

Diabetes Mellitus dengan Penyulit Kronis

Endah Purnamasari¹, Bambang Poerwantoro²

Abstract

*Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi, Jl. Letjen Suprpto Cempaka Putih Jakarta Pusat 10510

Correspondence

dr. Endah Purnamasari, SpPK
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi, Jl. Letjen Suprpto Cempaka Putih Jakarta Pusat 10510

The term diabetes mellitus describes a metabolic disorder of multiple aetiology characterized by chronic hyperglycaemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Diabetes mellitus cause a long-term damage, dysfunction and failure of various organs. The long-term effects of diabetes mellitus include macroangiopathy and microangiopathy complications, such as progressive retinopathy with potential blindness, nephropathy that may lead to renal failure, and increased risk of cardiovascular, peripheral vascular and cerebrovascular disease. This is a report of a case diabetes mellitus with macroangiopathy and microangiopathy complications.

Keywords : Diabetes mellitus, macroangiopathy, microangiopathy

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia (Powers, 2001). Diabetes mellitus bisa disebabkan oleh destruksi sel beta pankreas karena proses autoimun atau idiopatik yang umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut, resistensi insulin, defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, pengaruh obat atau zat kimia, infeksi, dan sindrom genetik lain. Dalam perjalanan penyakit DM, dapat terjadi penyulit akut dan menahun. Penyulit akut yaitu ketoasidosis diabetik (DKA), keadaan hiperosmolar non ketotik (NKH) atau hipoglikemia. Penyulit menahun dapat berupa makroangiopati yaitu peningkatan risiko penyakit arteri koroner, serta mikroangiopati yaitu nefropati, retinopati, dan neuropati (Perkeni, 2006).

Laporan Kasus:

Seorang pria (59 tahun), dirujuk tanpa diagnosis ke laboratorium Patologi Klinik RSCM untuk pemeriksaan kimia dan urinalisis.

Hasil laboratorium laboratorium Patologi Klinik RSCM diperoleh :

| Pemeriksaan | Hasil | Nilai normal |
|---------------------|---------------|-------------------------|
| Kimia Klinik | | |
| Protein total | 5.1 g/dL | (6.6 – 8.7) |
| Albumin | 2.5 g/dL | (3.4 – 4.8) |
| Globulin | 2.6 g/dL | (1.8 – 3.9) |
| Na | 133 mEq/L | (135 – 147) |
| K | 5.15 mEq/L | (3.5 – 5.5) |
| Cl | 99 mEq/L | (100 – 106) |
| Kreatinin | 2.2 mg/dL | (0.5 – 1.5) |
| Glukosa puasa | 287 mg/dL | (70 – 110) |
| Glukosa 2 jam PP | 263 mg/dL | (70 – 140) |
| Urinalisis | | |
| Makroskopis | | |
| Wama | Kuning | Tidak berwarna – kuning |
| Kejernihan | Keruh | Jernih |
| Berat jenis | 1.010 | 1.003 – 1.030 |
| pH | 6.0 | 4.6 – 8.5 |
| Sedimen sel epitel | + /LPK | + |
| Leukosit | 5 – 6 /LPB | 0 – 5 |
| Eritrosit | 0 – 2 /LPB | 0 – 1 |
| Silinder | - | 0 – 1 |
| Kristal | + /LPK, amorf | - |
| Bakteri | + /LPK | - |
| Protein | - | - |
| Glukosa | 2+ | - |
| Keton | 1+ | - |
| Darah/Hb | - | - |
| Bilirubin | trace | - |
| Urobilinogen | - | - |
| Nitrit | 3.2 um o/L | 3.2 |
| Esterase leukosit | trace | - |

Kesan :

Hiperglikemia, hipoalbuminemia, peningkatan kreatinin serum, proteinuria dan glukosuria.

Saran:

1. Pemeriksaan HbA1C: perkiraan kadar glukosa rata-rata selama 3 bulan.
2. Protein urin kuantitatif dan CCT: untuk memastikan diagnosis nefropati.
3. Profil lipid (kolesterol total, k-HDL, k-LDL, trigliserida): sebagai penyaring faktor risiko penyulit makroangiopati.

