

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA ESTIMASI LAJU FILTRASI
GLOMERULUS DENGAN KADAR LIPID PLASMA PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL DIABETIK NON DIALISIS**

***RELATIONSHIP BETWEEN ESTIMATED GLOMERULAR
FILTRATION RATE WITH LIPID PLASMA LEVEL IN
NON DIALYSIS DIABETIC KIDNEY DISEASE PATIENT***

Disusun dan diajukan oleh

CELY NORMA PALEBANGAN

C101215115



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA ESTIMASI LAJU FILTRASI
GLOMERULUS DENGAN KADAR LIPID PLASMA PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL DIABETIK NON DIALISIS**

***RELATIONSHIP BETWEEN ESTIMATED GLOMERULAR
FILTRATION RATE WITH LIPID PLASMA LEVEL IN
NON DIALYSIS DIABETIC KIDNEY DISEASE PATIENT***

Disusun dan diajukan oleh

CELY NORMA PALEBANGAN

C101215115



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS
DENGAN KADAR LIPID PLASMA PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL
DIABETIK NON DIALISIS**

**RELATIONSHIP BETWEEN ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION
RATE WITH PLASMA LIPID LEVEL IN NON DYALISIS-DIABETIC
KIDNEY DISEASE PATIENTS**

Disusun dan diajukan oleh :

CELY NORMA PALEBANGAN

Nomor Pokok : C101215115


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

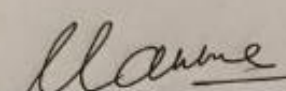
Pada tanggal 08 Desember 2020

Dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

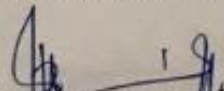
Komisi Penasihat,

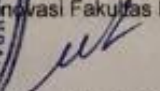

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, KGH, Sp. GK
Pembimbing Utama


Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp. PD, K-EMD
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleng Bahrun, Sp. PK(K), Ph.D.
NIP. 196805181998022001


Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes
NIP. 196711031998021001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Cely Norma Palehangan

No. Stambuk : C101215113

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Program Dokter Spesialis-I (Sp-1) Fakultas Kedokteran

UNHAS

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul Hubungan Antara Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar Lipid Plasma Pada Pasien Penyakit Ginjal Diabetik Non Dialisis adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau seluruhnya adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Desember 2020

Yang menyatakan,


Cely Norma Palehangan

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. DR. Dwia A.Tina Pulubuhu, MA**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.MED.ED**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrn, SpPK(K), PhD**, Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD** dan **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH** Ketua dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan

beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, dan DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD** Ketua dan mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **DR. Dr. Hasyim Kasim, Sp.PD-K-GH,** selaku pembimbing akademik senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orangtua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK dan Dr.dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi,

berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.

9. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK** selaku sekretaris program studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
10. **DR. Dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD-KP** dan **DR. Dr. Faridin HP SpPD-KR**, selaku sekretaris dan mantan sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
11. **DR. Dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistic atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
12. Para penguji: **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK, DR. Dr. A. Makbul Aman, SpPD-KEMD, DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, Dr.dr. Husaini Umar, SpPD, K-EMD, Dr. dr. Andi Fachruddin, SpPD, K-HOM, dan DR.Dr. Arifin Seweng, MPH.**
13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RSUD Dayaku Raja Kotabangun atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan Juli 2015 : **Dr. Amaliah, Dr. Andi Rizal, Dr. Andi Anissa, Dr. Eko Irawan, Dr. Emminarty, Dr. Frans Wabia, Dr. Idrus, Dr. Pratiwi, Dr. Resliany, Dr. Riswan Idris, Dr. Said, Dr. Tenri Ampa** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada, **kedua orangtua kandung saya PB.Palebangan (Alm) dan Anastasia, kedua mertua saya Markus Santung (Alm) dan Fransiska Lebang, tante saya sekaligus orangtua angkat saya Christina Rantelembang dan Elisabeth Palimbongan, suami saya Adianto Lebang, anak-anak saya Felicia Natania Santung Lebang, Karen Selena Palebangan, dan Selomitha Rafiella Lebang, saudara-saudara saya Iwan Barata, Hendra Palebangan, dan Feriatno Palebangan** yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya, agar dapat menjadi

manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Desember 2020

Cely Norma Palebangan

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Istilah	xiv
Abstrak	xvi
Abstract	xvii
I. Pendahuluan	1
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Akademik.....	4
1.4.2. Manfaat Klinis.....	4
II. Tinjauan Pustaka	5
2.1. Penyakit Ginjal Diabetik	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Faktor Resiko	5
2.1.3. Patogenesis	6
2.1.4. Tahapan dan Derajat Penyakit Ginjal Diabetik.....	7
2.1.5. Perjalanan Klinis dan Diagnosis	9
2.2. Dislipidemia Diabetik	11
2.2.1. Definisi	11
2.2.2. Patogenesis	11

