

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal diabetik (PGD) menjadi salah satu komplikasi mikrovaskular utama yang umumnya mengintai penderita diabetes melitus (DM), dengan prevalensi hampir mencapai separuh individu dengan DM tipe II serta sekitar sepertiga pada mereka yang mengidap DM tipe I. Kondisi ini dikarakterisasi oleh kelainan ginjal berlangsung persisten selama minimal tiga bulan, ditandai oleh gangguan struktural pada ginjal yang dapat terjadi dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Indikator klinis paling awal yang menandai kehadiran PGD adalah mikroalbuminuria, yaitu ekskresi albumin dalam urin yang mencapai atau melebihi 30mg/g kreatinin dan bertahan dalam jangka waktu lebih dari tiga bulan. Meski demikian, diagnosis PGD harus dilakukan dengan memastikan tidak adanya faktor lain yang mempunyai pengaruhnya pada perkembangan penyakit ginjal kronis. Risiko mortalitas akan meningkat pada PGD sesuai dengan penurunan eGFR dan peningkatan albuminuria. Sekitar 20% orang dewasa dengan DM tipe II akan mengalami penurunan eGFR (<60mL/menit/1,73m²) dan antara 30-50% akan mengalami peningkatan ekskresi albuminuria..^{1,2,3}

Studi Diabetes Prospektif di Inggris dalam median 15 tahun menunjukkan bahwa sebanyak 28% penderita diabetes melitus memiliki eGFR <60 mL/menit/1,73m² dan 28% memiliki albuminuria. Jika pasien DM tipe II sampai pada rentang usia 15-24 tahun, maka risiko albuminuria hampir 100% akan

bertahan seumur hidup. Umumnya, kejadian tahunan albuminuria sekitar 8% pada DM tipe II dan sekitar 2% pada DM tipe I dengan insiden eGFR rendah sekitar 2% hingga 4% per tahun terlepas dari jenis diabetesnya.^{3,4}

Diabetes melitus (DM) tipe II telah menjadi fenomena epidemiologis global dengan lonjakan prevalensi yang tidak terelakkan di berbagai belahan dunia, baik di negara maju maupun berkembang. Kondisi ini telah menyebabkan sekitar 8,8% populasi dewasa setara dengan 415 juta individu dan terus menunjukkan peningkatan setiap tahunnya. *World Health Organization* (WHO) turut memproyeksikan eskalasi angka kejadian DM di seluruh dunia pada milenium ketiga, termasuk di kawasan Asia Tenggara, dengan Indonesia sebagai salah satu negara terdampak. Merujuk pada laporan yang dirilis oleh *International Diabetes Federation* (IDF) bahwasanya jumlah populasi penyandang diabetes di Indonesia mencapai angka 19,47 juta jiwa, menempatkan negara ini dalam daftar lima besar dengan kasus diabetes terbanyak secara global.^{2,4} Lebih lanjut, Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan tahun 2018 mengungkap bahwasanya DKI Jakarta mencatatkan prevalensi tertinggi di tingkat nasional, dengan angka mencapai 3,4%. Diikuti di Kalimantan Timur (3,1%), DI Yogyakarta (3,1%), Sulawesi Utara (3%), Jawa Timur (2,6%), Kepulauan Bangka Belitung (2,5%), Gorontalo (2,4%), Aceh (2,4%) dan Sulawesi Tengah (2,2%). Dalam dua dekade terakhir, kematian terkait diabetes meningkat sekitar 70%, sehingga menjadikan DM tipe II masalah sosial ekonomi yang berkembang.^{5,6,7}

Ginjal adalah target yang paling sering terjadi kerusakan mikrovaskular pada diabetes. Pasien diabetes memiliki risiko menderita penyakit ginjal kronik (PGK) dua kali lipat dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes, meskipun

