

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu sindroma klinis kelainan metabolik, ditandai oleh adanya hiperglikemik yang disebabkan oleh defek sekresi insulin, defek kerja insulin atau keduanya ⁵.

Secara klinis terdapat 2 macam diabetes, DM tipe 1 yaitu *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) dan DM tipe 2 yaitu *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). DM tipe 1 adalah kekurangan insulin pankreas akibat destruksi autoimun sel B pankreas, berhubungan dengan HLA tertentu pada suatu kromosom ⁶ dan beberapa autoimunitas serologik dan *cell mediated*, DM yang berhubungan dengan malnutrisi dan berbagai penyebab lain yang menyebabkan kerusakan primer sel beta sehingga membutuhkan insulin dari luar untuk bertahan hidup. Infeksi virus pada atau dekat sebelum onset juga disebut-sebut berhubungan dengan patogenesis diabetes. Diabetes tipe 2 tidak mempunyai hubungan dengan HLA, virus atau auto imunitas. Terjadi akibat resistensi insulin pada jaringan perifer yang diikuti produksi insulin sel beta pankreas yang cukup. DM tipe 2 sering memerlukan insulin tetapi tidak bergantung kepada insulin seumur hidup⁶.

Klasifikasi DM menurut *American Diabetes Association (ADA)*, 2005, yaitu :

1) Diabetes Melitus Tipe 1

DM ini disebabkan oleh kekurangan insulin dalam darah yang terjadi akibat kerusakan dari sel beta pankreas. Gejala yang menonjol adalah sering kencing (terutama malam hari), sering lapar dan sering haus, sebagian besar penderita DM tipe ini berat badannya normal atau kurus. Biasanya terjadi pada usia muda dan memerlukan insulin seumur hidup.

2) Diabetes Melitus Tipe 2

DM ini disebabkan insulin yang ada tidak dapat bekerja dengan baik, kadar insulin dapat normal, rendah atau bahkan meningkat tetapi fungsi insulin untuk metabolisme glukosa tidak ada atau kurang. Akibatnya glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga terjadi hiperglikemia, dan 75% dari penderita DM type II ini dengan obesitas atau kegemukan dan biasanya diketahui DM setelah usia 30 tahun.

3) Diabetes Melitus Tipe lain

- a. Defek genetik pada fungsi sel beta
- b. Defek genetik pada kerja insulin
- c. Penyakit eksokrin pankreas
- d. Endokrinopati

- e. Diinduksi obat atau zat kimia
 - f. Infeksi
 - g. Imunologi
- 4) DM Gestasional

Komplikasi dari diabetes sendiri ada bermacam macam. Komplikasi dari DM sendiri dapat di golongkan menjadi komplikasi akut dan komplikasi kronik. Beberapa contoh dari komplikasi akut adalah :

1) Ketoasidosis diabetik

KAD adalah suatu keadaan dimana terdapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan peningkatan hormon kontra regulator (glukagon, katekolamin, kortisol dan hormon pertumbuhan).

2) Koma Hiperosmolar Non Ketotik

Ditandai dengan penurunan kesadaran dengan gula darah lebih besar dari 600 mg% tanpa ketosis yang berarti osmolaritas plasma melebihi 350 mosm. Keadaan ini jarang mengenai anak-anak, usia muda atau diabetes tipe non insulin dependen karena pada keadaan ini pasien akan jatuh kedalam kondisi KAD, sedang pada DM tipe 2 dimana kadar insulin darahnya masih cukup untuk mencegah lipolisis tetapi tidak dapat mencegah keadaan hiperglikemia sehingga tidak timbul hiperketonemia.

3) Hipoglikemia

Ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah < 60 mg% tanpa gejala klinis atau GDS < 80 mg% dengan gejala klinis. Dimulai dari stadium parasimpatik: lapar, mual, tekanan darah turun. Stadium gangguan otak ringan : lemah lesu, sulit bicara gangguan kognitif sementara. Stadium simpatik, gejala adrenergik yaitu keringat dingin pada muka, bibir dan gemetar dada berdebar-debar. Stadium gangguan otak berat, gejala neuroglukopenik : pusing, gelisah, penurunan kesadaran dengan atau tanpa kejang.

Komplikasi kronik dari diabetes melitus sendiri dapat dibagi menjadi 2 : komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler terdiri dari:

1) Retinopati diabetik

Pada retinopati diabetik proliferasi terjadi iskemia retina yang progresif yang merangsang neovaskularisasi yang menyebabkan kebocoran protein-protein serum dalam jumlah besar. Neovaskularisasi yang rapuh ini berproliferasi ke bagian dalam korpus vitreum yang bila tekanan meninggi saat berkontraksi maka bisa terjadi perdarahan masif yang berakibat penurunan penglihatan mendadak. Hal tersebut pada penderita DM bisa menyebabkan kebutaan.

2) Neuropati diabetik

Neuropati diabetik perifer merupakan penyakit neuropati yang paling sering terjadi. Gejala dapat berupa hilangnya sensasi distal. Berisiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki dan amputasi. Gejala yang sering dirasakan kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri dan lebih terasa sakit di malam hari ⁷.

3) Nefropati diabetik

Ditandai dengan albuminuria menetap > 300 mg/24 jam atau > 200 ig/menit pada minimal 2x pemeriksaan dalam waktu 3-6 bulan. Berlanjut menjadi proteinuria akibat hiperfiltrasi patogenik kerusakan ginjal pada tingkat glomerulus. Akibat glikasi nonenzimatik dan AGE, *advanced glycation product* yang *irreversible* dan menyebabkan hipertrofi sel dan kemoatraktan mononuklear serta inhibisi sintesis *nitric oxide* sebagai vasodilator, terjadi peningkatan tekanan intraglomerulus dan bila terjadi terus menerus dan inflamasi kronik, nefritis yang reversible akan berubah menjadi nefropati dimana terjadi keruakan menetap dan berkembang menjadi chronic kidney disease ⁸. komplikasi inilah yang akan dibahas dalam penelitian ini.

