

THESIS

**PENETAPAN MIKROALBUMINURI SEBAGAI SARANA  
PEMANTAUAN DINI NEFROPATI DIABETIKA :  
kajian pada urine random ACR, urine tampung 4 jam,  
urine tampung sesaat, urine tampung 24 jam**

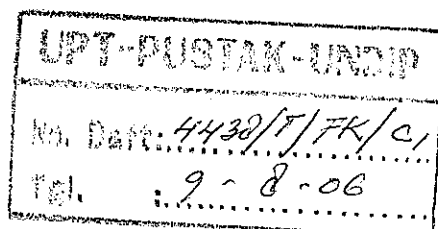


Oleh:

**MAHATMA**

**BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO/RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI  
SEMARANG**

**2005**



616.462  
MAH  
P  
2005 e.1

THESIS

**PENETAPAN MIKROALBUMINURI SEBAGAI SARANA  
PEMANTAUAN DINI NEFROPATI DIABETIKA :  
kajian pada urine random ACR, urine tampung 4 jam,  
urine tampung sesaat, urine tampung 24 jam**



Oleh:

**MAHATMA**

**UNTUK MEMENUHI SALAH SATU SYARAT MEMPEROLEH  
GELAR SPESIALIS ILMU PENYAKIT DALAM  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I**

**BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO/RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI  
SEMARANG**

**2005**


## LEMBAR PERBAIKAN

### TESIS

1. **Judul Penelitian** : **PENETAPAN MIKROALBUMINURI  
SEBAGAI SARANA PEMANTAUAN  
DINI NEFROPATI DIABETIKA :**  
kajian pada urine random ACR,  
urine tampung 4 jam, urine tampung  
sesaat, urine tampung 24 jam
2. **Ruang Lingkup** : **Endokrinologi – Ilmu Penyakit Dalam**
3. **Pelaksana Penelitian** : **MAHATMA**
4. **Pembimbing Penelitian** : **Prof. DR. dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD.  
KEMD**


Semarang, Des 2005

**Pembimbing**



**(Prof. Dr. dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD. KEMD)**

**Peneliti**



**(Mahatma)**

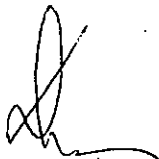
**LEMBAR PENGESAHAN**

**TESIS**

1. **Judul Penelitian** : **PENETAPAN MIKROALBUMINURI  
SEBAGAI SARANA PEMANTAUAN  
DINI NEFROPATI DIABETIKA :**  
**kajian pada urine random ACR,  
urine tampung 4 jam, urine tampung  
sesaat, urine tampung 24 jam**
2. **Ruang Lingkup** : **Endokrinologi – Ilmu Penyakit Dalam**
3. **Pelaksana Penelitian** : **MAHATMA**
4. **Pembimbing Penelitian** : **Prof. DR. dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD.  
KEMD**

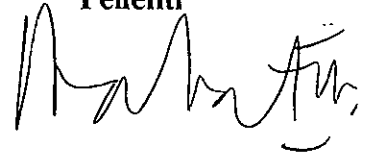
**Semarang, April 2004**

**Pembimbing**



**(Prof. DR. dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD. KEMD)**

**Peneliti**

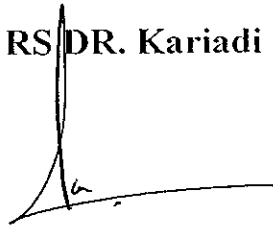


**(Mahatma)**

**Penelitian ini dilakukan  
Di Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang**

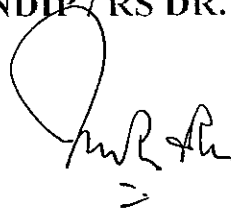
**Karya akhir disusun dalam rangka  
Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I  
Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas  
Diponegoro/Rumah Sakit Dokter Kariadi  
Semarang  
2005**

**Ketua Bagian / SMF  
Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNDIP / RS DR. Kariadi**



**(Prof Dr dr Darmono SpPD-KEMD)**

**Ketua Program Studi  
PPDS – I Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNDIP / RS DR. Kariadi**



**( dr Murni Indrasti SpPD-KGH)**

## DAFTAR ISI

<b>COVER</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>BABI : PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian .....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
<b>BAB II : TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
2.1 Proteinuria.....	8
2.2 Mikroalbuminuria .....	9
2.2.1. Sejarah mikroalbuminuria .....	9
2.2.2. Batasan mikroalbuminuria .....	10
2.2.3. Variabilitas mikroalbuminuria .....	11
2.2.4. Patofisiologi mikroalbuminuria .....	13
2.3 Nefropati Diabetik .....	18
2.4 Penetapan Laboratorium Mikroalbuminuri.....	22
2.4.1. Laboratory Methods/Immuno Methods.....	22
2.4.2 Non Immunological Methods .....	22
2.4.3 Side Room Test Microalbuminuria/Semi Quantitative.....	23
2.4.4 ACR.....	23
2.5 Pengumpulan urin .....	23

<b>BAB III : METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>24</b>
3.1 Desain Penelitian.....	24
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	24
3.3 Gold Standart .....	24
3.4 Populasi Penelitian .....	24
3.5 Jumlah Sampel .....	25
3.6 Variabel Penelitian .....	26
3.7 Pengumpulan Data/Strategi Penelitian .....	26
3.8 Alat, Bahan dan Metode Pemeriksaan .....	27
3.8.1 Alat yang digunakan .....	27
3.8.2 Bahan .....	27
3.8.3 Cara Pemeriksaan .....	27
3.9. Definisi Operasional.....	28
3.10 Alur Penelitian .....	30
3.11 Analisa Statistik .....	31
3.12 Rencana dan Jadwal Penelitian .....	33
3.13 Kerangka Teori.....	34
3.14 Kerangka Konsep .....	35
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
4.1. Variabel Data/ Analisa deskriptif .....	36
4.1.1. Potret/ Mean/ SD .....	36
4.1.2. Hasil uji penampilan diagnostik mikroalbuminuria ACR, sewaktu, 4 jam, dengan gold standart mikroalbuminuria 24 jam .....	38
4.1.3. Crosstab antara albuminuria dengan variable umur, lama DM, Hipertensi, gula darah .....	40
4.2. Uji penampilan diagnostik .....	44
4.2.1. ACR >< 24 jam.....	44
4.2.2. Spot >< 24 jam .....	46

4.2.3. 4 jam >< 24 jam.....	47
4.2.4. Grafik Receiver Operator Curve (ROC) .....	49
<b>BAB V PEMBAHASAN.....</b>	<b>50</b>
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>54</b>
6.1. Kesimpulan.....	54
6.2. Saran.....	54
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>56</b>
<b>LAMPIRAN</b>	



## Daftar Tabel dan Grafik

Tabel	1. Umur .....	36
Diagram	1. Umur .....	37
Tabel	2. Jenis Kelamin, BMI, Tensi, Lama DM, GD I, GD II, Kolesterol,Trigliserida, .....	37
Tabel	3. Penampilan uji diagnostik hasil mikroalbuminuria ACR, sewaktu, 4 jam, dengan mikroalbuminuria 24 jam .....	38
Tabel	4. Umur di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	40
Diagram	2. Umur di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	40
Tabel	5. Lama DM di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	41
Diagram	3. Lama DM di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	41
Tabel	6. Tensi di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	42
Diagram	4. Tensi di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	42
Tabel	7. GD I di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	43
Diagram	5. GD I di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	43
Tabel	8. GD II di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	43
Diagram	6. GD II di crosstab dengan mikroalbuminuria .....	44
Grafik	9. Uji penampilan diagnostik normoalbuminuria urine ACR random dengan urine 24 jam .....	45
Grafik	10. Uji penampilan diagnostik normoalbuminuria urine sewaktu dengan urine 24 jam .....	47
Grafik	10. Uji penampilan diagnostik normoalbuminuria urine tampung 4 jam dengan urine 24 jam .....	48
Grafik	12. Receiver Operator Curve (ROC) .....	49

## ABSTRACT

### To Assess the performance of the urinary random ACR, timed 4 hours collection, spot collection compared urine 24 hours collection for the screening diabetic nephropathy.

*Mahatma*

#### Background :

Microalbuminuria is an early marker of prognostic significance and a powerful predictor non invasive in diabetic nephropathy. Recently, microalbuminuria a risk factor independent of cardiovascular diseases. Urine albumin excretion 24 hours collection the gold standart for measuring of microalbuminuria

#### Objective :

We hypothesized that adjusting the urine ACR, timed 4 hours, spot collection may provide a same as accurate estimate of 24 hours urine albumin excretion.

#### Material and methods :

A cross sectional analysis was under taken in 37 type II subjects admitted to internal medicine kariadi general hospital semarang April 2004. albuminuria were confirmed by immunoturbidimetry. Microalbuminuria is difined as an AER on 24 hours > 30 mg/24 hours. AER on 24 hours is the gold standart.

#### Results :

The study included 37 patiens with diabetic type II negative urinalysis, consist of 23 women (62,2 %) and 14 men (37,8 %). The microalbuminuria most commonly found in 11 patiens 24 hours, 11 ACR, 10 spot urine collection. Sensitivity and Specificity ACR to 24 hours collection is 90,1 % and 96,86 %. Sensitivity and specificity spot to 24 hours collection is 81,8 % and 96,8 %. PPV and NPV ACR to 24 hours collection is 90,1 % and 96,86 %. PPV and NPV spot to 24 hours collection is 90 % and 92,5 %. Sensitivity and specificity 4 hours to 24 hours collection is 60 % and 83,3 %. PPV and NPV 4 hours to 24 hours collection is 75 % and 71,4 %. Prevalens ACR and spot to 24 hours is 29,7 %.

#### Conclusion :

Urinary Albumin Concentration (UAC : ACR and Spot) correlates closely with 24 hours microalbuminuria determination (Urinary Albumin Excretion, UAE). These results suggest that ACR, spot, timed 4 hours collection offers a simple, reliable, rapid and convinient method for diagnosis and screening of microalbuminuria. Thus, ACR and spot collection can be used as an alternative test to 24 hours collection in the assessment of microalbuminuria in the population with DM.

#### Key Words :

Diabetic nephropathy, microalbuminuria, Urinary Albumin Concentration (UAC : ACR and Spot), timed 4 hours collection , urine 24 hours collection.

## ABSTRAK

### **Kajian penampilan dari urine random ACR, urine tampung 4 jam, urine tampung sesaat, urine tampung 24 jam, untuk pemantauan dini nefropati diabetika**

#### **Mahatma**

#### **Latar Belakang :**

Mikroalbuminuri adalah suatu tanda diagnostik yang signifikan dan prediktor non invasif untuk nefropati diabetika. Akhir-akhir ini mikroalbuminuri juga sebagai faktor resiko independen untuk penyakit kardiovaskuler. Urin tampung 24 jam merupakan baku emas untuk pemeriksaan mikroalbuminuria.

#### **Tujuan :**

Membandingkan urin random ACR, urin tampung sewaktu, urin tampung 4 jam dengan urin tampung 24 jam, diharapkan mempunyai nilai yang tidak berbeda.

#### **Bahan dan cara :**

Suatu analisa potong lintang pada 37 pasien DM tipe II di rumah sakit Kariadi Semarang. Pemeriksaan mikroalbuminuria dengan immunoturbidimetry. Mikroalbuminuri urin tampung 24 jam mempunyai nilai > 30 mg/24 jam sebagai gold standart.

#### **Hasil :**

Hasil penelitian terhadap 37 pasien dengan DM tipe II dengan urinalisa negatif terdiri dari 23 wanita (62,2%) dan 14 laki-laki (37,8%). Mikroalbuminuri ditemukan pada 11 pasien 24 jam, 11 pasien ACR, 10 pasien urin tampung sesaat. Sensitivitas dan spesifisitas ACR dengan 24 jam tampung adalah 90,1% dan 96,86%. Sensitivitas dan spesifisitas sewaktu dengan 24 jam tampung adalah 81,8% dan 96,8%. PPV dan NPV ACR sewaktu dengan 24 jam tampung adalah 90,1% dan 96,86%. PPV dan NPV sewaktu dengan 24 jam tampung adalah 90% dan 92,5%. Sensitivitas dan spesifisitas urine tampung 4 jam dengan 24 jam tampung adalah 60 % dan 83,3 %. PPV dan NPV urine tampung 4 jam dengan 24 jam tampung adalah 75 % dan 71,4 %. Prevalensi ACR dan sewaktu terhadap 24 jam adalah 29,7%..

#### **Kesimpulan :**

Konsentrasi albuminuri (ACR, sewaktu) mempunyai hasil tidak berbeda dengan ekskresi albuminuri (urin tampung 4 jam, urin tampung 24 jam). Pemeriksaan dengan urin sewaktu, ACR lebih mudah, cepat, sederhana dan praktis.

