laboratorium GAKI RSUP Dr Kariadi Semarang), kriteria nilai albuminuri:

a. normoalbuminuri : < 20 mg/l

b. mikroalbuminuri : $20 - 200$ mg/l

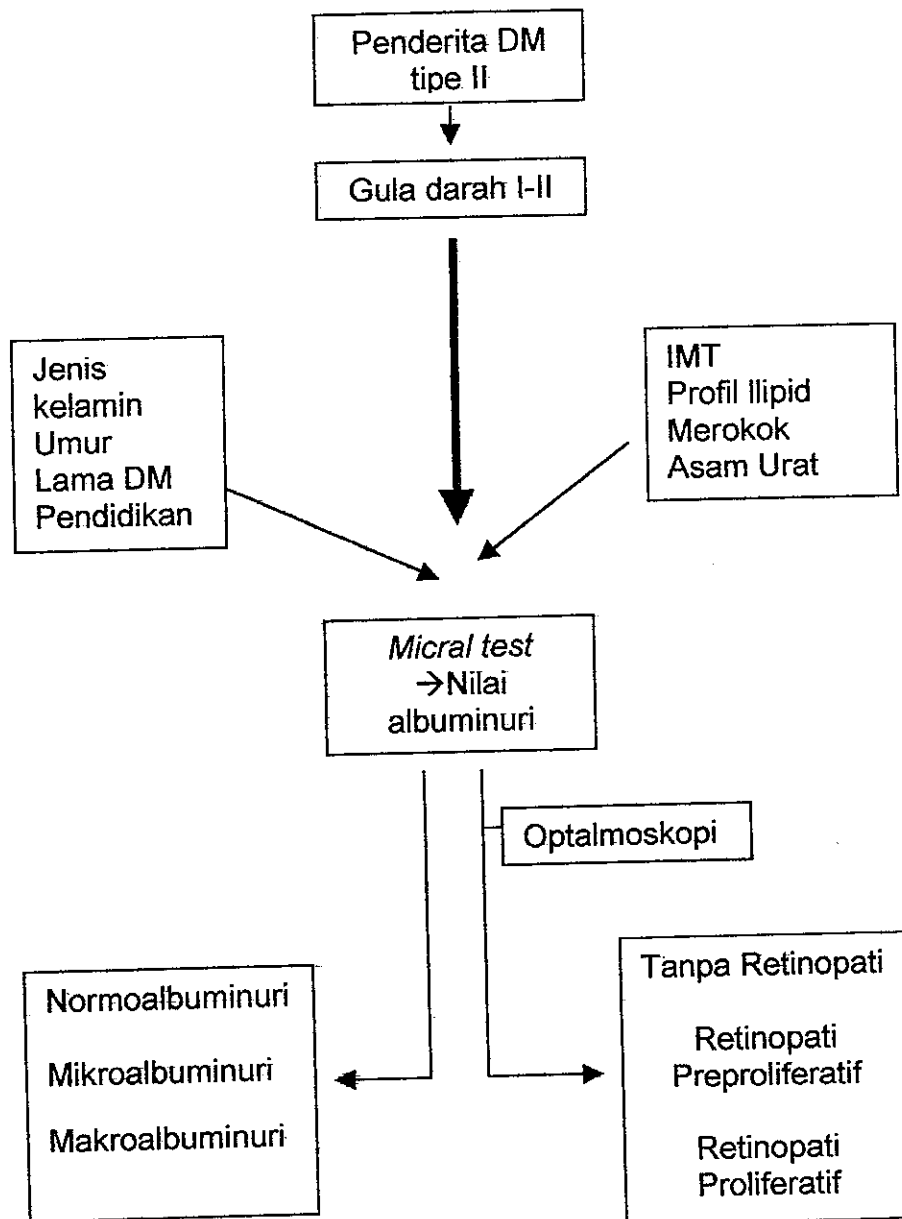
c. makroalbuminuri : > 200 mg/l

- Pemeriksaan gula darah, kolesterol total, kolesterol-LDL, trigliserid, ureum, kreatinin, dan asam urat diperiksa di laboratorium RSUP Dr Kariadi Semarang dengan menggunakan alat Hitachi 7050.
- Retinopati diabetik dikelompokkan ke dalam tiga kategori: tanpa retinopati, retinopati pre-proliferatif, retinopati proliferatif.
- Tanpa Retinopati : belum ditemukan tanda-tanda retinopati
- Retinopati pre-proliferatif : terlihat adanya sedikit pelebaran arteri dan vena, beberapa mikroaneurisma, perdarahan kecil-kecil dan *hard exudate* yang berpencah.
- Retinopati Proliferatif : terlihat gambaran khas berupa neovaskularisasi yang diikuti pembentukan jaringan ikat penyokong dengan segala akibatnya.
- Pemeriksaan Funduskopi/optalmoskopi dilakukan oleh satu orang Residen tahap akhir di Bagian Mata RSUP Dr Kariadi Semarang. Tidak dilakukan pemeriksaan FFA yang lebih sensitif dari optalmoskopi karena keterbatasan biaya.

4.8. Bahan dan alat.

- Catatan medik penderita.
- Kuesioner dan alat tulis
- Timbangan dan pengukur tinggi badan.
- Gula darah, profil lipid, asam urat dengan alat Hitachi 7050.
- Mikroalbuminuri dengan Micral test II dari Boehringer Manhein
- Retinopati Diabetik diperiksa dengan Funduskopi/Optalmoskopi oleh seorang dokter Residen tahap akhir di Bagian Mata RSUP Dr Kariadi Semarang.

Gambar 3. Bagan Alur Penelitian.



BAB V. HASIL PENELITIAN

Selama penelitian bulan Desember 1999 sampai dengan Maret 2000 telah didapatkan responden yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 75 orang. Pada penelitian ini laki-laki lebih banyak daripada wanita, dengan perbandingan 1,08 :

1. (Tabel 1 & 2, Gambar 1).

Karakteristik Responden

Tabel 1. Distribusi jenis kelamin

Retinopati	Frekuensi	Prosentase	Prosentase kumulatif
Tanpa Retinopati			
Wanita	18	48,6	48,6
Laki-laki	19	51,4	100,0
Jumlah	37	100,0	
Retinopati Pre-proliferatif			
Wanita	16	47,1	47,1
Laki-laki	18	52,9	100,0
Jumlah	34	100,0	
Retinopati Proliferatif			
Wanita	3	75,0	75,0
Laki-laki	1	25,0	100,0
Jumlah	4	100,0	

Tabel 2. Distribusi kelompok umur dan jenis kelamin

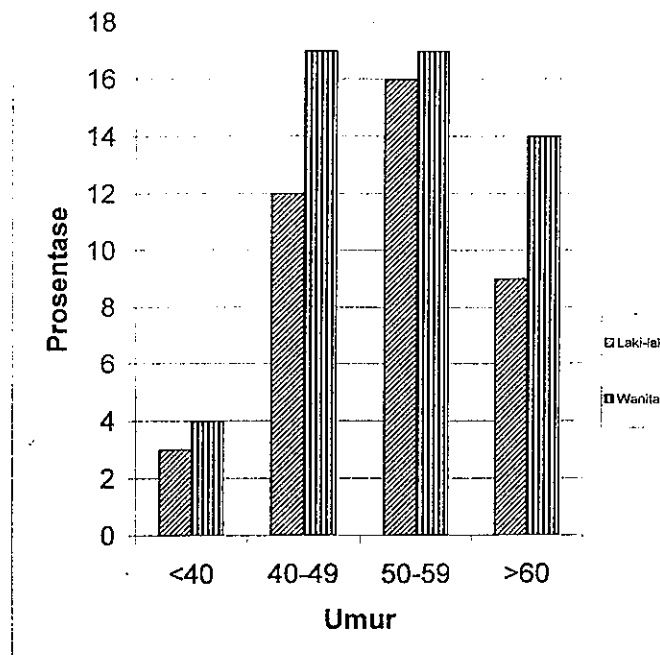
Umur	Laki-laki	%	Wanita	%	Jumlah	%
< 40 th	2	3	2	3	4	6
40-49	12	12	12	16	24	28
50-59	16	16	12	16	28	32
>60 th	9	9	10	13	19	22
Jumlah	39	52	36	48	75	100

