

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Landasan Teori

Diabetes melitus

Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. *World Health Organization* (WHO) merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan masalah anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin.^(1,3,15)

Klasifikasi DM berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA) adalah sebagai berikut:

1. DM tipe 1 (kerusakan sel beta, menyebabkan defisiensi insulin absolut)
2. DM tipe 2 (bervariasi dari yang dominan resistensi insulin dengan defisiensi insulin relatif atau yang dominan sekresi insulin terganggu dengan resistensi insulin)
3. Tipe lain.
4. Diabetes gestasional^(1,3)

Epidemiologi

Diabetes sudah merupakan salah satu ancaman utama bagi kesehatan umat manusia pada abad 21. WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2000 jumlah pengidap diabetes diatas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dalam kurun waktu 25 tahun kemudian pada tahun 2025 jumlah itu akan membengkak menjadi 300 juta orang. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2017 yang menunjukkan jumlah penderita diabetes

melitus sebanyak 424,9 juta orang dan mengalami peningkatan sebanyak 628,6 juta orang di tahun 2045.^(1,2,5)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) memperkirakan 37% penduduk Amerika Serikat usia dewasa berusia 20 tahun ke atas menderita pradiabetes (51% berusia lebih dari 65% tahun). Data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2015 menyebutkan bahwa saat ini Indonesia menduduki peringkat ke-7 jumlah penderita DM terbanyak di dunia yakni sekitar 10 juta penderita. Pada tahun 2040, jumlah penderita DM di Indonesia diperkirakan meningkat menjadi 16,2 juta orang. Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menyebutkan bahwa jumlah penderita DM yang tidak terdiagnosis sekitar 10% lebih banyak dibanding dengan pasien yang telah terdiagnosis.^(1,15)

International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2015 menyebutkan bahwa lebih dari 10 juta pasien diabetes melitus menderita kelumpuhan dan komplikasi mengkhawatirkan serta dapat mengancam jiwa seperti serangan jantung, stroke, gagal ginjal, kebutaan, hingga amputasi. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013, prevalensi diabetes melitus di Kabupaten Cirebon sebesar 1,0% lebih rendah dibandingkan Provinsi Jawa Barat yang mencapai 2,0% pada penderita rawat inap di rumah sakit di Kabupaten Cirebon. Kasus Diabetes Melitus menempati urutan pertama pada pasien kelompok umur di atas 45 tahun.^(1,4)

Faktor risiko

a. Faktor Risiko yang Tidak Dapat Diubah

- Usia di atas 45 tahun pada negara berkembang dan 65 tahun ke atas pada negara maju.
- Riwayat keluarga dengan DM
- Ras dan Etnik^(1,3,15)

b. Faktor Risiko yang Dapat Diubah

- Obesitas dengan IMT > 25 kg/m² atau ukuran lingkar perut >80 cm bagi wanita dan >90 cm bagi pria.
- Kurang aktifitas fisik minimal aktifitas fisik yang dijalankan 30 menit perhari.
- Hipertensi (>140/90 mmHg)

- Dislipidemi (HDL < 35 mg/dl dan Trigliserida >250 mg/dl)
- Kebiasaan merokok
- Pengelolaan stres^(1,3,15)

Patogenesis DM tipe 1

DM tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang diperantai oleh sel T yang merusak sel beta pankreas dan progresivitasnya berjalan lambat. Terjadi gangguan toleransi imun akibat abnormalitas sel imun dan perubahan antigen sel beta. Kerusakan sel beta disebabkan oleh faktor kerentanan genetik dan lingkungan. Keterkaitan genetik paling kuat dapat dilihat pada pasien dengan *histocompatibility leukocyte antigen* (HLA) kelas II alel HLA-DQ dan HLA-DR. penanda HLA DR berkaitan dengan kelainan autoimun yang lain seperti penyakit celiac, Grave, Hashimoto, dan Addison. Faktor lingkungan yang mungkin juga berperan adalah obat-obatan, makanan dan infeksi virus. Interaksi faktor gen dan lingkungan menyebabkan terbentuknya autoantigen, diekspresikan dipermukaan sel beta pankreas dan beredar disirkulasi dan sistem limfe. Imunitas selular (sel T sitotoksik dan makrofag) dan imunitas humoral (autoantibodi) akan terstimulasi dan menyebabkan kerusakan dan apoptosis sel beta pankreas. Kerusakan sel beta pankreas disebabkan oleh infiltrasi limfosit dan makrofag, sehingga terjadi pelepasan sitokin inflamasi pengaktifan limfosit T-helper dan T sitotoksik serta kematian sel beta. Kerusakan sel beta juga diperantai oleh produksi autoantibodi terhadap sel islet, insulin, *glutamic acid decarboxylase* (GAD), dan protein sitoplasmik yang lain. Dengan berjalannya waktu. Sintesis insulin semakin berkurang dan terjadilah hiperglikemia.^(1,15)