Pada pemeriksaan laboratorium lanjutan dengan hasil sebagai berikut:

| Pemeriksaan | Hasil | Nilai normal |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Darah perifer lengkap: | | |
| LED | 30 mm/jam | 0 – 10 |
| Hemoglobin | 11.6 g/dL | 13 – 16 |
| Hematokrit | 33.5 % | 40 – 48 |
| Eritrosit | 4.05 juta/uL | 4.5 – 5.5 |
| Leukosit | 12.1 x 10 ³ /uL | 5 – 10 x 10 ³ |
| Trombosit | 168 x 10 ³ /uL | 150 – 400 x 10 ³ |
| Kimia: | | |
| Cholinesterase | 5457 U/L | (5200 – 12900) |
| Protein total | 4.8 g/dL | (6.6 – 8.7) |
| Albumin | 2.5 g/dL | (3.4 – 4.8) |
| Globulin | 2.3 g/dL | (1.8 – 3.9) |
| Ureum | 144 mg/dL | (10– 50) |
| Kreatinin | 2.0 mg/dL | (0.5 – 1.1) |
| A1C | 10.3 % | (4.5 – 6.3) |
| Kolesterol total | 285 mg/dL | (120 – 200) |
| Trigliserida | 198 mg/dL | (50 – 150) |
| Kolesterol HDL | 76 mg/dL | (40 – 55) |
| Kolesterol LDL | 158 mg/dL | (50 – 130) |
| CCT | 28.38 ml/menit | (68 – 126) |
| Protein k uantitatif urin | 9555 mg/24 jam | |
| Urinalisis | | |
| Makroskopis | | |
| Warna | Kuning | Tidak berwarna – kuning |
| Kejernihan | Keruh | Jernih |
| Berat jenis | 1.010 | 1.003 – 1.030 |
| | 6.0 | 4.6 – 8.5 |
| pH | + /LPK | + |
| Sedimen sel epitel | 5 – 6 /LPB | 0 – 5 |
| Leukosit | 1 – 2 /LPB | 0 – 1 |
| Eritrosit | - | - |
| Silinder | + /LPK, amorf | + |
| Kristal | + /LPK | + |
| Bakteri | - | - |
| Protein | 2+ | - |
| Glukosa | 1+ | - |
| Keton | - | - |
| Darah/Hb | - | - |
| Bilirubin | 3.2 um o/L | 3.2 |
| Urobilinogen | - | - |
| Nitrit | trace | - |
| Esterase leukosit | trace | - |

Pasien juga menjalani pemeriksaan EKG dan konsul ke bagian mata dengan hasil sebagai berikut:

EKG : poor R V1-3
CAD anteroseptal
Konsul bagian mata : retinopati proliferaatif

Diagnosis Kerja:

1. DM tipe 2
2. Nefropati DM
3. Dislipidemia
4. CAD
5. Retinopati proliferaatif

Pembahasan

Bahan pemeriksaan serum dan urin dari pasien pria 59 tahun sebelum mendapat data tambahan dikirim ke laboratorium Patologi Klinik RSCM tanpa diagnosis klinis untuk pemeriksaan kimia dan urinalisis. Hasil pemeriksaan didapatkan urin yang keruh, proteinuria +2, glukosuria +1, protein total dan albumin yang rendah, kreatinin darah tinggi, serta kadar glukosa darah (puasa dan 2 jam PP) tinggi. Dari hasil ini diperkirakan pasien menderita diabetes melitus dengan komplikasi nefropati diabetik.

Setelah mendapat data tambahan dari laboratorium didapatkan Hb rendah, LED meningkat, jumlah leukosit tinggi, glukosa darah puasa dan 2 jam PP tinggi, A1C tinggi, ureum dan kreatinin darah tinggi, protein total dan albumin rendah, protein kuantitatif urin meningkat, kadar profil lipid yang abnormal (tinggi), dan *Creatinine Clearance Test* (CCT) yang rendah. Data tersebut memastikan diagnosis DM tipe 2 dengan komplikasi nefropati diabetik dan hiperlipidemia yang terkait DM. Keluhan penglihatan berkurang yang membuat pasien datang berobat ke RSCM kemungkinan besar merupakan komplikasi mikroangiopati dari DM yang dideritanya.

Kadar glukosa darah puasa dan 2 jam PP pasien ini pada 2 kali pemeriksaan yaitu pada tanggal 31 Agustus dan 3 september 2007 memastikan diagnosis diabetes melitus, yaitu glukosa puasa 240 dan 287mg/dL (≥ 126 mg/dL) serta glukosa darah 2 jam PP 258 dan 263mg/dL (≥ 200 mg/dL). Berdasarkan kadar GDP, GDPP, dan HbA1C pasien ini, maka kriteria pengendalian DM termasuk kategori buruk.

