

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia dengan prevalensi yang makin meningkat serta memiliki dampak medis dan sosial yang penting. Berdasarkan *International Diabetes Federation* (2013) terdapat 382 juta orang di dunia yang menderita DM pada tahun 2013. Prevalensi diabetes secara global pada tahun 2035 diperkirakan akan mengalami peningkatan menjadi 592 juta orang. Di Asia Tenggara pada tahun 2013 terdapat 72 juta orang dewasa dengan diabetes dan diperkirakan pada tahun 2035 akan mengalami peningkatan menjadi 123 juta orang. Peningkatan yang tajam pada prevalensi DM didapatkan di Asia Tenggara termasuk di Indonesia. Pada tahun 2030 diperkirakan jumlah penderita DM di Indonesia adalah 21,3 juta orang.<sup>1,2</sup>

Diabetes melitus dibagi menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain dan DM pada kehamilan. Diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi mikrovaskuler (nefropati, retinopati, neuropati) dan komplikasi makrovaskuler (stroke, infark miokard, penyakit arteri perifer).<sup>3,4</sup> Menurut *American Diabetes Association* (ADA), penyakit ginjal diabetes (PGD) muncul pada 20-40% pasien DM dan menjadi penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir. Mikroalbuminuria (albuminuria persisten antara 30-299 mg/24 jam) merupakan baku emas yang dijadikan sebagai prediktor penyakit ginjal pada tahap awal.<sup>5,6</sup>

“*Tetrad concept*” yang meliputi A1c, glukosa plasma puasa dan post prandial serta variabilitas glukosa merupakan strategi yang bertujuan untuk mengontrol progresivitas DM dan

komplikasinya. Glukosa plasma puasa menggambarkan pengaruh keluaran glukosa hepar pada waktu pemeriksaan. Sedangkan hiperglikemia post prandial akan meningkatkan variabilitas glukosa yang akan menyebabkan overproduksi *reactive oxygen species* (ROS). Hal ini akan menyebabkan disfungsi endotel dan kerusakan vaskuler.<sup>7,8</sup>

Diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi mikro dan makrovaskuler tergantung pada adanya gangguan kadar glukosa darah. Gangguan kadar glukosa darah ini memiliki dua komponen, yaitu hiperglikemia kronik dan fluktuasi kadar glukosa darah akut dari puncak ke nadir. Kedua komponen ini menyebabkan terjadinya komplikasi DM melalui dua mekanisme utama, yaitu glikasi protein yang berlebihan dan stres oksidatif. Adanya ketidakterkendalian glukosa darah yang ditunjukkan oleh adanya hiperglikemia saat puasa dan selama periode post prandial akan mengakselerasi proses glikasi, sedangkan variabilitas glukosa darah akan menyebabkan stres oksidatif.<sup>9</sup>

Protein dalam tubuh manusia dapat mengalami glikasi. Molekul glukosa dapat bergabung dengan molekul protein untuk membentuk ketoamin yang stabil. Glikasi dari beberapa protein meningkat pada pasien diabetes, sehingga protein yang terglykasi ini dapat digunakan untuk mengevaluasi pengontrolan diabetes. Dari semua protein yang terglykasi, HbA1c digunakan sebagai baku emas indeks kontrol glikemik di klinik dengan menilai persentase hemoglobin di sirkulasi yang bereaksi dengan glukosa selama periode 120 hari. Tetapi kondisi anemia yang sering terjadi pada pasien penyakit ginjal diabetes dapat mengurangi HbA1c karena waktu bereaksinya glukosa dan hemoglobin berkurang. Beberapa tahun terakhir *glycated albumin* (GA) muncul sebagai indeks glikasi yang memungkinkan untuk evaluasi ketidakterkendalian glukosa darah jangka menengah karena waktu paruh albumin yang lebih pendek dibanding eritrosit.<sup>10,11</sup>