Hiperglikemia terjadi bila sintesis insulin menurun di mana 80-90% sel beta pankreas sudah mengalami kerusakan. Dalam keadaan normal, insulin bekerja menekan sekresi glukagon. Sedangkan kondisi hipoinsulin menyebabkan peningkatan bermakna kadar glukagon. Glukagon, hormon yang dihasilkan oleh sel alfa, bekerja meningkatkan kadar glukosa darah melalui stimulasi glikogenolisis dan glukoneogenesis dihepar. Bila sekresi insulin turun, terjadi juga penurunan sekresi amilin, suatu hormon yang juga di hasilkan sel beta. Salah satu fungsi amilin adalah menekan

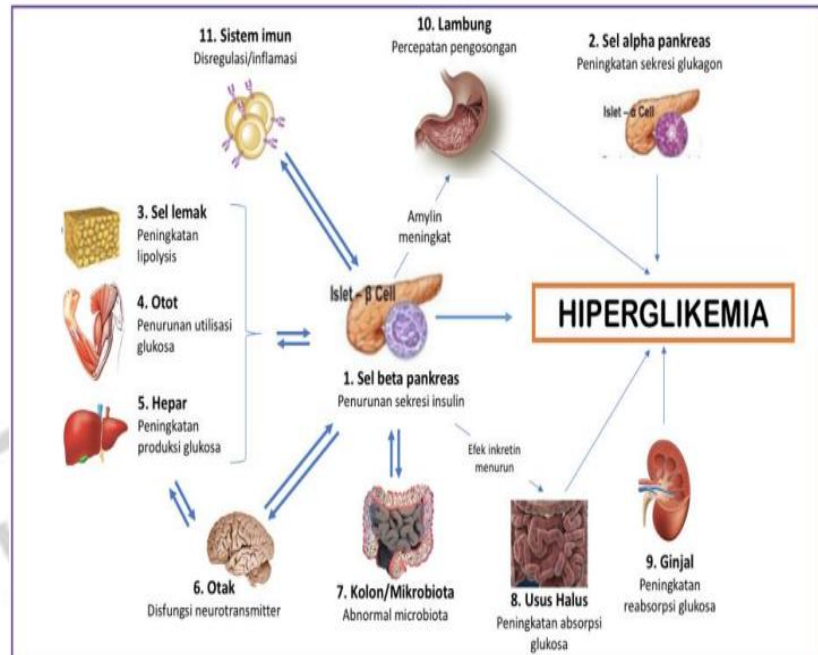
pelepasan glukagon oleh sel alfa pankreas. Pada pasien DM tipe 1, kedua fungsi sel alfa dan beta yang abnormal menyebabkan berkurangnya insulin dan meningkatkan glukagon, sehingga terjadi hiperglikemia.⁽¹⁵⁾

Patogenesis DM tipe 2

Resistensi Insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Resistensi insulin adalah penurunan respon jaringan yang sensitif terhadap insulin itu sendiri dikaitkan dengan obesitas. Beberapa mekanisme berperan dalam abnormalitas jalur sinyal insulin dan resistensi insulin. Meliputi abnormalitas molekul insulin, kadar antagonis insulin yang tinggi, penurunan ekspresi reseptor insulin, dan gangguan protein pembawa glukosa (*glucose transporter*, GLUT).⁽³⁾

Obesitas berperan penting terhadap perkembangan resistensi insulin melalui beberapa mekanisme :

1. Adipokin (leptin dan adiponektin) adalah hormon yang dihasilkan oleh jaringan lemak, obesitas menyebabkan kadar leptin meningkat dan kadar adiponektin menurun, kondisi ini terkait dengan proses inflamasi dan penurunan kepekaan insulin.
2. Pada pasien obesitas terjadi peningkatan asam lemak bebas, dan akumulasi trigliserida dan kolestrol di intraselular. Perubahan ini mengganggu signal insulin intraselular dan menyebabkan penurunan respon jaringan terhadap insulin, yang dapat memicu inflamasi dan gangguan kerja inkretin.
3. Sitokin pro inflamasi dilepaskan oleh sel adiposit intra-abdomen menyebabkan resistensi insulin dan bersifat sitotoksik bagi sel beta.
4. Obesitas berkaitan dengan hiperinsulinemia dan menurunkan densitas reseptor insulin.