Rerata umur responden 52,99 tahun, dengan umur termuda 33 tahun dan umur tertua 74 tahun. Kelompok umur terbanyak antara umur 50-59 tahun 28 orang (32%) disusul kelompok umur 40-49 tahun = 24 orang (28%). Pasien pria terbanyak di kelompok umur 50-59 tahun 16 orang (16%). Sedangkan wanita terbanyak di dua kelompok umur 40-49 tahun dan 50-59 tahun sama-sama 12 orang (16%).

Tabel 3. Distribusi umur, BMI, RBW, Lama DM, Gula Darah I-II, Kolesterol, Triglisericid, Asam Urat.

Retinopati	Minimum	Maksimum	Mean	Std Deviasi
<u>Tanpa Retinopati</u> (n = 37)				
Umur (tahun)	33	68	49,59	8,37
BMI	17,7	31,6	24,984	3,368
RBW	84,0	155,0	108,800	15,675
Lama DM	0,3	19,0	4,130	3,661
Gula darah Puasa	77	326	148,32	57,10
Gula darah 2 jam PP	126	409	240,27	78,51
Kolesterol	112	294	205,11	40,79
Triglisericid	34	772	184,16	136,83
Asam urat	3,0	11,9	5,827	2,180
<u>Retinopati Pre-proliferatif</u> (n = 34)				
Umur (tahun)	40	74	57,76	9,80
BMI	21,0	34,2	25,221	2,796
RBW	90,0	148,0	108,659	12,551
Lama DM	0,3	18,0	6,735	3,742
Gula darah Puasa	73	368	164,24	74,20
Gula darah 2 jam PP	109	444	237,35	70,41
Kolesterol	111	463	209,21	65,16
Triglisericid	67	369	184,00	81,59
Asam urat	3,2	13,5	6,344	2,178
<u>Retinopati Proliferatif</u> (n = 4)				
Umur (tahun)	53	61	57,00	4,08
BMI	21,0	28,0	25,000	3,559
RBW	94,0	128,0	111,250	16,761
Lama DM	5,0	15,0	10,000	4,163
Gula darah Puasa	105	234	143,25	60,96
Gula darah 2 jam PP	221	284	240,50	29,69
Kolesterol	148	323	248,50	74,24
Triglisericid	65	229	180,00	78,00
Asam urat	5,6	6,5	6,200	0,424

Gambar 1. Distribusi kelompok umur dan jenis kelamin



Rentang umur pada Tanpa retinopati antara 33- 68 tahun (mean = 49,59 tahun), Retinopati pre-proliferatif 40-74 tahun (mean = 57,76), Retinopati proliferatif 53-61 tahun (mean = 57,0). Terdapat peningkatan umur penderita Tanpa Retinopati, Retinopati pre-proliferatif, dan proliferatif.

BMI kelompok Tanpa retinopati mempunyai rentang 17,7-31,6 kg/m², Retinopati pre-proliferatif antara 21,0-34,2 kg/m², sedangkan kelompok Retinopati proliferatif antara 21,0-28,0 kg/m².

Rentang waktu Lama DM pada kelompok retinopati 0,3 –19 tahun (mean = 4,130), Retinopati pre-proliferatif 0,3-18 tahun (mean = 6,735), dan Retinopati proliferatif antara 5,0-15,0 (mean = 10,0). Terdapat peningkatan waktu lama DM antara kelompok Tanpa Retinopati, Retinopati pre-proliferatif, dan proliferatif.

Rentang GD I kelompok Tanpa retinopati antara 77-326 mg/dl (mean = 148,32 mg/dl), Retinopati pre-proliferatif 73-368 mg/dl (mean = 164,24 mg/dl), Retinopati proliferatif antara 105-234 mg/dl (mean = 143,25 mg/dl). Sedangkan GD II kelompok Tanpa retinopati antara 126-409 mg/dl (mean = 240,27mg/dl), Retinopati pre-proliferatif 109-444 mg/dl (mean = 237,35 mg/dl), sedangkan

GD II kelompok Tanpa retinopati antara 126-409 mg/dl (mean = 240,27mg/dl), Retinopati pre-proliferatif 109-444 mg/dl (mean = 237,35 mg/dl), sedangkan Retinopati proliferasif 221-284 mg/dl (mean = 248 mg/dl). Tidak ada peningkatan GD I dan II antara ketiga kelompok retinopati.

Kolesterol total kelompok Tanpa Retinopati mempunyai rentang antara 112-294 mg/dl, Retinopati pre-proliferatif 111-463 mg/dl, Retinopati proliferasif 148-323 mg/dl. Sedangkan Triglisericid kelompok Tanpa Retinopati antara 34-772 mg/dl, Retinopati pre-proliferatif 57-369 mg/dl, dan Retinopati proliferasif 65-229 mg/dl. Asam urat pada kelompok Tanpa Retinopati 3,0-11,9 mg/dl, Retinopati pre-proliferatif 3,2-13,5 mg/dl, dan Retinopati proliferasif 5,6-6,5 mg/dl.

Tabel 4. TINGKAT PENDIDIKAN

Retinopati	Frekuensi	Prosentase	Prosentase Kumulatif
<u>Tanpa Retinopati</u>			
SD	8	21,6	21,6
SLTP	5	13,5	35,1
SLTA	15	40,5	75,7
PERG. TINGGI	9	24,3	100,0
JUMLAH	37	100,0	
<u>Retinopati Pre-proliferatif</u>			
SD	3	8,8	8,8
SLTP	9	26,5	35,1
SLTA	20	58,8	75,7
PERG. TINGGI	2	5,9	100,0
JUMLAH	34	100,0	
<u>Retinopati Proliferasif</u>			
SD	1	25,0	25,0
SLTP	1	25,0	60,0
SLTA	1	25,0	75,0
PERG. TINGGI	1	25,0	100,0
JUMLAH	4	100,0	

Tingkat pendidikan terbanyak pada kelompok Tanpa Retinopati adalah SMA (40,5%), Retinopati pre-proliferatif juga SMA (58,8%), sedangkan Retinopati proliferasif merata antara SD, SMP, SMA, Perguruan Tinggi.

Tabel 5. Kebiasaan merokok

Retinopati	Frekuensi	Prosentase	Prosentase Kumulatif
<u>Tanpa Retinopati</u>			
Merokok	27	73,0	73,0
Tidak merokok	10	27,0	100,0
Jumlah	37	100,0	
<u>Retinopati Pre-proliferatif</u>			
Merokok	24	70,6	70,6
Tidak Merokok	10	29,4	100,0
Jumlah	34	100,0	
<u>Retinopati Proliferatif</u>			
Merokok	3	75,0	75,0
Tidak merokok	1	25,0	100,0
Jumlah	4	100,0	

Kebiasaan merokok pada ketiga kelompok lebih banyak daripada yang tidak merokok.

