

**NILAI *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT-INSULIN RESISTANCE*
(HOMA-IR) PADA PENDERITA HIPERTENSI DENGAN
MIKROALBUMINURIA**

T E S I S

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis
Penyakit Dalam**

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I

Disusun dan diajukan oleh :

H A S A N

**PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2007**

LEMBARAN PENGESAHAN

Pembimbing:

Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH :

Makassar, Juni 2007

Ketua Bagian
Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Ketua Program Studi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Prof. dr. A. Rifai Amirudin, SpPD-KGEH
NIP. 130 350 838

Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH
NIP. 130 682 293

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT. yang telah melimpahkan Rahmat dan Karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin mengutarakan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Konsorsium Ilmu Kesehatan di Jakarta, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS-I) dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi, SpBOT, FICS dan Prof. Dr. Ir. H. Radi A. Gani, Rektor dan mantan Rektor Universitas Hasanuddin; Prof. Dr. dr. Abd. Razak Taha, MSc Direktur Program Pascasarjana, serta Prof. Ir. M. Natsir Nessa, MS, dan Prof. dr. Husni Tanra, SpAn, PhD mantan Direktur Pascasarjana atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Prof. dr Irawan Yusuf, PhD, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi, SpBO, FICS dan Prof. dr. Muh. Farid, SpA(K) (almarhum) mantan Dekan Fakultas Kedokteran, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof. dr. H. A. Rifai Amirudin, SpPD-KGEH dan Prof. Dr. dr. H.A. Halim Mubin, MSc, SpPD-KPTI, Ketua Bagian dan mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing, dan memberi nasihat-nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
5. Seluruh Guru Besar/Staf Pengajar dan Konsultan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Santa Jota, SpPD-KKV, SpJP-(K), FIHA (almarhum), Prof. dr. H. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, SpJP-(K), FIHA, Prof. dr. H.A.M. Akil, SpPD-KGEH, Prof. dr. Agus Tessa, SpPD-KGH, Prof. dr. John M.F. Adam, SpPD-KEMD, Prof. Dr. dr. Edu S. Tehupeiori, SpPD-KR, Prof. dr. H.A.

Rifai Amirudin, SpPD-KGEH, Prof. dr. Harsinen Sanusi, SpPD-KEMD, Prof. dr. Amir Abdullah, SpP, SpPD-KP, Prof. Dr. dr. Halim Mubin, MSc. SpPD-KTI, Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Prof. dr. H. Hamid Tahir, PhD. SpPD, dr. H. Muh. Junus Patau, SpP, SpPD-KP, Dr. dr. H. Ali Aspar M, SpPD, SpJP-(K), FIHA, Dr. dr. H. Syamsu, SpPD-KAI, dr. H. Andi Fachruddin Benyamin, SpPD-KHOM dan dr. Faridin SpPD-KR; Juga kepada Prof. dr Peter Kabo, PhD, SpJP, FIHA, SPFK, dr. Handoko Tjandrasusilo, SpP, dr. Pendrik Tandean, SpPD, dr. Khalid Saleh, SpPD, dr. A. Makbul Aman, SpPD, dr. Bambang Budiono, SpJP, FIHA, dr. Wasis Udaya, SpPD, dr. Tutik Harjianti, SpPD. Mereka adalah guru-guru saya yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua sendiri yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa ilmu dan bimbingan mereka, mustahil saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di bidang Penyakit Dalam.

6. Dr. dr. H. Syamsu, SpPD-KAI, Prof. Dr. dr. H. Syarifuddin Rauf, SpA (K), dan Prof. dr. Farid Nur Mantu, SpBA (K), Koordinator PPDS-I dan mantan Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
7. Prof. Dr. dr. H. Syakib Bakri, SpPD-KGH dan Prof. dr. H. A. Rifai Amirudin, SpPD-KGEH, Ketua Program Studi (KPS) dan mantan KPS Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, mengatur, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
8. Prof. Dr. dr. H. Syakib Bakri, SpPD-KGH, selaku pembimbing atas kesediaannya membimbing saya sejak dari perencanaan hingga selesainya penulisan karya akhir ini, yang senantiasa memberikan perhatian, membaca, mengkoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran demi perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
9. Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku konsultan statistik, atas kesediaannya membimbing dan mengkoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
10. dr. M. Luthfi Parewangi, SpPD selaku teman yang banyak membantu dalam penyelesaian karya akhir ini.
11. Para direktur dan staf rumah sakit dimana saya telah mengikuti pendidikan yaitu RS. Wahidin Sudirohusodo, RSUD Labuang Baji, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal,

RS. Stella Maris dan RS. Ibnu Sina atas segala bantuan fasilitas dan kerja samanya selama pendidikan saya.

12. Para pegawai Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Paramedis, Pekarya pada masing-masing rumah sakit dimana saya mengikuti pendidikan spesialisasi ini, atas segala bantuan dan kerjasama yang baik selama ini.
13. Para partisipan dengan penuh kesadaran dan keikhlasan untuk mengikuti penelitian ini.
14. Seluruh teman sejawat peserta Program PPDS-I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas jalinan persaudaraan selama ini.
15. Kedua orangtua saya, ayahanda Umar Dg Sali (Almarhum) dan ibunda Nurmala Umar serta ayah mertua Drs. H. Abdul Latief dan ibunda mertua Hj. Indo Sakka yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya.
16. Kepada saudara-saudara serta segenap keluarga yang lain, atas dukungan, bantuan dan doanya.
17. Akhirnya kepada istri tercinta dr. Nikmatia Latief atas dedikasi, pengertian, ketabahan, dukungan dan doanya; Juga anak-anakku yang saya sayangi dan cintai, Ahmad Fajri, Muhammad Farid Hidayatullah, Muhammad Faisal dan Khaerunnisa atas pengertiannya sehingga saya dapat mengikuti pendidikan dengan baik.

Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan Semoga Allah S.W.T senantiasa melindungi disetiap langkah dan pengabdian kita serta membalas budi baik para guru, orang tua dan keluarga kami yang tercinta dengan banyak kebaikan. Amin.

Makassar, Juni 2007

Penulis

Hasan

DAFTAR ISI

	Hal
Lembar Judul.....	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Kata Pengantar.....	iii
Daftar isi.....	vi
Daftar tabel dan gambar.....	viii
Daftar singkatan.....	ix
Abstrak.....	x
<i>Abstract</i>	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Mikroalbuminuria	5
1. Mikroalbuminuria pada hipertensi	6
2. Mikroalbuminuria dan progresi penyakit ginjal	7
B. Resistensi Insulin	8
1. Hubungan resistensi insulin dengan hipertensi	8
2. Hubungan resistensi insulin dengan MA.....	9
C. Kerangka Teori	11
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	12
A. Kerangka Konsep	12
B. Hipotesis Penelitian	12
BAB IV METODE PENELITIAN	13
A. Desain Penelitian	13
B. Tempat dan Waktu Penelitian	13
C. Populasi dan Sampel Penelitian	13
D. Tehnik Pengambilan Sampel	13
E. Perkiraan Besar Sampel	13

F. Bahan dan Cara Kerja	14
G. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	15
H. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	16
I. Pengolahan dan Analisis Data	17
J. Alur Penelitian	18
BAB V HASIL PENELITIAN	19
A. Deskripsi Variable Penelitian.....	19
B. Analisis Subyek dengan dan Tanpa MA.....	19
C. Analisis Hubungan antara Nilai HOMA-IR dengan Rerata Laju Ekskresi Albumin Urin	21
D. Risiko Mikroalbuminuria pada Kuartil Nilai HOMA-IR.....	22
E. Analisis Hubungan antara nilai HOMA-IR dengan LFG	23
F. Analisis Hubungan antara Nilai HOMA-IR dengan LFG.....	23
G. Analisis Hubungan antara interaksi nilai HOMA-IR dan MA dengan LFG.....	24
BAB VI PEMBAHASAN	25
A. Analisis Subyek dengan dan tanpa MA	25
B. Analisis Hubungan Nilai HOMA-IR dengan Kejadian MA.....	27
C. Analisis Hubungan antara nilai HOMA-IR dengan LFG	28
D. Analisis Hubungan antara interaksi nilai HOMA-IR dan MA dengan LFG.....	29
E. Kelemahan Penelitian.....	30
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	31
B. Saran.....	31
DAFTAR PUSTAKA	32

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Mikroalbuminuria	5
Tabel 2. Deskripsi variabel	19
Tabel 3. Rerata dan SB umur, IMT, LP, TDS, TDD, HOMA-IR, LFG, kreatinin, insulin dan GDP	20
Tabel 4. Risiko mikroalbuminuria pada kuartil nilai HOMA-IR.....	22
Tabel 5. Analisis hubungan nilai kuartil HOMA-IR berdasarkan stadium PGK	23
Tabel 6. Pengaruh nilai HOMA-IR dan adanya MA terhadap risiko penurunan LFG	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Rerata TDD dan TDS pada kelompok MA dan normoalbuminuria	20
Gambar 2. Rerata nilai HOMA-IR dan LP pada kelompok MA dan normoalbuminuria.....	20
Gambar 3. Rerata LFG pada kelompok MA dan normoalbuminuria	21
Gambar 4. Rerata GDP dan Insulin puasa pada kelompok albuminuria .	21
Gambar 5. Rerata laju ekskresi albumin pada kelompok kuartil HOMA-IR	22
Gambar 6. Rerata LFG dengan kuartil HOMA-IR dan MA	23

DAFTAR SINGKATAN

dkk	= dan kawan-kawan
DM	= diabetes melitus
GDP	= gula darah puasa
HOMA-IR	= <i>homeostatic model assessment- Insulin Resistance</i>
IMT	= indeks massa tubuh
LFG	= laju filtrasi glomerulus
LP	= lingkaran pinggang
MA	= mikroalbuminuria
p	= <i>probability</i> (uji t)
SB	= simpang baku
TDD	= tekanan darah diastolis
TDS	= tekanan darah sistolis

ABSTRAK

Hasan: Nilai *homeostatic model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR) pada penderita hipertensi dengan mikroalbuminuria (dibimbing oleh: Syakib Bakri)

Hipertensi merupakan salah satu penyebab dari penyakit ginjal kronik. Mikroalbuminuria (MA) pada penderita hipertensi merupakan tanda awal dari perubahan hemodinamik dan kerusakan struktural dari ginjal.

