

616.61
IRA
P 21

TESIS
PROTEINURIA SEMIKWANTITATIF SEBAGAI PREDIKTOR
PENURUNAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS YANG DINILAI
DENGAN PERUBAHAN CYSTATIN C DALAM 1 TAHUN PADA
PENDERITA PENYAKIT GINJAL KRONIK



Oleh :
Maria Irawati

Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip / RSUP Dr. Kariadi
Semarang
2004

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	3178/K/FK/e1
Tgl.	29/12 04

Proteinuria Semikwantitatif Sebagai Prediktor Penurunan Laju Filtrasi Glomerulus yang Dinilai dengan Perubahan Cystatin C dalam 1 Tahun pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik

Oleh :

MARIA IRAWATI

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

DISETUJUI OLEH

1. Pembimbing
Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH
2. Konsultan Penelitian
Dr. F. Soemanto PM, MSc, SpPD-KGEH
3. Konsultan Ginjal Hipertensi
Dr. Lestariningsih, SpPD-KGH
4. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP
Dr. Kariadi Semarang
Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH
5. Ketua bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP
Dr. Kariadi Semarang
DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, berkat rahmat dan karuniaNya laporan penelitian ini dapat diselesaikan. Laporan karya akhir ini berjudul : **Proteinuria Semikwantitatif Sebagai Prediktor Penurunan Laju Filtrasi Glomerulus yang Dinilai dengan Perubahan Cystatin C Dalam 1 Tahun pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik.**

Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan dokter Spesialis I bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Dari tahap awal penelitian hingga selesainya penelitian ini berkat bimbingan, bantuan, dorongan berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini saya mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan kepada :

1. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH, sebagai pembimbing dalam penelitian yang telah dengan sungguh-sungguh memberikan arahan, dorongan dan bimbingan dalam penelitian ini.
2. Dr. Lestariningsih, SpPD-KGH, Kepala Sub Bagian Ginjal dan Hipertensi dan konsultan penelitian ini yang telah memberikan ijin dan arahan serta bimbingan dalam penelitian ini.
3. Dr. Darminto, selaku konsultan statistik yang telah membantu perancangan dan analisis hasil penelitian.
4. Dr. F. Soemanto PM, MSc, SpPD-KGEH, sebagai tim peneliti atas segala bantuan dan bimbingan dalam menyelesaikan penelitian ini.
5. DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD, selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang atas segala petunjuk, bimbingan dan nasehat selama mengikuti pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
6. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH, sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, atas segala arahan, dorongan dan nasehat yang berguna selama proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

7. Semua Kepala Sub Bagian dan Staf Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah mendidik dan membimbing saya dalam menjalani pendidikan Spesiali Ilmu Penyakit Dalam.
8. Staf paramedis, staf administrasi di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang , atas segala bantuan dan kerjasama selama penelitian dan selama mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
9. Segenap sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / SRUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan dan kerjasama yang erat selama penelitian dan proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
10. Ayah, Ibu, kakak, adik dan seluruh anggota keluarga atas doa restu, dorongan moril maupun materiil yang telah diberikan selama ini.
11. Suami tercinta Dr. Yusak M. Siahaan, serta ananda terkasih Gugun Siahaan dan Yeremia Siahaan, yang telah tabah, sabar dan setia membantu, mendampingi dan memberi dorongan serta doa selama menempuh pendidikan spesialisasi.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan Kasih dan Karunia-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Juni 2004

Maria Irawati

DAFTAR ISI

Halaman judul.....	i
Lembar Pengasahan	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	iv
Daftar tabel dan gambar	vii
Abstrak	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Perumusan Masalah	3
I.3. Tujuan Penelitian	3
I.4. Manfaat Penelitian	4
I.5. Hipotesis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Patofisiologi proteinuria	5
II.2. Progresivitas Gagal Ginjal Kronik	10
II.3. Patofisiologi progresivitas nefropati proteinuria	23
II.4. Cystatin C	30
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
III. 1. Rancang Penelitian	33
III. 2. Tempat dan waktu	33
III. 3. Populasi dan sampel	33
III. 4. Kriteria Inklusi dan eksklusi.....	34

III. 5. Cara Kerja.....	34
III. 6. Analisis Data	35
III. 7. Definisi Operasional.....	36
III. 8. Jadwal Penelitian	39
III. 9. Biaya Penelitian.....	39
III.10. Personalia penelitian.....	39
KERANGKA TEORI.....	40
KERANGKA KONSEP	41
ALUR PENELITIAN.....	42
BAB IV. HASIL PENELITIAN	
IV.1. Karakteristik Penderita.....	43
IV.2. Hubungan antar variabel	45.
IV.3. Hubungan antara proteinuria terhadap Cystatin C dan LFG pada Pemeriksaan awal (T1) dan 1 tahun kemudian (T2).....	46
IV.4. Hubungan antara perubahan proteinuria dan Cystatin C/LFG dalam periode 1 tahun	48
IV.5. Hubungan antara kadar proteinuria awal (T1) dengan peningkatan Cystatin C pada 1 tahun kemudian	49
BAB V . PEMBAHASAN.....	51
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN.....	62

Daftar Tabel dan Gambar

Tabel 1. Pemeriksaan protein urin semikwantitatif	8
Tabel 2. Mekanisme progresivitas kerusakan ginjal	14
Gambar 1. Patogenesis glomerulosklerosis	19
Gambar 2. Patogenesis fibrosis tubulointersisial	21
Gambar 3. Efek peningkatan permeabilitas glomerulus Terhadap protein pada progresivitas kerusakan ginjal	26
Gambar 4. Sebaran Peserta menurut jenis kelamin dan usia	43
Gambar 5. Sebaran peserta menurut penyakit dasar, status gula darah, tekanan darah, status lipid dan proteinuria	44
Gambar 6. Kadar Cystatin C pada tiap karakteristik responden	45
Tabel 4. Hubungan proteinuria T1 terhadap Cystatin C T1, LFG T1.....	46
Gambar 7. Hubungan proteinuria T1 terhadap Cystatin C T1.....	47
Gambar 8. Hubungan proteinuria T1 terhadap LFG T1.....	48
Tabel 5. Hubungan proteinuria T1 terhadap Cystatin C T2 dan LFG T2.....	48
Gambar 9. Hubungan proteinuria T1 terhadap perubahan Cystatin C	49
Gambar10. Hubungan perubahan proteinuria terhadap perubahan Perubahan cystatin C	50
Tabel 6. Hubungan penyakit ginjal yang mendasari dan Penurunan LFG	50

ABSTRAK

Proteinuria Semikuantitatif Sebagai Prediktor Penurunan Laju Filtrasi Glomerulus yang Dinilai dengan Perubahan Cystatin C dalam 1 tahun pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik

Maria Irawati, Murni Indrasti

Latar Belakang

Pada penyakit ginjal dengan proteinuria, biasanya akan diikuti dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) secara progresif. Proteinuria kuantitatif dapat digunakan sebagai prediktor progresifitas penyakit ginjal kronik (PGK). Pengukuran LFG dengan Cystatin C dilaporkan lebih akurat dan lebih superior daripada kreatinin serum.

Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kadar proteinuria secara semikuantitatif dapat digunakan sebagai prediktor penurunan fungsi ginjal pada penderita PGK yang berobat di poliklinik Penyakit Dalam RS Dr Kariadi Semarang.

Metodologi

Penelitian dilakukan secara serial *Cross Sectional*. Pemeriksaan awal (T1) dilakukan padabulan Februari 2003. Pemeriksaan kedua (*follow up*) dilakukan 1 tahun kemudian (T2)

Pemeriksaan meliputi proteinuria semikuantitatif dengan metoda dipstick, pemeriksaan LFG dengan penilaian kadar Cystatin C dengan metoda Particle enhanced nephelometric immunoassay.

Analisa statistik dengan menggunakan Uji Regresi Linier dengan tingkat kemaknaan $<0,05$

Hasil

Penelitian ini mendapatkan 31 pasien PGK dengan proteinuria menetap terdiri atas 21 Orang (67,7%) laki-laki dan 10 orang (32,2%) perempuan dengan rerata umur 56,23 (SD 5,9) tahun. Penyakit ginjal yang mendasari terbanyak adalah nefropati diabetik sebanyak 25 orang (80,6%) dan penyakit ginjal lainnya 6 orang (19,4%). Pada pemeriksaan awal (T1) didapatkan Proteinuria terbanyak adalah +3 sebanyak 14 orang (45,2%) dan paling sedikit +2 sebanyak 3 orang (9,6%). Proteinuria +4 memiliki kadar Cystatin C tertinggi mean 3,17 (SD1,323) dan kadar Cystatin C terendah terjadi pada kelompok proteinuria +2 mean 1,773 (SD 0,202). Pada pemeriksaan *follow up*(T2) didapatkan perubahan Cystatin C yang terbesar terjadi pada kelompok Proteinuria +3 (mean 0,7402 (SD 0,8973) dan terkecil pada kelompok proteinuria +2 (mean 0,1033 (SD 8,083E-02). Terdapat korelasi yang bermakna antara proteinuria T1 terhadap cystatin C T1 dan Cystatin C T2. Tidak ada korelasi antara proteinuria T1 terhadap perubahan Cystatin C, dan tidak ada korelasi antara perubahan proteinuria terhadap perubahan Cystatin C.

Kesimpulan

Proteinuria semikuantitatif awal dapat dipakai sebagai prediktor nilai Cystatin C awal. Proteinuria semikuantitatif tidak dapat dipakai sebagai prediktor progresifitas penurunan fungsi ginjal

ABSTRACT
**PROTEINURIA SEMIQUANTITATIVE AS A PREDICTOR OF DECREASING
GLOMERULAR FILTRATION RATE ASSESSED BY CYSTATIN C IN A YEAR
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

Maria Irawati, Murni Indrasti

BACKGROUND

Renal disease with proteinuria is commonly followed by progressively decreasing glomerular filtration rate (GFR). Quantitative Proteinuria could be used as a predictor of the progressivity of chronic kidney disease (CKD). Evaluation of GFR by Cystatin C was reported to be more accurate and superior compared to serum creatinin.

Objective

The study's objective was to know whether semiquantitative proteinuria could be used as a predictor of decreasing GFR in patients with CKD who visit Internal Medicine Outpatient Clinic in RSUP Dr Kariadi Semarang.

Methods

The study was conducted serially cross sectional to the patients with CKD who visit to Internal Medicine Clinic of RSUP Dr. Kariadi Semarang on 2003 . The initial evaluation (T1) was don on February 2003 and the follow up was done 1 year later (T2). Semiquantitative proteinuria was assed with dipstick method. Cystatin C was assed with Particle enhanced nephelometric immunoassay method.

Stastical analysis was done with linear regresion with level of significance $< 0,05$

Results

There were 31 CKD patients with persistent proteinuria consists of 21 (67,7%) men and 10 (32,2%) women with average of age is 56,23 (SD 5,9) years.

The most underlying renal disease found was Diabetic Nephropaty in 25 (80,6%) patients and other renal disease in 6 (19,9%) patients.

The result of the initial evaluation (T1) were : the highest number of proteinuria +3 in 14 (45,2%) patients and the lowest number of proteinuria +2 in 3 (9,6%) patients. Proteinuria +4 was correlate with the highest level of Cystatin C Y1 with mean value 3.17 (SD 1.323) and the lowest level of Cystatin C T1 found in the proteinuria +2 group with mean 1.733 (SD 0.202).The regression analysis revealed significant correlation between proteinuria 1 and Cystatin C T1. The result of follow up were : The highest difference of Cystatin C T1 and Cystatin C T2 was found in group with proteinuria +3 (mean 0.7402 [SD 0.8973]), and the lowest in group proteinuria +2 (mean 0.1033 [8.083E - 02]). The regression analysis did not reveal significant correlation between proteinuria 1 and the difference of Cystatin C.

Conclusion

There was correlation between baseline proteinuria semiquantitave and baseline Cystatin C. Though proteinuria baseline is reliable in predicting Cystatin C T1. Semiquantitative proteinuria could not be used as a predictor of progressivity of decreasing renal function.

Keywords : Proteinuria semiquantitative, Predictor progressivity, LFG

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gagal ginjal kronik merupakan penyebab kematian dan kesakitan yang bermakna di Amerika Serikat. Terdapat lebih dari 170.000 penderita yang menjalani dialisis kronik dan 60.000 penderita menjalani transplantasi ginjal. Insiden gagal ginjal terminal (GGT) secara pasti terus meningkat dalam dekade terakhir ini. Pada tahun 1984 sampai tahun 1993 insiden GGT adalah 210 per satu juta populasi per tahun, dengan laju pertumbuhan 7,5% per tahun.¹

Penyakit ginjal yang ditandai dengan proteinuria, biasanya akan diikuti dengan penurunan laju filtrasi glomerulus secara progresif. Banyak penelitian menunjukkan bahwa dengan mengabaikan penyakit dasarnya, maka proteinuria dapat digunakan sebagai prediktor progresivitas penyakit ginjal^{2,3} Franklin dkk meneliti proteinuria 24 jam pada 274 penderita nefropati proteinuria non diabetik. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa penderita dengan proteinuria kurang dari 2,5 g per 24 jam tidak menunjukkan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Penderita dengan proteinuria > 4,3 gr per 24 jam menunjukkan penurunan LFG lebih dari 10 ml per menit per 1,73 luas permukaan tubuh per tahun.² Remuzzi dkk meneliti hubungan antara rasio Albumin kreatinin urin (ACR) dan progresivitas penurunan fungsi ginjal pada penderita penyakit ginjal non diabetik (NND). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa penderita dengan ratio < 1,0 tidak menunjukkan penurunan LFG,

sementara penderita dengan rasio $\geq 1,0$ mengalami penurunan LFG selama pengamatan satu tahun. Semakin tinggi ACR maka akan semakin cepat penurunan LFG dan semakin tinggi risiko menjadi gagal ginjal terminal.⁴

Baku emas pemeriksaan LFG adalah pemeriksaan klirens inulin, tetapi tidak digunakan untuk pemeriksaan rutin di laboratorium. Suatu petanda LFG yang ideal harus memenuhi syarat – syarat berikut : konsentrasi plasma stabil, difiltrasi glomerulus sempurna, tidak direabsorpsi, tidak disekresi, tidak disintesis dan dimetabolisme di ginjal , jumlah yang difiltrasi sebanding dengan yang diekskresi dalam urin. Petanda LFG yang banyak digunakan secara luas dalam klinik adalah kreatinin serum. Kreatinin serum hanya memenuhi satu syarat yaitu difiltrasi sempurna oleh glomerulus. Produksinya sangat dipengaruhi oleh perubahan sex, massa tubuh , asupan makanan dan usia. Disamping itu kreatinin serum juga disekresi dan direabsorpsi di tubulus. Penelitian ini memeriksa kadar Cystatin C serum sebagai penanda LFG. Cystatin C memenuhi kriteria ideal sebagai petanda LFG karena disamping difiltrasi sempurna oleh glomerulus , Cystatin C tidak disekresi oleh tubulus . Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa Cystatin C serum merupakan petanda LFG yang akurat, lebih baik daripada kreatinin serum . Cystatin C dapat mendeteksi penurunan LFG yang bahkan belum menimbulkan perubahan pada kadar kreatinin.⁶

Ada beberapa pemeriksaan proteinuria yang direkomendasi ADA dan *National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)* yaitu proteinuria 24 jam, rasio albumin kreatinin urin dan pemeriksaan dipstik urin sewaktu. Saat ini belum ada penelitian yang mencoba

meneliti hubungan proteinuria semikwantitatif terhadap progresivitas LFG. Seperti diketahui proteinuria semikwantitatif merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah dikerjakan.⁵

Pada penelitian ini peneliti ingin mengetahui apakah ada hubungan antara kadar proteinuria secara semikwantitatif dengan kadar Cystatin C sebagai petanda LFG .