Komplikasi makrovaskular yang sering terjadi biasanya merupakan makroangiopati. Penyakit yang termasuk dalam komplikasi makrovaskular adalah :

- 1) Penyakit pembuluh darah jantung atau otak
- 2) Penyakit pembuluh darah tepi

Penyakit arteri perifer sering terjadi pada penyandang diabetes, biasanya terjadi dengan gejala tipikal intermiten atau klaudikasio, meskipun sering tanpa gejala. Terkadang ulkus iskemik kaki merupakan kelainan yang pertama muncul⁸.

2.2 Nefropati diabetik

Nefropati diabetik adalah penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir di seluruh dunia dan berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Manifestasi klinis awal adalah mikroalbuminuria. Setelah terdeteksi adanya mikroalbuminuria, laju perkembangan dari penyakit ginjal stadium akhir dan penyakit kardiovaskular dapat ditunda oleh manajemen tekanan darah, glukosa, dan lipid.

Nefropati diabetik ditandai dengan albuminuria menetap > 300 mg/24 jam atau > 200 ig/menit pada minimal 2x pemeriksaan dalam waktu 3-6 bulan. Berlanjut menjadi proteinuria akibat hiperfiltrasi patogenik kerusakan ginjal pada tingkat glomerulus⁸.

Nefropati diabetik juga sering didefinisikan sebagai sebuah sindroma klinis yang ditandai dengan albuminuria persisten (> 300 mg / d atau > 200 mcg / min) yang dikonfirmasi sedikitnya 2 kali berturut-turut dalam 3-6 bulan terpisah, adanya penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), dan peningkatan tekanan daerah arterial

Progresi umum dari mikroalbuminuria menjadi nefropati menyebabkan banyak yang menganggap mikroalbuminuria sebagai tanda nefropati tahap awal. Kelainan ginjal sering terjadi sekunder pada penderita diabetes yang lama terutama penderita diabetes tipe I. Secara klinis nefropati diabetik ditandai dengan adanya peningkatan proteinuria yang progresif, penurunan LFG, hipertensi, dan risiko tinggi untuk menderita penyakit kardiovaskular. Perjalanan alamiah nefropati diabetik merupakan sebuah proses dengan progresivitas bertahap setiap tahun. Diabetes fase awal ditandai dengan hiperfiltrasi glomerulus dan peningkatan LFG. Hal ini berhubungan dengan peningkatan perkembangan sel dan ekspansi ginjal, yang mungkin dimediasi oleh hiperglikemia. Mikroalbuminuria biasanya terjadi setelah 5 tahun menderita penyakit Diabetes tipe 1 sedangkan nefropati yang ditandai dengan ekskresi protein urin lebih dari 300 mg/hari, biasanya terjadi dalam waktu 10-15 tahun. Penyakit ginjal stadium terminal terjadi pada sekitar 50% penderita DM tipe I, yang akan mengalami nefropati dalam 10 tahun⁹.

DM tipe II memiliki patogenesis yang lebih bervariasi. Penderita sering didiagnosis sudah dengan mikroalbuminuria yang disebabkan karena keterlambatan diagnosis dan faktor lain yang mempengaruhi ekskresi protein. Sebagian kecil penderita dengan mikroalbuminuria akan berkembang menjadi penyakit ginjal tahap lanjut. Tanpa intervensi, sebanyak 30% penderita akan berkembang menjadi nefropati dengan

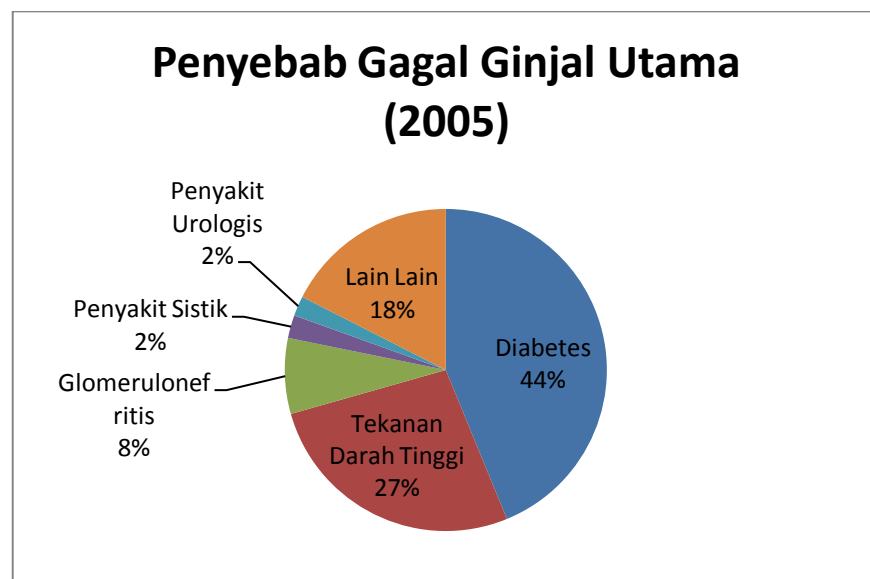
proteinuria yang nyata, dan setelah 20 tahun mengalami nefropati, sekitar 20% akan berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir. Diabetes yang lama menyebabkan perubahan pada pembuluh darah kecil yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal dimana kerusakan ginjal tersebut dapat menyebabkan kegagalan ginjal yang berat. Kerusakan ginjal dapat dimulai sejak tahun pertama setelah terdiagnosis menderita DM tipe I dan dapat ditemukan pada saat terdiagnosis DM tipe II. Namun diperlukan waktu sekitar 5-10 tahun untuk menjadi masalah kerusakan ginjal yang bermakna¹⁰.