#### **Kata kunci :**

**Nefropati diabetika, mikroalbuminuri, albuminuri konsentrasi (ACR, sewaktu), urin tampung 4 jam, urin tampung 24 jam.**

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut laporan WHO, jumlah penderita Diabetes Mellitus (DM) didunia pada tahun 1993 sudah melebihi 100 juta dengan prevalensi pada orang dewasa sekitar 6%. Di Indonesia diperkirakan sebaran jumlah penderita DM minimal 3,5 juta penderita (tahun 1998), 4 juta penderita (tahun 2000) dan 8,5 juta penderita (tahun 2020). Faktor demografi berupa jumlah penduduk terutama usia diatas 40 tahun yang meningkat, faktor kemakmuran dengan pola hidup serba berkecukupan, berkurangnya penyakit infeksi, kenaikan angka harapan hidup, ikut berperan dalam peningkatan jumlah penderita DM, sehingga diperkirakan prevalensi DM akan meningkat dari tahun ke tahun.<sup>(1)</sup>

Adanya mikroalbumin dalam urin merupakan prediksi akan terjadinya nefropati diabetika. Pengidap diabetes melitus mempunyai prediksi menderita nefropati diabetika 17 kali lebih sering dibandingkan dengan orang normal. Setiap tahun di Amerika Serikat lebih dari 50.000 orang didiagnosis sebagai penyakit gagal ginjal terminal (GGT, ESRD). Dari diagnosa ESRD diatas, urutan penyebab tersering sebagai berikut: penyakit DM (35,9%), tekanan darah tinggi (28,8%), glomerulonefritis (11,4%) polycystic disease (2,9%), nephritis interstitial (2,9%) dan penyebab yang lain (18,1%).<sup>(2,3)</sup>

Penderita nefropati diabetika dan retinopati diabetika yang terjadi pada DM Tipe II 5 tahun setelah didiagnosa adalah 10% dan meningkat secara signifikan mencapai 42,9% pada 10 tahun setelah diagnosis DM. Jika kondisi mikroalbuminuria masih reversibel, kerusakan ginjal yang terjadi masih dini, dan ini dapat diintervensi dengan terapi untuk mencegah terjadinya nefropati diabetika stadium GGT. Timbulnya mikroalbuminuria dan makroalbuminuria pada DM Tipe II juga pernah diteliti di Eropa dengan *cross sectional study* menyimpulkan bahwa prevalensi mikroalbuminuria (27%) dan makroalbuminuria (14%) pada pasien DM Tipe II. Pasien tersebut dengan peningkatan ekskresi albuminuria merupakan karakteristik dengan kegemukan, peningkatan A1C, peningkatan hipertensi arterial, proliferasi retinopati, penyakit jantung koroner, umur, penggunaan insulin, konsumsi alkohol.<sup>(3,4)</sup>

Schmitz (1988) meneliti *influence of microalbuminuri*, dengan UAC  $\pm 200 \mu\text{g/ml}$  pada 416 DM Tipe II, setelah 10 tahun, 56% pasien meninggal oleh karena atherosclerosis (AMI, Stroke) dan 2,3% meninggal karena GJK.<sup>(12,13,14)</sup> Mikroalbuminuria tidak saja merupakan prediktor komplikasi nefropati diabetika tetapi juga sebagai faktor resiko independen yang kuat penyakit kardiovaskuler (Borch-Johnsen, 1999). Selanjutnya mikroalbuminuria juga sebagai prediktor kejadian iskemia yang disebabkan progresivitas aterosklerosis. Berkaitan mikroalbuminuria dengan CHD pada DM Tipe II, juga pernah diteliti yang menyimpulkan bahwa mikroalbuminuria mencerminkan insiden CHD secara klinis pada DM II

sehingga mikroalbuminuria dengan CHD bukanlah kausa yang berhubungan tapi agaknya mencerminkan suatu keadaan yang sering saling menentukan.  
(5.6)

Faktor risiko dari merokok terhadap mikroalbuminuria akan meningkatkan progresivitas dari nefropati diabetika, penelitian menyebutkan bahwa dari interaksi antara merokok dan terjadinya mikroalbuminuria 2 kali menjadi lebih besar.<sup>(7)</sup>

Mikroalbuminuria diperiksa sebagai '*urinary-excretion-rate*' atau '*albumin:creatinine ratio*'. Nilai berkisar antara 20-200 µg/menit pada urine sewaktu atau setara dengan 30-300 mg/24jam dari urin tampung 24jam. Apabila dinyatakan sebagai rasio 'alb:creat' nilai diatas setara dengan 1.9-28 mg/mmol untuk pria dan 2.8-40 mg/mmol pada wanita (Krolewski dan Warram 1997). Untuk membuat skrining mikroalbuminuria, pemeriksaan ACR (albumin-to-creatinine ratio) lebih peka dibanding dengan pemeriksaan albumin biasa.<sup>(8,9)</sup>

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 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.<sup>(10,11)</sup>

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. Pada penelitian lain yang dilakukan di Jepang terhadap penderita DM Tipe II dikatakan bahwa penyakit ginjal merupakan penyebab utama kematian pasien dengan albuminuria persisten, kemudian diikuti oleh penyakit jantung dan penyakit cerebrovaskuler.

John. L di India menyatakan bahwa ekresi albumin urin (UAE) yang awal merupakan prediktor yang kuat terhadap peningkatan terjadinya albuminuria pada penderita DM Tipe II. Sedangkan Kevin meneliti mengenai hubungan mikroalbuminuria dengan glomerulus yang menyimpulkan bahwa mikroalbuminuria pada DM Tipe II menyebabkan kerusakan glomerulus yang meningkat, dan ini merupakan perubahan dari salah satu rusaknya selektivitas ukuran barrier glomerulus atau tubulus dalam melakukan filter protein atau kombinasi dari keduanya. Demikian pula dikatakan pada penelitian Caramori, bahwa albuminurin tetap menjadi prediktor non invasif yang paling mampu dalam mendeteksi resiko nefropati diabetika.<sup>(15)</sup>

Sedangkan penelitian Ahn, menyatakan bahwa tidak ada perbedaan konsentrasi albumin urin (UAC) dengan konsentrasi rasio albumin-creatinin urin (UACR) berdasarkan perbandingan statistik. Pengukuran yang berulang-ulang terhadap UAC dan UACR pada individu yang sama secara statistik tidak berbeda signifikan. Berdasarkan hasil ini, pengukuran

albumin urin (UAC dan UACR) pada sampel urin random (RUS) adalah test yang valid untuk digunakan sebagai skrining nefropati diabetika. Walaupun demikian, pada penelitian Bekker AJ mengatakan bahwa dengan analisa kurve ROC secara jelas menunjukkan bahwa nilai rasio albumin creatinin lebih baik daripada nilai albumin urin, untuk skrining mikroalbuminuria (sensitifitas dan spesifisitas ACR 94% dan 92% dibanding 89% dan 90%). Penggunaan sampel urin juga pernah diteliti oleh J H Warram, yang mengemukakan bahwa penentuan rasio albumin-creatinin pada sampel urin secara random mudah didapat dan dapat dipercaya sebagai tanda adanya peningkatan ekresi albuminurin pada IDDM. Rasio albumin-creatinin juga pernah diteliti oleh Schwab SJ, yang mengatakan bahwa penggunaan sample urin sewaktu untuk menilai albumin creatinin ratio ternyata berkorelasi baik dengan pengukuran protein 24 jam. Sample urin sewaktu dapat dipercaya untuk digunakan sebagai skrining, menilai dan menindak lanjuti albuminuria. Dengan demikian urin sewaktu digunakan untuk menghindari adanya problem-problem yang dihadapi pada pengumpulan urin 24 jam.<sup>(18)</sup>

Pada penelitian yang lain dengan menggunakan multi center study oleh Le Floch disebutkan bahwa penggunaan mikroalbuminuria spot collection didapatkan hasil positif pada 86 pasien dengan sensitifitas 79%, spesifitas 81% dan nilai ramal positif 46%, nilai ramal negative 95%, positif likelihood ratio 4,2, dengan nilai ramal prediktif yang baik, menyimpulkan bahwa mikroalbuminuria spot collection baik untuk skrining test.<sup>(19.)</sup>



Berdasarkan hal tersebut diatas skrining mikroalbuminuria merupakan kebutuhan bagi pasien diabetes mellitus untuk digunakan sebagai pemantauan dini terhadap nefropati diabetika. Hal ini penting untuk menghindari terjadinya gagal ginjal terminal yang sangat memerlukan penanganan multi disiplin, disamping prognosa yang tidak baik juga pembiayaan yang sangat mahal. Di dalam pengumpulan urin juga menjadi pertimbangan karena variabilitas dari ekskresi albumin oleh karena waktu (diurnal, nokturnal), aktifitas, temperatur tubuh, merokok atau tidak, dan sebagainya.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan diatas, maka masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah : Bagaimana akurasi, sensitifitas, spesifisitas, nilai ramal negatif, nilai ramal positif dari pemeriksaan Urine ACR random sampling, urine tampung 4 jam, urine sewaktu untuk tes skrining dan diagnosis mikroalbuminuria pada penderita DM Tipe II, dengan urine tampung 24 jam sebagai referensi penelitian.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan :

Umum :

- Mengevaluasi pemeriksaan Urine ACR random sampling, urine tampung 4 jam, urine sewaktu sebagai alat skrining dan diagnostik mikroalbuminuri pada DM tipe II yang berobat jalan dipoli khusus Penyakit Dalam RS Dr. Kariadi Semarang.

Khusus :

- Untuk membandingkan akurasi penetapan mikroalbuminuria menggunakan Urine ACR random sampling, urine tampung 4 jam, urine sewaktu terhadap urine tampung 24 jam
- Menguji sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif, likelihood ratio positif dan negatif, prevalens dari pemeriksaan mikroalbuminuria Urine ACR random sampling, urine tampung 4 jam, urine sewaktu terhadap urine tampung 24 jam.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

- Diharapkan dapat menentukan nilai sensitivitas, spesifitas, positive predictive value, negative predictive value, likelihood ratio positif dan negatif, prevalen antara Urine ACR random sampling, urine tampung 4 jam, urine sewaktu terhadap urine tampung 24 jam.
- Diharapkan pemeriksaan dengan pengumpulan Urine ACR random sampling, urine tampung 4 jam, urine sewaktu yang lebih sederhana, cepat, mudah, nyaman, praktis dapat digunakan sebagai alternatif pilihan cara skrining dan diagnosis mikroalbuminuria dari pengumpulan urine 24 jam.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Proteinuria

Kemampuan ginjal menyaring protein tergantung beberapa faktor yaitu tekanan filtrasi, ukuran pori, muatan listrik pada membran basal glomerulus, dan reabsorpsi protein dalam tubulus proksimal.<sup>(22)</sup>

Protein didalam urin berasal dari ultrafiltrasi plasma dan dari traktus urinarius sendiri. Protein dengan BM yang rendah (<40.000) akan melewati barier filtrasi glomerulus dan diabsorpsi kembali oleh tubulus ginjal.

Sebanyak 0,1% albumin dalam plasma difiltrasi sebagai ultra filtrat dan 95%-99% dari semua protein yang difiltrasi akan direabsorpsi, sedangkan protein yang BM tinggi (>90.000) tidak mampu melewati barier filtrasi glomerulus pada orang normal. Hasil akhir dari proteinuria terdiri dari 1/3 albumin dan 2/3 globulin. Sedangkan protein yang terbentuk oleh tructus urinarius sendiri adalah *Tamin horsfall* protein yang merupakan *mucoprotein* yang disintesa oleh sel tubulus distal, dan *urokinase* merupakan suatu enzim fibrinolitik yang disekresi oleh sel tubulus serta IgA yang merupakan immunoglobulin yang disintesa oleh sel epithelial tubulus renal.<sup>(23)</sup>

Proteinuri 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.

Proteinuria ini terjadi melalui salah satu dari 4 mekanisme yaitu :

- 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.

## 2.2 Mikroalbuminuria

### 2.2.4 Sejarah mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria (MA) muncul pertama kali dari penelitian diabetes tahun 1963, saat *Keen* dan *Clouverakis* menerangkan suatu proses immunoassay untuk mendeteksi adanya albumin dalam konsentrasi yang amat rendah didalam urine sehubungan dengan penebalan membrana basalis glomerulus. Istilah mikroalbuminuria sendiri sebenarnya bukan dimaksudkan adanya molekul albumin yang lebih kecil, tetapi lebih pada adanya peningkatan sejumlah kecil albumin dalam urin. Istilah yang salah ini tetap tidak berubah sampai sekarang. MA mulai ramai dibicarakan setelah pada tahun 1982 kelompok *Viberti* dan *Parving* secara terpisah melaporkan beberapa penelitian longitudinal yang menunjukkan bahwa pasien-pasien diabetes tipe-1 yang disertai mikroalbuminuria ternyata memiliki risiko gagal ginjal dengan progresif dan mortalitas yang lebih besar.

Penelitian *Parving* dan kawan-kawan yang pertama kali menemukan adanya hubungan antara hipertensi dan peningkatan UAE pada pasien-pasien non diabetik. Selanjutnya banyak penelitian pada pasien-pasien diabetes mellitus (DM) baik tipe-1 atau tipe-2 dan pada populasi umum menunjukkan bahwa MA merupakan faktor risiko yang kuat untuk penyakit ginjal, kardiovaskular atau keduanya.

#### **2.2.4 Batasan mikroalbuminuria**

Bidang diabetologi membuat konsep definisi mikroalbuminuria berdasarkan kemampuannya untuk memprediksi kejadian nefropati diabetik. Mikroalbuminuria adalah peningkatan ekskresi albumin dalam urin yang lebih besar dari batas atas nilai normal, tetapi masih lebih rendah dari albuminuria klinis. Ekskresi albumin normal bervariasi antara 1-22 mg/hari. Variasi harian berkisar antara 31-52% yang dipengaruhi oleh sikap tubuh, latihan dan tekanan darah. Variabilitas terkecil adalah urin yang diambil pada pagi hari yaitu urin yang pertama kali keluar. Oleh karena ekskresi albumin melalui urin tidak konsisten maka ada peneliti yang mengukurnya sebagai *Urinary Albumin Excretion Rate* (UAER) dengan nilai berkisar antara 20-199 ug/menit pada urin sewaktu atau setara dengan 30-299 mg/24 jam dari urin tampung 24 jam, akan tetapi karena sulitnya menampung urin 24 jam maka dapat digunakan pengukuran rasio albumin : kreatinin urin (*albumin : creatinine ratio* = ACR) dari sample urin pagi hari. Batasan MA untuk ACR adalah 30-299 mg/mg kreatinin. Konsensus *American Diabetic*

*Association* (ADA) tentang nefropati DM membuat klasifikasi ekskresi albumin yang dapat dilihat pada table berikut ini

Tabel Batasan nilai kelainan ekskresi albumin (ADA 2004)

Kategori	Urine tampung 24 jam (mg/24 jam)	Urine sewaktu (ug/menit)	Urine pagi hari (ug/mg kreatinin)
Normal	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminuria	30 – 299	20 – 199	30 – 299
Albuminuria klinik	≥ 300	≥ 200	≥ 300

Penggunaan berbagai satuan pengukuran yang tidak seragam, baik kecepatan (ug/menit atau mg/24 jam), konsentrasi (mg/L) atau rasio albumin : kreatinin (ug/mg, mg/g, atau mg/mmol) cukup membingungkan. Untuk memudahkan perbandingan nilai MA berdasarkan berbagai satuan yang ada, dibuatlah perkiraan kasar batasan konvensional MA sebagai berikut :

20 – 200 ug/menit atau 30 – 300 mg/24 jam atau 30 – 300 mg/L atau 30 – 300 mg/mg kreatinin.