1.2. Rumusan Masalah

Apakah kadar proteinuria secara semikwantitatif dapat digunakan sebagai prediktor penurunan fungsi ginjal pada saat awal dan pada *follow up* 1 tahun kemudian pada penderita penyakit ginjal proteinuria yang berobat di poliklinik penyakit dalam khusus RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui adakah hubungan antara proteinuria semikwantitatif awal dan LFG awal .
2. Untuk mengetahui adakah hubungan antara perubahan proteinuria semikwantitatif dengan perubahan LFG yang terjadi 1 tahun kemudian.
3. Untuk mengetahui adakah hubungan antara proteinuria semikwantitatif awal dengan progresivitas penurunan fungsi ginjal yang dinilai dengan peningkatan cystatin C 1 tahun kemudian.

1.4. Manfaat Penelitian

Peneliti berharap dengan mengetahui adanya hubungan antara proteinuria semikwantitatif dan penurunan LFG maka proteinuria semikwantitatif dapat dipakai sebagai prediktor penurunan fungsi ginjal.

Manfaat yang didapat dari penelitian ini adalah :

- a. Klinisi : klinisi dapat memprediksi penurunan fungsi ginjal pada penderita penyakit ginjal kronik dengan menggunakan proteinuria semikwantitatif.
- b. Penderita : setelah diketahui hasil penelitian ini diharapkan penderita dapat menghemat biaya pemeriksaan proteinuria dengan menggunakan proteinuria semikwantitatif yang lebih terjangkau luas.
- c. Ilmu pengetahuan : Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai perbandingan hasil penelitian lain yang menggunakan proteinuria kuantitatif.

1.5. Hipotesis

1. Semakin besar kadar proteinuria awal maka LFG awal akan semakin rendah pada penderita penyakit ginjal kronik.
2. Semakin besar peningkatan proteinuria setelah 1 tahun maka penurunan LFG akan semakin besar pada penderita penyakit ginjal kronik.
3. Semakin besar nilai proteinuria awal akan terjadi penurunan LFG yang semakin besar dalam periode 1 tahun kemudian pada penderita penyakit ginjal kronik .

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. PATOFISIOLOGI PROTEINURIA

Proteinuria adalah meningkatnya protein dalam urin. Ekskresi proteinuria abnormal merupakan petanda pertama dari berbagai penyakit ginjal. Ekskresi protein normal adalah kurang dari 100 hingga 150 mg dalam 24 jam atau 1 - 14 mg/dl.^{7,8,9}

Proteinuria ini terjadi melalui salah satu dari 4 mekanisme yaitu :^{8,10}

- a. Perubahan permeabilitas glomerulus yang menyebabkan peningkatan filtrasi protein plasma terutama albumin.
- b. Kegagalan tubulus mereabsorpsi sebagian kecil dari protein yang difiltrasi secara normal.
- c. Filtrasi protein *low molecular weight* oleh glomerulus melampaui kapasitas reabsorpsi tubulus.
- d. Meningkatnya sekresi mukoprotein dan IgA oleh uroepitel sebagai respons terhadap inflamasi.

a. Proteinuria glomerular

Proteinuria glomerular merupakan proteinuria yang ditemui pada kebanyakan penyakit ginjal dan merupakan elemen penting untuk diagnosis diferensial penyakit ginjal.¹¹ Proteinuria jenis ini didominasi oleh albumin (10-90%), dan sebagian kecil protein *low molecular weight*.¹⁰

Ada 2 faktor utama yang menyebabkan filtrasi glomerulus protein plasma meningkat :

1. Bila barrier filtrasi glomerulus berubah oleh penyakit tertentu maka protein plasma terutama albumin lolos ke dalam filtrat glomerulus dalam jumlah yang melampaui kapasitas reabsorpsi tubulus. Pada penyakit glomerulonefritis lesi minimal, albuminuria berhubungan dengan kegagalan selektifitas muatan. Pada penyakit lain, seperti glomerulonefritis proliferasif dan nefropati membranosa, yang terganggu adalah kemampuan menyeleksi ukuran sehingga protein berukuran besar seperti gamma globulin dan albumin dapat lolos.¹⁰
2. Faktor hemodinamik melalui peningkatan tekanan kapiler glomerulus atau melalui peningkatan daya difusi tanpa perubahan permeabilitas dinding kapiler glomerulus. Mekanisme ini terjadi pada proteinuria ringan yang timbul pada penderita hipertensi berat dan gagal jantung.¹⁰

Proteinuria glomerular ini dapat bervariasi mulai dari sangat ringan (hanya sedikit melampaui batas atas normal) hingga sangat berat sampai beberapa gram per hari.^{9,10}

b. Proteinuria Tubular

Berbagai penyakit tubulointersisial dan penyakit tubulus primer seperti sindroma Fanconi, dapat menyebabkan berkurangnya kapasitas reabsorpsi tubulus.^{9,10}

Proteinuria tubular ini terdiri atas albumin, enzim, dan protein *low molecular weight*. Proteinuria jenis ini hampir selalu ringan, biasanya kurang dari 1 gram per

hari dan jarang melampaui 2 gram per hari. Bila pada penderita penyakit ginjal tubulointersisial terjadi proteinuria berat maka harus dipikirkan adanya lesi glomerular yang menyertai.^{9,10}

c. Proteinuria Overflow

Tidak seperti proteinuria sebelumnya, proteinuria jenis ini terjadi pada penderita yang tidak mengalami penyakit ginjal tetapi mengalami produksi berlebih dari immunoglobulin rantai ringan dan berat.^{10,11} Proteinuria ini disebabkan oleh ekskresi satu jenis protein ataupun fragmen protein yang terjadi pada penyakit gammopati monoklonal.^{9,10}

d. Proteinuria sekresi

Proses inflamasi dapat menstimulasi sekresi mukoprotein urpepitel dan sekresi IgA. Diperlukan teknik yang sensitif dan spesifik untuk mendeteksi proteinuria jenis ini. Proteinuria ini akan tampak sebagai proteinuria ringan yang terjadi pada berbagai penyakit inflamasi tubulointersisial akut dan kronik.¹⁰

Kombinasi proteinuria glomerular dan tubular

Dapat terjadi pada gagal ginjal kronik atau kondisi lain yang mempengaruhi seluruh nefron. Pada proteinuria jenis ini terlihat campuran protein dalam urin. Urin mengandung peningkatan baik protein yang berukuran besar dan protein berat molekul rendah.¹¹

Pemeriksaan Proteinuria semikwantitatif

Albuminuria hampir selalu dideteksi pada skrining awal dengan *dipstick* urin. *Dipstick* ini sensitif pada konsentrasi albumin di atas 10-15 mg/dl dan akan memberi hasil positif pada hampir semua kasus di atas 30 mg/dl. Perubahan warna pada *dipstick* secara kasar proporsional dengan kadar albumin hingga 2 g/dl dan pada konsentrasi di atasnya tidak akan menunjukkan perubahan lagi. Kerugian pemeriksaan *dipstick* ini adalah tidak dapat mendeteksi albumin pada kadar di bawah 30 mg/dl dan kurang sensitif mendeteksi globulin, mukoprotein dan protein Bence Jones. Sebaliknya keuntungannya adalah jarang terjadi positif palsu kecuali adanya infeksi dan zat yang dapat meningkatkan pH urin.¹⁰

Tehnik semikwantitatif yang berdasarkan presipitasi protein agak lebih sensitif daripada strips. Penggunaannya lebih sering sebagai konfirmasi hasil *dipstick* dan untuk deteksi globulinuria. Protein dalam urin dapat dipresipitasi dalam beberapa cara yaitu pemanasan, penambahan asam asetat glacial, asam nitrat atau asam trichloroacetic dan yang paling sering digunakan adalah penambahan *sulfosalicylic acid* (SSA).^{9,10}

Tabel 1. Pemeriksaan Protein Urin Semikwantitatif

	Metoda Strip (Dipstick)	Metoda SSA
Protein yang terdeteksi	Terutama albumin	Semua protein
Sensitivitas	10 - 30 mg/dl	5 - 10 mg/dl
Range	Trace = 10 - 30 mg/dl 1 + = 30 mg/dl 2 + = 100 mg/dl 3 + = 500 mg/dl 4 + = > 2000 mg/dl	Trace = 20 mg/dl 1 + = 50 mg/dl 2 + = 200 mg/dl 3 + = 500 mg/dl 4+ = >1000 mg/dl
Reaksi Positif Palsu	<ul style="list-style-type: none"> - Urin yang pekat - Urin yang sangat alkalis (PH > 8) - Phenazopyridine 	<ul style="list-style-type: none"> - Urin yang pekat - Konsentrasi Penisilin dan sefalosporin di urin tinggi - Kontras radiografi - Metabolit sulfa, tolbutamid
Reaksi Negatif Palsu	Urin sangat encer, globulin, protein Bence Jones dan mukoprotein	Urin sangat encer Urin sangat basa

Dikutip dari Jacobson HR. *The Principles and Practice of Nephrology*¹⁰

II.2.PROGRESIVITAS PENYAKIT GINJAL KRONIK

II.2.A. Faktor yang Mempengaruhi Progresivitas

Mayoritas penderita gagal ginjal kronik secara perlahan akan berkembang menjadi GGT. Laju progresivitas tersebut bervariasi tergantung masing-masing individu dan tergantung pada penyakit ginjal yang mendasarinya. Progresivitas glomerulonefritis kronik (GNC) akan lebih cepat dari pada nefropati interstisial kronik (NIK) dan nefrosklerosis hipertensi (NH). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa laju progresivitas GGK 2 ½ kali lebih cepat pada penderita glomerulonefritis kronik daripada nefropati interstisial kronis dan 1 ½ kali lebih cepat dari pada nefrosklerosis hipertensi atau penyakit ginjal polikistik. Pada penelitian ini tipe nefropati merupakan prediktor progresivitas yang paling bermakna dengan proteinuria merupakan satu-satunya variabel kontinyu yang teridentifikasi sebagai faktor risiko independen. Pada penelitian lain efek proteinuria pada progresivitas GGK digaribawahi dimana proteinuria ini menjelaskan perbedaan laju progresivitas penderita GNC, NIK, NH.³ Secara umum tampak bahwa nefropati diabetik (ND), penyakit ginjal polikistik (PKD) dan GNK lebih progresif daripada NIK dan NH. ¹²

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi progresivitas tersebut , yaitu :

a. Usia

Insidensi penyakit ginjal meningkat sesuai usia demikian juga laju progresivitas GGK juga dipengaruhi oleh usia. Pasien usia tua dengan GNC memiliki laju penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat.³

Pertambahan usia disertai dengan perubahan ringan indikator fungsi ginjal, seperti berkurangnya aliran efektif plasma ginjal (ERPF) dan meningkatnya fraksi filtrasi. (FF). Hal tersebut diasumsi sebagai akibat berkurangnya massa

ginjal terutama korteks ginjal karena proses menua. Penelitian morfologi menunjukkan terjadinya sklerosis pada 10-30% dari glomerulus pada usia dekade 4 dan 8. Asupan protein yang meningkat dan penyakit pembuluh darah aterosklerosis diduga yang menjadi kemungkinan penyebab glomerulosklerosis pada proses menua. Hal tersebut diduga menyebabkan terjadinya penyempitan lumen arteri, timbulnya iskemi dan atau trombosis yang selanjutnya menimbulkan kerusakan glomerulus. Penelitian lain melaporkan bahwa LFG menurun dari 120 ml/menit/1,73 m² pada awal dekade 4 menjadi 90 ml/menit/1,73 pada dekade 6 dan selanjutnya tetap stabil.¹²

b. Gender

Wanita memiliki mekanisme proteksi terhadap progresivitas penyakit ginjal.¹²

Penelitian pada penderita ginjal non diabetik menunjukkan bahwa laju penurunan fungsi ginjal pada pria 2x lebih cepat dibandingkan wanita. Pada studi ini dilakukan dengan analisis faktor risiko univariat sedangkan analisis multivariat tidak selalu mengkonfirmasi faktor risiko gender ini.³ Faktor yang mempengaruhi progresivitas ini juga berbeda antara pria dan wanita. Pada pria, progresivitas terutama berhubungan dengan *Mean Arterial Pressure* (MAP), sementara progresivitas pada wanita dipengaruhi oleh tipe nefropati . Disamping hal tersebut, wanita memiliki kadar proteinuria yang lebih rendah daripada pria.¹²

c. Ras

Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa progresivitas penyakit ginjal ND dan NND lebih cepat pada kulit hitam daripada kulit putih.³ Orang kulit

hitam memiliki risiko 4,5 kali lebih besar untuk menderita GGT dibandingkan kulit putih.¹²

d. Genetik

Data terakhir menunjukkan hubungan antara *287bd Insertion / Deletion polymorphism* dalam intron 16 dari gen *angiotensin converting enzyme* dengan kepekaan dan progresivitas alamiah penyakit ginjal ND dan NND.

e. Proteinuria

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa proteinuria merupakan faktor prognostik paling penting dalam progresivitas penyakit ginjal. Penderita dengan proteinuria berat dan menetap memiliki prognosis lebih jelek daripada penderita dengan proteinuria ringan atau yang mengalami remisi. Penderita glomerulosklerosis fokal segmental, dengan sindroma nefrotik memiliki progresivitas lebih jelek daripada sklerosis tanpa sindroma nefrotik. Hal yang sama juga ditemukan pada berbagai penyakit lain seperti glomerulonefritis membranoproliferatif, nefropati membranosa idiopatik dan nefropati Immunoglobulin A. Gradasi prognosis berdasarkan tingkat proteinuria pada nefropati adalah:¹²

1. Proteinuria > 3g/24 jam : *survival* ginjal dari awal penyakit adalah 0,36 pada 15 tahun.
2. Proteinuria 1-3 gr/24 jam : *survival* ginjal 0,43 pada 15 tahun.
3. Proteinuria < 1 gr/ 24 jam : prognosis paling baik.