Gambar 1. Patogenesis Diabetes Melitus tipe 2. ^(1,3)

Pada tahap awal penyakit, toleransi akibat resistensi insulin masih berlangsung normal karena sel beta pankreas masih mampu mengkompensasi dengan meningkatkan sekresi hormon insulin, kondisi ini disebut hiperinsulinemia kompensata yang mencegah timbulnya keluhan klinis diabetes. Meski pada akhirnya terjadi disfungsi sel beta. Disfungsi sel beta disebabkan oleh penurunan masa dan fungsi sel beta yang masih normal. Baik berat dan jumlah sel beta semakin menurun sehingga sel yang masih tersisa akan bekerja lebih keras memenuhi kebutuhan sintesis insulin dan mengalami kelelahan. Konsentrasi *glukagon* meningkat pada DM tipe 2 karena sel alfa menjadi kurang responsif terhadap hambatan oleh glukosa. Kadar glukagon yang tinggi akan meningkatkan kadar glukosa darah melalui simulasi glikogenolisis dan glukoneogenesis. Defisiensi *amilin* akan meningkatkan kadar *glukagon*. ^(1,3)

Amilin (polipeptida amiloid) adalah hormon yang berasal dari sel beta yang jumlahnya menurun pada pasien DM tipe 2. *Amilin* berfungsi untuk menimbulkan rasa kenyang dan menekan pelepasan glukagon yang berasal dari sel alfa. Selain itu, amilin juga berperan terhadap proses kerusakan sel islet melalui deposisi *polipeptida amiloid* yang berlebihan dipankreas. Hormon yang dihasilkan oleh saluran cerna juga berperan dalam resistensi

insulin, fungsi sel beta dan diabetes, yaitu *ghrelin* suatu peptida yang dihasilkan oleh lambung dan sel pulau pankreas (islet) yang mengatur asupan makanan, keseimbangan energi, dan sekresi hormon. Kadar ghrelin yang rendah berkaitan dengan resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah puasa. *Inkretin* peptida yang dihasilkan dari saluran cerna, bekerja saat ada asupan makanan dan berfungsi untuk meningkatkan sekresi insulin serta memberikan efek positif terhadap metabolisme. Pada pasien diabetes terjadi penurunan.^(1,3,15)

Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria.

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada peyandang DM. kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti :

- Keluhan klasik DM : poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita⁽¹⁾.

Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Menurut Perkeni 2018

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl. 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl. Dengan keluhan klasik
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5$ % dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP). (B)

Gambar 2. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus.⁽³⁾

Komplikasi

- Komplikasi Akut Diabetes Melitus

Komplikasi akut diabetes meliputi hipoglikemia, ketoasidosis diabetikum (KAD), dan sindrom hiperosmolar hiperglikemia non ketotik. Efek somogyi (penurunan kadar glukosa darah saat malam hari yang menyebabkan peningkatan glukosa darah pada pagi harinya) dan down phenomenon (peningkatan kadar glukosa darah saat pagi hari akibat pelepasan hormon pertumbuhan, kortisol dan katekolamin tanpa didahului oleh kejadian hipoglikemia juga bisa dijumpai.⁽¹⁾

- **Komplikasi Kronik Diabetes Melitus**

Komplikasi kronik diabetes meliputi komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati, neuropati) dan komplikasi makrovaskular (pembuluh darah jantung, arteri perifer, dan kelainan serebrovaskular).⁽¹⁾

2.1.2 Nefropati Diabetik

2.1.2.1 Definisi

Nefropati diabetik adalah sindrom klinis yang ditandai dengan albuminuria persisten dan penurunan progresif fungsi ginjal, nefropati diabetik ditandai dengan adanya mikroalbuminuria (30 mg/hari) tanda adanya gangguan ginjal. Disertai dengan peningkatan tekanan darah sehingga mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus. Dan akhirnya menyebabkan gagal ginjal tahap akhir. Saat ini nefropati diabetik merupakan satu-satunya penyebab paling sering terjadinya gagal ginjal tahap akhir diseluruh dunia dan diketahui sebagai faktor resiko independen untuk penyakit kardiovaskular diberbagai negara.^(6,9)

2.1.2.2 Epidemiologi

Nefropati diabetik merupakan penyebab paling sering terjadi penyakit ginjal tahap akhir yang memerlukan dialisis di Amerika Serikat. Insiden nefropati diabetik meningkat secara substansial dalam beberapa tahun terakhir. Menurut laporan dari *United States Renal Data System* (USRDS) pada tahun 2015, DM diidentifikasi sebagai penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) pada >50% pasien yang dirawat di Singapura, Malaysia, Jalisco (Meksiko), dan Chili. Nefropati diabetik mempengaruhi populasi Afrika-Amerika sekitar 3-5 kali lebih banyak daripada populasi

Kaukasia. Pada DM tipe 1, CKD relatif jarang terjadi di 5-10 tahun pertama; Namun, insiden meningkat dengan cepat pada 10 tahun berikutnya hingga mencapai maksimum sekitar ~3% per tahun setelah menderita DM selama 15 tahun. Setelah 15 tahun dengan DM tipe 1, persentase CKD berkurang 1% dalam 40 tahun dengan penyakit. Para pasien yang menderita DM tipe 1 selama >35 tahun yang belum berkembang menjadi DN memiliki risiko rendah untuk menyajikannya. Pada DM tipe 2, DN berkembang terutama pada pasien dengan hipertensi arteri sistemik dan dalam populasi dengan penyakit ginjal sebelumnya. DN terkadang terjadi pada usia muda individu dan dapat menyertai retinopati diabetik.⁽¹³⁾

