

TESIS

**FAKTOR -FAKTOR YANG MEMPENGARUHI
RENAL RESISTIVE INDEX
PADA PASIEN DIABETES MELLITUS**

*DETERMINANTS OF RENAL RESISTIVE INDEX IN INDIVIDUAL
WITH DIABETES MELLITUS*

Disusun dan diajukan oleh :

WULANSARI MANGAMPA

C015192004



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

2024

**FAKTOR -FAKTOR YANG MEMPENGARUHI
RENAL RESISTIVE INDEX
PADA PASIEN DIABETES MELLITUS**

*DETERMINANTS OF RENAL RESISTIVE INDEX
IN INDIVIDUAL WITH DIABETES MELLITUS*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

WULANSARI MANGAMPA

C015192004

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) PROGRAM STUDI ILMU
PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

FAKTOR – FAKTOR YANG MEMPENGARUHI RENAL RESISTIVE INDEX PADA PASIEN DIABETES MELITUS

DETERMINANTS OF RENAL RESISTIVE INDEX IN INDIVIDUAL
WITH DIABETES MELITUS

Disusun dan diajukan oleh :

WULANSARI MANGAMPA

Nomor Pokok : C015192004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 September 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

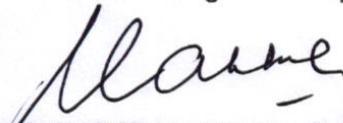
Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



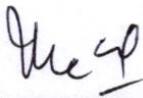
Dr.dr. Hasyim Kasim, SpPD, K-GH
NIP. 19591024 198710 1 001



Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD
NIP. 19660916 199903 2 001

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp. PD, KP
NIP. 197506132008121001



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Wulansari Mangampa

NIM : C015192004

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : "Faktor -Faktor Yang Mempengaruhi Renal Resistive Index Pada Pasien Diabetes Mellitus" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 20 September 2024

Yang Menyatakan,



dr. Wulansari Mangampa

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. DR. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus pembimbing tesis saya, guru, dan orang tua saya selama menjalani Pendidikan dari awal masuk pendidikan hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu dalam melaksanakan pendidikan selama ini serta memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam, juga telah menjadi sosok guru dan orang tua yang sangat berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya serta arahan nya kepada saya.
3. **DR. dr. H. Andi Muh. Takdir, SpAn, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit dalam.
4. **Prof. DR. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami, juga mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, beliau sekaligus sebagai pembimbing tesis saya, guru serta orang tua saya yang sangat berharga sejak awal masuk pendidikan di prodi ilmu penyakit dalam hingga saat ini, terima kasih banyak telah senantiasa banyak meluangkan waktu, tenaga, serta pikirannya untuk mendidik, memberikan banyak ilmu, mengarahkan, membimbing dan memberi nasehat serta motivasi kepada saya serta selalu memberi jalan keluar di saat sayamenemukan kesulitan selama menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Prof. DR. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan penguji tesis saya. Terima kasih atas kesediaan beliau untuk selalu dapat meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing kami baik saat

visite maupun pada saat pembacaan ilmiah di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru sekaligus orang tua yang sangat berharga yang senantiasa mengajar, membimbing dan memberikan nasihat kepada kami selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih atas kesediaan meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, koreksi dan arahnya dalam proses pembuatan tesis saya.

6. **DR. dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P, SpP (K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih atas kesediaannya untuk senantiasa memberikan ilmu, arahan, memotivasi dan membantu dalam mengerjakan tugas-tugas selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
7. **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.d, Sp.PD, K-HOM** selaku mantan Sekretaris Departemen Ilmu penyakit dalam dan **dr. Endy Adnan, Ph.d, Sp.PD, K-R** Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam terpilih, terimakasih atas ilmu, bimbingan dan arahnya selama saya menempuh proses pendidikan.
8. **DR.dr. Hasyim Kasim, Sp.PD K-GH** selaku pembimbing akademik, penguji tesis, dan pembimbing refarat 1 saya. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan memberikan ilmu, arahan kepada saya dalam menjalani proses pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Terima kasih atas kesediaan meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, koreksi dan arahnya dalam proses pembuatan tesis dan refarat saya.
9. **Dr.dr. Erwin Arief, Sp.P, Sp.PD**, selaku penguji tesis saya. Terima kasih atas kesediaan meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya.
10. **DR.dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R**, selaku selaku Ketua Program Studi Sp-2 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta guru serta pembimbing Laporan Kasus dan Paper Nasional. Terima kasih atas kesediaan beliau meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya selama pendidikan.
11. **dr. Arifin Seweng, M.PH** selaku pembimbing statistik saya. Terima Kasih atas kesediaannya meluangkan banyak waktu untuk memberikan ilmu, arahan, bimbingan dan koreksi selama proses penyusunan tesis saya.
12. Seluruh Guru-guru Besar, para Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa mendidik, memberikan ilmu yang sangat bermanfaat dan banyak

membantu saya dalam memperoleh pengalaman selama pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam

13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. PTN UNHAS, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina dan RSUD Maba atas segala bantuan, fasilitas dan kerjasamanya selama saya menempuh pendidikan.
14. Para staf pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut banyak membantu selama saya menempuh pendidikan. Kepada Pak Udin,, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk, Pak Razak dan Kak Asmi, saya ucapkan banyak terima kasih,
15. **Kepada Tim Peneliti:** dr.Khadijah Khairunisa Sp.PD, K-GH, dr.Ahmad Fikri, Sp.PD. Terimakasih telah membimbing dan membantu dalam penelitian ini.
16. **Teman Angkatan Januari 2020** :dr. Indra, dr. Arief, dr. Dzulfikar, dr. Rizqullah, dr. Ilham, dr. Wahyu, dr. Robi, dr. Puspa , dr. Elvira, dr. Edwinda, dr. Fitri, dr. Aulia, dr. Renny dr. Endang, dr. Dian. Terima kasih untuk dapat senantiasa saling membantu, mendukung dan menguatkan dalam menjalani proses pendidikan PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam.
17. **Teman sejawat pada peserta PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.** Terimakasih atas segala bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada kesempatan ini tidak lupa saya menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya pada kedua orang tua saya : ayah **Alm. Lallo Mangampa** dan ibu **Margariche Panannangan**. Terima Kasih atas segala cinta kasih sayang, ilmu, jerih payah, doa, dukungan dan pengorbanan yang tanpa pamrih kepada saya. Ilmu dan cita cita yang telah saya raih tidak lain adalah berkah dari semua doa-doa kedua orang tua saya. Kepada kedua mertua saya **Marthen Siola** dan **Agustina Bungin** yang telah memberikan limpahan kasih sayang, nasehat, dukungan serta doa nya di setiap langkah saya selama ini. Terima kasih untuk suami saya yang tercinta **Manasye Sirenden Marthen** dan anak saya yang sangat saya sayangi **Jasiel Siola Manasye** atas doa, dukungan, motivasi dan pengertiannya selama ini sehingga membuat saya bersemangat untuk menyelesaikan pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat memberi manfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan rahmatnya bagi kita semua. Amin.

Makassar, 20 September 2024

Wulansari Mangampa

ABSTRAK

Wulansari Mangampa : **Faktor-faktor yang Mempengaruhi Renal Resistive Index Pada pasien Diabetes Melitus** (dibimbing oleh Hasyim Kasim dan Andi Makbul Aman).

Latar Belakang dan Tujuan. Studi ini meneliti faktor-faktor yang terkait dengan peningkatan indeks resistif ginjal pada pasien dengan diabetes mellitus. *Renal Resistive Index* (RRI) diukur menggunakan USG doppler untuk menunjukkan resistensi pembuluh darah ginjal. Peningkatan RRI telah diamati pada populasi pasien diabetes mellitus. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki faktor-faktor antara lain usia, jenis kelamin, tekanan darah tinggi, detak jantung, indeks massa tubuh, merokok, dislipidemia, durasi diabetes mellitus dan komorbiditas atau obat-obatan tertentu untuk meningkatkan kualitas manajemen klinis pasien dengan diabetes mellitus.

Metode. Penelitian dilakukan secara cross-sectional di RSUD Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada pasien dewasa dengan diabetes mellitus tipe 2 menggunakan USG Doppler. Peningkatan indeks resistif ginjal didefinisikan sebagai nilai yang lebih besar dari 0,70. Peneliti menganalisis nilai indeks resistif ginjal dalam kaitannya dengan faktor-faktor seperti usia, durasi diabetes, tekanan darah, detak jantung, indeks massa tubuh, dislipidemia, komorbiditas, merokok, dan obat-obatan. Data dianalisis menggunakan regresi logistik dan uji statistik *chi-square*.