Penelitian *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) terhadap 840 penderita dari berbagai penyakit ginjal menunjukkan bahwa proteinuria *baseline*

merupakan prediktor penurunan fungsi ginjal . Suatu analisis multivariate dari perbedaan antara klirens kreatinin awal dan akhir dengan faktor yang mempengaruhi progresivitas GGK menunjukkan bahwa hanya kadar proteinuria yang bermakna secara statistik.^{3,12}

f. Lipid

GGK disertai dengan perubahan metabolisme lipoprotein. Pada penelitian binatang tampak bahwa lipid berakumulasi di antara jaringan parut ginjal. Berdasarkan hal tersebut maka lipoprotein diduga berhubungan dengan progresivitas penyakit GGK. Pada penderita NND, pasien dengan kadar kolesterol dan trigliserida meningkat menunjukkan laju progresivitas yang lebih cepat daripada tanpa hiperlipidemi. Begitu juga pada penderita ND, peningkatan kolesterol, trigliserida dan APO B berkorelasi dengan perburukan fungsi ginjal yang lebih cepat.^{3,12}

g. Hipertensi

Laju progresivitas GGK 2 kali lebih cepat pada pasien dengan tekanan diastolik lebih dari 90 mmHg dibandingkan dengan tekanan yang lebih rendah. Penelitian lain menunjukkan bahwa semakin rendah tekanan arteri rata-rata akan semakin lambat laju penurunan fungsi ginjal. Pada penderita nefropati peningkatan tekanan darah disertai dengan progresivitas proteinuria dan laju penurunan fungsi ginjal.³

i. Merokok

Data terbaru menunjukkan pengaruh buruk merokok pada progresivitas nefropati diabetik dan non diabetik. Pada penderita tersebut, merokok akan disertai dengan

proteinuria yang meningkat dan laju progresivitas yang lebih cepat.³ Efeknya pada progresivitas penyakit ginjal mungkin berhubungan dengan eksaserbasi dari faktor risiko lainnya seperti hipertensi, proteinuria dan hiperlipidemi.¹²

j. Kontrol Gula darah

Kontrol gula darah yang ketat terbukti dapat mencegah dan memperlambat progresivitas mikroalbuminuria baik pada DM tipe 1 maupun DM tipe 2.¹⁴

k. Diet Rendah Protein

Diet rendah protein pada binatang percobaan mempunyai efek protektif. Pada manusia masih menjadi masalah kontroversi dan masih belum jelas bagaimana mekanisme kerjanya. Suatu metaanalisis dari 13 penelitian acak dan 11 yang tidak acak, efek diet rendah protein ini hanya sedikit saja menguntungkan pada kelompok yang secara acak. Studi yang terbesar yang pertama kali dilakukan untuk meneliti efek diet rendah protein adalah studi MDRD yang menemukan bahwa diet rendah protein : 0,58 g/kgBB/hari dibanding dengan asupan protein biasa 1,3 g/kgBB, pada pasien penyakit ginjal kronik (LFG 25-55 ml/menit), berhasil sedikit mengurangi penurunan LFG. Pada gangguan yang lebih berat (kurang dari 25ml/menit), tidak ada keuntungan perbaikan LFG pada diet protein amat rendah (0,28 g/kgBB) dibanding dengan diet rendah protein biasa. Rekomendasi yang saat ini dipegang adalah 0,6 g/kgBB, walaupun belum dapat ditentukan efeknya terhadap penurunan LFG.^{13,14}

II.2.B. Mekanisme Progresivitas Penyakit Ginjal Kronik

Kehilangan fungsi ginjal berlangsung secara progresif. Sekali LFG turun sampai < 25 ml/menit maka apapun etiologinya sebagian besar pasien akan berlanjut menjadi GGT.¹⁵

Tabel 2. Mekanisme progresivitas kerusakan ginjal.¹⁵

Aktifitas penyakit dasar

Nefrotoksik : obat, media kontras, infeksi dan obstruksi

Adaptasi fungsional : - Hipertensi sistemik

- Hipertensi glomerulus

- Hipoperfusi ginjal

- Proteinuria

Adaptasi selular dan struktural : - Hipertrofi ginjal

- Hipertrofi glomerulus

- Interaksi fungsional dan struktural

Kerusakan tubulointersisial

Kerusakan mediator selular dan struktural : peptida, sitokin, dan *growth factors*

Faktor diet dan metabolik : - asupan protein

- Hiperlipidemi

- Faktor lain

Mekanisme progresivitas GGK yang mengikuti berbagai etiologi penyakit ginjal dihipotesiskan sebagai suatu respon meladatif pada sisa nefron. Hipotesis tersebut didukung oleh gambaran histologi ginjal pada GGK yang sama apapun penyebab

kerusakan ginjal pada mulanya. Kejadian ini mengakibatkan terjadinya glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointersisial yang disebut sebagai nefrosklerosis.

3,16

II.2.B.1. Hipotesis Patogenesis Glomerulosklerosis

Sejak tahun 1970, sejumlah hipotesis dibuat untuk menjelaskan progresivitas sklerosis dan fibrosis glomerulus yaitu :³

- Glomerular hiperperfusi / hiperfiltrasi
- Hipertensi glomerular
- Nefrotoksisitas lipid
- Hipertrofi glomerular
- Nefrotoksisitas proteinuria
- *Growth Factor*
- *Podocyte injury*

Hipertensi sistemik dan glomerulus

Mekanisme hemodinamik baik primer dan sekunder berperan penting pada awal dan kelanjutan dari kerusakan glomerulus. Hipertensi merupakan sebab dan konsekwensi dari penyakit ginjal. Sekali terjadi maka hipertensi akan disertai dengan hilangnya fungsi ginjal yang lebih cepat pada penyakit ginjal. Begitu juga hipertensi akan mengakselerasi penurunan fungsi ginjal pada proses menua. Penelitian eksperimental penyakit ginjal hipertensi telah menggambarkan mekanisme kerusakan yang ditimbulkan hipertensi yang berhubungan dengan efek peningkatan tekanan darah pada glomerulus. Adanya nefron yang rusak akan menimbulkan mekanisme adaptasi pada nefron lain yang hanya mengalami kerusakan sedikit. Mekanisme ini telah

diperjelas pada penelitian tikus yang dinefrotomi subtotal. Respons awal dari peristiwa tersebut adalah hipertrofi fungsional dan struktural dari nefron yang tersisa. Pada adaptasi fungsional terjadi penurunan resistensi arteriol afferen dan efferen sehingga aliran plasma kapiler glomerulus meningkat. Resistensi arteriol afferen (RA) lebih besar dari resistensi arteriol efferen maka tekanan kapiler glomerulus meningkat. Hipertensi glomerulus juga terjadi akibat dari otoregulasi arteriol afferen yang terganggu pada nefron yang tersisa, dengan menurunnya kemampuan konstriksi pada keadaan hipertensi sistemik. Semuanya itu, baik hipertensi glomerulus dan hiperperfusi bertanggungjawab pada terjadinya peningkatan laju filtrasi glomerulus nefron. Mekanisme ini pada awalnya bertujuan untuk mempertahankan filtrasi tapi dapat mempromosi hilangnya nefron lebih lanjut. Akhirnya, nefron tersebut akan disertai oleh proteinuria progresif dan glomerulosklerosis fokal segmental.^{15,17}

Hipoperfusi Renal

Pada beberapa penyakit ginjal, menurunnya aliran darah ginjal yang progresif akibat aterosklerosis dan gangguan suplai arteri ginjal lainnya akan menimbulkan glomerulus yang underperfusi dan tidak berfungsi. Pada keadaan ini, hipertensi merupakan konsekwensi dari gangguan aliran darah ginjal dan juga penyebab progresivitas penyakit ginjal.¹⁵

Hipoksia ginjal kronik

Menurut hipotesis ini, setelah kerusakan nefron dapat terjadi hipoksia. Hal ini sebagai konsekwensi meningkatnya konsumsi oksigen selama hipertrofi dan hiperfungsi adaptif dan menurunnya pasokan oksigen akibat dari menutupnya kapiler peritubular dan meluasnya matriks ekstrasel. Hipoksia dikenal dapat menstimulasi

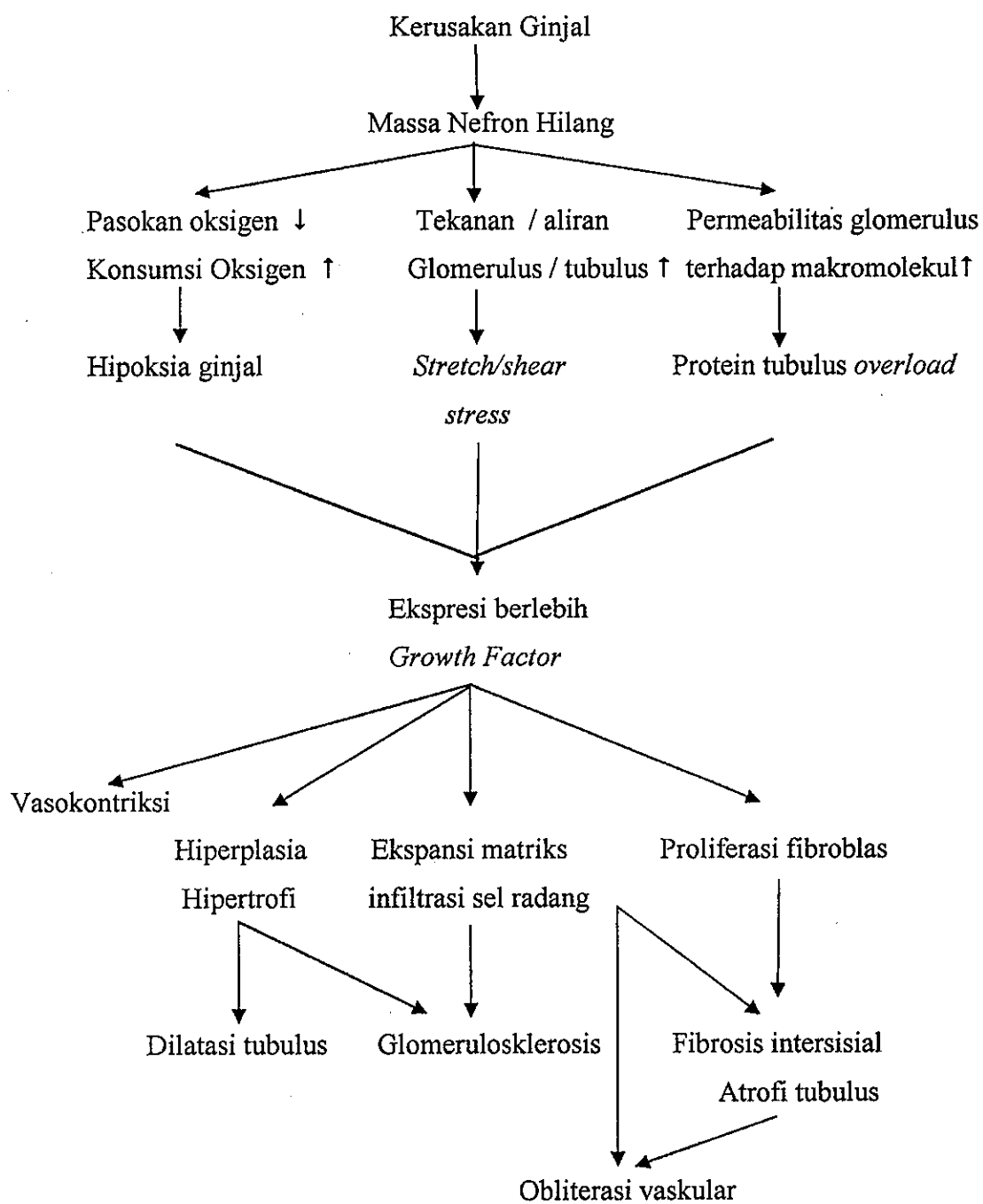
ekspresi sejumlah growth factors seperti *platelet derived growth factors (PDGF)*, *endothelin-1*, *Tissue Growth Factors β (TGF β)*, *vascular endothelin growth factors* dan lainnya.^{15,18}

Demikianlah, baik hiperperfusi dan hipoperfusi akan menimbulkan overekspresi dari mediator pro sklerotik yang sama.¹⁵

Hipertrofi Glomerular

Peran hipertrofi glomerulus pada patogenesis kerusakan ginjal masih dalam perdebatan. Hipertrofi glomerulus sebagai faktor risiko terjadinya glomerular sklerosis lebih kuat dan lebih spesifik daripada pembesaran seluruh ginjal. Suatu penelitian yang mempelajari hubungan antara ukuran glomerulus dan kerusakan ginjal telah menghasilkan hipotesis bahwa pembesaran glomerulus merupakan faktor risiko untuk terjadinya sklerosis. Pada ND, yang dominan terjadi adalah ekspansi dari mesangial, sedangkan pada NND, pembesaran meliputi dilatasi lumen kapiler glomerulus. Kombinasi peningkatan tekanan lumen kapiler glomerulus dan radius kapiler dipostulasikan sebagai penyebab peningkatan tekanan dinding kapiler. Dengan demikian hal ini memberi kontribusi bagi terganggunya integritas kapiler dan terjadinya glomerulosklerosis.¹⁵

Hipotesis lain menekankan pada konsep bahwa promotor pertumbuhan glomerulus dilepas secara lokal dan juga ke sirkulasi sebagai respons adanya kerusakan. Promotor pertumbuhan tersebut tidak hanya mampu memperbesar glomerulus tapi juga menambah pembentukan matriks mesangial dan atau menekan degradasi matriks.¹⁵



Gambar 1. Patogenesis glomerulosklerosis.

(Dikutip dari Andersons. *Mechanism and Clinical Management of CRF*)¹⁵

Nefrotoksisitas Proteinuria

Kontribusi proteinuria pada terjadinya glomerulosklerosis akan dibahas pada bagian selanjutnya.

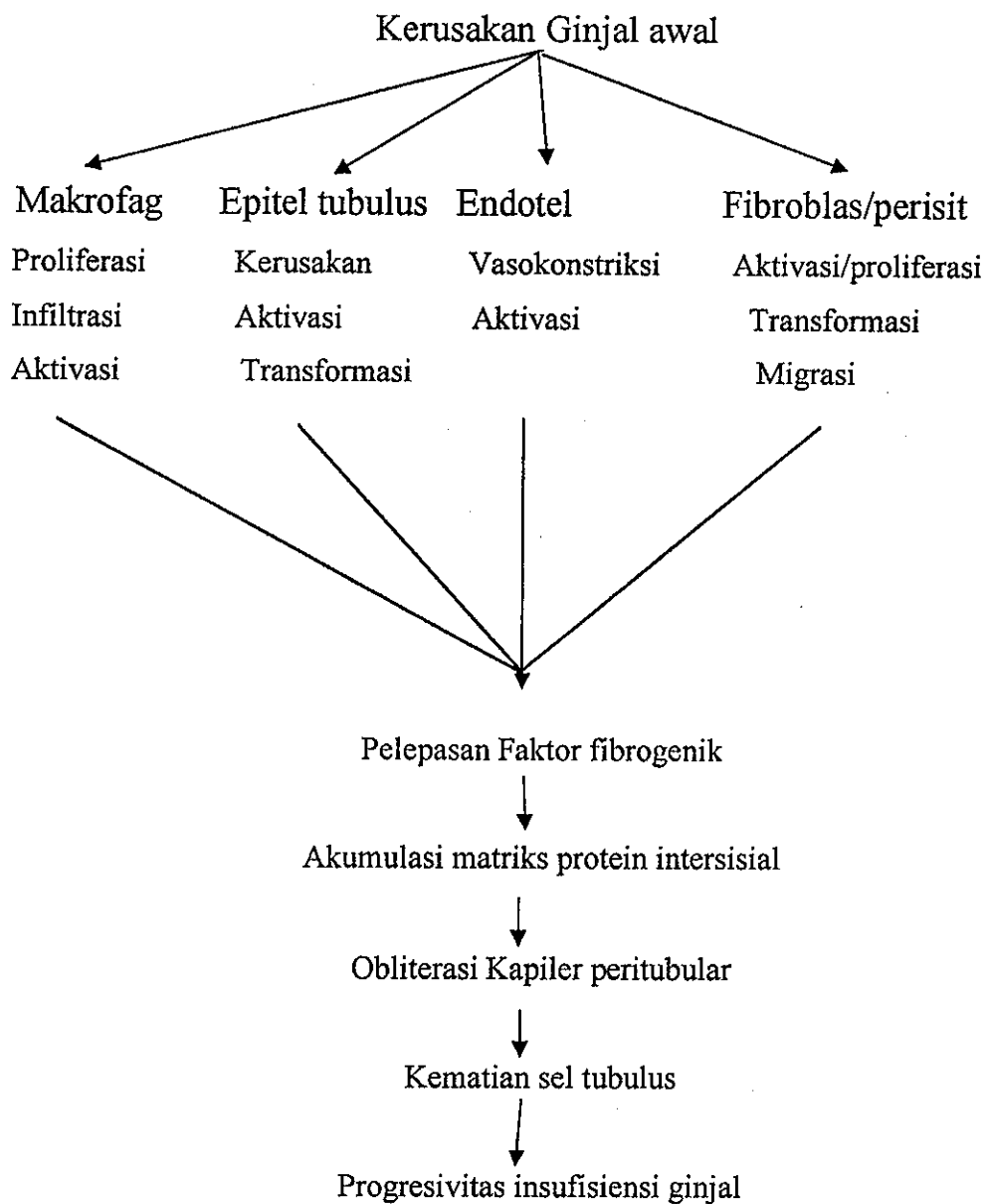
II.2.B.2. Hipotesis Patogenesis Fibrosis Tubulointersisial