2.3. Hubungan Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar Lipid Plasma Pada Pasien Penyakit Ginjal Diabetik Non Dialisis.....	12
III. Kerangka Teori, Kerangka Konsep, Variabel Penelitian Dan Hipotesis penelitian.....	15
3.1. Kerangka Teori	15
3.2. Kerang Konsep	16
3.3. Variabel Penelitian.....	16
3.4. Hipotesis Penelitian	16
IV. Metodologi Penelitian	
4.1. Rancangan Penelitian.....	17
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	17
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	17
4.4. Perkiraan Besar Sampel	18
4.5. Metode Pengumpulan Sampel	18
4.6. Prosedur Kerja	18
4.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	20
4.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	20
4.9. Analisis Data.....	25
4.10. Alur Penelitian	26
V. Hasil Penelitian	
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	25
5.2. Hubungan Antara Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar Lipid Plasma Pada Pasien Penyakit Ginjal Diabetik Non Dialisis.....	27
5.3. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hubungan Antara Penurunan Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar K-HDL.....	29
VI. Pembahasan	
6.1. Karakteristik Subjek Penelitian	30
6.2. Hubungan Antara Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar Lipid Plasma Pada Pasien Penyakit Ginjal Diabetik	

Non Dialisis	32
6.3. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hubungan Antara Penurunan Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar K-HDL	34
VII Penutup	
7.1. Ringkasan	36
7.2. Kesimpulan	36
7.3. Saran	36
Daftar Pustaka	37
Lampiran	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Diagram Alur penelitian	24
Gambar 2.	Diagram <i>Scatter</i> Hubungan Antara laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar Lipid Plasma	28

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Derajat Penyakit Ginjal Diabetik	8
Tabel 2. Interpretasi Albuminuria	10
Tabel 3. Interpretasi Estimasi laju Filtrasi Glomerulus	10
Tabel 4. Interpretasi albuminuria.....	20
Tabel 5. Interpretasi estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG)	20
Tabel 6. Kadar Lipid Serum	21
Tabel 7. Klasifikasi Indeks Massa Tubuh	23
Tabel 8. Karakteristik Subyek Penelitian	26
Tabel 9. Sebaran Variabel Penelitian	27
Tabel 10. Hubungan Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar Lipid Plasma Menurut <i>Pearson Correlation</i>	28
Tabel 11. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hubungan Antara Penurunan Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Penurunan Kadar K-HDL.....	29

DAFTAR ISTILAH

Apo	: Apolipoprotein
ACR	: <i>Albumin creatinine ratio</i>
AER	: <i>Albumin excretion rate</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BB	: Berat badan
CCL	: <i>Chemokine ligand</i>
CETP	: <i>Cholesterol ester transfer protein</i>
DM	: Diabetes melitus
DMT2	: Diabetes melitus tipe 2
eLFG	: estimasi Laju Filtrasi Glomerulus
eNOS	: <i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
FFA	: <i>Free fatty acid</i>
GDP	: Gula dapah puasa
GDS	: Gula darah sewaktu
HbA1C	: Hemoglobin terglikasi
HDL	: <i>High density lipoprotein</i>
ICAM	: <i>Interceluler adhesion molecule</i>
IGF	: <i>Insulin growth factor</i>
K-HDL	: Kolesterol <i>high density lipoprotein</i>
K-LDL	: Kolesterol <i>low density lipoprotein</i>
K-total	: Kolesterol total

LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
LPL	: Lipoprotein lipase
MAP	: <i>Mitogen activated protein</i>
MCP	: <i>Monocyte chemoattractant protein</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
PGD	: Penyakit ginjal diabetik
PGK	: Penyakit ginjal kronik
PGD ND	: Penyakit ginjal diabetik non dialisis
PGTA	: Penyakit ginjal tahap akhir
PKV	: Penyakit kardiovaskular
RD	: Retinopati diabetik
RI	: Resistensi insulin
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
sdLDL	: <i>small dense low density lipoprotein (sdLDL)</i>
TB	: Tinggi badan
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-β</i>
TG	: Triglicerida
TTGO	: Tes toleransi glukosa oral
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
VLDL	: <i>Very low density lipoprotein (VLDL)</i>

ABSTRAK

Cely Norma Palebangan : Hubungan Antara Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar Lipid Plasma Pada Pasien Penyakit Ginjal Diabetik Non Dialisis (dibimbing oleh Haerani Rasyid dan Andi Makbul Aman)

Tujuan: Untuk menilai hubungan antara estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) dengan kadar lipid plasma pada subyek penyakit ginjal diabetik non dialisis (PGD ND)

Metode: Pasien rawat jalan RS. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Universitas Hasanuddin periode Juni hingga September 2020, yang telah terdiagnosis penyakit ginjal diabetik namun belum menjalani dialisis, didaftar untuk mengikuti penelitian *cross-sectional* ini. Dilakukan pemeriksaan kreatinin serum untuk menentukan eLFG berdasarkan rumus chronic kidney disease-epidemiology collaboration (CKD-EPI); dan profil lipid serta karakteristik metabolik masing-masing subyek. Kemudian dilakukan analisis statistik dengan menggunakan uji *Pearson Correlation* dan uji *Chi-Square*, dinyatakan signifikan bila nilai $p < 0,05$.