Resistensi insulin (RI) merupakan suatu keadaan terjadinya gangguan respon metabolik terhadap kerja insulin, sehingga untuk mempertahankan kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih tinggi, dalam hal ini terjadi hiperinsulinemia. Penderita hipertensi sering disertai dengan RI/hiperinsulinemia. Insulin juga diketahui berpengaruh terhadap hemodinamik ginjal. Adanya RI di klinik diketahui dengan mengukur nilai *homeostatic model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR)

Tujuan penelitian ini untuk melihat hubungan antara nilai HOMA-IR pada subyek hipertensi dengan MA, dan pengaruh peningkatan nilai HOMA-IR serta adanya MA terhadap penurunan LFG.

Penelitian dilakukan terhadap 60 penderita hipertensi, pria, usia 40-70 tahun yang rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSU Labuang Baji Makassar. Diagnosis hipertensi ditegakkan bila tekanan darah sistolik (TDS) ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik (TDD) ≥ 90 mmHg. Nilai HOMA-IR ditentukan dengan rumus : kadar insulin puasa ($\mu\text{U/ml}$) x gula darah puasa (mmol/L)/22.5. Nilai HOMA-IR dibagi dalam kuartil dimana kuartil IV dianggap sebagai nilai HOMA-IR yang tinggi dan kuartil I-III dianggap nilai HOMA-IR tidak tinggi. Mikroalbuminuria ditentukan berdasarkan pengukuran ratio albumin (mg)/kreatinin (g) urin. Disebut MA apabila ekskresi albumin urin : 30 - 299 mg albumin/g kreatinin urin. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) diukur menggunakan rumus Cockroft – Gault :

$$\text{Klirens Kreatinin} = \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{Berat Badan (kg)}}{72 \times \text{kreatinin}}$$

Didapatkan 21 subyek dengan MA dan 39 subyek dengan normoalbuminuria. Rerata lingkar pinggang, HOMA-IR, TDS, TDD, kadar kreatinin dan kadar insulin lebih tinggi secara bermakna pada subyek hipertensi dengan MA dibandingkan subyek hipertensi normoalbuminuria, masing-masing 88.90 vs 84.44 cm ($p=0.050$), 2.02 vs 1.33 ($p=0.008$), 184.76 vs 175.38 mmHg ($p=0.004$), 112.62 vs 105.26 mmHg ($p=0.018$), 1.28 vs 1.12 mg% ($p=0.004$), dan 9.94 vs 6.13 $\mu\text{U/ml}$ ($p=0.012$). Pada nilai HOMA-IR kuartil IV ditemukan rerata laju ekskresi albumin urin 62.87 mg albumin/g kreatinin dibandingkan kuartil I dengan rerata laju ekskresi albumin urin 12.56 mg albumin/g kreatinin, maka risiko terjadinya MA pada nilai HOMA-IR kuartil IV 7,43 kali lebih besar dibandingkan dengan kuartil I sebagai standar. Risiko terjadinya penurunan LFG pada subyek hipertensi MA dan mempunyai nilai HOMA-IR kuartil IV sebesar 1,25 kali dibandingkan dengan subyek hipertensi normoalbuminuria dan mempunyai nilai HOMA-IR kuartil I. Dari analisis regresi linier tidak didapatkan adanya hubungan antara interaksi nilai HOMA-IR dan MA dengan LFG pada penderita hipertensi.

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa nilai HOMA-IR yang tinggi berkorelasi dengan laju ekskresi albumin urin pada penderita hipertensi. Tidak ditemukan hubungan antara interaksi nilai HOMA-IR yang tinggi dan adanya MA dengan penurunan LFG.

Kata kunci: mikroalbuminuria, hipertensi, resistensi insulin, laju filtrasi glomerulus.

ABSTRACT

Hasan: The value of *Homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)* on hypertensive patients with microalbuminuria (supervised by: Syakib Bakri)

Hypertension is one of the common cause of chronic kidney disease. Microalbuminuria (MA) on hypertensive patient is an early sign of hemodynamic changes and structural damage of kidney.

Insulin resistance (IR) is a condition where impaired metabolic response to insulin activity was occurred, so that higher level of insulin is needed to maintain plasma glucose level, termed hyperinsulinemia. Hypertensive patient is commonly occurred with IR/hyperinsulinemia. Insulin can also affected kidney hemodynamic. Insulin resistance can be found clinically by measuring the *homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)* value.

Aim of this study is to determine the correlation between HOMA-IR value on hypertensive subject with MA and the influence of increasing HOMA-IR value and the presence of MA to the decreasing of GFR.

This study was conducted in 60 hypertensive outpatients, male, 40 – 70 years old in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Internal Medicine Clinic and Labuang Baji Hospital. Diagnosis of hypertension was defined if systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg. HOMA-IR value was defined by equation : fasting plasma insulin ($\mu\text{U/ml}$) x fasting plasma glucose (mmol/L)/22.5. HOMA-IR value was divided in quartile where fourth quartile was assumed as high HOMA-IR value and first – third quartile was assumed as not high HOMA-IR value. Microalbuminuria was assessed by albumin (mg)/urine creatinine (g) ratio. Microalbuminuria was defined if urine albumin excretion rate : 30 - 299 mg albumin/g creatinine urine. Glomerular filtration rate (GFR) was assessed by Cockcroft – Gault equation :

$$\text{Klirens Kreatinin} = \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{Berat Badan (kg)}}{72 \times \text{kreatinin}}$$