Hasil. Penelitian menunjukkan bahwa usia, detak jantung, dislipidemia (*odd ratio* 10,2), dan durasi diabetes lebih dari 10 tahun (*odd ratio* 8,9) adalah faktor yang mempengaruhi indeks resistif ginjal. Pasien dengan tekanan darah tinggi, obesitas, penggunaan beta-blocker, dan penyakit jantung koroner memiliki proporsi peningkatan indeks resistif ginjal yang lebih tinggi.

Kesimpulan. RRI pada pasien diabetes mellitus dipengaruhi oleh detak jantung, usia, durasi diabetes dan dislipidemia, dimana dislipidemia merupakan faktor yang paling signifikan.

Kata kunci: Indeks resistif ginjal, Diabetes mellitus, ultrasonografi ginjal.

ABSTRACT

Wulansari Mangampa : **Determinants Of Renal Resistive Index In Individuals With Diabetes Mellitus** (supervised by Hasyim Kasim and Andi Makbul Aman).

Background and Aim. This study examined factors associated with elevated renal resistive index in patients with diabetes mellitus. RRI, measured using Doppler ultrasound, indicates renal vascular resistance. Increased RRI has been observed in individual with diabetes mellitus. The aim of this research was to investigate factors linked to higher RRI include older age, female gender, high blood pressure, elevated heart rate, increased body mass index, smoking, dyslipidemia, and certain medical conditions or medications to enhance clinical management of patients with type 2 diabetes.

Methods. This was a cross-sectional study conducted at Wahidin Sudirohusodo hospital in Makassar. It included adult patients with type 2 diabetes mellitus who underwent doppler ultrasonography. An elevated renal resistive index was defined as a value greater than 0.70. The researchers analyzed the renal resistive index values in relation to factors such as age, diabetes duration, blood pressure, heart rate, body mass index, dyslipidemia, medical history, smoking, and concurrent medications. The data were analyzed using logistic regression and chi-square statistical tests.

Results. The study found that age, heart rate, dyslipidemia (odd ratio 10.2), and over 10 years of diabetes (odd ratio 8.9) were factors influencing the renal resistive index. Patients with high blood pressure, obesity, beta-blocker use, and individu with coronary heart disease had a higher proportion of elevated renal resistive index.

Conclusions. RRI in patients with diabetes mellitus is influenced by heart rate, age, duration of diabetes and dyslipidemia, where dyslipidemia is the most significant factor.

Keywords: Renal resistive index, Diabetes mellitus, renal ultrasonography.

DAFTAR ISI

DAFTAR SINGKATAN	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	12
3.1 Kerangka Teori	12
3.2 Kerangka Konsep.....	13
3.3 Hipotesis Penelitian	13
BAB IV METODE PENELITIAN	14
4.1 Desain Penelitian.....	14
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	14
4.3 Populasi dan sampel Penelitian.....	14
4.4 Kriteria Inklusi dan eksklusi	14
4.5 Perkiraan Besar Sampel Penelitian.....	15
4.6 Metode Pengambilan sampel	15
4.7 Analisa Data	15
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	16
4.9 Etik Penelitian	20
4.10 Alur Penelitian	21

BAB V HASIL PENELITIAN	22
5.1 Gambaran Umum Sampel	22
5.2 Analisis Faktor yang Berpengaruh terhadap RRI	23
5.3 Analisis Multivariat.....	28
BAB VI PEMBAHASAN	30
BAB VII PENUTUP	34
DAFTAR PUSTAKA.....	36

DAFTAR SINGKATAN

ACEi	: <i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i>
AGES	: <i>advance glycolication end products</i>
ARB	: <i>angiotensin II receptor blocker</i>
CCB	: <i>calcium channel blocker</i>
DM	: diabetes mellitus
ET	: endotelin
HbA1C	: hemoglobin A1c
IMT	: indeks massa tubuh
NO	: nitric oksida
OR	: odds ratio
PPOK	: penyakit paru obstruktif kronis
PJK	: penyakit jantung koroner
RRI	: <i>renal resistive index</i>
USG	: ultrasonografi

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme peningkatan indeks resistif ginjal pada diabetes mellitus... 6