Hasil: Berdasarkan analisis dari 103 peserta penelitian ini, usia rata-rata $54,7 \pm 9,1$ tahun, rata-rata menunjukkan dislipidemia dengan kadar kolesterol total (K-total) 254,1; kolesterol high-density lipoprotein (K-HDL) 45,9; kolesterol *low-density lipoprotein* (K-LDL) 156,2; trigliserida (TG) 191,8; dengan nilai rata-rata eLFG adalah 61,6 ml/min/1,73 m². Dari analisis hubungan antara eLFG dengan kadar lipid plasma didapatkan bahwa hanya kadar K-HDL yang berhubungan secara signifikan dengan eLFG, dan hubungan ini secara signifikan hanya dipengaruhi oleh jenis kelamin perempuan.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara eLFG dengan kadar lipid plasma pada pasien PGD ND, dimana semakin rendah eLFG semakin rendah pula kadar K-HDL.

Kata kunci : Penyakit ginjal diabetik non dialisis. Estimasi laju filtrasi glomerulus. Kadar lipid plasma. Diabetes melitus tipe 2.

ABSTRACT

Cely Norma Palebangan : The Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate with Plasma Lipid Level in Non Dialysis-Diabetic Kidney Disease Patient (supervised by Haerani Rasyid and Andi Makbul Aman)

Aims: To assess the relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and plasma lipid levels in non dialysis-diabetic kidney disease (ND-DKD) subjects.

Metode : In this cross-sectional study, outpatients from June to September 2020 who had been diagnosed with ND-DKD at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Universitas Hasanuddin Hospital were enrolled. Creatinine was examined to determine eGFR based on the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) formulation, lipid profile, and metabolic characteristics. For statistical analysis, Pearson Correlation test and Chi-Square test were performed, significant if the $p < 0.05$.

Results : Of the 103 study participants analyzed with a mean age of $54,7 \pm 9,1$ years, it was found that the mean showed dyslipidemia, with plasma lipid levels in mg/dl were 254.1; 45.9; 156.2; 191.8 for total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), low-density lipoprotein cholesterol (LDLc), triglyceride (TG), respectively, and the mean eGFR value was $61.6 \text{ min ml}/1.73\text{m}^2$. From the analysis of the relationship between eGFR and plasma lipid levels, it was found that only the HDLc level was significantly associated with eGFR, and this relationship was only influenced by female gender.

Conclusions : There was a relationship between eGFR and plasma lipid level in ND-DKD subject where the lower the eGFR, the lower HDLc level.

Keywords : Non-dialysis diabetic kidney disease. Estimated glomerular filtration rate. Plasma lipid level. Type 2 diabetes mellitus.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit ginjal diabetik (PGD), yang sebelumnya dikenal sebagai nefropati diabetik didefinisikan sebagai penyakit ginjal yang berkembang dari kondisi diabetes melitus (DM) yang ditandai dengan adanya albuminuria dan atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) secara persisten sekurangnya dua dari tiga kali pemeriksaan selama minimal tiga bulan, bersamaan dengan retinopati diabetik (RD) dan tidak ditemukan adanya tanda-tanda bentuk lain penyakit ginjal.^{1,2} Penyakit ginjal diabetik yang merupakan komplikasi mikrovaskuler dari penyakit DM berkembang pada sekitar 40% pasien yang menderita diabetes dan merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronik (PGK) di seluruh dunia dan akan berlanjut menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Meskipun PGTA mungkin merupakan konsekuensi paling dikenal dari PGD, namun mayoritas pasien sebenarnya meninggal karena penyakit kardiovaskular (PKV). Dislipidemia merupakan salah satu faktor resiko utama PKV baik pada DM maupun pada PGK atau PGD, sehingga pengelolaan dislipidemia perlu mendapatkan perhatian besar.^{3,4}

Abnormalitas lipid plasma atau dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol *low density lipoprotein* (K-LDL), dan atau trigliserida (TG), serta penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (K-HDL).

Dislipidemia dibedakan atas dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia primer adalah dislipidemia akibat kelainan genetik; sedangkan dislipidemia sekunder diantaranya disebabkan oleh hipotiroidisme, sindrom nefrotik (SN), DM, PGK, obesitas, kontrasepsi, dan konsumsi alkohol.⁵

Dislipidemia karena penyakit diabetes disebabkan oleh kondisi resistensi insulin (RI) dengan peningkatan fluks asam lemak bebas yang terjadi di hati yang kemudian mempromosikan triad khas dislipidemia diabetes, yaitu konsentrasi TG plasma yang tinggi, K-HDL plasma rendah, dan peningkatan konsentrasi partikel *small dense low density lipoprotein* (sdLDL).⁶ Proporsi dislipidemia pada pasien DM yang baru terdiagnosis mencapai 67,7% (K-Total tinggi), 54,9% (TG tinggi), 36,8% (K-HDL rendah), dan 91,7% (K-LDL tinggi).⁷