Pada DM, MA merupakan prediktor mortalitas premature terutama akibat Penyakit Jantung Koroner (PJK), stroke dan gagal jantung dan gagal ginjal. MA dilaporkan terdapat kira-kira setinggi 20% (12 – 36%) pada populasi DM tipe-2 dan setinggi 30% pada penderita DM tipe-1 dan DM tipe-2 yang berusia lebih dari 55 tahun. Prevalensi MA pada hipertensi esensial non DM bervariasi antara 1 – 56% (5 – 40%).

#### **2.2.4 Variabilitas mikroalbuminuria**

Studi-studi populasi yang ada selama ini menunjukkan prevalensi MA pada non-diabetik yang sangat bervariasi, hal ini karena banyak hal yang

mempengaruhi kadar albumin urin, seperti variasi harian, cara mengumpulkan urin, juga variabilitas dalam metodologi dan biologinya, termasuk bias saat seleksi pasien maupun kriteria inklusi atau eksklusi, berat-ringannya hipertensi, usia, ras, penyakit ginjal yang menyertai, teknik yang digunakan untuk mendeteksi MA dan jumlah sample dalam penelitian kohort.

Variabilitas metodologi berasal dari berbagai faktor, termasuk perbedaan dalam prosedur pengumpulan urin (harian, sepanjang malam, urin pagi hari), walau independen terhadap cara pengambilan sample, hasil pengukuran masih amat bervariasi. Pengukuran berulang dapat membantu akan tetapi tidak sepenuhnya dapat memecahkan masalah, karena walau telah dikumpulkan dengan hati-hati, nilai albuminuria masih dua kali lebih variable dibandingkan kreatininuria. Hal ini menjadi makin rumit akibat penggunaan berbagai satuan pengukuran, baik kecepatan (ug/menit atau mg/24 jam), konsentrasi (mg/L) atau rasio albumin : kreatinin (ACR, mg/g atau mg/mmol). Penggunaan tes semi-kuantitatif, yang cenderung overestimasi terhadap konsentrasi albumin urin dapat menerangkan tingginya prevalensi mikroalbuminuria yang dilaporkan beberapa studi berskala besar.

Rasio albumin : kreatinin urin memiliki keuntungan dalam studi epidemiologi, karena mudah diukur dan memiliki korelasi yang tinggi dengan albumin urin 24 jam. Skrining MA, pemeriksaan ACR lebih baik

dibandingkan pemeriksaan ekskresi albumin urin (sensitifitas dan spesifitas ACR ialah 94% dan 92% dibandingkan 89% dan 90%).

Alasan – alasan biologis untuk variabilitas prevalensi MA mencakup jenis kelain, etnis dan keadaan-keadaan klinisnya. Pada pengukuran albuminuria berdasarkan waktu (ug/menit atau mg/24 jam), pria cenderung menunjukkan nilai yang lebih tinggi. Asal etnis juga mempengaruhi variabilitas sistematik. Kadar MA amat bervariasi pada ras Kuakasia sehat yang non-diabetik, kecuali pada komunitas Finlandia. Pada non Kaukasia terutama penduduk asli Amerika, diperoleh variasi yang lebih besar 2-3 kali lipat. Hipertensi, prevalensi penyakit kardiovaskuler lain, intoleransi glukosa, diabetes melitus pada sample penelitian juga mempengaruhi variabilitas hasil. Beberapa penelitian menunjukkan prevalensi MA yang berbeda jauh meskipun prevalensi penderita hipertensi relatif hampir sama, hal ini antara lain karena ada yang memasukkan pasien DM dan gangguan toleransi glukosa (GTG) ke dalam sample penelitian, sedangkan yang lain tidak.

Beberapa faktor lain yang mempengaruhi kadar albuminuria ialah olahraga atau aktifitas berat, infeksi saluran kemih, infeksi ginjal, batu ginjal, glomerulosklerosis, obat atau zat nefrotoksik, demam, gagal jantung, perokok, peminum alkohol, posisi badan, diit, kehamilan, hematuria.

#### **2.2.4 Patofisiologi terjadinya mikroalbuminuria**

Ada dua faktor utama terjadinya MA, yaitu faktor hemodinamik (tekanan hidrostatik glomerulus) dan non-hemodinamik (permeabilitas membran



basalis glomerulus). Tekanan hidrostatik glomerulus diatur oleh kontraksi arteriol afferent (yang lebih dipengaruhi *Atrial Natriuretik Peptide* dan *Calcium Channel Blocker*) dan arteriol efferent (yang lebih dipengaruhi angiotensin II). Sebagai respon homeostasis normal, naiknya tekanan darah sistemik akan menyebabkan terjadi peningkatan resistensi vaskuler ginjal, penurunan aliran darah ginjal, laju filtrasi glomerulus (LFG) yang normal dan meningkatnya fraksi filtrasi. LFG yang normal dapat dipertahankan oleh mekanisme autoregulasi dengan cara meningkatkan resistensi dan konstriksi arteriol afferent, sehingga tekanan hidrostatik intraglomerulus dijaga tetap normal. Bila mekanisme autoregulasi ini terganggu atau bila terjadi konstriksi di arteriol efferent, membuat tekanan darah sistemik secara langsung mempengaruhi glomerulus sehingga akan terjadi peningkatan tekanan hidrostatik intraglomerulus yang akan menimbulkan kerusakan pada ginjal dan memudahkan terjadinya ekskresi protein dan glomerulosklerosis. Patofisiologi glomerulosklerosis tidak terlepas dari kelainan endotel pembuluh darah seperti aterosklerosis dimana faktor risiko seperti usia tua, laki-laki, hipertensi, DM, merokok, peningkatan LDL kolesterol, penurunan HDL kolesterol, aktifitas, stress, menopause dan riwayat keluarga sangat berperan terhadap risiko penyakit kardiovaskuler. Selain pengaruh hemodinamik, kerusakan pada ginjal dapat terjadi karena pengaruh faktor local seperti system angiotensin aldosteron (RAA), interleukin pro inflamasi, protrombotik dan lain-lain.

Patogenesis MA masih belum banyak diketahui. Dalam hal ini disfungsi endotel memegang peranan penting, selain dari lipid yang abnormal, faktor protrombotik, peningkatan aktifitas RAAS dan inflamasi sistemik.

Albumin merupakan protein yang bebas karbohidrat, dimana pada orang normal protein serum mengandung 60% albumin. Fungsi albumin sendiri adalah sebagai transport bahan-bahan insoluble untuk mengikat Ca, cortisol, sex hormon, drug, asam lemak serta untuk mempertahankan tekanan onkotik dan membantu penyediaan asam amino. Karena konsentrasi albumin di dalam plasma tinggi dan mempunyai BM yang sedang, serta kemampuan filtrasi barrier yang terbatas, maka sejumlah kecil albumin berada di urine normal.<sup>(24)</sup>

Impermeabilitas glomerulus terhadap albumin terjadi akibat bentuk albumin yang memanjang dan adanya penolakan dari muatan negatif yang terdapat pada membran basal glomerulus. Selain itu tubulus proksimalis bertindak sebagai *Scavenger Cell* yang bekerja aktif menangkap protein dalam jumlah kecil yang masih bebas dari proses filtrasi glomerulus. Bila terjadi gangguan pada glomerulus, maka ukuran dan atau muatan sawar selektif dapat rusak/terganggu dengan akibat makromolekul dapat menerobos masuk. Berbagai hal yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan/ gangguan pada ukuran.muatan sawar antara lain: kerja jasmani berat, demam, hipertensi, merokok, diabetes mellitus, preeklamsi, keganasan, akibat kelainan primer diginjal sendiri.<sup>(25,26)</sup>

Mikroalbuminuria adalah keadaan terdapat peningkatan, dimana ekskresi albumin dalam urin lebih besar dari batas atas nilai rujukan. Dengan kemajuan teknis pemeriksaan laboratorium telah dimungkinkan untuk mendeteksi secara dini adanya peningkatan subklinis ekskresi albumin. Dengan cara ini dapat diketahui adanya kelainan ginjal ringan yang masih dapat diperbaiki dengan pengelolaan penderita secara baik. <sup>(27)</sup>

Pada diabetes mellitus yang dini, peningkatan filtrasi albumin terjadi karena permeabilitas membran basal meningkat. Perubahan permeabilitas terjadi karena muatan negatif pada membran basal melemah akibat gangguan metabolisme yang mempengaruhi pembentukan glukosaminoglikan (molekul bermuatan negatif pada membran basal yang memberikan muatan negatifnya melalui gugus fosfat). Karena pembentukan glikosaminoglikan menurun, muatan negatif melemah, sehingga selektifitas glomerulus terhadap albumin menurun. <sup>(29,30)</sup>

Pada diabetes juga terlihat perubahan pada ginjal adalah pembesaran ukuran ginjal dan hiperfiltrasi. Pada diabetes, arteriole efferentt lebih sensitif terhadap pengaruh angiotensin II dibanding arteriole afferentt, dan mungkin inilah yang dapat menerangkan mengapa pada diabetes yang tidak terkontrol, tekanan intraglomeruler naik, hiperfiltrasi dan hipertensi intraglomeruler yang mempunyai efek merusak.

Pada mikroalbumin pori membran basal glomerulus menjadi lebih besar sehingga mudah dilewati molekul besar. Pada saat ini terjadi juga kerusakan sedikit pada tubulus yang ditandai dengan ekskresi enzim

lisosomal tubulus yaitu *N* asetil  $\beta$ , *D* glukosamidase, dan penurunan kapasitas absorpsi tubulus. Peningkatan filtrasi glomerulus dan penurunan absorpsi kapasitas tubulus menyebabkan albumin dapat ditemukan didalam urin sebesar 20-200  $\mu$ l/menit. Pada kondisi mikroalbuminuria ini, masih reversible, kerusakan ginjal masih dini, dan dapat diintervensi dengan terapi yang baik.<sup>(29,30)</sup>

Nefropati diawali dengan albuminuri yang masih rendah tetapi sudah abnormal ( $\geq 30$  mg/hari atau 20  $\mu$ g/menit). Tanpa intervensi 80% 'incipient-nephropathy' naik ekskresinya 10-20% tiap tahun dan menjadi 'over-albuminuria' dalam stadium 'overt-nephropathy', GFR turun 2-20 ml/min per tahun. Pada DM-2 sesudah diagnosis ditegakkan justru terlihat cepat menjadi mikroalbuminuri dan overt nephropathy, karena sebenarnya proses DM-2 telah lama dimulai.<sup>(31,32)</sup>

Saat ini berkembang pendapat tentang korelasi antara mikroalbuminuria dengan aterosklerosis. Deckert berpendapat tentang adanya kemiripan antara sel mesangial pada glumerulus dan sel myomedial pada arteri. Keduanya mempunyai sifat kontraktil. Pada responden dengan mikroalbuminuria terjadi proliferasi sel mesangial pada glomerulus dan sel myomedial pada dinding arteri. Sel-sel tersebut mensintesis kolagen IV, fibronectin laminin dan heparan sulfat proteoglikan (HS-PG).

Menurut Deckert (1992) kunci kebocoran albumin lewat glomerulus dan proses aterosklerosis adalah HS-PG, hal ini dibuktikan dengan suatu percobaan menggunakan suntikan antibodi monoklonal terhadap HS-PG

yang dapat menimbulkan mikroalbuminuria hanya dalam beberapa menit. Shimamura dan Spiro (1987) mendapatkan berkurangnya densitas HS-PG ini juga terjadi pada pembuluh darah koroner. Ditemukan hubungan terbalik antara HS-PG dengan kadar kolesterol di dalam sel pembuluh darah besar manusia, dimana makin rendah kadar HS-PG makin tinggi kolesterol dalam sel pembuluh darah.

### 2.3 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 meningkat 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.<sup>(18,19)</sup>

Perlukaan glomerulus secara langsung efek hiperglikemi sebagai *glucotoxicity* mengganggu sel dan proliferasi serta menambah sintesa *collagen, fibronectin, 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 albuminuria.

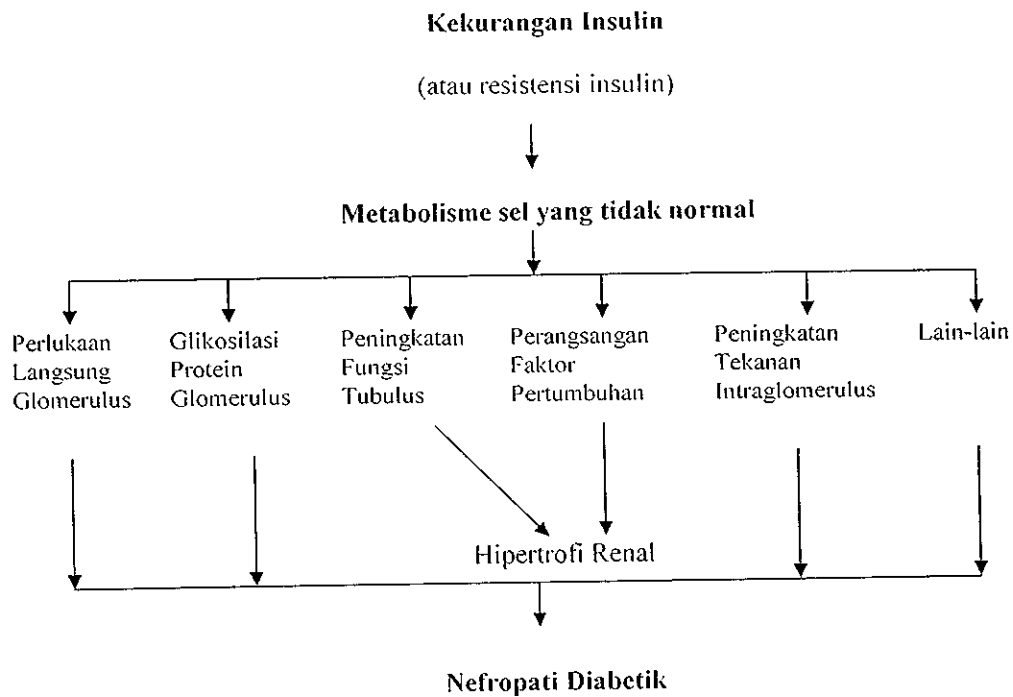
Glikosilasi protein glomerulus pada ginjal (termasuk mata, syaraf) glukosa masuk sel tanpa bantuan insulin, sehingga kadar glukosa intrasel yang tinggi cepat tercapai dan jalur *hexokinase* cepat jenuh, selanjutnya jalur

alternatif, *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 disamping aktivitas *fosfolipase A2* dan vasodilator *prostaglandin* dengan akibat hiperfusi dan hiperfiltrasi ginjal.

