

DIABETES MELITUS SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEJADIAN GAGAL GINJAL TERMINAL

**(STUDI KASUS PADA PASIEN RSUD PROF. DR. MARGONO
SOEKARJO PURWOKERTO)**

Tesis

Disusun oleh :

Soni Arsono
NIM : E4D002074



**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG
2005**

TESIS
DIABETES MELITUS SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEJADIAN
GAGAL GINJAL TERMINAL

(Studi Kasus-Kontrol pada Pasien RSUD Prof.Dr. Margono Soekarjo Purwokerto)

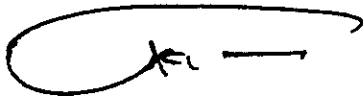
Disusun oleh :

Nama : Soni Arsono
NIM : E4D002074

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
Pada tanggal : 21 Februari 2005
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

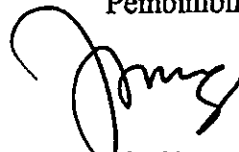
Menyetujui :
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama :



Prof. Dr. dr. Suharyo Hadisaputro, Sp.PD(K)

Pembimbing kedua :



dr. Shofa Chasani, Sp.PD - KGH

Penguji I



Prof. Dr. dr. Darmono, Sp.PD - KEMD

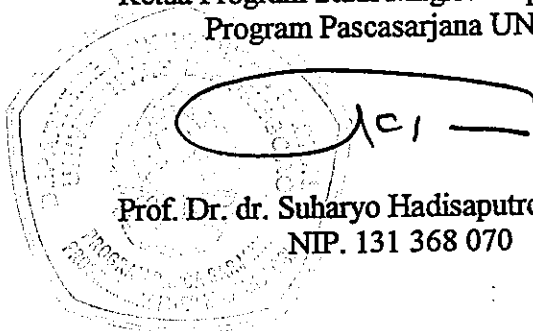
Penguji II



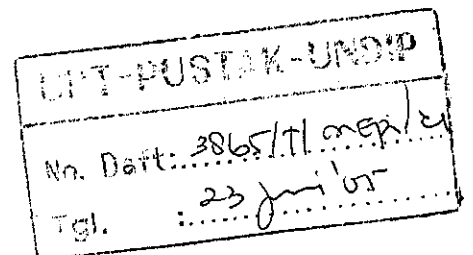
drg. Henry Setyawan S., M.Sc.

Mengetahui :

Ketua Program Studi Magister Epidemiologi
Program Pascasarjana UNDIP



Prof. Dr. dr. Suharyo Hadisaputro, Sp.PD(K)
NIP. 131 368 070



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Februari 2005

SONI ARSONO

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

- N a m a** : Soni Arsono
- Tempat dan tanggal lahir** : Jakarta, 9 Mei 1966
- Agama** : Islam
-
- Riwayat Pendidikan** : 1. Tahun 1979, tamat SD Negeri Ungaran I Yogyakarta.
2. Tahun 1982, tamat SMP Negeri 8 Yogyakarta.
3. Tahun 1985, tamat SMA Negeri 2 Yogyakarta.
4. Tahun 1992, tamat Fak. Farmasi UGM Yogyakarta.
5. Program Pasca Sarjana, Program Studi Epidemiologi.
UNDIP Semarang, tahun 2002 sampai sekarang.
-
- Riwayat Pekerjaan** : 1. Tahun 1993, Capeg di Kan.Depkes. Kab. Banyumas
2. Tahun 1995 – 2000, Ka.Subsi Kefarmasian Dinas
Kesehatan Kabupaten Banyumas.
3. Tahun 2000 – 2002, Kasi Farmasi & Akreditasi Dinas
Kesehatan dan Kesos Kabupaten Banyumas.
4. Tahun 2002, Kepala Unit Perbekalan Alat Kesehatan
dan Farmasi Kabupaten Banyumas.
5. Tahun 2002 sampai sekarang, Tugas Belajar pada
Program Pasca Sarjana, Program Studi Epidemiologi
UNDIP Semarang.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan karunia, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Tesis ini disusun sebagai tugas akhir dalam program Magister Epidemiologi Universitas Diponegoro Semarang.

Pemilihan judul tesis ini didasarkan pada kenyataan bahwa makin meningkatnya prevalensi penderita diabetes melitus yang terkena gagal ginjal terminal akibat terjadinya komplikasi kronis yang tidak terkontrol. Dengan diketahuinya faktor risiko yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM diharapkan dapat dilakukan usaha-usaha pencegahan atau pengendalian guna mencegah terjadinya gagal ginjal terminal.

Pada kesempatan ini perkenankanlah penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan dan dalam seluruh proses penyelesaian tesis ini, yaitu kepada :

1. Prof. Dr.dr. Suharyo H., Sp.PD.(K) dan dr. Sofa Chasani, Sp.PD.(KGGH) selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu guna memberikan bimbingan dan masukan kepada penulis, sejak penyusunan proposal hingga selesainya penulisan tesis.
2. Prof. Dr.dr. Darmono, Sp.PD.(KEMD) dan drg. Henry Setyawan, MSc. Selaku nara sumber dan penguji yang telah banyak memberikan masukan-masukan dalam penyelesaian tesis ini.
3. Ketua Program Studi Magister Epidemiologi beserta seluruh jajarannya yang telah memberikan bimbingan, saran dan pengarahan kepada penulis selama mengikuti pendidikan Program Magister Epidemiologi.
4. Direktur RSUD Prof. Margono Soekarjo Purwokerto, yang telah memberikan izin dan kesempatan untuk melakukan penelitian di rumah sakit yang dipimpin.
5. Kepala Unit Hemodialisa RSUD Prof. Margono Soekarjo Purwokerto, beserta seluruh staf yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian di lapangan.
6. Kepala Bagian Rekam Medis RSUD Prof. Margono, beserta seluruh staf yang telah membantu dalam pencarian data di bagian rekam medis.

7. Para penderita DM dan gagal ginjal terminal yang telah dengan sukarela ikut menjadi responden dalam penelitian ini.
8. Istri dan anak-anak tercinta Ertia Medista, Amanah Nur Ersani yang dengan penuh pengorbanan dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, semangat dan pengertian hingga program pendidikan Magister Epidemiologi dapat penulis tempuh hingga selesai.

Penulis telah berusaha melakukan yang terbaik dalam penyusunan tesis ini, namun penulis menyadari masih banyak kekurangannya baik menyangkut cara penulisan maupun materi yang terdapat di dalamnya.

Akhir kata, penulis berharap tesis ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Semarang, Februari 2005

Penulis

DAFTAR ISI

	Hal
PERNYATAAN.....	ii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR BAGAN	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	6
C. Tujuan.....	8
D. Alasan Penelitian	8
E. Manfaat Penelitian.....	9
F. Keaslian Penelitian.....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	13
A. Definisi, Klasifikasi dan Diagnosis DM	13
B. Patogenesis DM	15
C. Komplikasi DM	16
D. Mikroangiopati Diabetik	19
E. Nefropati Diabetik	20
F. Jenis-jenis Penyakit Ginjal dan Akibatnya	32
G. Pengertian dan Batasan Gagal Ginjal Terminal	35
H. Obat-obat Nefrotoksik	36
I. Epidemiologi	38
J. Kerangka Teori	40
K. Kerangka Konsep	42
L. Hipotesis	43

BAB III	METODE PENELITIAN.....	45
	A. Rancangan Penelitian.....	45
	B. Lokasi Penelitian.....	46
	C. Populasi dan Sampel.....	46
	D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	47
	E. Variabel Penelitian	48
	F. Definisi Operasional	49
	G. Jenis dan Cara Perolehan Data	50
	H. Prosedur Penelitian	50
	I. Analisis Data	50
BAB IV	HASIL PENELITIAN	52
	A. Gambaran umum karakteristik subyek.....	52
	B. Karakteristik paparan utama kejadian gagal ginjal terminal	55
	C. Analisis bivariat	60
	D. Hasil analisis multivariat	68
BAB V	PEMBAHASAN	70
	A. Faktor risiko yang terbukti berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal...	70
	B. Faktor risiko yang tidak terbukti berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal	72
	C. Keterbatasan penelitian	75
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN	79
	A. Simpulan	79
	B. Saran	79
BAB VII	RINGKASAN	81
	DAFTAR PUSTAKA.....	84
	LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1. Matrik perbedaan penelitian DM sebagai faktor risiko gagal ginjal Terminal.....	12
Tabel 2. Kriteria diagnostik DM WHO tahun 1994	14
Tabel 3. Kriteria diagnostik DM ADA tahun 1998	15
Tabel 4. Diagnosis proteinuria pada DM	31
Tabel 5. Perhitungan besar sampel dengan odds rasio	47
Tabel 6. Karakteristik subyek penelitian	53
Tabel 7. Distribusi kategori lama menderita DM.....	56
Tabel 8. Distribusi kategori kadar gula darah puasa	56
Tabel 9. Distribusi kategori kadar gula darah 2 jam post prandial.....	57
Tabel 10. Distribusi kategori tingkatan hipertensi diastolik	58
Tabel 11. Distribusi kategori tingkatan hipertensi sistolik	59
Tabel 12. Distribusi kadar kolesterol total	59
Tabel 13. Distribusi kadar trigliserida.....	60
Tabel 14. Distribusi frekuensi dan OR lama menderita DM <i>cut of point</i> 10 th	61
Tabel 15. Distribusi frekuensi dan OR lama menderita DM <i>cut of point</i> 5 th	61
Tabel 16. Distribusi frekuensi dan OR kadar GDP <i>cut of point</i> 120 mg/dl..	62
Tabel 17. Distribusi frekuensi dan OR kadar GDP <i>cut of point</i> 150 mg/dl..	62
Tabel 18. Distribusi frekuensi dan OR kadar GD2jPP <i>cut of point</i> 200 mg/dl	63
Tabel 19. Distribusi frekuensi dan OR kadar GD2jPP <i>cut of point</i> 250 mg/dl	63
Tabel 20. Distribusi frekuensi dan odds rasio tekanan darah diastolik	64
Tabel 21. Distribusi frekuensi dan odds rasio tekanan darah sistolik	64
Tabel 22. Distribusi frekuensi dan odds rasio kadar kolesterol total	65
Tabel 23. Distribusi frekuensi dan odds rasio kadar trigliserida	66
Tabel 24. Distribusi frekuensi dan odds rasio kebiasaan merokok	66
Tabel 25. Hubungan antar variabel determinan dengan kejadian GGT.....	67
Tabel 26. Variabel potensial dalam analisis multivariat.....	69

DAFTAR BAGAN

	Hal
Bagan 1. Patogenesis dari komplikasi kronis DM.....	18
Bagan 2. Perjalanan penyakit pada nefropati diabetik	22
Bagan 3. DM sebagai sumber radikal bebas	25
Bagan 4. DM dan aterosklerosis	27
Bagan 5. Kerangka teori	41
Bagan 6. Kerangka konsep penelitian.....	43
Bagan 7. Rancangan penelitian	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Kuesioner penelitian

Lampiran 2 : Print out hasil analisis penelitian

Lampiran 3 : Ijin pelaksanaan penelitian

Lampiran 4 : Foto-foto penelitian

ABSTRAK

Soni Arsono – *Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Kejadian Gagal Ginjal Terminal (studi kasus pada pasien RSUD Prof Dr. Margono Soekarjo Purwokerto).*

Latar belakang : Diabetes Melitus merupakan penyakit yang dapat mengakibatkan komplikasi kronis baik mikro maupun makroangiopati, dengan akibat kegagalan fungsi organ-organ dalam tubuh antara lain ginjal. Hal ini akan mengakibatkan meningkatnya morbiditas, mortalitas dan *disability* pada masyarakat. Salah satu komplikasi kronis dari DM adalah nefropati diabetik dan bersifat kronik progresif yang bila tidak ditangani atau dikendalikan dengan baik akan menjadi gagal ginjal terminal. Oleh karenanya penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor risiko yang berpengaruh pada progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal pada penderita DM.

Metode : Jenis penelitian adalah eksplanatori observasional, dengan desain *case-control study*. Populasi studi adalah pasien gagal ginjal dengan riwayat DM tipe 2 dari RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Kasus adalah penderita gagal ginjal terminal dengan kreatinin darah > 5 mg/dl yang diawali dengan riwayat DM tipe 2, sedangkan kontrol adalah penderita gagal ginjal kronik dengan kreatinin darah < 5 mg/dl dengan proteinuri dan riwayat DM tipe 2. Jumlah sampel 72 orang terdiri dari 36 kasus dan 36 kontrol. Variabel penelitian meliputi : glikosilasi hemoglobin, lama menderita DM, hipertensi, kadar kolesterol, kadar trigliserida dan kebiasaan merokok. Data diperoleh dari catatan medis RS dan wawancara.

Hasil : Hasil analisis bivariat, faktor risiko yang secara mandiri berpengaruh terhadap kejadian gagal ginjal terminal pada penderita DM adalah kadar gula darah 2 jam pp OR : 3,52 (95%CI : 1,00-12,39), hipertensi diastolik OR : 10,00 (95%CI : 3,27-30,57), hipertensi sistolik OR : 14,15 (95%CI : 4,09-49,02), kadar kolesterol total OR : 5,53 (95%CI : 1,59-19,27), dan kadar trigliserida OR : 6,04 (95%CI : 1,42-25,71). Sedangkan dari hasil analisis multivariat diperoleh faktor risiko yang secara bersama-sama terbukti berpengaruh terhadap kejadian gagal ginjal terminal pada penderita DM adalah Hipertensi diastolik ≥ 90 mmHg dengan OR : 15,03 (95%CI : 2,25 – 100,43) dan kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dl dengan OR : 11,61 (95%CI : 1,69 – 79,83).

Simpulan : Hipertensi diastolik dan kadar kolesterol total merupakan faktor risiko terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM.

Kata kunci : Faktor risiko, DM, gagal ginjal terminal.

ABSTRACT

Soni Arsono – Diabetes Mellitus as a risk factor of end stage renal failure (case study on patient of RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo of Purwokerto).

Backgrounds: Diabetes Mellitus was a disease which can cause chronic complication both micro and macroangiopathy, with consequent internal organs failure, for example kidney. These can cause morbidity, mortality and disability increasement in society. One of chronic complication from Diabetes Mellitus is diabetic nephropathy and progressive cronically if doesn't handle or controlled well will become end stage of renal failure. Therefore this experiment has purpose to know the risk factors which effected in diabetic nephropathy progressively that become end stage of renal failure in Diabetes Mellitus patient.

Method: Research type is observational explanatory, with *case-control study* design. Study population is renal failure patients with Diabetes Mellitus type 2 history from RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo of Purwokerto. Case is end stage renal failure patient with blood creatinine > 5 mg/dl which initiated with Diabetes Mellitus type 2 history, whereas the control is chronic renal failure patient with blood creatinine < 5 mg/dl with proteinuria and Diabetes Mellitus type 2 history. Samples are 72 peoples consist of 36 cases and 36 controls. Experiment variable overwhelm: hemoglobin glycosilation, the length of Diabetes Mellitus suffering, hypertension, cholesterol level, triglyceride level and smoke habits. Data was gained from hospital's medical report and interview.

Result : From bivariate analysis risk factors that proven of end stage renal failure in diabetes mellitus patient is 2 hour pp of blood glucose level OR : 3,52 (95%CI : 1,00-12,39), diastolic hypertension OR : 10,00 (95%CI : 3,27-30,57), systolic hypertension OR : 14,15 (95%CI : 4,09-49,02), total cholesterol level OR : 5,53 (95%CI : 1,59-19,27), and triglyceride level OR : 6,04 (95%CI : 1,42-25,71). Whereas from multivariate analysis risk factors which together that proven effected toward end stage of renal failure in Diabetes Mellitus patient is diastolic hypertension ≥ 90 mmHg with OR : 15,03 (95%CI : 2,25 – 100,43) and total cholesterol level ≥ 200 mg/dl with OR : 11,61 (95%CI : 1,69 – 79,83).

Conclusion: Diastolic hypertension and total cholesterol level is risk factors of end stage renal failure in Diabetes Mellitus patient.

Keywords: risk factors, Diabetes Mellitus, end stage renal failure.

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Bangsa Indonesia yang sedang membangun dirinya dari suatu negara agraris yang sedang berkembang menuju masyarakat industri membawa kecenderungan baru dalam pola penyakit di masyarakat. Perubahan pola struktur masyarakat agraris ke masyarakat industri banyak memberi andil terhadap perubahan pola fertilitas, gaya hidup, sosial ekonomi yang pada gilirannya akan memacu semakin meningkatnya penyakit tidak menular (PTM). Di Indonesia keadaan perubahan pola dari penyakit menular ke penyakit tidak menular lebih dikenal dalam sebutan transisi epidemiologi. Dewasa ini di Indonesia terdapat kecenderungan semakin meningkatnya prevalensi PTM dalam masyarakat¹.

Dalam melaksanakan Pembangunan Jangka Panjang Kedua (PJP II) di bidang kesehatan ada beberapa masalah kesehatan yang menjadi lebih penting yaitu penyakit tidak menular (PTM) seperti penyakit jantung, diabetes melitus, penyakit ginjal, hipertensi, serta penyakit usia lanjut. Pada saat ini penyakit ginjal, hipertensi dan diabetes melitus menjadi makin penting. Survei Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) pada tahun 1992 menunjukkan bahwa 13 persen dari sekitar 50.000 pasien rawat inap di Rumah Sakit di seluruh Indonesia menderita gagal ginjal dan hipertensi. Data tersebut diperkuat oleh hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1995 yang menunjukkan pergeseran pola penyebab kematian utama, 18,9% kematian disebabkan oleh penyakit sistem sirkulasi yang merupakan penyebab kematian terbanyak².

Ginjal merupakan salah satu organ tubuh yang vital dan mempunyai banyak fungsi seperti memegang peranan penting dalam pengeluaran zat-zat toksik, mempertahankan keseimbangan: cairan, asam dan basa cairan tubuh, garam-garam dalam tubuh, mengeluarkan sisa-sisa metabolisme dari protein seperti ureum, kreatinin, amoniak, serta pembentukan hormon renin dan eritropoetin^{3,4}. Selain fungsi tersebut, ginjal berfungsi antara lain mengatur tekanan darah, mengatur keadaan kalsium pada tulang, dan mengatur produksi sel darah merah. Melihat fungsi ginjal tersebut maka akan berbahaya jika terjadi kelainan atau kerusakan pada ginjal, karena dapat menyebabkan gangguan kesehatan atau bahkan kematian.

Dewasa ini telah banyak ditemukan kelainan-kelainan pada ginjal diantaranya gagal ginjal, istilah ini digunakan untuk menunjukkan adanya kelainan pada ginjal karena fungsi menurun. Penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara terus menerus disebut gagal ginjal kronik. Gagal ginjal kronik biasanya cukup lanjut dan tidak bisa pulih. Adanya penurunan fungsi ginjal ini diketahui dari Test Klirens Kreatinin (TKK) yang menunjukkan nilai kurang dari 25 ml/menit. Jika nilai TKK kurang dari 10 ml/menit berarti fungsi ginjal yang tersisa sudah sangat kurang dan disebut sebagai Gagal Ginjal Terminal (GGT)⁵. Pada gagal ginjal terminal sudah tidak mungkin dilakukan pengobatan konservatif sehingga untuk mempertahankan kelangsungan hidup, penderita tersebut memerlukan terapi pengganti yaitu transplatasi atau hemodialisis. Penderita gagal ginjal baru merasakan adanya kelainan pada dirinya jika fungsi ginjal sudah menurun menjadi sekitar 25% bahkan di bawah 10% pada penderita muda. Di samping morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan terus meningkat, gagal ginjal terminal dapat menjadi

beban berat bagi penderita maupun keluarga, dan sering pada kasus GGT berakhir dengan kematian. Hal ini terjadi karena berbagai macam faktor, terutama karena ketidak tahuan penderita sehingga penderita sampai di Rumah Sakit dalam keadaan yang sudah parah serta faktor ekonomi (kekurangan biaya) menyebabkan penderita pasrah pada keadaan.