Haryono pada tahun 1992 melaporkan angka kejadian mikroalbuminuria pada DM tipe 2 sebesar 31,3% dan makroalbuminuria 4,4% pada pengamatan selanjutnya, setelah 1,5 tahun kemudian 40,4% penyandang normoalbuminuria berkembang menjadi mikroalbuminuria. Sedangkan pada kelompok mikroalbuminuria ternyata 8,4% berkembang menjadi makroalbuminuria. Penelitian di divisi ginjal hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2000-2001 mendapatkan bahwa pasien yang baru pertama kali menjalani cuci darah mempunyai angka kejadian nefropati diabetik sebesar 15%.⁽¹⁾

2.1.2.3 Etiologi

Penyebab pasti nefropati diabetik masih belum diketahui namun beberapa teori yang telah ditemukan menyebutkan hiperglikemia (menyebabkan hiperfiltrasi dan lesi ginjal) produk glikosilasi lanjutan, dan aktivitas sitokin. Terjadi interaksi faktor-faktor metabolik dan hemodinamik disebabkan oleh penyakit DM. dalam fakto-faktor metabolik terdapat metabolisme glukosa yang tidak normal yaitu peningkatan jalur poliol, proses glikasi protein, dan aktivasi enzim protein kinase C (PKC). Hipertensi sistemik dan intraglomerular merupakan bagian dari aspek hemodinamik yang antara lain disebabkan oleh hormon vasoaktif seperti AT II. Interaksi anantara kedua aspek tersebut mengarah pada aktivitas sitokin-sitokin intraselular yang terpenting diantaranya adalah TGF- β , dan

berakhir dengan penimbunan MES serta peningkatan permeabilitas vaskular yang menyebabkan proteinuria.^(1,6,10,13)

2.1.2.4 Faktor Risiko

Faktor-faktor risiko yang menyebabkan nefropati diabetik yaitu :

1. Hipertensi

adalah prediktor signifikan dalam proses pengembangan dan perkembangan pasien DM menjadi Nefropati diabetik. DM dan Hipertensi secara sinergis meningkatkan hipertropi glomerulus disemua lapisan korteks ginjal.^{1,13}

2. Obesitas dan diabetes adalah penyebab utama Penyakit ginjal stadium akhir. Analisis data dari Framingham Heart Studi yang melibatkan lebih dari 2.600 pasien tanpa CKD pada awal menunjukkan peningkatan risiko mengembangkan CKD stadium 3 pada obesitas (BMI \geq 30 kg / m² tetapi tidak kelebihan berat badan (BMI 25-30 kg / m²)²¹

3. Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan faktor penting dalam perkembangan nefropati diabetik karena efeknya pada sel glomerulus dan mesangial, Sel mesangial sangat penting untuk pemeliharaan struktur kapiler glomerulus dan untuk modulasi filtrasi glomerulus melalui aktivitas otot polos.¹

4. Dislipidemia

Dislipidemia telah terbukti memainkan peran penting dalam pengembangan dan perkembangan DN. Dislipidemia meningkatkan infiltrasi makrofag dan produksi matriks ekstraseluler (ECM) yang berlebihan di glomeruli dalam kondisi diabetes, yang mengarah pada perkembangan DN. kadar lipid yang tinggi dalam pembuluh darah akan menyebabkan aterosklerosis. Aterosklerosis ini akan mengenai arteri renalis sehingga menghambat LFG dan meningkatkan resiko nefropati diabetik.^{20,22}

2.1.2.5 Patogenesis

Patofisiologi nefropati diabetik disebabkan karena proses perubahan hemodinamik ginjal, iskemia dan kelainan metabolisme glukosa terkait

peningkatan stres oksidatif, inflamasi dan *sistem renin-angiotensin-aldosteron* yang terlalu aktif.