manajemen diabetes telah dilakukan untuk meningkatkan kualitas hidup dan menurunkan risiko pasien diabetes untuk berkembang menjadi PGD. Penyakit ginjal kronis tetap menjadi tantangan serius dalam ranah kesehatan global, mengingat eskalasi prevalensi dan insidensi gagal ginjal yang kian mengkhawatirkan. Selain itu, prognosis yang tidak menguntungkan serta beban biaya pengobatan yang tinggi semakin memperumit upaya penanggulangannya, menjadikannya sebagai isu kesehatan yang menuntut perhatian berkelanjutan. Sekitar 700 juta orang atau 9% dari populasi dunia menderita PGK, dimana hampir 4 juta pasien memerlukan terapi pengganti ginjal. Prevalensi PGK mengalami peningkatan seiring dengan bertambahnya usia dan adanya DM. Pasien DM tipe II yang mengalami PGK memiliki prevalensi yang bervariasi di negara-negara seluruh dunia, mulai dari 27% di Cina sampai 84% di Tanzania. Menurut WHO (2016) juga menyatakan bahwa dalam 1 dekade terakhir menunjukkan prevalensi PGD pada 54 negara mencapai rata-rata 55%. Laporan dari *Microalbuminuria Prevalence (MAP) 2018* menunjukkan bahwasanya prevalensi mikroalbuminuria dan makroalbuminuria pada populasi diabetes di Asia mencapai 39,8% dan 18,88%.^{6,7,8,9}

Penyakit ginjal kronik yang disebabkan oleh diabetes, dipengaruhi oleh berbagai macam faktor, diantaranya genetika, ras, usia, jenis kelamin, lamanya terkena diabetes, jumlah albuminuria yang besar, penambahan tingkatan kadar glikemi yang signifikan, tekanan arteri yang tinggi, dislipidemia, obesitas, merokok, stress oksidatif dan inflamasi.^{10,11} Pada tahun 2013, sebanyak 2 per 1000 penduduk atau sebanyak 499.800 penduduk Indonesia menderita PGK. Pada tahun 2021, prevalensi global diabetes sama pria dan Wanita, diantara usia 20-79 tahun

adalah 11%, dimana diperkirakan akan meningkat menjadi 12% pada tahun 2045 dan prevalensi tersebut terus meningkat dengan bertambahnya usia.¹² Dari perspektif karakteristik usia, angka kejadian tertinggi PGD terdeteksi pada individu berusia di atas 75 tahun, dengan prevalensi mencapai 0,6%, sementara kecenderungan peningkatan insidensi mulai tampak sejak usia 35 tahun ke atas.⁵ Dalam periode yang sama, kajian yang dilakukan oleh Satria *et al* di RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada 37 rekam medis pasien DM tipe II dengan komplikasi nefropati diabetik mengungkap bahwasanya 70,3% di antaranya juga mengalami hipertensi. Dari keseluruhan kasus tersebut, sebanyak 13,5% menunjukkan hipertensi tahap I, sedangkan 56,8% berada dalam kategori hipertensi tahap II.¹² Hipertensi sistemik ini berperan dalam memicu hiperfiltrasi serta ketidakseimbangan hemodinamik yang mempercepat degenerasi glomerulus dan memperburuk PGD. Selain itu, kondisi ini juga kerap ditemukan pada pasien dengan kontrol glikemik yang tidak optimal, tercatat pada 26 pasien, serta dislipidemia yang teridentifikasi pada 35 pasien atau sekitar 94,6%.^{9,11,13}

Penelitian oleh Wu *et al* (2015) menunjukkan bahwasanya tingkat prevalensi PGD yang ditandai dengan keberadaan mikroalbuminuria di sepuluh negara kawasan Asia Tenggara tercatat mencapai 48,6% dimana Indonesia mencapai angka 36%.⁷ Laporan dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2015 menunjukkan bahwasanya diabetes melitus menjadi etiologi terbanyak kedua penyebab PGK di Indonesia (25%) setelah hipertensi. Data dari IRR juga didapatkan sebanyak 28,6% dari semua kejadian PGK yang menjalani dialisis di Sumatera Barat memiliki etiologi PGD. Dalam kurun waktu 3 tahun, terjadi pergeseran etiologi untuk PGK di Indonesia, dimana Kemenkes RI 2018

menyatakan bahwasanya PGD menjadi etiologi terbanyak penyebab PGK dimana persentasinya mencapai 52%.^{7,8,9}

Peningkatan yang progresif dari kejadian PGD secara global tidak terlepas dari berbagai determinan yang mempengaruhinya, salah satunya ialah kontrol regulasi gula darah yang masih belum memuaskan. Neuen *et al* (2017) menyatakan bahwasanya regulasi glukosa darah yang tidak optimal berperan sebagai determinan utama dalam meningkatkan risiko PGD, walaupun penggunaan golongan ACE Inhibitor ataupun ARB secara luas digunakan.¹⁰