Pada pasien PGK, dislipidemia umumnya dikarakteristikan dengan peningkatan kadar TG, dan penurunan kadar K-HDL, sementara kadar K-total dan K-LDL tetap normal atau sedikit menurun. Hiper-TG terjadi karena gangguan katabolisme yang dikaitkan dengan hiperparatiroidisme sekunder dan penurunan aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPL). Peningkatan kadar TG menyebabkan meningkatnya pembentukan sdLDL melalui aksi *cholesterol ester transfer protein* (CETP) dan *hepatic lipase*. Sedangkan penurunan kadar K-HDL pada gangguan fungsi ginjal dikarenakan adanya penurunan kadar apolipoprotein (apo) AI dan AII sebagai komponen utama HDL, terganggunya aktivitas enzim lesitin-kolesterol asiltransferase, yang penting untuk esterifikasi kolesterol bebas dalam HDL serta meningkatnya aktivitas CETP, yang mendukung transfer ester kolesterol dari HDL ke lipoprotein kaya TG.^{8,9}

Dibawah kondisi PGD (albuminuria dan atau penurunan LFG), adanya RI dan aksi insulin yang terganggu dalam metabolisme lipoprotein menjadi mekanisme utama dalam perubahan profil lipid pasien ini, yaitu peningkatan lipolisis selanjutnya peningkatan asam lemak bebas dan sintesis VLDL; penurunan pada aktivitas LPL menyebabkan meningkatnya masa hidup kilomikron dan *very low density lipoprotein* (VLDL) dalam sirkulasi; peningkatan transfer ester kolesterol menghasilkan LDL yang kaya TG, dan akhirnya peningkatan kadar TG plasma dan menurunnya rasio LPL terhadap lipase hati menyebabkan percepatan pemecahan HDL, sehingga hasil akhirnya menunjukkan adanya peningkatan kadar TG dan penurunan kadar K-HDL.¹⁰ Sehingga berdasarkan penelusuran literatur, maka kami ingin meneliti hubungan antara estimasi LFG (eLFG) dengan perubahan kadar fraksi lipid plasma pada pasien dengan penyakit ginjal diabetik non dialisis (PGD ND).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan rumusan masalah bagaimana hubungan antara eLFG dengan kadar fraksi lipid plasma pada pasien PGD ND.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum :

Mengetahui hubungan antara tingkat eLFG dengan kadar fraksi lipid plasma pada pasien PGD ND yang datang berobat ke Poli Endokrin dan Metabolik (EMD) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo (RSWS) beserta jejaringnya.

1.3.2 Tujuan khusus :

1. Menilai kadar K-Total pada penurunan eLFG pasien PGD ND
2. Menilai kadar K-LDL pada penurunan eLFG pasien PGD ND
3. Menilai kadar TG pada penurunan eLFG pasien PGD ND
4. Menilai kadar K-HDL pada penurunan eLFG pasien PGD ND
5. Menilai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap hubungan antara kadar lipid plasma dengan penurunan eLFG pada pasien PGD ND

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan eLFG dengan kadar lipid plasma pasien PGD ND, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui hubungan eLFG dengan kadar lipid plasma pasien PGD ND diharapkan dapat menjadi referensi dalam memprediksi, melakukan tatalaksana serta mengevaluasi dan mengendalikan progresi dari PGD sebelum berkembang menjadi PGTA serta menurunkan resiko komplikasinya terhadap kejadian KV.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Diabetik

2.1.1 Definisi

Penyakit ginjal diabetik adalah penyakit ginjal yang berkembang dari kondisi DM yang ditandai dengan adanya albuminuria atau penurunan LFG atau keduanya secara persisten sekurangnya dua dari tiga kali pemeriksaan selama minimal tiga bulan, bersama dengan adanya RD dan tidak ditemukan adanya tanda-tanda bentuk lain penyakit ginjal.^{1,2}

2.1.2 Faktor Resiko

Banyak studi epidemiologi yang menyebutkan bahwa faktor resiko mayor untuk terjadinya PGD antara lain etnis, riwayat keluarga, tekanan darah tinggi, dislipidemia, dan obesitas.¹¹ Kontrol glikemik yang buruk merupakan salah satu faktor yang berkontribusi dalam kejadian PGD. *The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* mendapatkan bahwa hanya sedikit pasien yang mendapatkan terapi intensif insulin yang mengalami progresi albuminuri dan proteinuri dibandingkan terapi konvensional selama follow up 15 tahun dengan nilai rerata HbA1C 7,0%.^{12,13}

Peningkatan tekanan darah memiliki peran dalam patogenesis PGD. Peningkatan tekanan darah memiliki efek terhadap aliran darah dan dapat menyebabkan kerusakan endotel sehingga berkontribusi dalam progresivitas komplikasi diabetes. Studi oleh Dhafer dkk menunjukkan kontrol tekanan darah

yang buruk berhubungan dengan kadar albuminuria yang tinggi pada diabetes melitus.^{14,15}