Perubahan hemodinamik ginjal disebabkan karena hiperglikemia yang menyebabkan dilatasi arteriol aferen dengan pelepasan mediator vasoaktif, seperti faktor pertumbuhan seperti insulin, glukagon, nitrat oksida, faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan prostaglandin. Di sisi lain perubahan fungsi tubulus ginjal terjadi pada tahap awal DM. dan berhubungan dengan tingkat kontrol glikemia karena beban filtrasi glukosa yang tinggi, reabsorpsi glukosa dan natrium klorida meningkat karena peningkatan regulasi *natrium glukosa cotransporter 2* (SGLT2) ditubulus proksimal. Akibatnya pengiriman natrium klorida ke makula densa tubulus distal menurun, dan kemudian menyebabkan dilatasi arteriol aferen karena umpan balik tubuloglomerular. Pada saat yang bersamaan hiperglikemia, resistensi insulin dan hiperinsulinemia kompensasi secara independen menyebabkan disfungsi endotel dengan menyebabkan beberapa mekanisme intraselular, seperti peningkatan produksi *spesies oksigen reaktif* (ROS), aktivasi *protein kinase c* (PKC) dan produk akhir glukosa lanjutan (AGEs) sinyal proinflamasi yang diinduksi. Interaksi mediator yang dihasilkan oleh sel endotel terganggu dan cenderung tidak seimbang. dalam mediator ini, *endotelin-1* (ET-1) adalah *peptida vasoaktif* paling kuat yang diproduksi oleh sel endotel dalam regulasi homeostasis vaskular. Di endotel, hiperinsulinemia kompensasi meningkatkan sekresi ET-1, sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan disfungsi vaskular. di ginjal, aktivasi endotelin reseptor A tidak hanya terkait dengan *vasokonstriksi*, tetapi juga cedera podosit, stres oksidatif, inflamasi, dan fibrosis.^(7,16,24,47)

Lesi glomerulus dan vaskular pada ND mengurangi suplai oksigen, menyebabkan hipoksia medula ginjal dan disfungsi tubulus ginjal. Pada ND lanjut, beberapa mekanisme mengurangi produksi NO vasodilator intrarenal. Untuk kompensasi, kebutuhan oksigen dari nefron meningkat. Tanpa suplai oksigen yang memadai, lebih banyak radikal bebas akan diproduksi dan dengan demikian merusak jaringan ginjal. Faktor yang diinduksi hipoksia (HIF) ditingkatkan untuk mengatasi keadaan hipoksia. Namun, hiperglikemia dapat mengganggu stabilitas HIF dan memfasilitasi

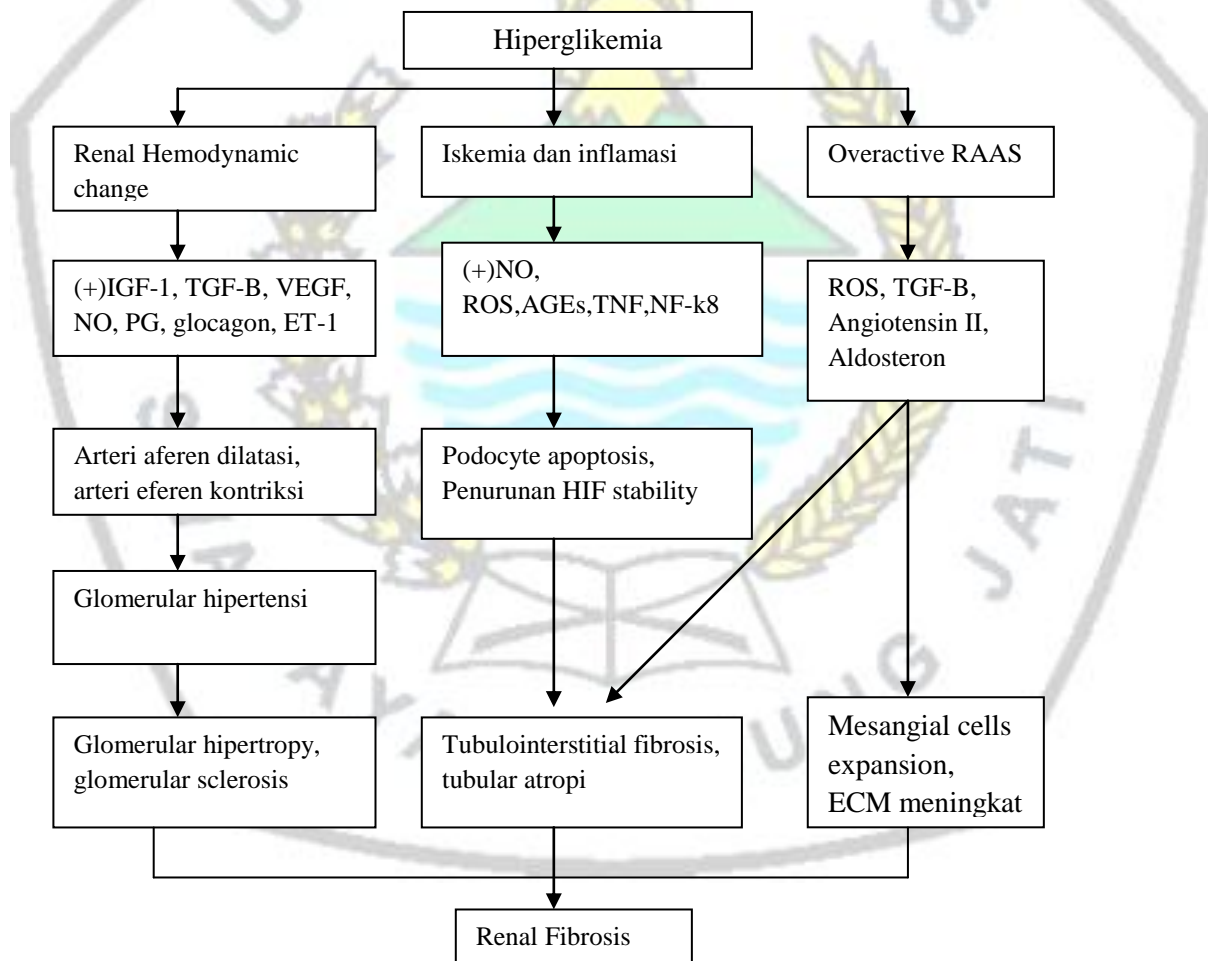
fibrosis jaringan. Semakin tinggi kadar gula darah, semakin kuat respons kerusakan jaringan.⁽⁴⁷⁾