Salah satu penyebab utama terjadinya gagal ginjal terminal adalah nefropati diabetik (ND) akibat dari penyakit diabetes melitus (DM) yang tidak terkontrol dan merupakan penyebab kematian terbesar penderita DM³.

Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskuler yang sering ditemukan baik pada diabetes melitus tipe 1 (DMTS) maupun diabetes melitus tipe 2 (DMTD). Pada saat ini di AS nefropati merupakan penyebab utama gagal ginjal. Di Indonesia pun demikian, pada tahun 1983 prevalensi nefropati diabetik hanya 8,3% dari semua gagal ginjal terminal. Sepuluh tahun kemudian pada tahun 1993 angka itu meningkat menjadi 2 kali lebih tinggi yaitu 17%⁶. Seperti diketahui komplikasi jangka panjang diabetes yang paling ditakuti dan paling banyak makan biaya adalah gagal ginjal terminal.

Penyakit Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi normal⁷. Pada dasarnya, DM disebabkan oleh hormon insulin penderita yang tidak mencukupi atau tidak efektif sehingga tidak dapat bekerja secara normal. Padahal insulin mempunyai peran utama mengatur kadar gula dalam darah⁸. Jadi pada DM terjadi kelainan metabolik yang bersifat kronik, yang ditandai oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak

dan protein, yang diikuti oleh komplikasi baik mikro maupun makrovaskuler dengan gejala klinik paling utama adalah intoleransi glukosa⁹.

Jumlah penderita DM dari tahun ke tahun terus meningkat. Laporan WHO menyebutkan bahwa penderita DM pada tahun 1994 di dunia (termasuk di Indonesia) tercatat 110,4 juta orang. Jumlah ini meningkat satu setengah kali pada tahun 2000, menjadi 175,4 juta orang. Jumlah ini diperkirakan akan terus melonjak menjadi dua kali lipat menjadi 239,3 juta orang pada tahun 2010. Sedangkan kondisi di Indonesia, jumlah penderita DM tahun 1994 kurang lebih 2,5 juta orang. Pada tahun 2000 melonjak menjadi 4 juta orang. Diperkirakan pada tahun 2010 menunjukkan suatu peningkatan menjadi minimal 5 juta orang penderita DM¹⁰. Data ini menunjukkan peningkatan jumlah penderita DM secara tajam dan harus diwaspadai, karena sangat berkaitan erat untuk terjadinya suatu kelainan pada ginjal yaitu nefropati diabetik dimana akan terjadi suatu komplikasi kronis diabetes yang tidak terkontrol diantaranya adalah gagal ginjal terminal.

Dari bagian CM RSUD Banyumas diperoleh data pasien rawat inap yang menderita DM selama tahun 2003 sebanyak 173 orang dan dari rawat jalan ada 297 penderita. Data dari RSUD Margono Soekarjo selama tahun 2003 ada 165 penderita DM di rawat inap dan 5.825 kasus rawat jalan. Sedangkan dari bagian CM RSUP DR Kariadi Semarang selama tahun 2003 pasien DM yang rawat inap berjumlah 392 dan sampai dengan bulan November 2004 ada 344 pasien DM rawat inap. Sedangkan kasus CRF selama tahun 2003 di RSUP DR Kariadi Semarang ada 406 kasus rawat inap dan sampai dengan bulan November 2004 sebanyak 305 kasus.

Berdasarkan data RSUD Prof. Margono Soekarjo Purwokerto, yang diambil langsung dari ruang Hemodialisa diperoleh gambaran bahwa penderita GGT sampai dengan bulan Desember tahun 2003 sebanyak 48 orang meningkat dari tahun 2002 yang berjumlah 31 orang. Hingga saat ini pasien rutin/tetap yang menjalani cuci darah karena GGT di RSUD Prof. Margono Soekarjo ada 48 orang. Usia termuda pasien GGT 22 tahun sedang tertua adalah 70 tahun. Sedangkan dari bagian CM RSUD Banyumas diperoleh data bahwa sampai dengan Oktober 2003 ada sebanyak 87 orang yang didiagnosis Chronic Renal Failure (CRF) atau Gagal Ginjal Kronis (GGK). Dari jumlah tersebut 9 orang meninggal dunia. Sedangkan pasien rutin/tetap yang menjalani cuci darah karena GGT di RSUD Banyumas hingga saat ini berjumlah 14 orang. RSUD Banyumas baru mulai operasional Unit Hemodialisis sejak bulan Mei tahun 2003.

Dewasa ini biaya terapi pengganti sangat mahal dan diluar jangkauan kemampuan terutama bagi negara berkembang seperti Indonesia. Di Indonesia ginjal donor masih sukar diperoleh dan donasi ginjal jenazah masih belum terlaksana. Oleh karena itu , semua transplatasi ginjal masih menggunakan donor hidup. Terjadi ketidak seimbangan antara jumlah donor dan kebutuhan sehingga kebanyakan dilakukan terapi pengganti berupa hemodialisis/cuci darah. Diperoleh informasi pula dari RSUD Banyumas bahwa banyak pasien GGT yang sosial ekonominya rendah sehingga merupakan kendala bila harus melakukan cuci darah dua kali dalam seminggu dengan biaya untuk sekali cuci darah berkisar Rp 600.000,-. Pasien-pasien inilah yang akhirnya tidak termonitor perkembangan kesehatannya karena rata-rata mereka pasrah pada keadaan.

Penelitian tentang DM sebagai faktor risiko gagal ginjal terminal masih sangat jarang dilakukan di Indonesia khususnya di kota kecil seperti Purwokerto, sehingga menyebabkan data epidemiologis belum banyak yang diperoleh. Oleh karena itu perlu diketahui faktor-faktor apakah yang berpengaruh terhadap DM yang menyebabkan kejadian gagal ginjal terminal (GGT) . Mengingat makin meningkatnya penderita DM yang mengalami gagal ginjal terminal khususnya di wilayah Banyumas, sementara itu kajian tentang DM sebagai faktor risiko terjadinya GGT masih jarang dilakukan, maka akan dilakukan penelitian tentang DM sebagai faktor risiko kejadian GGT pada pasien RSUD Prof. Margono Soekarjo Purwokerto. Pemilihan lokasi berdasarkan pertimbangan banyaknya masyarakat Kabupaten Banyumas dan sekitarnya yang menggunakan jasa pelayanan medis di rumah sakit tersebut, disamping secara teknis medis cukup memadai untuk dilakukan penelitian. dibanding rumah sakit lain.

B. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas beberapa masalah tentang pentingnya penelitian ini dilakukan, dapat diidentifikasi sebagai berikut :

- Dewasa ini penyakit tidak menular menjadi masalah kesehatan yang penting sehubungan dengan pergeseran pola penyebab kematian dari penyakit menular ke penyakit tidak menular.
- Berdasarkan data dari WHO jumlah penderita diabetes melitus cenderung mengalami peningkatan dari tahun ke tahun.

- Penyakit diabetes melitus adalah kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang bersifat kronik progresif, diikuti komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler yang dapat menyerang seluruh organ dalam tubuh.
- Diabetes melitus (DM) menjadi masalah kesehatan, karena DM merupakan salah satu penyebab utama terjadinya gagal ginjal terminal.
- Gagal ginjal terminal merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan dan memerlukan biaya yang mahal untuk pengelolaannya. Banyak penderita yang terpaksa meninggal karena tidak mampu dalam pembiayaannya.
- Angka kematian karena gagal ginjal terminal cukup tinggi meski dirawat dengan fasilitas yang sempurna.
- Dalam rangka mencegah terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM, maka perlu diketahui faktor-faktor risiko yang dapat mempercepat progresivitas nefropati diabetik untuk menimbulkan gagal ginjal terminal.
- Di Indonesia khususnya di Kabupaten Banyumas penelitian tentang faktor-faktor risiko kejadian gagal ginjal terminal akibat dari DM masih jarang dilakukan.

Berdasarkan latar belakang dan identifikasi masalah yang ada, perumusan masalah dalam penelitian ini dapat disusun sebagai berikut :

“ Faktor-faktor apa sajakah yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal pada penderita DM ? ”

C. TUJUAN

1. Tujuan Umum :

Menilai/menganalisis faktor-faktor yang berpengaruh pada progresivitas nefropati diabetik sebagai faktor risiko determinan terhadap kejadian Gagal Ginjal Terminal (GGT) pada penderita DM.

2. Tujuan Khusus :

- a. Mendapatkan informasi pengaruh glikosilasi hemoglobin pada penderita DM terhadap risiko kejadian GGT.
- b. Mendapatkan informasi pengaruh lamanya mengidap DM pada penderita DM terhadap risiko terjadinya GGT.
- c. Mendapatkan informasi pengaruh hipertensi pada penderita DM terhadap risiko terjadinya GGT.
- d. Mendapatkan informasi pengaruh kolesterol pada penderita DM terhadap risiko terjadinya GGT.
- e. Mendapatkan informasi pengaruh trigliserida pada penderita DM terhadap risiko terjadinya GGT.
- f. Mendapatkan informasi pengaruh kebiasaan merokok pada penderita DM terhadap risiko terjadinya GGT.

D. ALASAN PENELITIAN

Masalah yang dihadapi oleh penderita diabetes melitus (DM) ternyata cukup kompleks tidak hanya terbatas pada aspek metabolik saja yang mana terkait metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, tetapi lebih luas lagi yaitu adanya

komplikasi vaskuler baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Komplikasi tersebut bersifat kronik progresif, tidak dapat dikembalikan ke kondisi semula dengan akibat kemunduran sampai dengan kegagalan fungsi organ-organ dalam tubuh antara lain ginjal, dimana sering terjadi keterlambatan penanganannya akibat ketidak tahuan pasien. Hal ini akan berakibat meningkatnya angka morbiditas pada penderita DM. WHO pun telah mengeluarkan *statement* bahwa akan terjadi ledakan pasien DM di abad 21, dimana peningkatan tertinggi akan terjadi di negara berkembang khususnya kawasan ASEAN karena merupakan konsekuensi positif dari perbaikan ekonomi, peningkatan nutrisi dan peningkatan pelayanan kesehatan¹¹.

Mengingat masalah yang dihadapi oleh penderita DM cukup gawat serta untuk mengantisipasi ancaman ledakan pasien DM, maka penelitian ini dilaksanakan sebagai upaya pencegahan melalui identifikasi faktor-faktor risiko yang dapat berpengaruh terhadap terjadinya komplikasi kronis DM. Sehingga diharapkan dapat mengurangi angka morbiditas akibat komplikasi kronis DM tersebut.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi masyarakat khususnya di Kabupaten Banyumas dalam upaya penanggulangan gagal ginjal terminal akibat dari DM melalui usaha pencegahan terhadap faktor-faktor risiko yang dipandang mempunyai potensi untuk menimbulkan terjadinya gagal ginjal terminal (upaya pencegahan primer).

2. Sebagai bahan informasi pada peneliti lainnya maupun institusi RSUD Prof Margono Soekarjo, dalam menangani kasus DM agar tidak menjadi gagal ginjal terminal di masa mendatang khususnya untuk pencegahan sekunder terhadap penderita DM.
3. Sebagai bahan kepustakaan tentang DM sebagai faktor risiko GGT, khususnya pada Magister Epidemiologi Program Pasca Sarjana UNDIP.

F. KEASLIAN PENELITIAN

Sejauh ini penulis belum menemukan atau membaca penelitian tentang Diabetes Melitus (DM) sebagai faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian gagal ginjal terminal. Pernah dilakukan penelitian tentang “ Faktor Risiko Pemburukan Klinis Pada Penderita Gagal Ginjal Terminal Selama Hemodialisis di Unit Renal RSUP Dr. Sardjito “ oleh Galih Sri Mahardjo (2000) Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, dengan metode penelitian potong lintang. Hasil dari penelitian tersebut adalah osmolalitas plasma, natrium, protein total dan albumin merupakan faktor risiko pemburukan klinis selama hemodialisis pada pasien GGT.

Di Semarang penelitian oleh Sri Ani Handayani tentang “ Faktor-faktor risiko diabetes melitus tipe 2 di Semarang dan sekitarnya”, dengan hasil bahwa riwayat keluarga, umur > 45 tahun, inaktivitas, merokok > 12 batang/hari, praktik dan WHR merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian DM tipe 2.

Penelitian sejenis lainnya oleh Ahmad H. Asdie berjudul “Kekerapan mikroalbuminuria pada penderita diabetes melitus tidak tergantung insulin di RSUP

Dr. Sardjito, Yogyakarta” dengan hasil bahwa derajat albuminuria sejalan dengan peningkatan usia, dan kekerapan retinopatia lebih banyak dijumpai pada kelompok penderita yang disertai albuminuria.

Beberapa penelitian lainnya di Indonesia tentang DM kebanyakan adalah penelitian tentang prevalensi di antaranya adalah :

- *Diabetes Mellitus in an Urban Population in Jakarta* oleh Sarwono Waspadji dkk pada tahun 1982.
- Faktor-faktor yang berperan pada Konversi Toleransi Glukosa Terganggu menjadi DM serta Perbedaan Karakteristiknya di Jawa Barat dengan menggunakan metode *Cross Sectional* oleh Suryantini pada tahun 1999.
- *A Community Study of Diabetes Mellitus an Urban Population in Semarang* oleh Djokomoeljanto dkk pada tahun 1975.

Perbedaan antara penelitian yang pernah dilakukan dengan penelitian ini secara lengkap dapat dilihat pada tabel 1 berikut :

Tabel 1. : Matrik perbedaan penelitian DM sebagai faktor risiko gagal ginjal terminal.

No.	Nama Peneliti/Tahun	Metode	Judul	Tempat	Hasil
1.	Galih Sri Mahardjo, 2000	<i>Cross sectional</i>	Faktor risiko pemburukan klinis pada penderita GGT selama hemodialisis dengan variabel: osmolalitas plasma, natrium, kalium, protein total, albumin, globulin, ureum, gula darah.	RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta	Osmolalitas plasma, natrium, protein total dan albumin merupakan faktor risiko pemburukan klinis selama hemodialisis pada pasien GGT.
2.	Sri Ani Handayani, 2003	<i>Case control</i>	Faktor risiko DM tipe 2, dengan variabel: riwayat keluarga, jenis kelamin, umur, pendidikan, pendapatan, IMT, WHR, inaktivitas, diet, rokok, pengetahuan, sikap, praktik.	RSUP Dr. Kariadi & RSUD Semarang	Riwayat keluarga, umur ≥ 45 tahun, inaktivitas, merokok, praktik, dan WHR merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian DM tipe 2 di Semarang.
3.	Ahmad H. Asdie, 1993	<i>Cohort</i>	Kekerapan mikroalbuminuria pada penderita diabetes melitus tidak tergantung insulin di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.	RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta	Derajat albuminuria sejalan dg peningkatan usia dan lamanya menderita DM. Terdapat korelasi antara derajat albuminuria dg hipertensi. Kekerapan retinopatia diabetik lebih banyak dijumpai pada kelompok penderita yang disertai albuminuria.
4.	Soni Arsono, 2005 (peneliti)	<i>Case control</i>	Diabetes melitus sebagai faktor risiko kejadian gagal ginjal terminal dengan variabel: lama DM, Kadar gula darah, Hipertensi, Kolesterol, Trigliserida, kebiasaan merokok.	RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto	Hipertensi Diastolik dan kadar kholesterol total merupakan faktor risiko terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM.

Dilihat dari matriks tersebut di atas, orisinalitas penelitian terletak pada substansi, variabel yang diteliti, lokasi, waktu dan desain penelitian.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI, KLASIFIKASI dan DIAGNOSIS DIABETES MELITUS

Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah.

Penyakit ini secara klinik sangat bervariasi yang ditandai dengan intoleransi glukosa, diikuti komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler yang dapat menyerang seluruh organ dalam tubuh antara lain ginjal^{7,12}.

Berdasarkan penyebab dan terapi yang dibutuhkan Diabetes Mellitus diklasifikasikan sebagai berikut^{13,14} :

1. Tipe 1, *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) disebabkan oleh penyakit autoimun dan sangat membutuhkan insulin eksogen, prevalensi 10-15%
2. Tipe 2, *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), disebabkan oleh defisiensi insulin atau resistensi insulin, terapi dengan diet dan OAD, prevalensi 75-85%.
3. Diabetes Mellitus karena sebab lain :
 - *Malnutrition Related Diabetes Mellitus*
 - *Gestational Diabetes Mellitus* (GDM=DM karena kehamilan)

- DM dikarenakan penyakit/keadaan tertentu, seperti misalnya :
batu pankreas, penyakit hormonal, intoksikasi obat/bahan kimia
dll.

Diagnosis DM ditegakkan dengan mengadakan pemeriksaan kadar gula darah jika penderita menunjukkan gejala-gejala klasik seperti bertambahnya rasa haus dan jumlah volume urin, penurunan berat badan yang tidak dapat diterangkan sebabnya atau mengantuk, koma, glikosuria serta ketonuria yang nyata. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena, dan untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa bahan darah kapiler. Jika penderita tidak menunjukkan gejala atau gejala sangat ringan dan kadar glukosa plasma atau darah puasa tidak tegas terletak dalam kisaran diagnostik pada tabel 1, harus dilakukan tes toleransi glukosa oral (OGTT). Kriteria diagnosis DM menurut WHO tahun 1994 dan ADA tahun 1998 dapat dilihat pada tabel 2 dan tabel 3 di bawah ini ^{14,15,16}.

Tabel 2 : Kriteria diagnostik Diabetes Melitus WHO tahun 1994.

	Konsentrasi glukosa mmol/liter (mg/dl)			
	Darah lengkap		Plasma	
	Vena	Kapiler	Vena	Kapiler
Nilai puasa	≥ 6,7 (≥ 120)	≥ 6,7 (≥ 120)	≥ 7,8 (≥ 140)	≥ 7,8 (≥ 140)
2 jam setelah beban glukosa*	≥ 10,0 (≥ 180)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 11,1 (≥ 120)	≥ 12,2 (≥ 220)

* Untuk epidemiologi atau penyaringan populasi, nilai 2 jam ditentukan dengan pemeriksaan enzim spesifik setelah meminum glukosa 75 gram dalam 250-300 ml air (orang dewasa), dapat digunakan tersendiri atau bersama dengan nilai puasa. Nilai puasa dianggap kurang dapat dipercaya karena puasa sesungguhnya tidak dapat dipastikan dan dapat menimbulkan diagnosis palsu.