Hiperglikemia akan menyebabkan aktivasi jalur metabolik, peningkatan produksi sitokin proinflamasi serta jalur hemodinamik yang akan merangsang terjadinya penyakit ginjal diabetik. Gangguan metabolik yang terjadi akan menyebabkan perubahan patologis pada ginjal termasuk akumulasi matriks mesangial, degenerasi podosit, penebalan membran basal glomerulus, disfungsi endotel, atrofi tubular, fibrosis, hialinosis arteri renalis secara progresif berkontribusi terhadap deteriorasi fungsi ginjal, yang pada akhirnya berujung pada insufisiensi ginjal terminal. Disfungsi mitokondria memiliki peranan penting dalam patogenesis penyakit ginjal diabetik. Pada keadaan hiperglikemia, laju metabolisme glukosa bisa berubah dari oksidasi komplit menjadi jalur glikolisis dan efek merusak dari hiperglikemia pada akhirnya akan meningkatkan aktivitas 5 jalur utama atau dikenal sebagai 5 jalur toksik yaitu jalur *pentose pathway*, jalur *sorbitol/polyol*, jalur *advanced glycation end-products*, jalur *protein kinase C*, dan jalur *hexosamine*. Aktivasi jalur tersebut menyebabkan penurunan produksi *endothelial nitric oxide synthetase*, peningkatan produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *transforming growth factor beta* (TGF β), *plasminogen*

activator inhibitor-1 (PAI-1), dan *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B). Hal tersebut akan menyebabkan aktivasi sistem renin angiotensin (RAS), disfungsi mitokondria yang pada akhirnya menimbulkan stres oksidatif, inflamasi, kerusakan DNA dan perubahan patologis pada vaskuler. Kemudian ini akan berlanjut menjadi peningkatan permeabilitas dan tekanan kapiler intra glomerulus, atrofi tubulus proksimal, abnormalitas podosit, dan albuminuria. Pada tahap ini kerusakan pada interstisial ginjal akan terus berlanjut dan berakhir pada fibrosis ginjal.^{14,15}

Patogenesis dari PGD tidak terlepas dari peranan podosit dalam mempertahankan stabilitas filtrasi pada glomerulus. Podosit pada keadaan hiperglikemia kronik, memproduksi faktor-faktor pertumbuhan yang terutama *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF-A), regulator utama dalam angiogenesis baik itu keadaan fisiologis maupun patologis. *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF) sebagai salah satu glikoprotein yang bertindak sebagai hormon ekstraseluler yang memiliki karakteristik 8 residu sistein dengan setiap simpul dihubungkan oleh disulfida dan efektor parakrin. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) terdiri dari 5 ligan (VEGF-A-D dan faktor pertumbuhan plasenta) dan 3 reseptor (VEGFR1-3). Di ginjal, podosit adalah produsen utama VEGF-A. Pada VEGF-A yang diturunkan dari podosit diperlukan untuk kelangsungan hidup dan fungsi sel endotel glomerulus serta mempertahankan struktur glomerulus normal. Produksi VEGF yang berlebihan pada keadaan penyakit ginjal diabetik menyebabkan neovaskularisasi yang menyebabkan mikroangiopati patologis.¹⁶ *Vascular Endothelial Growth Factor-A* juga berperan dalam perbaikan fungsi mitokondria pada glomerulus dan juga dapat meregulasi

kejadian glikolisis pada sel endotel glomerulus baik itu pada keadaan non diabetik ataupun pada keadaan diabetik.^{16,17}