Albumin merupakan salah satu protein yang berada di plasma darah. Albumin diproduksi oleh hepatosit dan merupakan setengah dari komponen protein plasma. Kadar normalnya di darah adalah 3,4 sampai 5,4 g/dl dengan berat molekul 67 kDa. Albumin memiliki waktu paruh 12-19 hari sehingga dapat mewakili indeks glikemia yang lebih tepat. Hal ini dapat digunakan untuk mengevaluasi diet dan perubahan dosis obat sehingga dapat mengurangi komplikasi mikro dan makrovaskuler.<sup>10,11</sup>

Komponen lisin dan arginin pada struktur primer albumin membuat protein ini menjadi target yang potensial untuk proses glikasi. Glikasi nonenzimatik ini disebut juga reaksi Maillard. Ada beberapa fase yang dilewati, yaitu fase inisial, pembentukan glukosilamin (basa Schiff), kemudian fruktosamin (senyawa Amadori) dan aminoaldosa (senyawa Heyns) sehingga akhirnya membentuk produk akhir glikasi yang irreversibel yang disebut *advanced glycation end products* (AGEs). *Advanced glycation end products* dapat memperlihatkan efeknya melalui ikatan terhadap *receptor for advanced glycation end products* (RAGE) pada sel yang berbeda, termasuk podosit, endotel, mesangial dan sel epitel tubular. Interaksi antara AGEs dengan reseptor spesifik mempengaruhi aktivasi jalur sinyal intrasel yang menyebabkan pelepasan ROS dan sitokin inflamasi.<sup>10</sup>

Koga *et al* (2013) melakukan penelitian pada 56 orang pasien DM dan membandingkan variabilitas GA dengan HbA1c. Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa GA lebih akurat dalam menggambarkan variasi glukosa darah dibanding HbA1c. Peacock *et al* (2008) melakukan penelitian pada 307 pasien diabetes yang menjalani hemodialisis dan mendapatkan hasil bahwa GA lebih akurat dalam merefleksikan kontrol glikemik dibanding HbA1c.<sup>11,12</sup>

Pada pasien penyakit ginjal diabetes, kadar proteinuria tidak mempengaruhi nilai GA. Okada T *et al* (2011) melakukan penelitian pada 94 orang pasien DM dengan penyakit ginjal kronik stadium 3 sampai 5. Didapatkan hasil penelitian bahwa proteinuria non-nefrotik (proteinuria < 3,5 gr/hari) tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar GA pada pasien penyakit ginjal diabetes. Ada beberapa metode untuk menghitung GA, yaitu pengujian enzimatik, *high performance liquid chromatography* (HPLC), *imunoassay*, *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), *enzyme linked boronate immunoassay* (ELBIA), kolorimetri dan elektrokimia.<sup>13,14</sup>

Stres oksidatif disebabkan oleh ketidakseimbangan antara produksi oksidan atau ROS dengan kapasitas detoksifikasi untuk memperbaiki kerusakan sel yang ditimbulkan. *Reactive oxygen species* meliputi radikal bebas seperti superoksida, hidroksil dan peroksil, serta nonradikal seperti hidrogen peroksida. Rodriguez *et al* (2012) mengemukakan bahwa terdapat hubungan langsung antara beratnya kerusakan ginjal dengan derajat stres oksidatif pada penyakit ginjal diabetes.<sup>15,16</sup>

Hermanides *et al* (2010) mengemukakan bahwa stres oksidatif lebih tinggi pada kondisi glukosa darah yang berfluktuasi.<sup>17,18</sup> Monnier L *et al* (2010) mendapatkan hasil penelitian bahwa stres oksidatif yang terjadi pada pasien DM tipe 2 sebanding dengan indeks MAGE (*mean amplitude glucose excursion*). Penelitian lainnya menunjukkan bahwa stres oksidatif berkorelasi positif kuat dengan indeks MAGE, tetapi tidak berkorelasi dengan HbA1c.<sup>19,20</sup>