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Gambaran Umum Sampel Penelitian	20
Tabel 2. Pengaruh Usia terhadap RRI	21
Tabel 3. Pengaruh Jenis Kelamin terhadap RRI	21
Tabel 4. Pengaruh Hipertensi terhadap RRI	22
Tabel 5. Pengaruh Nadi terhadap RRI	22
Tabel 6. Pengaruh IMT terhadap RRI	23
Tabel 7. Pengaruh Merokok terhadap RRI	23
Tabel 8. Pengaruh Durasi Diabetes Mellitus terhadap RRI	24
Tabel 9. Pengaruh Dislipidemia terhadap RRI	24
Tabel 10. Sebaran Kategori RRI menurut Terapi Medikamentosa	25
Tabel 11. Sebaran Kategori RRI menurut Komorbid	26
Tabel 12. Analisis Multivariat Pengaruh Usia dan Durasi DM terhadap RRI ...	26

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes mellitus penyebabnya bervariasi mulai dari predominan defisiensi insulin disertai resistensi insulin relatif sampai dominan gangguan sekresi insulin bersama dengan resistensi insulin. Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menjelaskan prevalensi DM nasional adalah sebesar 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terdiagnosis DM. Pasien DM juga sering mengalami komplikasi akut dan kronik yang serius, dan dapat menyebabkan kematian.¹

Komplikasi yang terjadi akibat penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati. Gangguan mikrovaskular dapat terjadi pada mata dan ginjal. Perubahan patologis ginjal pada DM adalah akibat aterosklerosis arteri intra dan ekstra renalis bersamaan dengan mikroangiopati kapiler glomerulus, arteriol aferen, dan arteriol eferen.²

Indeks resistif ginjal atau *renal resistive index* (RRI), dihitung sebagai (kecepatan sistolik puncak-kecepatan diastolik akhir)/kecepatan sistolik puncak, adalah ukuran noninvasif yang diperoleh dari ultrasonografi Doppler ginjal untuk menilai hemodinamik ginjal. Selain itu, RRI memberikan informasi prognostik yang berkaitan dengan pembuluh darah sistemik.³ RRI ginjal terkait erat dengan arteriosklerosis ginjal dan sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa RRI meningkat pada diabetes mellitus.⁴ Nilai RRI normal pada orang dewasa berkisar antara 0,47–0,70 dengan selisih antara dua ginjal kurang dari 5%–8%.⁵ Dalam beberapa studi nilai $RRI \geq 0,75$ dikaitkan dengan komplikasi mikrovaskular,

nefropati diabetik, retinopati, dan neuropati sensorik bila dibandingkan dengan nilai referensi RRI < 0,7.⁶

Studi menunjukkan faktor yang berhubungan dengan peningkatan RRI adalah usia,^{7,8,9} jenis kelamin perempuan,¹⁰ kreatinin serum,^{5,11} tekanan darah diastolik,^{11,12} tekanan darah sistolik yang tinggi,¹³ nadi,¹⁰ index massa tubuh dan dislipidemia.^{3,10,14} Beberapa penelitian juga menyebutkan peningkatan RRI pada perokok⁸ dan pasien yang menggunakan *beta blocker*, *angiotensin II receptor blocker (ARB)*, *angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi)*, *calcium channel blocker (CCB)*,¹⁵ dan diuretik.^{10,16} Heritabilitas juga dilaporkan pada suatu studi mempegaruhi nilai RRI.¹⁰

Pada penelitian ini mencari faktor – faktor yang mempengaruhi nilai RRI pada pasien diabetes mellitus tipe menggunakan sonografi doppler yang mudah diterapkan, non invasif dan mampu menilai secara dini karakteristik ginjal pada pasien DM tipe 2, sehingga memberikan luaran yang baik disamping adanya faktor – faktor dari pasien diabetes mellitus tipe 2 itu sendiri yang mempengaruhi RRI.¹⁷

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh usia, jenis kelamin, tekanan darah, nadi, indeks massa tubuh, dislipidemia, merokok, terapi medikamentosa, durasi diabetes mellitus, dan komorbiditas terhadap nilai RRI pada pasien diabetes mellitus.

1.3 Tujuan Penelitian

1. 3. 1 Tujuan umum

Mengetahui faktor – faktor yang mempengaruhi RRI pada pasien diabetes mellitus.

2.2.1 3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui pengaruh usia terhadap RRI pada pasien diabetes mellitus.