Tabel 6. Hubungan antara umur dengan Albuminuri

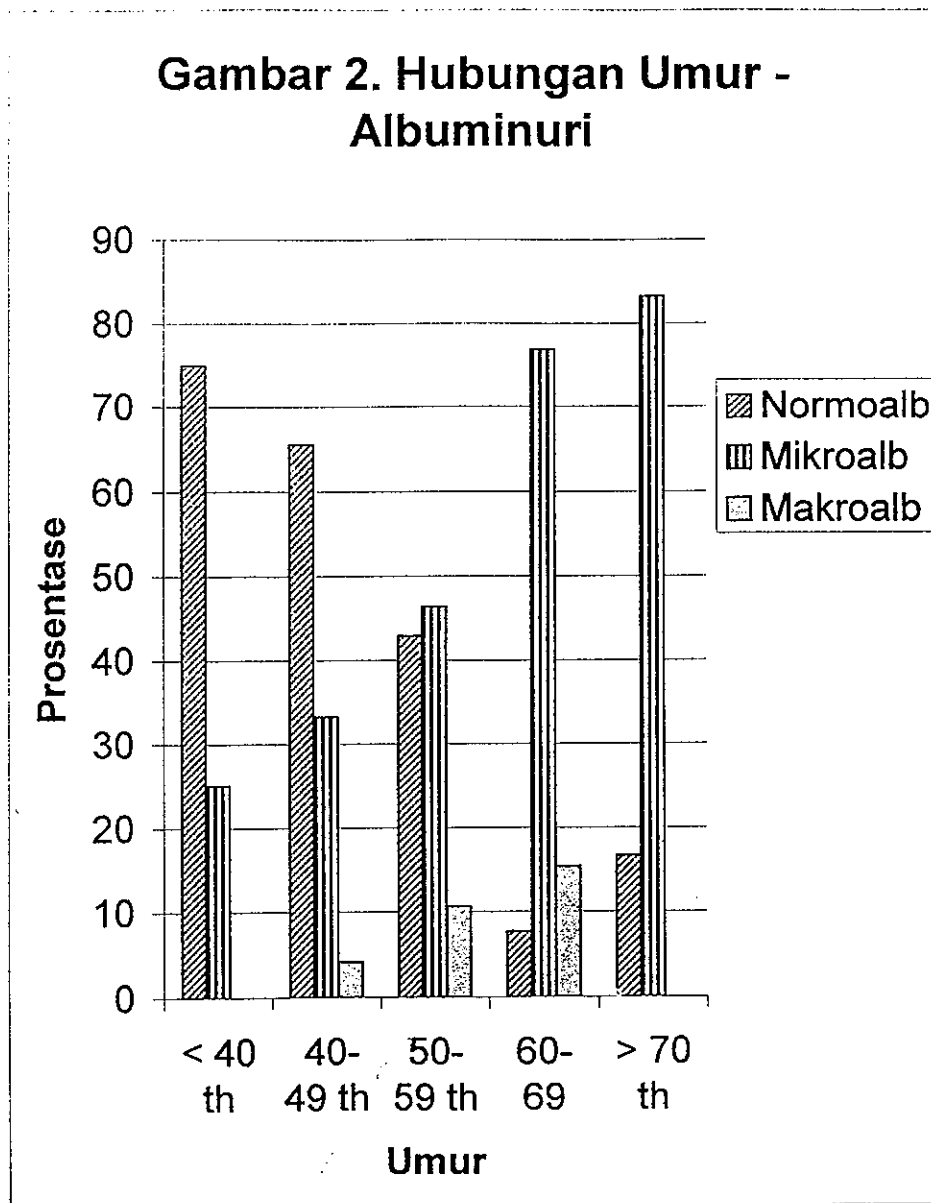
Umur	Normoalbuminuri	Mikroalbuminuri	Makroalbuminuri	Jumlah
< 40 tahun	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0	4 (100%)
40 – 49	15 (65,5%)	8 (33,3%)	1 (4,2%)	24 (100%)
50 – 59	12 (42,9%)	13 (46,4%)	3 (10,7%)	28 (100%)
60 – 69	1 (7,7%)	10 (76,9%)	22(56,4%)	39 (100%)
> 70 tahun	1 (16,7)	5 (83,3%)	0	6 (100%)
Jumlah	32 (42,7%)	37 (49,3%)	6 (8,0%)	75 (100%)

Test Chi-Square

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)
Pearson Chi-Square	15,441 a	8	0,051
Likelihood Ratio	17,618	8	0,024
Linear-by-Linear Association	9,185	1	0,002
N of Valid Cases	75		

Catatan: a 9 cells (60,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0,32..

Pasien dengan normoalbuminuri 32 orang (42,7%) dengan umur terbanyak 40-49 tahun 15 orang (62,5%). Mikroalbuminuri terdapat pada 37 pasien (49,3%) dengan umur terbanyak pada 60-69 tahun (76,9%). Makroalbuminuri didapatkan pada 6 pasien (8%), terbanyak pada umur 60-69 tahun (15,4%). Dari perhitungan statistik didapatkan $p = 0,051$. Semakin meningkat umur ada kecenderungan semakin meningkat pula derajat albuminurinya ($p < 0,05$). Lihat Gambar 2.



Tabel 7. Hubungan antara umur dengan Derajat Retinopati

	Tanpa Retinopati	Retinopati Pre-proliferasi	Retinopati Proliferasi	Jumlah
< 40 tahun	4 (100%)	0	0	4 (100%)
40 – 49	15 (62,5%)	9 (37,5%)	0	24 (100%)
50 – 59	15 (53,6%)	11 (39,3%)	2 (7,1%)	28 (100%)
60 – 69	3 (23,1%)	8 (61,5%)	2 (15,4%)	13 (100%)
> 70	0	6 (100%)	0	6 (100%)
Jumlah	37 (49,3%)	34 (45,3%)	4 (5,3%)	75 (100%)

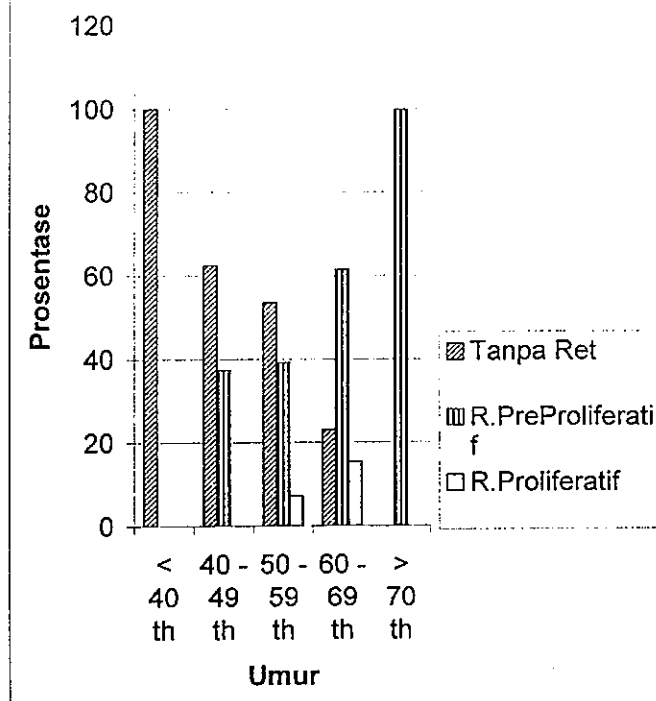
Test Chi-Square

	Value	df	Asymp. Sig(2-sided)
Pearson Chi-Square	19,324 a	8	0,013
Likelihood Ratio	23,888	8	0,002
Linear-by-Linear Association	13,103	1	0,00
N of Valid Cases	75		