Tabel 3 : Kriteria diagnostik Diabetes Melitus ADA 1998

-
1. Gejala diabetes dengan glukosa darah sewaktu > 200 mg/dl.
Sewaktu : adalah setiap waktu sepanjang hari tanpa memperhatikan makan terakhir.
Gejala klasik adalah : poliuria, polidipsia dan berat badan turun tanpa sebab.
-
2. Kadar glukosa darah puasa > 126 mg/dl.
Puasa adalah : tanpa intake kalori selama 8 – 10 jam.
Pada OGTT, kadar glukosa darah 2 jam PP > 200 mg/dl.
-

B. PATOGENESIS DIABETES MELITUS

Apabila tubuh manusia mengalami defisiensi insulin, maka kadar gula dalam darah menjadi sangat tinggi melebihi angka normal. Karena glukosa memiliki sifat menarik cairan, maka penderita DM memiliki kecenderungan untuk banyak kencing (poliuria). Tubuh yang kehilangan banyak cairan melalui urin akan mengalami dehidrasi. Kondisi ini menyebabkan rasa haus yang terus menerus sehingga selalu ingin minum (polidipsia). Dikarenakan sel-sel jaringan tidak pernah/kurang mendapatkan suplai glukosa dari luar, maka volume dan massa sel-sel tubuh menjadi menyusut serta mengirimkan sinyal terus ke otak untuk merangsang pusat lapar. Maka penderita akan memiliki kecenderungan untuk makan terus (polifagi) ¹⁷.

Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu : 1) rusaknya sel-sel β pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia tertentu, dll) ataupun dari dalam (penyakit *autoimmune*); 2) Desensitasi (penurunan sensitivitas) reseptor glukosa pada kelenjar pankreas; 3) Desensitasi/kerusakan reseptor insulin (*down regulation*) di jaringan perifer ¹³.

C. KOMPLIKASI DIABETES MELITUS

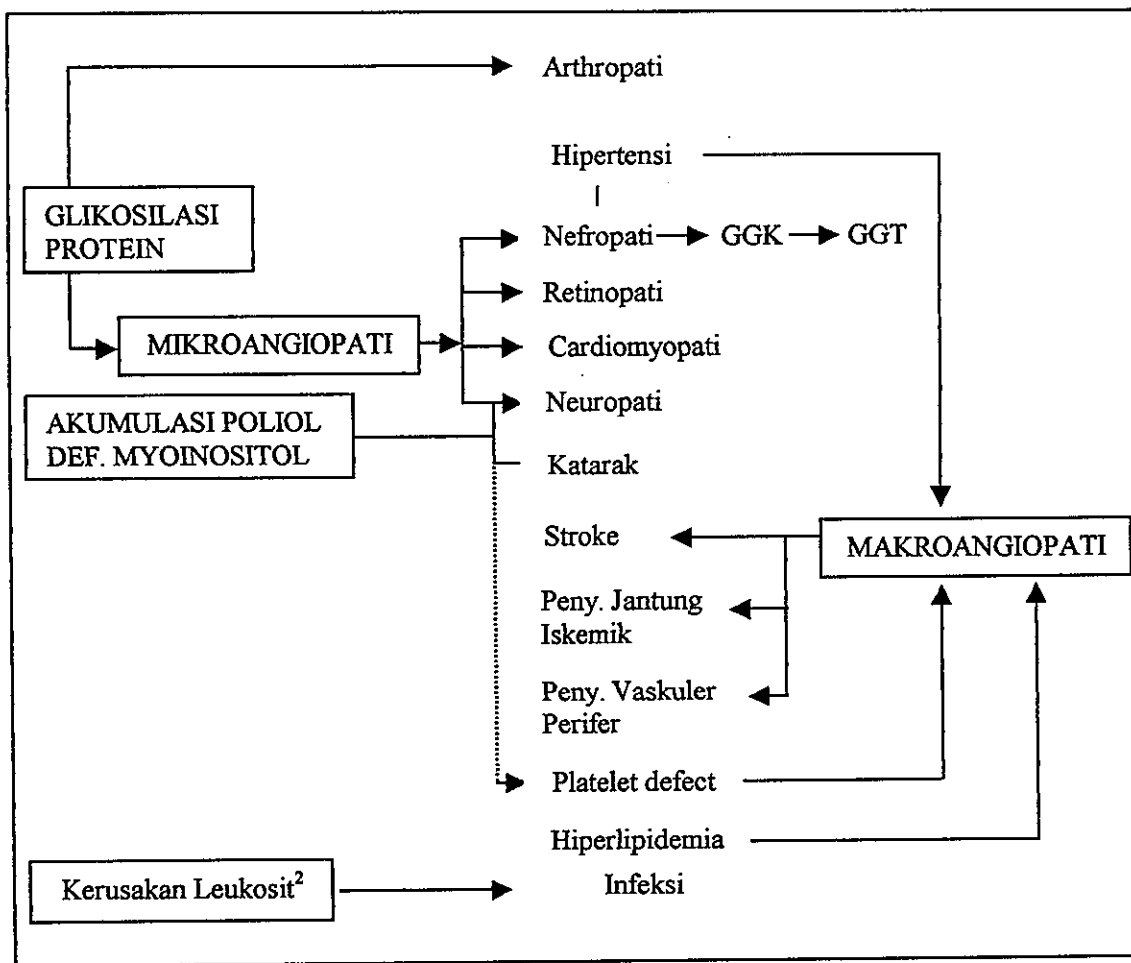
1. Komplikasi Akut

Komplikasi akut yang paling sering dialami oleh penderita DM adalah gangguan kontrol gula darah. Gangguan tersebut adalah hiperglikemia/ketoasidosis dan hipoglikemia. Kondisi hiperglikemia akut akan menyebabkan terjadinya glukoneogenesis. Glukosa diproduksi intraseluler dari sumber lain seperti glikogen, protein dan lemak. Produk antara glukoneogenesis ini adalah asam amino, asam lemak dan benda keton. Produk antara inilah yang kemudian menurunkan pH darah sehingga terjadi asidosis^{17,18}. Bila tidak segera ditangani dengan baik, kondisi ini dapat menyebabkan koma dan kematian .

Hipoglikemia merupakan simptom yang paling sering dialami oleh penderita DM. Penyebab hipoglikemia yang sering adalah sesaat setelah terapi insulin (biasanya *short acting insulin*) maupun OAD (biasanya golongan sulfonilurea). Faktor lain misalnya diet yang terlalu ketat, aktivitas fisik yang berlebihan, mengkonsumsi alkohol, dll. Hipoglikemia menampilkan gejala yang khas, yaitu pada sistim saraf simpatis berupa rasa lapar, hipersalivasi, tremor, berkeringat, palpitasi. Sedangkan pada sistem saraf pusat, glukopenia akan menimbulkan gejala seperti gemetar, disorientasi, bingung/linglung, anxietas, agresi, berkelakuan seperti orang mabok, kejang, koma, kerusakan otak, kematian^{17,18}.

2. Komplikasi Kronis

Komplikasi kronis diabetes melitus terutama disebabkan gangguan integritas pembuluh darah. Komplikasi kronis yang berhubungan dengan DM adalah penyakit mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi tersebut kebanyakan berhubungan dengan perubahan-perubahan metabolik, terutama hiperglikemia¹⁸. Penelitian *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) pada DM tipe 1 menunjukkan bahwa pengendalian kadar glukosa darah yang ketat dapat menurunkan risiko terjadinya komplikasi mikroangiopati¹⁹. Tiga kelainan metabolik yang berhubungan dengan hiperglikemi kronik yang menyebabkan patogenesis dari komplikasi diabetik adalah : glikosilasi non enzimatik, perubahan glukosa pada jalur poliol, dan aktivasi protein kinase C¹⁸. Kerusakan vaskuler merupakan gejala yang khas sebagai akibat dari DM, dan dikenal dengan nama angiopati diabetika. Makroangiopati (kerusakan makro vaskuler) biasanya muncul sebagai gejala klinik berupa penyakit jantung iskemik dan pembuluh darah perifer. Adapun mikroangiopati (kerusakan mikrovaskuler) memberikan manifestasi retinopati, nefropati, dan neuropati^{15,18}. Patogenesis komplikasi diabetes kronis dapat dijelaskan pada bagan 1 berikut.



Bagan 1. Patogenesis komplikasi kronis DM

Sumber : Greene RJ, *et all*, 1993.

Komplikasi kronis DM sangat berkaitan erat dengan kualitas pembuluh darah dimana ada 11 faktor penentu kualitas endotel pembuluh darah yaitu : *Genetics, Insulin resistance, Glucose intolerance, lipids, Obesity, Uric acid, Cigarette, Hypertension, Inactivity, Platelet agregation, and stress*¹⁷.

D. MIKROANGIOPATI DIABETIK

Mikroangiopati diabetika yang menimbulkan berbagai perubahan pada pembuluh-pembuluh darah kecil (kapiler), pertama kali diperlihatkan oleh Paul Kimmelstiel seorang dokter dari Hamburg. Ia menunjukkan gambar-gambar sediaan patologik anatomik ginjal seorang penderita diabetes yang meninggal karena kegagalan fungsi ginjal. Pada sediaan-sediaan tersebut tampak, perubahan pada glomerulus-glomerulus ginjal²⁰.

Kerusakan/penebalan membran basalis pada pembuluh-pembuluh kapiler dan arteri, penebalan selaput endotelial, trombosis, adalah karakteristik dari mikroangiopati diabetik dan mulai timbul setelah periode satu atau dua tahun menderita DM. Kerusakan-kerusakan tersebut semakin nampak sesuai dengan lamanya menderita DM dan tingginya kadar glukosa darah. Hipoksia dan iskemia jaringan-jaringan tubuh dapat timbul akibat dari mikroangiopati khususnya terjadi pada retina dan ginjal²⁰.

Mikroangiopati diabetik timbul akibat dari kadar glukosa yang tinggi menyebabkan terjadinya glikosilasi protein pada membran basalis, sehingga terjadi penebalan selaput membran basalis, dan terjadi pula penumpukan zat serupa glikoprotein membran basalis pada mesangium sehingga lambat laun kapiler-kapiler glomerulus terdesak, dan aliran darah terganggu yang dapat menyebabkan glomerulosklerosis dan hipertrofi nefron^{17,18}. Manifestasi mikroangiopati pada ginjal adalah nefropati diabetik (ND), dimana akan terjadi gangguan faal ginjal yang kemudian menjadi kegagalan faal ginjal menahun pada penderita yang telah lama mengidap DM.

Perubahan histopatologik pada nefropati diabetik meliputi perubahan pada glomerulus yang mengenai kapiler glomerulus membrana basalis dan kapsul, perubahan pada vaskuler ginjal yaitu terjadi arteriosklerosis, perubahan pada tubulus dan interstitial yang dapat berupa endapan hialin pada tubulus proksimal, deposit glikogen pada tubulus proksimal, atrofi tubulus dan fibrosis interstitial²¹.

E. NEFROPATI DIABETIK

1. Perjalanan Penyakit

Dalam pengertian klinik, nefropati diabetik (ND) adalah komplikasi diabetes yang ditandai dengan adanya proteinuria menetap (persisten) ($> 0,3$ g/24 jam), disertai dengan adanya retinopati dan hipertensi tanpa kelainan ginjal primer (infeksi dan kelainan ginjal lain) dan gagal jantung^{22,23}.

Nefropati diabetik adalah suatu penyakit menahun dari DM yang ditandai dengan adanya mikro atau makroproteinuri (mula-mula intermiten kemudian persisten), penurunan GFR (*glomerular filtration rate*), peningkatan tekanan darah yang perjalanannya progresif menuju stadium akhir berupa gagal ginjal terminal¹⁸.

Pada DM tipe 1, peningkatan GFR, albuminuria dan pembesaran ginjal merupakan gejala yang ditemukan hampir pada semua pasien di saat diagnosis diabetes ditegakkan. Gejala-gejala ini bersifat sementara dan masih mungkin reversibel bila kadar glukosa darah terkendali dengan insulin. Setelah beberapa tahun timbulah perubahan struktural pada jaringan ginjal berupa penebalan membrana basalis dan ekspansi mesangium yang menopang glomerulus. Perubahan ini menandai adanya permulaan nefropati (nefropati insipiens). Bila selama itu kadar

glukosa darah tetap tidak terkontrol, hiperfiltrasi, mikroalbuminuria dan kenaikan tekanan darah akan lebih jelas meskipun pasien tetap asimtomatik selama bertahun-tahun. Lama kelamaan jumlah protein yang dikeluarkan ke dalam urin makin meningkat secara progresif, akhirnya 10-30 tahun setelah menderita diabetes, proteinuria menjadi persisten. Pada saat ini diagnosis nefropati sudah dapat ditegakkan¹⁴. Sesuai dengan bertambah lamanya menderita diabetes, kerusakan glomerulus berlanjut, menimbulkan gangguan faal ginjal yang ditandai dengan penurunan GFR, kemudian kadar kreatinin meningkat dan akhirnya timbul gagal ginjal terminal (ESRD = *end stage of renal disease*)^{14,24,25}.

Berdasarkan lamanya menderita DM sampai timbul nefropati diabetik banyak peneliti yang melaporkan. Diantaranya oleh Massary dan kawan-kawan yang melaporkan untuk DM tipe 1 rata-rata $15,5 \pm 1,1$ tahun dan pada DM tipe 2 rata-rata $12,8 \pm 0,8$ tahun²⁶. Tjokprawiro dan kawan-kawan mendapatkan lama menderita DM adalah kira-kira 15 tahun¹³.

Perjalanan penyakit nefropati pada pasien DM tipe 1²³ dapat dilihat pada bagan 2 berikut.

Berbagai teori tentang patogenesis nefropati seperti peningkatan produk glikosilasi dengan proses non enzimatis yang disebut AGEs (*Advanced Glycosylation End Products*), peningkatan reaksi jalur poliol (*polyol pathway*), glukotoksisitas, dan protein kinase C memberikan kontribusi pada kerusakan ginjal.

Kelainan glomerulus disebabkan oleh denaturasi protein karena tingginya kadar glukosa, hiperglikemia dan hipertensi intraglomerulus. Kelainan/perubahan terjadi pada membran basalis glomerulus dengan proliferasi dari sel-sel mesangium. Keadaan ini akan menyebabkan glomerulosklerosis dan berkurangnya aliran darah, sehingga terjadi perubahan-perubahan pada permeabilitas membran basalis glomerulus yang ditandai dengan timbulnya albuminuria¹⁸.

Glikosilasi non enzimatis adalah reaksi reversibel pengikatan glukosa pada protein, lemak dan asam nukleat tanpa aktivitas enzim. Dengan adanya hiperglikemia yang terus menerus, glukosa akan menjadi ireversibel berikatan dengan kolagen dan protein-protein lain dalam dinding pembuluh darah dan jaringan interstitial. Produk ini yang disebut AGEs (*advanced glycosylation end products*). AGEs dapat menyebabkan kerusakan jaringan atau keadaan patologis melalui beberapa mekanisme¹⁸:

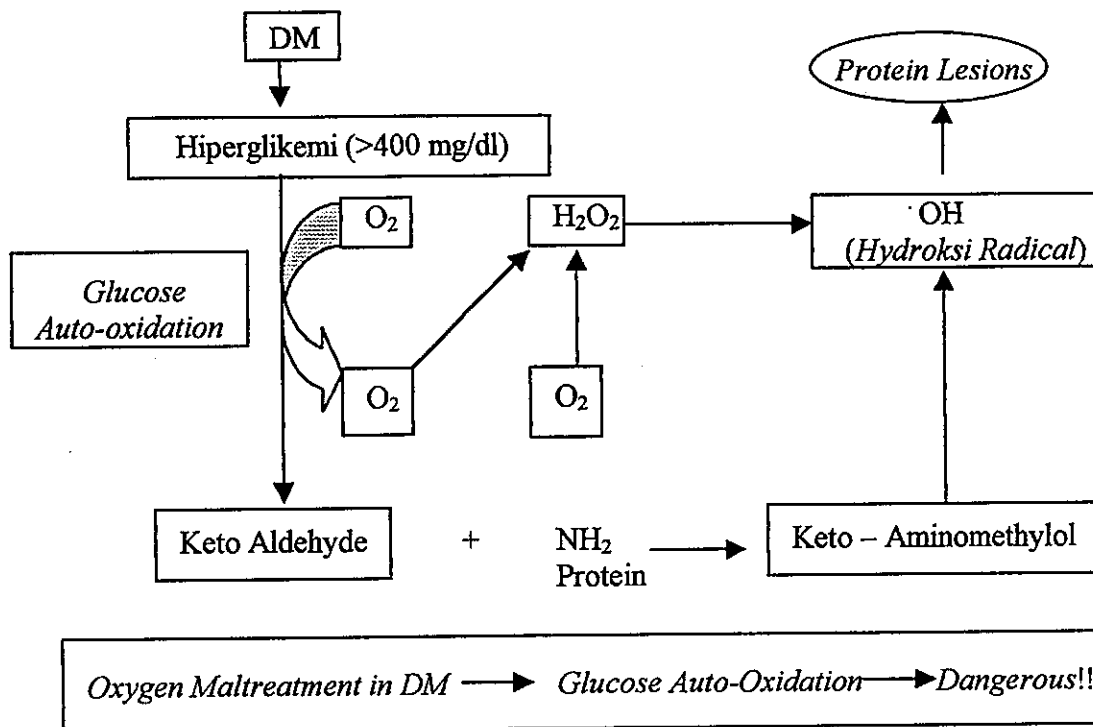
- a. Pengikatan protein seperti albumin, LDL (*low-density lipoprotein*), immunoglobulin dan penebalan membran basalis atau peningkatan permeabilitas pembuluh darah.
- b. Pengikatan pada reseptor-reseptor sel seperti makrofag-makrofag, menyebabkan pelepasan *cytokine* dan hormon pertumbuhan yang dapat menstimulasi terjadinya proliferasi pada glomerulus dan dinding sel otot polos pembuluh darah.

- c. Merangsang terjadinya oksidasi lemak dan oksigen radikal.
- d. Inaktivasi *nitric oxide* dengan peningkatan permeabilitas dan vasodilatasi.
- e. Perubahan koagulasi pada sel-sel endotelial.

Jaringan yang tidak memerlukan insulin untuk transpor glukosa seperti ginjal, sel darah merah, pembuluh darah, retina mata, dan sel-sel saraf, menggunakan mekanisme *pathway* untuk metabolisme glukosa yang dinamakan *polyol pathway*. Dengan adanya hiperglikemi glukosa akan dirubah menjadi sorbitol oleh enzim *aldose reductase*. Sorbitol kemudian akan dirubah menjadi fruktosa oleh enzim *sorbitol dehydrogenase*. Akumulasi dari sorbitol dan fruktosa meningkatkan tekanan osmotik intraseluler yang akan menarik air ke dalam sel.

Efek toksik glukosa langsung terhadap sel ditemukan oleh Lorenzi dalam percobaan *in vitro* menggunakan kultur sel endotel. Dia menemukan bahwa pemaparan glukosa pada sel endotel dalam jangka panjang menimbulkan kelainan pada replikasi dan pematangan sel endotel dan membrana basalis²¹.

Kadar gula darah yang amat tinggi (> 400 mg/dl) dapat menimbulkan radikal-radikal bebas yang sangat berbahaya melalui reaksi auto oksidasi glukosa. Auto oksidasi menunjukkan kemampuan glukosa melakukan enolisasi dan menimbulkan molekul oksigen yang tereduksi. Molekul oksigen yang tereduksi ini berupa anion superoksida, radikal hidroksil dan hidrogen peroksida^{6,27}. Proses timbulnya radikal bebas akibat DM seperti terlihat pada bagan 3 berikut.