Metabolit toksik juga berhubungan dengan kerusakan jaringan ginjal. Hiperglikemia menyebabkan kelebihan mitokondria dan kemudian menghasilkan ROS, yang selanjutnya merusak podosit glomerulus dan meningkatkan apoptosisnya. AGEs juga mengakibatkan disfungsi protein, dan mengganggu metabolisme matriks ekstraseluler. Selain itu, merokok juga dianggap menyebabkan kerusakan ginjal dan perkembangan ND pada diabetes tipe 1 dan tipe 2 melalui beberapa patogenesis, termasuk peningkatan stres oksidatif, peningkatan regulasi faktor pertumbuhan, dan *disfungsi endotel*.⁽⁴⁷⁾

Hiperglikemia menyebabkan stres dan disfungsi seluler karena gangguan fungsi mitokondria dan retikulum endoplasma, produksi ROS, dan aktivasi abnormal jalur sinyal intraseluler. Sebagai akibat dari stres diabetes ini, sel ginjal menghasilkan respons proinflamasi dan kemudian memfasilitasi respons imun bawaan melalui pelepasan kemokin, molekul adhesi sel (CAM) dan pola molekul terkait bahaya (DAMP). Inisiasi respon imun bawaan adalah perekrutan makrofag. Ketika hiperglikemia berlanjut, AGEs dan lipoprotein teroksidasi meningkat dan kemudian menyebabkan pembentukan kompleks imun. Kompleks imun ini disimpan di ginjal dan selanjutnya memperkuat respon imun bawaan dengan aktivasi komplemen dan *imunoglobulin Fc_γ* reseptor. Komplemen yang diaktifkan memfasilitasi perekrutan leukosit dan sel mast di ginjal. Ketika Nefropati terus berkembang, kerentanan iskemia ginjal menjadi lebih jelas, yang meningkatkan peradangan ginjal melalui peningkatan infiltrasi neutrofil dan makrofag di ginjal. Respon imun ini mempercepat kerusakan ginjal dan penurunan fungsi ginjal pada Nefropati. Oleh karena itu, peradangan pada nefropati diabetik terlibat dengan integrasi kompleks respons imun bawaan.⁽⁴⁷⁾

Sistem renin-angiotensin-aldosteron yang terlalu aktif Hiperglikemia dan AGEs menginduksi ekspresi renin dan angiotensinogen dalam sel ginjal melalui ROS dan reseptor metabolik berpasangan protein G spesifik ginjal GPR91. Selain itu, asupan natrium yang tinggi dapat menumpulkan efek antihipertensi dan antiproteinurik dari ACEi dan ARB karena aktivasi

sistem renin-angiotensin ginjal. Aktivasi RAAS intrarenal memperburuk perburukan ND. Bukti dari penelitian pada model hewan dan uji klinis acak menunjukkan kemanjuran penghambatan RAAS untuk memperlambat perkembangan DKD. Keduanya mengubah faktor pertumbuhan-b1 (TGF-b1) dan angiotensin II terlibat dalam proses fibrosis jaringan ginjal, termasuk disfungsi dan atrofi tubulus ginjal, pengurangan jumlah pembuluh darah kecil, dan hipoksia kronis. Aldosteron juga dianggap memainkan peran penting dalam patofisiologi ND, melalui pengaturan ekspresi gen dan mekanisme lain, termasuk upregulasi faktor pertumbuhan pro-sklerotik, seperti *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) dan TGF-b, dan promosi infiltrasi makrofag dan fibrosis ginjal.⁽⁴⁷⁾