Catatan: a 9 cells (60,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0,21

Pasien dengan Bebas Retinopati sebanyak 37 orang (49,3%) terbanyak pada umur 40-49 tahun dan 50-59 tahun masing-masing 15 orang, Retinopati Pre-proliferasi sebanyak 34 pasien (45,3%) terbanyak pada kelompok umur 50-59 tahun dengan pasien 11 orang. Sedangkan Retinopati Proliferasi diderita 4 orang pasien (5,3%) sama banyak pada kelompok umur 50-59 dan 60-69 tahun masing-masing 2 orang. Dari perhitungan statistik $p = 0,013$. Semakin bertambah umur pasien DM semakin meningkat derajat Retinopati Diabetiknya ($p < 0,05$).
Lihat Gambar 3.

Gambar 3: Hubungan Umur - Retinopati DM



Tabel 8. Hubungan antara Lama DM dengan Albuminuri

Lama	Normoalbuminuria	Mikroalbuminuria	Makroalbuminuria	Jumlah
< 5 tahun	18 (60,0%)	11 (36,7%)	1 (3,3%)	30 (100%)
5-9 tahun	10 (30,3%)	20 (60,6%)	3 (9,1%)	33 (100%)
10-14 tahun	2 (28,6%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	7 (100%)
> 15 tahun	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	5 (100%)
Jumlah	32 (42,7%)	37 (49,3%)	6 (8,0%)	75 (100%)

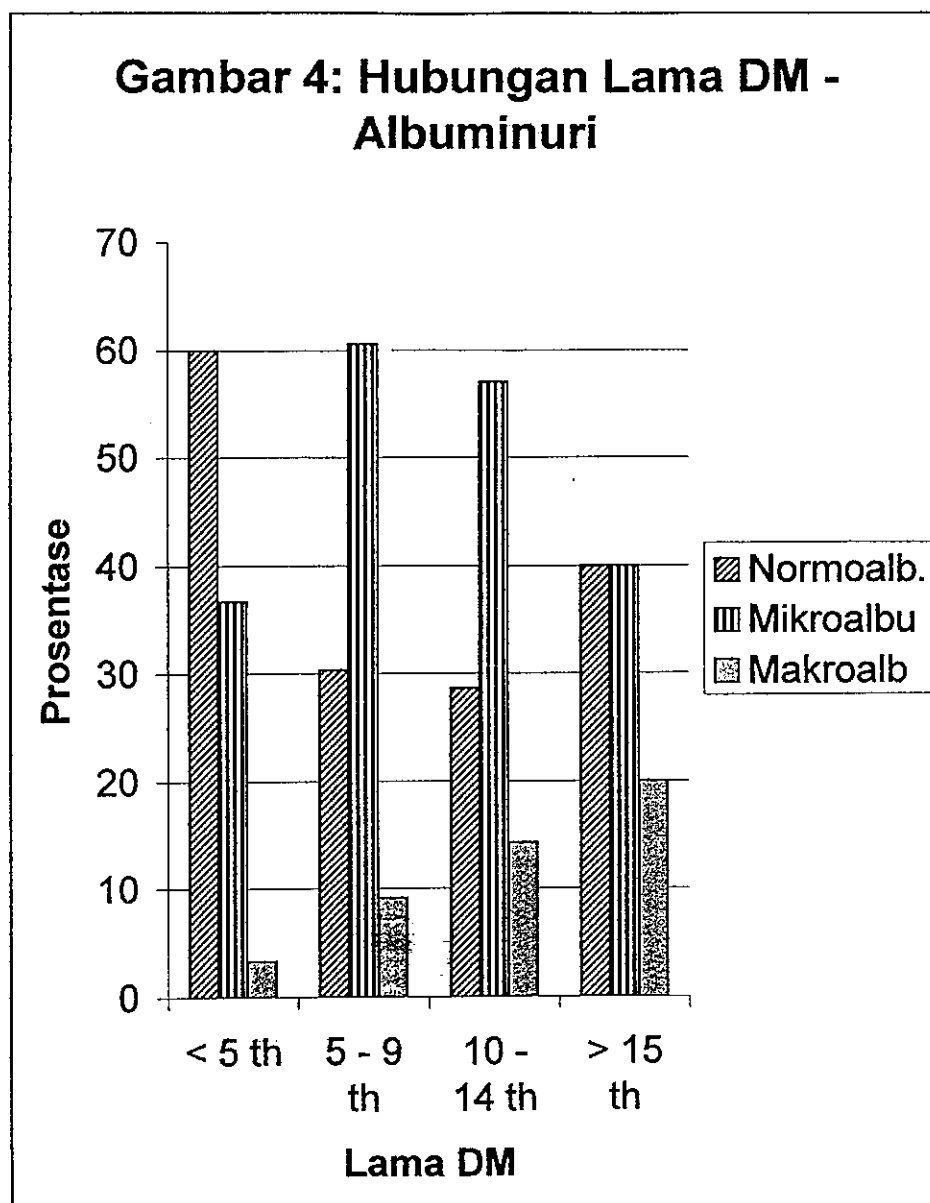
Test Chi-Square

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,741 a	6	0,025
Likelihood Ratio	7,616	6	0,268
Linear-by-Linear Association	4,203	1	0,040
N of Valid Cases	75		

Catatan: a 8 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0,40

Lama menderita DM pada pasien dengan Normoalbuminuri terbanyak < 5 tahun 18 orang (60%). Mikroalbuminuri terbanyak pada kelompok umur 5-9 tahun = 20 orang (60,6%). Makroalbuminuri terbanyak diderita pada pasien yang telah menderita DM 5-9 tahun = 3 orang (9,1%). Secara statistik semakin lama menderita DM semakin tinggi nilai albuminurinya ($p < 0,05$)

Lihat Gambar 4.