Kadar Hb yang rendah (12,3 g/dL - 11,6 g/dL) kemungkinan disebabkan karena berkurangnya produksi Eritropoietin (EPO), suatu hormon penstimulasi eritropoiesis yang dihasilkan oleh ginjal. EPO dihasilkan oleh fibroblast peritubuler korteks ginjal. Pada nefropati diabetik, kerusakan tidak hanya terjadi pada glomerulus tetapi juga pada fibroblast peritubuler sehingga produksi EPO terganggu. Pasien ini juga mempunyai obesitas sentral dimana jaringan adiposa mengeluarkan sitokin misalnya TNF- α dan IL-6. Sitokin ini bersifat

menopresi produksi dan aktifitas EPO pada stem cell, sehingga turut berperan dalam menyebabkan terjadinya anemia normositik normokrom pada pasien. Selain itu, adanya hematuria kemungkinan juga menjadi penyebab terjadinya anemia, walaupun hematuria yang terjadi masih dalam tahap rendah (+1 pada carik celup dan 1-2/LPB). Terdapat korelasi positif antara beratnya anemia dengan derajat peningkatan ureum, walaupun hubungan ini tidak sepenuhnya linear. Bila CCT turun di bawah 20 ml/menit, maka biasanya hematokrit kurang dari 30%. Hal ini sering terjadi pada ginjal yang fungsinya sudah menurun.

LED (laju endap darah) yang meningkat antara lain disebabkan oleh anemia, tingginya kadar protein plasma terutama fibrinogen dan globulin serta dipengaruhi oleh faktor teknis seperti tegak lurusnya tabung westergreen yang digunakan untuk mengukur LED. Pada anemia terjadi penurunan jumlah eritrosit sehingga merubah rasio eritrosit – plasma, hal ini mempermudah terbentuknya rouleaux yang akhirnya mempercepat LED. Jumlah leukosit yang tinggi biasanya berkaitan dengan proses inflamasi atau infeksi. Walaupun pada pasien ini tidak dijumpai adanya tanda inflamasi seperti peningkatan suhu, kemungkinan sudah terjadi inflamasi pada membran glomerulus.

Pada pasien ini, semua kriteria untuk menegaskan diagnosis nefropati diabetik sudah terpenuhi, yaitu proteinuri kuantitatif $>0,5$ g/24 jam, DM, retinopati diabetik, dan proteinuri dalam 2 kali pemeriksaan dengan interval 2 minggu (tanggal 3 dan 12 september 2007). Pada pasien ini kadar ureum dan kreatinin serum yang meningkat serta CCT yang menurun (28,38 ml/mnt) menandakan manifestasi klinis sudah sampai pada derajat 4 yaitu komplikasi berat. Tahapan nefropati diabetik pasien ini juga sudah sampai pada tahap 4.

Protein total dan albumin darah yang rendah disebabkan peningkatan ekskresi protein melalui urin, terutama albumin. Pada orang normal, ekskresi protein lewat urin < 150 mg/hari, dan albumin hanya < 30 mg/hari. Pada pasien ini, ekskresi protein lewat urin sangat tinggi, yaitu 9555 mg/24 jam, sehingga mengakibatkan berkurangnya kadar protein total dan albumin darah. Hipoalbuminemia menyebabkan menurunnya tekanan onkotik plasma, sehingga cairan berpindah dari kapiler dan sel ke ruang interstitial. Hal ini didukung data pemeriksaan fisik yang menyebutkan adanya edema pada kedua ekstremitas. Proteinuria > 3500 mg/hari menunjukkan kerusakan membran basalis glomerulus yang sudah cukup luas. Keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya hematuria karena sel darah dapat lolos melalui barrier membran glomerulus yang rusak. Pada pasien ini didapatkan adanya hematuria +1 dari pemeriksaan carik celup dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan mikroskopis urin yang menunjukkan data adanya eritrosit 1-2/LPB.

Penyulit mikroangiopati yang merupakan keluhan utama pasien ini dan mendorongnya berobat ke rumah sakit adalah retinopati diabetik yang sering terjadi pada pasien yang menderita DM lebih dari lima tahun. Konsul dari bagian mata menyebutkan adanya retinopati diabetik proliferasif.