Perangsangan faktor pertumbuhan peran IGF-1, eikasonoids, PDGF, angiotensin II, endotelin, TGF- $\beta$  menyebabkan hipertrofi dan mengatur produksi matriks (fibronektin, kolagen, tenaskin, proteoglikan) serta menghambat degradasi matriks ekstrasel. Pengaruh akhirnya ialah meningkatkan aktivitas sistem TGF- $\beta$  yang dicapai dengan produksi yang ditingkatkan (oleh thromboxan, PDGF, angiotensin) atau *upregulation reseptor* TGF- $\beta$ . Lagipula hiperglikemi juga akan menaikkan sintesis DAG aktivitas PKC sintesis TGF- $\beta$ 1.<sup>(28,29,30)</sup>

Peningkatan tekanan glomerulus 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 efferentt lebih peka terhadap angiotensi II daripada arteriole afferentt. Glikasi proteoglikan terbukti mengurangi muatan negatifnya sehingga konsekuensinya akan mengakibatkan kebocoran protein bermuatan negatif dari plasma.<sup>(24,25,26)</sup>

Salah satu kemungkinan lain yang menyebabkan nefropatik diabetik adalah kadar homosistein yang merupakan risiko mikroalbuminuri, independen dari DM Tipe II maupun hipertensi.



Skema Patogenesis Nefropati Diabetik (dikutip dari Djokomoeljanto, 1999)

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.

Pembagian ND menurut Mogensen adalah sebagai berikut :

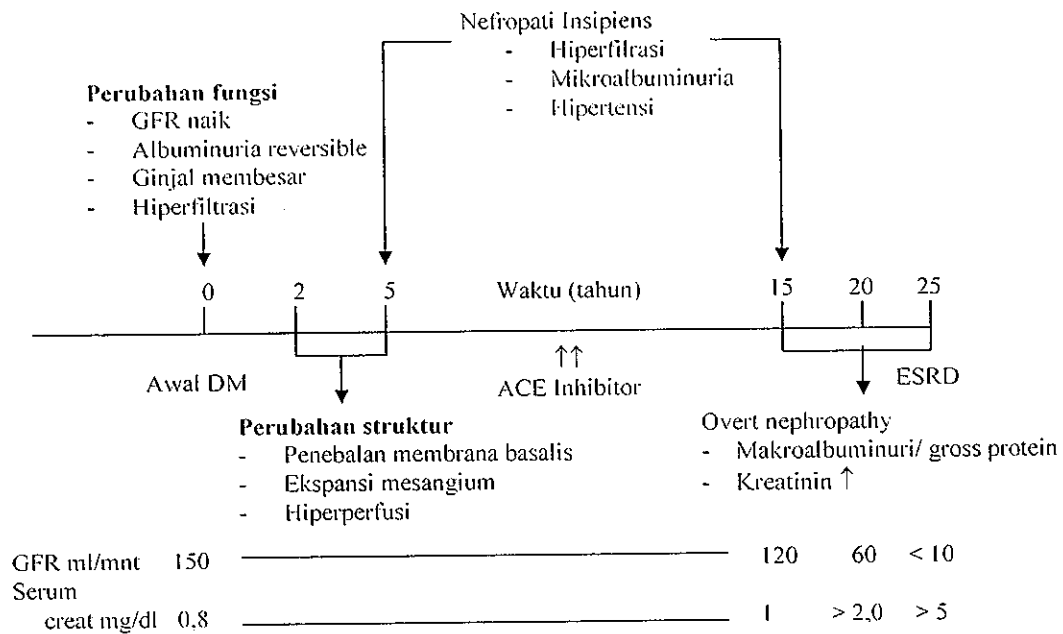
- Stadium I : Hiperfungsi hipertrofi awal, umumnya stadium ini ditemukan saat diagnosis DM ditegakkan.
- Stadium II : Lesi tanpa gejala klinik, terdapat lesi-lesi histologi pada ginjal berupa penebalan membrana basalis.
- Stadium III : Nefropati diabetik insipien gejala utamanya mikroalbuminuri, yaitu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

Pada awalnya proses, terjadi hiperfiltrasi, yang pada DM-1 normotensif tetapi pada DM-2 tensi agak naik. Ekskresi albumin masih normal untuk beberapa tahun. Fase ini dipengaruhi kadar glukosa dan tensi pasien, hingga suatu waktu mencapai fase selanjutnya yaitu fase yang disertai mikroalbuminuria. Fase selanjutnya, fase mikroalbuminuria sebenarnya membuktikan adanya kerusakan ginjal. Fase ini disebut 'incipient nephropathy (ADA 2004) ia akan menjadi progresif (kerusakan lebih lanjut) apabila tidak dilakukan upaya khusus. Perubahan ke arah progresif ini dipacu oleh hiperglikemi dan hipertensi.<sup>(13,18,19)</sup>

Di dalam tahap inilah ACE-inhibitor berperan, sebab dalam tahap mikroalbuminuri GFR belum mengalami perubahan. Stadium mikroalbuminuri ini merupakan tahap ideal untuk melakukan intervensi, sebab relatif ginjal masih belum mengalami kehilangan fungsinya (GFR)



dalam fase proteinuria dan gangguan ginjal nyata, dapat dilakukan skrining kemih pagi untuk memeriksa albuminuria atau rasio albumin / kreatinin. Tentu saja positif palsu dapat terjadi misalnya pada ISK, gerakan olah raga, demam dan bekerja/stres berat. Progresivitasnya proses dapat dihambat dengan mengupayakan tensi dan glukosa darah mendekati nilai normal.<sup>(32,33)</sup>



### Perjalanan penyakit pada nefropati diabetika

#### 2.4 Penetapan Laboratorium Mikroalbuminuria

##### 2.4.1 Laboratory Methods/Immuno Methods

- a. Radioimmuno Assay
- b. Radial Immunodiffusion
- c. Immunoturbidimetry
- d. Immuno Nephelometry

e. Enzym Linked Immunosorbent Assay

#### 2.4.2 Non Immunological Methods

- Acolourimetric methods

#### 2.4.3 Side Room Test Microalbuminuria/Semi Quantitative

a. Side agglutination test

b. Sensitive dipstick test

c. Tablet test

#### 2.4.4 ACR

### 2.5 Pengumpulan urin ada beberapa cara :

Menurut ADA 2004 : Pengumpulan urin untuk skrining mikroalbuminuri :

a. Albumin kreatinin rasio (ACR)

- Urine Random collection

b. 24 hours collection urine

c. Timed collection : 4-6 hours urine collection or overnight

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Desain penelitian ini adalah *cross sectional study* dengan pendekatan deskriptif analitik dan mengukur nilai diagnostik (*Diagnostic value / diagnostic performance*) dari mikroalbuminuria urine ACR., urine timed 4 hours collection, urine spot collection terhadap urine tampung 24 jam pada DM Tipe II.

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian dimulai bulan April 2004.

#### **3.3. Gold Standart**

Baku emas pada penelitian ini adalah albumin urine excretion 24 hours ( penetapan dari *American Diabetic Asotiation : Microalbuminuria : > 30 mg/24 hours* ).

#### **3.4. Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah semua penderita DM Tipe II dan berobat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Responden penelitian : populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi kelompok penderita meliputi :

- (1) Penderita DM Tipe II
- (2) Kadar proteinuria negatif
- (3) Umur > 40 tahun,
- (4) Obat OHO/TKOI
- (5) Laki-laki dan wanita

Kriteria eksklusif:

1. demam
2. pekerja berat secara fisik
3. Merokok
4. wanita hamil
5. ISK ( Infeksi Saluran Kemih )

### 3.5 Jumlah Sampel

- Besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus yang dipakai adalah sebagai berikut :

$$N = Z_{1-d/2} \times \sqrt{P(1-p):d^2}$$

$$N = \text{jumlah sampel}$$

$$Z_{1-d/2} = \text{tingkat kepercayaan } 95\% = 1,96$$

$$P = \text{perkiraan proporsi populasi}$$

$$d = \text{tingkat kesalahan yang diharapkan/dibolehkan } 10\%$$

Jumlah sampel berdasarkan perhitungan di atas:

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

### 3.6 Variabel Penelitian

Variabel yang dikumpulkan dalam penelitian ini meliputi :

Identitas pasien yaitu : nama, alamat, umur, lama menderita DM Tipe II, jenis kelamin, OHO/TKOI, tensi, GD I, GD II kolesterol, trigliserida, berat badan, tinggi badan, suhu axilar.

Sebelum dilakukan penelitian terhadap mereka yang sudah terseleksi sebagai sampel penelitian, dilakukan *inform-consent* dengan menandatangani pernyataan tidak berkeberatan dilakukannya penelitian.

### 3.7 Pengumpulan Data/Strategi Penelitian

1. Untuk mendapatkan responden yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan dengan pendekatan/approach terhadap responden, kemudian responden yang menyetujui ikut penelitian dilakukan pengukuran tensi, berat badan, tinggi badan, suhu tubuh, pengambilan dan pengukuran volume urine sample untuk urinalisa
2. Bahan diambil dari urin tampung 24 jam (pada mulai penampungan kemih pertama dibuang selanjutnya kemih kedua ditampung selama 24 jam). Penampungan menggunakan jerigen plastik 2,5 liter dan selama penampungan jerigen disimpan ditempat sejuk (dikamar mandi). Esok harinya (24 jam setelah penampungan) urin dikirim ke laboratorium

klirik swasta di Jakarta untuk diperiksa kadar albuminurianya dengan metode *immunoturbidimetric assay*.

3. Penelitian dilakukan dengan pemeriksaan sekali kadar mikroalbumin 24 jam, urine random untuk ACR, urine tampung 4 jam, urine tampung sewaktu, terhadap 37 orang sebagai subyek. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Swasta di Jakarta.

### **3.8 Alat, Bahan, dan Metode Pemeriksaan**

#### **3.8.1 Alat yang digunakan**

- alat penampung urin berupa jerigen plastik bersih dengan kapasitas 2,5 lt.
- *Automated clinical analyzer Roche/Hitachi 9*

#### **3.8.2 Bahan**

- R1 (Buffer) :  
TRIS buffer 50mmol/l; 8,0 PEGA, 2%; EDTA 3,7 g/l; preservative
- R2 (Anti-albumin antibodies)  
Polyclonal anti-human albumin antibodies; TRIS buffer 100mmol/l; PH 7,2; preservative
- R3 (Calibrator):  
Albumin (human); phosphate buffer 50 mmol/l; PH 8,0; preservative

#### **3.8.3 Cara Pemeriksaan**

- Sampel yang dibutuhkan 15 mikroliter.
- Reagen 1 yang dibutuhkan 250 mikroliter

- Reagen 2 yang dibutuhkan 50 mikroliter
- Suhu pada 37C
- Panjang gelombang 700 dan 340 (dibaca duplo)
- Waktu yang dibutuhkan untuk membaca 10 menit.

Pemeriksaan mikroalbuminuria dilakukan dengan cara *immunoturbidimetric assay* . Prinsip kerjanya adalah Albumin dalam urin bereaksi dengan antibody spesifik, dan dengan adanya polietilen glikol, maka akan cepat terbentuk presipitat kompleks imun. Hal ini menyebabkan kekeruhan. Kekeruhan ini diukur secara fotometris. Hasilnya sebanding dengan kadar albumin dalam urin.