Beberapa marker telah digunakan untuk menilai stres oksidatif pada pasien diabetes. Salah satu marker yang dapat digunakan adalah malondialdehid (MDA). Malondialdehid merupakan senyawa organik dengan formula  $\text{CH}_2(\text{CHO})$ . Senyawa ini merupakan aldehid yang

reaktif, menyebabkan stres toksik pada sel dan membentuk *advanced lipoxidation end products* (ALE) yang analog dengan AGE. Malondialdehid merupakan produk peroksidasi lipid yang telah diakui sebagai salah satu penanda biologis stres oksidatif yang *reliable* dan digunakan untuk menggambarkan peningkatan stres oksidatif pada penyakit ginjal kronik. Apabila lipid bereaksi dengan radikal bebas, maka akan terjadi proses peroksidasi untuk membentuk peroksida lipid. Peroksida lipid mengalami dekomposisi membentuk beberapa produk, termasuk malondialdehid. Peroksida lipid akan menginduksi kerusakan endotel dan respon inflamasi, menghambat vasodilatasi dan mengaktifasi makrofag. Peroksida lipid juga menyebabkan terbentuknya radikal bebas dan ROS, sehingga menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi.<sup>21,22</sup>

Kadar malondialdehid dapat dihitung dari sampel plasma dengan metode kolorimetrik berdasarkan reaksi antara MDA dan asam tiobarbiturat. Malondialdehid dan substansi reaktif tiobarbiturat berkondensasi dengan asam tiobarbiturat menghasilkan derivat merah yang berfluoresen dan dapat diperiksa secara spektrofotometri. Peroksida lipid akan menginduksi kerusakan endotel, menimbulkan respon inflamasi, mengganggu vasodilatasi dan mengaktifkan makrofag.<sup>23,24</sup>

Valko *et al* (2013) menyatakan bahwa MDA merupakan biomarker utama untuk menilai kerusakan jaringan akibat DM yang menggambarkan stres oksidatif terhadap lipid. Malondialdehid juga merupakan marker yang paling banyak digunakan. Reddy SG *et al* (2012) melakukan penelitian pada 110 orang pasien yang dibandingkan dengan kontrol sehat. Didapatkan hasil bahwa rerata MDA pasien penyakit ginjal diabetes lebih tinggi secara signifikan dibanding kontrol sehat.<sup>4,21</sup> Studi ini juga menunjukkan bahwa kerusakan DNA berkorelasi kuat dengan MDA. Nakhjavani M *et al* (2010) membandingkan pasien DM dan kontrol sehat. Penelitian menunjukkan bahwa kadar MDA meningkat secara signifikan pada

pasien DM dibanding kontrol dan lamanya menderita DM berkaitan dengan peningkatan kadar peroksidasi lipid.<sup>22,25</sup>

Diabetes melitus menyebabkan komplikasi mikro dan makrovaskuler, termasuk penyakit ginjal diabetes. Pada dekade terakhir penyakit ginjal diabetes telah menjadi penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir di negara barat.<sup>15</sup> Pasien diabetes yang menjalani hemodialisis memiliki angka survival yang buruk dengan mortalitas 5 tahun sebanyak 70%.<sup>26</sup> Reutens *et al* (2011) melakukan penelitian pada 2.050 orang penderita DM dan mendapatkan hasil bahwa penyakit ginjal diabetes dialami oleh hampir sepertiga pasien yang menderita DM tipe 1 dan DM tipe 2. Peningkatan ini berkaitan dengan penyakit ginjal tahap akhir dan penyakit kardiovaskuler. Hal ini tentu saja akan mengakibatkan munculnya masalah sosial dan ekonomi, terutama di negara berkembang.<sup>27</sup>