Tekanan darah tinggi secara signifikan dapat memberikan kontribusi pada perkembangan penyakit ginjal. Dan, penyakit ginjal itu sendiri dapat membuat tekanan darah tinggi, sehingga menciptakan efek siklus. Faktor-faktor yang menyebabkan nefropati diabetik termasuk keturunan, diet dan kondisi medis lainnya seperti tekanan darah tinggi. Kadar gula darah tinggi, penyebab lain nefropati, dapat menyebabkan ginjal untuk menyaring darah terlalu banyak. Seiring waktu, ini *overworks* ginjal dan dapat menyebabkan protein dan limbah bocor ke dalam urin¹¹.

2.3 Epidemiologi

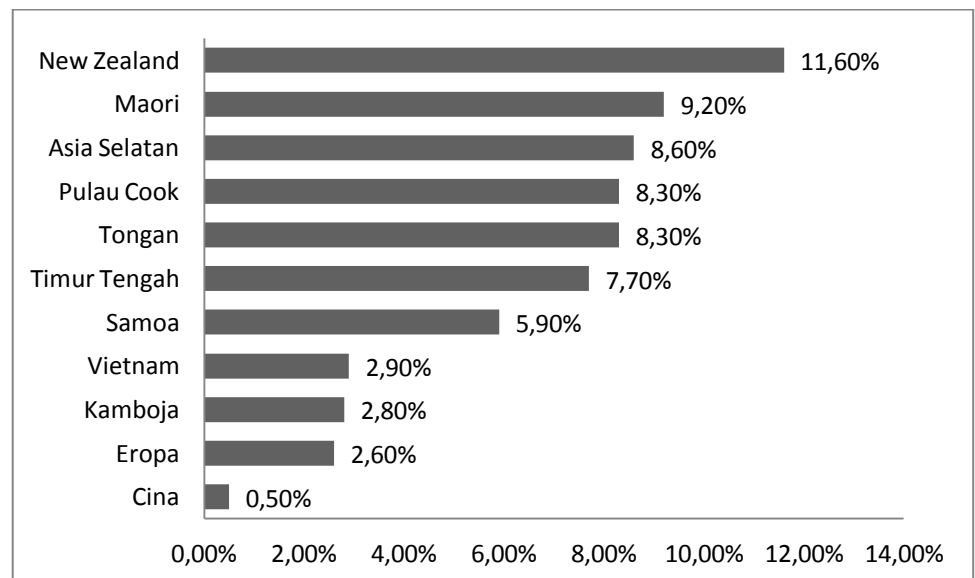
Berdasarkan data yang diperoleh dari UK Renal Registry pada tahun 1998, penyakit ginjal diabetik merupakan penyebab utama gagal ginjal terminal di antara penderita yang menjalani terapi pengganti ginjal (16%). Dari angka tersebut sebanyak 9,5% disebabkan oleh penyakit ginjal

diabetik, (6,8%) dilaporkan disebabkan oleh DM tipe 1 dan 2,7% disebabkan oleh DM tipe 2. Prevalensi mikroalbuminuria pada penderita yang menderita DM tipe 1 selama 30 tahun adalah sekitar 30 %. Sedangkan prevalensi mikroalbuminuria pada penderita yang menderita DM tipe 2 selama 10 tahun adalah sekitar 20-25%. Sumber lain menyebutkan dari hasil estimasi 12 sampai 14 juta penderita DM di USA diperoleh bahwa 30% sampai 40% penderita DM tipe 1 akan mengalami komplikasi menjadi gagal ginjal terminal sedangkan pada penderita DM tipe 2 hanya sekitar 5-10% yang berkembang menjadi gagal ginjal terminal¹².



Gambar 1 : diagram menunjukkan prevalensi penyakit yang menyebabkan Penyakit Ginjal. Penyakit diabetes merupakan penyebab paling sering prevalensi penyakit gagal ginjal . Sumber: United States Renal Data System. *USRDS 2007 Annual Data Report*.

Pada gambar diatas merupakan data yang didapat dari *States Renal Data System.USRDS* tahun 2007, menunjukkan bahwa 43.8% pasien gagal ginjal terkena diabetes, 26,8% tekanan darah tinggi, 7,6 % terkena Glomerulonefritis, 2,3% Cystic disease, dan sisanya yang lainnya. dari data tersebut bisa dilihat jika prevalensi penderita diabetes pada penyakit gagal ginjal merupakan penyebab yang paling sering.



Gambar 2 : Prevalensi Diabetes Mellitus di New Zealand.

Prevalensi (%) dari diabetes (Tipe 1 dan 2) pada pasien berumur 40-49 tahun di South Auckland. Sumber : *Epidemiology of diabetes in New Zealand: revisit to a changing landscape*: Grace Joshy, David Simmons

Pada tabel diatas menunjukkan angka kejadian diabetes (tipe 1 dan 2) di New Zealand. Pada grafik diatas menunjukkan prevalensi angka

kejadian diabetes di South Auckland, New Zealand. Penelitian dilakukan dengan menghitung jumlah pasien yang mengalami diabetes dengan dibedakan etnisitasnya. Dari penelitian diatas, menunjukkan jika Etnis Asia menduduki peringkat ketiga dengan prevalensi 8,6 % dibawah suku Maori dan warga new Zealand sendiri.