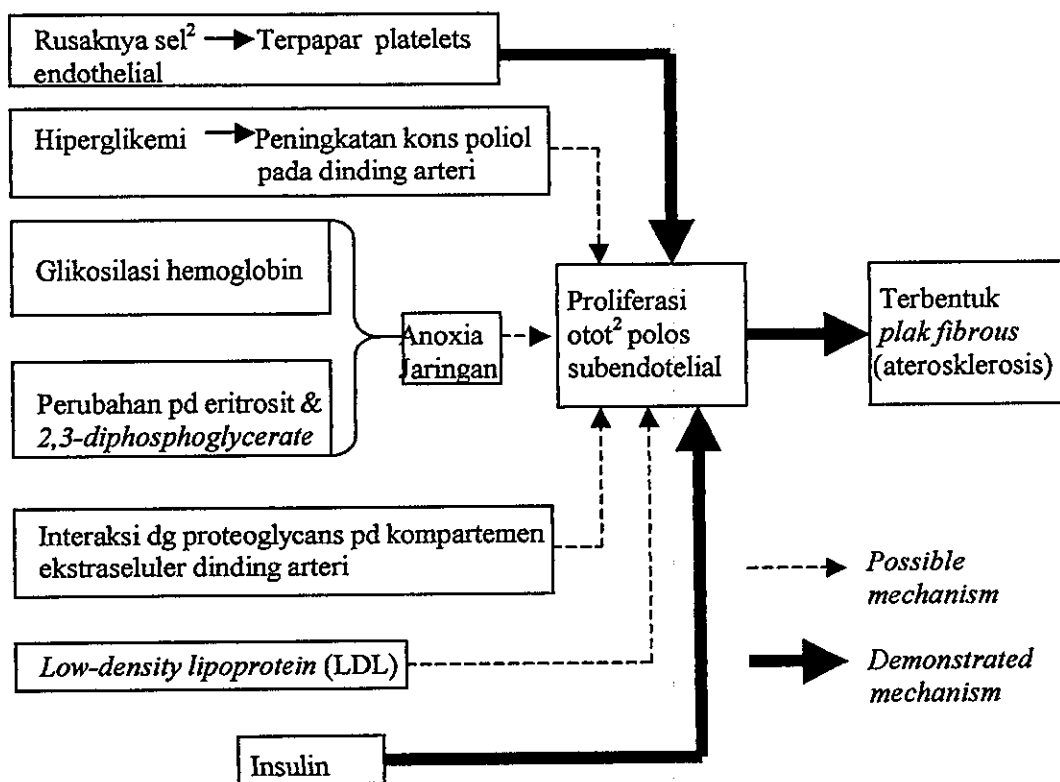
Bagan 3 : Diabetes Mellitus sebagai sumber Radikal Bebas
(Sumber : Tjokroprawiro, 1997)

Hiperglikemi dapat meningkatkan *diacylglycerol* (DAG) dan kenaikan DAG akan meningkatkan aktivitas protein kinase C (PKC). Aktivasi PKC menyebabkan perubahan-perubahan fungsi sel vaskuler. Perubahan-perubahan yang terjadi berupa peningkatan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), ekspresi protein membran basalis (*plasminogen activator inhibitor-1* [PAI-1] dan *fibronectin*). Akibatnya terjadi perubahan membrana basalis, perubahan permeabilitas vaskuler dan hemodinamik^{18,28}.

Hasil penelitian tentang progresivitas penyakit ginjal pasien DM tipe 2 pada orang-orang Pima Indian memperlihatkan karakteristik hiperfiltrasi glomerulus²⁹. Hiperfiltrasi akan meningkatkan sekresi katekolamin yang akan merangsang

resptor β pada aparatus juxta glomerulus melepaskan renin, kemudian angiotensin II menyebabkan konstriksi *arteriol efferent* pada glomerulus yang mengakibatkan hipertensi glomerulus yang akan mempercepat terjadinya kerusakan ginjal. Gangguan fungsi pada glomerulus tersebut menimbulkan albuminuria dan peningkatan GFR^{21,24}.

Individu dengan diabetes melitus memiliki kolesterol dan trigliserida plasma yang tinggi. Buruknya sirkulasi ke sebagian besar organ menyebabkan hipoksia dan cedera jaringan, merangsang reaksi peradangan yang berperan menimbulkan aterosklerosis³⁰. Aterosklerosis termasuk dalam penyakit makrovaskuler dan merupakan penyebab kematian pada penderita DM tipe 2. Diabetes melitus sendiri merupakan faktor risiko aterosklerosis. Tidak seperti pada mikroangiopati, aterosklerosis tidak tergantung pada berat ringannya diabetes dan seringkali didapatkan pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa. Patogenesis aterosklerosis diawali dengan adanya inflamasi pada pembuluh darah. Insulin dapat secara langsung menstimulasi pembentukan aterosklerosis dengan adanya hiperglikemia yang kronis. Hasil glikosilasi protein (*advanced glycosylated end products*) menempel pada sel-sel dinding pembuluh darah sehingga menimbulkan perubahan-perubahan menuju terjadinya aterosklerosis¹⁸. Mekanisme timbulnya aterosklerosis pada DM digambarkan pada bagan 4 berikut.



Bagan 4 : Diabetes Melitus dan Aterosklerosis.

Sebab-sebab yang mendukung terjadinya proliferasi pada dinding sel otot polos pada aterosklerosis.

(Sumber : Sue E. Huether)

Dengan adanya perubahan/inflamasi pada dinding pembuluh darah, akan terjadi penumpukan lemak pada lumen pembuluh darah, dimana pada penderita DM sering dijumpai adanya peningkatan trigliserida dan kolesterol plasma. Pada penderita DM konsentrasi HDL (*high-density lipoprotein*) sebagai pembersih plak biasanya sangat rendah. Adanya faktor risiko lainnya seperti hipertensi akan meningkatkan kerentanan terhadap aterosklerosis¹⁸. Konsekuensi adanya aterosklerosis adalah penyempitan lumen pembuluh darah yang menyebabkan berkurangnya suplai darah ke ginjal. Hal ini akan menimbulkan gangguan proses filtrasi di glomerulus yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal.

Meskipun sudah banyak teori yang dikemukakan, pada manusia masih saja ada pertanyaan yang belum dapat dijawab, yaitu mengapa tidak semua pasien diabetes menderita nefropati. Sebab kalau teori di atas betul maka seharusnya semua pasien diabetes akan masuk gagal ginjal terminal pada suatu saat. Tetapi kenyataan tidak demikian. Untuk menjawab itu barangkali faktor genetik atau familial harus dipertimbangkan²¹.

Bukti paling kuat adanya pengaruh genetik diperoleh dari membandingkan kembar monozigotik dan dizigotik. Semua studi menunjukkan *concordance rate* (rerata 50%) kembar monozigotik lebih tinggi dibandingkan kembar dizigotik (6%). Pengelompokan dalam keluarga terjadi, terutama diantara kekerabatan tingkat pertama (*first-degree relatives*), sedangkan variasi insidensi terjadi diantara ras. Insidensi DM tipe 1 di Mongoloid, Indo-Asian dan Negro, lebih rendah dibandingkan dengan Caucasian, akan tetapi insidensi tersebut juga bervariasi diantara negara-negara. Finlandia dan Sardinia menunjukkan insidensi 3 X lebih tinggi dibandingkan Estonia atau Iceland. Anak Sardinia yang bermigrasi ke Lazio tetap menunjukkan risiko penyakit yang tetap tinggi. Hal tersebut menunjukkan adanya pengaruh genetik yang kuat, walaupun pengaruh lingkungan tidak dapat diabaikan¹¹.

3. Faktor Risiko Nefropati Diabetik

Beberapa studi *cross-sectional* dan *longitudinal* telah mengidentifikasi adanya beberapa faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan risiko utama dari nefropati diabetik. Faktor-faktor risiko tersebut antara lain : hipertensi, glikosilasi hemoglobin, kolesterol, merokok, peningkatan usia, resistensi insulin, jenis kelamin, ras (kulit hitam), dan diet tinggi protein³¹.

Selama ini diketahui hipertensi sering menyertai nefropati. Akhir-akhir ini ditemukan bahwa hipertensi dapat mendahului atau menjadi prediktor untuk timbulnya nefropati. Insidens proteinuria persisten hampir 2,5 kali lebih sering terdapat diantara pasien DM dengan tekanan diastolik > 90 mmHg dibandingkan dengan mereka yang tekanan diastoliknya di bawah 70 mmHg²⁵.

Glikosilasi hemoglobin adalah terikatnya glukosa yang masuk dalam sirkulasi sistemik dengan protein plasma termasuk hemoglobin dalam sel darah merah. Hal ini akan mengakibatkan turunnya kemampuan pengikatan O₂ oleh sel darah merah yang akan menyebabkan hipoxia jaringan yang menyebabkan terjadinya proliferasi pada dinding sel otot polos subendotelial¹⁸.

Kadar kolesterol serum dan trigliserida yang tinggi dapat menyebabkan pembentukan aterosklerosis, dimana pada penderita DM sering dijumpai adanya peningkatan kolesterol dan trigliserida plasma, serta konsentrasi HDL (*high-density lipoprotein*) yang rendah^{18,28}.

Pasien DM yang merokok akan mempunyai risiko 2X untuk menjadi gagal ginjal terminal dibandingkan dengan pasien DM yang tidak merokok, dan mempunyai risiko lebih besar untuk terkena albuminuria³⁰.

Progresivitas terjadinya gagal ginjal terminal sejalan dengan lamanya menderita DM²¹. Menurut perkumpulan endokrinologi Indonesia (PERKENI) salah satu faktor risiko terkena DM adalah orang-orang yang berumur > 45 tahun^{7,14}.

Individu dengan DM tipe 2 tetap menghasilkan insulin, namun sering terjadi kelambatan dalam sekresi setelah makan dan berkurangnya jumlah total insulin yang dikeluarkan³⁰.

Terdapat kecenderungan, nefropati diabetik lebih banyak ditemukan pada laki-laki dengan perbandingan 1,7. Di AS kenyataan menunjukkan bahwa nefropati diabetik yang berlanjut menjadi gagal ginjal terminal banyak ditemukan pada golongan etnik hispanik, kulit hitam, dan Indian Pima³¹.

Bukti-bukti bahwa diet tinggi protein akan meningkatkan risiko nefropati diabetik dan mempercepat terjadinya gagal ginjal terminal masih sangat lemah. Pembatasan asupan protein untuk memperlambat progresivitas gagal ginjal pada pasien DM tipe 1 ternyata tidak memberikan efek perlambatan progresivitas, tetapi lebih berkaitan dalam hal pengelolaan hipertensinya³¹.

4. Prediktor Nefropati Diabetik

Beberapa hal dapat digunakan sebagai prediktor akan timbulnya nefropati di masa yang akan datang. Antaranya mikroalbuminuria, hiperfiltrasi, hipertensi dan kadar glukosa darah yang tak terkontrol²¹. Hal ini tampak lebih jelas pada DM tipe 1 daripada DM tipe 2. Dan perlu dicatat bahwa faktor tersebut biasanya tidak bekerja sendiri-sendiri tetapi lebih sering bersama-sama.

Mogensen³² mendapatkan bahwa mikroalbuminuria dengan GFR yang meningkat dan hipertensi (diastole > 90 mmHg) merupakan faktor risiko kuat untuk timbulnya nefropati.

Pemeriksaan mikroalbuminuria sebaiknya dilakukan dengan urin yang ditampung selama 24 jam atau 12 jam. Kadar diatas 30 mg/24 jam atau 20 ug/menit menunjukkan adanya mikroalbuminuria. Kadang-kadang agak sukar menampung urin 24 jam/12 jam. Dalam hal ini dapat juga diperiksa rasio albumin : kreatinin. Dengan cara ini tidak perlu penampungan urin, cukup dengan urin sewaktu. Angka normal

untuk ratio ini adalah < 30 mg/g. Bila angka rasio itu normal pemeriksaan diulang satu tahun lagi. Bila angka diatas 30 mg/g pemeriksaan harus diulang segera untuk konfirmasi. Angka 30-300 mg/g menunjukkan adanya mikroalbuminuria atau nefropati insipiens, sedangkan angka diatas 300 mg/g menunjukkan adanya nefropati. Perlu diperhatikan bahwa olah raga berat, infeksi saluran kemih, demam, gagal jantung dapat menimbulkan proteinuria, oleh karena itu faktor-faktor tersebut harus disingkirkan dahulu sebelum pemeriksaan mikroalbuminuria.

Bagaimana batasan diagnosis proteinuria pada diabetes melitus dapat dilihat pada tabel 4 berikut.

Tabel 4. Diagnosis proteinuria pada diabetes melitus.

Diagnosis	Urin 24 jam (mg/24 jam)	Albumin/kreatinin (mg/g kreatinin)	Urin sewaktu (ug/menit)
Normal	< 30	30	< 20
Mikroalbuminuria	30-300	30-300	20-200
Makroalbuminuria	> 300	> 300	> 200

Hiperfiltrasi terdapat pada pasien dengan nefropati tetapi tidak semua pasien DM dengan hiperfiltrasi akan berkembang menjadi nefropati³¹.

F. JENIS-JENIS PENYAKIT GINJAL DAN AKIBATNYA

Seperti organ tubuh lainnya, ginjal juga bisa menderita penyakit atau kelainan. Kelainan ginjal bisa berupa penyakit ringan, seperti infeksi saluran kemih atau yang sangat berat seperti gagal ginjal. Kelainan yang terjadi pada ginjal dapat diakibatkan penyakit ginjal sendiri (penyakit ginjal primer) atau merupakan komplikasi penyakit sistemik (penyakit ginjal sekunder) seperti diabetes melitus dan

lain-lain. Berikut beberapa jenis penyakit ginjal beserta akibat yang ditimbulkan
30,33,34

1. Penyakit Ginjal Primer

Beberapa penyakit yang dapat menyebabkan kelainan ginjal primer adalah:

a. Peradangan ginjal dan Saluran Kemih (*Pyelonephritis*)

Gejala-gejalanya biasanya terasa panas saat buang air kecil, demam yang bisa disertai menggigil, air seni bisa menjadi keruh atau merah, sakit pada daerah kandung kemih (ISK bawah) atau ginjal (ISK atas). Pada pemeriksaan air seni biasanya didapatkan banyak sel darah putih (leukosit), pada biakan (kultur) air seni dapat ditemukan kuman penyebabnya. Infeksi saluran kemih bagian atas akan lebih cepat memperburuk faal ginjal, karena risiko invasi ke dalam parenkim ginjal.

b. Batu saluran kemih (*urinary obstruction*)

Batu ini bisa terdapat di ginjal, saluran kemih, kandung kemih atau urethra. Kebanyakan menyerang laki-laki. Gejala umum berupa gejala-gejala ISK berulang, selain itu juga timbul gejala sumbatan saluran air kemih berupa nyeri "kolik" pada daerah pinggang. Kolik ginjal biasanya disertai dengan buang air kecil berdarah.

c. Gangguan ginjal (*glomerulonephritis*)

Merupakan berbagai kelainan yang menyerang sel-sel penyaring ginjal (sel glomerulus). Kelainan ini terjadi akibat gangguan utama pada ginjal (primer) atau sebagai komplikasi penyakit lain (sekunder) misalnya komplikasi

diabetes, keracunan obat, penyakit infeksi dan lain-lain. Gejala glomerulonefritis bisa berlangsung secara akut ataupun kronis. Gejala-gejalanya biasanya berupa mual-mual, anemia, dan hipertensi, namun sering tidak menimbulkan gejala. Pada glomerulonefritis kronis bila tahap penyakit sudah lanjut (gagal ginjal terminal) gejala-gejala baru muncul secara jelas, seperti lemah badan, sakit kepala, muntah-muntah, sesak napas, dan penurunan kesadaran.

d. Kelainan *kongenital* ginjal

Kelainan kongenital ginjal (kelainan yang dibawa sejak lahir) pada akhirnya sering menimbulkan gagal ginjal adalah penyakit ginjal polikistik. Penyakit ini seringkali tidak menimbulkan gejala awal, setelah penderita meningkat dewasa baru timbul gejala seperti adanya darah dalam air seni (hematuri) atau nyeri pada daerah ginjal. Biasanya penyakit ini terdapat juga pada anggota keluarga lainnya. Kelainan kongenital ini dapat menimbulkan gagal ginjal, misalnya ureter rangkap, *horse shoe kidney*, *sindrome van Alport*, *sindrome van Fabry*, dan lain-lain.

2. Penyakit Ginjal Sekunder

Beberapa penyakit yang paling sering menimbulkan kelainan ginjal sekunder adalah :

a. Nefropati diabetik (komplikasi diabetes)

Merupakan kelainan ginjal yang disebabkan penyakit diabetes melitus (DM).

Nefropati diabetik merupakan komplikasi menahun diabetes. Gejala paling

awal adalah ditemukannya protein dalam dalam urin (proteinuria). Bila proteinuri terjadi sangat hebat maka penderita dapat menderita kekurangan protein dalam darah yang mengakibatkan timbulnya sembab seluruh tubuh (sindroma nefrotik). Bila penyakit terus berlangsung, akhirnya timbul gagal ginjal terminal.

b. Hipertensi

Seorang penderita hipertensi yang menahun dapat berakhir dengan kelainan ginjal. Sebaliknya salah satu gejala penyakit ginjal adalah timbulnya hipertensi.

c. Nefropati urat (gangguan ginjal akibat asam urat)

Asam urat yang tinggi di dalam darah dapat menimbulkan penimbunan seperti pada tulang-tulang atau pada ginjal atau menimbulkan batu pada saluran kemih.

d. Penyakit lain

Penyakit lain yang perlu diperhatikan yang dapat menimbulkan gangguan ginjal, antara lain sumbatan akibat asam jengkol (*jengkolic acid*), lupus nefritis sistemik, vaskulitis, amiloidosis.

Kelainan yang terjadi pada ginjal ringan dapat sembuh dengan sempurna bahkan kadang-kadang hanya dengan pengobatan pengaturan diet. Kelainan ginjal yang tidak diobati dengan sempurna dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis. Bila penyakit kronis dibiarkan, dapat berlanjut menjadi gagal ginjal terminal (GGT) yang membutuhkan cuci darah atau cangkok ginjal.

mungkin ikut berperan dalam proses kerusakan nefron. Asupan protein dan kolesterol yang tinggi diduga ikut berperan dalam percepatan progresi ginjal disamping kelainan lain yang menyertai seperti hiperparatiroidisme¹⁹. Pada pasien dengan gagal ginjal kronik akan terjadi penurunan GFR yang sangat rendah mencapai 15 – 20 ml/menit¹⁷.

Beberapa penyebab langsung terjadinya gagal ginjal kronik yang akan berakibat menjadi gagal ginjal terminal meliputi *chronic glomerulonephritis*, *chronic pyelonephritis* yang umumnya disebabkan oleh infeksi saluran kemih, *urinary obstruction*, *interstitial nephritis*, dan *congenital abnormalities* serta pemakaian obat-obat nefrotoksik³³.

H. OBAT-OBAT NEFROTOKSIK

Beberapa jenis obat-obatan diketahui dapat mengakibatkan penurunan faal ginjal atau kerusakan ginjal dengan berbagai mekanisme. Obat-obatan tersebut diistilahkan dengan nefrotoksik. Nefrotoksisitas obat akan timbul berhubungan dengan kadar obat yang tinggi dalam plasma. Obat-obat tersebut antara lain: golongan aminoglikosid, golongan polimiksin, amfoterisin B dan siklosporin³³.

Aminoglikosid merupakan jenis obat-obatan yang mempunyai efek antimikroba (antibiotika). Beberapa jenis aminoglikosid yang mempunyai efek nefrotoksik adalah (urutan efek nefrotoksik terkuat sampai terlemah) : neomisin, kanamisin, gentamisin, amikasin, tobramisin, streptomisin. Obat-obat tersebut dieliminasi dari tubuh terutama dengan ekskresi melalui ginjal.