Twenty one subject was found with MA and 39 subjects with normoalbuminuria. Average waist circumference, HOMA-IR, SBP, DBP, creatinine level and insulin level was significantly higher on hypertensive patients with MA compare with hypertensive normoalbuminuria patients, 88.90 vs 84.44 cm ($p=0.050$), 2.02 vs 1.33 ($p=0.008$), 184.76 vs 175.38 mmHg ($p=0.004$), 112.62 vs 105.26 mmHg ($p=0.018$), 1.28 vs 1.12 mg% ($p=0.004$), and 9.94 vs 6.13 $\mu\text{U/ml}$ ($p=0.012$). On fourth quartile HOMA-IR value average urine albumine level excretion is 62.87 mg albumin/g creatinine compare with 12,56 mg albumin/g creatinine on first quartile HOMA-IR value. Risk of MA on fourth quartile HOMA-IR value was 7,43 times greater than first quartile as standard. Risk of GFR decreasing on fourth quartile HOMA-IR value with hypertensive MA subjects was 1,25 higher than first quartile HOMA-IR value with hypertensive normoalbuminuria. From regression analysis there were no correlation between HOMA-IR value and MA with GFR decreasing on hypertensive subjects.

As a conclusion, high HOMA-IR value was correlated with urine albumin excretion rate on hypertensive patients. There were no correlation between high HOMA-IR value and the present of MA with GFR decreasing.

Keywords: microalbuminuria, hipertension, insulin resistance, glomerular filtration rate

**NILAI *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT-INSULIN RESISTANCE*
(HOMA-IR) PADA PENDERITA HIPERTENSI DENGAN
MIKROALBUMINURIA**



Oleh :

Hasan

**PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2007**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Mikroalbuminuria (MA) didefinisikan sebagai peningkatan ekskresi albumin urin melebihi nilai batas normal (≤ 30 mg albumin/g kreatinin perhari), tetapi kurang dari jumlah yang dapat terdeteksi dengan metode laboratorium standar menggunakan *dipstick* konvensional untuk pemeriksaan proteinuria (< 300 mg albumin/g kreatinin perhari)¹. Mikroalbuminuria mempunyai arti klinis penting karena merupakan prediktor morbiditas dan mortalitas kejadian kardiovaskuler, dan dianggap merupakan manifestasi disfungsi endotel pada vaskuler sistemik. Mikroalbuminuria juga merupakan petanda kerusakan struktural ginjal dan berperan pada progresifitas penyakit ginjal kronis².

Penelitian-penelitian tentang MA umumnya dihubungkan dengan diabetes melitus dan akhir-akhir ini dengan hipertensi.

Prevalensi MA pada penderita hipertensi sangat bervariasi, dilaporkan antara 5 - 40 %, tergantung dari populasi yang diteliti, lamanya hipertensi, serta ada tidaknya penyakit komorbid lain seperti diabetes dan dislipidemia^{2, 3}.

Proses patofisiologi yang mendasari terjadinya MA pada hipertensi adalah kelainan lokal pada ginjal berupa peningkatan tekanan intraglomeruler, serta kelainan sistemik berupa aktivasi dari proses mikro-inflamasi vaskuler dan disfungsi endotel². Mikroalbuminuria pada hipertensi dianggap merupakan manifestasi awal dari kelainan ginjal akibat hipertensi yang dikenal sebagai nefrosklerosis hipertensi⁴⁻⁶.

Bianchi dkk (1999)³ mendapatkan bahwa terjadi penurunan klirens kreatinin yang bermakna pada penderita hipertensi dengan MA dibanding dengan normoalbuminuria. Dilain pihak, Klausen dkk (2005)⁷ menemukan bahwa tingginya

tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD) berpengaruh terhadap timbulnya MA. Juga ditemukan bahwa klirens kreatinin lebih tinggi pada subyek dengan MA dibanding normoalbuminuria.

Resistensi insulin (RI) adalah keadaan terjadinya gangguan respon metabolik terhadap kerja insulin, sehingga untuk mempertahankan kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih tinggi⁸. Baku emas penentuan adanya RI adalah dengan *euglycaemic insulin clamp technique*, tetapi pemeriksaan ini tidak praktis dilakukan di klinik karena bersifat invasif, rumit, mahal dan memerlukan waktu lama. Pemeriksaan lain yang praktis yang sering dipergunakan di klinik adalah dengan menentukan adanya *homeostatic model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR), dimana pemeriksaan ini akurasinya mendekati hasil pemeriksaan baku emas *euglycaemic insulin clamp*⁹.

Penelitian eksperimental maupun klinis menunjukkan adanya hubungan antara RI dengan hipertensi. Hipertensi ditemukan lebih banyak pada subyek hiperinsulinemia dibanding subyek dengan kadar insulin normal¹⁰. Demikian juga pada penderita hipertensi lebih banyak ditemukan hiperinsulinisme dan RI dibanding yang mempunyai kadar insulin normal¹¹.

