

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) adalah kondisi kronis yang terjadi ketika pankreas tidak lagi mampu memproduksi insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif sehingga terjadi hiperglikemia.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2022, jumlah penderita diabetes di dunia mencapai 830 juta orang, dengan peningkatan prevalensi yang lebih cepat di negara berpenghasilan rendah dan menengah dibandingkan negara berpenghasilan tinggi. Selain itu, WHO juga menyebutkan diabetes menjadi penyebab langsung 1,6 juta kematian pada tahun 2021, dengan 47% di antaranya terjadi sebelum usia 70 tahun.² Menurut International Diabetes Federation (IDF), Indonesia menempati urutan ke-5 dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia pada tahun 2024 dengan jumlah 20,4 juta dewasa pada rentang usia 20-79 tahun.¹

Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 yang diselenggarakan oleh Kementerian Kesehatan, terdapat sekitar 877.000 penderita DM di Indonesia, dengan sekitar setengahnya merupakan penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Prevalensi DM tertinggi tercatat di Provinsi DKI Jakarta (3,1%), diikuti oleh Daerah Istimewa Yogyakarta (2,9%) dan Jawa Timur (2,2%), sementara di Sumatra Barat tercatat sebanyak 1,2%. Jika dilihat berdasarkan kelompok usia, jumlah penderita terbanyak berada pada rentang usia 65–74 tahun, dengan mayoritas penderitanya adalah perempuan.³ Menurut laporan Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat, jumlah penderita diabetes mellitus di Sumatera Barat pada tahun 2022 mencapai 48.616 orang. Jumlah ini meningkat apabila dibandingkan dengan tahun sebelumnya sebanyak 39.922 orang.⁴ Sementara itu, berdasarkan profil kesehatan Kota Padang tahun 2023, terdapat 13.000 penderita diabetes melitus.⁵ Mahatma, *et al* menemukan peningkatan DMT2 pada anak dan remaja dalam 15 tahun terakhir yang diduga karena banyaknya obesitas yang terjadi.⁶

Diabetes Mellitus dapat menyebabkan berbagai komplikasi, termasuk gangguan pada pembuluh darah baik besar (makrovaskular) maupun kecil (mikrovaskular), serta kerusakan pada sistem saraf atau neuropati. Komplikasi makrovaskular biasanya memengaruhi jantung, otak, dan pembuluh darah.⁷

Kondisi hiperglikemia kronis pada diabetes melitus berperan dalam terjadinya berbagai komplikasi, serta menyebabkan kerusakan jangka panjang, gangguan fungsi, hingga kegagalan pada berbagai organ, termasuk ginjal yang disebut dengan Penyakit Ginjal Diabetik (PGD).⁸

Istilah nefropati diabetik (ND) dan Penyakit Ginjal Diabetik telah banyak digunakan dalam literatur medis untuk menggambarkan penyakit ginjal akibat diabetes, namun hingga kini belum ada definisi yang benar-benar disepakati secara universal. Pada tahun 2007, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) mengeluarkan pedoman praktik klinis yang mengusulkan istilah PGD sebagai kerusakan ginjal yang diduga atau didiagnosis secara klinis, menggantikan istilah ND. Sementara itu, untuk kondisi kerusakan ginjal akibat diabetes yang telah terbukti melalui biopsi, disarankan menggunakan istilah glomerulopati diabetik (*diabetic glomerulopathy*).⁹ Tahap awal dari PGD ditandai oleh hipertrofi glomerulus dan hiperfiltrasi, yang terlihat dari peningkatan ukuran ginjal serta peningkatan laju filtrasi glomerulus (LFG). Selanjutnya, terjadi peningkatan albuminuria dalam tingkat rendah, yang dikenal sebagai mikroalbuminuria, dengan laju ekskresi albumin urin 30 - 300 mg/hari. Tahap berikutnya adalah makroalbuminuria, yaitu peningkatan albuminuria secara signifikan dengan laju ekskresi albumin urin lebih dari 300 mg/hari.¹⁰ Seiring waktu, fungsi ginjal terus menurun hingga akhirnya berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir.