- 2) Mengetahui pengaruh jenis kelamin terhadap RRI pada pasien diabetes mellitus.
- 3) Mengetahui pengaruh tekanan darah terhadap RRI pada pasien diabetes mellitus.
- 4) Mengetahui pengaruh nadi terhadap RRI pada pasien diabetes mellitus.
- 5) Mengetahui pengaruh indeks massa tubuh terhadap RRI pada pasien diabetes mellitus
- 6) Mengetahui pengaruh dislipidemia terhadap RRI pada pasien diabetes mellitus.
- 7) Mengetahui pengaruh merokok terhadap RRI pada pasien diabetes mellitus.
- 8) Mengetahui pengaruh terapi medikamentosa (*beta blocker*, diuretik, ARB, CCB, ACEi) terhadap RRI pada pasien diabetes mellitus.
- 9) Mengetahui pengaruh durasi diabetes mellitus terhadap RRI.
- 10) Mengetahui pengaruh komorbiditas terhadap RRI.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat atau masukan ilmu pengetahuan mengenai faktor – faktor yang mempengaruhi nilai RRI pada pasien DM, sehingga dapat dijadikan sebagai acuan tambahan tatalaksana dan deteksi dini komplikasi diabetes mellitus pada ginjal agar mengurangi morbiditas serta mortalitas. Mamfaat lainnya diharapkan dengan mempertimbangkan faktor-faktor selain diabetes mellitus itu sendiri yang berkontribusi ketika melakukan pemeriksaan RRI.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.¹

2.1.2 Epidemiologi Diabetes Mellitus

Secara global, diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes pada tahun 2014, dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980. Prevalensi global diabetes hampir dua kali lipat sejak tahun 1980, meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa.² Prediksi *International Diabetes Federation* juga menunjukkan bahwa pada tahun 2019 - 2030 terdapat kenaikan jumlah pasien DM dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta pada tahun 2030. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia, berdasarkan pola pertumbuhan penduduk, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 nanti akan ada 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM pada urban (14,7%) dan rural (7,2%), maka diperkirakan terdapat 28 juta pasien diabetes di daerah urban dan 13,9 juta di daerah rural.¹

2.1.3 Klasifikasi dan Etiologi Diabetes Mellitus

Berdasarkan penyebabnya, DM dibagi menjadi 4 tipe yakni diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes mellitus gestasional, dan diabetes mellitus tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain. Diabetes mellitus tipe 1 disebabkan destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut. Diabetes mellitus 2 yang ditandai dengan resistensi insulin, penurunan produksi insulin disertai dengan inflamasi kronik pada berbagai organ.

Diabetes mellitus gestasional Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes. Diabetes mellitus tipe spesifik yang disebabkan oleh penyebab lain terdapat misalnya pada sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, *maturity onset diabetes of the young* [MODY]), penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis), obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).¹

2.1.4 Diagnosa Diabetes Mellitus

Diagnosa DM ditegakkan dengan pemeriksaan kadar glukosa plasma puasa minimal 126 mg/dL, pemeriksaan glukosa plasma 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, pemeriksaan glukosa plasma sewaktu 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia atau pemeriksaan HbA1c 6,5% dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT).

2.1.5 Penyulit Diabetes Mellitus

Penyulit DM dibagi atas penyulit akut dan kronik. Penyulit akut berupa koma diabetikum, asidosis diabeti, maupun hipoglikemia. Sedangkan penyulit kronik dibagi atas penyulit mikrovaskular dan makrovaskular.¹ Setiap pasien DM yang mengalami penyulit akut maupun kronik dapat menurunkan derajat kualitas hidup dan meningkatkan angka mortalitas. Pada ginjal, komplikasi dan perubahan patologis ginjal terjadi akibat aterosklerosis arteri ekstra renalis bersama dengan mikroangiopati kapiler glomerulus, arteriol aferen dan arteriol eferen.²²