Tabel 9. Hubungan antara Lama DM dengan Retinopati DM

Lama	Tanpa Retinopati	Retinopati Pre-proliferasi	Retinopati Proliferasi	Jumlah
< 5 tahun	23 (76,7%)	7 (23,3%)	0	30 (100%)
5 – 9 tahun	12 (36,4%)	19 (57,6%)	2 (6,1%)	33 (100%)
10 – 14 tahun	0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (100%)
15 atau >	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	5 (100%)
Jumlah	37 (49,3%)	34 (45,3%)	4 (5,3%)	75 (100%)

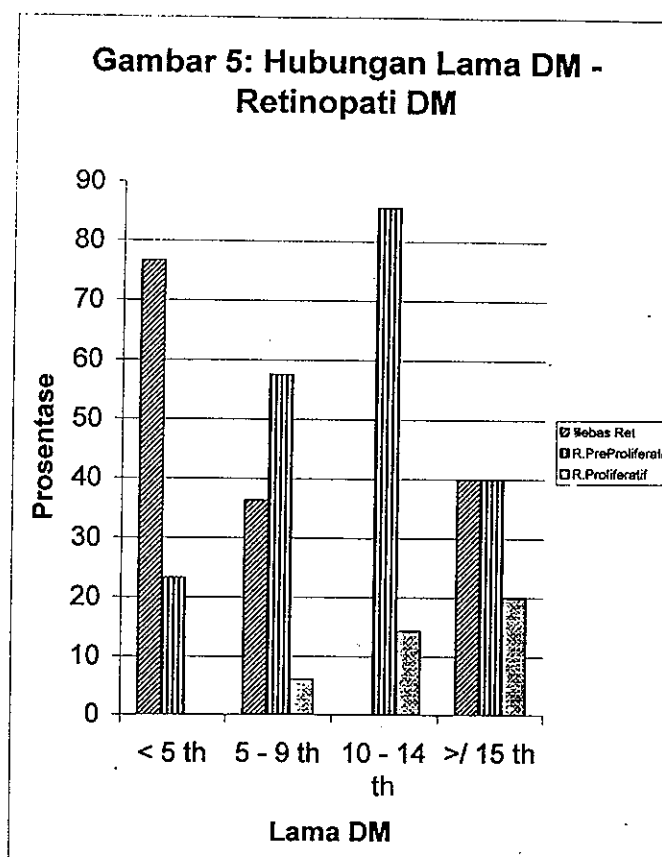
Test Chi-Square

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)
Pearson Chi-Square	20,755 a	6	0,002
Likelihood Ratio	24,175	6	0,000
Linear-by-Linear Association	13,529	1	0,000
N of Valid Cases	75		

Catatan: a 8 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0,27

Lama menderita DM pada pasien Tanpa Retinopati terbanyak pada kelompok < 5 tahun = 23 orang (76,7%). Sedangkan pada Retinopati Pre-proliferasi terbanyak pada kelompok 5-9 tahun menderita DM = 19 orang (57,6%). Pasien dengan Retinopati Proliferasi terbanyak di kelompok 5-9 tahun yaitu 2 orang. Secara statistik didapatkan $p = 0,002$. Semakin lama menderita DM semakin meningkat derajat Retinopati diabetiknya ($p < 0,05$).

Lihat Gambar 5.



Tabel 10. Hubungan antara Albuminuri dengan Retinopati DM

	Tanpa Retinopati	Retinopati Pre-proliferatif	Retinopati Proliferatif	Jumlah
Normoalbuminuri	27 (84,4%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	32 (100%)
Mikroalbuminuri	10 (27,0%)	27 (73,0%)	0	37 (100%)
Makroalbuminuri	0	3 (50%)	3 (50,0%)	6 (100%)
Jumlah	37 (49,3%)	34 (45,3%)	4 (5,3%)	75 (100%)

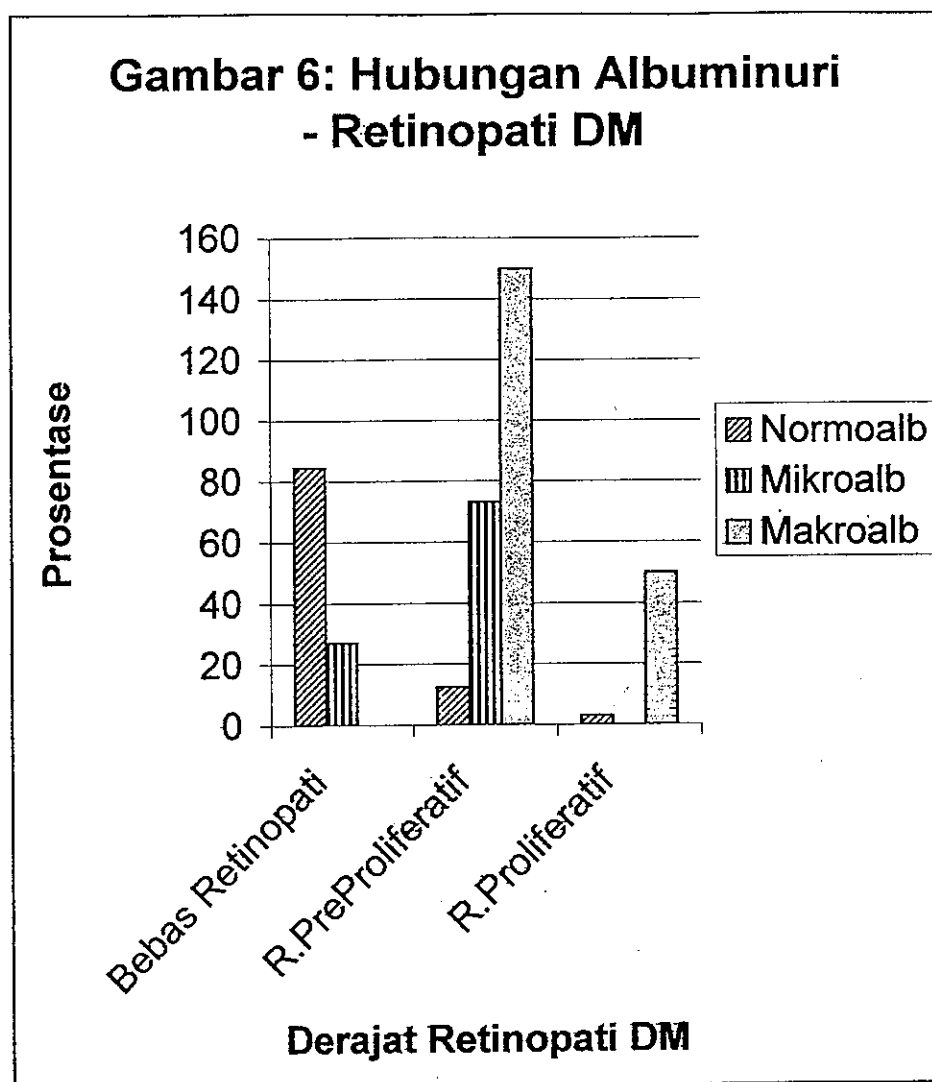
Test Chi-Square

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)
Pearson Chi-Square	53,241 a	4	0,000
Likelihood Ratio	45,292	4	0,000
Linear-by-Linear Association	29,728	1	0,000
N of Valid Cases	75		

Catatan: a 5 cells (55,6%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0,32

Pasien Normoalbuminuri dengan Tanpa Retinopati = 27 orang (84,4%), Mikroalbuminuri dengan Tanpa Retinopati = 10 orang (27,0%), tidak ada pasien Makroalbuminuri dengan Tanpa Retinopati. Pasien Normoalbuminuri dengan Retinopati Pre-proliferatif = 4 orang (12,5%), Mikroalbuminuri dengan Retinopati Pre-proliferatif = 27 orang (73,0%), Makroalbuminuri dengan Retinopati Pre-proliferatif = 3 orang (50,0%). Sedangkan pasien Normoalbuminuri dengan Retinopati Proliferatif hanya 1 orang (3,1%), tidak ada pasien Mikroalbuminuri dengan Retinopati Proliferatif. Pasien Makroalbuminuri dengan Retinopati Proliferatif sebanyak 3 orang (50%). Dari perhitungan statistik didapatkan $p = 0,000$. Semakin meningkat nilai albuminuri ada kecenderungan semakin meningkat derajat Retinopati pasien DM ($p < 0,05$).