Gambar 3. Patofisiologi nefropati diabetik⁽⁴⁷⁾

2.1.2.6 Diagnosis

Nefropati diabetik dikategorikan menjadi mikroalbuminuria dan makroalbuminuria berdasarkan jumlah eksresi albumin urin. Pendekatan terhadap pasien dengan DM dan bukti dari penyakit ginjal (misalnya, albuminuria, hematuria, atau penurunan eGFR). Suatu test untuk mengetahui adanya mikroalbuminuria harus dilakukan saat diagnosis pasien DM tipe 2. Skrining mikroalbumin dapat dilakukan melalui 3 metode, yaitu pengukuran rasio albumin-kreatinin pada sampel urine swaktu. Sampel urine 24 jam dengan kreatinin (pengukuran secara bersamaan dengan klirens kreatinin) dan sampel berdasarkan waktu (4 jam atau overnight) mikroalbumin dianggap positif bila ditemukan eksresi albumin urine senilai >30 mg/24 jam.^(1,7,10,12,13)

Pada DM tipe 1 diagnosis klinis ND ditegakkan bila terdapat mikroalbuminuria dan makroalbuminuria yang persisten atau penurunan GFR yang persisten <60 ml/min/1.73m². albuminuria tidak diperlukan untuk membuat diagnosis ND bila terjadi penurunan GFR. Pada DM tipe 2 dalam penegakan diagnosis sama dengan DM tipe 1.⁽⁷⁾ Pengukuran GFR menggunakan formula CKD-EPI *equation* dengan perhitungan sebagai berikut:

$$EGFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018 \text{ [jika perempuan]} \times 1.159 \text{ [jika Afrika amerika]}$$

S_{cr} = *serum creatinine* mg/dL,

κ = 0.7 untuk perempuan dan 0.9 untuk laki-laki.

α = -0.329 untuk perempuan dan -0.411 untuk laki-laki,

min indikasi nilai minimal dari S_{cr}/κ or 1, and *max* indikasi nilai maksimal dari S_{cr}/κ or 1.⁽⁷⁾

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
				GFR categories (ml/min per 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high
G2	Mildly decreased	60–89				
G3a	Mildly to moderately decreased	45–59				
G3b	Moderately to severely decreased	30–44				
G4	Severely decreased	15–29				
G5	Kidney failure	<15				

Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

Gambar 4. Prognosis CKD berdasarkan eGFR dan albuminuria ⁽⁴³⁾

Table 1 Staging of diabetic nephropathy

Stages	DN staging Tervaert et al. [11]	DN staging Gheith et al. [13]
Stage 1	Glomerular basement membrane thickening	From onset to 5 years. Borderline GFR, no albuminuria, hypertension. But kidney size increased by 20% along with an increase in renal plasma flow
Stage 2	Mild or severe mesangial expansion	From 2 years after onset with basement membrane thickening and mesangial proliferation, normal GFR and no clinical symptoms
Stage 3	Nodular sclerosis	5–10 years after onset with or without hypertension, with glomerular damage and microalbuminuria (30–300 mg/day)
Stage 4	Advanced diabetic glomerulosclerosis that includes tubulointerstitial lesions and vascular lesions	Irreversible proteinuria, sustained hypertension and GFR below 60 ml/min/1.73 m ²
Stage 5	–	End-stage kidney disease with GFR < 15 ml/min/1.73 m ²

DN diabetic nephropathy, GFR glomerular filtration rate

Gambar 5. Staging of diabetic nephropathy ⁽⁸⁾

2.1.2.7 Tatalaksana

Tatalaksana khusus pasien dengan nefropati diabetik dapat dibagi menjadi 4 bagian utama : risiko kardiovaskular, kontrol glikemik, kontrol tekanan darah, dan penghambatan dari RAS. ^(1,7,13)

a) Pengurangan risiko kardiovaskular

Pasien dengan nefropati diabetik memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang signifikan. Pendekatan terapeutik yang dilakukan dengan berhenti merokok, menurunkan kadar lipid. ⁽¹⁾

b) Kontrol gula darah

Efek dari kontrol gula darah ketat pada perkembangan mikro menjadi makroalbuminuria dan penurunan fungsi ginjal pada studi yang dilakukan Kumamoto, penurunan progresivitas tersebut dinilai melalui suatu terapi intensif. Meskipun efek dari kontrol gula darah ketat pada progresivitas nefropati DM masih belum jelas, namun tetap harus dilakukan pada seluruh pasien. Beberapa obat-obatan antihiperqlikemik sangat berguna. Rosiglitazone. Jia dibandingkan dengan glyburide memiliki kemampuan untuk menurunkan eksresi albumin urin pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Oleh karena itu kebanyakan pasien DM tipe 2 dengan nefropati harus diterapi menggunakan insulin.^(1,7,13)