Insulin berpengaruh terhadap peningkatan tekanan darah melalui berbagai mekanisme, antara lain: faktor genetik, stimulasi sistem saraf simpatis, retensi natrium, peranan ion kalsium dan magnesium, proliferasi sel otot polos vaskuler, peningkatan kadar angiotensin II dan endotelin, adanya resistensi leptin, peranan faktor inflamasi, disfungsi endotel, serta peningkatan kadar asam lemak bebas¹²⁻¹⁵.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hiperinsulinemia/RI berhubungan dengan kejadian MA pada penderita hipertensi. Bianchi dkk (1995)¹⁶ mengukur kemampuan respon insulin terhadap pemberian glukosa pada subyek hipertensi non-diabetes dan menemukan adanya hubungan antara peningkatan sekresi insulin

dengan ekskresi albumin urin. Redon dkk (1997)¹⁷ juga melaporkan bahwa subyek hipertensi dengan MA memiliki kadar insulin puasa maupun sesudah pembebanan glukosa lebih tinggi dibanding normoalbuminuria. Pada subyek hipertensi non-diabetes, Mykkanen dkk (1998)¹⁸ menemukan bahwa penderita dengan MA mempunyai sensitifitas insulin lebih rendah dan kadar insulin puasa yang lebih tinggi dibanding normoalbuminuria. Halimi dkk (2001)¹⁹ pada 3878 subyek (normotensi dan hipertensi serta diabetes dan non-diabetes) menemukan bahwa nilai HOMA-IR lebih tinggi pada kelompok dengan MA dibanding normoalbuminuria, baik pada pria maupun wanita. Walaupun demikian, terdapat laporan yang tidak menemukan hubungan antara sensitifitas insulin dengan MA²⁰.

Pada tikus coba, hiperinsulinemia akut menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah ginjal yang menyebabkan peningkatan aliran plasma ginjal dan tekanan hidrostatik glomerulus¹⁸. Insulin juga meningkatkan ekskresi albumin urin melalui perubahan permeabilitas membrana basalis glomerulus dan perubahan pada fungsi endotel³. Insulin mempunyai efek tropik. Pada penelitian *in vitro*, insulin menyebabkan proliferasi dari sel otot polos dan deposisi kolagen melalui stimulasi *growth promoting factors*¹¹.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan berbagai uraian di atas, maka pada penelitian ini diajukan beberapa rumusan masalah, yaitu:

1. Apakah pada subyek hipertensi dengan MA, nilai HOMA-IR lebih tinggi dibanding subyek hipertensi dengan normoalbuminuria ?
2. Apakah pada populasi hipertensi di Makassar, peningkatan nilai HOMA-IR dan adanya MA berhubungan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) ?

C. Tujuan Penelitian

1. Diketuainya nilai HOMA-IR pada subyek hipertensi dengan MA.
2. Diketuainya pengaruh peningkatan nilai HOMA-IR dan adanya MA terhadap penurunan LFG pada subyek hipertensi.

D. Manfaat Penelitian

Dengan diketuainya hubungan antara adanya RI, MA dan penurunan LFG, maka dapat dilakukan pemilihan obat yang selain menurunkan tekanan darah juga menurunkan RI dan mengurangi MA.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria (MA) didefinisikan sebagai peningkatan ekskresi albumin urin melebihi nilai batas normal (≤ 30 mg albumin/g kreatinin perhari), tetapi kurang dari jumlah yang dapat terdeteksi dengan metode laboratorium standar menggunakan *dipstick* konvensional untuk pemeriksaan proteinuria (< 300 mg albumin/g kreatinin perhari)¹. Mikroalbuminuria mempunyai arti klinis penting karena merupakan prediktor morbiditas dan mortalitas kejadian kardiovaskuler oleh karena dianggap merupakan manifestasi disfungsi endotel pada vaskuler sistemik. Mikroalbuminuria juga merupakan petanda kerusakan struktural ginjal dan berperan pada progresifitas penyakit ginjal kronis².

Cara pemeriksaan MA ada beberapa macam yaitu dengan mengukur albumin urin yang dikumpulkan 24 jam atau dengan mengukur albumin urin sesaat yang dibandingkan dengan kadar kreatinin.

Tabel 1. Definisi Mikroalbuminuria³.

Cara Pengukuran	Normoalbuminuria	Mikroalbuminuria
<i>Albumin excretion rate</i> (koleksi 24 jam)	< 30 mg alb/24 jam	30 - <300 mg alb/24 jam
<i>Albumin to creatinine ratio</i> (koleksi urin sesaat)	< 30 mg alb/gr kreat	30- <300 mg alb/gr kreat

Mikroalbuminuria banyak dikaitkan dengan diabetes melitus, dimana MA dianggap sebagai manifestasi dini dari nefropati diabetik. Akhir-akhir ini MA dikaitkan dengan hipertensi dan juga dianggap sebagai manifestasi dini dari kelainan ginjal akibat hipertensi (nefrosklerosis hipertensi)²¹.

1. Mikroalbuminuria pada hipertensi

Hipertensi diketahui menyebabkan kelainan organ target seperti jantung, otak, ginjal, mata dan vaskuler perifer. Kelainan ginjal akibat hipertensi atau disebut juga sebagai nefrosklerosis hipertensi dapat berakhir dengan gagal ginjal⁵. Albuminuria pada hipertensi melibatkan proses hemodinamik berupa hipertensi intraglomeruler dan non-hemodinamik seperti perubahan selektivitas membran basalis glomerulus, gangguan reabsorpsi albumin oleh tubulus atau akibat kerusakan struktur glomerulus.

Prevalensi MA pada penderita hipertensi sangat bervariasi, dilaporkan antara 5 - 40 %, tergantung dari populasi yang diteliti, lamanya hipertensi, serta ada tidaknya penyakit komorbid lainnya seperti diabetes dan dislipidemia³.