Adanya peran lipid terhadap progresifitas dari PGD juga telah dilaporkan oleh beberapa studi. Studi oleh Sabitha menunjukkan bahwa kadar kolesterol total dan K-HDL memiliki korelasi terhadap *overt nephropathy*.^{16,17} Obesitas meningkatkan risiko mikrovaskuler dan makrovaskuler pada DM tipe 2 (DMT2). Peningkatan indeks massa tubuh (IMT) berkorelasi secara signifikan dengan penurunan kadar K-HDL, peningkatan kadar TG. Studi oleh Martina dkk menunjukkan bahwa obesitas dengan atau tanpa komorbid yang lain merupakan faktor risiko komplikasi mikrovaskuler pada DMT2.¹⁸

2.1.3 Patogenesis

Manifestasi patologis PGD adalah glomerusklerosis dengan penebalan membran basalis di glomerulus dan ekspansi mesangial serta peningkatan penimbunan matriks ekstraseluler. Produksi berlebihan dari *reactive oxygen species (ROS)* merupakan salah satu penyebab utama dari PGD. Hiperglikemi menginduksi oksidasi enzim *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)* dan hal ini menyebabkan produksi ROS. Kadar ROS yang berlebihan menyebabkan apoptosis podosit dan perubahan pada protein podosit slit diafragma, peningkatan stres oksidatif intraseluler, kerusakan mitokondria, depleksi adenosine triphosphate (ATP), kerusakan endotel, aktivasi RAAS, dan peningkatan *epithelial-mesencyme transition (EMT)* dengan konsekuensi fibrosis. Kerusakan pada podosit dan perubahan protein podosit slit diafragma menyebabkan albuminuria. Selain itu, produksi berlebihan dari ROS juga

menyebabkan aktivasi NF- κ B. Translokasi NF- κ B ke nukleus akan memicu beberapa gen termasuk *transforming growth factor- β* (TGF- β), *chemokine ligand 2* (CCL2) yang dikenal dengan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) dan *intercellular adhesion molecule* (ICAM-1). Hal ini akan memicu deposit kolagen. *Reactive oxygen spesies* juga mengaktivasi PKC dan *mitogen activated protein* (MAP) pada sel mesangial. Semua faktor ini akan menstimulasi produksi berlebihan matriks ekstraseluler. Peningkatan konsentrasi glukosa dapat menghambat degradasi protein matriks melalui glikasi non enzimatis dan penghambatan jalur degradasi protein. Ketidakseimbangan produksi matriks ekstraseluler dengan penghambatan degradasi protein akan menyebabkan ekspansi mesangial.¹⁹

2.1.4 Tahapan dan Derajat Penyakit Ginjal Diabetik

Mogensen serta Gheith dkk, membagi PGD dalam tahapan sebagai berikut^{11,20} :

- **Tahap I.** Laju filtrasi glomerulus borderline, tidak ada albuminuria dan tidak ada hipertensi, tetapi ukuran ginjal meningkat 20% bersama dengan meningkatnya aliran plasma ginjal. Tahap ini berlangsung 0-5 tahun dari onset, dan masih reversibel.
- **Tahap II.** Laju filtrasi glomerulus normal dan tidak ada gejala klinis. Tahap ini terjadi setelah 5-10 tahun dengan penebalan membran dasar dan proliferasi mesangial. Keadaan ini dapat berlangsung lama, dengan progresivitas biasanya karena kontrol metabolik yang buruk.

- **Tahap III.** Tahap ini terjadi setelah 10-15 tahun, dimana terdapat kerusakan glomerular dan mikroalbuminuria telah nyata dengan atau tanpa disertai hipertensi. Keadaan ini dapat bertahan bertahun-tahun dan progresivitas masih mungkin dicegah dengan kendali metabolik yang ketat.
- **Tahap IV.** Tahap ini terjadi setelah 15-20 tahun, dimana didapatkan proteinuria irreversibel, hipertensi yang menetap dan eLFG < 60 ml / min /1,73 m². Komplikasi berupa retinopati, neuropati, gangguan profil lipid sudah dapat dijumpai, dan progresi ke tahap lanjut hanya dapat diperlambat dengan kontrol metabolik yang lebih ketat.
- **Tahap V.** Ini merupakan PGTA dengan eLFG < 15 ml/min/1,73 m², sudah membutuhkan terapi pengganti ginjal atau cangkok ginjal.

Secara ringkas, klasifikasi PGD berdasarkan laporan dari “*Joint Committee on Diabetic Nephropathy*” tahun 2014, dibagi menjadi 5 derajat (Tabel 1).²¹

Tabel 1. Derajat Penyakit Ginjal Diabetik²¹

Derajat	Ekskresi albumin urin (mg/g Cr) atau protein urin (g/g Cr)	eLFG (ml/min/1,73 m²)
Derajat 1 (prenefropati)	Normoalbuminuria < 30	≥ 30
Derajat 2 (nefropati resipien)	Mikroalbuminuria 30-299	≥ 30
Derajat 3 (nefropati overt)	Makroalbuminuria ≥ 300 atau proteinuria persisten (≥ 0,5)	≥ 30
Derajat 4 (gagal ginjal)	Apapun status albumin / protein	< 30
Derajat 5 (dialisis)	Apapun status albumin / protein yang sudah membutuhkan dialisis	< 15