Penelitian di Inggris membuktikan bahwa pada orang Asia jumlah penderita nefropati diabetik lebih tinggi dibandingkan dengan orang barat. Hal ini disebabkan karena penderita diabetes melitus tipe 2 orang Asia terjadi pada umur yang relatif lebih muda sehingga berkesempatan mengalami nefropati diabetik lebih besar. Di Thailand prevalensi nefropati diabetik dilaporkan sebesar 29,4%, di Filipina sebesar 20,8%, sedang di Hongkong 13,1%. Di Indonesia terdapat angka yang bervariasi dari 2,0% sampai 39,3%¹³.

2.4 Patogenesis

Patogenesis terjadinya kelainan ginjal pada diabetes tidak dapat diterangkan dengan pasti. Pengaruh genetik, lingkungan, faktor metabolik dan hemodinamik berpengaruh terhadap terjadinya proteinuria.

Bukti ilmiah dari penyebab ND belum diketahui, tetapi dari beberapa postulasi diduga mekanismenya berasal dari hiperglikemia (menyebabkan hiperfiltrasi dan injuri renal), terus dihasilkannya produk glikosilasi, dan aktivasi sitokin. Hiperglikemia meningkatkan transformasi *growth factor – beta (TGF beta)* dalam glomerulus dan protein matriks

yang secara khusus dipicu oleh sitkonin. TGF-beta mungkin juga berperan terhadap adanya hipertrofi seluler maupun berlanjutnya sintesis kolagen yang diketahui pada seseorang dengan ND.

Perubahan utama pada glomerulopati diabetes adalah peningkatan material ekstraseluler. Abnormalitas nefrologik paling awal pada Nefropati diabetik adalah adanya penebalan dari membran basalis glomerulus (MBG) dan perluasan dari mesangium akibat penumpukan dari matriks ekstraseluler. Mikroskop cahaya menunjukkan adanya peningkatan ruang solid dari lempeng, sering diketahui sebagai percabangan kasar dari material padat (reaksi positif dari periodic – acid Schiff) yang juga disebut dengan glomerulopati diabetes difus. Penumpukan aseluler yang banyak diketahui juga pada daerah tersebut. pada daerah tersebut juga terdapat bagian sirkular yang diketahui sebagai lesi atau nodul Kimmelstiel – Wilson.

Ukuran glomerulus dan ginjal pada awalnya normal atau meningkat, hal tersebut inilah yang membedakan antara nefropati diabetik dengan kebanyakan bentuk efisiensi renal lainnya. Dimana ukuran ginjal berkurang (kecuali amilodiosis ginjal dan penyakit ginjal polikistik). Mikroskop imunofluoresen mungkin bisa menemukan deposisi dari imunoglobulin G disekitar MBG dalam pola yang linear, tetapi hal ini tidak mempunyai nilai diagnostik maupun imunopatogenik. Deposit imun tidak dapat diketahui. Secara khas ditemukannya adanya bukti adanya

atherosklerosis pembuluh darah ginjal, dan biasanya disertai hiperlipidemia dan arteriosklerosis hipertensi.

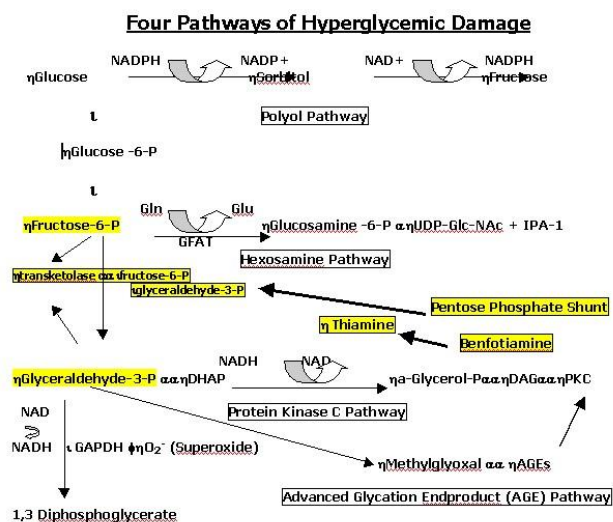
Gambaran histologi jaringan pada nefropati diabetik memperlihatkan adanya penebalan membran basal glomerulus, ekspansi mesangial glomerulus yang akhirnya menyebabkan glomerulosklerosis, hyalinosis arteri eferen dan eferen serta fibrosis tubulo interstitial. Tampaknya berbagai faktor berperan dalam terjadinya kelainan tersebut. Peningkatan glukosa yang menahun (glukotoksisitas) pada penderita yang mempunyai predisposisi genetik merupakan faktor-faktor utama ditambah faktor lainnya dapat menimbulkan nefropati. Glukotoksisitas terhadap basal membran dapat melalui 2 jalur ¹⁴.

1) Alur metabolik (*metabolic pathway*):

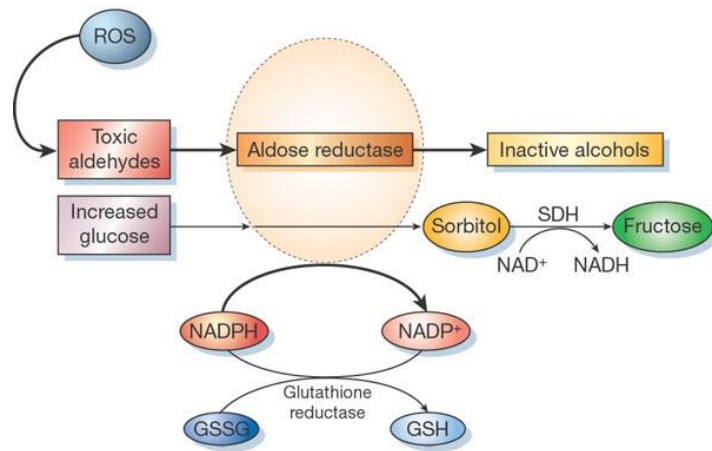
Faktor metabolik diawali dengan hiperglikemia, glukosa dapat bereaksi secara proses non enzimatik dengan asam amino bebas menghasilkan AGE's (*advance glycosilation end-products*). Peningkatan AGE's akan menimbulkan kerusakan pada glomerulus ginjal. Terjadi juga akselerasi jalur poliol, dan aktivasi protein kinase C. Pada alur poliol (*polyol pathway*) terjadi peningkatan sorbitol dalam jaringan akibat meningkatnya reduksi glukosa oleh aktivitas enzim aldose reduktase. Peningkatan sorbitol akan

mengakibatkan berkurangnya kadar inositol yang menyebabkan gangguan osmolaritas membran basal ginjal.