Penyakit Ginjal Diabetik merupakan penyebab utama Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dan penyakit ginjal tahap akhir di seluruh dunia dan dikaitkan dengan tingkat morbiditas serta mortalitas yang tinggi.¹¹ Berdasarkan data dari *Global Burden of Disease* tahun 2021, PGK menempati urutan ke-11 sebagai penyebab kematian terbanyak secara global, dengan angka 18,5/100.000 penduduk. Peringkat ini berada tepat dibawah diabetes dengan angka kematian 19,6/100.000 penduduk.¹²

Perkumpulan *Asian Pacific Society of Nephrology* memperkirakan diantara penderita DMT2 di Asia-Pasifik 17 – 18,2% mengalami mikroalbuminuria, 2,1 – 14,4% mengalami makroalbuminuria, dan 15,3 – 61,6% telah menunjukkan penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG).¹³ Namun, data prevalensi PGD pada penderita diabetes melitus tipe 1 (DMT1) di negara-negara Asia-Pasifik masih

sangat terbatas atau bahkan tidak tersedia. Di Asia Tenggara, ditemukan bahwa prevalensi PGD tertinggi terdapat di Malaysia (40,3%), Singapura (39,2%) dan Brunei Darussalam (37,9%). Di Indonesia, prevalensi PGD yaitu sebesar 23,2%.¹⁴

Berdasarkan data *Indonesian Renal Registry* tahun 2020, sekitar 29% pasien PGK stadium 5 di Indonesia didiagnosis menderita PGD sebagai penyebab utamanya.¹⁵ Secara global, laporan dari IDF Atlas tahun 2023 menyebutkan bahwa 40% penderita DM akan mengalami PGD. Rivandi,*et al* melaporkan bahwa 30–40% penderita diabetes melitus tipe 1 dan 20–30% penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2) diperkirakan berisiko penyakit ginjal diabetik, yang dapat berujung pada gagal ginjal.¹¹ Penelitian yang dilakukan di RSUP M. Djamil Padang melaporkan ada sekitar 12–16% pasien DMT2 yang mengalami PGD, terutama yang didiagnosis pada usia >40 tahun. Prevalensi tertinggi PGD tercatat pada usia 50–59 tahun dengan proporsi perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki.¹⁶

Penyakit Ginjal Diabetik (PGD) merupakan komplikasi kronik mikrovaskuler pada ginjal yang terjadi pada penderita DM yang dapat berakhir menjadi gagal ginjal.¹⁷ Hiperglikemia telah lama dianggap sebagai faktor utama dalam perkembangan penyakit ginjal diabetik (PGD). Namun, berbagai penelitian terbaru menunjukkan bahwa patofisiologi PGD juga melibatkan faktor lain seperti hipertensi, gangguan umpan balik tubuloglomerular, hipoksia ginjal, lipotoksitas, kerusakan podosit, inflamasi, serta disfungsi mitokondria. Selain itu, jalur yang berperan dalam memicu terjadinya PGD meliputi jalur hemodinamik, metabolik, dan inflamasi.¹⁸ Karakteristik PGD yang umum ditemukan yaitu ekspansi mesangial, penebalan membran basalis, dan *foot processes effacement* (hilangnya kaki podosit).¹⁹

Seiring berkembangnya pemahaman tentang mekanisme patofisiologi PGD yang melibatkan disfungsi endotel, stres oksidatif, dan kerusakan podosit, beberapa studi terbaru juga menyoroti peran angiogenesis sebagai mekanisme penting yang berkontribusi terhadap progresi penyakit ginjal diabetik. Salah satu mediator utama dalam proses tersebut adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Protein VEGF terdiri dari beberapa isoform yang disekresikan, namun di antara semuanya, VEGF-A yang paling berperan dalam proses angiogenesis.²⁰ Pada dewasa, VEGF-A ditemukan di beberapa jaringan yang memiliki banyak pembuluh darah seperti

otak, plexus choroid, alveolus, glomerulus ginjal, dan jantung.²¹ Ketika jumlah VEGF-A turun, fungsi podosit akan terganggu karena menurunnya nefrin sehingga albuminuria terjadi. Selain itu, fenestrae pada endotel juga akan menurun hingga hilang yang mengakibatkan pasokan darah ke glomerulus yang terhambat.²² Kebalikannya, VEGF-A yang disekresi terlalu berlebihan akan memicu *foot process effacement*, proteinuria, penebalan membran basalis glomerulus, serta proliferasi sel mesangial.²³ Maka dari itu, nilai VEGF-A harus dipertahankan dalam keadaan optimal.