Kriteria pengendalian DM dari PERKENI menyebutkan bahwa DM terkontrol dengan baik jika kolesterol total < 200 mg/dL, k-LDL < 100 mg/dL, k-HDL > 40 mg/dL, dan trigliserida < 150 mg/dL, sedang jika kolesterol total 200-239 mg/dL, k-LDL 100-129 mg/dL, k-HDL 35-45 mg/dL, dan trigliserida 150-199 mg/dL, serta buruk jika kolesterol total \geq 240 mg/dL, k-LDL \geq 130 mg/dL, k-HDL <35 mg/dL, dan trigliserida \geq 200 mg/dL. Pada pasien ini didapatkan kadar kolesterol total 285 mg/dL, trigliserida 198 mg/dL, kolesterol HDL 76 mg/dL, dan kolesterol LDL 158 mg/dL. Pola lipid ini menggambarkan adanya hiperlipidemia tanpa penurunan HDL dan masuk ke dalam kriteria pengendalian DM yang buruk. Perlu disarankan pemeriksaan sdLDL untuk mendiagnosis adanya dislipidemia. Adanya riwayat hipertensi dan data EKG yang menunjukkan kelainan makin mendukung diagnosis penyulit makroangiopati berupa Coronary Artery Disease (CAD).

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia (Powers, 2001). Menurut PERKENI, DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 tipe yaitu DM tipe 1, tipe 2, tipe lain dan gestasional. DM tipe 1 disebabkan oleh destruksi sel beta pankreas sehingga umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. Destruksi sel beta bisa terjadi karena proses autoimun atau idiopatik. DM tipe 2 bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin. DM tipe lain bisa disebabkan karena defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pancreas, endokrinopati, pengaruh obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM. DM gestasional adalah intoleransi glukosa yang timbul selama kehamilan (Perkeni, 2006).

Menurut Perkeni (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia), orang dengan faktor risiko DM dibawah ini memerlukan pemeriksaan penyaring DM:

1. Usia \geq 45 tahun.
2. Usia lebih muda, terutama dengan IMT > 23 kg/m², yang disertai dengan:
kebiasaan fisik tidak aktif, turunan pertama dari orang tua dengan DM, riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram, atau riwayat DM-gestasional, hipertensi (\geq 140/90 mmHg), kolesterol HDL \leq 35 mg/dL dan atau trigliserida \geq 250 mg/dl, menderita *polycystic ovarian syndrome* (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi

insulin, adanya riwayat toleransi glukosa yang terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya dan memiliki riwayat penyakit kardiovaskular (Perkeni, 2006).

DM tipe 2 adalah suatu keadaan hiperglikemi kronik dengan etiologi yang kompleks, yang timbul sebagai respons terhadap pengaruh genetik dan lingkungan. Kelainan yang karakteristik pada DM tipe 2 adalah resistensi insulin perifer, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa hepatic. Obesitas, khususnya obesitas sentral atau visceral merupakan keadaan yang umum dijumpai pada DM tipe 2 (Powers, 2001).

Resistensi insulin adalah penurunan respon jaringan terhadap efek insulin pada metabolisme glukosa, yaitu berupa penurunan ambilan glukosa pada jaringan otot dan lemak, penurunan pembentukan glikogen hati, dan peningkatan produksi glukosa hati. (Powers, 2001). Mekanisme molekuler resistensi insulin secara detail masih belum diketahui jelas, tapi kemungkinan mekanisme post-reseptor insulin mempunyai peran yang dominan. Polimorfisme pada *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) dihubungkan dengan intoleransi glukosa. Defek pada jalur *phosphatidylinositol-3 kinase* (PI-3 kinase) juga diduga sebagai salah satu faktor yang menyebabkan penurunan translokasi GLUT4 ke membran plasma, sehingga terjadi gangguan pada ambilan glukosa ke dalam sel tetapi tidak terjadi gangguan pada proses lain yang tergantung insulin seperti mitogenesis, sintesis protein, dan pembentukan trigliserida pada sel lemak (Kidson, 2002).

Pada awalnya sekresi insulin meningkat sebagai respon terhadap resistensi insulin untuk menjaga toleransi glukosa yang normal. Selanjutnya terjadi gangguan sekresi sehingga jumlah insulin menjadi lebih rendah dibanding orang normal pada konsentrasi glukosa plasma yang sama. Penyebab terjadinya gangguan sekresi insulin masih belum jelas, tapi diduga ada pengaruh dari faktor genetik. Hiperglikemia kronik dikatakan dapat mengganggu fungsi sel beta pankreas dengan cara memicu apoptosis sel beta melalui mekanisme glukotoksisitas, dimana glukotoksisitas dapat meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) sebagai konsekuensi dari meningkatnya metabolisme glukosa pada sel beta, meningkatkan kalsium intraseluler sampai konsentrasi yang sitotoksik, dan mengakibatkan peningkatan sintesis granula protein pada sel beta termasuk pro-insulin dan *pro-islet amyloid associated peptide* (proIAPP) yang dapat memicu stres retikulum endoplasma. Pada DM tipe 2 terjadi penurunan progresif jumlah sel beta sebagai akibat meningkatnya apoptosis sel beta yang melebihi proses replikasi dan neogenesis sel beta. Pada kondisi normal sekitar 0,5% sel beta mengalami apoptosis tetapi diimbangi dengan replikasi dan neogenesis. Seiring dengan bertambahnya usia,

jumlah sel beta juga akan menurun karena proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis. Hal ini menjelaskan mengapa orang tua lebih rentan terhadap kejadian DM tipe 2 (Rhodes, 2005).