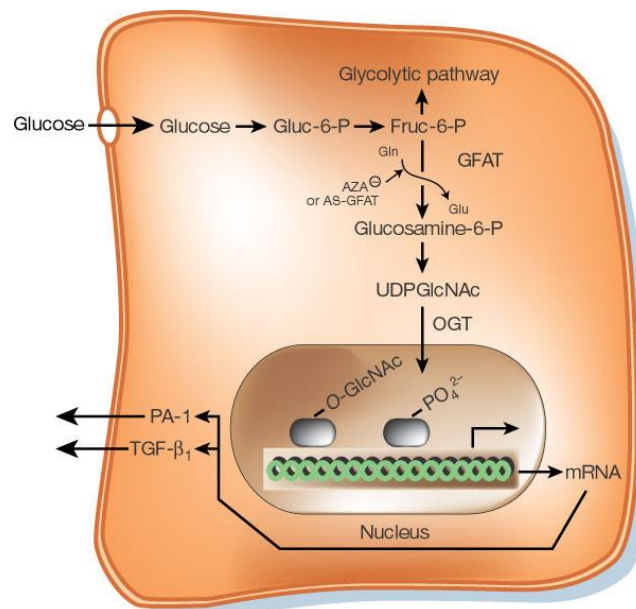
Aldose reduktase adalah enzim utama pada jalur polyol, yang merupakan sitosolik monomerik oxidoreduktase yang mengkatalisa *NADPH-dependent reduction* dari senyawa karbon, termasuk glukosa. Aldose reduktase mereduksi aldehyd yang dihasilkan oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*) menjadi inaktif alkohol serta mengubah glukosa menjadi sorbitol dengan menggunakan NADPH sebagai kofaktor. Pada sel, aktivitas aldose reduktase cukup untuk mengurangi *glutathione* (GSH) yang merupakan tambahan stres oksidatif. *Sorbitol dehydrogenase* berfungsi untuk mengoksidasi sorbitol menjadi fruktosa menggunakan NAD – sebagai kofaktor.



Gambar 3 : Metabolisme Kerusakan pada Hiperglikemik menghasilkan hasil akhir berupa *Advanced Glycation End Product* (AGEs)

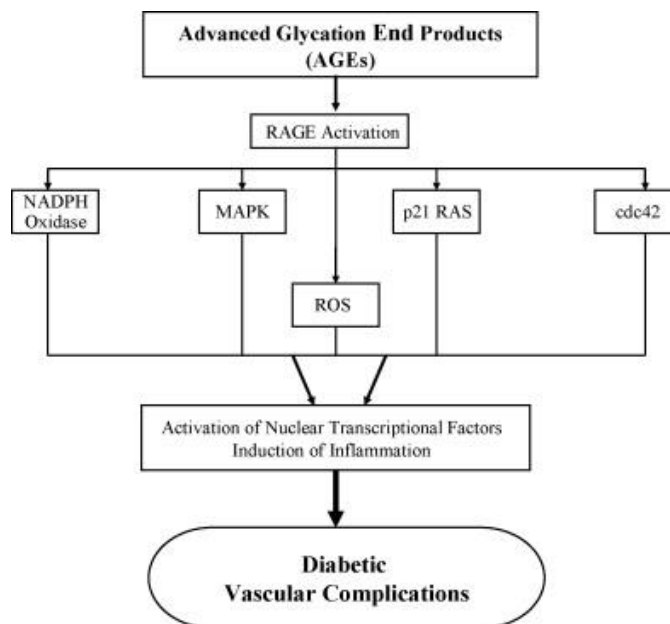


Gambar 4 : diagram menunjukkan mekanisme *Polyol Pathway*, dimana mekanisme ini menghasilkan sorbitol karena peningkatan glukosa



Gambar 5 : masuknya glukosa kedalam *Hexosamin Pathway*

Glycolytic intermediate fructose-6-phosphate (Fruc-6-P) dirubah menjadi *glucosamine-6-phosphate* oleh enzim glutamin: *fructose-6-phosphate amidotransferase* (GFAT). Glikosilasi intraseluler oleh *N-acetylglucosamine* (GlcNAc) menjadi *serin* dan *threonine* yang dikalisasi oleh enzim *O-GlcNAc transferase* (OGT). Peningkatan donasi *GlcNAc* pada residu serin dan threonine dari faktor transkripsi seperti Sp1, yang biasanya terjadi pada tempat fosforilasi akan menyebabkan peningkatan produksi faktor seperti *PAI-1* dan *TGF- β 1*, *AZA*, *azaserine*; *AS-GFAT*, *antisense GFAT*



Gambar 6 : Mekanisme AGEs mengakibatkan komplikasi vaskular

Mekanisme melalui produksi intraselular prekursor AGE (*Advanced Glycation End-Product*) menyebabkan kerusakan pembuluh darah. Perubahan ikatan kovalen protein intraseluler oleh prekursor *dicarbonyl AGE* akan menyebabkan perubahan pada fungsi selular. Sedangkan adanya perubahan pada matriks protein ekstraseluler mengakibatkan interaksi abnormal dengan matriks protein yang lain dan dengan integrin. Perubahan plasma protein oleh prekursor AGE membentuk rantai yang akan berikatan dengan reseptor AGE, kemudian menginduksi perubahan pada ekspresi gen pada sel endotel, sel mesangial, dan makrofag.