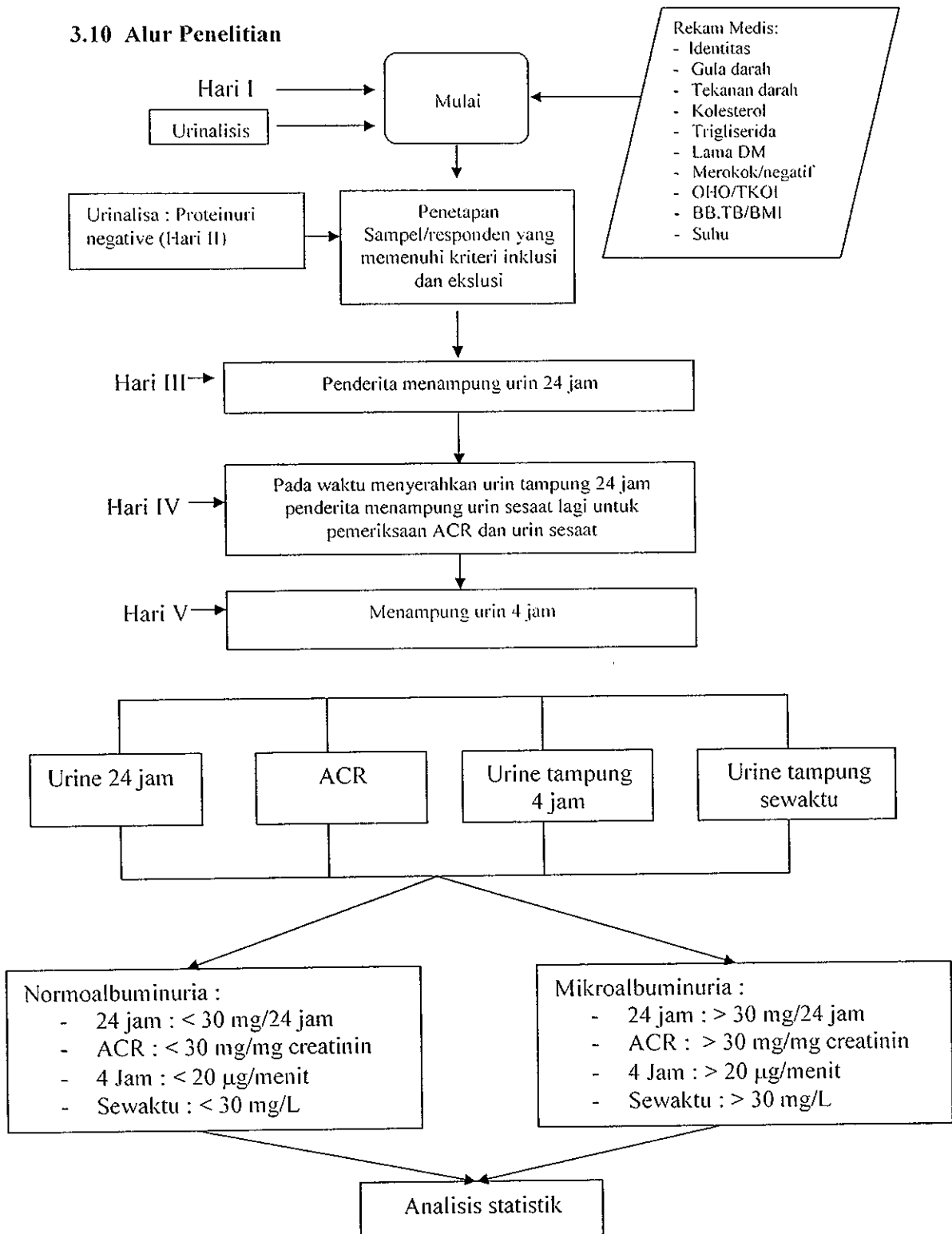
### 3.9. Definisi Operasional

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	INTRUMEN	KATEGORI
Proteinuria (Urinalisa)	Kadar protein dalam urin melebihi ekskresi protein normal (150 mg/24 jam atau melebihi 1-14 mg/dl)	Dipstick	Trace 1+ 2+ 3+ 4+
Hipertensi	Kenaikan Tekanan Darah yang ditandai dengan TD sistole $\geq 140$ dan diastole $\geq 90$	Tensimeter merk NOVA	- Normotensi : < 140/ 90 - STAGE I. Sist > 140 < 160 Dist > 90, < 100 II. Sist > 160 Dist > 100
Demam	Suhu diukur dengan termometer di aksila selama 5 menit		Febris > 37,8 °C
Infeksi/ ISK	Adanya gejala disuria, anyang-anyangan, demam dengan urinalisa lekosituria dan hematuria.		
Status Glikemi	Ditetapkan berdasarkan kadar GD puasa (GD I)		Sesuai ketentuan ADA 2004

	dan 2 jam postprandial (GD II)		<b>Normal</b> : GD I : < 100 mg/dl GD II : < 140 mg/dl <b>IFG/IGT</b> : GD I : 100-126 mg/dl GD II : 140-199 mg/dl <b>DM</b> : GD I : ≥ 126 mg/dl GD II : ≥ 200 mg/dl
Dislipidemi	Rata-rata kadar kolesterol total dan kadar trigleserida melebihi nilai normal		Kadar kolesterol normal : < 200 mg/dl Dislipidemia: Kolesterol total ≥ 200 mg/dl Trigliserida ≥ 200 mg/dl



### 3.10 Alur Penelitian



### 3.11 Analisa Statistik

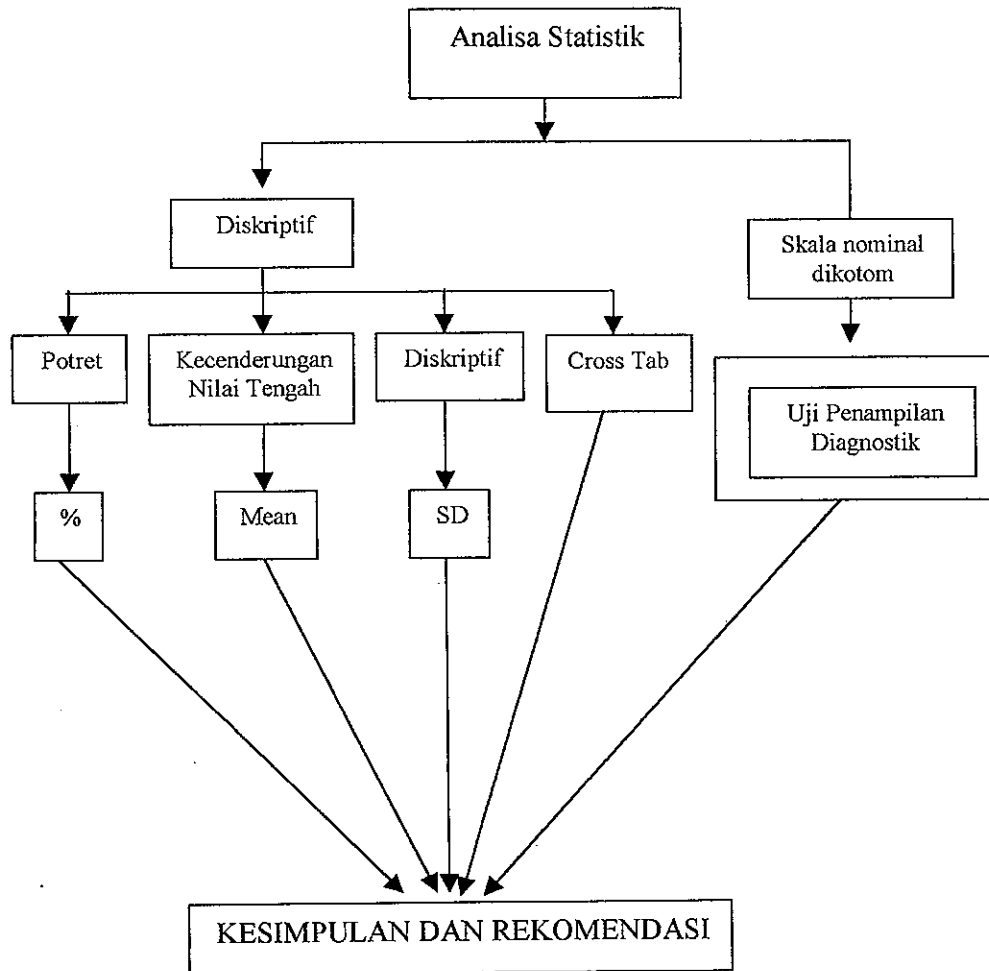
1. Data yang diperoleh ditabulasi dan dianalisis secara deskriptif. Data tersebut meliputi:

- umur
- jenis kelamin
- Tekanan darah
- lama menderita DM
- pemakaian OHO/TKOI
- kolesterol
- trigliserida
- BMI
- GDI/GDII

2. Uji Penampilan Diagnostik

Uji penampilan diagnostik, dengan melihat sensitivitas dan spesifitas serta nilai ramal positif dan negatif, prevalens, likelihood ratio positive dan negative dari pemeriksaan urine random ACR, urine tampung 4 jam, urine sewaktu terhadap urine tampung 24 jam dengan menggunakan tabel 2 x 2.

## Analisa Statistik

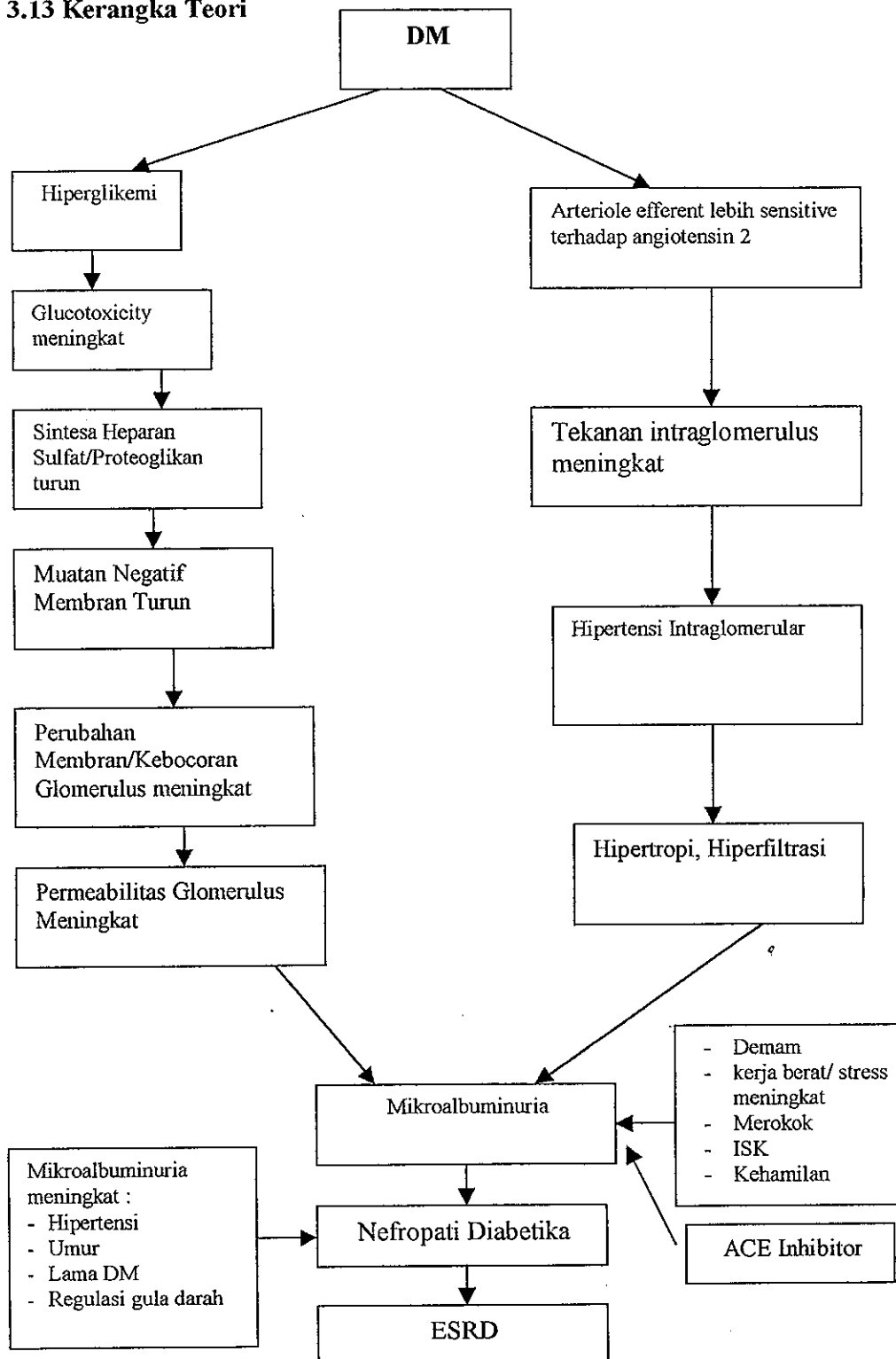


### 3.12 Rencana Jadwal Penelitian

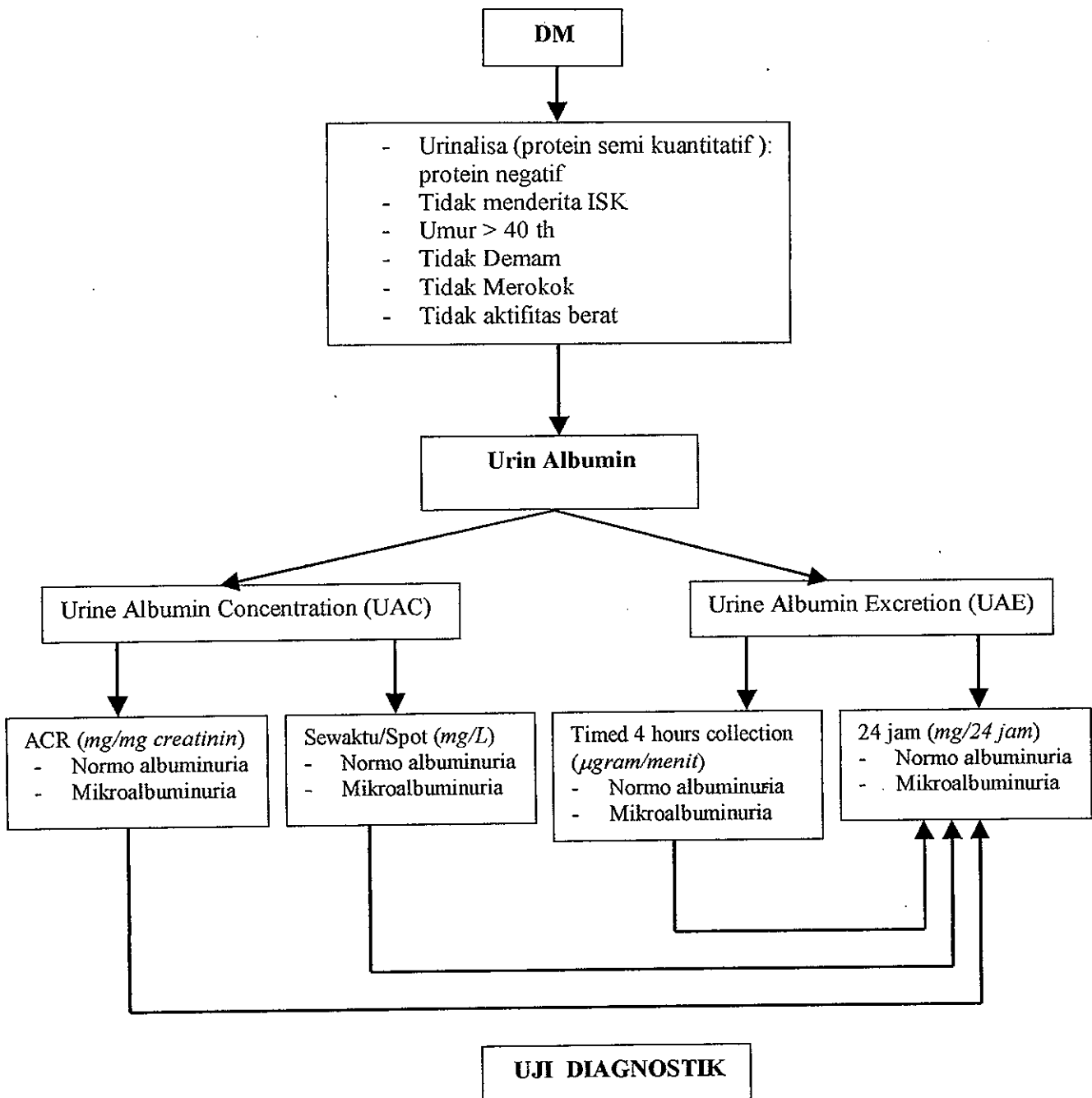
Penelitian ini berlangsung selama 3 bulan (sampai sampel mencukupi) dan dilaksanakan di RS Dr. Kariadi, dengan jadwal seperti termuat dibawah ini.