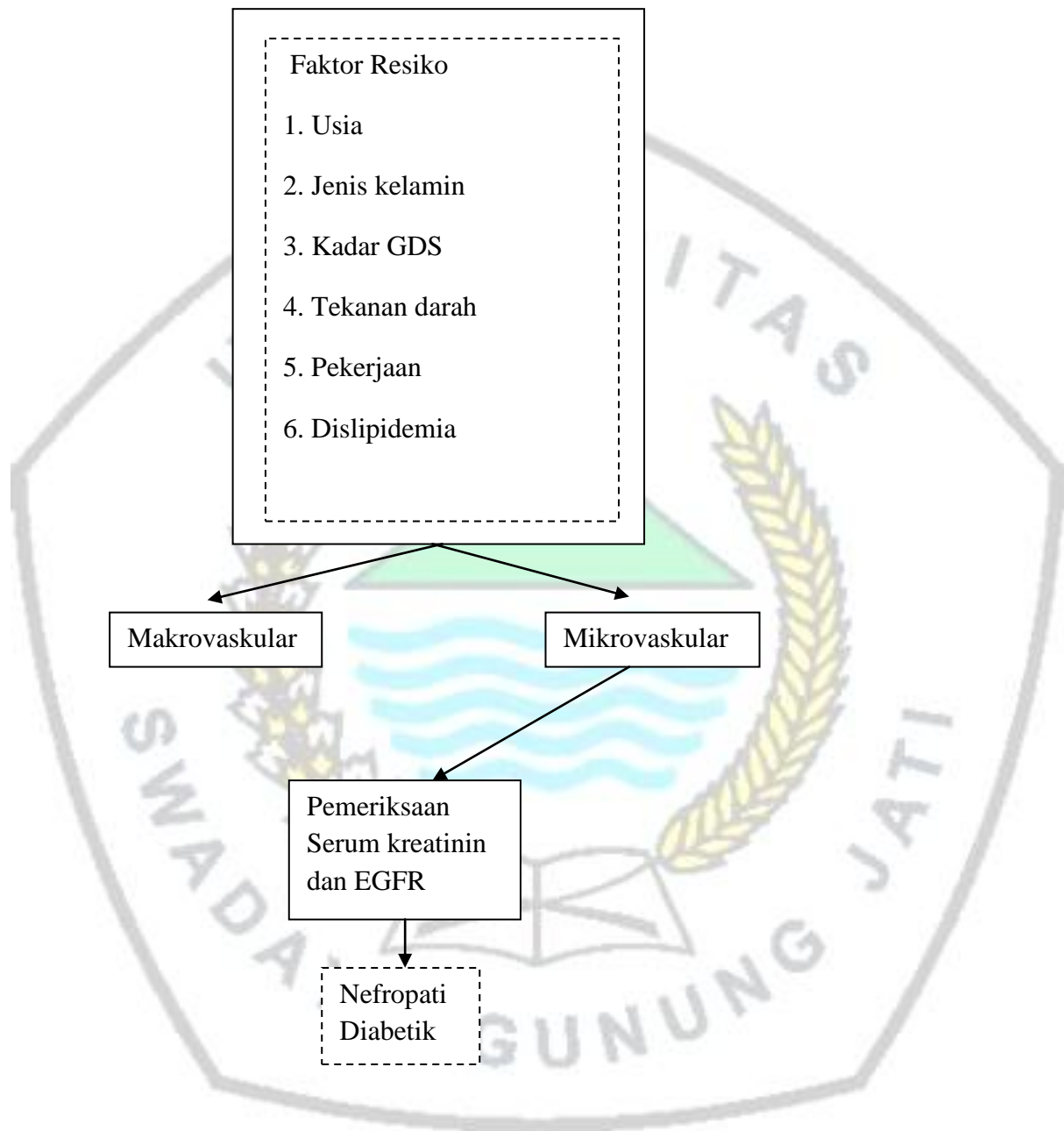
c) Kontrol tekanan darah dan blokade RAS

Banyak penelitian telah membuktikan bahwa penanganan hipertensi pada pasien DM tipe 1 dan tipe 2 dengan mikroalbuminuria membawa efek baik. Blokade RAS dengan obat-obatan ACE-inhibitor atau ARB memberi keuntungan pada fungsi ginjal. Berkaitan dengan penurunan tekanan intraglomerular dan lewatnya protein melalui tubulus proksimal. Obat-obatan ini menurunkan eksresi albumin dan laju progresivitas mikroalbuminuria menjadi tahap nefropati DM yang lebih lanjut.^(1,7,8,13)

d) Pencegahan

Suatu konsensus dari *american diabetes association* (ADA) telah merekomendasikan untuk mencapai tekanan darah normal serendah mungkin yang bisa ditoleransi dengan ACE-inhibitor dan ARB. Restriksi garam <6 gr/hari. intake protein direkomendasikan 0,8-1,0 gr/kgBB, kontrol hiperqlikemia, berhenti merokok, penggunaan statin, penurunan berat badan, hindari penggunaan analgesik minor dan obat-obatan nefrotoksik.⁽¹⁾

Kerangka teori



Keterangan :

- Variable yang tidak diteliti
- Variable yang diteliti

Gambar 6. Kerangka teori

Kerangka konsep

Kerangka konsep gambaran karakteristik penderita nefropati diabetik di RSUD Waled Kabupaten Cirebon.



Gambar 7. Kerangka Konsep