Mikroalbuminuria merupakan baku emas untuk mendiagnosis terjadinya penyakit ginjal diabetes, tetapi pemeriksaan ini memiliki kekuatan prediksi yang terbatas. Pada pasien DM dengan normoalbuminuria ternyata dapat ditemukan perubahan patologi ginjal yang lanjut. Terdapat tiga komponen yang menjadi barrier filtrasi glomerulus, yaitu podosit, sel endotel kapiler dan membrana basalis glomerulus. Pada awalnya injuri podosit dianggap sebagai proses akhir yang terjadi setelah proteinuria pada penyakit ginjal diabetes. Tetapi penelitian terakhir telah menghasilkan informasi baru yaitu podosit glomerulus sebagai pemain kunci dalam patogenesis penyakit ginjal diabetes. Studi biopsi pada manusia telah memberikan bukti bahwa kerusakan podosit, baik fungsional maupun struktural sudah terjadi pada fase sangat awal dari nefropati diabetes. Kerusakan pada podosit dapat tidak berhubungan dengan kedua komponen lainnya, sehingga proses ini dapat terjadi sebelum adanya mikroalbuminuria.<sup>28</sup>

Kerusakan podosit dapat terjadi sebelum adanya kerusakan endotel glomerulus. Saat dilakukan pemeriksaan biopsi untuk melihat endotel yang bersisian di membrana basalis glomerulus, ternyata tidak ditemukan adanya penurunan pada fenestrasi sel endotel yang normal. Podosit menghasilkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang penting dalam menjaga fenestrasi sel endotel yang normal. Selain itu terdapat juga peran glycocalyx yang berada di permukaan sel endotel. Glycocalyx merupakan glikoprotein yang melapisi permukaan kapiler glomerulus dan berperan dalam proteksi sel endotel.<sup>29,30</sup>

Podosit merupakan sel yang unik. Sel podosit memanjang membentuk *foot process*, merupakan struktur utama podosit. *Foot process* melekatkan diri ke membrana basalis glomerulus melalui protein adhesi di permukaan sel seperti  $\alpha 3 \beta 1$  integrin. *Foot process* podosit yang berdekatan dipisahkan oleh ruang yang sempit (30-40 nm) yang dijembatani oleh sebuah membran berpori yang disebut slit diafragma. Membran ini memiliki pori-pori yang bebas permeabel terhadap air dan zat terlarut dengan berat molekul kecil tetapi relatif impermeabel terhadap protein plasma. Podosit berlokasi di luar membrana basalis glomerulus dan terletak di bagian proksimal saluran kemih sehingga kejadian patologis pada bagian ini dapat terdeteksi di dalam urin. Pelepasan podosit dari membrana basalis glomerulus berhubungan dengan penurunan  $\alpha 3 \beta 1$  integrin di membrana plasma podosit yang dapat muncul satu bulan setelah kondisi hiperglikemia.<sup>31,32</sup>

Beberapa protein yang menggambarkan kondisi podosit, seperti nefrin, synaptopodin, podocalyxin dan podocin mengalami peningkatan ekskresi pada pasien diabetes dibanding kontrol. Studi pertama mengenai podosit urin oleh Nakamura *et al* (2013) menunjukkan bahwa sel podosit ditemukan pada pasien dengan mikro dan makroalbuminuria. Studi pada tahap awal menggunakan marker podocalyxin urin, tetapi marker ini memiliki spesifisitas yang rendah

karena protein ini juga diekspresikan oleh sel endotel, sel epitel parietal, dan beberapa sel nonrenal seperti trombosit dan sel induk hematopoitik. Hara M *et al* (2012) mengemukakan bahwa podocalyxin urin berkorelasi dengan HbA1c, mikroglobulin urin dan N-asetil- -D-glukosaminidase, tetapi tidak berkorelasi dengan kreatinin, estimasi laju filtrasi glomerulus atau proteinuria.<sup>31,33</sup>

Nefrin adalah protein transmembran yang berlokasi di slit diafragma, terdiri atas 1.241 asam amino dengan berat molekul 185-200 kDa. Protein ini berperan dalam adhesi sel dengan sel atau antara sel dengan matriks. Nefrin merupakan komponen fungsional utama dari membrana basalis glomerulus di slit diafragma. Nefrin diidentifikasi berinteraksi dengan jalur sinyal untuk mempertahankan integritas podosit. Mutasi pada protein ini dapat menimbulkan gangguan pada *foot process* podosit dan menyebabkan proteinuria.<sup>32</sup>