Golongan polimiksin yaitu polimiksin B dan kolistin merupakan jenis obat-obatan yang mempunyai efek antimikroba (antibakteri). Obat-obatan ini

diekskresi melalui urin dan pada gagal ginjal, kumulasi terjadi dengan cepat. Penggunaan secara sistemik atau parenteral sekarang ini praktis sudah ditinggalkan karena mempunyai efek samping nefrotoksik yang kuat.

Amfoterisin B termasuk dalam golongan obat anti jamur sistemik. Ekskresi obat ini melalui ginjal berlangsung lambat sekali, hanya 3% dari jumlah yang diberikan pada 24 jam sebelumnya ditemukan dalam urin. Penurunan faal ginjal terjadi pada lebih dari 80% penderita yang menerima pengobatan amfoterisin B. Keadaan ini akan kembali normal bila terapi dihentikan, tetapi pada kebanyakan penderita yang mendapat dosis penuh, terjadi penurunan filtrasi glomerulus yang menetap.

Siklosporin (Siklosporin A) termasuk dalam golongan obat imunosupresan (penekan respons imun). Efek toksik utama siklosporin adalah pada ginjal dan efek ini terjadi pada 25-75% penderita yang diberikan obat ini. Efek toksik tergantung tergantung besarnya dosis yang diberikan dan sifatnya reversibel, biasanya dilakukan modifikasi dosis bila terjadi efek toksik³⁴.

I. EPIDEMIOLOGI

Penelitian mengenai gagal ginjal terminal secara menyeluruh sampai sekarang masih sangat jarang dilakukan, sehingga informasi akurat mengenai kejadian gagal ginjal terminal (GGT) belum banyak tersedia. Namun demikian dapat diestimasikan bahwa kurang lebih 47 pasien dewasa per satu juta populasi per tahun akan mengalami GGT. Angka kejadian GGT pada populasi yang berusia antara 15-55 tahun adalah 45 orang per satu juta. Sedangkan pada kelompok usia 60-70 tahun

sebesar 280 orang per satu juta, dan pada kelompok di atas 80 tahun sebesar 590 per satu juta³³.

Salah satu penyebab utama penyakit ginjal terminal adalah nefropati diabetik. Diperkirakan 30-40% dari pada DM tipe 1 dan 20-30% dari pada DM tipe 2 akan menderita nefropati pada suatu saat³⁵. Studi epidemiologi nefropati, terutama pada DM tipe 1 di Denmark dan Joslin Clinics di AS merupakan studi terbesar sampai saat ini. Kecepatan nefropati pada DM tipe 1 meningkat sesuai dengan bertambah lamanya menderita diabetes, dengan puncak 21% setelah 20-25 tahun. Setelah itu menurun sampai 10% pada pasien yang menderita DM 40 tahun atau lebih. Sedangkan insidens nefropati, setelah diabetes 5 tahun, meningkat dengan cepat sebanyak 3% per tahun sampai puncaknya pada diabetes 15-17 tahun, kemudian turun menjadi 1% per tahun setelah menderita DM 40 tahun atau lebih³⁶.

Berdasarkan laporan dari A.S. Renal Data, dalam dua dekade terakhir telah terjadi peningkatan insiden penyakit gagal ginjal terminal diantara para penderita DM khususnya DM tipe 2. Di A.S. proporsi penderita DM yang terkena gagal ginjal terminal meningkat dari 27% menjadi 36% antara tahun 1982 sampai 1992. Pada umumnya terjadi pada usia tua dan kulit hitam. Saat ini risiko kejadian gagal ginjal terminal pada penderita DM tipe 1 dan 2 adalah sama. Kecenderungan ini terjadi pula pada negara-negara maju lainnya³¹.

Penelitian di Indonesia tentang nefropati diabetik sampai saat ini masih terbatas pada insidensi atau prevalensi yang sifatnya sangat *hospital base* dengan kriteria yang belum seragam dan bersifat retrospektif. Kecepatan nefropati diabetik dari berbagai pusat di Indonesia berkisar antara 4,2% di Padang sampai 31,56% di

Jakarta^{37,38}. Perbedaan angka yang mencolok itu terutama disebabkan karena kriteria diagnostik dan populasi yang berbeda.

Ada kecenderungan ditemukan lebih banyak pada laki-laki dengan perbandingan 1,7. Pada studi lain ditemukan juga bahwa pada retinopati juga ada kecenderungan ini. Dari kenyataan ini diduga adanya faktor hormon sex pada patogenesis dari kedua kelainan itu. Di AS kenyataan menunjukkan bahwa nefropati diabetik yang berlanjut menjadi gagal ginjal lebih banyak ditemukan pada golongan etnik hispanik, kulit hitam dan Indian Pima³¹.

Dalam perjalanan penyakitnya tampak bahwa pada pasien dengan lama DM di bawah 15 tahun, jelas adanya korelasi antara hiperglikemia dengan timbulnya proteinuri, tetapi setelah itu hubungan itu tidak jelas lagi. Ini tampak pada kenyataan bahwa insidens nefropati menurun pada pasien dengan lama diabetes > 15 tahun, meskipun kadar glukosa darah tetap tidak terkontrol²⁵. Ini memberikan petunjuk bahwa faktor genetik barangkali berperan.

Diabetes melitus dianggap sebagai faktor risiko utama terjadinya gagal ginjal terminal. Suatu penelitian *Case-Control* berbasis populasi di Amerika Serikat bagian Timur-daya, diperoleh peningkatan risiko mengidap gagal ginjal pada pengidap diabetes tipe 1 (DMTS) dan diabetes tipe 2 (DMTD) dengan *odds ratio* (OR) sebesar 11,1 (95% IK 7,2 – 16,9). Untuk pengidap DMTS OR = 33,7 (95% IK 12,4 – 91,9), sedang pengidap DMTD OR = 7,0 (95% IK 4,4 – 11,1). Pada penelitian tersebut gagal ginjal terminal (*end stage renal failure*, ESRF) pada populasi 42% disebabkan oleh diabetes (masing-masing 21% untuk DMTS dan DMTD)³⁹.

Angka kematian yang disebabkan karena gagal ginjal terminal berkisar antara 20 – 50%, meskipun dirawat dengan fasilitas yang sempurna³.

Suwitro (1987) di RSUP Denpasar dari 81 penderita GGK yang dirawat antara tahun 1984 – 1985, 27 (34,6%) kasus meninggal, sedangkan Edenton (cit Suwitro, 1987) di RS Hasan Sadikin mendapatkan jumlah kematian sebanyak 19,6% dari kasus GGK yang dirawat⁴⁰.

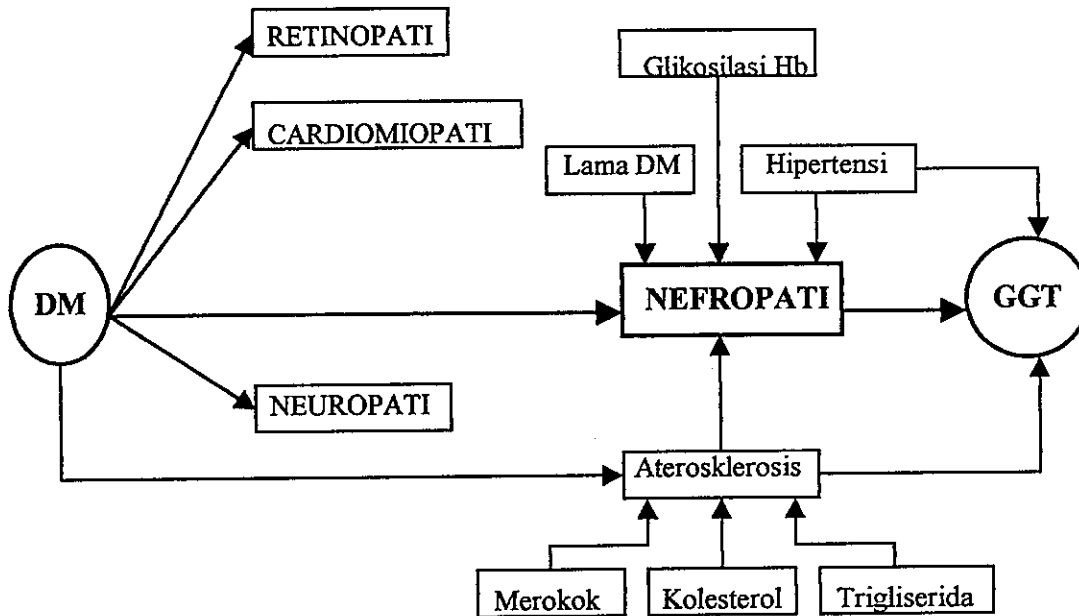
J. KERANGKA TEORI

Kerangka teoritik dalam penelitian ini dirangkum berdasarkan tinjauan teori yang ada. Patogenesis nefropati diabetik adalah multifaktorial, dimana terjadi keterkaitan dan saling mempengaruhi antara masing-masing faktor risiko.

Komplikasi mikroangiopati DM dapat menyebabkan retinopati, cardiomiopati, neuropati, dan nefropati. Nefropati diabetik merupakan penyakit mikrovaskuler. Beberapa faktor utama yang menyebabkan progresivitas nefropati diabetik adalah: glikosilasi hemoglobin, lamanya mengidap DM, hipertensi, dan aterosklerosis. Faktor-faktor risiko tersebut diduga sebagai faktor risiko utama yang menyebabkan progresivitas terjadinya gagal ginjal terminal melalui nefropati diabetik. Faktor lain yang turut berpengaruh adalah kolesterol dan trigliserida plasma serta merokok sebagai penyebab utama aterosklerosis.

Selengkapnya kerangka teori ini dapat dilihat pada bagan 5 sebagai berikut

:



Bagan 5 : Kerangka Teori

K. KERANGKA KONSEP

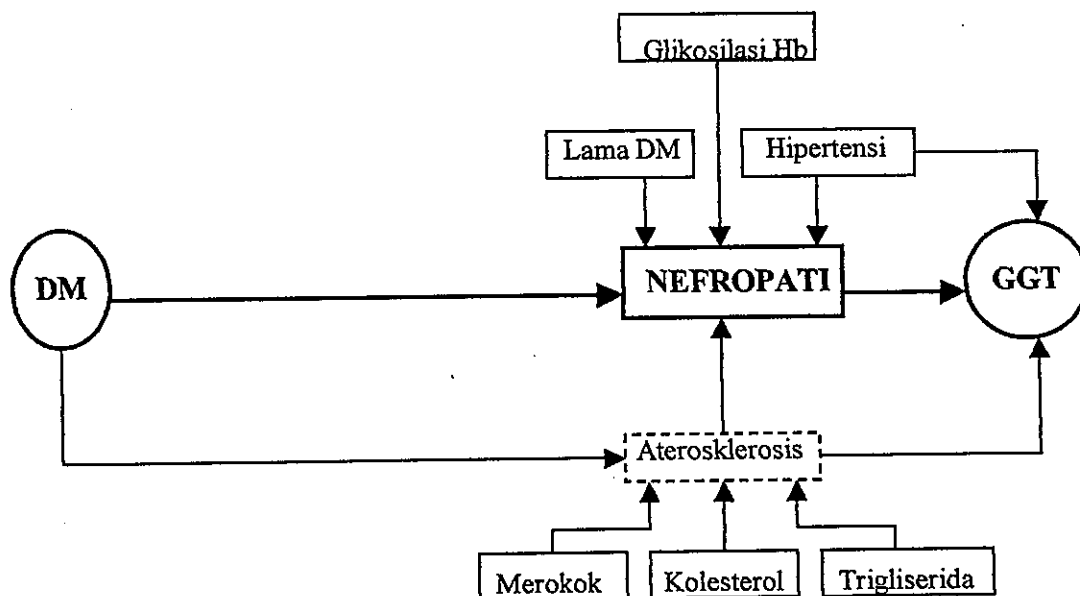
Kerangka konsep dalam penelitian ini merupakan bagian dari kerangka teori yang ada, mengingat tidak semua variabel yang tercantum dalam kerangka teoritik dapat dilakukan pengukuran, karena keterbatasan-keterbatasan dalam masalah waktu, tenaga dan masalah yang akan dikaji.

Nefropati diabetik disebabkan oleh banyak faktor (multifaktorial) yang satu sama lain saling berkaitan. Mengingat banyak faktor risiko seperti telah dikemukakan, maka dalam kerangka konsep hanya menerangkan hubungan antar variabel-variabel yang akan diteliti.

Variabel bebas yang akan diteliti adalah hemoglobin terglykosilasi (HbA_{1c}), lamanya mengidap DM, dan hipertensi sebagai faktor risiko utama/terdekat dengan progresivitas nefropati diabetik yang akan menyebabkan gagal ginjal terminal.

Variabel bebas lainnya yang penting adalah kadar kolesterol, kadar trigliserida, dan merokok yang merupakan faktor risiko tidak langsung terhadap kejadian gagal ginjal terminal melalui terjadinya aterosklerosis.

Kerangka konsep penelitian selengkapnya dapat dilihat pada bagan 6 berikut.



Bagan 6 : Kerangka Konsep Penelitian

L. HIPOTESIS

Berdasarkan landasan teori yang ada maka hipotesis penelitian yang diajukan adalah :

1. Hipotesis Mayor

Determinan utama yang berpengaruh terhadap risiko progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal secara sendiri dan atau bersama-sama adalah glikosilasi hemoglobin, lamanya mengidap DM, hipertensi, kadar kolesterol dan trigliserida serta kebiasaan merokok.

2. Hipotesis Minor

1. Glikosilasi hemoglobin pada penderita diabetes melitus merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.
2. Hipertensi pada penderita diabetes melitus merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.
3. Lamanya menderita diabetes melitus merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.
4. Kadar kolesterol pada penderita diabetes melitus merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.

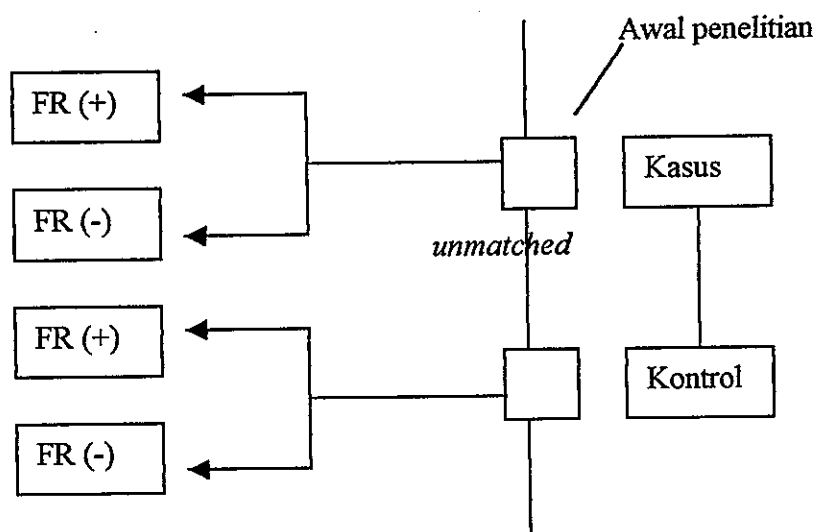
5. Kadar trigliserida pada penderita diabetes melitus merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.
6. Kebiasaan merokok pada penderita diabetes melitus merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian yang akan dilaksanakan termasuk penelitian eksplanatori yaitu penelitian yang bertujuan menjelaskan hubungan antar variabel, yang dalam hal ini adalah faktor-faktor yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal pada penderita DM. Rancangan penelitian yang digunakan adalah kasus kontrol, dimana kasus dan kontrol telah diketahui pada saat (awal) penelitian, kemudian ditelusur faktor-faktor pada DM yang berperan dalam terjadinya progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal. Dalam rancangan penelitian ini tidak dilakukan pencocokan (*unmatching*) pada kasus dan kontrol.^{41,42} Rancangan penelitian terlihat pada bagan 7 berikut :



Bagan 7 : Rancangan Penelitian

B. LOKASI PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

C. POPULASI DAN SAMPEL

1. Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh penderita gagal ginjal terminal yang diawali dengan riwayat penyakit diabetes melitus di Kabupaten Banyumas.

2. Populasi Studi

Populasi studi dikelompokkan menjadi dua yaitu kasus dan kontrol :

- a. Kasus adalah penderita gagal ginjal terminal dengan kadar kreatinin serum di atas 5 mg/dl dengan riwayat penyakit DM tipe 2 yang diperoleh dari data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dari RSUD Margono Soekarjo Purwokerto.
- b. Kontrol adalah penderita gagal ginjal kronik dengan kadar kreatinin serum di bawah 5 mg/dl dengan riwayat DM tipe 2, yang terdapat proteinuri. Data diperoleh dari rekam medis RSUD Margono Soekarjo.

Perhitungan besar sampel menggunakan formula studi kasus kontrol tidak berpasangan dengan rumus sbb : ^{43,44}

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}\sqrt{P(1-P)}]^2}{(P - \frac{1}{2})}$$

$$P = \frac{R}{1 + R}$$

Keterangan :

n = besar sampel

P = perkiraan proporsi paparan pada kontrol

R = odds rasio

Z_{α} = tingkat kemaknaan Z_{β} = power/kekuatan

Dengan tingkat kepercayaan 95%. Kekuatan 80% hipotesis alternatif dua sisi dengan perkiraan proporsi terpapar sebesar 20 %. Perhitungan jumlah sampel disajikan dalam bentuk matrik pada tabel 5 berikut.

Tabel 5 : Perhitungan besar sampel dengan odds ratio.

Faktor Risiko	Odds Rasio	N	N+10%
Glikosilasi hemoglobin	4	19,27	21
Hipertensi	7	11,26	12
Lama DM	3	28,93	32
Merokok	3	28,93	32
Kolesterol	3	28,93	32

Dari tabel 5 di atas diperoleh jumlah sampel sebanyak 32. Dalam penelitian ini diambil sampel sebanyak 36 untuk kasus dan 36 untuk kontrol.

D. KRITERIA INKLUSI dan EKSKLUSI

1. Kriteria inklusi

a. Kriteria inklusi kasus

- Penderita GGT (kreatinin darah > 5 mg/dl) dengan riwayat DM tipe 2
- Usia penderita <= 70 tahun.

b. Kriteria inklusi kontrol

- Penderita/pasien gagal ginjal kronik (kreatinin darah < 5 mg/dl) dengan riwayat DM tipe 2 dan terdapat proteinuri.
- Usia penderita \leq 70 tahun.

2. Kriteria eksklusi

a. Kriteria eksklusi kasus

- Penderita GGT tanpa riwayat DM tipe 2
- Penderita GGT yang disebabkan karena *glomerulonephritis, pyelonephritis, interstitial nephritis, urinary obstruction, congenital abnormalities.*

b. Kriteria eksklusi kontrol

- Penderita gagal ginjal kronik tanpa riwayat DM tipe 2 dan proteinuri.
- Penderita meninggal dalam masa penelitian.

E. VARIABEL PENELITIAN

Variabel penelitian terdiri atas :

1. Variabel terikat yaitu kejadian gagal ginjal terminal dengan riwayat DM tipe 2.
2. Variabel bebas meliputi : hipertensi, glikosilasi hemoglobin, lama mengidap DM, kebiasaan merokok, kadar kolesterol dan trigliserida plasma.