Keadaan hiperglikemia dapat menyebabkan penungkatan DAG (*diacylglycerol*) yang selanjutnya akan mengaktifasi protein kinase-C. Pengaktifan protein kinase-C ini dapat menyebabkan beberapa akibat patogenik seperti gangguan *endothelial nitric oxide syntase* (eNOS), endotelin-1 (ET-1), vascular endothelial growth (VEGF), transforming growth factor- β (TGF - β) dan *plasminogen activator inhibitor-1* dan aktifasi *NF-kB* dan *NAD(P)H oksidase*.

2) Alur Hemodinamik :

Hiperglikemia memicu terjadinya kerusakan ginjal , sehingga menimbulkan perubahan hemodinamik, metabolisme, disfungsi endotel, aktifasi sel inflamasi, perubahan ekspresi faktor vaskuler (Murnah, 2011)

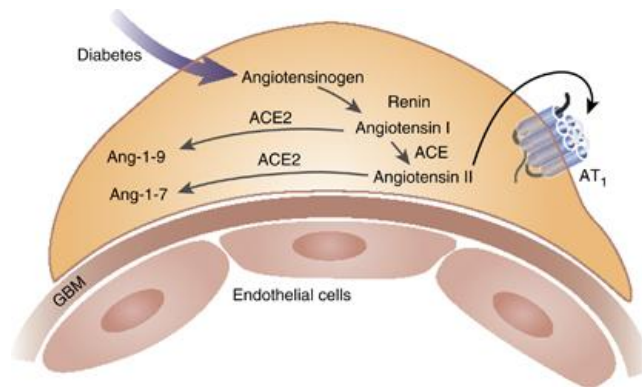
Gangguan hemodinamik sistemik dan renal pada penderita DM terjadi akibat glukotoksisitas yang menimbulkan kelainan pada sel endotel pembuluh darah. Faktor hemodinamik diawali dengan peningkatan hormon vasoaktif seperti angiotensin II. Angiotensin II juga berperan dalam perjalanan ND. Angiotensin II berperan baik secara hemodinamik maupun non-hemodinamik. Peranan tersebut antara lain merangsang vasokonstriksi sistemik, meningkatkan tahanan kapiler arteriol glomerulus, pengurangan luas permukaan filtrasi, stimulasi protein matriks ekstra selular, serta stimulasi *chemokines* yang bersifat fibrogenik.

Hipotesis ini didukung dengan meningkatnya kadar prorenin, aktivitas faktor von Willebrand dan trombomodulin sebagai penanda terjadinya gangguan endotel kapiler. Hal ini juga yang dapat menjelaskan mengapa pada penderita dengan mikroalbuminuria persisten, terutama pada DM tipe 2, lebih banyak terjadi kematian akibat kardiovaskular dari pada akibat penyakit ginjal terminal.

Peran hipertensi dalam patogenesis penyakit ginjal diabetes masih kontroversial, terutama pada penderita DM tipe 2 dimana pada penderita ini hipertensi dapat dijumpai pada awal sebelum diagnosis diabetes ditegakkan. Hipotesis mengatakan bahwa hipertensi tidak berhubungan langsung dengan terjadinya nefropati diabetik tetapi mempercepat progresivitas ke arah gagal ginjal

terminal pada penderita yang sudah mengalami diabetik kidney disease.

Dari kedua faktor diatas maka akan terjadi peningkatan TGF beta yang akan menyebabkan proteinuria melalui peningkatan permeabilitas vaskuler. TGF beta juga akan meningkatkan akumulasi ektraceluler matrik yang berperan dalam terjadinya nefropati diabetik.



Gambar 7 : mekanisme alur hemodinamik

Sistem podosit renin – angiotensin dan mekanisme yang meningkatkan ekspresi ACE2 dapat menurunkan produksi angiotensin II lokal. ACE2, angiotensin-converting enzyme 2, Ang-1-7, angiotensin-(1-7), Ang-1-9, angiotensin-(1-9), AT 1, angiotensin II reseptor tipe 1, MBG, glomerular basement membran.

Studi pada pasien dengan nefropati diabetik telah menunjukkan peningkatan dalam rasio ACE / ACE2 di kedua glomerulus dan tubulointestinal , terutama disebabkan oleh penurunan ACE2 ekspresi ¹⁵. Penelitian sebelumnya pada tikus

diabetes menemukan bahwa baik penghapusan ACE2 global atau farmakologis penghambatan ACE2 diperburuk pengembangan nefropati diabetik^{16 17}. Meskipun studi ini tidak melaporkan setiap perubahan tekanan darah dengan penghambatan ACE2 kegiatan atau perbaikan ekspresi nefropati diabetik dengan administrasi sistemik ACE2 rekombinan atau peningkatan ACE2 sistemik oleh ekspresi adenoviral dikaitkan dengan penurunan tekanan darah^{18 19}, sehingga sulit untuk mengetahui apakah efek menguntungkan dari ACE2 adalah respon lokal di ginjal atau yang sekunder untuk Ects eff sistemik pada tekanan darah. Pada glomerulus, podocyte mengungkapkan banyak komponen RAS, termasuk reseptor renin (pro), angiotensinogen, ACE, dan angiotensin II reseptor tipe 1²⁰. Podocytes juga mengungkapkan ACE2²¹, meskipun ekspresi reseptor glomerulus Mas masih belum jelas. Dalam studi sebelumnya, Mas tidak terdeteksi di glomeruli tetapi hanya dalam tubulus proksimal dan daerah juxtamedullary²², meskipun penghapusan global Mas menginduksi hyperfiltration dan albuminuria.