2.1.5 Perjalanan Klinis dan Diagnosis

Paradigma riwayat alamiah PGD terus berkembang dan mengalami perubahan. Pada banyak pasien, PGD tidak mengikuti pola klasik hiperfiltrasi glomerulus yang berkembang menjadi albuminuria persisten yang berhubungan dengan hipertensi dan penurunan eLFG. Penyakit ginjal diabetik dapat berkembang dari normoalbuminuria ke mikroalbuminuria dan dari mikroalbuminuria ke makroalbuminuria, dan dapat juga tanpa albuminuria namun mengembangkan eLFG <60 ml/menit/1,73 m². Beberapa data menunjukkan persentasi yang cukup tinggi, mereka yang mengalami penurunan fungsi ginjal tidak memiliki albuminuria sebelumnya. Prevalensi presentasi PGD dengan albuminuria menunjukkan penurunan antara 2009 dan 2014 dibandingkan sebelumnya; sedangkan sebaliknya presentasi PGD dengan penurunan eLFG <60 ml/menit/1,73 meningkat. Kadar albuminuria yang rendah dan atau penurunan eLFG yang sedikit, tidak menghalangi perubahan perkembangan PGD secara struktural. Sebuah studi autopsi menemukan prevalensi PGD yang didiagnosis secara histologis jauh lebih tinggi dibandingkan dengan yang ditunjukkan dari temuan laboratorium klinis.²²

Diagnosis klinis PGD didasarkan atas pengukuran eLFG dan atau albuminuria bersama dengan durasi dari DM serta adanya RD. Penyakit ginjal diabetik secara klinis dapat diidentifikasi oleh adanya rasio albumin-kreatinin ≥ 30 mg/g dan atau penurunan eLFG ≤ 60 ml/min/1,73 m² yang menetap (Tabel 2 dan Tabel 3). Skrining untuk PGD secara rutin dilakukan untuk semua pasien DMT2 dimulai saat pertama kali terdiagnosa. Pada pasien dengan albuminuria,

adanya RD sangat sugestif untuk PGD.²² Tes yang digunakan untuk albuminuria adalah rasio albumin-kreatinin urin dapat dilakukan dengan 3 metode yaitu pada sampel urin sewaktu, sampel urin 24 jam dengan kreatinin (pengukuran secara bersamaan dengan kreatinin), dan sampel berdasarkan waktu (4 jam atau overnight). Standar baku emas pengukuran albuminuria yaitu menghitung kuantitas albumin pada pengumpulan urin 24 jam namun hal ini sulit dalam praktik klinis. Metode pertama merupakan metode yang paling mudah dilakukan dan bersifat informatif sehingga lebih sering diterapkan. Sampel urin pagi hari sangat baik karena adanya variasi diurnal ekskresi albumin.^{23,24}

Tabel 2. Interpretasi albuminuria²⁵

Kategori	Albumin excretion rate (AER) (mg/24 jam)	Albumin creatinine ratio (ACR)	
		mg/gr	mg/mmol
A1	< 30	< 30	< 3
A2	30-300	30-30	3-30
A3	>300	>300	>30

Tabel 3. Interpretasi estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG)²⁵

Kategori	eLFG	Deskripsi
G1	≥ 90	Normal atau tinggi
G2	60-89	Menurun ringan
G3a	45-59	Menurun ringan-sedang
G3b	30-44	Menurun ringan-berat
G4	15-29	Menurun berat
G5	<15	Gagal ginjal

2.2 Dislipidemia (Abnormalitas Lipid Plasma) dan Dislipidemia Diabetik

2.2.1 Definisi

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar fraksi lipid dalam plasma, yaitu K-total, kolesterol K-LDL, dan atau trigliserida (TG) maupun penurunan kadar K-HDL.⁵

Sedangkan dislipidemia diabetik merupakan abnormalitas lipid dikaitkan dengan kondisi diabetes yang dikarakteristikan oleh peningkatan kadar TG, penurunan kadar K-HDL, peningkatan kadar K-LDL yang didominasi oleh sdLDL, serta peningkatan VLDL.⁴

Dalam studi Framingham dan *United States National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES) didapatkan peningkatan kadar K-LDL pada pasien dengan diabetes mirip dengan populasi umum. Begitu pula dalam studi *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), menunjukkan tidak ada perbedaan kadar K-Total antara subyek diabetes dan non-diabetes. Kadar K-LDL sebanding pada pria tetapi lebih tinggi pada wanita dengan DMT2 dibandingkan dengan mereka yang tanpa DMT2. Disisi lain, didapatkan adanya peningkatan kadar TG serum dan penurunan kadar K-HDL.⁴

2.2.2 Patogenesis

Patogenesis dislipidemia diabetik kompleks. Insulin dapat memediasi pengambilan asam lemak bebas (FFA) oleh otot lurik dan jaringan adiposa. Oleh karena itu, peningkatan RI akan menghasilkan peningkatan kadar FFA yang dikirim ke hati, sehingga menyebabkan produksi berlebih dari VLDL dan

peningkatan konsentrasinya, dengan manifestasi klinis hipertrigliseridemia. Aktivitas LPL yang menurun juga menyebabkan akumulasi lipoprotein yang kaya TG dalam plasma. Kolesterol VLDL dapat merangsang pertukaran TG ke ester kolesterol dari HDL dan LDL, yang menyebabkan tingkat katabolik HDL yang lebih tinggi dan konversi LDL menjadi sdLDL yang dapat menembus dinding arteri dan dengan kerentanan yang tinggi terhadap glikasi dan oksidasi, yang dapat menyebabkan aterosklerosis.²⁵