F. DEFINISI OPERASIONAL, CARA PENGUKURAN DAN SKALA UKUR

Definisi operasional variabel dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara pengukuran	Skala
1.	Status gagal ginjal terminal	Penurunan fungsi faal ginjal dengan tes klirens kreatinin dibawah 5 ml/menit atau kadar kreatinin serum diatas 5 mg/dl.	Data rekam medis	Nominal
2.	Status Diabetes Melitus	DM tipe 2 yang subyek penelitian telah dinyatakan menderita DM tipe 2 oleh dokter.	Wawancara dan data rekam medis	Nominal
3.	Status Hipertensi	Keadaan subyek yang telah dinyatakan menderita hipertensi oleh dokter, pernah/masih mendapatkan pengobatan anti hipertensi. Kriteria hipertensi ditentukan berdasarkan kriteria JNC VI 1997 dengan katagori sbb: Hipertensi sistolik : - Tingkat 1 : 140-159 mmHg - Tingkat 2 : 160-179 mmHg - Tingkat 3 : > 180 mmHg Hipertensi diastolik : - Tingkat 1 : 90 - 99 mmHg - Tingkat 2 : 100 - 109 mmHg - Tingkat 3 : > 110 mmHg	Wawancara dan data rekam medis	Ordinal
4.	Glikosilasi hemoglobin	Hemoglobin A _{1c} (HbA _{1c}) pada subyek untuk menentukan kontrol gula darah dengan kriteria sbb : - Terkontrol baik : < 6,5 – 8% - Terkontrol buruk : > 8 – 10% - Tak terkontrol : > 10%	Wawancara dan data rekam medis	Ordinal
5.	Lama menderita DM	Lamanya subyek menderita DM sejak awal pertama dinyatakan terkena DM oleh dokter sampai saat dilakukannya penelitian.	Wawancara dan data rekam medis	Rasio
6.	Kadar Kolesterol	Kadar kolesterol total, HDL-kolesterol dan LDL-kolesterol	Wawancara dan data rekam medis	Rasio
7.	Kadar Trigliserida	Kadar trigliserida subyek, nilai normal adalah < 150 mg/dl	Wawancara dan data rekam medis	Rasio
8.	Kebiasaan merokok	Kebiasaan merokok subyek yang dinilai dengan jumlah batang yg dihisap serta lama paparan rokok terkena pada subyek.	Wawancara	Rasio

G. JENIS DAN CARA PEROLEHAN DATA

Dalam penelitian ini data yang digunakan diambil dari data primer dan data sekunder, yang didapat dengan cara sebagai berikut :

1. Data sekunder berupa penetapan subyek penelitian (kasus dan kontrol) diperoleh dari data rekam medis RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo.
2. Data primer untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh diperoleh melalui wawancara langsung kepada responden ataupun keluarga terdekat serta dengan melihat catatan/rekam medis dari RS.

H. PROSEDUR PENELITIAN

Prosedur dalam penelitian ini ditempuh melalui langkah-langkah sebagai berikut :

1. Pencarian dan rekapitulasi data kasus dan kontrol yang diperoleh dari data rekam medis, sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Mengisi dan menentukan data faktor/variabel determinan utama melalui wawancara dan melihat data rekam medis yang dituangkan dalam kuesioner.
3. Hasil isian kuesioner selanjutnya direkap dan dianalisis secara statistik dan disajikan dalam laporan penelitian.

I. ANALISIS DATA

Data yang terkumpul dilakukan pemeriksaan/validasi data, pengkodean, rekapitulasi dan tabulasi, kemudian dilakukan analisis statistik yang sesuai. Adapun rancangan analisis statistik yang akan digunakan adalah :

1. Analisis univariat digunakan untuk mengetahui gambaran karakteristik subyek penelitian, dinyatakan dalam bentuk rerata, proporsi, deviasi standar yang disesuaikan kebutuhan.
2. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antar variabel bebas dengan terikat secara sendiri-sendiri.
3. Analisis multivariat digunakan untuk mengetahui pengaruh paparan secara bersama-sama dari beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kejadian gagal ginjal terminal. Uji statistik yang digunakan adalah *Multiple Logistic Regression* untuk memperoleh model persamaan yang sesuai serta mendapatkan nilai odds rasio yang telah disesuaikan (*adjusted odds ratio*).

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian DM sebagai faktor risiko kejadian gagal ginjal terminal dilaksanakan di Kabupaten Banyumas. Subyek penelitian diambil dari RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo yang berlokasi di kota Purwokerto Kabupaten Banyumas. Rumah sakit tersebut secara teknis medis cukup memadai untuk dilakukan penelitian dibandingkan rumah sakit lain yang ada di wilayah Kabupaten Banyumas, disamping sudah secara rutin memberikan pelayanan hemodialisis pada pasien-pasien gagal ginjal terminal. Selain itu RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo merupakan Rumah Sakit Pendidikan bekerja sama dengan Fakultas Kedokteran Universitas Jendral Soedirman Purwokerto.

Jumlah pasien gagal ginjal terminal yang rutin melakukan cuci darah di RSUD Prof. Margono Soekarjo sampai saat ini sebanyak 52 orang yang dilayani dengan menggunakan mesin hemodialisa sejumlah 12 buah.

Jumlah subyek penelitian sebanyak 72 orang terdiri dari 36 kelompok kasus dan 36 kelompok kontrol.

A. Gambaran Umum Karakteristik Subyek

Gambaran umum karakteristik subyek penelitian meliputi umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan dan pekerjaan, secara ringkas dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6 : Karakteristik subyek penelitian berdasar umur, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan.

No.	Karakteristik Subyek	Kasus (n=36)		Kontrol (n=36)		P
		n	%	n	%	
1.	Umur (tahun)	54,92 ± 6,46		58,39 ± 7,67		0,041
2.	Kelompok umur (tahun)	n	%	n	%	
	- 45 – 50	9	25,0	6	16,7	
	- 51 – 55	13	36,1	4	11,1	
	- 56 – 60	6	16,7	13	36,1	
	- 61 – 65	5	13,9	5	13,9	
	- 66 - 70	3	8,3	8	22,2	
3.	Jenis Kelamin					0,816
	- Laki-laki	19	52,8	20	55,6	
	- Perempuan	17	47,2	16	44,4	
4.	Pendidikan					0,059
	- SD	2	5,6	6	16,7	
	- SMP	9	25,0	10	27,8	
	- SMA	19	52,8	19	52,8	
	- D3	5	13,9	0	0,0	
	- Sarjana	1	2,8	1	2,8	
5.	Pekerjaan					0,389
	- PNS	14	38,9	8	22,2	
	- Wiraswasta	5	13,9	6	16,7	
	- Pedagang	1	2,8	1	2,8	
	- Petani	0	0,0	4	11,1	
	- Sopir	1	2,8	0	0,0	
	- Pensiunan	5	13,9	7	19,4	
	- Tidak kerja	10	27,8	10	27,8	

Dari tabel 6 tersebut di atas, gambaran umum karakteristik subyek dapat dideskripsikan sebagai berikut :

1. Usia

Rerata usia subyek penelitian pada kelompok kasus adalah 54,92 ± 6,46 tahun, sedangkan pada kelompok kontrol adalah 58,39 ± 7,67 tahun. Usia termuda pada kelompok kasus 45 tahun dan tertua 68 tahun. Pada kelompok kontrol usia

termuda 45 tahun dan tertua 70 tahun. Rerata usia pada kelompok kasus lebih muda dibandingkan kelompok kontrol. Sebagaimana terlihat pada tabel 6, secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara umur kelompok kasus dan kontrol ($p < 0,05$).

2. Jenis kelamin

Proporsi jenis kelamin pria ternyata lebih banyak dibanding wanita baik pada kelompok kasus maupun kontrol dengan rasio antara jenis kelamin pria dibanding wanita adalah 1,25. Pada kelompok kasus 52,8% atau 19 orang laki-laki dan 47,2% atau 17 orang wanita, sedangkan pada kelompok kontrol proporsi jenis kelamin pria (55,6%) dibanding wanita (44,4%). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada jenis kelamin diantara kedua kelompok ($p > 0,05$).

3. Tingkat pendidikan

Mayoritas tingkat pendidikan kelompok kasus maupun kontrol berpendidikan SMA disusul SMP. Baik pada kelompok kasus maupun kontrol sebanyak 52,8% berpendidikan SMA. Tingkat pendidikan sarjana hanya 2,8% baik pada kelompok maupun kontrol. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna pada tingkat pendidikan diantara kedua kelompok ($p > 0,05$).

4. Pekerjaan

Mayoritas pekerjaan pada kelompok kasus maupun kontrol adalah PNS yaitu 38,9% pada kelompok kasus dan 22,2% pada kontrol. Subyek penelitian

dengan kategori tidak bekerja sebanyak 27,8% baik pada kelompok kasus dan kelompok kontrol. Tidak terdapat perbedaan bermakna diantara kedua kelompok secara statistik ($p > 0,05$).

B. Karakteristik paparan (determinan) utama kejadian Gagal Ginjal Terminal

Beberapa faktor utama yang menyebabkan progresifitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal adalah glikosilasi hemoglobin, lamanya mengidap DM, hipertensi, dan aterosklerosis. Karena keterbatasan penelitian, untuk variabel glikosilasi hemoglobin dalam penelitian ini yang diamati adalah kadar gula darah puasa (GDP) dan kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2jpp). Sedangkan untuk variabel aterosklerosis, pengaruhnya dilihat secara tidak langsung melalui kadar kolesterol dan trigliserida serta kebiasaan merokok pada subyek penelitian.

1. Lama menderita DM

Rerata subyek penelitian menderita DM pada kelompok kasus adalah 7 tahun dengan simpang baku sebesar 2,86 tahun. Pada kelompok kontrol, rerata lama menderita DM adalah $7,97 \pm 3,92$ tahun. Lama menderita DM minimal pada kelompok kasus adalah 4 tahun dan maksimal 15 tahun, pada kelompok kontrol minimal 2 tahun dan maksimal 20 tahun. Kategori lama menderita DM pada subyek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada tabel 7 di bawah ini.

Tabel 7. Distribusi kategori lama menderita DM pada subyek penelitian.

No.	Lama DM	Kasus N = 36	%	Kontrol N = 36	%
1.	1 – 5 tahun	15	41,7	11	30,6
2.	6 – 10 tahun	16	44,4	16	44,4
3.	11 – 15 tahun	5	13,9	8	22,2
4.	> 15 tahun	0	0,0	1	2,8
Total		36	100,0	36	100,0

Proporsi terbanyak lamanya menderita DM pada subyek penelitian adalah antara 6 – 10 tahun baik pada kelompok kasus maupun kontrol. Dari tabel di atas diperoleh gambaran hanya 5 orang (13,9%) pada kelompok kasus dengan lama menderita DM di atas 10 tahun sedangkan pada kelompok kontrol terdapat 9 orang yang menderita DM lebih dari 10 tahun.

2. Kadar Gula Darah Puasa (GDP)

Rerata kadar gula darah puasa (GDP) pada kelompok kasus adalah $178,81 \pm 65,97$ mg/dl. Pada kelompok kontrol, rerata kadar GDP adalah $151,67 \pm 32,05$ mg/dl. Distribusi nilai kadar gula darah puasa pada subyek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada tabel 8 berikut.

Tabel 8. Distribusi kategori nilai kadar gula darah puasa (GDP) pada subyek penelitian.

No.	Kadar gula darah puasa (GDP) mg/dl	Kasus N = 36	%	Kontrol N = 36	%
1.	80 – 109 (Baik)	0	0,0	1	2,8
2.	110 – 119 (Sedang)	3	8,3	3	8,3
3.	≥ 120 (Buruk)	33	91,7	32	88,9
Total		36	100,0	36	100,0

Dari tabel 8 di atas sebanyak 33 kasus (91,7%) antaranya memiliki kadar gula darah puasa yang buruk atau tidak terkontrol sedangkan pada kelompok kontrol terdapat 32 subyek penelitian (88,9%) yang memiliki kadar gula darah puasa tidak terkontrol.

3. Kadar Gula Darah 2 jam post prandial (GD2jPP)

Rerata kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2jPP) pada kelompok kasus adalah $246,50 \pm 80,52$ mg/dl. Pada kelompok kontrol, rerata kadar GD2jPP adalah $216,03 \pm 49,85$ mg/dl. Distribusi nilai kadar gula darah 2 jam post prandial pada subyek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada tabel 9 berikut.

Tabel 9. Distribusi kategori nilai kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2jPP) pada subyek penelitian.

No.	Kadar gula darah 2jPP (GD2JPP) mg/dl	Kasus N = 36	%	Kontrol N = 36	%
1.	80 – 140 (Baik)	0	0,0	0	0,0
2.	141 – 199 (Sedang)	12	33,3	13	36,1
3.	≥ 200 (Buruk)	24	66,7	23	63,9
Total		36	100,0	36	100,0

Dari tabel 9 di atas sebanyak 24 subyek pada kelompok kasus (66,7%) antaranya memiliki kadar gula darah 2 jam post prandial yang tidak terkontrol (buruk), sedangkan pada kelompok kontrol terdapat 23 subyek penelitian (63,9%) yang memiliki kadar gula darah 2 jam post prandial tidak terkontrol. Baik pada kelompok kasus maupun kontrol tidak ada yang memiliki nilai kadar gula darah 2 jam post prandial yang terkontrol baik.

4. Tekanan darah diastolik

Rerata tekanan darah diastolik pada kelompok kasus adalah 93,42 mmHg dengan simpang baku sebesar 12,03 mmHg, 22 orang atau 61,1% antaranya memiliki tekanan darah diastolik diatas 90 mmHg. Pada kelompok kontrol rerata tekanan darah diastolik adalah $80,67 \pm 8,76$ mmHg, dan hanya 2 orang atau 5,5% yang memiliki tekanan diastolik di atas 90 mmHg. Pada tabel 10 di bawah disajikan distribusi kategori tekanan darah diastolik pada subyek penelitian.

Tabel 10. Distribusi kategori tingkatan hipertensi pada subyek berdasarkan tekanan darah diastolik.

No.	Tingkatan	Kasus N = 36	%	Kontrol N = 36	%
1.	Tekanan darah normal	14	38,9	34	94,4
2.	Hipertensi tingkat I	11	30,6	1	2,8
3.	Hipertensi tingkat II	6	16,7	0	0,0
4.	Hipertensi tingkat III	5	13,9	1	2,8
Total		36	100,0	36	100,0

5. Tekanan darah sistolik

Rerata tekanan darah sistolik pada kelompok kasus adalah 164,53 mmHg dengan simpang baku sebesar 18,02 mmHg, 32 orang atau 88,9% antaranya memiliki tekanan darah sistolik diatas 140 mmHg. Pada kelompok kontrol rerata tekanan darah sistolik adalah $134,22 \pm 12,83$ mmHg, dan sebanyak 6 orang atau 16,7% memiliki tekanan darah sistolik di atas 140 mmHg. Selengkapnya distribusi kategori tekanan darah sistolik pada subyek penelitian disajikan dalam tabel 11 berikut.

Tabel 11. Distribusi kategori tingkatan hipertensi pada subyek berdasarkan tekanan darah sistolik.

No.	Tingkatan	Kasus N = 36	%	Kontrol N = 36	%
1.	Tekanan darah normal	4	11,1	30	83,3
2.	Hipertensi tingkat I	10	27,8	5	13,9
3.	Hipertensi tingkat II	13	36,1	0	0,0
4.	Hipertensi tingkat III	9	25,0	1	2,8
Total		36	100	36	100

6. Kadar kolesterol total

Rerata kadar kolesterol total pada kelompok kasus sebesar $205,00 \pm 57,56$ mg/dl, sedangkan pada kelompok kontrol adalah $168,58 \pm 47,35$ mg/dl. Prosentase kasus dengan kadar kolesterol di atas 200 mg/dl sebesar 59,3%, sedangkan pada kelompok kontrol sebesar 20,8%. Distribusi kadar kolesterol total pada subyek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12. Distribusi kadar kolesterol total dalam darah pada subyek penelitian.

No.	Kadar Kolest total mg/dl	Kasus N = 27	%	Kontrol N = 24	%
1.	≥ 200	16	59,3	5	20,8
2.	< 200	11	40,7	19	79,2
Total		27	100,0	24	100,0

7. Kadar trigliserida

Rerata kadar trigliserida pada kelompok kasus sebesar $186,76 \pm 45,69$ mg/dl, sedangkan pada kelompok kontrol adalah $129,35 \pm 40,82$ mg/dl. Prosentase kasus dengan kadar trigliserida di atas 150 mg/dl sebesar 76,5%, sedangkan pada

kelompok kontrol sebesar 35,0%. Selengkapnya distribusi kadar trigliserida pada subyek penelitian disajikan pada tabel 13.

Tabel 13. Distribusi kadar trigliserida plasma pada subyek penelitian.

No.	Kadar Trigliserida mg/dl	Kasus N= 17	%	Kontrol N= 20	%
1.	≥ 150	13	76,5	7	35,0
2.	< 150	4	23,5	13	65,0
Total		17	100,0	20	100,0

8. Kebiasaan merokok

Distribusi kasus yang memiliki kebiasaan merokok sebanyak 7 orang (19,4%), sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 4 orang atau 11,1%.

C. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dalam penelitian ini digunakan untuk mengetahui hubungan antar variabel penelitian (*dependent dan independent*) secara sendiri-sendiri, yaitu hubungan antara variabel paparan (determinan) utama dengan kejadian gagal ginjal terminal. Berikut ini dipaparkan hasil analisis bivariat hubungan antar variabel-variabel tersebut di atas

Variabel karakteristik paparan (determinan) utama subyek yang akan dianalisis meliputi lama menderita DM, gula darah puasa (GDP), gula darah 2 jam post prandial (GD2jPP), tekanan darah diastolik, tekanan darah sistolik, kadar kolesterol total, kadar trigliserida, dan kebiasaan merokok.

1. Lama menderita DM

Tabel 14 : Distribusi frekuensi dan odds rasio lama menderita DM pada subyek penelitian dengan *cut of point* 10 tahun

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
Lama menderita DM							
- \geq 10 tahun	7	19,4	11	30,6	0,276	0,55	0,19 – 1,63
- < 10 tahun	29	80,6	25	69,4			
Total	36	100,0	36	100,0			

Tabel 15 : Distribusi frekuensi dan odds rasio lama menderita DM pada subyek penelitian dengan *cut of point* 5 tahun

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
Lama menderita DM							
- \geq 5 tahun	31	86,1	28	77,8	0,358	1,77	0,52 – 6,05
- < 5 tahun	5	13,9	8	22,2			
Total	36	100,0	36	100,0			

Dalam penelitian ini diperoleh hasil jumlah responden dengan lama menderita DM \geq 10 tahun yang dipandang sebagai risiko positif antara kasus dan kontrol hampir sama besar. Pada kelompok kasus 19,4% dan 30,6% pada kelompok kontrol. Pada uji signifikansi menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Odds Rasio yang didapat 0,55.

Demikian halnya bila risiko positif lama menderita DM diturunkan menjadi \geq 5 tahun ternyata tetap menunjukkan hasil yang tidak signifikan seperti ditunjukkan pada tabel 15 di atas.

