

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Insidensi dan prevalensi diabetes melitus (DM) telah meningkat secara signifikan di seluruh dunia, terutama DM tipe 2. Perkembangan tata laksana DM tipe 2 yang efektif memungkinkan pasien dapat mengatasi komplikasi akut DM tipe 2, sehingga sejumlah komplikasi kronis mulai sering didapatkan (Holt & Hanley, 2012). Salah satu komplikasi yang paling banyak didapatkan pada pasien DM tipe 2 adalah penyakit ginjal diabetik (PGD) (Tuttle *et al.*, 2014). Kerusakan ginjal pada PGD ditandai dengan adanya albuminuria, penurunan GFR (*glomerular filtration rate*), atau keduanya. Namun, pada beberapa pasien, albuminuria dan penurunan GFR bukanlah petanda yang sensitif untuk tahap awal PGD (Zylka *et al.*, 2018). Inovasi baru dibutuhkan untuk memperbaiki *outcome* pasien DM tipe 2 agar tidak terjadi komplikasi PGD, sehingga lahir kebutuhan untuk deteksi dini albuminuria sebagai sarana evaluasi perkembangan penyakit serta target pengobatan PGD (Alicic *et al.*, 2017). Studi epidemiologis menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang positif antara DM tipe 2 dengan peningkatan kadar hs-CRP (*high sensitivity C-reactive protein*), sebuah petanda inflamasi subklinis yang sensitif (Roopakala *et al.*, 2012; Jiang *et al.*, 2013; Gupta *et al.*, 2015). Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa peningkatan hs-CRP serum dengan derajat albuminuria memiliki hubungan positif yang signifikan (Sabanayagam *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2013), sebagian menunjukkan hubungan positif lemah (Pojskic *et al.*, 2018), sementara penelitian oleh Jiang *et al.*

menunjukkan hs-CRP serum tidak berkaitan dengan derajat albuminuria (Jiang *et al.*, 2013). Oleh karena itu, kontroversi hubungan antara kadar hs-CRP serum dengan derajat albuminuria merupakan masalah yang masih perlu untuk diselesaikan dengan penelitian.

Jumlah pasien DM tipe 2 di seluruh dunia pada tahun 2019 sebesar 463 juta jiwa, dan diprediksi meningkat menjadi 700 juta jiwa pada tahun 2045, dengan pertumbuhan terbesar di negara-negara berpenghasilan menengah ke bawah (IDF, 2019; Alicic *et al.*, 2017). Sekitar 30-40% penderita DM tipe 2 akan mengalami komplikasi berupa PGD. DM tipe 2 melalui komplikasinya berupa PGD merupakan salah satu penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir (*end stage renal disease*/ESRD) dan transplantasi ginjal di seluruh dunia (Balla *et al.*, 2018; Zylka *et al.*, 2018). PGD adalah kontributor utama terhadap beban penyakit DM dan menghabiskan biaya perawatan kesehatan yang sangat tinggi (Tuttle *et al.*, 2014). Antara tahun 1990 dan 2012, jumlah kematian terkait PGD meningkat hingga 94%. Mortalitas pasien dengan PGD terutama yang sudah mencapai ESRD terutama akibat penyakit kardiovaskular dan infeksi (Alicic *et al.*, 2017). Pada beberapa kasus, albuminuria yang terjadi pada awal stadium PGD dapat mengalami remisi, baik spontan ataupun sesudah mendapatkan terapi (Persson & Rossing, 2018). Namun, pasien DM yang disertai dengan albuminuria persisten pada kadar 30-299 mg/24 jam sering berkembang menjadi albuminuria persisten pada kadar ≥ 300 mg/24 jam dan berlanjut menjadi PGK stadium akhir (PERKENI, 2019(A)). Deteksi dini albuminuria diharapkan dapat ditindaklanjuti dengan intervensi yang lebih dini sehingga dapat menurunkan kejadian PGK stadium akhir pada DM. Dengan

demikian, kejelasan hubungan antara hs-CRP serum dengan derajat albuminuria menjadi masalah penting yang harus segera dipecahkan.