Gejala klasik DM adalah poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita (Perkeni, 2006). Pemeriksaan glukosa plasma puasa merupakan pemeriksaan yang paling tepat dan dapat dipercaya untuk mendiagnosis DM pada individu yang asimtomatik. Sedangkan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu dapat digunakan untuk mendiagnosis DM pada penderita yang mempunyai gejala klasik (polifagi, polidipsi, poliuri, dan penurunan berat badan). Pemeriksaan toleransi glukosa oral tidak direkomendasikan untuk tes rutin walaupun merupakan mekanisme yang valid untuk mendiagnosis DM (Powers, 2004). Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dilakukan bila pasien mempunyai gejala klasik serta pada pemeriksaan glukosa darah puasa yang kedua kali menunjukkan hasil < 126 mg/dL dan glukosa darah sewaktu yang kedua < 200 mg/dL. TTGO juga dilakukan bila pasien tidak mempunyai gejala klasik serta hasil glukosa darah puasa 110-125 mg/dL dan glukosa darah sewaktu 110-199 mg/dL (Powers, 2001). Kriteria diagnosis DM menurut WHO dan Perkeni adalah: (Powers, 2004; Perkeni, 2006).

1. Gejala klasik DM + kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), atau
2. Gejala klasik DM + kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), atau
3. Kadar glukosa darah 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Pada pasien yang mempunyai gejala klasik DM, bila hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, maka diagnosis DM bisa langsung ditegakkan (hanya memerlukan 1 kali pemeriksaan), tetapi bila tidak ada gejala klasik, glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, maka pemeriksaan ini harus diulang sekali lagi. Bila hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu tetap menunjukkan ≥ 200 mg/dL atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, barulah diagnosis DM dapat ditegakkan. Jadi, pasien yang tidak mempunyai gejala klasik memerlukan minimal 2 kali pemeriksaan untuk didiagnosis DM (Powers, 2001). HbA1c merupakan pengukuran kadar glukosa darah yang terikat pada Hb secara kuat dan beredar bersama eritrosit selama masa hidup eritrosit (120 hari). Keuntungan dari pengukuran HbA1c adalah didapatkannya perkiraan kadar glukosa darah rata-rata selama 3 bulan, karena disimpulkan terdapat korelasi langsung antara kadar HbA1c dan kadar glukosa darah rata-rata selama 3 bulan. Glukosa darah tidak terkontrol bila HbA1c mencapai

8% atau lebih, sedangkan glukosa darah terkontrol bila HbA1c kurang dari 7% menurut *American Diabetes Association* (ADA) atau kurang dari 6,5% menurut *American Association of Clinical Endocrinologist* (AAACE) (Mathur, 2004). Sedangkan menurut Perkeni, kriteria pengendalian DM adalah baik jika glukosa darah puasa 80-109 mg/dL, glukosa 2 jam PP 110-159 mg/dL, dan HbA1c 4-5,9%, sedang jika glukosa darah puasa 110-139 mg/dL, glukosa 2 jam PP 160-199 mg/dL, dan HbA1c 6-8%, serta buruk jika glukosa darah puasa ≥ 140 mg/dL, glukosa 2 jam PP ≥ 200 mg/dL, dan HbA1c $> 8\%$ (Perkeni, 2006).