2.3 Hubungan Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar Lipid Plasma Pada Pasien Penyakit Ginjal Diabetik Non Dialisis

Penyakit ginjal diabetik dapat menyebabkan dislipidemia karena disregulasi dari metabolisme lipid. Pada pasien diabetes yang mengalami penurunan eLFG, dislipidemia dapat diperburuk oleh hiperglikemia dan RI. Pengurangan ekspresi dan aktivitas LPL sel endotel juga didapatkan pada pasien dengan PGD. Kelainan ini dapat menyebabkan tertundanya katabolisme dari ApoB yang mengandung lipoprotein kaya TG. Peningkatan kadar Apo-CIII, yang umumnya ditemukan pada pasien dengan mikroalbuminuria, akan menghambat aktivitas LPL. Pada pasien dengan PGD, konsentrasi Apo-AI menurun sebagai akibat dari berkurangnya sintesis hati dan peningkatan katabolisme. Konsentrasi Apo-AI yang rendah, penurunan kapasitas pengikatan dengan transporter pengikat adenosin trifosfat-1, dan aktivitas asil transferase kolesterol lesitin yang rendah akan menyebabkan penurunan sintesis HDL.²⁶ Telah dilaporkan bahwa level serum apoB100 meningkat pada PGD. Apolipoprotein B100 disintesis di hati dan ditransfer ke dalam partikel VLDL atau LDL. Dengan demikian, kadar serum

ApoB100 yang tinggi menunjukkan juga adanya peningkatan jumlah VLDL dan partikel LDL.⁴

Cholesteryl ester transfer protein merupakan protein perantara perubahan ester kolesterol dan TG. Telah ditunjukkan bahwa CETP meningkat pada kondisi PGD. Aktivitas CETP diatur oleh apoC-I, yang merupakan penghambat CETP fisiologis. Pada pasien diabetes, kemampuan apoC-I untuk menghambat aktivitas CETP terganggu. Melalui CETP, VLDL menerima ester kolesterol dari HDL dan mentransfer TG ke HDL. Sebagai akibatnya, jumlah partikel sisa VLDL yang kaya kolesterol dan partikel HDL yang miskin kolesterol meningkat, atau dengan kata lain terjadi peningkatan VLDL dan penurunan K-HDL.⁴

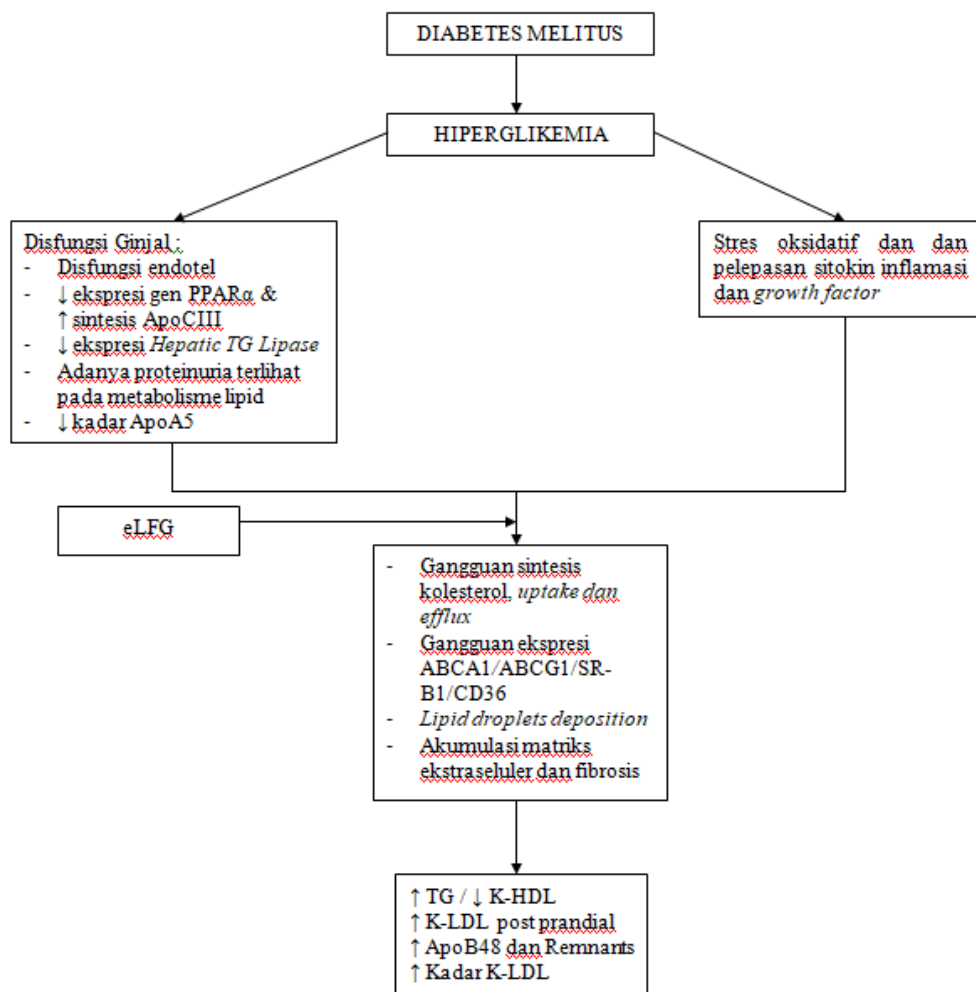
Banyak studi epidemiologi meneliti efek albuminuria dan fungsi ginjal terhadap dislipidemia pada pasien diabetes. Studi oleh Shoji T, dkk terhadap 200 pasien di Jepang dengan DM2 yang menyelidiki perubahan lipoprotein dalam PGD, hasilnya menunjukkan pada pasien dengan peningkatan kadar kreatinin serum, memperlihatkan kadar K-HDL yang lebih rendah, sedangkan K-LDL, tidak menunjukkan adanya perbedaan.²⁷ Suatu studi prospektif besar oleh Yang X, dkk menunjukkan bahwa peningkatan makroalbuminuria merupakan faktor resiko meningkatnya kadar K-Total dan K-LDL. Penurunan kadar K-HDL, dapat memprediksi penurunan eLFG.²⁸ Studi oleh *The Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) and Atherosclerosis Risk in Communities Study* menunjukkan bahwa hipertriglisideremia dan penurunan kadar K-HDL, yang merupakan karakteristik dislipidemia dikaitkan dengan penurunan eLFG pada individu dengan DM2.^{29,30} Dari analisa uji skala besar yang dilakukan oleh *Diabetes*