2.5 Klasifikasi

Secara tradisional, pembagian dari nefropati diabetik terbagi menjadi 5 tahap. Tahapan tahapannya adalah sebagai berikut^{23 24} :

1) Tahap 1

Pada tahap ini Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) meningkat sampai dengan 40 % diatas normal yang disertai pembesaran ginjal. Albuminuria belum nyata dan biasanya tekanan darah normal. Tahap ini masih reversibel dan berlangsung 0 – 5 tahun sejak awal diagnosis DM tipe 1 ditegakkan. Pengendalian glukosa darah yang ketat dapat menormalkan fungsi maupun struktur ginjal.

2) Tahap 2

Pada tahap kedua ini sering disebut sebagai *Silent Stage* atau Tahap Sepi. Terjadi setelah 5 – 10 tahun diagnosis DM ditegakkan dan perubahan struktur ginjal tetap berlanjut. LFG masih meningkat. Albuminuria meningkat setelah latihan jasmani, keadaan stress, atau kendali metabolik yang memburuk.. Progresifitas biasanya terkait dengan memburuknya keadaan metabolik

3) Tahap 3

Pada tahap ketiga ini merupakan tanda awal dari Nefropati diabetik. Tahap ini disebut *Incipien Diabetic Nephropathy*, dimana Mikroalbuminuria telah nyata. LFG masih tetap tinggi dan tekanan darah sudah meningkat juga. Biasanya terjadi 10 -15 tahun sejak diagnosis DM. Masih dapat dicegah dengan kendali glukosa dan tekanan darah yang ketat. Secara histopatologis, terlihat juga penebalan pada membrana basalis glomerulus.

4) Tahap 4

Merupakan tahap dimana nefropati diabetik bermanifestasi secara klinis dengan proteinuria yang nyata dengan pemeriksaan biasa, LFG sudah menurun dibawah normal (10 ml/menit/tahun). Terjadi 15-20 tahun setelah diagnosis DM. Penyulit diabetes sudah dapat dijumpai : retinopati, neuropati, gangguan profil lemak, dan gangguan vakular umum. Progresifitas ke arah gagal ginjal dapat diperlambat dengan pengendalian glukosa darah, lemak darah, dan tekanan darah

5) Tahap 5

Ini adalah tahap gagal ginjal, saat LFG sudah sedemikian rendah sehingga penderita menunjukkan tanda-tanda sindrom uremik, dan memerlukan tindakan khusus yaitu terapi pengganti, dialisis maupun cangkok ginjal.

Pada DM tipe 2, pada saat diagnosis ditegakkan, sudah banyak penderita yang mengalami mikro dan makroalbuminuria, karena sebenarnya DM telah berlangsung bertahun-tahun sebelumnya. Lagipula keberadaan albuminuria kurang spesifik untuk adanya nefropati diabetik. Tanpa penanganan khusus 20-40 % dari tahap ini akan berlanjut kepada nefropati nyata. Setelah terjadinya penurunan LFG maka laju penurunan akan bervariasi secara individual, akan tetapi 20 tahun setelah keadaan ini,

hanya sekitar 20 % pada mereka yang berlanjut menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Pada tahap ini tidak ada lagi perbedaan antara DM tipe I dan tipe II. Begitupun karena usia penderita dengan DM tipe II lebih tua, maka banyak pula penderita yang diiringi penyakit jantung koroner, yang sering membuat penderita tak sampai mencapai PGTA. Akan tetapi karena penanggulangan PJK dewasa ini telah lebih baik, maka banyak pula penderita DM yang hidupnya cukup lama yaitu sampai mengalami gagal ginjal.

Menurut Mogensen (1988, 1998) membagi stadium Nefropati Diabetik menjadi 5 tahap, ²⁴ yaitu :

1) Tahap 1

Terjadi hipertrofi dan hiperfiltrasi pada saat diagnosis ditegakkan. Laju filtrasi glomerulus dan laju ekskresi albumin dalam urin meningkat.

2) Tahap 2

Secara klinis belum tampak kelainan yang berarti, laju filtrasi glomerulus tetap meningkat, ekskresi albumin dalam urin dan tekanan darah normal. Terdapat perubahan histologis awal berupa penebalan membrana basalis yang tidak spesifik. Terdapat pula peningkatan mesangium fraksional

3) Tahap 3

Pada tahap ini ditemukan mikroalbuminuria. Laju filtrasi glomerulus meningkat atau dapat menurun sampai derajat normal.

Laju ekskresi albumin dalam urin adalah 30-300 mg/24 jam. Tekanan darah mulai meningkat. Secara histologis, didapatkan peningkatan ketebalan membrana basalis dan volume mesangium fraksional dalam glomerulus

4) Tahap 4

Merupakan tahap nefropati yang sudah lanjut. Perubahan histologis lebih jelas, juga timbul hipertensi pada sebagian besar pasien. Sindroma nefrotik sering ditemukan pada tahap ini. Laju filtrasi glomerulus menurun, sekitar 10 ml/menit/tahun dan kecepatan penurunan ini berhubungan dengan tingginya tekanan darah.

5) Tahap 5

Timbulnya gagal ginjal terminal

Tabel 2. Tahapan nefropati diabetik menurut Mogensen

Tahap	Kondisi	AER	LFG	TD	Prognosis
1	Hipertropi hiperfungsi	N	↑	N	Reversibel
2	Kelainan struktur	N	↑ /N	↑ /N	Mungkin reversibel
3	Mikroalbuminuria persisten	20-200 mg/menit	↑	↑	Mungkin reversibel
4	Makroalbunuria Proteinuria	>200 mg/menit	Rendah	Hipertensi	Mungkin bisa stabilisasi
5	Uremia	Tinggi/rendah	<10 ml/menit	Hipertensi	Kesintasan 2 tahun + 50%

Gejala klinis dari Nefropati Diabetik meliputi ²⁵:

1) Diabetes Melitus

Merupakan gejala klinis yang merupakan sebab utama dari penyakit ini.