Salah satu parameter yang digunakan untuk mengukur fungsi ginjal adalah Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Laju Filtrasi Glomerulus merupakan suatu pemeriksaan fungsi ginjal untuk menilai fungsi ekskresi ginjal, dengan cara menghitung banyaknya filtrat yang dapat dihasilkan oleh glomerulus. Derajat penurunan nilai LFG menandakan tingkat keparahan kerusakan ginjal.²⁴

Berbagai biomarker telah diusulkan untuk mendeteksi PGD, namun banyak yang kurang spesifik atau hanya meningkat pada tahap lanjut. Biomarker seperti HIF-1 dan ROS meningkat di fase awal tetapi tidak spesifik terhadap ginjal. Sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-18 juga meningkat pada inflamasi sistemik sedangkan TGF- β berperan pada tahap lanjut saat fibrosis terjadi. Biomarker AGEs relevan pada diabetes, namun metode pemeriksaannya kompleks atau kurang sensitif. Fibrinogen, D-dimer, dan *Platelet Factor-4* (PF-4) mudah diperiksa, namun tidak mencerminkan kerusakan ginjal secara langsung. VEGF-A dinilai lebih ideal karena terlibat sejak fase awal melalui aktivasi trombosit dan produksi lokal oleh podosit glomerulus.

Penelitian juga menunjukkan bahwa kadar VEGF-A berkorelasi dengan UACR dan HbA1c, serta memiliki nilai AUC (*Area Under Curve*) yang baik sebagai prediktor awal kerusakan ginjal. VEGF-A juga dilaporkan meningkat bahkan sebelum albuminuria muncul, sehingga berpotensi digunakan sebagai marker dini penyakit ginjal diabetik sehingga intervensi bisa dilakukan lebih awal untuk mencegah progresi penyakit.^{25,26} Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa kadar VEGF-A juga bisa digunakan sebagai indikator keberhasilan terapi antihiperglikemia karena perubahan kadar VEGF-A mencerminkan perbaikan kontrol metabolik dan potensi stabilisasi fungsi vaskular, khususnya di ginjal.

sehingga klinisi bisa menilai apakah terapi yang digunakan sudah cukup untuk menstabilkan fungsi vaskular ginjal.²⁷

Meskipun keterlibatan VEGF-A dalam patogenesis PGD dan perannya terhadap albuminuria telah banyak dibahas, hubungan langsung antara kadar VEGF-A dan nilai LFG masih terbatas. Sejauh ini, terdapat penelitian oleh Aly, *et al* di Mesir dan Abdulrahman, *et al* di Iraq yang menemukan adanya korelasi negatif antara kadar VEGF-A dan nilai LFG. Namun, di Indonesia, hubungan antara kedua parameter tersebut masih sedikit diteliti. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi antara kadar VEGF-A dan Laju Filtrasi Glomerulus pada pasien Penyakit Ginjal Diabetik di RSUP M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar VEGF-A dan LFG pada pasien Penyakit Ginjal Diabetik di RSUP M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar VEGF-A dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) pasien PGD di RSUP M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar VEGF-A serum pada pasien PGD.
2. Mengetahui rerata nilai LFG pasien PGD.
3. Mengetahui korelasi kadar VEGF-A serum dengan nilai LFG pada pasien PGD.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti

Menambah pengetahuan, kemampuan, serta pengalaman peneliti tentang hubungan *Vascular Endothelial Growth Factor – A* (VEGF-A) dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) pada pasien Penyakit Ginjal Diabetik (PGD) di RSUP M. Djamil Padang serta dapat dijadikan rujukan bagi penelitian lainnya.

1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan sebagai data untuk mempelajari hubungan *Vascular Endothelial Growth Factor - A* (VEGF-A) dengan laju filtrasi

glomerulus (LFG) pada pasien Penyakit Ginjal Diabetik (PGD) di RSUP M. Djamil Padang.

1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat untuk meningkatkan pengetahuan mengenai hubungan *Vascular Endothelial Growth Factor - A* (VEGF-A) dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) pada pasien Penyakit Ginjal Diabetik (PGD) di RSUP M. Djamil Padang serta memfasilitasi deteksi dini untuk mencegah komplikasi ginjal lebih lanjut.