Patogenesis kerusakan tiap bagian ginjal tampaknya sama tetapi tidak identik. Pada proses fibrosis intersisial terjadi tumpang tindih dengan proses perbaikan normal jaringan dan pada tingkat tertentu dapat reversibel.¹⁷

Hipotesis patogenesis fibrosis tubulointersisial yaitu :³

- Hipermetabolisme Tubulus adaptif
- Nefrotoksisitas lipid
- Nefrotoksisitas proteinuria
- Nefrotoksisitas kalsium dan fosfat
- Nefrotoksisitas besi
- Nefrotoksisitas radikal bebas
- Fibrosis sel tubulus

Efek pembentukan jaringan parut pada intersisial sangat penting. Sitokin lokal dan sistemik serta substansi vasoaktif menstimulasi peranserta selular. Sel ginjal bersama sel yang bermigrasi dan bertransformasi memberi kontribusi pada peningkatan matriks ekstra sel. Akhirnya tubulus dan kapiler peritubulus menghilang. Hilangnya tubulus menjelaskan hubungan yang erat antara fibrosis intersisial dan penurunan fungsi ginjal.¹⁷



Gambar 2. Patogenesis fibrosis tubulointersisial

(Dikutip dari Jernigan SM. *Mechanism and Clinical Management of CRF*)¹⁹

II.3. Patofisiologi Progresivitas Nefropati Proteinuria

Penderita gagal ginjal yang ditandai oleh proteinuria akan selalu mengalami penurunan LFG secara progresif. Penurunan ini diduga berhubungan dengan perubahan hemodinamik ginjal yang diawali oleh rusaknya nefron. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa jika massa ginjal tikus dikurangi, sisa nefron akan mengalami hipertrofi, lalu diikuti dengan menurunnya resistensi arteriol dan peningkatan aliran plasma glomerulus. Tonus arteriol afferen menurun lebih dari tonus arteriol efferen dan karenanya tekanan hidrolik kapiler glomerulus meningkat. Begitu juga akan terjadi peningkatan jumlah filtrat yang dibentuk tiap-tiap nefron. Perubahan ini meningkatkan kapasitas filtrasi dari sisa nefron tersebut sehingga meminimalkan konsekuensi yang diakibatkan oleh berkurangnya nefron. Meskipun demikian, pada akhirnya mekanisme ini akan merugikan juga. Terapi yang membatasi mekanisme adaptasi ini akan membatasi penurunan LFG dan meminimalkan kerusakan struktural.²

Penjelasan yang mungkin untuk hal tersebut adalah bahwa tekanan kapiler glomerulus yang tinggi akan memperbesar pori-pori membran glomerulus melalui suatu mekanisme yang diperantarai oleh angiotensin II. Pembesaran pori tersebut menyebabkan fungsi membran yang selektif terhadap ukuran akan terganggu sehingga jumlah protein dalam filtrat glomerulus meningkat. Peningkatan ini selanjutnya akan meningkatkan endositosis protein oleh sel epitel tubulus dan akhirnya akan berakibat nefrogenik. Terjadilah lingkaran setan dimana perubahan hemodinamik ginjal akibat hilangnya nefron pada awalnya menimbulkan proteinuria dan kemudian malah menimbulkan hilangnya nefron lebih banyak lagi.²

II.3.A. Toksisitas Proteinuria pada Glomerulus

Pada berbagai penyakit ginjal proteinuria progresif, terjadi perubahan glomerulus secara histologi. Perubahan tersebut ditandai oleh proliferasi reaktif sel mesangial, infiltrasi makrofag teraktifasi dan deposisi matriks ekstrasel diantara mesangial dan membran basal glomerulus. Hal ini akan menimbulkan hialinosis dan sklerosis fokal dan segmental pada glomerulus.¹⁶

Pada keadaan proteinuria ada peningkatan makromolekul di mesangium. Pada beberapa percobaan binatang, terjadi akumulasi protein secara segmental yang meliputi IgM, komplemen, fibrinogen dan lipoprotein dalam mesangial glomerulus. Pengamatan ini menghasilkan hipotesis bahwa akumulasi makromolekul pada mesangial yang berlebihan akan menghasilkan kerusakan sel mesangial, proliferasi sel mesangial, peningkatan produksi matriks mesangial, dan akhirnya glomerulosklerosis.¹⁶

Meskipun demikian, mekanisme pasti terjadinya glomerulosklerosis tersebut masih belum pasti. Adanya persamaan yang erat antara perubahan histologi glomerulosklerosis dan aterosklerosis telah menimbulkan asumsi bahwa deposisi lipid dan lipoprotein mesangial mungkin yang berperan dalam patogenesisnya. Seperti diketahui pada glomerulus dengan proteinuria ditemukan deposisi LDL, VLDL dan apolipoprotein C1. Reseptor LDL dan VLDL terdapat pada sel mesangial manusia. Lipoprotein dapat menstimulasi proliferasi sel mesangial.¹⁶

Penelitian invitro menunjukkan bahwa interaksi LDL dengan reseptor sel mesangial manusia akan menstimulasi produksi onkogen, proliferasi sel dan

hipertrofi. Disamping itu LDL mempromosi produksi fibronektin, matriks ekstra sel, kimokin (MCP-1), dan PDGF.¹⁶

Jadi LDL mempromosi suatu rentetan peristiwa seluler pada sel mesangial yang menimbulkan glomerulosklerosis.¹⁶

II.3.B. Mekanisme Toksisitas Proteinuria di Tubulus

Data-data penelitian menunjukkan bahwa protein yang difiltrasi oleh glomerulus akan diabsorpsi dan dimetabolisme oleh tubulus sehingga menyebabkan kerusakan tubulointersisial. Selanjutnya hal tersebut akan menimbulkan kerusakan parenkim berupa terbentuknya jaringan parut ginjal dan pada akhirnya gangguan fungsi ginjal.^{2,12}

a. Toksisitas Langsung

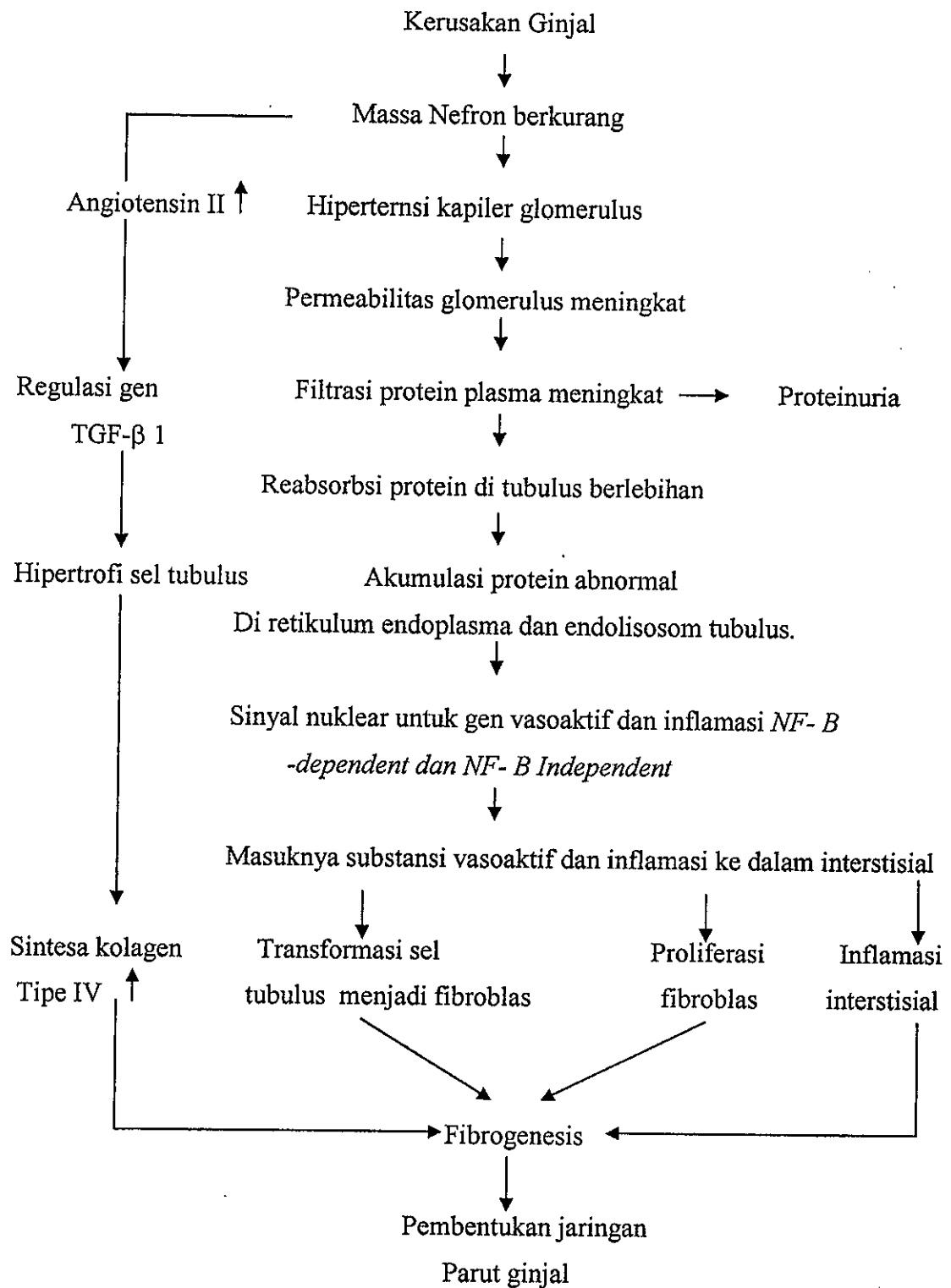
Beberapa protein menunjukkan toksisitas langsung pada sel epitel tubulus. Pada keadaan proteinuria tubulus maka tampak terjadi kerusakan epitel tubulus. Absorpsi lisosom oleh tubulus berlangsung dengan kapasitas tinggi dan afinitas rendah. Adanya lisosom pada urin merupakan indikator kegagalan reabsorpsi tubulus. Penelitian-penelitian menunjukkan adanya bukti toksisitas langsung pada sel tubulus tetapi mekanisme toksisitas ini masih belum diketahui. Salah satu kemungkinannya adalah peningkatan protein yang melewati sel tubulus proksimal berakibat pada meningkatnya aktivitas enzim lisosomal. Masuknya enzim lisosomal ke dalam sitoplasma sel tubulus akan menstimulasi inflamasi dan pembentukan jaringan parut.¹⁶

Penelitian pada ginjal tikus yang mengalami proteinuria menunjukkan bahwa akumulasi protein terfiltrasi dalam sitoplasma sel tubulus proksimal, menyebabkan

rusaknya membran basal dan ekstravasasi isi sel tubulus ke dalam intersisial. Proses tersebut diikuti oleh reaksi radang dan terjadinya lesi di tubulointersisial dan glomerulus. Pada penelitian selanjutnya, tikus - tikus tersebut diberi suntikan albumin secara berulang, maka filtrasi albumin oleh glomerulus secara konsisten akan menimbulkan lesi dan jaringan parut intersisial. Protein yang difiltrasi di reabsorpsi oleh sel tubulus proksimal, dan kemudian protein tersebut digradasi oleh sel lisosom. Mekanisme lain adalah, protein dapat langsung mengubah fungsi sel tubulus baik karakter pertumbuhannya maupun fenotip ekspresi sitokin dan protein matriks^{16,20} Albumin diambil oleh 2 jalur yaitu : jalur kapasitas rendah yang mereabsorpsi dalam jumlah fisiologis dan jalur kapasitas tinggi yang bekerja saat konsentrasi protein dalam cairan tubulus tinggi. Sel tubulus proksimal dapat mengubah fenotipnya sebagai respon terhadap kelebihan protein.²⁰

Pada biakan sel tubulus proksimal, peningkatan konsentrasi albumin, IgG atau transferin menyebabkan meningkatnya laju sintesis *endothelin-1* yang tergantung konsentrasi. Disamping itu, Albumin dan transferin menstimulasi *monocyte chemoattractant transkripsi gen protein-1* di dalam sel. Hal tersebut dapat dicegah oleh penambahan lisin yang dapat menghambat ambilan protein luminal.²

Albumin juga menstimulasi sel-sel tubulus tersebut untuk memproduksi RANTES (*regulated upon activation normal T cell expressed and secreted*). RANTES ini merupakan suatu sitokin imunoregulator dengan kemampuan merangsang kemotaktik dari monosit dan sel T memori.