2. Kadar gula darah puasa (GDP)

Tabel 16 : Distribusi frekuensi dan odds rasio kadar gula darah puasa (GDP) pada subyek penelitian dengan *cut of point* 120 mg/dl

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
Gula darah puasa							
- \geq 120 mg/dl	33	91,7	32	88,9	0,691	1,38	0,29 – 6,64
- < 120 mg/dl	3	8,3	4	11,1			
Total	36	100,0	36	100,0			

Tabel 17 : Distribusi frekuensi dan odds rasio kadar gula darah puasa (GDP) pada subyek penelitian dengan *cut of point* 150 mg/dl

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
Gula darah puasa							
- \geq 150 mg/dl	21	58,3	16	44,4	0,238	1,75	0,69 – 4,45
- < 150 mg/dl	15	41,7	20	55,6			
Total	36	100,0	36	100,0			

Pada penelitian ini dari hasil uji signifikansi didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$) pada nilai kadar gula darah puasa \geq 120 mg/dl sebagai risiko positif (tabel 16). Sedangkan pada nilai kadar gula darah puasa \geq 150 mg/dl (tabel 17) diperoleh nilai $p = 0,238$ meskipun hasil ini secara statistik tidak bermakna namun masih layak diperhitungkan sebagai variabel potensial karena nilai $p < 0,25$ untuk diikutkan pada analisis selanjutnya (logistik regresi).

3. Kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2jPP)

Tabel 18 : Distribusi frekuensi dan odds rasio kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2jPP) pada subyek penelitian dengan *cut of point* 200 mg/dl

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
Gula darah 2 jam pp							
- \geq 200 mg/dl	25	69,4	24	66,7	0,800	1,136	0,42 - 3,06
- < 200 mg/dl	11	30,6	12	33,3			
Total	36	100,0	36	100,0			

Tabel 19 : Distribusi frekuensi dan odds rasio kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2jPP) pada subyek penelitian dengan *cut of point* 250 mg/dl

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
Gula darah 2 jam pp							
- \geq 200 mg/dl	11	30,6	4	11,1	0,042	3,52	1,00 – 12,39
- < 200 mg/dl	25	69,4	32	88,9			
Total	36	100,0	36	100,0			

Dari hasil uji signifikansi didapatkan hasil yang signifikan ($p < 0,05$) pada nilai kadar gula darah 2 jam PP \geq 250 mg/dl sebagai risiko positif (tabel 19), dengan OR = 3,52 (95%CI : 1,00 – 12,39). Hasil ini menunjukkan bahwa kejadian gagal ginjal terminal akan meningkat 3 kali lipat pada penderita DM yang kadar gula darah 2 jam post prandialnya \geq 250 mg/dl.

Sedangkan pada nilai kadar GD2jPP \geq 200 mg/dl yang dipandang sebagai risiko positif seperti terlihat pada tabel 18 diperoleh hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$).

4. Tekanan darah diastolik

Tabel 20 : Distribusi frekuensi dan odds rasio tekanan darah diastolik pada subyek penelitian

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
TD Diastolik							
- ≥ 90 mmHg	24	66,7	6	16,7	0,000	10,00	3,27 – 30,57
- < 90 mmHg	12	33,3	30	83,3			
Total	36	100,0	32	100,0			

Diperoleh hasil penelitian ini bahwa 66,7% subyek penelitian pada kelompok kasus memiliki tekanan diastolik ≥ 90 mmHg yang merupakan risiko positif dan 33,3% yang tekanan diastoliknya di bawah 90 mmHg. Sedangkan pada kelompok kontrol hanya 16,7% yang memiliki tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dan 83,3% dengan tekanan darah diastolik < 90 mmHg. Hasil uji signifikansi didapat nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kasus dan kontrol dalam hal tekanan diastoliknya. Nilai odds ratio yang didapat 10,00 (95%CI : 3,27 – 30,57) yang berarti kejadian gagal ginjal terminal akan meningkat 10 kali pada penderita DM dengan hipertensi diastolik ≥ 90 mmHg dibandingkan dengan yang tekanan darahnya normal.

5. Tekanan darah sistolik

Tabel 21 : Distribusi frekuensi dan odds rasio tekanan darah sistolik pada subyek penelitian

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
TD Sistolik							
- ≥ 140 mmHg	32	88,9	13	36,1	0,000	14,15	4,09 – 49,02
- < 140 mmHg	4	11,1	23	63,9			
Total	36	100,0	36	100,0			

Diperoleh hasil penelitian ini bahwa 88,9% subyek penelitian pada kelompok kasus memiliki tekanan sistolik ≥ 140 mmHg dan hanya 11,1% yang tekanan sistoliknya di bawah 140 mmHg. Hasil uji signifikansi didapat nilai $p = 0,0001$ yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kasus dan kontrol dalam hal tekanan darah sistoliknya. Nilai odds rasio yang didapat 14,15 (95%CI : 4,09 – 49,02) yang berarti kejadian gagal ginjal terminal akan meningkat 14 kali pada penderita DM dengan hipertensi sistolik dibandingkan dengan yang tekanan darahnya normal.

6. Kadar kolesterol total

Tabel 22 : Distribusi frekuensi dan odds rasio kadar kolesterol total pada subyek penelitian

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
Kolesterol total							
- ≥ 200 mg/dl	16	59,3	5	20,8	0,005	5,53	1,59 – 19,27
- < 200 mg/dl	11	40,7	19	79,2			
Total	27	100,0	24	100,0			

Dalam penelitian ini diperoleh hasil bahwa subyek yang memiliki risiko postif dengan kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dl pada kelompok kasus sebesar 59,3% dan pada kelompok kontrol sebesar 20,8%. Pada uji signifikansi didapat hasil yang signifikan ($p < 0,05$) dengan nilai OR = 5,53 (95%CI : 1,59 – 19,27), yang berarti kejadian gagal ginjal terminal akan meningkat sebesar 5 kali lipat pada penderita DM dengan kadar kolesterol total di atas 200 mg/dl dibandingkan dengan penderita DM yang memiliki kadar kolesterol total yang normal (< 200 mg/dl).

7. Kadar trigliserida

Tabel 23 : Distribusi frekuensi dan odds rasio kadar trigliserida pada subyek penelitian

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
Trigliserida							
- \geq 150 mg/dl	13	76,5	7	35,0	0,012	6,04	1,42 – 25,71
- $<$ 150mg/dl	4	23,5	13	65,0			
Total	17	100,0	20	100,0			

Dalam penelitian ini diperoleh hasil bahwa subyek yang memiliki risiko postif dengan kadar trigliserida \geq 150 mg/dl pada kelompok kasus sebesar 76,5% dan pada kelompok kontrol sebesar 35,0%. Pada uji signifikansi didapat hasil yang signifikan ($p < 0,05$) dengan nilai OR = 6,04 (95%CI : 1,42 – 25,71), yang berarti kejadian gagal ginjal terminal akan meningkat sebesar 6 kali lipat pada penderita DM dengan kadar trigliserida di atas 150 mg/dl dibandingkan dengan penderita DM yang memiliki kadar trigliserida yang normal ($<$ 150 mg/dl).

8. Kebiasaan merokok

Tabel 24 : Distribusi frekuensi dan odds rasio kebiasaan merokok pada subyek penelitian

Variabel	Kasus n	%	Kontrol n	%	p	OR	95%CI
Kebiasaan merokok							
- Perokok	7	19,4	4	11,1	0,326	1,93	0,51 – 7,28
- Bukan perokok	29	80,6	32	88,9			
Total	36	100,0	36	100,0			

Dari hasil uji signifikansi didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$).

Secara ringkas hubungan antar variabel detriman utama tersebut terangkum dalam tabel 25 sebagai berikut :

Tabel 25 : Rangkuman hubungan antar variabel paparan (determinan) utama dengan kejadian gagal ginjal terminal

Variabel	p	OR	95%CI
Lama menderita DM			
- ≥ 10 tahun	0,276	0,55	0,18 – 1,63
- < 10 tahun			
Lama menderita DM			
- ≥ 5 tahun	0,358	0,77	0,52 – 6,05
- < 5 tahun			
Gula darah puasa			
- ≥ 120 mg/dl	0,691	1,38	0,28 – 6,64
- < 120 mg/dl			
Gula darah puasa			
- ≥ 150 mg/dl	0,238	1,75	0,69 – 4,45 *
- < 150 mg/dl			
Gula darah 2 jam pp			
- ≥ 200 mg/dl	0,800	1,14	0,42 - 3,06
- < 200 mg/dl			
Gula darah 2 jam pp			
- ≥ 250 mg/dl	0,042	3,52	1,00 - 12,39 *
- < 250 mg/dl			
TD Diastolik			
- ≥ 90 mmHg	0,0001	10,00	3,27 – 30,57 *
- < 90 mmHg			
TD Sistolik			
- ≥ 140 mmHg	0,0001	14,15	4,09 – 49,02 *
- < 140 mmHg			
Kholesterol total			
- ≥ 200 mg/dl	0,005	5,53	1,59 – 19,27 *
- < 200 mg/dl			
Trigliserida			
- ≥ 150 mg/dl	0,012	6,04	1,42 – 25,71 *
- < 150 mg/dl			
Kebiasaan merokok			
- Perokok	0,326	1,93	0,51 – 7,29
- Bukan perokok			

Dari hasil uji statistik *Chi Square* pada tingkat kepercayaan 95% dan $df=1$ seperti ditampilkan pada tabel 25 di atas, variabel paparan (determinan) yang berpotensi terhadap terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM dengan nilai $p \leq 0,25$ adalah kadar gula darah puasa ≥ 150 mg/dl, kadar gula darah 2 jam PP ≥ 250 mg/dl, tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg, kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dl dan kadar trigliserida ≥ 150 mg/dl. Sedangkan variabel lama menderita DM dan kebiasaan merokok tidak terbukti memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian gagal ginjal terminal.

D. Hasil analisis multivariat

Analisis multivariat dalam penelitian ini digunakan untuk memperoleh model persamaan terbaik untuk mengetahui pengaruh yang paling bermakna pada variabel bebas setelah dianalisis bersama-sama. Dalam penelitian ini analisis multivariat *logistic regression* dilakukan melalui tahap-tahap berikut :

1. Pemilihan variabel penting/potensial variabel

Setelah dilakukan uji statistik chi square, variabel-variabel yang potensial berpengaruh terhadap kejadian gagal ginjal terminal dengan nilai $p \leq 0,25$ dimasukkan sebagai variabel penting dalam analisis multivariat. Variabel tersebut dapat dilihat pada tabel 26 sebagai berikut :

Tabel 26 : Variabel potensial dalam analisis multivariat

No.	Variabel potensial	X ²	p value	OR
1.	Hipertensi diastolik \geq 90 mmHg	18,514	0,0001	10,00
2.	Hipertensi sistolik \geq 140 mmHg	21,393	0,0001	14,15
3.	Kadar kolesterol total \geq 200 mg/dl	7,746	0,005	5,53
4.	Kadar gula darah puasa \geq 150 mg/dl	1,390	0,238	1,75
5.	Kadar gula darah 2 jam PP \geq 250 mg/dl	4,126	0,042	3,52
6.	Kadar trigliserida \geq 150 mg/dl	6,363	0,012	6,04

2. Pemilihan variabel untuk model (persamaan regresi)

Semua variabel terpilih (potensial) pada tabel 23 tersebut dianalisis secara bersama. Dengan menggunakan metode *forward stepwise*, diperoleh variabel yang signifikan yaitu :

Variabel terpilih dalam model	B	Uji Wald	P	OR Adj.	95% CI
Hipertensi Diastolik \geq 90 mmHg	2,710	7,820	0,005	15,03	2,25 – 100,43
Kholesterol total \geq 200 mg/dl	2,451	6,208	0,013	11,61	1,69 – 79,83

Variabel potensial yang dikeluarkan dari model adalah tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg (p value = 0,202), kadar trigliserida \geq 150 mg/dl (p value = 0,227), kadar gula darah puasa \geq 150 mg/dl (p value = 0,470) dan kadar gula darah 2 jam post prandial \geq 250 mg/dl (p value = 0,961).

3. Menyusun persamaan regresi logistik

Model persamaan regresi logistik untuk memprediksi (memperkirakan) peluang terjadinya gagal ginjal terminal berdasarkan nilai variabel prediktor adalah sebagai berikut :

$$P = \frac{1}{1 + \exp^{-(6,133 + 2,710 + 2,451)}}$$

$$= 0,27 \text{ atau } 27\%$$

Hal ini berarti bahwa bila ada penderita DM dengan hipertensi diastolik dan kadar kolesterol total di atas 200 mg/dl, memiliki probabilitas atau risiko terkena gagal ginjal terminal sebesar 27%.

BAB V

PEMBAHASAN

A. Faktor risiko yang terbukti berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.

Setelah dilakukan analisis *multivariate logistic regression* dengan metode *stepwise forward* ternyata variabel yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal adalah tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg ($p = 0,005$) dan kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dl ($p = 0,013$), dengan memberikan sumbangan sebesar 27% terhadap kejadian gagal ginjal terminal. Risiko terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM dengan hipertensi diastolik mencapai 15 kali dibandingkan dengan tekanan darah diastolik yang normal. Sedangkan risiko terjadinya gagal ginjal terminal dengan kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dl mencapai 11 kali.

Hipertensi diastolik akan berpengaruh terhadap perfusi ginjal yang mengakibatkan kerusakan pada glomerulus ginjal. Tingginya pengaruh hipertensi diastolik ini selaras dengan pernyataan Krolewski (1985) yang menyatakan bahwa insidens proteinuria persisten lebih sering terdapat diantara pasien DM dengan tekanan diastolik ≥ 90 mmHg dibandingkan dengan mereka yang tekanan diastoliknya normal (≤ 70 mmHg). Demikian pula dengan hasil penelitian Robert G. Nelson dkk (1996) tentang progresivitas penyakit ginjal pada pasien DM tipe 2 memperlihatkan karakteristik hiperfiltrasi glomerulus yang akan menyebabkan peningkatan sekresi katekolamin dan merangsang reseptor β pada aparatus juxta

glomerulus melepaskan renin sehingga terbentuk angiotensin II yang menyebabkan konstriksi *arteriole efferent* pada glomerulus yang mengakibatkan hipertensi glomerulus dan akan mempercepat terjadinya kerusakan membran basalis glomerulus (*glomerular basement membrane*) pada ginjal. Hal ini diperkuat pula oleh pernyataan Mogensen³² bahwa hipertensi (diastolik > 90 mmHg) merupakan faktor risiko kuat untuk timbulnya nefropati.

Beberapa penelitian lainnya juga mendukung hasil ini bahwa diabetes melitus lebih banyak mengarah pada penyakit-penyakit oklusi arteri diameter kecil seperti ekstremitas bawah, gagal ginjal, retinopati, saraf kranial atau perifer.⁴⁵

Pengaruh kolesterol dalam progresivitas terjadinya gagal ginjal terminal terjadi secara tidak langsung melalui timbulnya aterosklerosis. Kolesterol khususnya kadar LDL dalam darah merupakan faktor penting untuk terjadinya aterosklerosis. Dengan adanya hiperglikemi akan terjadi peningkatan konsentrasi poliol pada dinding arteri yang akan menyebabkan proliferasi otot-otot polos subendotelial sehingga terbentuk plak fibrous yang akan menyebabkan kerusakan faal endotel dan sel darah merah sehingga lebih mudah terbentuk fibrin. Hal ini akan menyebabkan sirkulasi darah melambat sehingga memberi kesempatan pada LDL-kolesterol untuk mengendapkan kolesterol dalam pembuluh darah sehingga mempercepat terjadinya aterosklerosis.^{5,6,9} Pada penderita DM konsentrasi HDL (*high-density lipoprotein*) sebagai pembersih plak biasanya sangat rendah sementara konsentrasi LDL-kolesterol meningkat.¹⁸ Konsekuensi adanya aterosklerosis ini akan menyebabkan penurunan kecepatan aliran darah sehingga suplai darah ke ginjal berkurang yang

akan menimbulkan gangguan proses filtrasi di glomerulus yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal.

Dalam penelitian ini pemeriksaan kadar kolesterol hanya menggunakan standar kadar kolesterol total saja, sehingga hasil tersebut masih perlu kajian yang lebih mendalam lagi. Beberapa informasi yang akan digali seperti kolesterol LDL dan HDL akhirnya tidak diperoleh. Tidak adanya data mengenai nilai kolesterol LDL, HDL lebih disebabkan karena teknis medis rumah sakit yang tidak melakukan pemeriksaan tersebut bila tidak dianggap perlu.

B. Faktor risiko yang tidak terbukti berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.

Pada penelitian ini tidak didapatkan/tidak terbukti memiliki kemaknaan hubungan terhadap progresivitas terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM adalah variabel lamanya menderita DM, hipertensi sistolik, kadar gula darah puasa, kadar gula darah 2 jam post prandial, kadar trigliserida dan kebiasaan merokok. Tidak terdapatnya hubungan antar variabel menunjukkan adanya kesetaraan proporsi paparan pada kelompok kasus dan kontrol.

Beberapa penelitian tentang progresivitas terjadinya gagal ginjal terminal akibat dari DM menyebutkan bahwa setelah 12 – 15 tahun menderita DM akan timbul nefropati diabetik yang akan meningkat menjadi gagal ginjal terminal setelah 15 – 40 tahun.^{13,23,26} Hasil penelitian ini, dengan variabel lama menderita DM antara kelompok kasus dan kontrol menunjukkan adanya kesetaraan proporsi paparan. Pada kelompok kasus rata-rata lama menderita DM adalah 7,00 tahun sedangkan pada

kelompok kontrol 7,97 tahun, sedangkan subyek yang menderita DM lebih dari 10 tahun pada kelompok kasus sebanyak 19,4% dan 30,6% pada kelompok kontrol. Hasil tersebut menjadi kurang selaras dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya faktor ketidak tepatan dalam menentukan awal timbulnya penyakit DM pada subyek penelitian sehingga antara data yang diperoleh dengan kenyataan yang sebenarnya memiliki perbedaan yang sangat jauh. Keterlambatan penegakan diagnosa DM sering terjadi akibat pasien tidak menyadari bahwa dirinya sebenarnya sudah menderita DM. Sehingga diagnosa DM khususnya DM tipe 2 sering ditegakkan jauh setelah penyakit itu timbul. Selain itu adanya kemungkinan faktor-faktor lainnya seperti penyakit infeksi yang pernah diderita serta penggunaan obat-obatan yang dapat mempengaruhi ginjal dapat ikut mempercepat progresi kerusakan ginjal. Hal lain adalah adanya *recall bias* dalam penelitian ini sehubungan dengan keadaan penyakit yang kronis menyebabkan informasi-informasi yang diberikan responden validitasnya menjadi berkurang.

Hipertensi sistolik akan menyebabkan konstiksi *arteriole afferent* glomerulus¹⁷ yang dapat menyebabkan hipertensi glomerulus. Hipertensi sistolik ini tidak berpengaruh secara langsung pada perfusi ginjal karena *arteriole afferent* tidak secara langsung mempengaruhi proses filtrasi pada membrana basalis glomerulus seperti pada hipertensi diastolik, sehingga pengaruhnya terhadap kerusakan membran basalis glomerulus tidak sekuat bila dibandingkan dengan hipertensi diastolik.