Tahapan Kegiatan	Minggu ke											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Persiapan	■	■										
Penyusunan Proposal	■	■										
Persiapan alat dan bahan			■	■								
Pelaksanaan					■	■						
Pengumpulan data							■	■				
Penyelesaian :									■	■	■	■
a. Analisa									■	■	■	■
b. Pembuatan laporan									■	■	■	■
c. Presentasi												■

### 3.13 Kerangka Teori



### 3.14 Kerangka Konsep



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Penelitian yang dimulai bulan April 2004, telah didapatkan responden yang memenuhi kriteria inklusi eksklusi sebanyak 71 orang. Dari 71 orang penderita DM terkontrol rutin yang memenuhi kriteria inklusi eksklusi tersebut, dilakukan pemeriksaan urinalisa dengan hasil 63 orang urinalisa (protein semi kuantitatif) negatif dan 8 orang dengan urinalisa protein positif (protein  $\geq$  25 mg).

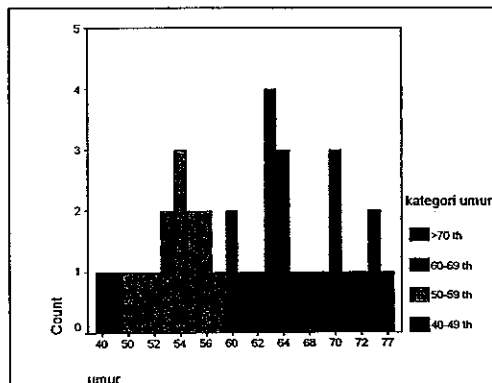
Dari 63 penderita urinalisa negatif yang menyetujui mengikuti penelitian sebanyak 53 penderita. Dari 53 penderita yang menyetujui, yang datang untuk diperiksa urine skrining albuminuria 24 jam, ACR Random, urin tampung sewaktu sebanyak 37 orang. Yang datang kembali di hari ke dua untuk pemeriksaan urine tampung 4 jam sebanyak 11 orang.

#### 4.1. Variabel Data / Analisa Deskriptif

##### 4.1.1. Potret / Mean / SD

**Tabel 1. Umur**

	Frequency	minimum	maximum	persent	mean	SD
Umur	37	40	77	100	60,86	8,61
40-49	2			5,4		
50-59	13			35,1		
60-69	14			37,8		
> 70	8			21,6		



Rerata umur responden 60,8 th, dengan umur termuda 40 th dan tertua 77 th. Kelompok umur terbanyak antara umur 60 – 69 th.

**Diagram 1. umur**

**Tabel 2. Jenis Kelamin, BMI, Tensi, Lama DM, GD I, GD II, Kolesterol, Trigliserida, Pemakaian Insulin**

	Frequency	minimum	maximum	persent	mean	SD
Jenis kelamin	37	-	-	100	1,62	0,49
Wanita	23	-	-	62,2		
Laki-laki	14	-	-	37,8		
BMI	37	18,97	31,89	100	22,37	2,60
18-22,99	29			78,4		
23-27,99	7			18,9		
> 28	1			2,7		
Tensi	37	80	180	100	130	12,18
Normotensi	4			10,8		
Hipertensi st I	25			67,6		
Hipertensi st II	8			21,6		
Lama DM	37	2	14	100	6,86	3,38
< 5 th	14			37,8		
9-10 th	17			45,9		
11-15 th	6			16,2		
GD I	37	111	342	100	175,9	45,54
Normoglikemia	5			13,5		
Hiperglikemia	32			86,5		
GD II	37	102	424	100	196,8	71,96
Normoglikemia	15			40,5		
Hiperglikemia	22			59,5		
Cholesterol	37	128	305	100	209,5	40,18
Normolipidemi	15			40,5		
Dislipidemi	22			59,5		
Trigliserida	37	135	330	100	200,2	43,16
Normolipidemi	19			51,4		
Dislipidemi	18			48,6		
Pemakaian insulin (+)	4			10,8	1,86	31
Pemakaian insulin (-)	33			89,2		



Jenis kelamin responden wanita lebih banyak 23 (62,2%) daripada laki-laki 14 (37,8%).

Rerata BMI adalah 22,37. Respondent Normal wight 29 (78,4%), dan Responden obsitas I (2%).

Responden paling banyak adalah Hipertensi stage I 25 (67,6%) dan Hipertensi stage II 8 (21,6%).

Rerata responden mengalami DM : 6,86 th. Paling banyak lama DM antara 6-10 th : 17 (45,9%).

Rerata Responden GD I : 175,9. hiperglikemi : 32 (86,5%).

Rerata Responden GD II : 196,8. hiperglikemi : 22 (59,5%).

Rerata responden kolesterol : 209,5. responden dislipidemi : 22 (59,9%).

Rerata responden trigliserida : 200,2. menderita dislipidemi : 18 (48,6%).

Responden pemakai insulin 4 (10,8%).

**4.1.2. Penampilan uji diagnostik mikroalbuminuria ACR, sewaktu, 4 jam, dengan gold standart mikroalbuminuria 24 jam. ( Tabel 3 )**

		24 jam		
		albuminuria	Normo albumin	
ACR	ALB	10	1	11
	normo	1	25	26
		11	26	37
Spot	ALB	9	1	10
	normo	2	25	27
		11	26	37
4 jam	ALB	3	1	4
	normo	2	5	7
		5	6	11

**Hasil mikroalbuminuria antara urine 24 jam dan ACR :**

- Pengukuran urine 24 jam : Normal : 26 dan albuminuria : 11,
- Pengukuran ACR : Normal : 26 dan albuminuria : 11
- ACR dan urine 24 jam albuminuria : 10
- ACR albuminuria 24 jam normal : 1
- ACR normal 24 jam albuminuria : 1
- ACR dan 24 jam normal : 25

**Hasil mikroalbuminuria antara urine 24 jam dan spot :**

- Pengukuran urine 24 jam : Normal : 26 dan albuminuria : 11
- Pengukuran Spot : Normal : 27 dan albuminuria : 10
- Spot dan 24 jam albuminuria : 9
- Spot albuminuria 24 jam normal : 1
- Spot normal 24 jam albuminuria : 2
- Spot dan 24 jam normal : 25

**Hasil mikroalbuminuria antara urine 24 jam dan 4 jam :**

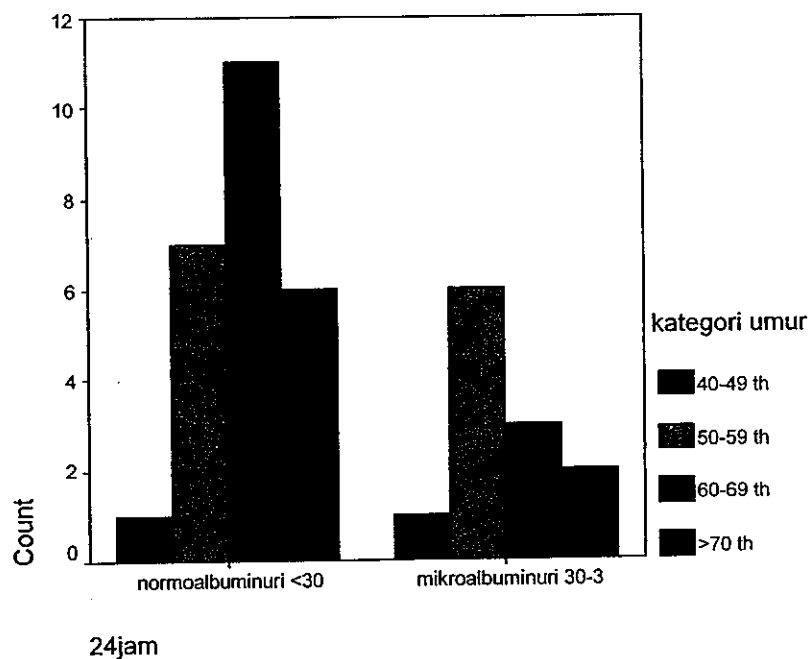
- Pengukuran urine 24 jam : Normal : 6 dan albuminuria : 5
- Pengukuran 4 jam : Normal : 7 dan albuminuria : 4
- 4 jam dan 24 jam albuminuria : 3
- 4 jam albuminuria 24 jam normal : 1
- 4 jam normal 24 jam albuminuria : 2
- 4 jam dan 24 jam normal : 5

### 4.1.3. Crosstab antara albuminuria dengan variable (umur, lama DM, Hipertensi, gula darah) ( Tabel. 4 )

Tabel dan diagram umur di crosstab dengan mikroalbuminuria

		24jam		Total	
		normoalbuminuri <30 mg/24 jam	mikroalbuminuri 30-300 mg/24 jam		
kategori umur	40-49 th	Count	1	1	2
		% of Total	2.7%	2.7%	5.4%
	50-59 th	Count	7	6	13
		% of Total	18.9%	16.2%	35.1%
	60-69 th	Count	11	3	14
		% of Total	29.7%	8.1%	37.8%
	>70 th	Count	6	2	8
		% of Total	16.2%	5.4%	21.6%
Total		Count	25	12	37
		% of Total	67.6%	32.4%	100.0%

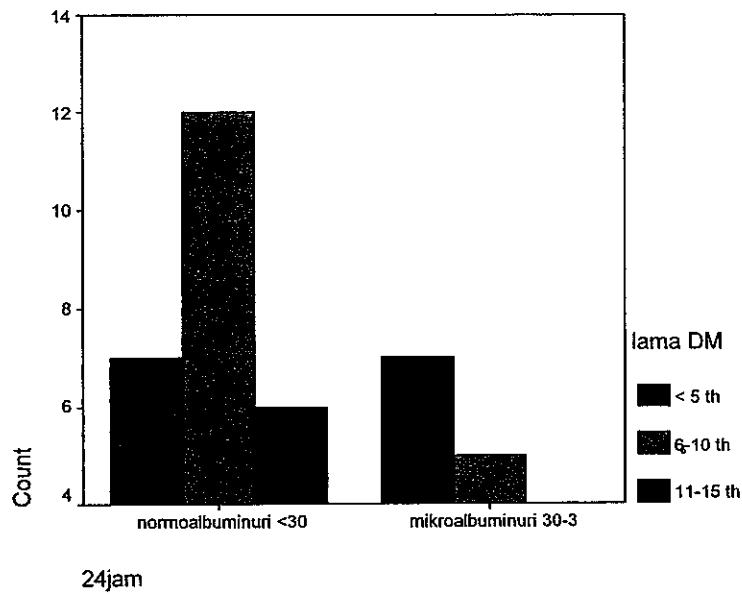
Diagram 2



**Tabel dan diagram Lama DM di crosstab dengan mikroalbuminuria (Tabel. 5)**

			24jam		Total
			normoalbuminuri <30 mg/24 jam	mikroalbuminuri 30-300 mg/24 jam	
lama DM	< 5 th	Count	7	7	14
		% of Total	18.9%	18.9%	37.8%
	6-10 th	Count	12	5	17
		% of Total	32.4%	13.5%	45.9%
	11-15 th	Count	6		6
		% of Total	16.2%		16.2%
Total		Count	25	12	37
		% of Total	67.6%	32.4%	100.0%

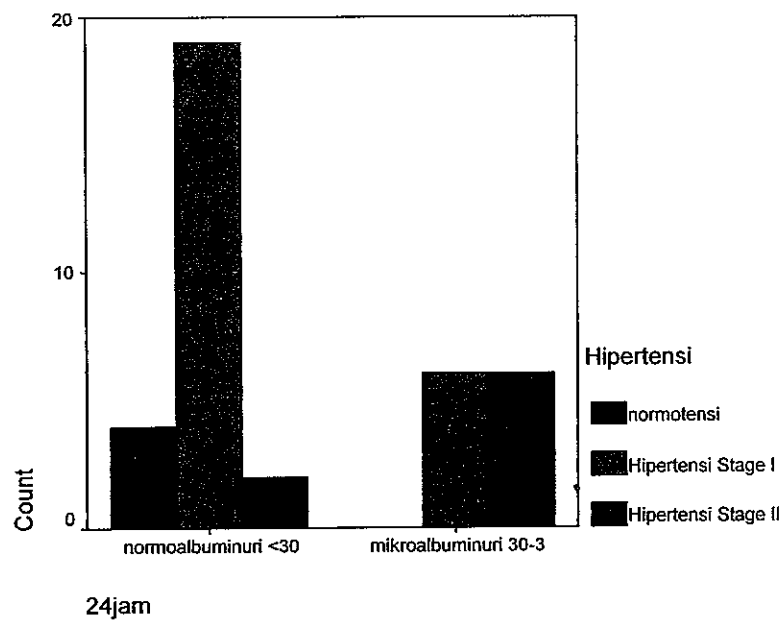
**Diagram. 3**



**Tabel dan diagram Tensi di crosstab dengan mikroalbuminuria ( Tabel. 6 )**

			24jam		Total
			normoalbuminuri <30 mg/24 jam	mikroalbuminuri 30-300 mg/24 jam	
Hipertensi	normotensi	Count	4		4
		% of Total	10.8%		10.8%
	Hipertensi Stage I	Count	19	6	25
		% of Total	51.4%	16.2%	67.6%
	Hipertensi Stage II	Count	2	6	8
		% of Total	5.4%	16.2%	21.6%
Total		Count	25	12	37
		% of Total	67.6%	32.4%	100.0%