Gambar 3. Efek peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap protein pada progresivitas kerusakan ginjal. (Dikutip dari Remuzzi G. *Pathophysiologi of progressive nephropathies*).²

Sel epitel tubulus *invivo* disusun sebagai suatu lapisan terpolarisasi dengan kompartemen luminal dan basolateral. Pada sel biakan yang mempertahankan polarisasinya, *endothelin-1*, *monocyte chemoattractant protein-1* dan RANTES terutama disekresikan ke dalam bagian basolateral sebagai respon terhadap protein yang berlebih. Jika hal yang sama terjadi secara *invivo*, substansi ini dapat dilepas ke dalam interstisial yang kemudian mempromosi migrasi makrofag dan limfosit T. Akumulasi simokin tersebut dalam interstisial dapat menginduksi proliferasi fibroblas, meningkatkan sintesis matrik ekstrasel dan proses inflamasi.²

b. Amonogenesis

Pembentukan amonia dalam ginjal mungkin berperan dalam terjadinya progresivitas penyakit interstisial. Adanya proteinuria akan mengakibatkan meningkatnya produksi amonia intrarenal sebagai hasil katabolisme protein yang direabsorpsi. Amonia diketahui dapat mengaktivasi komplemen melalui jalur alternatif. Sekali komplemen teraktivasi maka sejumlah efek proinflamasi akan terjadi. Efek tersebut berupa stimulasi sintesis kolagen di sel epitel glomerulus dan pelepasan sitokin.¹⁶

c. Eksaserbasi Hipoksia oleh Proteinuria

Pada sel tubulus yang sudah mengalami hipoksia, adanya penambahan kebutuhan energi untuk mereabsorpsi dan memetabolisme sejumlah besar protein akan menambah kerusakan oleh karena hipoksia. Tekanan oksigen pada sel tubulus lebih rendah daripada tekanan oksigen arteri sistemik. Dengan demikian, sel tubulus relatif

rentan pada perubahan suplai dan kebutuhan oksigen. Pada penyakit glomerulus, kerentanan tersebut dapat diperbesar oleh kerusakan kapiler postglomerulus.¹⁶

Penelitian pada penderita nefropati menunjukkan bahwa semakin berat proteinuria akan semakin cepat progresivitas penyakit. Penelitian terhadap 400 penderita penyakit ginjal proteinuria non diabetik menunjukkan bahwa penderita dengan laju ekskresi proteinuria lebih tinggi akan lebih cepat progresivitas penyakit ginjalnya, terlepas dari jenis penyakitnya.⁴

Pada penderita glomerulonefritis IgA, membranoproliferatif, glomerulosklerosis dan nefropati diabetik menunjukkan bahwa peningkatan ekskresi proteinuria akan disertai dengan proses inflamasi monosit dan limfosit T di jaringan interstisial tubulus. Hal ini selanjutnya menjadi indikator penurunan fungsi ginjal.²

Pada kasus lesi minimal, regresi proteinuria oleh glukokortikoid akan mencegah inflamasi intersisial dan perburukan fungsi ginjal. Sama halnya pada pasien sindroma nefrotik yang kejadian relapsnya sedikit akan terlindungi dari kerusakan ginjal yang progresif, sementara penderita dengan relaps yang sering, akan cenderung berkembang menjadi glomerulosklerosis. Pada pasien ini, kegagalan obat sitotoksik seperti siklofosamid untuk menurunkan proteinuria akan disertai peningkatan risiko gagal ginjal. Pada pasien sindroma nefrotik dengan lesi minimal yang resisten pengobatan dan mengalami proteinuria permanen maka akan menunjukkan penurunan fungsi ginjal. Beberapa penderita tersebut yang mengalami biopsi ginjal berulang maka hasil biopsi menunjukkan peningkatan glomerulosklerosis dengan peradangan interstisial dan fibrosis.²

II.4. Cystatin C

Parameter dasar untuk menilai fungsi ginjal adalah LFG, renal plasma flow (RPF) dan ekskresi protein. Estimasi LFG merupakan indeks terbaik untuk menentukan fungsi ginjal. Penurunan atau LFG yang rendah adalah indeks yang digunakan pada penyakit ginjal kronik. Pemantauan perubahan LFG dapat menggambarkan perkembangan penyakit ginjal.²²

Penentuan LFG tidak dapat ditentukan secara langsung tetapi melalui pengukuran klirens dari suatu substansi. Syarat dari suatu substansi agar dapat digunakan sebagai penanda LFG adalah : konsentrasi dalam plasma stabil, difiltrasi sempurna oleh glomerulus, tidak di reabsorpsi, tidak disekresi, tidak disintesis atau dimetabolisme di ginjal, jumlah substansi yang di filtrasi glomerulus sebanding dengan yang diekskresikan ke dalam urin.^{23,24,25}

Pengukuran LFG yang digunakan luas sebagai baku emas adalah pengukuran klirens inulin atau 125-iothalamate.^{1,10} Tapi pemeriksaan ini lambat, agak rumit, membutuhkan banyak tenaga dan mahal. Pemeriksaan klirens dengan senyawa eksogen pada umumnya membutuhkan paparan radiasi dan dapat menimbulkan reaksi alergi. Untuk mendapatkan metoda yang tidak rumit dan lebih cepat telah digunakan penanda endogen. Saat ini pemeriksaan kliren kreatinin dan kreatinin serum merupakan penanda LFG yang luas digunakan di klinis tetapi hasilnya kurang akurat.^{24,25}

Pengukuran kreatinin serum merupakan cara yang murah, cepat dan mudah tetapi penanda ini mempunyai beberapa keterbatasan diantaranya sensitifitas yang rendah (<50%), tidak mampu mendeteksi perubahan LFG yang cepat, senyawa tertentu

dapat menyebabkan overestimasi nilai kreatinin sampai 20%. Begitu juga perubahan massa otot, nutrisi, aktifitas fisik dan inflamasi dapat mempengaruhi kreatinin.^{24,25}

Klirens kreatinin endogen lebih akurat menggambarkan fungsi ginjal dibandingkan kreatinin serum, akan tetapi proses pemeriksaan ini lambat dan sulit. Sumber ketidak-akuratan bisa berasal dari preanalitik (pengumpulan urin tidak akurat), analitik (interferensi senyawa endogen dan eksogen) menjadikan pemeriksaan ini tidak ideal sebagai penanda filtrasi.²⁶ Klirens kreatinin ini hanya digunakan untuk tentukan apakah fungsi ginjal normal, berkurang secara moderat atau berat.^{11,21}

Konsentrasi Cystatin C serum, suatu penanda endogen baru untuk fungsi ginjal dilaporkan lebih akurat dan lebih superior daripada kreatinin serum. Cystatin C merupakan protein dengan berat molekul rendah (13,36 kD), *cysteine proteinase inhibitor*, dihasilkan oleh hampir seluruh sel berinti. Kecepatan produksi endogennya konstan dan tidak dipengaruhi oleh proses inflamasi, keganasan, perubahan massa tubuh, nutrisi, demam dan jenis kelamin.^{24,27} Cystatin C difiltrasi sempurna oleh glomerulus lalu mengalami katabolisme di tubulus proksimal, sehingga sekali terfiltrasi maka Cystatin C tidak akan kembali ke sirkulasi dalam bentuk utuh. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada keadaan tanpa kerusakan tubulus yang cukup bermakna, Cystatin C tidak disekresi ke tubulus ginjal secara langsung. Data ini menunjukkan bahwa Cystatin C ideal untuk digunakan sebagai penanda LFG.²⁴

Hergert dkk meneliti efektifitas Cystatin C sebagai skrining deteksi penurunan klirens kreatinin dibandingkan kreatinin serum pada 226 pasien nefropati.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa efektifitas Cystatin C sebagai alat skrining lebih superior daripada kreatinin serum. Efektifitas Cystatin C juga independen baik pada kerusakan glomerular ataupun tubular. ²⁸

Suatu penelitian yang meneliti status fungsi ginjal pada penderita yang menjalani terapi artritis reumatoid menunjukkan bahwa dibandingkan kreatinin plasma maka Cystatin C jauh lebih sensitif untuk mendiagnosa kerusakan ginjal insipien pada penderita tersebut. ²⁹

Pemeriksaan cystatin C telah dapat dilakukan secara otomatisasi dan reagen telah tersedia secara komersial dengan metode pemeriksaan *particle enhanced nephelometric immunoassay* (PENIA) dan *particle enhanced turbidimetric immunoassay* (PETIA). ²³

Adapun penentuan LFG dengan formula Cystatin adalah : ²³

$$\text{LFG}_{\text{est}} = \frac{74,83}{\text{Cyst C}^{1/0,75}}$$

BAB III METODOLOGI

III.1. Rancang Penelitian

Rancang penelitian adalah serial cross sectional

III.2. Tempat dan Waktu

Tempat : Poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Waktu : Pebruari 2003 dan Pebruari 2004

III.3. Populasi dan sampel

Penderita penyakit ginjal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

JUMLAH SAMPEL

$$N = Z^2 \alpha X P (1-p) : d^2$$

N : jumlah Sampel

$Z^2 \alpha$: Tingkat kepercayaan 95% = 1,96

P : Perkiraan proporsi populasi

D : Tingkat kesalahan yang diharapkan / dibolehkan 10%

Jumlah sampel berdasarkan perhitungan di atas :

$$N = \frac{(1,96) \times 0,2 \times 0,8}{(0,1)^2} = 31,32$$

III.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi

Penderita penyakit ginjal kronik :

- Penderita proteinuria menetap
- Perhitungan Klirens kreatinin awal 10 -60 ml/menit
- Bersedia sebagai peserta
- Usia kurang atau sama dengan 65 tahun

Kriteria Eksklusi

- Infeksi saluran kencing
- Demam (suhu $> 38,5^{\circ} C$)
- Sirosis Hepatis
- Gagal jantung
- Olah Raga berat
- Kehamilan
- Batu saluran kemih
- Merokok
- Hemodialisis

III.5. Cara Kerja

Penderita penyakit ginjal kronik yang dirawat di unit rawat jalan bagian Penyakit Dalam RSDK dengan hasil pemeriksaan urinalisis sebelumnya menunjukkan proteinuria minimal 1+ dalam 2 kali pemeriksaan dalam kurun waktu minimal 3 bulan. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi penelitian dilakukan

anamnesis dan pemeriksaan fisik. Saat itu disingkirkan hal-hal yang dapat menimbulkan proteinuria fisiologis atau proteinuria palsu yaitu : baru melakukan olah raga berat dalam 24 jam terakhir, infeksi saluran kemih dan demam. Pemeriksaan urinalisis dan Cystatin C dilakukan di laboratorium Prodia Semarang. Pemeriksaan proteinuria dengan metode *dipstick* dengan kategori +1, +2,+3,+4. Pemeriksaannn Cystatin C serum dilakukan dengan metoda *Particle enhanced nephelometric immunoaassay*. Kadarnya dalam satuan mg/l. LFG awal dihitung dengan rumus :

$$\text{LFG}_{\text{est}} = \frac{74,83}{\text{Cyst C}^{1/0,75}}$$

Semua penderita diberi edukasi gizi dengan asupan protein 0,6 g/kgBB, pengukuran tekanan darah setiap bulan dan bagi penderita ND dilakukan pemeriksaan GD1/2 setiap bulan. Setiap 3 bulan dilakukan pemeriksaan kadar lipid. Setelah 12bulan dilakukan pemeriksaan proteinuria T2 dan cystatin C ulang. Dari kadar Cystatin T2 dihitung LFG T2.

III.6. Analisa Data

Data yang diperoleh ditabulasi dan penyajian secara deskriptif menurut tabel tunggal maupun silang. Variabel bebas yang dideskripsi meliputi : umur, jenis kelamin, tekanan darah, status gula darah, status lipid , dan proteinuria ditampilkan secara rerata. Hubungan variabel bebas dengan Cystatin C dilakukan dengan non parametrik test: uji Mann Whitney dan Kruscal Lewis Untuk analisis statistik meliputi : hubungan antara proteinuria dan peningkatan kadar Cystatin C dilakukan regresi linier, dengan batas kemaknaan $p < 0,05$.

III.7. Definisi Operasional

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	INSTRUMEN	KATEGORI
Proteinuria menetap	Kadar protein dalam urin melebihi ekskresi protein normal (150 mg/24 jam atau 1 – 14 mg/dl) yang menetap minimal 3 bulan	Dipstick	Trace 1 + 2 + 3 + 4 +
Cystatin C	Penanda endogen untuk LFG berupa protein dengan berat molekul rendah (13,36 kD) <i>Cysteine proteinase inhibitor</i> .	<i>Particle enhanced nephelometric immunoassay</i>	Kadar (mg/L)
Cystatin C T1	Kadar Cystatin C pada Pebruari 2003		
Cystatin C T2	Kadar Cystatin C pada Pebruari 2004		
Perubahan Cystatin C	Cystatin C2- Cystatin C1		
Hipertensi	Kenaikan Tekanan Darah yang ditandai dengan TD sistole ≥ 140 dan diastole ≥ 90	Tensimeter merk NOVA	- Normotensi - Stage : ³⁰ L 140 \leq TD sistolik < 160 mmHg 90 \leq TD diastolik < 100 II. 160 \leq TD sistolik < 180 mmHg 100 \leq TD diastolik < 180

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	INSTRUMEN	KATEGORI
Gagal jantung	Secara klinis menunjukkan tanda gangguan fungsi ventrikel kiri seperti <i>orthopnoe dyspnoe d'effort</i> , <i>exercise intolerance</i> , nokturia, takikardi, bengkang paru maupun perifer.		
LFG	Laju filtrasi glomerulus sebagai parameter dasar menilai fungsi ginjal.		
Perhitungan klirens kreatinin	Estimasi laju bersih Cr dengan rumus : $\frac{(140 - \text{umur}) \times \text{BB}}{72 \times \text{Cr}}$		
Demam	Suhu diukur dengan termometer di aksila selama 5 menit.		
Infeksi Saluran Kencing	Adanya gejala disuria, anyang-anyangan, demam dengan urinalisa leukosituria dan hematuria		
Sirosis Hepatis	Memenuhi kriteria penyakit hepar kronis oleh Subandiri Suharyo yaitu : 5 dari 7 kriteria sbb : - Spider naevi - Eritema palmaris - Asites dengan / tanpa udem		

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	INSTRUMEN	KATEGORI
	<ul style="list-style-type: none"> - splenomegali - Hemetemesis – melena - Ada kolateralisasi - Rasio albumin/Globulin terbalik Pemeriksaan fisik : lever span < 6 cm.		
Status Gula darah	Ditetapkan berdasarkan kadar GD puasa (GD I) dan 2 jam postprandial (GD II) rata-rata dalam 12 bulan.		Sesuai ketentuan PERKENI 2002 ³¹ Baik : GD I : 80 - 109 mg/dl GD II : 110 - 159 mg/dl Sedang : GD I : 110 - 139 mg/dl GD II : 160-199 mg/dl Buruk : GD I : ≥ 140 mg/dl GD II : ≥ 200 mg/dl
Dislipidemi	Rata-rata kadar kolesterol total, dan kadar trigliserida dalam 12 bulan melebihi nilai normal.		Kadar normal : ³¹ Kolesterol total ≥ 200 mg / dl Trigliserida ≥ 200 mg / dl

III.8. Jadwal Penelitian

- Penelusuran pustaka : Juni 2002 – Maret 2003
Proposal
- Pengumpulan data I : Pebruari 2003
- Pengumpulan data II : Pebruari 2004
- Analisa data : Maret 2004 – April 2004
- Penyajian : April 2004