Ureum dan kreatinin merupakan dua petanda yang umum digunakan untuk memperkirakan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR), tetapi pemeriksaan ureum kurang tepat karena beberapa alasan, diantaranya adalah karena kadar ureum tidak hanya dipengaruhi oleh fungsi ginjal tetapi juga oleh produksinya yang berasal dari asupan protein dan ureum direabsorpsi oleh tubulus. Kreatinin serum menjadi petanda yang paling banyak digunakan karena kreatinin merupakan zat endogen yang dihasilkan secara konstan, disaring dengan bebas di glomerulus dan tidak direabsorpsi oleh tubulus. Perhitungan GFR yaitu berbanding lurus dengan ekskresi kreatinin urin dan berbanding terbalik dengan kreatinin serum, sehingga GFR akan turun secara proporsional dengan peningkatan kreatinin serum (Powers, 2004). Bersihan suatu zat adalah volum plasma yang sudah dibersihkan dari zat tersebut yang sebanding dengan ekskresinya di urin. Nilai rujukan bersihan kreatinin (*Creatinine Clearance Test* = CCT) adalah 97 ml/mnt/ $1,73$ m² – 137 ml/mnt/ $1,73$ m² pada pria dan 88 ml/mnt/ $1,73$ m² – 128 ml/mnt/ $1,73$ m² pada wanita. Secara laboratorium, CCT menggambarkan GFR. Menurut *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI), terdapat 5 manifestasi klinis berdasarkan GFR, yaitu derajat 1 dengan GFR ≥ 90 ml/mnt menggambarkan kerusakan awal beberapa kelainan ginjal misalnya nefrotik sindrom dan tubular sindrom, derajat 2 dengan GFR 60-89 ml/mnt menggambarkan adanya komplikasi ringan, derajat 3 GFR 30-59 ml/mnt menggambarkan komplikasi sedang, derajat 4 GFR 15-29 ml/mnt menggambarkan komplikasi berat, derajat 5 GFR < 15 ml/mnt menggambarkan sudah terjadinya uremia dan penyakit kardiovaskular (K/DOQI, 2002).

Dalam perjalanan penyakit DM, dapat terjadi penyulit akut dan menahun. Penyulit akut yaitu ketoasidosis diabetik (DKA), keadaan hiperosmolar non ketotik (NKH) atau hipoglikemia. Penyulit menahun dapat berupa makroangiopati, mikroangiopati dan neuropati (Perkeni, 2006). Nefropati diabetik didefinisikan sebagai peningkatan ekskresi albumin urin yang tidak disebabkan oleh penyakit ginjal lain atau secara klasik ditandai dengan adanya protein urin $> 0,5$ g/24 jam (Gross, 2005). Pada orang normal, ekskresi protein lewat urin < 150 mg/hari, dan albumin

hanya < 30 mg/hari (Powers, 2004). Batasan lain dari nefropati diabetik didasarkan pada pengukuran ekskresi protein total yang melebihi 0,5 g/24 jam dalam 3 periode pengukuran. Bila ada ekskresi protein melebihi 0,5 g/24 jam, besar kemungkinan DM sudah berlangsung 8-10 tahun. Menurut Pusat Diabetes dan Nutrisi Surabaya, diagnosis nefropati diabetik dapat ditegakkan dengan kriteria: adanya DM, retinopati diabetik, dan proteinuria dalam 2 kali pemeriksaan dengan interval 2 minggu (Soewanto, 1994). Nefropati diabetik terjadi pada 30 – 40% pasien DM, dan diabetes merupakan penyebab utama terjadinya *end-stage renal disease* (ESRD). Meskipun dahulu risiko komplikasi ginjal pada pasien DM tipe 2 dianggap lebih kecil daripada DM tipe 1, tetapi saat ini terdapat begitu banyak bukti bahwa risiko nefropati yang mengarah ke penyakit ginjal stadium akhir pada DM tipe 2 sama dengan DM tipe 1. Risiko nefropati sangat kuat kemungkinan ditentukan oleh genetik, yang dikaitkan dengan tempat kromosom tertentu. Gen yang terlibat belum dapat diidentifikasi (Ritz, 1999).

Onset dan perkembangan penyakit ginjal yang disebabkan DM sangat bervariasi. Sebelum timbul gejala klinik dari nefropati diabetik, ginjal penderita DM mengalami perubahan fungsional maupun morfologis. Kelainan morfologi ginjal timbul sesudah 2-5 tahun sejak diagnosis DM ditegakkan. Perubahan fungsional awalnya meliputi peningkatan GFR dan ekskresi protein. Kerusakan pada pembuluh darah kecil di ginjal menyebabkan terjadinya kebocoran protein lewat urin. GFR pada mulanya meningkat di atas 20-30% dari normal, dan ekskresi protein yang intermitten makin lama menetap dan bertambah berat. GFR akhirnya akan turun dan penderita jatuh dalam gagal ginjal tahap akhir. Ginjal kehilangan kemampuannya untuk membersihkan dan menyaring darah sehingga akhirnya pasien seringkali harus menjalani dialisis untuk membuang produk buangan toksik dari darah (Mathur, 2004). Gagal ginjal timbul sekitar lebih dari 5 tahun sejak timbulnya proteinuria (Soewanto, 1994).