Bila terjadi peningkatan tekanan darah, ginjal akan melakukan adaptasi berupa refleksi miogenik dimana terjadi vasokonstriksi arteriole aferen yang bertujuan menghambat transmisi tekanan darah sistemik yang tinggi ke dalam glomerulus. Dengan lamanya hipertensi berlangsung, utamanya pada subyek dengan tekanan darah tidak terkontrol, maka refleksi miogenik akan gagal mengadakan vasokonstriksi arteriole aferen, sehingga peningkatan tekanan darah sistemik akan ditransmisikan ke dalam glomerulus yang menyebabkan suatu keadaan yang disebut hipertensi intraglomeruler. Hipertensi juga menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dari glomerulus yang akan merubah permeabilitas membrana basalis glomeruler. Hipertensi intraglomeruler dan peningkatan permeabilitas membrana basalis glomerulus akan menyebabkan peningkatan filtrasi albumin transglomeruler. Peningkatan filtrasi albumin transglomeruler ini akan diikuti oleh peningkatan reabsorpsi albumin pada tubulus yang akan menyebabkan akumulasi protein pada endolisosom dan retikulum endoplasma. Proses ini akan mengaktifasi gen-gen yang berperan pada sintesis substansi-

substansi vasoaktif dan inflamasi melalui *nuclear signal for nuclear factor-k β* (NF-k β)-*dependent* dan NF-k β -*independent*, yang pada gilirannya akan meningkatkan pelepasan substansi-substansi vasoaktif dan inflamasi tersebut yang selanjutnya akan menyebabkan glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstisial. Proses ini akan menyebabkan penurunan LFG dan progresi penyakit ginjal kronis²². Terdapat hubungan bermakna antara tekanan intraglomeruler dengan ekskresi albumin urin. Penggunaan obat-obatan yang dapat menurunkan tekanan intraglomeruler dan tekanan darah dapat mengurangi laju ekskresi albumin urin⁴.

2. Mikroalbuminuria dan progresi penyakit ginjal

Sejumlah penelitian membuktikan bahwa terdapat perbedaan aliran plasma efektif dari ginjal dan fraksi filtrasi glomerulus antara subyek hipertensi yang normoalbuminuria dibanding MA, juga ditemukan bahwa banyaknya proteinuria berkorelasi dengan besarnya penurunan LFG⁴.

Pada penelitian *modification of diet on renal disease* didapatkan bahwa derajat peningkatan ekskresi protein bersesuaian dengan derajat penurunan LFG²³. Ruilope dkk (1996)²⁴ melaporkan bahwa pada penderita hipertensi dengan MA terjadi penurunan klirens kreatinin lebih besar dibanding yang normoalbuminuria, masing-masing sebanyak 11 ml/menit dan 2 ml/mnt. Bianchi dkk (1999)³ melakukan penelitian prospektif selama 7 tahun pada 141 penderita hipertensi dan mendapatkan bahwa terjadi penurunan klirens kreatinin yang bermakna pada penderita dengan MA dibanding normoalbuminuria (-12.1 ± 2.77 ml/menit dan -7.1 ± 0.88 ml/menit, $p < 0.05$).

B. Resistensi Insulin

Resistensi insulin secara klinis didefinisikan sebagai ketidakmampuan insulin endogen dalam mengimbangi peningkatan ambilan dan penggunaan glukosa⁸. Hiperinsulinemia diduga timbul akibat interaksi faktor genetik dengan pengaruh lingkungan seperti konsumsi kalori berlebihan dan berkurangnya aktifitas fisik yang meningkatkan risiko obesitas. Obesitas dapat menurunkan sensitifitas insulin dan meningkatkan konsentrasi insulin, walau demikian hiperinsulinemia dan manifestasi sindrom RI dapat ditemukan tanpa obesitas.

Pemeriksaan baku emas RI yaitu *euglycaemic insulin clamp technique*, tetapi pemeriksaan ini bersifat invasif, rumit, mahal dan memerlukan waktu lama. Pada tahun 1985 Mathew dkk mengembangkan suatu analisis matematis berupa indeks kadar insulin dan glukosa plasma puasa yang disebut *homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)*²⁵.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulin puasa } (\mu\text{U/ml}) \times \text{GDP (mmol/l)}}{22.5}$$

Pada penelitian nilai HOMA-IR berkorelasi sangat kuat dengan pemeriksaan *euglycaemic insulin clamp technique* dalam menentukan RI⁹.

1. Hubungan resistensi insulin dengan hipertensi

Resistensi insulin dan hipertensi bersama-sama dislipidemia, obesitas, dan gangguan toleransi glukosa merupakan elemen dari sindrom RI²⁶.

Penelitian eksperimental maupun klinis menunjukkan adanya hubungan antara RI dengan hipertensi. Resistensi insulin dapat ditemukan pada kurang lebih 50% penderita hipertensi²⁷. Hipertensi ditemukan lebih banyak pada subyek hiperinsulinemia dibanding subyek dengan kadar insulin normal. Fagot-Campagna dkk (1997)²⁸ pada penelitian prospektif selama 3 tahun mendapatkan

bahwa subyek dengan insulin puasa dan insulin 2 jam sesudah pembebanan glukosa yang tinggi mempunyai risiko menderita hipertensi masing-masing 1.83 dan 1.62 kali.