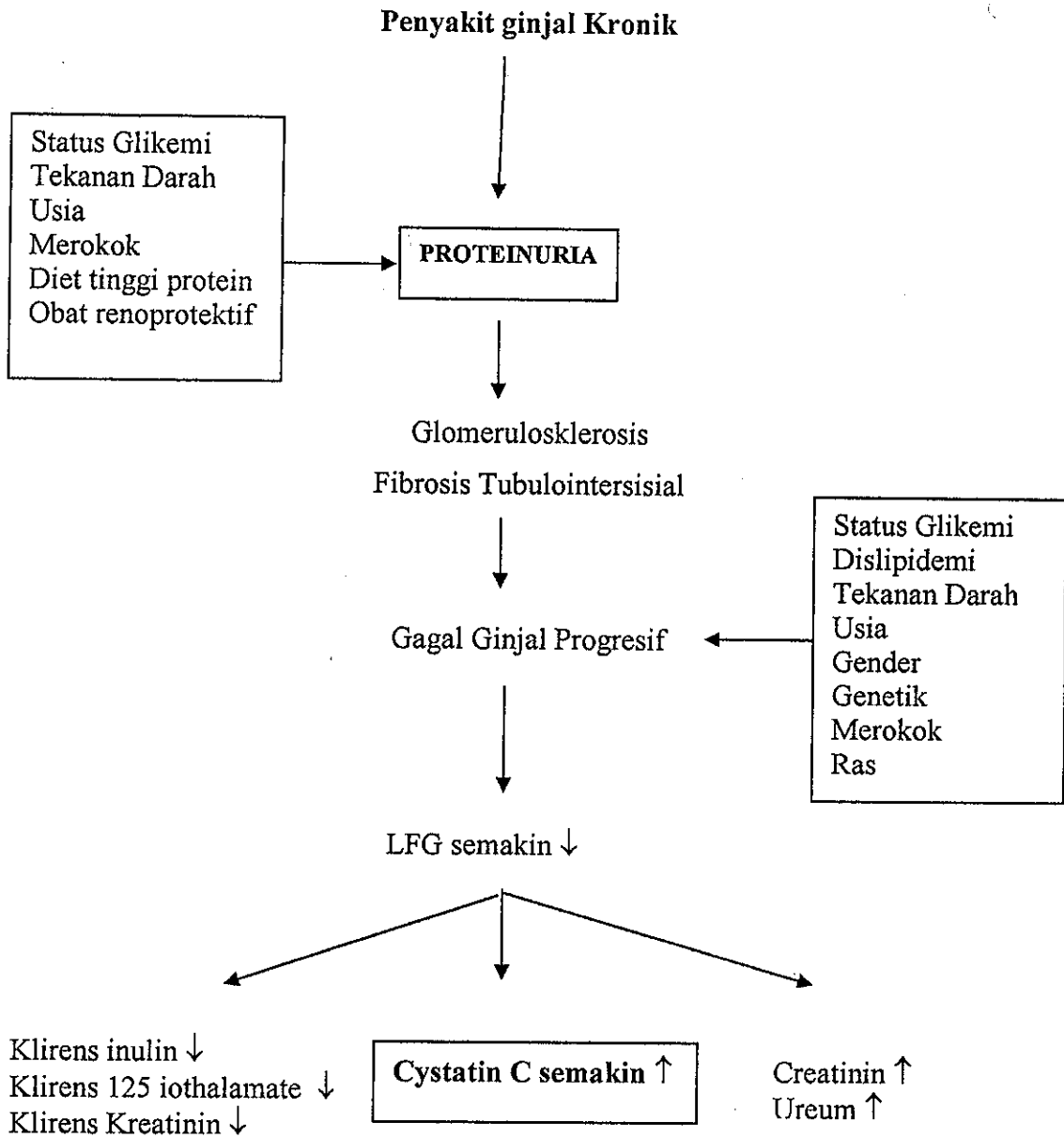
III.9. Biaya Penelitian

Ditanggung Peneliti

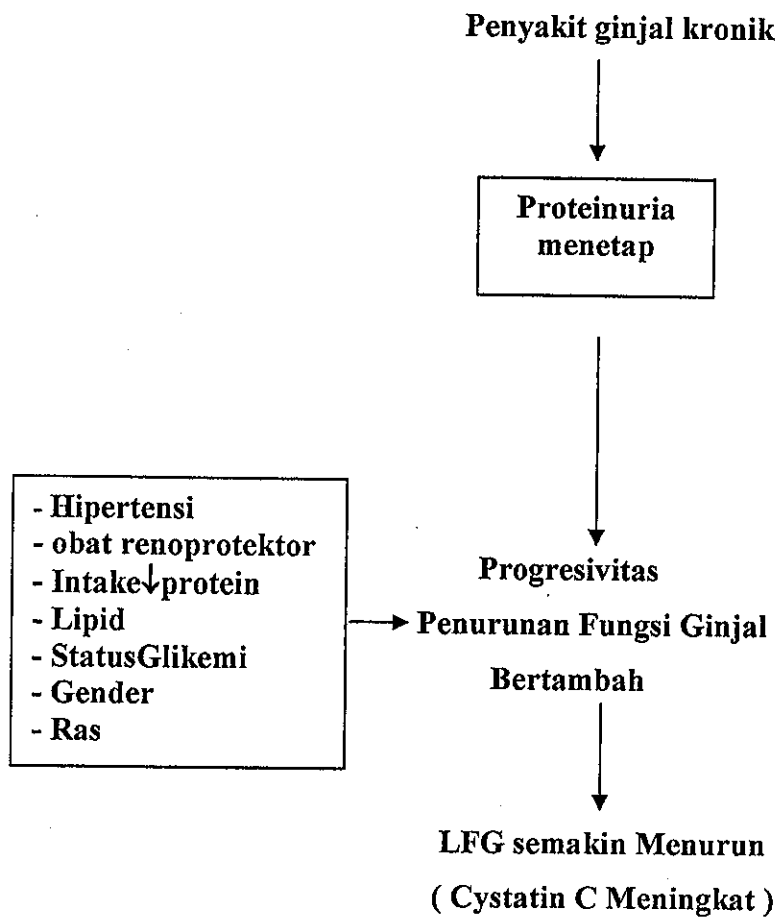
III.10. Personalia Penelitian

1. Peneliti : dr. Maria Irawati
2. Pembimbing : dr. Murni Indrasti, SpPD, KGH

KERANGKA TEORI

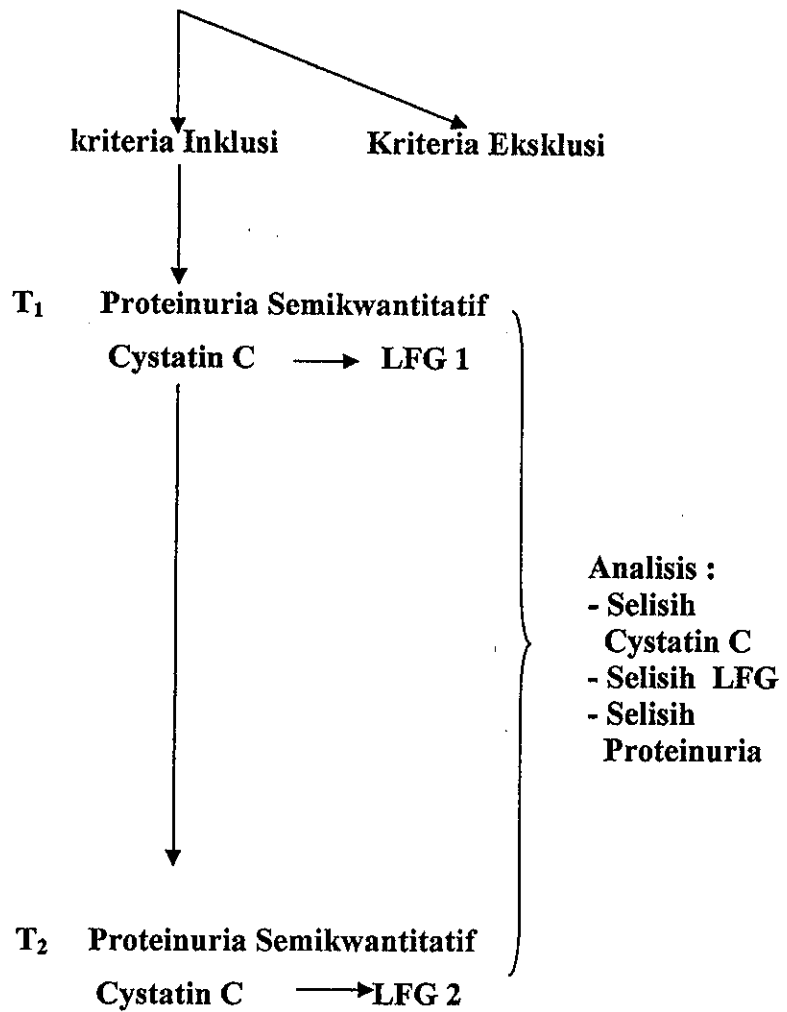


KERANGKA KONSEP



ALUR PENELITIAN

Penderita Penyakit Ginjal Kronik



Keterangan :

T₁ : Pengambilan sampel Pebruari 2003

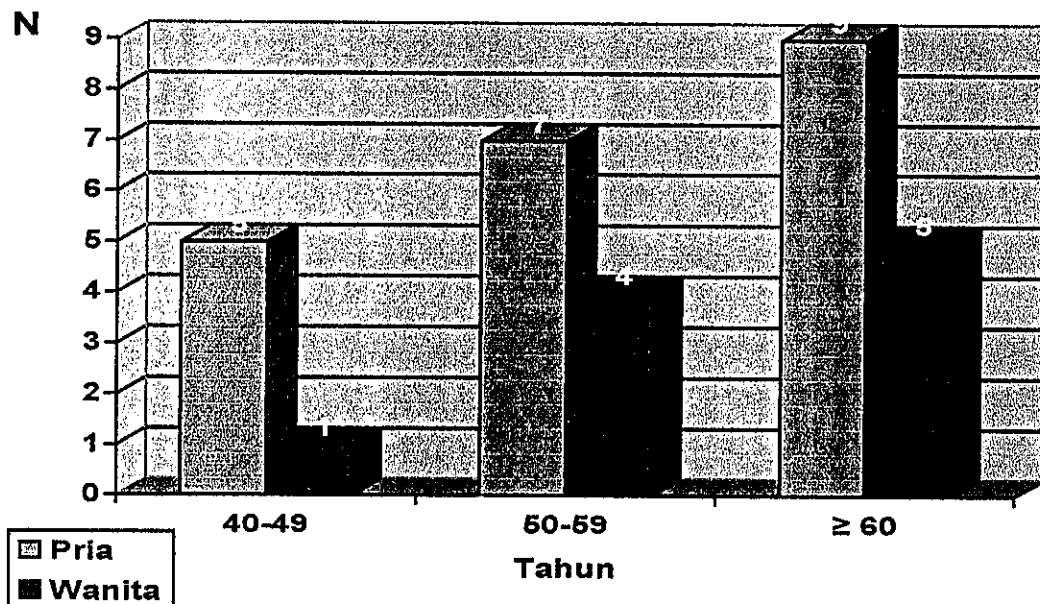
T₂ : Pengambilan sampel Pebruari 2004

BAB IV

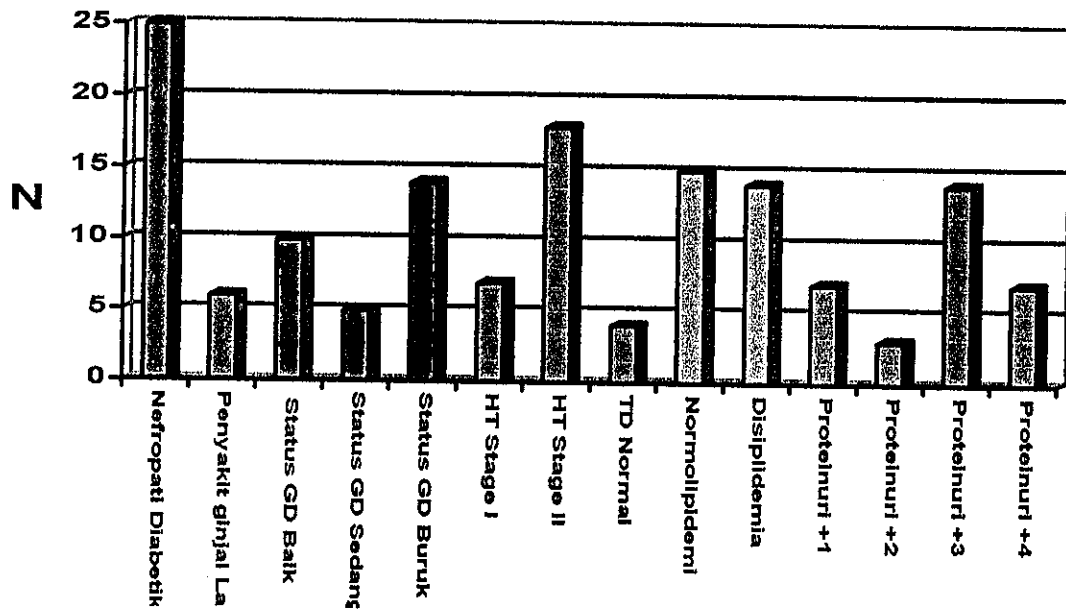
HASIL PENELITIAN

IV.1. KARAKTERISTIK PENDERITA

Selama periode pengambilan sampel pertama yaitu bulan Pebruari 2003 di poliklinik Penyakit Dalam Khusus RS Dr Kariadi Semarang, telah terkumpul sebanyak 31 orang pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pada periode pengambilan sampel kedua yaitu bulan Pebruari 2004, dua orang dari peserta penelitian ini keluar dari penelitian oleh karena pindah alamat . Dari ke 29 peserta yang masih ada, laki-laki lebih banyak daripada wanita dengan perbandingan 2,22 : 1. Rerata usia peserta adalah 56,23 (SD 5,9) tahun. Kelompok usia terbanyak adalah di atas 60 tahun sebanyak 14 orang (45,2%) dengan usia terendah 43 tahun dan tertinggi 65 tahun.



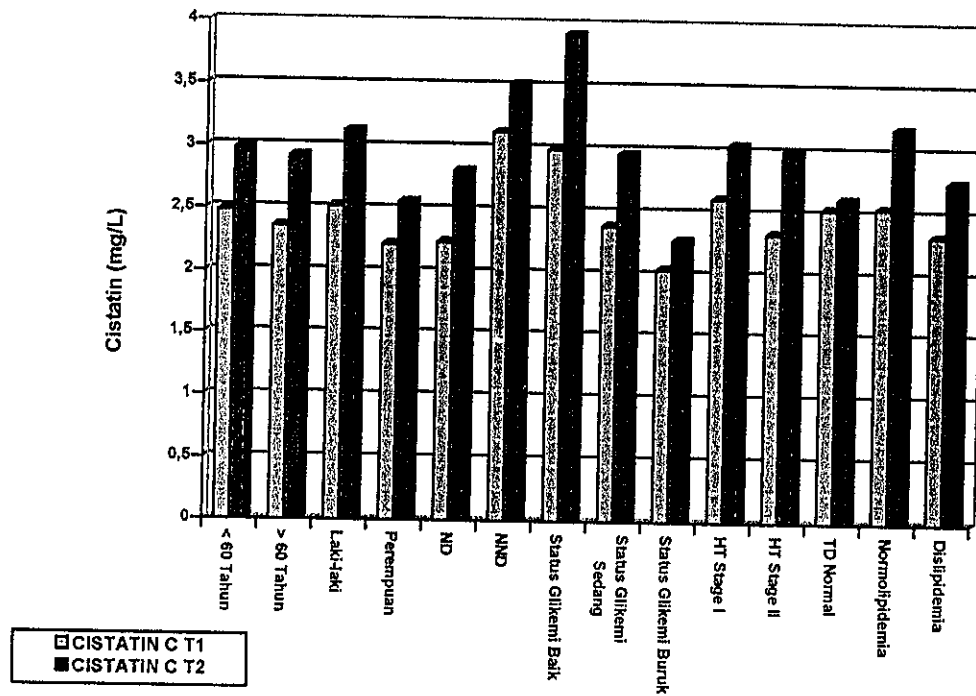
Gambar 4. Sebaran peserta menurut jenis kelamin dan usia



Gambar 5. Sebaran peserta menurut penyakit dasar, status gula darah, status tekanan darah, status lipid, dan proteinuria

Penyakit Ginjal terbanyak yang ditemukan adalah Nefropati Diabetik (80,6%), dan sebagian besar status gula darah peserta adalah buruk (48,3%). Sebanyak 62,1% peserta menderita hipertensi stage II. Status Lipid responden terbanyak adalah normal (51,7%). Status Proteinuria terbanyak pada penelitian ini adalah +3 sebanyak 14 orang (45,2%) dan paling sedikit adalah +2 hanya 3 orang (9,6%)

IV. 2. Hubungan antara berbagai variabel dengan Cystatin C T1 dan T2



Gambar 6 . Kadar Cystatin C pada tiap karakteristik peserta

Kadar cystatin C pada usia < 60 tahun lebih tinggi yaitu Cystatin C T1 mean 2,48 (SD 1,19), Cystatin C T2 mean 2,92 (SD 1,92) tetapi peserta dengan usia > 60 tahun menunjukkan peningkatan Cystatin C yang lebih besar. Hubungan tersebut secara statistik tidak bermakna. ($p > 0,05$)