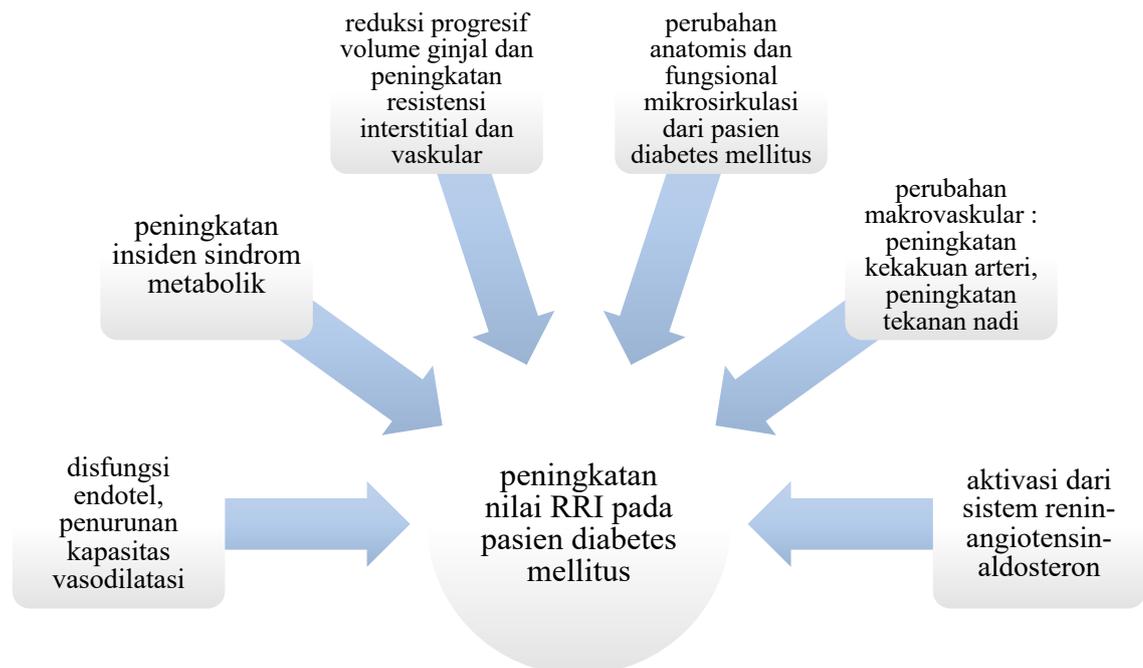
Retnakaran *et al.* (2006) menyebutkan 38% pasien mengalami mikroalbuminuria dan 29% menunjukkan penurunan laju filtrasi glomerulus setelah 15 tahun perjalanan penyakit diabetes mellitus. Selain itu, mereka melaporkan 2,8% dari pasien dengan mikroalbuminuria dan 2,3% dari pasien dengan penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus menjadi penyakit ginjal tahap akhir.¹⁸ Gheith *et al.* (2016) menyebutkan bahwa pasien diabetes mellitus akan mengalami penyakit

ginjal secara bertahap meningkat sebesar 17,3%, 24,9%, dan 24,9% selama 5 tahun pertama, 10 tahun, dan 15 tahun sejak diagnosis.¹⁹

2.1.6 Hubungan Diabetes Mellitus dan *Renal Resistive Index*

Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa RRI meningkat pada diabetes mellitus.⁴

Beberapa studi menyebutkan beberapa mekanisme yang mendasari peningkatan RRI menyebabkan fibrosis pembuluh darah ekstrarenalis. Pada pasien DM, hiperglikemia kronis memicu menyebabkan disfungsi endotel, stres oksidatif, dan inflamasi pada pembuluh darah ginjal dan terjadi perubahan struktural pada arteri dan arteriol ginjal, termasuk penebalan dinding pembuluh darah, pembentukan plak aterosklerotik, dan penurunan elastisitas. Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron juga dikemukakan dalam patomekanisme peningkatan RRI pada pasien diabetes mellitus.^{5,6,20}



Gambar 1 . Mekanisme peningkatan indeks resistif ginjal pada diabetes mellitus.⁵

Adanya lesi makrovaskular ginjal terkait antara RRI, ekskresi albumin urin, dan klirens kreatinin.²¹ Penyakit tubulointerstitial mungkin ada pada diabetes mellitus dengan insufisiensi ginjal nonalbuminurik dan dapat terkait dengan gangguan patogenetik lainnya, seperti nefropati iskemik.²²

2.2 Renal Resistive Index

2.2.1 Definisi Renal Resistive Index

Renal Resistive Index adalah indeks sonografi arteri intrarenal yang mencerminkan resistensi arteri renalis.¹²

2.2.2 Pengukuran dan Perhitungan Renal Resistive Index

Renal resistive index dapat dihitung secara manual atau dapat dihitung otomatis oleh alat ultrasonografi (USG). Resistensi aliran renalis secara progresif meningkat dari bagian hilar ke daerah lebih perifer, sehingga direkomendasikan pengukuran RRI dilakukan pada level arteri arcuata atau interlobar yang berdekatan dengan medulla piramid. Pengukuran dilakukan pada beberapa lokasi yang berbeda (superior, media dan inferior), dihitung dengan rumus : $(\text{peak systolic velocity} - \text{end diastolic velocity}) / \text{peak systolic velocity}$, dan diambil rata-rata dari 3 tempat pengukuran untuk masing-masing ginjal. Kisaran ambangnya adalah 0,70. Nilai yang meningkat dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.⁶