Ferrannini dkk (1991)²⁹ memperlihatkan penurunan 40% *insulin-stimulated glucose uptake* dengan menggunakan *euglycemic clamp technique* pada pasien hipertensi dibanding normotensi. Juga ditemukan kadar insulin *nutrient-stimulated* lebih besar pada hipertensi dibanding normotensi.

Insulin berpengaruh terhadap peningkatan tekanan darah melalui berbagai mekanisme, antara lain: retensi natrium, stimulasi saraf simpatis, hipertropi otot polos vaskuler, peningkatan kadar asam lemak bebas, stimulasi sistem renin angiotensin aldosteron, dan disfungsi endotel¹²⁻¹⁵.

Menurunkan berat badan dan olah raga meningkatkan ambilan glukosa oleh insulin, juga menurunkan tekanan darah. Hirose dkk (2003)²⁵ memantau hubungan RI dengan tekanan darah pada 310 pria Jepang non-hipertensi selama tujuh tahun menemukan bahwa faktor berat badan yang paling berpengaruh terhadap hubungan HOMA-IR dengan tekanan darah.

2. Hubungan resistensi insulin dengan mikroalbuminuria

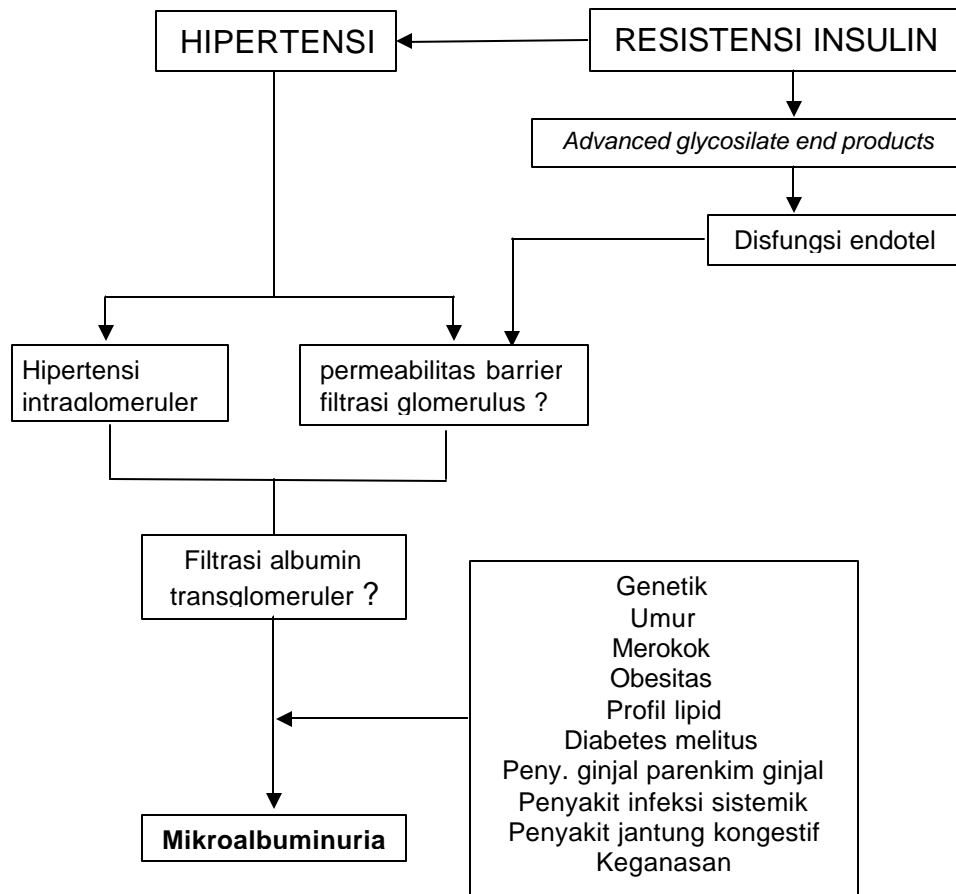
Berbagai penelitian menunjukkan bahwa hiperinsulinemia/RI berhubungan dengan kejadian MA pada penderita hipertensi. Bianchi dkk (1995)^{3, 16} mengukur kemampuan respons insulin terhadap pemberian glukosa pada subyek hipertensi non-diabetes dan menemukan adanya hubungan antara peningkatan sekresi insulin dengan ekskresi albumin urin. Redon dkk (1997)¹⁷ juga melaporkan bahwa subyek hipertensi dengan MA memiliki kadar insulin puasa maupun sesudah pembebanan glukosa lebih tinggi dibanding normoalbuminuria. Pada subyek hipertensi non-diabetes, Mykkanen dkk (1998)¹⁸ menemukan bahwa penderita

dengan MA mempunyai sensitifitas insulin lebih rendah dan kadar insulin puasa yang lebih tinggi dibanding normoalbuminuria. Halimi dkk (2001)¹⁹ pada 3878 subyek (normotensi dan hipertensi serta diabetes dan non-diabetes) menemukan bahwa nilai HOMA-IR lebih tinggi pada kelompok dengan MA dibanding normoalbuminuria, baik pada pria maupun wanita. Walau demikian, terdapat laporan yang tidak menemukan hubungan antara sensitifitas insulin dengan MA²⁰.