Peserta dengan jenis kelamin laki-laki menunjukkan kadar cystatin C dan peningkatan kadar yang lebih tinggi yaitu Cystatin C T1 mean 2,52 (SD 1,01) menjadi Cystatin C T2 mean 3,13 (SD 1,46). Secara statistik hubungan tersebut tidak bermakna. ($p > 0,05$)

Peserta dengan status glikemi baik memiliki Cystatin C yang lebih tinggi yaitu Cystatin C T1 mean 2,99 (SD 1,39) dan Cystatin C T2 mean 3,91 (SD 2,17). Secara statistik hubungan tersebut tidak bermakna. ($p > 0,05$)

Peserta dengan Hipertensi stage I memiliki kadar cystatin C yang lebih tinggi yaitu Cystatin C T1 mean 2,61 (SD 1,23) dan Cystatin C T2 mean 3,04 (SD 2,09), tetapi peningkatan cystatin C tertinggi terjadi pada peserta dengan Hipertensi stage II. Secara statistik hubungan tersebut tidak bermakna. ($p > 0,05$)

Peserta dengan status lipid dislipidemi memiliki kadar cystatin C dan peningkatan kadar yang lebih besar yaitu cystatin C T1 mean 2,54 (SD 1,29) menjadi mean 3,14 (SD 2,06). Secara statistik hubungan tersebut tidak bermakna. ($p > 0,05$)

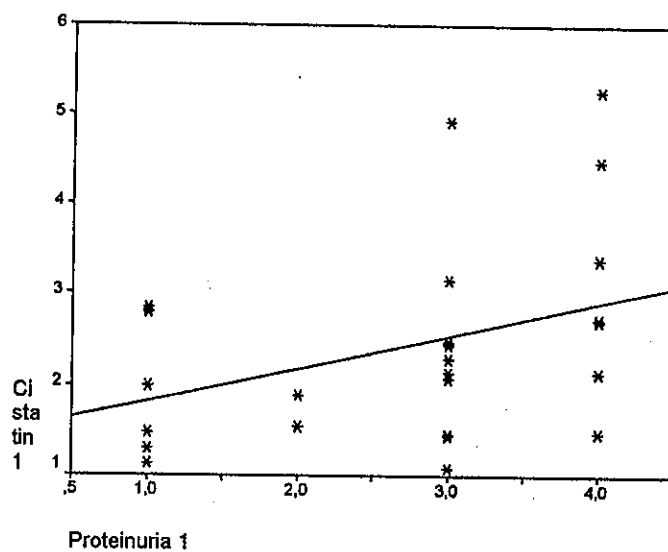
Peserta dengan NND memiliki kadar cystatin C yang paling besar yaitu Cystatin C T1 mean 3,13 (SD 1,42) dan Cystatin C T2 mean 3,51 (SD 2,11), tetapi selisih Cystatin C terbesar terjadi pada kelompok ND.

IV. 3. Hubungan antara proteinuria terhadap Cystatin C dan LFG pada pemeriksaan awal (T1).

Tabel 4. Hubungan proteinuria T1 terhadap cystatin C T1, dan LFG T1

Proteinuria I	N(orang)	Cystatin C T1 (mg/L)	P	LFG T1 (ml/mnt)	P
+ 1	7	2,047(SD 0,757)	<0,05	35,222(SD18,168)	>0,05
+2	3	1,773(SD 0,202)		35,375(SD 5,805)	
+3	14	2,385(SD 0,935)		28,684(SD14,947)	
+4	7	3,170(SD 1,323)		20,572(SD12,303)	
Total	31	2,427(SD1,026)		28,976(SD15,002)	

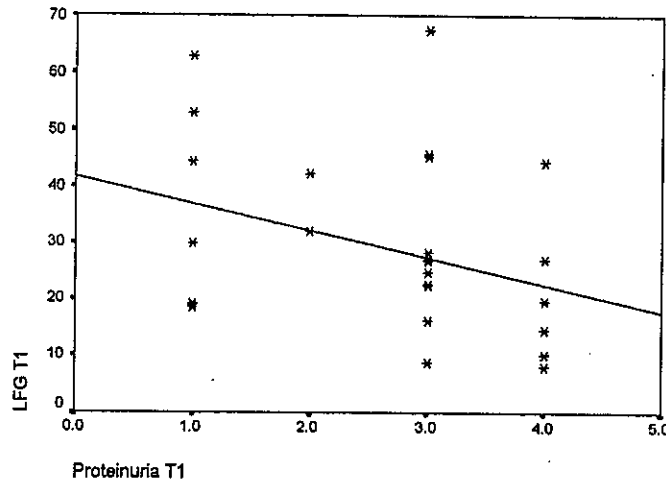
Cystatin C paling rendah / LFG tertinggi ada pada kelompok dengan proteinuria +2. Sedangkan Cystatin C T1 tertinggi /LFG paling rendah terjadi pada kelompok proteinuria +4. Pada tabel di atas semua kelompok proteinuria mengalami peningkatan cystatin C /penurunan LFG. Korelasi proteinuria T1 terhadap cystatin C T1 secara statistik bermakna ($p < 0,05$). Korelasi proteinuria T1 terhadap LFG T1 secara statistik tidak bermakna. ($p > 0,05$).



Gambar 7. Hubungan antara Proteinuria semikwantitatif terhadap Cystatin C pada pemeriksaan awal T1.

Grafik ini menunjukkan bahwa semakin besar proteinuria 1 maka cystatin C T1 akan semakin besar pula. Berdasarkan uji statistik Anova didapatkan $p = 0,037$. Ini menunjukkan hubungan proteinuria dan cystatin C T1 dapat diproses menggunakan regresi dengan persamaan :

Cystatin C T1 = 1,466 + (0,037 x proteinuria T1) dari rumus Y = a + bX. Dimana nilai p untuk koefisien regresi (b) = 0.004



Gambar 8. Hubungan proteinuria T1 dengan LFG T1

Pada gambar tampak kecenderungan semakin besar proteinuria maka LFG akan semakin rendah. Hubungan tersebut tidak bermakna secara statistik. (P<0,05)

IV.4. Hubungan antara perubahan proteinuria dan Cystatin C/LFG dalam periode 1 tahun

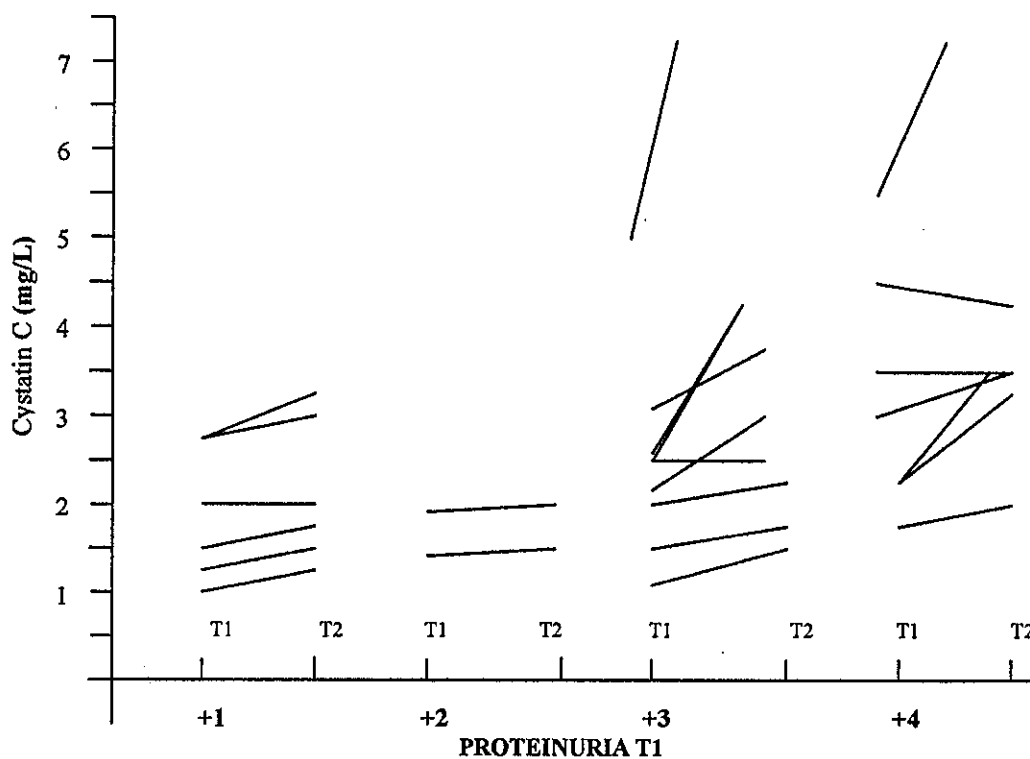
Tabel 5. Hubungan antara proteinuria T1 terhadap Cystatin C T2 dan LFG T2

Proteinuria T1	N	Cystatin C T2 (mg/L)	P	LFG T2 (ml/mnt)	P
+1	6	2,130(SD0,836)	<0,05	33,240(SD16,750)	<0,05
+2	3	1,877(SD0,283)		33,188(SD 7,386)	
+3	13	3,155(SD1,711)		22,570(SD12,810)	
+4	7	3,750(SD1,817)		16,659(SD10,083)	
Total	29	2,954(SD1,594)		24,449(SD13,699)	

Dari tabel tampak bahwa cystatin C T2 paling rendah dan LFG T2 paling tinggi terdapat pada kelompok peserta dengan proteinuria +2. Proteinuria +4 memiliki kadar Cystatin C T2 paling tinggi dan LFG T2 paling rendah.

Korelasi proteinuria T1 terhadap Cystatin C T2 bermakna secara statistik ($p < 0,05$) dengan $r = 0,393$. Korelasi proteinuria T1 terhadap LFG T2 bermakna secara statistik ($p < 0,05$) dengan $r = 0,456$.

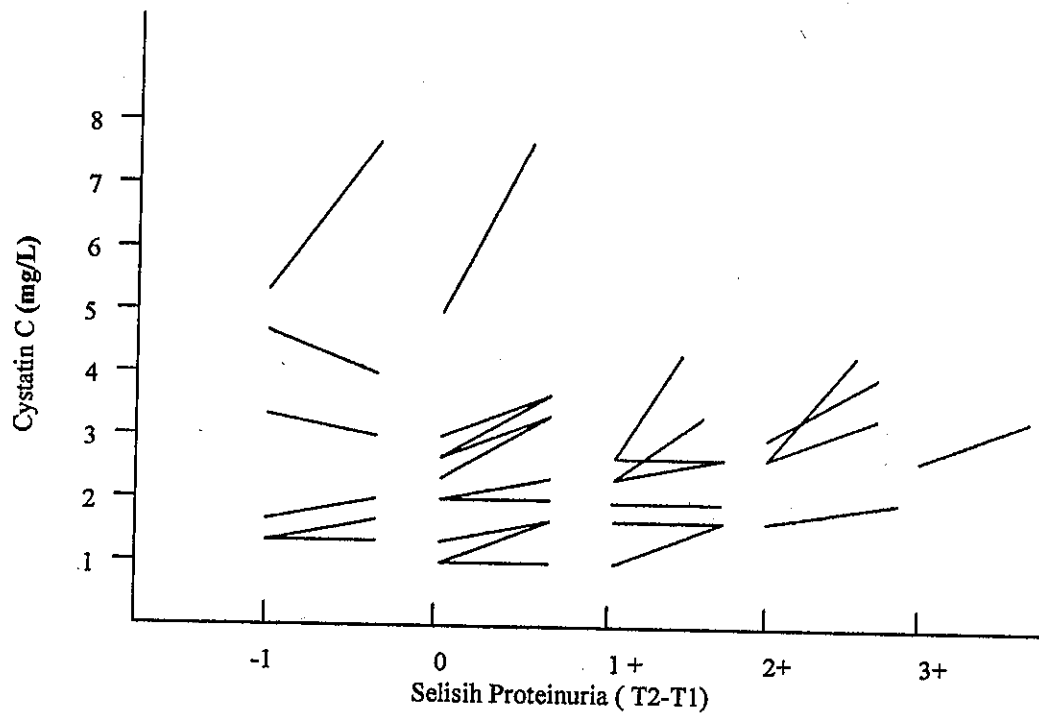
IV.5 Hubungan antara kadar proteinuria awal (T1) dengan peningkatan Cystatin C pada 1 tahun kemudian



Gambar 9. Hubungan antara Proteinuria T1 terhadap Perubahan Cystatin C

Secara deskriptif tampak kecenderungan semakin tinggi proteinuria T1 maka akan semakin besar pula perubahan Cystatin C. Perubahan Cystatin C tertinggi

terjadi pada kelompok proteinuria +3 yaitu 0,7462 (SD 0,8973) dan terendah pada kelompok proteinuria +2 yaitu 0,1033 (SD 0,083). Berdasarkan uji statistik tidak didapatkan korelasi yang bermakna. ($p > 0,05$)



Gambar 10. Hubungan perubahan proteinuria terhadap perubahan Cystatin

Grafik di atas menunjukkan bahwa tidak ada korelasi antara perubahan proteinuria terhadap perubahan Cystatin C. ($p > 0,05$)

Tabel 6. Hubungan penyakit ginjal yang mendasari dan penurunan LFG

Penyakit ginjal dasar	N	Mean (ml/mnt)	SD
ND	23	-5,77	6,16
NND	6	-1,53	2,27
Total	29	-4,89	5,82

Penurunan LFG terbesar terjadi pada kelompok nefropati diabetik yaitu turun 5,77 (SD 6,16) / ml / menit / tahun . Hal ini secara statistik bermakna. ($p < 0,05$)

BAB V

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 31 peserta yang memenuhi kriteria inklusi dengan desain *serial cross sectional*. Pengambilan sampel I dilakukan pada Pebruari 2003 dan sampel II pada Pebruari 2004. Dari ke 31 peserta tersebut, 2 orang pindah alamat, sehingga untuk selanjutnya yang dianalisis hanya 29 orang.

Penyakit ginjal yang mendasari terbanyak adalah nefropati diabetik yaitu 25 orang (80.6%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa penyebab utama penyakit ginjal terminal adalah nefropati diabetik. Peserta dengan nefropati diabetik seluruhnya adalah penderita DM tipe 2. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemisahan antara nefropati diabetik (ND) dan yang non diabetik (NND) seperti yang dilakukan oleh Ruggenenti dkk yang meneliti penderita ND dan NND secara terpisah.^{4,32} Pada penelitian ini secara perhitungan statistik menunjukkan hubungan yang bermakna antara jenis penyakit ginjal dan penurunan LFG. Penderita ND mengalami penurunan fungsi ginjal yang lebih besar yaitu 5,7781 (SD 6,61) ml/menit/tahun dibanding kelompok NND yaitu 1,5334 (SD 2,28) ml/menit/tahun. Pada skrining yang kami lakukan pra penelitian terhadap penderita penyakit ginjal kronik sedikit sekali yang memenuhi kriteria inklusi penelitian sehingga akhirnya diputuskan untuk tidak memisahkan antara nefropati diabetik dan non diabetik. Hal ini merupakan keterbatasan penelitian ini. Tetapi ada juga kepustakaan yang menyebutkan bahwa dengan mengabaikan penyakit dasarnya, proteinuria merupakan prediktor progresivitas penyakit ginjal.²

Hasil penelitian ini sebanding dengan hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Ruggenenti dkk terhadap 34 pasien yang terdiri atas 26 penderita ND dan 8 pasien NND selama monitoring 7,7 tahun menunjukkan LFG penderita ND turun dari 83 menjadi 38 ml/menit/1,73m², dengan laju penurunan LFG 5,6 (0,3-21,6) ml/menit/tahun.³²

Dari analisis regresi linier tampak korelasi proteinuria T1 terhadap Cystatin C T1. Hal ini berarti Proteinuria baseline dapat sebagai prediktor fungsi ginjal awal yang dinilai dengan kadar Cystatin C. Meskipun demikian korelasi Proteinuria 1 dan LFG T1 secara statistik tidak bermakna yang kemungkinan adalah disebabkan oleh hasil LFG proteinuria +1 dan Proteinuria +2 yang tidak terlalu berbeda. Hal tersebut disebabkan oleh jumlah peserta dengan proteinuria +2 yang sangat sedikit yaitu 3 orang. Korelasi proteinuria T1 terhadap Cystatin C T2 dan LFG T2 juga bermakna secara statistik. Ini berarti proteinuria awal semakin besar maka fungsi ginjal 1 tahun kemudian akan semakin rendah pula.