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara hs-CRP serum dengan berbagai komplikasi DM tipe 2 melalui hubungannya dengan inflamasi *low-grade* kronis, resistensi insulin, dan disfungsi endotel (Tutuncu *et al.*, 2016; Aryan *et al.*, 2018; Wan *et al.*, 2019). Peningkatan hs-CRP berhubungan dengan terjadinya inflamasi *low-grade* kronis yang saat ini dipercaya sebagai mekanisme yang penting dalam patogenesis PGD. Kondisi peningkatan hs-CRP serum terbukti dapat menyebabkan peningkatan ekspresi sitokin-sitokin yang memiliki efek pro-inflamasi (Chauhan *et al.*, 2017; Wan *et al.*, 2019; Xue *et al.*, 2019). Pada tingkat molekular, kondisi peningkatan hs-CRP serum menyebabkan aktivasi pada *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) yang berperan dalam inflamasi serta mengaktivasi sejumlah sel, termasuk di antaranya sel endotel, sel mast, dan makrofag (Silva & de Lacerda, 2012; Adukauskiene *et al.*, 2016). Pada ginjal, inflamasi yang terjadi ini dapat menyebabkan gangguan pada podosit, terjadinya disfungsi endotel, perubahan pada membran basal glomerulus, serta terjadinya jejas pada tubulus yang berperan terhadap terjadinya albuminuria (Lim, 2014; Toth-Manikowski & Atta, 2015). Selain itu, peningkatan hs-CRP serum juga meningkatkan resistensi insulin pada pasien DM tipe 2. Keadaan hiperinsulinemia ini mempunyai peranan dalam hiperfiltrasi glomerular, disfungsi endotel, peningkatan tekanan hidrostatik glomerular, dan peningkatan permeabilitas vaskular, yang secara keseluruhan akan berperan terhadap terjadinya albuminuria (Hsu *et al.*, 2011; Asmathulla *et al.*, 2013; Bandyopadhyay *et al.*, 2013). Dengan demikian, peningkatan kadar hs-CRP serum

diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan akan peningkatan derajat albuminuria yang merupakan salah satu petanda awal PGD.

Penelitian hubungan antara kadar hs-CRP serum dengan derajat albuminuria pada pasien DM tipe 2 belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian ini diharapkan dapat memperkuat teori bahwa inflamasi subklinis kronis ikut berpengaruh terhadap berat ringannya derajat albuminuria. Pada penelitian ini, inflamasi subklinis kronis diukur dengan kadar hs-CRP serum, sedangkan derajat albuminuria diukur dengan pemeriksaan *albumin-to-creatinine ratio* (ACR) urine. Cukup banyak faktor yang memengaruhi kadar hs-CRP serum dan albuminuria sehingga dapat menjadi faktor perancu. Untuk menghindari bias, subjek penelitian ini diambil dari pasien DM tipe 2 yang tidak didapatkan tanda-tanda infeksi, penyakit ginjal kronis, penyakit liver kronis, riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, obesitas, hamil, menstruasi, keganasan, dan konsumsi obat-obatan yang memengaruhi kadar hs-CRP serum dan albuminuria.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar hs-CRP serum dengan derajat albuminuria yang diukur dengan ACR urine pada pasien DM tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis hubungan antara kadar hs-CRP serum dengan ACR urine pada pasien DM tipe 2.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik umum pasien DM tipe 2 di Unit Rawat Jalan Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Mengetahui kadar hs-CRP serum pasien DM tipe 2 di Unit Rawat Jalan Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
3. Mengetahui derajat albuminuria yang diukur dengan ACR urine pada pasien DM tipe 2 di Unit Rawat Jalan Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
4. Menganalisis hubungan antara kadar hs-CRP serum dan derajat albuminuria yang diukur dengan ACR urine pada pasien DM tipe 2 di Unit Rawat Jalan Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan dan teknologi

Memperkuat teori bahwa inflamasi subklinis kronis memiliki peran dalam berat ringannya derajat albuminuria.

1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan

Bila terbukti terdapat hubungan antara inflamasi subklinis kronis yang digambarkan oleh peningkatan kadar hs-CRP serum dengan derajat albuminuria, maka penelitian ini dapat dijadikan acuan dalam tata laksana pasien DM tipe 2, mengingat pasien DM tipe 2 pada umumnya mengalami inflamasi subklinis kronis. Peningkatan kadar hs-CRP serum diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan akan peningkatan derajat albuminuria yang merupakan salah satu petanda awal PGD.

1.4.3 Manfaat bagi subjek penelitian

Subjek penelitian dapat memperoleh informasi mengenai kadar hs-CRP serum dan ACR urine, serta pengaruhnya terhadap perkembangan komplikasi kronis DM tipe 2 berupa PGD.

1.5 Risiko Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian analitik potong lintang (*cross-sectional*) yang bersifat observasional, sehingga risiko penelitian yang mungkin terjadi pada subjek penelitian relatif kecil, antara lain rasa nyeri atau hematoma di lokasi pengambilan darah.