Pada keadaan diabetes, terjadi *downregulasi* dari nefrin yang memiliki sifat antiapoptosis. Nefrin yang terlepas akan keluar melalui urin sehingga dapat dideteksi pada urin pasien. Hilangnya nefrin menyebabkan pendataran *foot process* dari podosit dan peningkatan proteinuria. Wang G *et al* (2007) menemukan bahwa ekspresi nefrin, synaptopodin dan podocin urin meningkat pada pasien DM dibanding kontrol, tetapi hanya nefrin dan synaptopodin yang berkorelasi dengan proteinuria dan penurunan fungsi ginjal.<sup>31,33</sup>

Jim B *et al* (2012) mendapatkan hasil penelitian bahwa nefrin urin ditemukan pada 100% pasien diabetes dengan mikro dan makroalbuminuria, sedangkan pada pasien normoalbuminuria didapatkan nefrin urin sebanyak 54%. Nefrin urin juga berkorelasi positif dengan albuminuria sehingga pemeriksaan ini dapat dijadikan sebagai biomarker pada penyakit ginjal diabetes stadium awal. Penelitian Ng DPK *et al* (2011) pada populasi Cina mendapatkan hasil bahwa

nefrin urin menunjukkan hubungan yang signifikan dengan penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien normoalbuminuria.<sup>34,35</sup>

Banyak studi yang menunjukkan bahwa hiperglikemia berperan dalam patogenesis penyakit ginjal diabetes, sehingga diperlukan kontrol glikemik untuk mencegah munculnya komplikasi ini. Komplikasi yang muncul pada pasien DM disebabkan oleh adanya proses glikasi protein yang terjadi serta peran stres oksidatif yang dialami pasien. Berdasarkan latar belakang demikian, kami berkeinginan untuk meneliti korelasi antara ketidakterkendalian glukosa darah dengan kadar nefrin urin pada pasien diabetes melitus tipe 2.

## 1.2 Rumusan Masalah

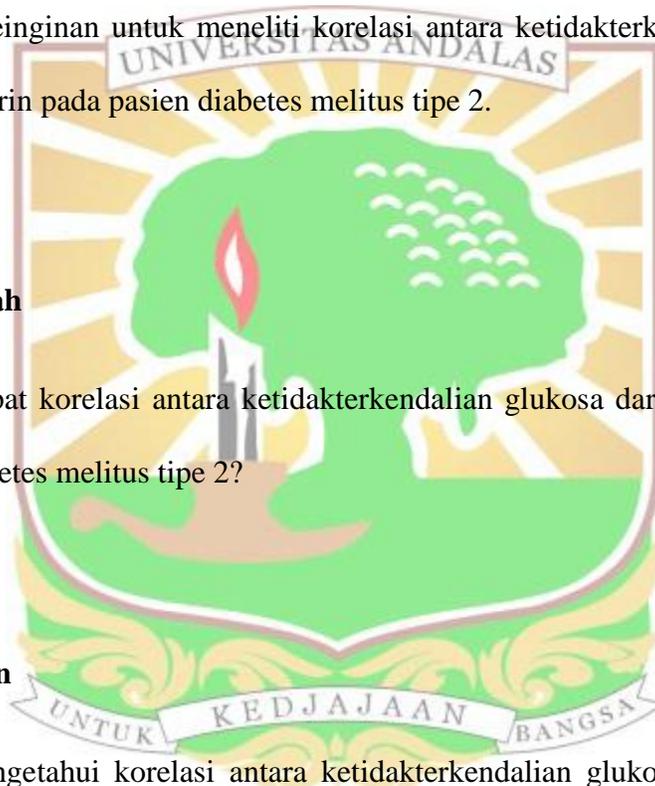
Apakah terdapat korelasi antara ketidakterkendalian glukosa darah dengan kadar nefrin urin pada pasien diabetes melitus tipe 2?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum : Mengetahui korelasi antara ketidakterkendalian glukosa darah dengan kadar nefrin urin pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui kadar *glycated albumin* serum pada pasien diabetes melitus tipe 2.
2. Mengetahui kadar malondialdehid serum pada pasien diabetes melitus tipe 2.
3. Mengetahui kadar nefrin urin pada pasien diabetes melitus tipe 2.