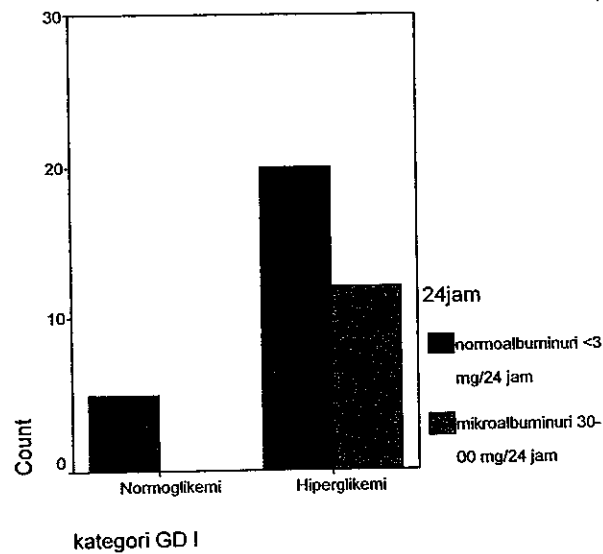
**Diagram. 4**



**Tabel dan diagram GD I di crosstab dengan mikroalbuminuria (Tabel. 7)**

			24jam		Total
			normoalbuminuria <30 mg/24 jam	mikroalbuminuria 30-300 mg/24 jam	
kategori GD I	Normoglikemi	Count	5		5
		% of Total	13.5%		13.5%
	Hiperglikemi	Count	20	12	32
		% of Total	54.1%	32.4%	86.5%
Total		Count	25	12	37
		% of Total	67.6%	32.4%	100.0%

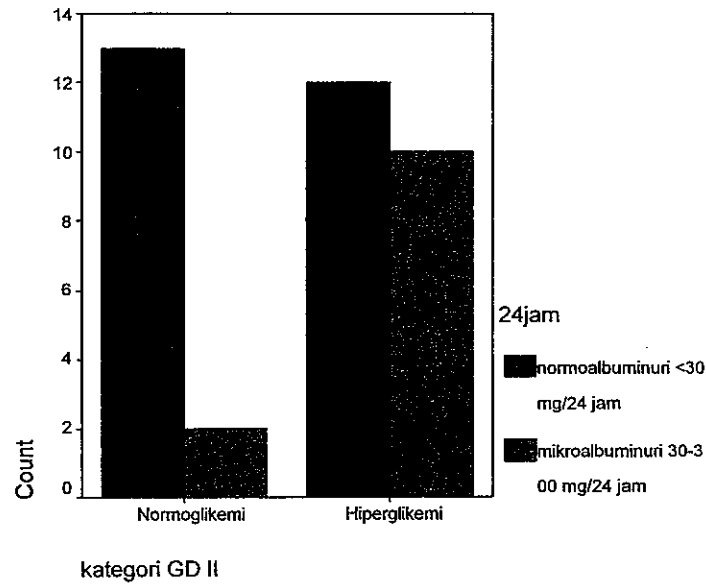
**Diagram. 5**



**Tabel dan diagram GD II di crosstab dengan mikroalbuminuria (Tabel. 8)**

			24jam		Total
			normoalbuminuria <30 mg/24 jam	mikroalbuminuria 30-300 mg/24 jam	
kategori GD II	Normoglikemi	Count	13	2	15
		% of Total	35.1%	5.4%	40.5%
	Hiperglikemi	Count	12	10	22
		% of Total	32.4%	27.0%	59.5%
Total		Count	25	12	37
		% of Total	67.6%	32.4%	100.0%

Diagram. 6



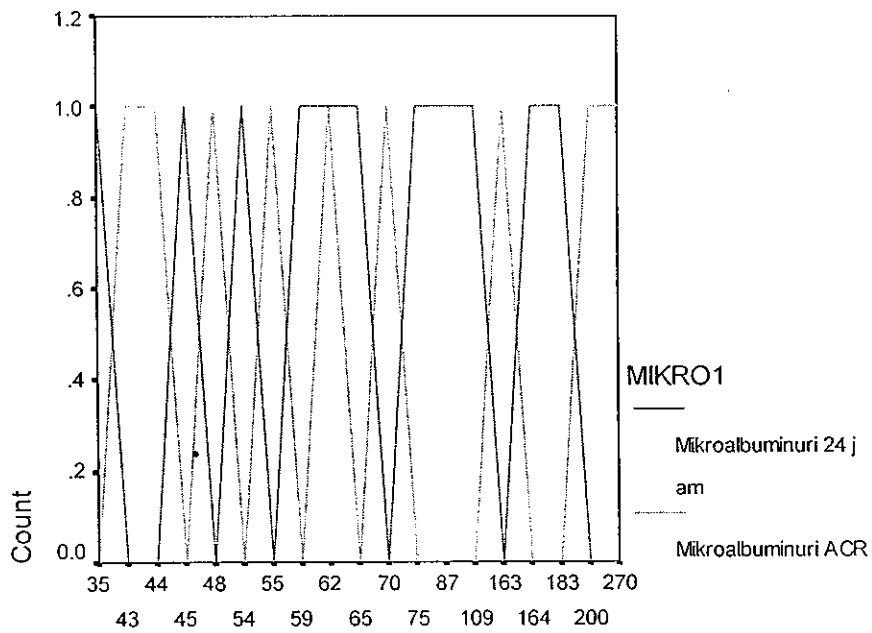
#### 4.2. Uji Penampilan Diagnostik

Pada uji penampilan diagnostik data harus selalu berbentuk tabel 2 x 2 dan skala ordinat (normoalbuminuria, mikroalbuminuria) dirubah dahulu menjadi skala nominal dikotom dengan cut off point normal dan albuminuria saja.

##### 4.2.1. ACR <math>< 24 \text{ jam}</math>

		24 jam		
		Albuminuria	Normal albuminuria	
ACR	ALB	10	1	11
	normo	1	25	26
		11	26	37

Sensitivitas :  $\frac{10}{11} \times 100\% = 90,1\%$   
 Specivitas :  $\frac{25}{26} \times 100\% = 96,8\%$   
 Positive Predictive Value :  $\frac{10}{11} \times 100\% = 90,1\%$   
 Negative Predictive Value :  $\frac{25}{26} \times 100\% = 96,8\%$   
 Prevalens :  $\frac{11}{37} \times 100\% = 29,7\%$   
 Likelihood Ratio Positive :  $\frac{90,1}{(1-96,8)} = 2,25$   
 Likelihood Ratio Negative :  $\frac{(1-90,1)}{96,8} = -1$   
 Akurasi : 86,6% (CI : 95% : 84,6 – 91,2)



Mikroalbuminuri 24 jam vs ACR



4.2.2. Spot >< 24 jam

24 jam

		albuminuria	Normo albumin	
Spot	ALB	9	1	10
	normo	2	25	27
		11	26	37

Sensitivitas :  $\frac{9}{11} \times 100\% = 81,8\%$

Specivitas :  $\frac{25}{26} \times 100\% = 96,8\%$

Positive Predictive Value :  $\frac{9}{10} \times 100\% = 90\%$

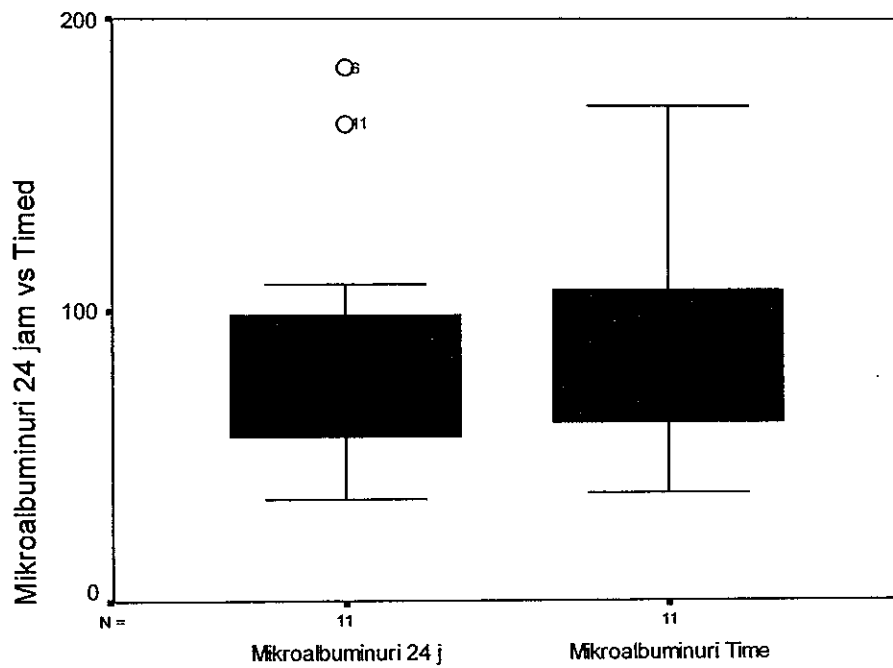
Negative Predictive Value :  $\frac{25}{27} \times 100\% = 92,5\%$

Akurasi : 90,5% (CI : 95% : 89,2 – 94,4)

Prevalens :  $\frac{11}{37} \times 100\% = 29,7\%$

Likelihood Ratio Positive :  $\frac{81,8}{(1-96,8)} = 2$

Likelihood Ratio Negative :  $\frac{(1-81,8)}{96,8} = -0,2$



MIKRO2

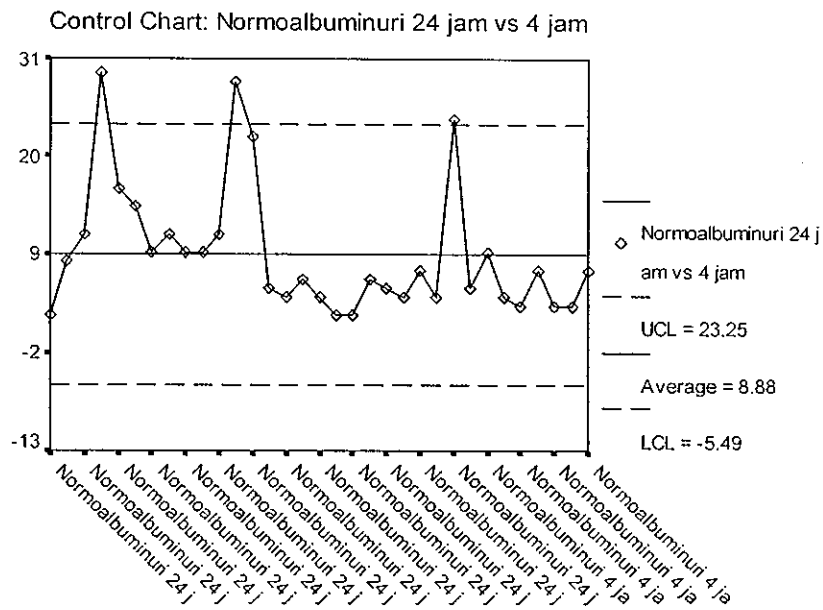
4.2.3. 4 jam << 24 jam

		24 jam		
		albuminuria	Normo albumin	
4 jam	ALB	3	1	4
	normo	2	5	7
		5	6	11

Sensitivitas :  $\frac{3}{5} \times 100\% = 60\%$

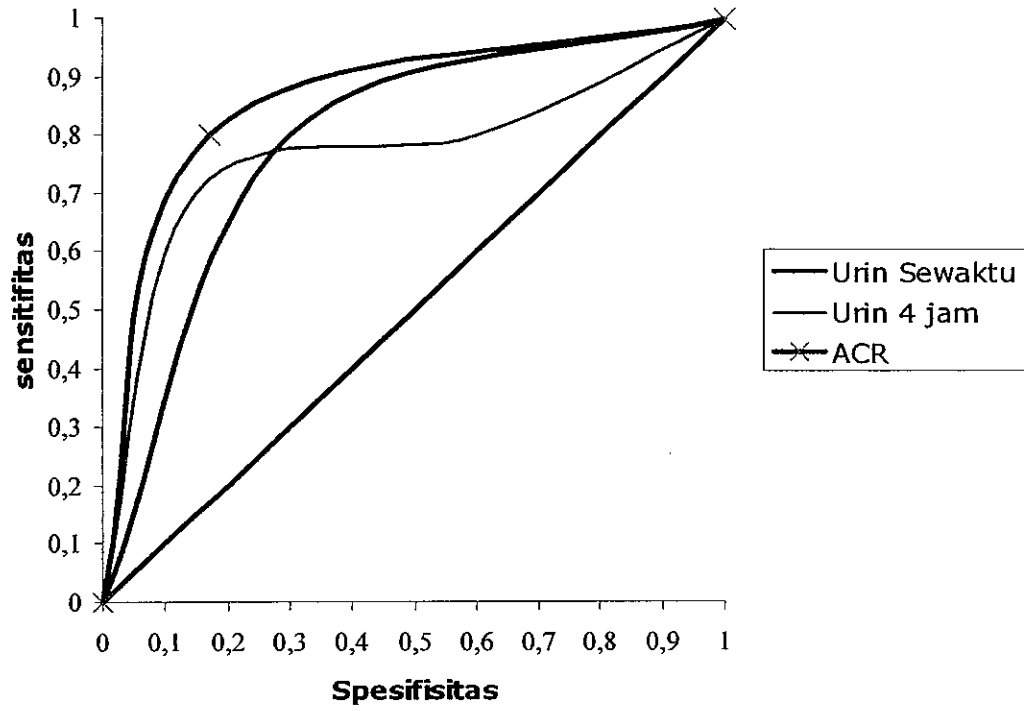
Specivitas :  $\frac{5}{6} \times 100\% = 83,3\%$

Positive Predictive Value :  $\frac{3}{4} \times 100\% = 75\%$   
 Negative Predictive Value :  $\frac{5}{7} \times 100\% = 71,4\%$   
 Prevalens :  $\frac{5}{11} \times 100\% = 45\%$   
 Likelihood Ratio Positive :  $\frac{60}{(1-83,3\%)} = 3,5$   
 Likelihood Ratio Negative :  $\frac{(1-60)}{83,3\%} = -0,5$   
 Akurasi : 75% (CI : 95% : 73,5 – 78,7)



Sigma level: 3

#### 4.2.4.. Grafik Receiver Operator Curve (ROC)



## BAB V

### PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 37 responden yang memiliki kriteria inklusi dengan desain cross sectional. Pengambilan sampel dilakukan pada bulan April 2004. Dari jumlah 37 tersebut dijumpai wanita 23 (62,2%) lebih banyak dibandingkan laki-laki 14 (37,8%) dengan perbandingan 1,53:1.