RRI digunakan untuk mengevaluasi berbagai kondisi klinis seperti penilaian penolakan allograft ginjal, deteksi dan pengelolaan stenosis arteri ginjal, evaluasi risiko penyakit ginjal kronis dan penyakit ginjal obstruktif akut dan kronik.⁷

2.2.3 Faktor – faktor yang Mempengaruhi Renal Resistive Index

2.2.3.1 Pengaruh tekanan darah pada Renal Resistive Index

Terdapat studi pada pasien dengan hipertensi essensial, dimana indeks resistif ginjal (RRI) dikaitkan dengan awal kondisi kerusakan organ, seperti peningkatan ketebalan intima-media karotis dan hipertrofi ventrikel

kiri.²³ Selain itu pada pasien hipertensi, telah terdapat fibrosis interstisial, jumlah glomerulus dan pembuluh darah ginjal berkurang karena peningkatan kekakuan arteriolar menyebabkan peningkatan resistensi ginjal.²³ Hamano *et al.* telah menunjukkan bahwa RRI terkait dengan tekanan darah diastolik. Peningkatan RRI lebih dipengaruhi oleh tekanan diastolik dibandingkan sistolik.^{24, 25}

2.2.3.2. Pengaruh Nadi pada *Renal Resistive Index*

Parameter hemodinamik dalam menentukan nilai indeks resistif ginjal pada pasien dengan diabetes mellitus juga berperan penting. Penelitian oleh Geraci *et al.* telah mengemukakan hubungan antara RRI dan kecepatan gelombang denyut nadi aorta.^{26, 27} Korelasi yang signifikan juga dikemukakan antara resistensi ginjal dan kekakuan aorta,^{11, 26, 28} tekanan sentral denyut nadi¹¹ dan kecepatan gelombang denyut nadi brakialis.^{26, 29, 30}

Menurut literatur, ada beberapa faktor di luar fungsi pompa jantung yang dapat mempengaruhi RRI. Misalnya, korelasi terbalik antara RRI dan detak jantung. Peningkatan RRI karena bradikardia disebabkan karena ada perpanjangan diastol dan penurunan kecepatan akhir diastolik.²² Beberapa penelitian lain menyimpulkan korelasi antara RRI dan penggunaan beta-blocker.^{24, 26}

2.2.3.3 Pengaruh Jenis Kelamin pada *Renal Resistive Index*

Wanita cenderung menunjukkan nilai RRI yang lebih tinggi dibandingkan dengan pria dalam beberapa studi. Pada studi "*Doppler Indexes of Left Ventricular Systolic and Diastolic Flow and Central Pulse Pressure in Relation to Renal Resistive Index*" menyebutkan RRI rata-rata pada wanita adalah $0,612 \pm 0,056$, sedangkan pada pria adalah $0,585 \pm 0,059$, dengan perbedaan yang signifikan secara statistik.¹³ Hal ini mungkin disebabkan karena wanita sering memiliki faktor risiko dan kondisi medis seperti gangguan autoimun yang dapat memengaruhi RRI.³¹ Selain itu,

kehamilan memengaruhi RRI melalui berbagai mekanisme fisiologis yang memengaruhi sistem hemodinamik wanita,³² termasuk fungsi ginjal. Avramoska *et al.* dalam studinya menyebutkan bahwa hormon kehamilan seperti estrogen, relaxin, dan oksida nitrat dapat memodulasi RRI. Selama kehamilan kecepatan akhir diastolik mengalami perubahan yang daripada kecepatan puncak sistolik.³⁰ Selain itu, faktor-faktor seperti indeks massa tubuh yang sedikit lebih tinggi pada wanita²⁰. Menopause³³ juga telah dikaitkan dengan peningkatan RRI.

2.2.3.4. Pengaruh Usia dan Durasi Diabetes Mellitus pada *Renal Resistive Index*

Studi oleh Lin *et al.* (2003) menunjukkan hanya sekitar 15% perubahan RRI terkait usia.⁴² Dengan demikian, RRI tidak dapat dijadikan faktor utama populasi sehat. Selain itu, terdapat beberapa studi yang menerangkan pengaruh usia terhadap perubahan RRI^{6, 26} Peningkatan RRI pada usia tua antara lain disebabkan arteriosklerosis yang menyebabkan resistensi vaskular ginjal, fibrosis interstisial fokal, glomerulosklerosis, dan sklerosis arteriolar.⁴² Durasi dari diabetes itu sendiri terkait dengan aterosklerosis.⁴²