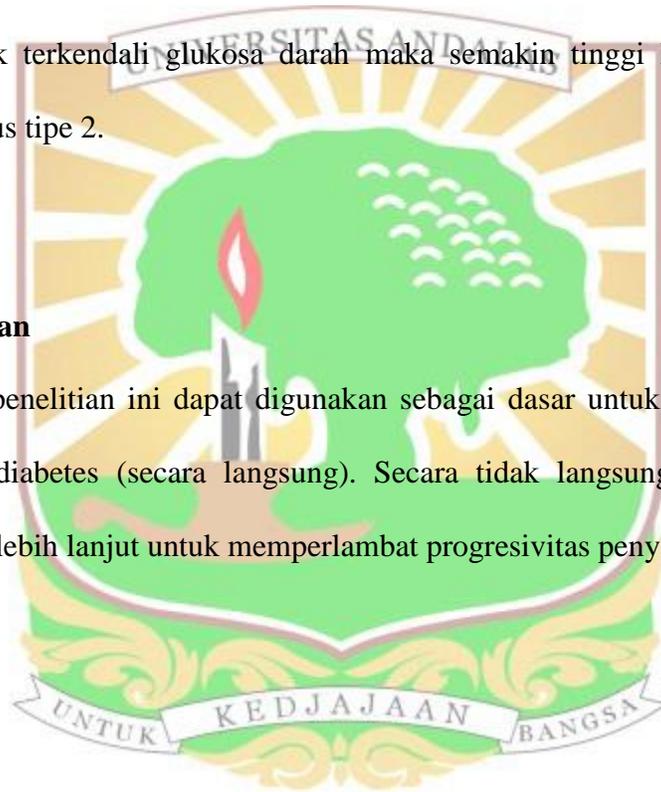
4. Mengetahui korelasi antara kadar *glycated albumin* serum dengan kadar nefrin urin pada pasien diabetes melitus tipe 2.
5. Mengetahui korelasi antara kadar malondialdehid serum dengan kadar nefrin urin pada pasien diabetes melitus tipe 2.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