Pada tikus coba, hiperinsulinemia akut menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah ginjal yang menyebabkan peningkatan aliran plasma ginjal dan tekanan hidrostatis glomerulus¹⁸. Insulin juga meningkatkan ekskresi albumin urin melalui perubahan permeabilitas membrana basalis glomerulus, dan perubahan pada fungsi endotel.³ Insulin mempunyai efek tropik. Pada penelitian *in vitro*, insulin menyebabkan proliferasi dari sel otot polos dan deposisi kolagen melalui stimulasi *growth promoting factors*³⁰.

Terdapatnya MA pada subyek hipertensi merupakan petanda dini adanya gangguan vaskuler sistemik dan indikator adanya kerusakan organ target sebagaimana ditemukan pada penderita diabetes^{4, 31}. Hipertensi merupakan penentu yang lebih kuat dari MA dibandingkan RI, sehingga dikatakan bahwa RI menjadi variabel tambahan dari hipertensi terhadap timbulnya MA³². Nosadini dkk (1992)²⁰ menemukan MA sering pada kelompok hipertensi dengan RI seperti yang ditemukan pada pasien NIDDM, dilain pihak Grandi dkk (2000)²⁰ pada penelitiannya mendapatkan bahwa pada pasien hipertensi yang tidak mendapat obat anti-hipertensi menemukan korelasi bermakna antara MA dengan hipertensi tetapi tidak berhubungan dengan sensitifitas insulin.

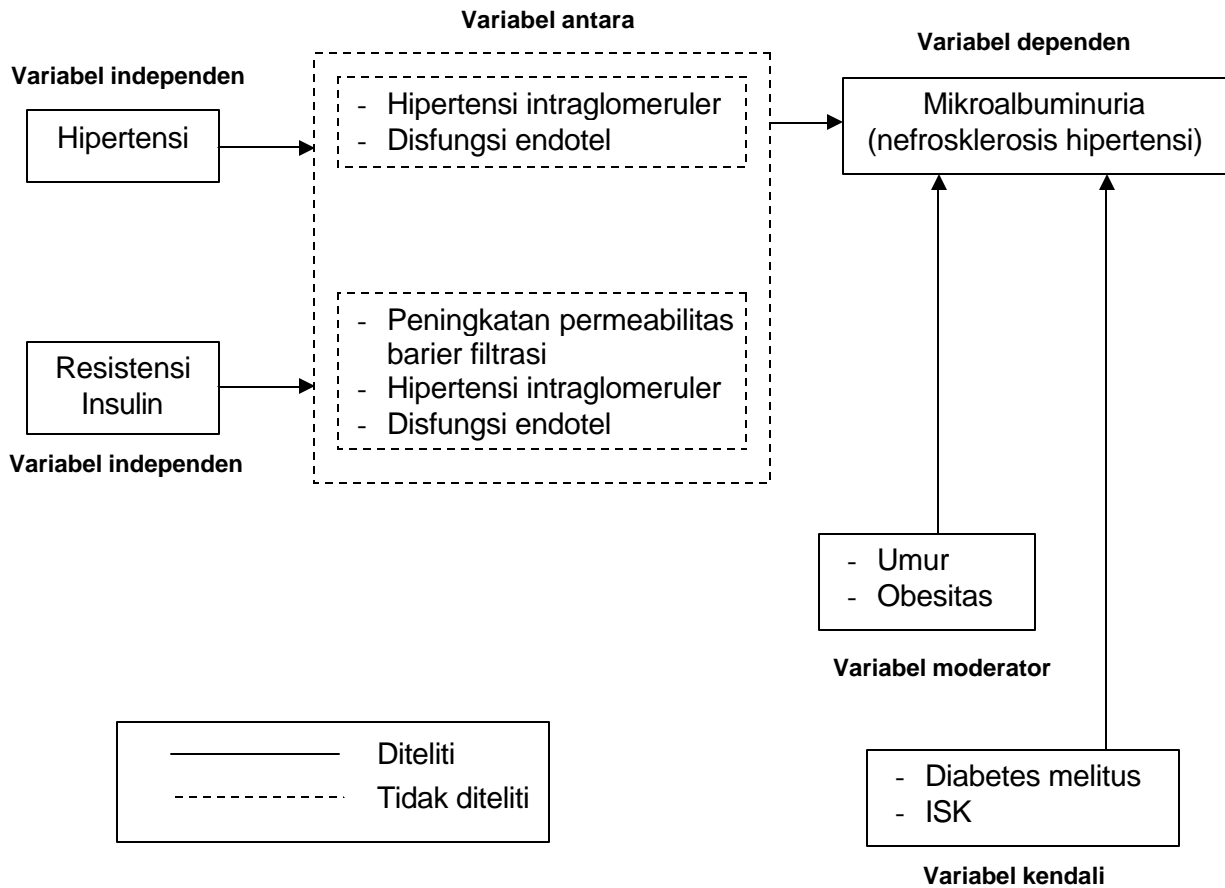
C. Kerangka Teori



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

A. Kerangka Konsep



B. Hipotesis Penelitian

1. Nilai HOMA-IR lebih tinggi pada penderita hipertensi dengan MA dibanding hipertensi normoalbuminuria.
2. Terdapat hubungan antara nilai HOMA-IR yang tinggi dan MA dengan penurunan LFG pada penderita hipertensi.