2) Sindroma Uremia

Sindrom uremia yang terdiri dari lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, nokturia, kelebihan volume cairan, neuropati perifer, pruritus, *uremic frost*, perikarditis, kejang-kejang sampai koma.

3) Komplikasi

Komplikasi dari penyakit ini bisa bermacam macam, berupa hipertensi, anemia, osteodistrofi renal, payah jantung, asidosis metabolik, dan gangguan keseimbangan elektrolit.

Gambaran laboratorium pasien dengan nefropati diabetik meliputi ²⁵:

- 1) Sesuai dengan penyakit yang mendasarinya : Diabetes Melitus
- 2) Penurunan fungsi ginjal berupa peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, dan penurunan LFG.
- 3) Kelainan biokimia darah meliputi penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia, hiponatremia, asidosis metabolik

- 4) Kelainan urinalisis meliputi proteinuria, hematuria, leukosuria, *cast*, isostenuria.

2.6 Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis nefropati diabetes akibat DM tipe 1 atau DM tipe 2 harus dicari manifestasi klinis maupun laboratorium yang menunjang penyakit dasarnya; Diabetes Melitus, maupun komplikasi yang ditimbulkannya²³.

Diagnosis nefropati diabetik dimulai dari dikenalnya albuminuria pada pasien DM, baik tipe 1 maupun tipe 2²³. Pada penderita dengan DM tipe 1, pemeriksaan dilakukan setelah pubertas atau setelah 5 tahun didiagnosis menderita DM. Sedangkan pada penderita dengan DM tipe 2 dimana onset penyakit terkadang tidak bisa ditentukan maka pemeriksaan harus dimulai saat diagnosis DM ditegakkan.

2.7 Faktor resiko

- 1) Perbedaan tipe Diabetes Melitus

Sebuah studi yang dilakukan honey dkk ditahun 1962 dan Thompson ditahun 1965 mengindikasikan kira-kira 90% pasien DM tipe 1 dengan durasi 10 tahun sering ditemukan kejadian glomerulosklerosis, meskipun separuh angka dari jumlah pasien tersebut akan berkembang kearah persistensi proteinuria²⁷.

2) Perbedaan ras

Penelitian di Inggris membuktikan bahwa pada orang Asia jumlah penderita nefropati diabetik lebih tinggi dibandingkan dengan orang barat. Hal ini disebabkan karena penderita DM tipe 2 orang Asia terjadi pada umur yang relatif lebih muda sehingga berkesempatan mengalami nefropati diabetik lebih besar. Di Thailand prevalensi nefropati diabetik dilaporkan sebesar 29,4%, di Filipina sebesar 20,8%, sedang di Hongkong 13,1%. Di Indonesia terdapat angka yang bervariasi dari 2,0% sampai 39,3%¹³.

3) Perbedaan genetik

Faktor genetik yang menjadi titik berat disini adalah antigen *HLA-B8*, yang mempunyai peran dalam kepekaan terhadap nefrotoksik noksia seperti reaksi vaskuler terhadap hormon vasoaktif, faal trombosit dan inervasi simpatetik.

Penelitian menyimpulkan, hiperglikemik tak terkontrol meningkatkan faktor resiko nefropati pada DM tipe 1 bila disertai faktor predisposisi genetik hipertensi²⁷.

4) Anemia

Brenner menyatakan teori hiperfiltrasi bahwa progresivitas penyakit ginjal berawal dari perubahan hemodinamik glomerulus. Kerusakan tubulointerstinal mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus melalui berbagai cara sehingga mengakibatkan jejas

iskemia pada nefron. Ginjal merupakan organ perfusi baik, bila dibandingkan antara berat organ dan asupan oksigen per menit. Namun tekanan oksigen jaringan pada ginjal lebih rendah dibandingkan organ lain. Hal ini berhubungan dengan struktur morfologi korteks dan medulla yang berkelok memungkinkan laju difusi oksigen dari arteri menuju vena sebelum masuk kapiler, hal ini mengindikasikan rendahnya tekanan oksigen pada medulla dan kortek ginjal²⁷.

5) Lama menderita diabetes melitus

Penelitian dilakukan Warram dkk, 1996 pada pasien dengan menderita diabetes mellitus tipe 1 mengindikasikan bahwa peningkatan mikroalbuminuria dan persistensi proteinuria meningkat seiring dengan lama durasi dari deteksi pasien terkena diabetes. Sesudah 7 tahun pasien awal yang rata-rata berumur 9 tahun akan muncul tanda-tanda nefropati diabetik. Setelah 30 tahun dievaluasi maka hasilnya terjadi peningkatan mikroalbuminuria sebesar 27%²⁷.

6) Konsumsi protein hewani

Protein hewani yang berlebihan dapat meningkatkan perubahan-perubahan hemodinamik intrarenal pada pasien yang telah mempunyai dasar penyakit ginjal. Percobaan dari Heidlana dkk, 1995 mengindikasikan bahwa diet kaya protein pada binatang

percobaan menyebabkan kenaikan filtrasi glomerulus, hipertensi intraglomerulus, dan berakhir dengan kerusakan nefron²⁷.

7) Penyakit vaskular lain

Peningkatan vasokonstriksi, hipertrofi vaskuler dan refraksi vaskuler merupakan efek dari peningkatan tekanan darah. Ketiga gangguan vaskuler tersebut akan meningkatkan tekanan darah yang berakibat pada peningkatan progresifitas diabetik nefropati²⁷.