2.2.3.5 Pengaruh Indeks Massa Tubuh pada *Renal Resistive Index*

Indeks massa tubuh (IMT) juga pernah diteliti menjadi faktor yang mempengaruhi nilai RRI. Studi terbaru oleh Moriconi *et al.* telah menemukan hubungan yang signifikan antara RRI dan kelainan vaskular pada individu dengan obesitas berat.³⁴ Mereka menunjukkan bahwa RRI mencerminkan perubahan resistensi vaskular. Terdapat perubahan struktur vaskular dan gangguan fungsi endotel, yang dapat mempengaruhi hemodinamik ginjal yang terkait dengan obesitas. Obesitas dapat menyebabkan peningkatan laju filtrasi glomerulus.^{35, 36} Obesitas dapat mengaktifkan RAAS, yang menyebabkan peningkatan produksi aldosteron.

Hal ini dapat menyebabkan hipertensi dan semakin memperburuk kerusakan ginjal.³⁷

2.2.3.6 Pengaruh Dislipidemia pada *Renal Resistive Index*

Diet tinggi lemak, yang sering dikaitkan dengan obesitas, dapat menyebabkan penumpukan trigliserida dan kolesterol di ginjal. Lipotoksisitas ini dapat memicu peradangan dan stres oksidatif, yang merusak sel-sel ginjal.³⁸ Diet tinggi lemak dilaporkan dapat meningkatkan stres oksidatif dan mengganggu fungsi mitokondria dalam sel ginjal.³⁸ Peningkatan kadar trigliserida, kolesterol total, dan lipoprotein densitas rendah secara independen dikaitkan dengan kemungkinan lebih tinggi terkena penyakit ginjal kronis.³⁹ Secara keseluruhan, obesitas dapat menyebabkan arteriosklerosis dan fibrosis interstisial yang mempengaruhi RRI. Peradangan sistemik yang pada obesitas berdampak buruk pada endotel vaskular, yang menyebabkan disfungsi endotel dan meningkatkan RRI. Faktor-faktor ini, bersama dengan resistensi insulin berperan dalam perubahan fungsional dan struktural arterioli pasien dengan obesitas berat.³⁴

2.2.3.7 Pengaruh Merokok dan komorbid Penyakit Paru Obstruktif Kronis pada *Renal Resistive Index*

Para peneliti juga telah menemukan bahwa penurunan fungsi ginjal pada pasien dengan riwayat merokok dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dikaitkan dengan obstruksi jalan napas dan inflamasi. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa fungsi paru-paru yang lebih rendah, volume ekspirasi paksa dalam satu detik yang lebih rendah, kadar penanda inflamasi TNF- α yang lebih tinggi, dan usia yang lebih tua adalah faktor yang mempengaruhi fungsi ginjal pada pasien PPOK.⁸

2.2.3.8 Pengaruh Medikamentosa pada *Renal Resistive Index*

Nilai RRI juga disebutkan terkait dengan obat-obatan yang memengaruhi fungsi pembuluh darah, seperti nitrogliserin dan kaptopril.¹¹ Diuretik,²⁶ beta-blocker,^{26,40} dan *calcium channel blocker*¹⁵ juga telah terbukti memengaruhi indeks resistif ginjal.

2.2.3.9 Pengaruh Komorbiditas lainnya pada *Renal Resistive Index*

Pada gagal jantung, mekanisme peningkatan RRI dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti perfusi arteri yang berkurang, cedera glomerulus dan tubulus-interstitial, dimana terkait dengan *preload* jantung, kongesti vena juga reaktif oksidan, disfungsi endotel, dan peningkatan sekresi sitokin inflamasi.²²

Pada penyakit jantung koroner dan stroke serebri, peningkatan nilai RRI tentunya berkaitan dengan aterosklerosis. Calabia, *et al.* menetapkan bahwa nilai RRI lebih dari 0,69 berkorelasi dengan peningkatan kekakuan arteri dan kejadian kardiovaskular aterosklerotik.³ Selain itu, RRI tidak hanya bergantung pada ejeksi fraksi ventrikel kiri jantung dan indeks kinerja miokard, tetapi juga merupakan penanda prognostik independen untuk kejadian kardiovaskular aterosklerotik pada pasien dengan ejeksi fraksi yang normal.²² RRI juga merupakan prediktor infark miokard atau stroke dalam 24 bulan pertama tindak lanjut dan setelah prosedur angiografi invasif.²²