Abdulrahman *et al* 2022 menyatakan bahwa pada ginjal, VEGF-A disekresi terutama oleh podosit glomerulus dan pada tingkat yang lebih mikro disekresikan dalam sel epitel tubulus dan berperan penting untuk kelangsungan hidup endotel sel, podosit dan sel mesangial. Pada keadaan hiperglikemia kronis, peningkatan tekanan, hipoksia, peningkatan angiotensin II dan faktor pertumbuhan seperti insulin 1 merangsang kelebihan kadar VEGF-A podosit. Pada tahap awal hiperglikemia, overekspresi dari VEGF-A memiliki efek protektif terhadap glomerulus dan podosit ginjal.¹⁸ Fu *et al* (2022) menyatakan bahwasanya pada keadaan awal diabetik, terjadi peningkatan VEGF-A, namun peningkatan ini memiliki efek protektif pada podosit, hal ini diduga efek hiperglikemia belum mempengaruhi *nitric oxide* (NO).¹⁹ Pada keadaan hiperglikemia kronik, terjadi aberansi disregulasi dari VEGF-A dengan *nitric oxide* (NO) yang pada akhirnya memulai progresifitas dari pathogenesis PGD. *Nitric oxide* (NO) juga merupakan vasodilator terhadap arteriol aferen, sehingga penurunan NO akibat hiperglikemia kronik akan mengakibatkan meningkatnya tekanan hidrostatis yang lebih besar dalam glomerulus, dan ini memungkinkan albumin melewati penghalang filtrasi yang menyebabkan albuminuria. Hal ini sebagian menjelaskan bagaimana VEGF-A mengubah permeabilitas glomerulus, yang berkontribusi terhadap proteinuria pada PGD.^{18,19}

Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) berikatan dengan reseptor tirosin kinase yang dikenal sebagai reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3) dan juga dapat bekerja melalui

protein lain, seperti neuropilin, integrin, cadherin, dan proteoglikan heparan sulfat. Pada keadaan normal, VEGF dengan berikatan terhadap NO, mengaktifkan reseptor VEGFR-2 dan VEGFR-1. Reseptor tersebut mempunyai fungsi yang berbeda. Kedua reseptor terglykosilasi, tetapi hanya bentuk glykosilasi terakhir dari VEGFR-2 yang mendorong proliferasi sel. Reseptor VEGFR-1 berperan penting dalam regulasi interaksi sel-sel endotel dan interaksi sel-matriks dan tidak terlibat dalam vaskulogenesis karena tidak memiliki efek "mitogenik" pada sel endotel. Reseptor VEGFR-1 juga memberi umpan balik negative untuk aktivasi VEGFR-2 sehingga proses angiogenesis berhenti. Namun pada keadaan hiperglikemia kronik, terjadi inhibisi terhadap VEGFR-1 sehingga aktivasi VEGFR-2 berlebihan dan menyebabkan proses patologis pada ginjal¹⁶

Tahap awal dari penyakit ginjal diabetik secara klinis ditandai dengan munculnya mikroalbuminuria yaitu ekskresi albumin urin dalam rentang 30-299 mg per 24 jam atau 20-199 ug/i yang dikenal sebagai *insipient nephropathy*. Tanpa adanya intervensi medis yang memadai, laju eksresi albumin akan mengalami lonjakan yang progresif sekitar 10-20 % setiap tahunnya, sehingga dalam kurun waktu 10-15 tahun dapat bertransisi menuju *overt nephropathy* yang ditandainya dengan ekskresi albumin >300 mg per 24 jam atau >200ug/i. Ketika *overt nephropathy* telah terjadi, tanpa diimbangi dengan intervensi terapeutik yang tepat, laju filtrasi glomerulus akan mengalami degradasi bertahap dengan kecepatan yang bervariasi antar individu, berkisar antara 2 hingga 20 mL per tahun, hingga akhirnya mencapai tahap gagal ginjal terminal.¹¹

Gangguan pada struktur glomerulus maupun tubular berperan dalam memicu albuminuria. Membran basalis glomerulus tersusun atas matriks

ekstraseluler yang berfungsi sebagai penyaring selektif, memungkinkan aliran air plasma serta zat terlarut berukuran kecil, namun membatasi filtrasi protein berukuran besar seperti albumin. Dalam penyakit ginjal diabetik (PGD), terbentuknya akumulasi matriks ekstraseluler berperan dalam proses penebalan membran basal glomerulus, yang secara bertahap berkontribusi terhadap disfungsi filtrasi ginjal. Kondisi ini mengakibatkan hilangnya muatan anionik yang berperan dalam menjaga selektivitas permeabilitas terhadap protein, sehingga meningkatkan permeabilitas membrana tersebut dan memicu kebocoran albumin ke dalam urin. Albuminuria dapat semakin memburuk apabila terjadi peningkatan tekanan intraglomerular, seperti yang terjadi selama aktivitas fisik berat atau kondisi hipertensi sistemik.²⁰