Berdasarkan nilai albuminuria, dari 37 Responden yang mikroalbuminuria 12 responden (33,4%). Dari study kepustakaan disebutkan bahwa prevalens mikroalbuminuria pada penderita DM sebesar 27%. Kepustakaan lain menyebutkan pada DM tipe II, setelah 5 th didiagnosis DM terdapat mikroalbuminuria 10% dan menjadi 42,9% 10 th setelah didiagnosis DM. Pada penelitian ini sesuai dengan kepustakaan diatas, prevalensi 33,4% pada rata-rata lama menderita 6,8 th.

Rerata umur responden 60,86 th, dengan kelompok umur terbanyak antara 60-69 (37,8%). Jika di korelasikan dengan nilai Albuminuria, maka makin meningkatnya umur (pada kelompok mikroalbuminuria) tidak makin tinggi jumlah responden yang mengalami mikroalbuminuria. Pada penelitian di Eropa dengan *crosssectional study* menyimpulkan prevalensi mikroalbuminuria meningkat sesuai peningkatan umur, hipertensi, penggunaan insulin. Dalam penelitian ini tidak ditemukan signifikansi peningkatan umur dengan mikro albuminuria, hal ini dimungkinkan karena banyak penderita yang sudah menggunakan ACE inhibitor.

Responden hipertensi paling banyak adalah hipertensi stage I 25 (67,6%), diikuti Hipertensi stage II 8 (21,6%), normotensi 4 (10,3%) pada penelitian ini penderita hipertensi ada korelasi antara semakin tinggi tensi dengan makin terjadinya mikroalbuminuria. Pada DM, Arteriole Efferent cenderung vasokonstriksi, sehingga terjadi kenaikan tekanan intra glomerular, selanjutnya terjadi mikroalbuminuria. Hasil ini sama dengan penelitian di Eropa dengan Cross Sectional, dimana peningkatan Ekskresi albumin linier dengan peningkatan Hipertensi.

Lama menderita DM pada penelitian ini antara 2 sampai 14 th dengan rerata 6,86 th dan paling banyak menderita antara 6-10 th : 17 (45,9%). Pada data crosstab, semakin lama menderita DM tidak signifikan dengan semakin tinggi nilai albuminuria. Hal ini berbeda dengan penelitian Viberti dkk, dimana semakin lama menderita DM, Ekskresi Albumin semakin meningkat. Pada penelitian ini tidak adanya signifikansi mungkin disebabkan lama menderita DM antara pengakuan responden dengan kenyataan menderita DM berbeda terutama DM tipe II. Pada DM tipe II, saat ditegakkan sudah menderita DM beberapa lama, Regulasi gula darah untuk yang berbeda untuk tiap responden, tensi yang berbeda juga tiap responden, serta pemakaian ACE Inhibitor hampir semua pasien.

Uji diagnostik yang ideal adalah uji diagnostik yang memberikan hasil positif pada semua subyek sakit dan negatif pada semua subyek sehat. Hal ini dapat terjadi bila suatu uji diagnostik mempunyai nilai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 100%.

Keadaan tersebut sangat jarang ditemukan. Hampir semua uji diagnostik terdapat kemungkinan positif pada subyek sehat (positif palsu) dan negatif pada subyek sakit (negatif palsu).

Diagnosis mikroalbuminuria memerlukan pemeriksaan urine tampung 24 jam. Namun urine tampung 24 jam memiliki beberapa kelemahan yaitu memakan waktu, memerlukan ketaatan pasien .

Dibutuhkan tes yang lebih sederhana dan dapat dikerjakan di *non-refferentce* laboratorium. Tes urine ACR, urine 4 jam, spot urine merupakan alternatif untuk skrining dan diagnosis mikroalbuminuria.

Uji diagnostik yang ideal adalah uji diagnostik yang memberikan hasil positif pada uji penampilan diagnostik antara ACR dengan urine tampung 24 jam didapatkan hasil : sensitivitas 90,1%, spesivicitas 96,8%. Positife predictive value : 90,1%, NPV = 96,8%, prevalens : 29,7%, Likelihood Ratio positive : 2,25, Likelihood Ratio negative : - 1. Pada penelitian Bekker. A nilai sensitivitas dan spesivitas ACR terhadap urine tampung 24 jam sebanyak 94% dan 92%, akurasi 86,6%.

Secara uji diagnostik dengan nilai sensitivitas dan spesivitas diatas, ACR dapat digunakan untuk skrining dan diagnostik. Sebagai pengganti urine tampung 24 jam.

Pada uji penampilan diagnostik antara urine spot collection dengan urine tampung 24 jam urine spot collection dengan urine tampung 24 jam, didapatkan hasil sensitivitas 81,8%, spesifisitas 96,8%, PPV : 90%, NPV : 92,5%, prevalens : 29,7%, Likelihood Ratio positive : 2 Likelihood negative : - 8, akurasi 86,6%.

Pada penelitian Lee Floch, disebutkan penggunaan urine spot collection didapatkan hasil sensitivitas 79% dan spesivitas 81%, PPV : 48% dan NPV : 95%. Pada penelitian ini hasil urine spot juga dapat digunakan untuk diagnosis mikroalbuminuria. ada uji penampilan diagnostic prevalens ACR dan spot collection mempunyai nilai yang sama 29,7%.

Pada uji penampilan diagnostik antara urine 4 jam collection dengan urine tampung 24 jam urine spot collection dengan urine tampung 24 jam, didapatkan hasil sensitivitas 60%, spesifisitas 83,3%, PPV : 75%, NPV : 71,4%, prevalens : 45%, Likelihood Ratio positive : 3,5 Likelihood negative : - 0,5, akurasi 75%.



## **BAB VI**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **6.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dengan tujuan untuk mengetahui apakah pengukuran urine ACR, Timed 4 hours, Spot collection tidak ada perbedaan dengan urine tampung 24 jam. Diperoleh kesimpulan :

1. Urine ACR, Timed 4 hours, Spot collection mempunyai nilai sensitivitas dan spesivitas yang baik terhadap urine tampung 24 jam.
2. Urine ACR dapat dipakai untuk skrining dan diagnosis mikro albuminuria karena mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (90,1% dan 96,8%).
3. Urine spot collection dapat dipakai untuk diagnosis mikroalbuminuria karena mempunyai spesivitas yang tinggi (96,8%).

#### **6.2 Saran**

1. Urine random ACR dapat dipakai untuk skrining dan diagnosis mikroalbuminuri pada DM tipe II sebagai pengganti urine tampung 24 jam yang kurang cepat, nyaman.
2. Urine spot collection dapat dipakai untuk diagnosis mikroalbuminuri pada DM tipe II sebagai pengganti urine tampung 24 jam yang kurang cepat, nyaman.

3. Sebaiknya penderita DM dilakukan pemeriksaan secara berkala terhadap nilai albuminuria untuk mencegah komplikasi nephropati diabetika.
4. Dipusat pelayanan kesehatan ( rumah sakit tipe C) sebaiknya disediakan alat pemeriksaan mikroalbuminuri ACR/spot. Karena alat tersebut jauh lebih murah dibanding alat 24 jam.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Soegondo S, Mekanisme Komplikasi Diabetes Mellitus, Peran Produktif Akhir Reaksi Glikasi Lanjut Non Enzimatik, Pertemuan Ilmiah Tahunan PERKENI, Yogyakarta, 1999.
2. Slamet S, Mikroalbuminuria Komplikasi Mikro dan Makroangiopati pada Diabetes Mellitus, Pusat Diabetes dan Lipid, FK UI / RS / UPN, Jakarta, 2001, 1-15.
3. Endang S, Nefropati Diabetik, Nefrologi Klinik, Penerbit ITB Bandung, Bandung, 1997, 227-283.
4. Pranawa, Penatalaksanaan Microalbuminuria, Konggres Nasional V3, Nefrologi Indonesia, Pernefri, Surabaya, 2002, 32-36.
5. Tjokroprawiro A, Future Development of Diabetic Nephropathy in Indonesia, Konggres Nasional V3 Nefrologi Indonesia, Pernefri, Surabaya, 2002, 1-3.
6. Roesli RMA, Mikroalbuminuria as a Risk Marker, Konggres Nasional V3 Nefrologi Indonesia, Pernefri ; Surabaya, 2002, 30-33.
7. Bakri S, Patofisiology Proteinuria, Konggres Nasional V3 Nefrologi Indonesia, Pernefri, Surabaya, 2002, 50-94.
8. Yogiantoro M, Proteinuria pada Nefropati Diabetik, Konggres Nasional V3, Nefrologi Indonesia, Pernefri, Surabaya, 2002, 54-57.
9. Rosyid LH, Penanggulangan Nefropati Diabetik, Penyakit Ginjal Kronik Aspek Klinik dan Patologi, Pernefri, Jakarta, 2004, 11-18.
10. Bilous RN, The Pathology of Diabetic Nephropathy, Diabetes Mellitus, 5<sup>th</sup>, Stanford Appleton and Lange, 1997, 1349-1358.
11. Marshall, Clinical Aspects of Nephropathy Diabetes Mellitus, 5<sup>th</sup>, Stanford Appleton and Lange, 1997, 1363-1396.
12. Defronzo AR, Diabetic Nephropathy, International Text Book of Diabetes Mellitus, 2<sup>th</sup>, London, John Miley and Sons Ltd, 1997, 971-998.
13. Djokomoeljanto, Komplikasi Mikro dan Makroangiopati pada Diabetes Tipe II, Dalam : Soehardjono ed, PIT V, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Cab. Semarang, Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2001, 293-305.

14. Darmono, Komplikasi Vaskuler Diabetes Mellitus, PIT 3, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Cab. Semarang, Semarang, 1999, 82-109.
15. Tjokroprawiro, A, Diabetic Nephropathy Surabaya Diabetic Up Date VII-V3, Surabaya 2000, 109-124.
16. PB Perkeni Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus di Indonesia, Semarang, PB Perkeni, 2002 : 1-26.
17. Parsudi I, Nefropati Diabetika, Kumpulan Naskah Lengkap Kuliah Umum dan Simposium, KONAS II, PERKENI, 1993, 225-235.
18. Djokomoeljanto, Insulin Resistance and Other Faktors in The Pathogenesis of Diabetic Nephropathy, Simposium Nephropathy Diabetic, Congress Pernefri, November, 1999.
19. Djokomoeljanto, Micro Albumin Urin in Diabetes Mellitus, Mikro Albumin Urin: Indikator, Prediktor atau Faktor Resiko, Simposium, Badan Penerbit UNDIP, 2002, 8-18.
20. Bakker A, Detection of Micro Albumin Urin, Receiver Operating Characteristic Curve Analysis Favours Albumin to Creatinin Ratio Over Albumin Concentration, Diabetes Care 22, 1997, 307-313.
21. Kaplan NM, Primary Hipertention : Pathogenesis, in : Clinical Hypertention 8<sup>th</sup> Edition, Williams Wiekins, 2002, 56-133.
22. Tanuwidjaja S, Mikroalbuminuria sebagai Prediktor Kejadian Kardiovaskular, Simposium Mikroalbuminuria, Indikator, Prediktor atau Faktor Resiko, Badan Penerbit UNDIP, 2002, 1-6.
23. Parsudi, Nefropati Diabetik, Kuliah Nefrologi, FK UNDIP, Semarang, 72-80.
24. Brown, Colin, Proteinuria, Ilmu Penyakit Ginjal, Binarupa Aksara, Jakarta, 1991, 1-30.
25. Tjokroprawiro A, Capita SelektA 1999A (DM-Praktis dan OHO dalam Menyongsong Millenium Baru), Yogyakarta, 1999.
26. Ahn CW, Song YD, Kim. JH, Lim SK, Choi. KH, Kim. KR. Lee HC, Huh KB, The Validity of Random Urine Specimen Albumin Measurement as a Screening Test for Diabetic Nephropathy, Yonsei Med, J, 1999, 40-5.
27. Bekker AJ, Detection of Microalbumin Urin, Receive Operating Characteristic Curve Analysis Favours Albumin to Creatinin Ratio Over Albumin Concentration, Diabetes-care, 1999, 307-13.
28. Baskoro T, Petunjuk Pelaksanaan Penilaian dan Pemilihan Metode-metode Analisa Baru, Bagian Patologi Klinik, FK. UGM, Yogyakarta, 1986.

29. Emancipator K, Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus, *Am. J. Clin. Pathol*, 1999, 665-74.
30. Marie E, Damsgaard, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE, Microalbumin Urin as Predictor of Increased Mortality in Elderly People. *BMJ*, 1990, 297-300.
31. Warram JH, Gearin GL, Laffel and Krolewski A, Effect of Duration of Tipe II Diabetes on The Prevalence of Stage of Diabetic Nephropathy Define by Urinary Albumin Creatinin Ratio, *Journal of The American Society of Nephrology*, 1996, 930-937.
32. Klein KR, Moss SE, Prevalence of Microalbumin Urin in Older Onset Diabetes, *Diabetes Care*, 1993, 1325-30.
33. Brumzel NA, *Fundamentals of Urine and Body Analysis*, WB Saunders Company Copy Right, 1994, 165-172.