Lihat Gambar 6.



BAB VI. PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 75 responden yang memenuhi kriteria inklusi dengan desain *cross sectional*, selama periode Desember 1999 hingga Maret 2000. Dari jumlah tersebut dijumpai laki-laki lebih banyak dibandingkan wanita dengan perbandingan 1,08 : 1. Perbedaan jenis kelamin ini tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$).

Berdasarkan nilai albuminuri, sebanyak 32 responden (42,7%) termasuk kelompok normoalbuminuri, mikroalbuminuri 37 (49,3%) dan makroalbuminuri 6 (8,0%). Sedikitnya responden makroalbuminuri diantaranya karena kriteria eksklusi penelitian yang tidak mengikutsertakan penderita dengan hipertensi, karena hipertensi bisa menyebabkan terjadinya albuminuri, seperti yang dibuktikan oleh Pedrinelli dkk. Dari studi kepustakaan disebutkan bahwa nefropati diabetik (makroproteinuri persisten) sering dijumpai adanya hipertensi.

Rerata umur responden 52,99 tahun, dengan kelompok umur terbanyak antara 50-59 tahun (32%). Jika dikorelasikan dengan nilai albuminuri, maka umur pada kelompok mikroalbuminuri lebih tinggi dibandingkan normoalbuminuri (60-69 tahun = 76,9% vs 40-49 tahun = 65,5%). Secara statistik perbedaan tersebut bermakna ($p = 0,051$). Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Erasmus dkk, Niskanen L dkk, yang menyatakan bahwa semakin meningkat umur penderita semakin tinggi nilai albuminuri (5,6).

Pasien Tanpa Retinopati sebanyak 37 orang (49,3%) terbanyak pada umur 40-49 tahun dan 50-59 tahun masing-masing 15 orang, Retinopati Pre-proliferatif sebanyak 34 pasien (45,3%) terbanyak pada kelompok umur 50-59 tahun dengan pasien 11 orang. Sedangkan Retinopati Proliferatif diderita 4 orang pasien (5,3%) sama banyak pada kelompok umur 50-59 dan 60-69 tahun masing-masing 2 orang. Dari perhitungan statistik $p = 0,001$. Semakin bertambah umur pasien DM semakin meningkat derajat Retinopati Diabetiknya ($p < 0,05$). Hal ini sama dengan yang diteliti Nathan DM (36).

Lama menderita DM pada pasien dengan Normoalbuminuri terbanyak < 5 tahun 18 orang (60%). Mikroalbuminuri terbanyak pada kelompok lama

menderita DM 5-9 tahun = 20 orang (60,6%). Makroalbuminuri terbanyak diderita pada pasien yang telah menderita DM 5-9 tahun = 3 orang (9,1%). Secara statistik didapatkan $p = 0,005$. Dengan demikian semakin lama menderita DM semakin tinggi nilai albuminurinya ($p < 0,05$). Hal ini sama dengan penelitian Savage dkk, Gall MA, Erasmus RT (2,3,5).

Penelitian Viberti dkk (1998) menyatakan bahwa ekskresi albumin meningkat pada 5 tahun pertama dan akan lebih meningkat lagi pada 5 tahun berikutnya. Ravid dkk (1993) mengemukakan: lama rata-rata menderita DM dengan mikroalbuminuri ($6,7 \pm 1,6$ tahun) (37,38).

Sebaliknya penelitian Eva Decroli (1999) didapatkan hasil: kekerapan mikroalbuminuri terbanyak pada kelompok penderita DM dengan lama menderita kurang dari 5 tahun (40% dari 60 penderita), sedangkan pada 5 tahun ke II dan ke III masing-masing 34,2% dan 36,2%. Mengapa demikian? Mungkin karena tidak akuratnya penetapan lama seseorang menderita DM yang dihitung mulai saat diagnosis dibuat, yang pada saat itu mungkin penderita sudah menderita DM sekian lama. Sebagaimana dikemukakan oleh Harris MI, Klein R, Welborn TA (1992) : onset NIDDM terjadi paling sedikit 4-7 tahun sebelum diagnosis klinis DM ditegakkan (39,40).

Lama menderita DM pada pasien Tanpa Retinopati terbanyak pada kelompok < 5 tahun = 23 orang (76,7%). Sedangkan pada Retinopati Pre-proliferatif terbanyak pada kelompok 5-9 tahun menderita DM = 19 orang (57,6%). Pasien dengan Retinopati Proliferatif terbanyak di kelompok 5-9 tahun yaitu 2 orang. Secara statistik didapatkan $p = 0,002$. Semakin lama menderita DM semakin meningkat derajat Retinopati diabetiknya ($p < 0,05$). Hasil ini sama dengan penelitian Chen MS, Henricson, Hong Kyu Kim (21,23,24).

Pasien Normoalbuminuri dengan Tanpa Retinopati = 27 orang (84,4%), Mikroalbuminuri dengan Tanpa Retinopati = 10 orang (27,0%), tidak ada pasien Makroalbuminuri dengan Tanpa Retinopati. Pasien Normoalbuminuri dengan Retinopati Pre-proliferatif = 4 orang (12,5%), Mikroalbuminuri dengan Retinopati Pre-proliferatif = 27 orang (73,0%), Makroalbuminuri dengan Retinopati Pre-proliferatif = 3 orang (50,0%). Sedangkan pasien Normoalbuminuri dengan

Retinopati Proliferatif hanya 1 orang (3,1%), tidak ada pasien Mikroalbuminuri dengan Retinopati Proliferatif. Pasien Makroalbuminuri dengan Retinopati Proliferatif sebanyak 3 orang (50%). Dari perhitungan statistik didapatkan $p = 0,000$. Semakin tinggi nilai albuminuri semakin meningkat derajat Retinopati pasien DM ($p < 0,05$).

Lee KU mengemukakan bahwa mikroalbuminuri pada pasien dengan retinopati sebagian besar mencerminkan adanya nefropati diabetik. Sebaliknya beberapa pasien NIDDM yang baru diketahui dengan mikroalbuminuri dan retinopati cenderung mengidap Sindroma X. Sedangkan Araki A menyebutkan: Gula darah puasa, lama DM, dan proteinuri merupakan faktor risiko penting untuk perkembangan retinopati DM pada pasien usia lanjut dengan DM (34,35).

R. Djokomoeljanto dan Widagdo telah melakukan observasi terhadap 61 kasus untuk menilai adakah hubungan antara *clearence creatinine* dengan retinopati diabetik. Ternyata terdapat hubungan yang bermakna. Semakin rendah *clearence creatinine* semakin meningkat derajat retinopati diabetik. Demikian pula halnya dengan penelitian Collins VR yang menyatakan bahwa : Lama DM dan tingkat glikemi faktor terpenting yang mempengaruhi munculnya albuminuri dan retinopati DM pada penelitian di Western Samoa. Retinopati lebih sering didapatkan pada penderita DM yang mengalami albuminuri (13,33).

Penelitian Gall MA dkk (1991) dan Cruickshanks KJ dkk (1992) juga mempertegas pernyataan Deckert T dkk (1989) yang menyatakan bahwa: albuminuri merupakan petanda telah terjadi kerusakan vaskuler luas, termasuk untuk menjelaskan hubungannya dengan retinopati. Kerusakan arteri di retina terjadi pada tingkat endotel, kerusakan arteri di glomerulus juga pada tingkat endotel (3,41,42).