Control and Complication Trial (DCCT) mendapatkan bahwa albuminuria dikaitkan dengan peningkatan kadar K-total, TG, dan K-LDL.³¹ Studi oleh Palazhy S dan Viswanathan V yang meneliti abnormalitas lipid pada pasien DMT2 yang disertai *overt nephropathy* menunjukkan kadar K-total, TG dan K-LDL meningkat secara signifikan pada pasien dengan *overt nephropathy*.¹⁶ Kolhar U dan Priyanka P yang meneliti profil lipid yang dikaitkan dengan PGD menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara PGD dengan meningkatnya parameter lipid K-LDL, K-total dan TG, serta tidak berkaitan dengan K-HDL.³² Penelitian yang dilakukan oleh Kajingulu FM, dkk menunjukkan pola dislipidemia tersering pada kondisi albuminuria yang abnormal adalah peningkatan kadar TG dan penurunan K-HDL.³³ Penelitian oleh Tseng CH di Taiwan pada 549 pasien DMT2, mendapatkan pola dislipidemia yang berbeda pada mikroalbuminuria dan makroalbuminuria, namun dikatakan bahwa kadar TG meningkat secara signifikan pada tiga tahap albuminuria.³⁴

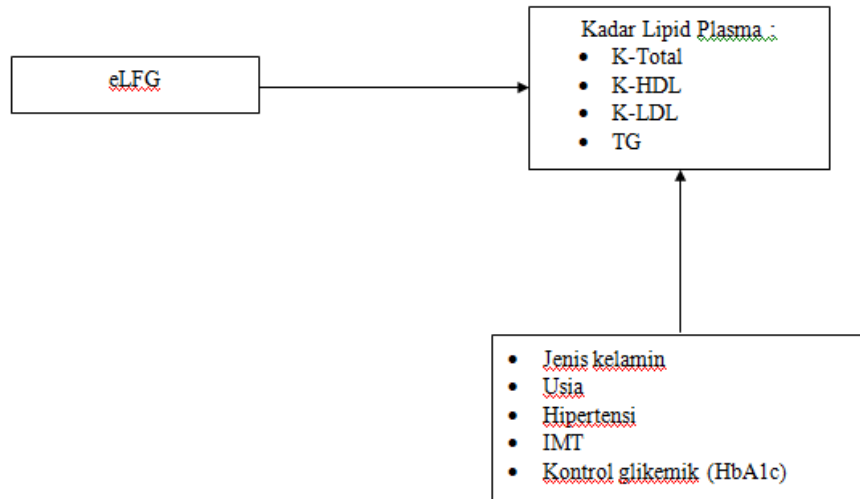
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



3.3 Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG)
2. Variabel terikat : kadar lipid plasma (K-Total, K-HDL, K-LDL, TG)
3. Variabel perancu : jenis kelamin, usia, hipertensi, IMT, control glikemik (HbA1C)

3.4 Hipotesis Penelitian

Kadar lipid plasma pasien PGD ND berbeda sesuai dengan tingkat eLFG, dimana semakin rendah eLFG, semakin rendah pula kadar K-HDL; dan semakin rendah eLFG semakin tinggi kadar K-Total, K-LDL, dan TG.