Akhir-akhir ini sudah diketahui adanya kemampuan prediksi dari ekskresi albumin di urin yang seringkali tanpa disertai proteinuria yang disebut mikroalbuminuria (MAu) dalam meramal timbulnya nefropati diabetik. Batasan mikroalbuminuria adalah bila laju ekskresi albumin urin 20-200 µg/mnt atau 30 – 300 mg/24 jam pada 2 dari 3 pemeriksaan (Soewanto, 1994; Ritz, 1999),

Hasil tes ini tidak dapat diinterpretasikan dengan tepat bila ada faktor pengganggu, misalnya infeksi saluran kemih, demam, hiperglikemia yang tidak terkontrol, hipertensi, dan gagal jantung kongestif. Untuk konfirmasi maka harus diperiksa laju ekskresi albumin dalam urin kumpulan semalam. Hasil yang mengarah ke nefropati diabetik bila albumin urin >20 µg/menit. Pasien DM yang mengalami mikroalbuminuria tapi filtrasi

glomerulusnya belum terganggu tetap mempunyai risiko tinggi terhadap penyulit ginjal. Makroalbuminuria adalah ekskresi albumin urin ≥ 200 µg/menit atau ≥ 300 mg/24 jam. (Ritz, 1999).

Penyaring adanya mikroalbuminuria pada pasien DM tipe 2 harus dilakukan pada saat diagnosis ditegakkan dan dilanjutkan setiap tahun. Meskipun mikroalbuminuria diyakini sebagai faktor risiko untuk makroalbuminuria, tetapi dengan kontrol tekanan darah dan kadar glukosa darah yang baik, pasien dapat menunjukkan perbaikan menjadi normoalbuminuria. Pengukuran albumin urin dilakukan dengan menggunakan sampel urin sewaktu atau urin pertama pagi hari. Nilai abnormal harus dikonfirmasi dalam 2 – 3 kali pengukuran selama 3 – 6 bulan (Gross, 2005).

Walaupun mikroalbuminuria merupakan landasan pertama untuk mendiagnosis nefropati diabetik, tetapi penelitian dari *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) menyebutkan bahwa 30% pasien DM tipe 2 mempunyai GFR yang rendah (< 60 ml/mnt/ $1,73m^2$) tanpa mikro atau makroalbuminuria. Hal ini mungkin berhubungan dengan adanya kelainan parenkim ginjal selain glomerulosklerosis diabetik klasik. Oleh karena itu, GFR dan mikroalbuminuria harus rutin diperiksa untuk menyaring nefropati diabetik secara tepat (Gross, 2005).

Peneliti lain menyebutkan ada 5 tahap perkembangan nefropati diabetik. Tahap 1 ditemukan adanya hipertrofi dan hiperfungsi ginjal dengan GFR yang meningkat. Tahap 2 didapatkan lesi glomerulus dan GFR yang meningkat tapi masih asimtomatik. Tahap 3 (nefropati diabetik awal/insipien) dengan kelainan utama adanya mikroalbuminuria dan GFR menurun. Tahap 4 (nefropati diabetik klinik) ditandai dengan makroalbuminuria atau bila ada ekskresi proteinuria lebih dari 0,5 g/24 jam, dan terdapat penurunan GFR. Biasanya nefropati diabetik klinik ini akan terjadi setelah menderita DM 10-15 tahun. Tahap 5 adalah GJK dengan GFR < 25 ml/menit. Peningkatan albuminuria dan penurunan GFR pada nefropati diabetik awal bersifat reversibel, sedangkan pada nefropati diabetik klinik bersifat irreversibel (Harun, 2003).

Penyulit mikroangiopati lainnya adalah retinopati diabetik yang sering terjadi pada pasien yang menderita DM lebih dari lima tahun. Kerusakan pembuluh darah kecil di belakang mata menyebabkan kebocoran protein dan darah di retina. Kerusakan pembuluh darah kecil juga seringkali menyebabkan terbentuknya mikroaneurisma dan neovaskularisasi yang rapuh. Perdarahan spontan pada pembuluh darah baru yang rapuh tersebut menyebabkan jaringan parut dan pelepasan retina sehingga akhirnya terjadi gangguan penglihatan (Mathur, 2004).