Podosit memainkan peran penting dalam menjaga stabilitas struktur dan fungsi glomerulus, bertindak sebagai lapisan terluar membran basalis glomerulus sekaligus sebagai barier utama dalam mengatur kehilangan protein. Pada PGD, terjadi fenomena *loss of podocytes*, dimana podosit mengalami detasemen dari membrana basalis glomerulus, yang pada akhirnya mengganggu mekanisme pengendalian permeabilitas membran filtrasi yang mengarah pada albuminuria. Meskipun demikian, mekanisme yang mendasari kehilangan podosit dalam PGD masih menjadi perdebatan. Salah satu teori yang diajukan yaitu adanya gangguan adhesi seluler yang berkontribusi terhadap berkurangnya densitas podosit. Selain itu, berbagai faktor lain seperti fusi *foot process*, apoptosis dari podosit dan ketidakmampuan podosit untuk beregenerasi dalam lingkungan patologis juga diduga berperan dalam proses ini. Aktivasi jalur metabolik yang terjadi dalam PGD

diyakini sebagai pemicu utama yang mempercepat disrupsi struktural dan fungsional podosit.¹⁴

Sampai saat ini belum terdapat konsensus global mengenai standar prosedur dalam pengukuran dan pengambilan sampel untuk menilai proteinuria. Standarisasi ini memiliki signifikansi klinis guna memastikan validitas hasil, dengan mempertimbangkan aspek teknis laboratorium serta metode optimal dalam pengambilan sampel urin. Penilaian kadar total protein urin dapat dilakukan melalui pendekatan semikuantitatif maupun kuantitatif. Metode semikuantitatif mencakup penggunaan urine dipstick dan uji asam sulfosalisilat, sementara metode kuantitatif meliputi analisis urin 24 jam serta rasio albumin-kreatinin urin atau disebut juga *urine albumin creatinine ratio* (UACR). Pemeriksaan semikuantitatif cenderung hanya memberikan hasil positif apabila ekskresi protein dalam urin telah mencapai tingkat yang cukup tinggi, sehingga kurang sensitif dalam mendeteksi proteinuria pada tahap awal perkembangan penyakit.¹⁶

Pemeriksaan UACR diperoleh dengan membandingkan konsentrasi albumin dalam urin terhadap kadar kreatinin dalam urin. Pengukuran ini berfungsi sebagai estimasi ekskresi albumin selama 24 jam, sehingga dapat menjadi alternatif yang lebih praktis dibandingkan pengumpulan urin selama satu hari penuh. Sementara itu, metode semikuantitatif dalam analisis urin hanya menghasilkan deteksi positif apabila kadar protein yang diekskresikan telah mencapai tingkat yang cukup tinggi. Pemeriksaan UACR memiliki peran krusial dalam menilai albuminuria dan sering digunakan sebagai substitusi untuk metode kuantitatif dalam menilai ekskresi albumin dengan tingkat sensitivitas mencapai 97% dan spesifisitas sebesar 94%.²⁰

Merujuk pada latar belakang yang telah dipaparkan, penelitian ini berfokus pada korelasi antara kadar serum VEGF-A dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal diabetik. Penelitian ini diharapkan dapat mengungkap keterlibatan VEGF-A dalam mekanisme patogenesis penyakit tersebut, khususnya dalam modulasi permeabilitas vaskular dan perkembangan albuminuria.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi kadar VEGF-A serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal diabetik ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar VEGF-A serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal diabetik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai rerata kadar serum VEGF-A pada pasien penyakit ginjal diabetik.
2. Mengetahui rerata kadar rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal diabetik.
3. Mengetahui korelasi kadar VEGF-A serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal diabetik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademis

1. Penelitian ini mampu menjadi dasar penelitian lebih lanjut terkait VEGF-A sebagai salah satu skrining penyakit ginjal diabetik.
2. Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada pengembangan pengetahuan tentang korelasi kadar VEGF-A serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal diabetik.

1.4.2 Bidang Klinisi

1. Penelitian ini mampu menjadi landasan fundamental bagi penelitian lebih lanjut terkait pemberian anti VEGF-A sebagai salah satu modalitas terapi penyakit ginjal diabetik jika terbukti ada hubungan antara VEGF-A dengan Rasio albumin kreatinin urin.

1.4.3 Bidang Pelayanan Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas layanan dan monitoring pasien penyakit ginjal diabetik melalui penilaian kadar VEGF- A serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal diabetik .