Penelitian yang dilakukan oleh Rajic dkk yang meneliti hubungan antara laju ekskresi albumin urin (AER) dan LFG pada pasien DM tipe 1 menunjukkan bahwa tidak tampak hubungan yang bermakna antara AER dan LFG pada penderita mikroalbuminuria yang berjumlah 14 orang sementara pada kelompok makroalbuminuria yang berjumlah 19 orang tampak adanya hubungan yang bermakna.³³

Penelitian yang dilakukan oleh Ruggenenti dkk juga menunjukkan hal yang sama yaitu rasio protein / kreatinin urin semakin besar maka LFG semakin rendah.⁴

Pada penelitian ini tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara perubahan proteinuria dan perubahan Cystatin C. Proteinuria yang kadarnya menurun dalam 1 tahun tidak menunjukkan derajat penurunan Cystatin C yang lebih kecil. Hal ini mungkin disebabkan sudah sangat rendahnya LFG seluruh responden yaitu mean 28,976 (SD 15,002). Kepustakaan menyebutkan bahwa bila LFG telah menurun sampai tinggal 40% normal maka biasanya akan tetap terjadi penurunan fungsi ginjal walaupun telah mendapat terapi renoprotektif. Sedangkan bukti penelitian lain menunjukkan bahwa setiap pengurangan proteinuria 1g, maka penurunan LFG diperlambat kira-kira 1 ml/menit/tahun.

Pada penelitian ini, proteinuria baseline (proteinuria T1) tidak menunjukkan korelasi yang bermakna secara statistik dengan peningkatan Cystatin C. Jadi pada penelitian ini, proteinuria secara semikwantitatif tidak dapat dipakai sebagai prediktor progresivitas penurunan fungsi ginjal. Meskipun demikian, secara deskriptif tampak ada kecenderungan bahwa semakin besar proteinuria semi kuantitatif maka peningkatan Cystatin C akan semakin tinggi sehingga penurunan LFG semakin besar. Penyebab ketidakbermaknaan hubungan tersebut kemungkinan adalah kurang meratanya jumlah masing-masing tingkat proteinuria, misalnya proteinuria + 2 hanya 3 orang sedangkan + 3 sebanyak 14 orang.

Penelitian - penelitian lain memakai kadar proteinuria 24 jam ataupun ACR pada urin pagi hari. *The National Kidney Foundation* merekomendasikan rasio ACR pertama pagi hari sebagai pemeriksaan yang cenderung memiliki nilai *error* lebih kecil dengan variasi dalam 24 jam ekskresi protein lebih kecil dibandingkan spesimen urin acak.³⁴ Kepustakaan menyebutkan bahwa terdapat variasi diurnal dari

ekskresi proteinuria, yaitu pada siang hari > 30% daripada malam hari. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa variasi diurnal ini lebih besar pada kelompok nefropati diabetik daripada non diabetik.^{4,35}

Banyak hal yang mempengaruhi progresivitas penurunan fungsi ginjal disamping proteinuria yaitu : usia, jenis kelamin, tekanan darah, status glikemi, status lipid dan jenis penyakit ginjal , genetik dan diet rendah protein.^{3,12,13,14}

Pada penelitian ini ada peserta yang justru setelah setahun mengalami penurunan kadar Cystatin C / peningkatan LFG . Peserta yang mengalami peningkatan LFG terbesar merupakan penderita NND, dengan status lipid normal, normotensi dan kadar proteinuria yang menurun dari +4 menjadi +3. Sebaliknya, peserta yang mengalami penurunan LFG terbesar adalah peserta yang menderita ND, status gula darah buruk, hipertensi stage II dan mengalami peningkatan proteinuria dari +3 menjadi +4. Jadi ada banyak hal yang mempengaruhi besar kecilnya peningkatan Cystatin C. Belum lagi faktor diet rendah protein, ketaatan minum obat renoprotektif dan faktor genetik yang pada penelitian ini tidak dapat dikontrol. Hal – hal tersebut di ataslah yang turut berperan juga dalam ketidakbermaknaan korelasi proteinuria 1 terhadap perubahan Cystatin C.

Pada penelitian ini, dalam *follow up* setelah 1 tahun ada 8 orang yang mengalami penurunan kadar proteinuria, 10 orang proteinuria menetap selebihnya 11 orang proteinuria meningkat. Adanya peserta yang mengalami penurunan kadar proteinuria ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa hal seperti yang telah disebutkan di atas yaitu : menurunnya tekanan darah, kadar gula darah, faktor diet

protein dan ketaatan minum obat renoprotektif. Seperti diketahui hal – hal tersebut di atas sangat mempengaruhi laju ekskresi proteinuria.^{3,13,14}

Penelitian yang dilakukan oleh Hustin dkk, meneliti LFG pada 18 penderita ND selama 2-4 tahun menunjukkan bahwa pada kelompok dengan proteinuria subnephrotik tidak menunjukkan penurunan LFG sehingga dipikirkan perlu untuk melakukan penelitian yang lebih lama. Sedangkan pada kelompok dengan proteinuria *nephrotic range* menunjukkan penurunan yaitu $1,1 \pm 0,3$ ml/menit/bulan.³⁵ Remuzzi dkk melakukan penelitian hubungan proteinuria terhadap progresivitas penyakit ginjal pada penderita nefropati diabetik dan non diabetik dengan pengamatan selama 3 tahun.²

Dari hal tersebut kami berasumsi bila penelitian ini diteruskan sampai 24 bulan atau bahkan 36 bulan mungkin baru akan tampak hubungan proteinuria dan perubahan Cystatin C atau LFG yang bermakna secara statistik.

Ruggenti dkk meneliti pada 177 penderita NND menunjukkan bahwa ACR pada urin pagi hari lebih dapat dipercaya daripada proteinuria 24 jam sebagai prediktor penurunan LFG.⁴ Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa ACR < 1,7 penurunan LFG $-0,31 (0,21)$ ml/menit/ $1,73m^2$ /bulan, dengan rasio 1,7-2,7 penurunannya $-0,48 (0,22)$ ml/menit/ $1,73m^2$ /bulan, dan yang tertinggi yaitu rasio > 2,7 turun $-0,90 (0,37)$ ml/menit/ $1,73m^2$ /bulan.⁴

Pada penelitian ini, dalam kurun waktu 12 bulan seluruh responden mengalami penurunan LFG dengan nilai mean 4,8999 (SD 5,8176).

Penelitian Ruggenti pada penderita nefropati diabetik pada DM tipe 2, menunjukkan bahwa sekali terjadi makroalbuminuria maka akan terjadi penurunan fungsi ginjal 10-12/menit/tahun pada penderita yang tidak mendapatkan terapi.³⁷

KETERBATASAN PENELITIAN

- Pengambilan sampel urin tidak dilakukan dalam waktu yang seragam, dan seharusnya dilakukan pagi hari sebelum aktifitas.
- Penelitian ini tidak melakukan pemisahan antara nefropati diabetik dan non diabetik.
- Peserta tidak dimonitor secara teratur setiap bulan oleh peneliti, untuk memantau hal-hal yang memperberat fungsi ginjal.
- Peneliti tidak memantau ketaatan minum obat antihipertensi *ACE inhibitor* pada peneliti.
- Jumlah masing-masing kelompok proteinuria tidak seragam dan kurang besar

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dengan tujuan untuk mengetahui apakah proteinuria semikwantitatif dapat sebagai prediktor progresifitas penurunan fungsi ginjal, diperoleh beberapa kesimpulan :

1. Terdapat korelasi yang bermakna antara proteinuria awal dan Cystatin C awal, tetapi tidak ada korelasi antara proteinuria awal terhadap LFG awal
2. Tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara perubahan proteinuria dan penurunan LFG dalam 1 tahun.
3. Proteinuria semikwantitatif tidak dapat dipakai sebagai prediktor progresivitas penurunan fungsi ginjal dalam 1 tahun.

SARAN

1. Sebaiknya penelitian nefropati diabetik dan non diabetik dipisah.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah yang lebih besar, dan jumlah masing-masing tingkat proteinuria yang relatif seimbang dengan pengamatan yang lebih lama dari 1 tahun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahman M, Smith MC. Chronic Renal Insufficiency, A Diagnostic and therapeutic Approach. Arch. Intern. Med 1998 ; 158 : 1743-50
2. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies, The New england journal of medicine 1998 ; 1448-54
3. Nahas ME. Progression of Chronic Renal Failure. In : Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. London : Mosby ; 2000. pp 14.671-6
4. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein : creatinine ratio, 24 hours urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes, BMJ 1998 ; 316: 504-509
5. Mohammad Yogiantoro. Strategi Obat Antihipertensi pada Penyakit Ginjal Kronik Sedang dan Berat. Dalam : Penyakit ginjal Kronik dan Glomerulopati : Aspek klinik dan patologi ginjal dan pengelolaan hipertensi saat ini. Jakarta : JNHC; 2003 .pp 41
6. Rita K, Lies G, Indriyanti RS. Peran Aldosteron dan Angiotensin II pada Gagal Jantung Kongestif dan Disfungsi Ginjal. Forum Diagnosticum. Laboratorium Klinik Prodia 2001; 5 : 9-10.
7. Yager H, Harrington JT. Urinalysis and urinary electrolytes. In : Jacobson H, Striker GE, Klar S eds. The Principles and practice of nephrology. Philadelphia : BC. Decker Inc ; 1991. p170

8. Brunzel NA. Chemical examination of urine and automation in the urinalysis Laboratory. In : Fundamentals of urine and Body fluid analysis. Philadelphia : WB Saunders Company ; 1994 . p165-70
9. Murphy JE, Preuss HG, Henry JB. Evaluation of Renal Function and water, electrolyte and acid base balance. In : Henry JB ed. Clinical Diagnosis and management by laboratory methods, 17th ed. Philadelphia : WB saunders Company ; 1984. p 409
10. Bernard D, Salan DJ. Clinical Approach to the patient with proteinuria and nephrotic syndrome in Jacobson H, Striker GE, Klahr S eds. The principles Practice of Nephrology. Philadelphia : Bc Decker ; 1991. pp 250-256
11. Lies G. Pemeriksaan Laboratorium untuk Diagnosis dan pemantauan fungsi ginjal. Forum Diagnosticum, Laboratorium Klinik Prodia 2001 ; 6 : 15-16
12. Lacatelli F, Tel Vecchwi. Natural history and factors affecting the progression of human renal diseases. In : ElNahas MA, Harris KV, Anderson S eds. Mechanism and Clinical Management of CRF. New York : Oxford University press ; 2000.pp 27-29
13. Suhardjono. Pencegahan kerusakan ginjal pada hipertensi primer dan renoparenchymal. Dalam : Penyakit ginjal Kronik dan Glomerulopati : Aspek klinik dan patologi ginjal dan pengelolaan hipertensi saat ini. Jakarta : JNHC; 2003 .pp 24-26.
14. Campbell RC, Ruggenenti P, Remuzzi G. Halting the progression of chronic nephropaty. J Am Soc Nephrol 2002 ; 3 : s 190-s 195

15. Anderson S. Glomerulosclerosis : insight into Pathogenesis and treatment. In : ElNahas MA, Harris KV, Anderson S eds. Mechanism and Clinical Management of CRF. New York : Oxford University press ; 2000:pp 80-96
16. Haris KPG. Proteinuria : Impliations for progression and management. In : ElNahas MA, Harris KV, Anderson S eds. Mechanism and Clinical Management of CRF. New York : Oxford University press ; 2000: pp 146-164
17. Remuzzi. Is glomerulosclerosis a consequence of qltered glomerular permeability to macromolecules. Kidney International 1990 ; 38: 384-394
18. Allison A, Eddy M, Cecilia M, Giachelli. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein overload proteinuria. Kidney international 1995 ; 47 : 1546-1557
19. Jernigan SM, Eddy AA. Experimental insight into the mechanisms of tubulointerstitial scarring. In : ElNahas MA, Harris KV, Anderson S eds. Mechanism and Clinical Management of CRF. New York : Oxford University press; 2000: 104-105
20. Eddy AA. Expression of genes that promote renal interstitial fibrosis in rats with proteinuna. Kidney International 1996 ; 49 : s-49 - s-54
21. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S etc. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kB activation. Kidney international 1998; 53 : 1608-1615
22. Yager HM, Harrington JT. Evaluation of serum electrolytes, creatinine and blood urea nitrogen. In : Jacobson H, Striker GE, Klahr S eds. The Principles & Practice of Nephrology. Philadelphia : Bc Decker Inc ; 1991. pp 165

23. Marita K, Lies G. Cystatin C serum sebagai penanda glomerular Filtration Rate. *Informasi Laboratorium Prodia*: 2002 ; 3 : 5-7
24. Newman DJ. Cystatin C. *Ann. Clin Biochem.* 2002 ; 39: 89-104
25. Brunzel NA. Renal Function. In : *Fundamentals of urine and body fluid analysis.* Philadelphia : WB Saunders Company ; 1994. pp 105-6
26. Finney H, Price CP. Developments in the assesment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2000; 297 (1-2) : 55-56
27. Fliser D, Ritz E. Serum Cystatin C Concentration as a Marker of Renal dysfunction in the elderly. *American Journal of Kidney diseases* 2001; 37 : 79-83
28. Herget RS, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Phillipp T, Kribben A. Cystatin C : efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000; 20 (2) : 97-102
29. Mangge H, Liebmann P, Tamil H etc. Cystatin C an early indicato for incipient renal disease in rheumatoid arthritis- *clinica chemica Acta* 2000; 300 : 195-202
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR etc. The JNC 7th Report. *JAMA* 2003 ; 289 : 2561
31. Sidartawan S, Pradana S, Imam S, Maryantoro O, Gatot S, Suharta S. *Petunjuk Praktis Diabetes Melitus tipe 2.* PB PERKENI 2002 : 29.
32. Ruggenenty P. Pathophysiology of progressive nephropathies. *BMJ* 1995 ; 316: 38

33. Rajic M, Bogicevic M, Antic S etc. The relationship between the rates of urinary albumin excretion and glomerular filtration in type 1 diabetes mellitus patients. *Acta universitatis series : medicine and biology*. 2003 ; 10: 36-40
34. Mattix HJ, ChiYH, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin creatinine ratio to detect microalbuminuria : implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1034-39
35. Measurement and expression of microalbuminuria in : Winicour PH, Marshall SM. *Microalbuminuria*. New York : Cambridge Press ; 1998 .p 19
36. Austin SM, Liebermen JS, Newton LD, Mejia M, Peters WA, Myers BD. Slope of serial glomerular filtration rate and the progression of diabetic glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*. 1997 ; 7 : 1358-70
37. Ruggenenty P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2002; 346 : 1145-51