Tidak terdapatnya kemaknaan antara variabel kadar gula darah puasa (GDP) dan kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2jPP), juga menyebabkan penelitian ini tidak selaras dengan teori-teori ataupun penelitian sebelumnya

sebagaimana dinyatakan oleh Lorenzi²¹ bahwa pemaparan glukosa pada sel endotel dalam jangka panjang akan menimbulkan kelainan pada replikasi dan pematangan sel endotel dan membrana basalis. Demikian pula hasil penelitian *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) menyatakan bahwa kontrol gula darah yang ketat dapat menurunkan insiden terjadinya progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.¹⁹ Pada penelitian ini faktor paparan gula darah pada penderita DM adalah untuk mengetahui apakah kadar gula darah pada penderita DM terkontrol atau tidak. Untuk mengetahui terkontrol atau tidaknya kadar gula darah pada pasien DM, pemeriksaan yang paling spesifik adalah dengan melihat nilai hemoglobin A_{1c} (hemoglobin terglisosilasi). Tidak adanya data mengenai nilai HbA_{1c} ini lebih disebabkan karena alasan teknis medis dari rumah sakit yang tidak melakukan pemeriksaan tersebut bila tidak dianggap sangat perlu. Dengan hanya melihat nilai kadar GDP ataupun GD_{2jPP} saja sebenarnya kurang tepat untuk menyatakan terkontrol atau tidaknya kadar gula darah pada penderita DM.

Pada penderita DM sering ditemukan adanya peningkatan kolesterol dan trigliserida plasma serta konsentrasi HDL yang sangat rendah yang akan menimbulkan aterosklerosis sehingga mempercepat terjadinya gagal ginjal terminal.^{18,28} Dalam penelitian ini ternyata tidak terdapat kemaknaan hubungan antara kadar trigliserida dengan terjadinya gagal ginjal terminal. Pengaruh trigliserida terhadap terjadinya gagal ginjal terjadi secara tidak langsung melalui timbulnya aterosklerosis. Timbulnya aterosklerosis sangat berkaitan dengan kualitas endotel pembuluh darah dimana terdapat banyak faktor penentunya selain trigliserida seperti asam urat, obesitas, hipertensi, *platelet agregation*, inaktivitas, merokok dan *stress*. Selain itu

aterosklerosis termasuk dalam penyakit makrovaskuler meskipun DM dapat merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis. Patogenesis aterosklerosis diawali karena buruknya sirkulasi darah ke sebagian besar organ menyebabkan hipoksia dan cedera jaringan sehingga akan merangsang reaksi peradangan/ inflamasi pada dinding pembuluh darah yang akan menyebabkan terjadinya penumpukan lemak pada lumen pembuluh darah. Konsekuensinya akan terjadi penyempitan lumen pembuluh darah yang menyebabkan berkurangnya suplai darah ke ginjal sehingga menimbulkan gangguan proses filtrasi di glomerulus yang dapat mengakibatkan kerusakan ginjal. Oleh karena masih banyak faktor penentu tersebut, sehingga peran trigliserida di sini tidak terlalu dominan untuk menimbulkan aterosklerosis yang akan menyebabkan terjadinya gagal ginjal terminal.

Variabel lainnya yang tidak memiliki kemaknaan hubungan adalah kebiasaan merokok. Tidak terdapatnya hubungan antar variabel menunjukkan adanya kesetaraan proporsi paparan pada kelompok kasus maupun kontrol. Hasil dari analisis bivariat menunjukkan terdapat 19,4 orang perokok pada kelompok kasus dan 11,1% pada kelompok kontrol. Rokok akan menyebabkan penurunan kualitas pembuluh darah, sehingga di sini peranan terhadap terjadinya gagal ginjal terminal adalah ikut mempercepat timbulnya aterosklerosis. Kemungkinan terjadinya bias informasi di sini cukup besar sehingga menyebabkan tidak diketemukannya kemaknaan hubungan antara kebiasaan merokok terhadap progresivitas nefropati menjadi gagal ginjal terminal.

Namun demikian beberapa dari variabel-variabel tersebut di atas ternyata secara mandiri (hasil dari analisis bivariat) memiliki pengaruh terhadap terjadinya

gagal ginjal terminal pada penderita DM. Variabel yang secara mandiri berpengaruh terhadap terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM adalah tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dengan nilai OR : 14,15 (95%CI: 4,09 – 49,06), kadar gula darah 2 jam post prandial dengan OR : 3,52 (95%CI: 1,00 – 12,39) dan kadar trigliserida ≥ 150 mg/dl dengan OR : 6,04 (95%CI: 1,42 – 25,71).

C. Keterbatasan penelitian

Hasil penelitian ini ternyata hanya dua variabel yang terbukti memiliki pengaruh terhadap kejadian gagal ginjal terminal pada penderita nefropati diabetik yaitu tekanan darah diastolik dan kadar kolesterol total. Variabel-variabel lainnya ternyata tidak ditemukan adanya pengaruh terhadap kejadian gagal ginjal terminal, hal ini disebabkan karena keterbatasan penelitian yang dapat kami kemukakan sebagai berikut :

1. Penelitian ini adalah *study case-control* dengan dasar data sekunder yang dikenakan pada penderita nefropati DM yang terkena gagal ginjal terminal dan penderita nefropati DM yang terkena gagal ginjal kronis. Jenis penelitian ini mempunyai kelemahan dalam pengendalian *recall bias*, terlebih lagi subyek penelitian adalah pasien-pasien yang memiliki jenis penyakit yang kronis dimana kejadian atau perjalanan penyakitnya sudah berlangsung dalam waktu yang sangat lama. Hal ini akan menimbulkan kesulitan tersendiri pada subyek penelitian dalam memberikan informasi kejadian-kejadian tentang riwayat penyakit yang dideritanya.

2. Di samping bias informasi kemungkinan terjadinya bias seleksi seperti bias deteksi dapat terjadi akibat perbedaan intensitas dalam memilih kasus/kontrol. Bias insidensi-prevalensi Neyman juga dapat terjadi akibat perbedaan rentang waktu penelitian, dimana kasus-kasus DM yang tergolong belum lama kemungkinan akan memberikan perbedaan informasi dibandingkan pasien yang telah lama menderita DM.
3. Variabel-variabel seperti hemoglobin terglikosilasi (HbA_{1c}), kadar kolesterol HDL dan LDL yang akan digali informasinya menjadi hilang karena ternyata memang tidak dilakukan pemeriksaan tersebut oleh pihak rumah sakit pada subyek penelitian. Variabel hemoglobin terglikosilasi (HbA_{1c}) yang merupakan variabel penting untuk mengetahui keadaan kontrol kadar gula darah pada subyek penelitian akhirnya diganti dengan variabel kadar gula darah puasa dan gula darah 2 jam post prandial, dimana tidak semua subyek melakukan pemeriksaan secara teratur. Demikian halnya kadar kolesterol HDL dan LDL akhirnya hanya menggunakan standar kadar kolesterol total saja.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. SIMPULAN

Pada penelitian ini diperoleh simpulan bahwa :

1. Hipertensi diastolik ≥ 90 mmHg ($p=0,005$) dan kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dl ($p = 0,013$) merupakan faktor risiko terjadinya gagal ginjal terminal pada penderita DM dengan odds rasio berturut-turut sebesar 15,03 (95%CI: 2,25 – 100,43) dan 11,61 (95%CI : 1,69 – 79,83) dengan memberikan sumbangan secara bersama-sama terhadap kejadian gagal ginjal terminal sebesar 27%.
2. Tidak diketemukan/tidak terbukti adanya pengaruh terhadap kejadian gagal ginjal terminal pada variabel-variabel: lamanya menderita DM, hipertensi sistolik, kadar gula darah puasa(GDP), kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2jPP), kadar trigliserida dan kebiasaan merokok :

B. SARAN

Berdasarkan simpulan pada penelitian ini, dapat kamisarankan :

1. Kepada masyarakat khususnya penderita DM, agar selalu melakukan pemeriksaan atau kontrol tekanan darah, dan kadar kolesterol total secara rutin serta menjaganya pada kondisi yang normal.
2. Kepada pihak rumah sakit agar selalu melakukan tindakan yang komprehensif pada para penderita DM khususnya dalam pengendalian faktor risiko yang dapat mempercepat progresifitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal

dengan mengadakan konseling langsung pada pasien dan selalu melaksanakan pemeriksaan tekanan darah khususnya tekanan diastolik , kadar kolesterol total dan kolesterol HDL - LDL pada para penderita DM.

3. Perlu diadakan penelitian kembali dengan variabel hemoglobin terglikosilasi (HbA_{1c}) sebagai dasar dalam menentukan terkontrol tidaknya kadar gula darah pada penderita DM.
4. Perlu diadakan penelitian lanjutan dengan rancangan penelitian yang lebih baik seperti studi kohort dan dengan sampel yang lebih besar.

BAB VII

RINGKASAN

Jumlah penderita diabetes melitus (DM) dari tahun ke tahun terus meningkat. WHO telah mengisyaratkan bahwa akan terjadi ledakan pasien DM di abad 21, dimana peningkatan tertinggi akan terjadi di kawasan ASEAN.

Masalah yang akan dihadapi oleh penderita DM ternyata cukup kompleks sehubungan dengan terjadinya komplikasi kronis baik mikro maupun makroangiopati. Pada kenyataannya banyak pasien DM yang sebelum terdiagnosis DM, telah terjadi kerusakan organ tubuh yang meluas seperti ginjal, saraf, mata, dan kardiovaskuler. Hal ini dapat terjadi akibat ketidak tahuan pasien sehingga sering terjadi keterlambatan dalam penanganannya.

Salah satu komplikasi mikroangiopati adalah nefropati diabetik yang bersifat kronik progresif dan tidak dapat dikembalikan lagi ke kondisi semula dengan akibat paling buruk adalah terjadi gagal ginjal terminal yang memerlukan biaya yang sangat mahal untuk pengelolaannya. Oleh karena itu perlu diketahui faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan informasi faktor-faktor yang berpengaruh pada progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal pada penderita DM tipe 2.

Penelitian ini merupakan penelitian eksplanatori yang bersifat observasional analitik. Rancangan penelitian yang digunakan adalah kasus kontrol tidak berpasangan.

Populasi studi dikelompokkan menjadi dua yaitu kasus dan kontrol. Kasus adalah penderita gagal ginjal terminal dengan riwayat penyakit DM tipe 2, dengan kriteria kadar kreatinin serum di atas 5 mg/dl. Sedangkan kelompok kontrol adalah penderita gagal ginjal kronik dengan riwayat DM tipe 2 dan terdapat proteinuri dengan kriteria kadar kreatinin serum di bawah 5 mg/dl. Sampel diperoleh dari catatan medis RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Jumlah sampel 72 terdiri dari 36 orang kasus dan 36 orang sebagai kontrol.

Variabel penelitian dikelompokkan menjadi dua yaitu variabel terikat adalah kejadian gagal ginjal terminal dengan riwayat DM tipe 2 dan variabel bebas adalah : lama menderita DM, kadar gula darah, hipertensi, kadar kolesterol dan kebiasaan merokok.

Tahap-tahap analisis statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1). Analisis univariat digunakan untuk mengetahui gambaran karakteristik subyek penelitian; 2) Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antar variabel bebas dengan terikat secara sendiri-sendiri, dengan uji statistik *Chi Square*; 3 analisis multivariat digunakan untuk mengetahui pengaruh paparan secara bersama-sama dari beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kejadian gagal ginjal terminal. Uji statistik yang digunakan adalah *Multiple Logistic Regression* .

Berdasarkan hasil analisis bivariat faktor risiko yang berpengaruh adalah : tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dengan nilai OR : 14,15 (95%CI: 4,09 – 49,06),

kadar gula darah 2 jam post prandial dengan OR : 3,52 (95%CI: 1,00 – 12,39) dan kadar trigliserida \geq 150 mg/dl dengan OR : 6,04 (95%CI: 1,42 – 25,71).

Hasil analisis multivariat faktor risiko yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal adalah : Hipertensi diastolik \geq 90 mmHg ($p=0,005$) dan kadar kolesterol total \geq 200 mg/dl ($p = 0,013$) dengan odds ratio berturut-turut sebesar 15,03 (95%CI: 2,25 – 100,43) dan 11,61 (95%CI : 1,69 – 79,83) dengan memberikan sumbangan secara bersama-sama terhadap kejadian gagal ginjal terminal sebesar 27%.

Simpulan, faktor risiko yang berpengaruh terhadap progresivitas nefropati diabetik menjadi gagal ginjal terminal adalah hipertensi diastolik dan kadar kolesterol total.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bustan MN, *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*, Rineka Cipta, Jakarta, 1997.
2. Endang Susalit, *Strategi Penatalaksanaan Gagal Ginjal Kronik Memasuki Abad XXI*, Majalah Kedokteran Indonesia, 1998, 48 : 308-310.
3. Parsudi I, *Pengelolaan Gagal Ginjal Terminal* dalam Soewito A, dan Poerwanto AP (eds), Simposium Gagal Ginjal Kronik Terminal, Semarang, 1990.
4. Brenner DM & Lazarus JM, *Chronic Renal Failure : Pathophysiologic and Clinical Considerations*, dalam, E Braunwald, KJ Isselbacher, RG Petersdorf, JD Wilson, JD Martin & AS Fauci (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13rd Ed, McGraw Hill Book Company, Toronto : 1421-9.
5. Sue E. Huether, *Alterations of Renal and Urinary Tract Function*, www.mosby.com/MERLIN/Huether, chapter 29: 818-820.
6. Askandar Tjokroprawiro, Hendromartono, Ari Sutjahjo., (eds)., *Surabaya Diabetes Update III* , Naskah Lengkap Seminar, Surabaya 14-19 Nopember 1997, Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Dr. Sutomo, 1997.
7. Sidartawan S, *Masalah Diabetes di Indonesia*, dalam Noer, dkk (eds), Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi III, Balai Penerbit FK UI, Jakarta, 1996 : 571-87.
8. Askandar Tjokroprawiro, *Hidup Sehat dan Bahagia Bersama Diabetes*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 2000.
9. Darmono, *Status Glikemi dan Komplikasi Vaskuler Diabetes Melitus*, dalam: Naskah Lengkap KONAS V PERSADIA dan Pertemuan Ilmiah PERKENDI, Badan Penerbit UNDIP, Semarang, 2002
10. Djokomoeljanto R, *Microalbuminuria in Diabetes Mellitus*. Simposium Mikroalbuminuria : Indikator, Prediktor atau Faktor Resiko, UNDIP Semarang, 2002 : 8-20.
11. Askandar Tjokroprawiro, Hendromartono, Ari Sutjahjo., (eds)., *Surabaya Diabetes Update VII* , Naskah Lengkap Seminar, Surabaya 18-19 Nopember 2000, Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Dr. Sutomo, 2000 : 12-23.
12. Moller D.E. & Flier J.S., *Insulin Resistance Mechanism, Syndrome and Implication*, New Eng J. Med, 1991 : 325: 938-48.

13. Askandar Tjokroprawiro, *Diabetes Mellitus: Klasifikasi, Diagnosis dan Terapi*. Edisi Ketiga, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta 1996 : 17-75.
14. PERKENI, *Konsensus pengelolaan diabetes mellitus di Indonesia*, Denpasar, Bali : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 1998 : 1-5.
15. WHO, *Prevention of Diabetes Mellitus, Technical Report Series*, 1994 : 11-31.
16. ADA, *Report of The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* Diabetes Care, 2002 : 25. suppl.1 : S5-S20.
17. Greene RJ. Harris ND. GoodyerLI., *Pathology and Theurapeutics for Pharmacists: A Basic for Clinical Pharmacy Practice*. Chapman and Hill, London 1993 : 409-415.
18. Sue E. Huether, *Alterations of Hormonal Regulation*, www.mosby.com/MERLIN/Huether, chapter 18: 483-491.
19. DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group), *Effects of Intensive Therapy on the Development and Progression of Diabetic Nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial*, Kidney Int, 1995.
20. Moerdowo RM, *Spektrum Diabetes Mellitus*, Djambatan, Jakarta, 1998 : 166-8.
21. Viberti G., et all., *Diabetic nephropathy* in Joslins Diabetes Mellitus 13 Ed., Kaln CR, Weir GC, (eds), Lea & Febiger, Philadelphia, 1994 : 691-729.
22. Rully Roesli & Abdul Hadi, *Hypertension, Microalbuminuria and Diabetic Nephropathy*, 13th Asian Colloquium in Nephrology, Bali, The Indonesian Society of Nephrology, 2000 : 204-11.
23. Breyer JA., *Diabetic Nephropathy in Insulin-Dependent Patients*, Am J Kidney Dis 1992; 2D: 533-547.
24. Arieff A, and Myers B, *Diabetic Nephropathy* dalam Brenner (eds) The Kidney, WB Saunders Co, Philadelphia, 1981 : 1906-1941.
25. Krolewski AS., Warram JH., Christlieb AR. Et al. *The Changing Natural History of Nephropathy in Type I Diabetes*, Am J Med, 1985 : 785-794.
26. Massary S, Feinstein E, and Goldstein D, *Early Dialysis in Diabetic Patiens with Chronic Renal Failure*, Nephron 23, 1979 : 2-5.

27. Giuliano D, Ciriello A, Paolisso G, *Oxydative Stress and Diabetic Vascular Complications*, Diabetes Care, 1996 : 19: 257-63.
28. Tooke JE., *Microvascular Function in Human Diabetes*, Diabetes 1995;44 : 721.
29. Robert G. Nelson, et all., *Development and Progression of Renal Disease in Pima Indians With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*, The New England Journal Medicine, 1996 :1636-41.
30. Elizabeth J. Corwin, *Handbook of Patophysiology* (terjemahan), Penerbit Buku Kedokteran (EGC), Jakarta, 2000 : 352-4, 538-46.
31. Eberhard Ritz, Stephan Reinhold Orth, *Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*, Primary Care, Massachusetts Medical Society, 1999;341;15 : 1127-33.
32. Mogensen C-E, Christensen CK, Vittinghus E., *The Stages in Diabetic Renal Disease with Emphasis on The Stage of Incipient Diabetic Nephropathy*, Diabetes 1983; 32(Suppl): 64-78.
33. Walker R. Edwards C. (eds.) *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Second Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh London, 1999 : 226, 231-5.
34. Sulistia G, dkk (eds.), *Farmakologi dan Terapi*, edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, 1995.
35. Rate RG, Knowler WC, Morse HG, *Diabetes Mellitus in Hopi and Navajo Indians Prevalence of Mikrovascular Complications*, Diabetes, 1983: 894-899.
36. Kohler KA, Mc Clellan WM, Ziemer DC, Kleinbaum DG, Boring JR, *Risk Factors for Microalbuminuria in Black Americans With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes*, Am J Kidney Dis 36 : 1054.
37. Sutarjo B, dkk, *Pola Penderita Diabetes di Poliklinik Metabolik/Endokrin Unit Penyakit Dalam RSCM*, Buku Naskah Lengkap II, KONAS PERKENI II, 1989.
38. Tandra H, Thalib MU, Darmadi, *Diabetes Melitus di RS Bhakti Husada Krikilan*, Buku Naskah Lengkap II, KONAS PERKENI II, 1989.
39. Watts GF, *Diabetic Renal Disease* dalam Km Shaw (eds), *Diabetic Complications*, John Wiley & Sons, New York, 1996: 27-52.

40. Suwitro K, *Gagal Ginjal Kronik dan Faktor-Faktor Pemburuknya di RSUP Denpasar*, KOPAPDI VII, Semarang 1987.
41. Murti Bisma, *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 1997.
42. Pratiknya, A.W., *Dasar-Dasar Metodologi Kedokteran dan Kesehatan*, PT Radja Grafindo Persada, Jakarta, 2000.
43. Sasroasmoro S, Ismed Sofyan, *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Bag. Ilmu Kes. Anak, FK UI, Jakarta 1995.
44. Lameshow, *Besar Sampel Dalam Penelitian*, diterjemahkan oleh Pramono, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 1997.
45. Jorgensen HS, et al., *Stroke in patients with diabetes*, (The Copenhagen Stroke Study) stroke, 1994 : 25 : 1977-1984.