Coronary Artery Disease (CAD) atau penyakit jantung koroner yang diderita pasien ini merupakan penyulit makroangiopati. Terjadinya CAD sangat erat kaitannya dengan masalah dislipidemia yang menempati urutan teratas diantara faktor risiko CAD. (Suhadi, 1994). Pada DM tipe 2 karena resistensi insulin akan terjadi dislipidemia yaitu peningkatan kolesterol LDL, peningkatan trigliserida, penurunan kolesterol HDL, dan adanya small dense LDL yang bersifat lebih aterogenik, sehingga pasien akan berisiko terkena penyakit kardiovaskular karena aterosklerosis (Flier, 2001). Pada keadaan resistensi insulin, enzim *hormon sensitive lipase* akan bekerja lebih aktif sehingga terjadi lipolisis trigliserida intraseluler yang berakibat terbentuknya asam lemak yang berlebihan. Asam lemak bebas yang banyak ini akan memasuki sirkulasi darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian lagi akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserida hati dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu, VLDL yang terbentuk pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya dengan trigliserida sehingga disebut 'VLDL kaya trigliserida' atau VLDL besar (*enriched triglyseride VLDL = large VLDL*). Di dalam sirkulasi, trigliserida pada VLDL besar akan dilipolisis oleh enzim lipoprotein lipase sehingga menghasilkan LDL yang kaya trigliserida tetapi kurang kolesterol (*cholesterol ester depleted LDL*). Trigliserida pada LDL akan dihidrolisis oleh enzim *hepatic lipase* yang juga meningkat pada keadaan resistensi insulin sehingga menghasilkan LDL yang kecil-padat (*small dense LDL*). Partikel sdLDL ini mudah teroksidasi sehingga sangat aterogenik (Budiono, 2006).

Simpulan

Pasien yang dirujuk ke laboratorium Patologi Klinik RSCM tanpa diagnosis menunjukkan hasil laboratorium yang mengarah ke diabetes melitus dengan kecurigaan adanya penyulit nefropati diabetik. Setelah didapat data tambahan, baik berupa anamnesis, pemeriksaan fisik maupun hasil pemeriksaan laboratorium lainnya, disimpulkan bahwa pasien menderita diabetes mellitus tipe 2 yang tidak terkontrol dengan penyulit mikroangiopati berupa nefropati diabetik tahap 4 dan retinopati diabetik serta penyulit makroangiopati berupa *Coronary Artery Disease* (CAD).

Daftar Pustaka

- Budiono B. 2006. Sindroma metabolik dan penyakit kardiovaskuler. Di dalam: Adam JMF, editor. *Obesitas dan sindroma metabolik*. Bandung;. hlm. 118-29
- Elghetany MT, Banki K. 2007. Erythrocytic Disorder. Di dalam: Abraham NZ, Bluth MH, editor. *Henry's clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Edisi ke-21. Philadelphia: Saunders Elseviers. hlm. 504-42.
- Flier JS. 2001. Obesity. Di dalam: Braunwald E, Fauci A, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi ke-15. New York: McGraw-Hill. hlm. 2152 - 80.
- Gross JL, Canani LH, Caramori ML. 2005. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care*. 28:164 - 75.
- Harun A, Immanuel S. 2003. Tinjauan Laboratorik Kasus Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi. Jakarta: Departemen patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Kidson W. 2002. Insulin Resistance: Is testing worthwhile? *Commonsense pathology*. 11:1-5
- Mathur R. 2004. Diabetes Mellitus. <http://www.diabetesmellitus.org>
- NKF K/DOQI Guidelines. 2002. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2006. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB. Perkeni. hlm. 4-11
- Powers A. 2001. Diabetes Mellitus. Di dalam: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi ke-15. New York: McGraw-Hill. hlm. 2109 - 37.
- Powers AC. 2004. Diabetes Mellitus. Di dalam: Braunwald E, Fauci A, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi ke-16. New York: McGraw-Hill. hlm. 2152 - 80. Rhodes CJ. 2005. Type 2 diabetes - a matter of beta cell life and death? *Science*. 307:380-3
- Ritz E, Orth SR. 1999. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Massachusetts Medical Society* 341:1127 - 32.
- Soewanto. 1994. Nefropati Diabetik: Patogenesis, Klasifikasi, dan Terapi. Di dalam: Tjokropawiro A, Hendromartono, Sutjahjo A, Tandra J, editor. *Naskah Lengkap Simposium Nasional Diabetes dan Lipid*. Surabaya: Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Dr. Sutomo FK Unair. hlm 73-81
- Suhadi FB. 1994. Di dalam: Dislipidemia Klasifikasi dan Diagnosis. Di dalam: Tjokropawiro A, Hendromartono, Sutjahjo A, Tandra J, editor. *Naskah Lengkap Simposium Nasional Diabetes dan Lipid*. Surabaya: Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Dr. Sutomo FK Unair. hlm 223-42