Dengan demikian semakin tinggi nilai albuminuri semakin meningkat derajat retinopati diabetes.

Dari penelitian ini terdapat beberapa data tambahan yang bisa dibahas lebih lanjut.

Rentang GD I kelompok Tanpa retinopati antara 77-326 mg/dl (mean = 148,32 mg/dl), Retinopati pre-proliferatif 73-368 mg/dl (mean = 164,24 mg/dl),

Retinopati proliferasi antara 105-234 mg/dl (mean = 143,25 mg/dl). Sedangkan GD II kelompok Tanpa retinopati antara 126-409 mg/dl (mean = 240,27mg/dl), Retinopati pre-proliferasi 109-444 mg/dl (mean = 237,35 mg/dl), sedangkan Retinopati proliferasi 221-284 mg/dl (mean = 248 mg/dl). Tidak ada peningkatan GD I dan II antara ketiga kelompok retinopati. Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna, $p = 0,527$.

Kolesterol total kelompok Tanpa Retinopati mempunyai rentang antara 112-294 mg/dl, Retinopati pre-proliferasi 111-463 mg/dl, Retinopati proliferasi 148-323 mg/dl. Sedangkan Triglisierid kelompok Tanpa Retinopati antara 34-772 mg/dl, Retinopati pre-proliferasi 57-369 mg/dl, dan Retinopati proliferasi 65-229 mg/dl. Asam urat pada kelompok Bebas Retinopati 3,0-11,9 mg/dl, Retinopati pre-proliferasi 3,2-13,5 mg/dl, dan Retinopati proliferasi 5,6-6,5 mg/dl. Secara statistik Kolesterol total, triglisierid dan asam urat tidak ada korelasi dengan nilai albuminuri dan retinopati diabetik, jadi tidak terdapat perbedaan yang bermakna, $p = 0,235$.

Hal ini sama dengan penelitian Collins dkk (1995), Mattock MB dkk (1988): konsentrasi Triglisierid tidak ada hubungannya dengan albuminuri penderita DM. Namun Niskanen (1990) menemukan bahwa peningkatan mikroalbuminuri sebanding dengan peningkatan kadar Triglisierid lebih dari 5 tahun. Mekanismenya bagaimana belum diketahui. Diperkirakan oleh karena mikroalbuminuri merupakan petanda resistensi insulin yang berkaitan dengan kelainan lipoprotein, terutama kadar Triglisierid (33,43,44).

Tingkat pendidikan terbanyak pada kelompok Tanpa Retinopati adalah SMA (40,5%), Retinopati pre-proliferasi juga SMA (58,8%), sedangkan Retinopati proliferasi merata antara SD, SMP, SMA, Perguruan Tinggi. Secara statistik tingkat pendidikan tidak berpengaruh terhadap nilai albuminuri dan retinopati diabetik, tidak terdapat perbedaan yang bermakna, $p = 0,316$.

BAB VII. RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN

RINGKASAN

Selama periode Desember 1999 hingga Maret 2000 telah dilakukan penelitian terhadap 75 responden, terdiri dari 38 laki-laki dan 37 wanita.

Berdasarkan nilai albuminuri, sebanyak 32 responden (42,7%) termasuk kelompok normoalbuminuri, mikroalbuminuri 37 (49,3%) dan makroalbuminuri 6 (8,0%). Dari segi retinopati dikelompokkan ke dalam Tanpa retinopati 37 responden, Retinopati pre-proliferatif 34, dan Retinopati proliferasif 4.

Rerata umur responden 52,99 tahun, dengan kelompok umur terbanyak antara 50-59 tahun (32%). Jika dikorelasikan dengan nilai albuminuri, maka umur pada kelompok mikroalbuminuri lebih tinggi dibandingkan normoalbuminuri (60-69 tahun = 76,9% vs 40-49 tahun = 65,5%). Secara statistik semakin meningkat umur responden semakin tinggi nilai albuminuri-nya. Perbedaan tersebut bermakna ($p = 0,051$).

Lama menderita DM pada Tanpa Bebas Retinopati terbanyak pada kelompok < 5 tahun = 23 orang (76,7%). Sedangkan pada Retinopati Pre-proliferatif terbanyak pada kelompok 5-9 tahun menderita DM = 19 orang (57,6%). Pasien dengan Retinopati Proliferasif terbanyak di kelompok 5-9 tahun yaitu 2 orang. Secara statistik didapatkan $p = 0,002$. Semakin lama menderita DM semakin meningkat derajat Retinopati diabetiknya ($p < 0,05$).

Pasien Normoalbuminuri dengan Tanpa Retinopati = 27 orang (84,4%), Mikroalbuminuri dengan Tanpa Retinopati = 10 orang (27,0%), tidak ada pasien Makroalbuminuri dengan Tanpa Retinopati. Pasien Normoalbuminuri dengan Retinopati Pre-proliferatif = 4 orang (12,5%), Mikroalbuminuri dengan Retinopati Pre-proliferatif = 27 orang (73,0%), Makroalbuminuri dengan Retinopati Pre-proliferatif = 3 orang (50,0%). Sedangkan pasien Normoalbuminuri dengan Retinopati Proliferasif hanya 1 orang (3,1%), tidak ada pasien Mikroalbuminuri dengan Retinopati Proliferasif. Pasien Makroalbuminuri dengan Retinopati Proliferasif sebanyak 3 orang (50%). Dari perhitungan statistik didapatkan $p =$

0,000. Semakin tinggi nilai albuminuri semakin meningkat derajat Retinopati pasien DM ($p < 0,05$).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara nilai albuminuri dengan derajat retinopati diabetik, diperoleh beberapa kesimpulan:

1. Didapatkan hubungan yang bermakna antara nilai albuminuri dengan derajat retinopati diabetik. Semakin tinggi nilai albuminuri, semakin meningkat pula kemungkinan terjadinya retinopati diabetik dan secara statistik terdapat hubungan yang bermakna.
2. Didapatkan hubungan yang bermakna antara umur responden dengan nilai albuminuri dan derajat retinopati diabetik. Semakin tua umur responden semakin meningkat nilai albuminuri dan derajat retinopati diabetiknya.
3. Didapatkan hubungan yang bermakna antara lama menderita Diabetes mellitus dengan nilai albuminuri dan derajat retinopati diabetik. Semakin lama menderita diabetes semakin meningkat nilai albuminuri dan semakin berat derajat retinopati diabetesnya. Secara statistik didapatkan hubungan yang bermakna.

SARAN

1. Sebaiknya penderita DM dilakukan pemeriksaan secara berkala terhadap nilai albuminuri dan derajat retinopati DM untuk mencegah komplikasi yang lebih berat.
2. Di Pusat-pusat pelayanan kesehatan sebaiknya disediakan alat pemeriksaan *Micral Test* untuk pemeriksaan berkala terhadap albuminuri.