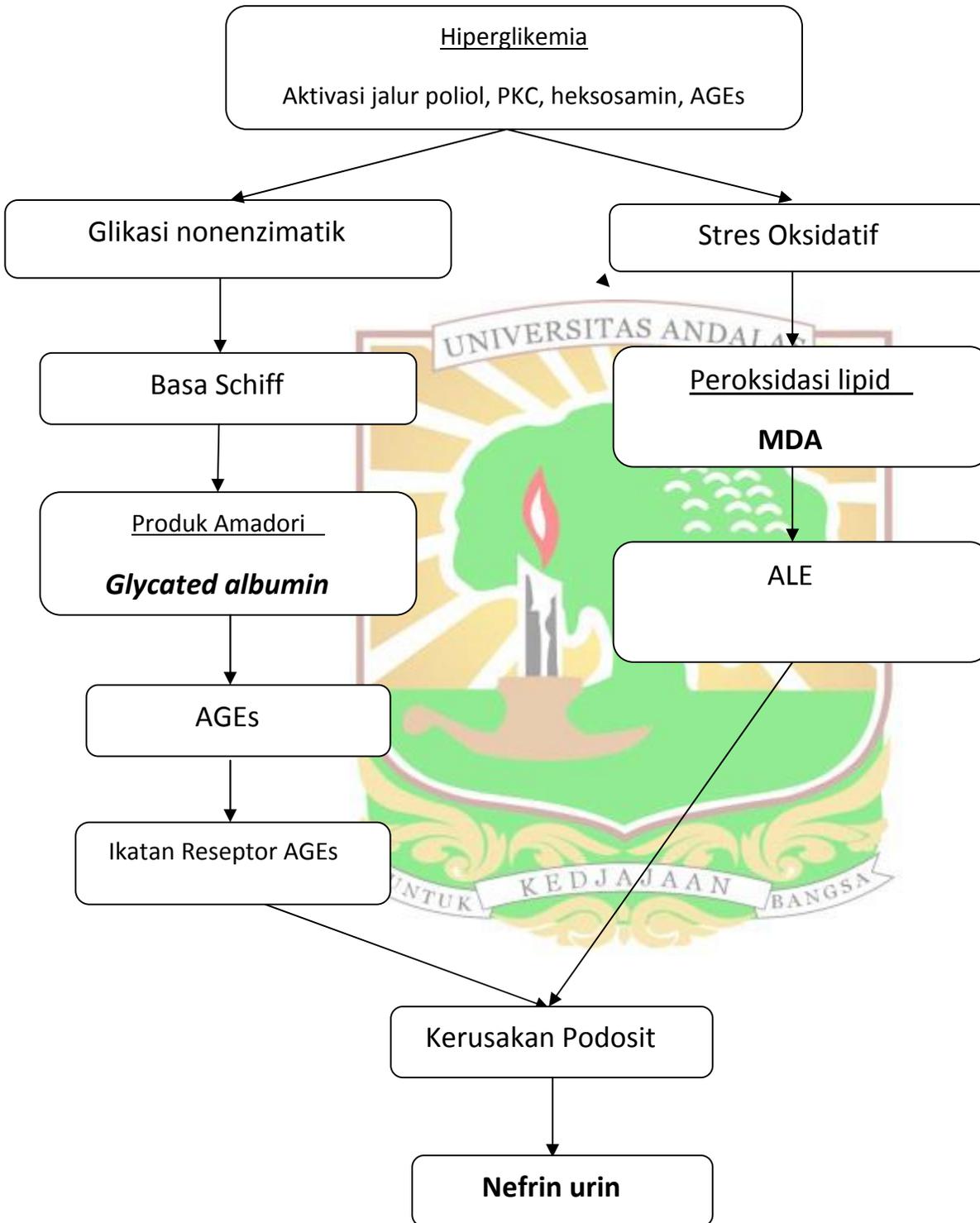
Semakin tidak terkendali glukosa darah maka semakin tinggi kadar nefrin urin pada pasien diabetes melitus tipe 2.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian deteksi dini penyakit ginjal diabetes (secara langsung). Secara tidak langsung sebagai dasar dalam penatalaksanaan lebih lanjut untuk memperlambat progresivitas penyakit.



## 1.6 Kerangka Konseptual



Gambar 1.1. Kerangka Konseptual

### **Keterangan :**

Pada kondisi hiperglikemia akan teraktivasi jalur poliol, protein kinase C, heksosamin dan AGEs. Kondisi hiperglikemia akan menimbulkan komplikasi melalui dua mekanisme, yaitu adanya glikasi nonenzimatik dan stres oksidatif. Ikatan protein dan glukosa akan meningkatkan proses glikasi nonenzimatik, sehingga menyebabkan produksi basa Schiff meningkat dan akhirnya menyebabkan peningkatan produk Amadori, berupa peningkatan *glycated albumin*. *Glycated albumin* yang meningkat akan menyebabkan terjadinya peningkatan AGEs. *Advanced glycation end products* akan berikatan dengan reseptor AGEs dan menimbulkan kerusakan podosit, sehingga nefrin urin akan meningkat. Hiperglikemia juga menimbulkan komplikasi melalui jalur stres oksidatif. Hiperglikemia akan meningkatkan peroksidasi lipid sehingga terjadi peningkatan kadar malondialdehid. Peningkatan kadar malondialdehid akan meningkatkan ALE dan menyebabkan kerusakan podosit sehingga kadar nefrin urin meningkat.