BAB VIII. DAFTAR PUSTAKA

1. Darmono. Status glikemi dan komplikasi vaskuler dari diabetes mellitus. Dalam: Poerjoto P, Sugiri, Sutikno (ed). Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ke II Ilmu Penyakit Dalam. BP UNDIP. 1997: 85-96.
2. Savage, Estacin RD, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19 (11): 1243-8.
3. Gall MA. Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-661.
4. Falkenber M, Finnstrom K. Associations with retinopathy in type 2 diabetes: a population-based study in a Swedish rural area. *Diabetic Med* 11; 1994: 843-9.
5. Erasmus RT, Oyeyinka G, Arje A. Microalbuminuria in non-insullin-dependent (type 2) Nigerian diabetics: relation to glycaemic control, blood pressure and retinopathy. *Postgrad Med J* 68, 1992: 638-642.
6. Niskanen L, Voutilainen R, Terasvirta M, Lehtinen J, Teppo AM, Groop L, Uusitupa M. A prospective study of clinical and metabolic associates of proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 10. 1993: 543-9.
7. Viberti GC, Walker DJ, Pinto J. Diabetic nephropathy. In: Alberty KGMM, eds. *International textbook of diabetes mellitus*. Vol 2. John Wiley & Sons. Chichester, 1992.
8. Nannipieri M, et al. Increased transcaillary escape rate of albumin in microalbuminuric tipe II diabetic patients. *Diabetes Care*, Vol 18. 1995: 1-9.
9. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes care*. Vol20, supl 1. 1997: 24-30.
10. Parsudi I. Nefropati diabetika. Kumpulan naskah lengkap Kuliah Umum dan simposia. KONAS III PERKENI. 1993: 225-35.
11. Djokomoeljanto R. Insulin resistance and other factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Simposium Nefropati Diabetik, Konggres Pemefri*. November 1999.
12. Lisnur, Bahri C, Syukran OKA, Piliang S, Aisyah N. Prevalensi microalbuminuria pada penderita DMTTI Di RSUD Dr Pirngadi Medan. KONAS IV Perkeni. *Ujung Pandang* 1997: 245-250.
13. Djokomoeljanto R, Widagdo R. Hubungan "Creatinine clearance" dan retinopati diabetik: observasi pada 61 kasus. *KOPAPDI V Semarang* 1981: 191-6.
14. Wilardjo. Beberapa segi tentang retinopati diabetik. Kumpulan naskah lengkap Kuliah umum dan simposia. KONAS III PERKENI. 1993: 269-272.
15. Adam-Sampelan MJ, Adam JMF. Retinopati diabetik. Dalam: Adam JMF ed. *Endokrinologi praktis, DM, Tiroid, Hiperlipidemi*. Ujung Pandang 1989: 44-51.
16. Wirta D, Pasternack A, Mustonen J et al. Albumin excretion rate and its relation to kidney in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1995; 237 (4): 367-73.

17. Morgensen CE, Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med.* 1984; 310, 356-360.
18. Minetti EE, Cozzi MG, Granata S, Guidi E. Accuracy of the urinary albumin titrator stick "Micral test" in kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 78-80.
19. Syafiudin Dullah, Adam JMF, Bakri S, Harsinen Sanusi, Adam Sampelan MJ. Faal ginjal pada penderita diabetes mellitus dengan retinopati stadium lanjut. *Naskah Lengkap KONAS I Perkeni* 1986: 295-300.
20. Cooper ME, Marckwick K, Seeman E, et al: The relationship between retinopathy and nephropathy in insulin dependent and non insulin dependent diabetes: a quantitative study. *Diabetes Research and clinical Practice (Suppl) I: s 109.* 1985.
21. Chen MS et al: Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy among Non-insulin dependent dabetic subject, *Amer. J. Ophthalmol.* 1992 vol 114: 723-9.
22. Wilardjo, Tjahjono S. Beberapa komplikasi diabetes mellitus di bidang oftalmologi. *Penatalaksanaan DM secara menyeluruh dan terpadu.* Semarang 1989: 65-76.
23. Henricson M, Berntorp K, Berntorp E, Fernlund P. Progression of Retinopathy after improved metabolic control in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care,* Desember 1999: 1944-9.
24. Hong-Kyu Kim, Chul-Hee Kim, Sang-Wook Kim, Joong-Yeol Park et al. Development and progression of diabetic retinopathy in Koreans with NIDDM. *Diabetes Care,* January 1998: 134-8
25. Harris EL, Sherman SH, Georgopoulos A. Black-white differences in risk of developng retinopathy among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care,* May 1999: 779-83
26. Harris MI, Klein R, Cowie CC, Rowland M, Byrd-Holt DD. Is the risk of diabetic retinopathy greater in Non-Hispanic blakcs and Mexican Amiericans than in Non-Hispanic whites type 2 diabetes?. *Diabetes Care,* August 1998: 1230-5
27. Chuo-Hee Kim, Hyung-Joo Park, Joong-Yeol Park, Sung-Kwan Hong, Young-Hee Yoon, Ki-Up Lee. High serum lipoprotein (a) levels in Korean Type-2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care,* December 1998: 2149-51
28. Smulders, YM, Rakic M, Slaats ED, Treskes M, et al. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. *Diabetes Care,* January 1999: 125-32
29. Nagi DK, McCormack LJ, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, et al. Diabetic Retinopathy, promoter (4G/5G) polymorphism of PAI-1 Gene, and PAI-1 activity in Pima Indians with type2 diabetes. *Diabetes Care,* August 1997: 1304-9
30. Vaughan D, Asbury T. *Optalmologi Umum Jilid I.* Widya Medika. Jakarta. 1995:37-56.

31. Darmono. Ciri-ciri laboratorium diabetes mellitus malnutrisi pankreatik tipe kalsifikasi dan tipe non-kalsifikasi. Disertasi Doktor UNDIP Semarang. 1990:28-32
32. Djokomoeljanto R. Compliance penderita sebagai faktor penentu dalam mencegah komplikasi diabetes mellitus. Dalam: R Djokomoeljanto, Darmono, T Suhartono (ed). NIDDM treatment in the 1990s: foundation for the future. BP UNDIP. Semarang 1997:9-16.
33. Collins VR, Dowse GK, Plehwe WE, Imo TT, et al. High prevalence of diabetic retinopathy and nephropathy in polynesians of western Samoa. *Diabetes Care* August 1995:1140-49.
34. Araki A, Ito H, Hattori A, Inoue J, et al. Risk factors for development of retinopathy in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* August 1993: 1184-86.
35. Lee KU, Park JY, Kim SW, Lee MH, et al. Prevalence and associated features of albuminuria in Koreans with NIDDM. *Diabetes Care* June 1995: 793-806.
36. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. June 1993: 1676-85.
37. Viberti GC. Treatment of blood pressure and microalbuminuria Thresholds and goals. *Cardiovascular Symposia News*. Finland. 1998; III: 13-4.
38. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long term stabilizing effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition on Plasma Creatinine and on Proteinuria in Normotensive Type II Diabetic patients. *Ann Intern Med*. 1993;118: 577-80.
39. Eva Decroli. Efek captopril pada penderita nefropati diabetik insipien ditinjau dari segi perbaikan derajat mikroalbuminuria. Tesis FK Universitas Andalas. Padang. 1999: 62-3.
40. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW: Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15: 815-9.
41. Cruickshanks KJ, Klein R, Moss SE, Klein BEK: The presence of microalbuminuria associated with the severity of retinopathy (Abstract). *Am J Epidemiol* 1992;136: 1033.
42. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1992;32: 219-26.
43. Mattock MB, Keen H, Viberti GC, El-Gobari MR, Murrels TJ, Scott GS, et al. Coronary heart disease and urinary excretion rate in type 2 (NIDDM) diabetic patient). *Diabetologia* 1988;31: 82-7.
44. Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund H, Sitonen O, et al. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type 2 (NIDDM) patients. *Diabetologia* 1990;33:237-43.