

MAJALAH KEDOKTERAN

SRIWIJAYA



ISSN 0852-3835

MKS, Th. 42, No. 2, April 2010



MAJALAH KEDOKTERAN SRIWIJAYA
ISSN 0852-3835

Penanggung Jawab	: Prof. dr. Zarkasih Anwar, SpA(K)
Pemimpin Umum	: dr. Erial Bahar, MSc
Ketua Penyunting	: Prof. dr. Hermansyah, SpPD-KR
Wakil Ketua Penyunting	: dr. Syarif Husin, MS
Anggota Penyunting	: Prof. Dr. dr. H.M.T. Kamaluddin, MSc Prof. dr. H. Rusdi Ismail, SpA(K) Prof. dr. KHM. Arsyad, DABK, Sp.And Prof. dr. A. Kurdi Syamsuri, M.MedEd, SpOG(K) Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.Park, PhD Prof. dr. Akmal Sya'roni, DTM, SpPD-KTI Prof. dr. Ali Ghanie, SpPD, KKV Prof. dr. Theresia L. Toruan, SpKK(K) Prof. dr. Hardi Darmawan, DTM&H, MPH, FR, RSTM Prof. dr. Tan Malaka, MOH, PhD Dr. dr. Yuwono, M. Biomed dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc
Pelaksana Tata Usaha	: Masito Meiliani, A.Md
Alamat Redaksi	: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Jln. Dr. Moh. Ali Kompleks RSMH Palembang 30126 Telp. 0711-352342, Fax. 0711-373438 Email : jurnalfkunsri@yahoo.co.id

Daftar Isi

Artikel Penelitian

Hal

Penyakit Arteri Karotis Sebagai Faktor Risiko Kejadian Stroke Non Hemoragik Di RS Dr Muhammad Hoesin Palembang. <i>Taufik Indrajaya</i>	2850
Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Angka Kejadian <i>Carpal Tunnel Syndrome</i> Pada Pengrajin Songket Palembang. <i>Abdul Kadir Syarkowi, Budi Santoso, Minerva</i>	2857
Pola Dermatoglifi Pada Penderita Thalasemia di Kotamadya Palembang. <i>Triwani</i>	2861
Analisis Ketepatan Pengobatan Pasien ISPA Non-Pneumonia Kategori 1-5 Tahun Di Puskesmas Sukarami Tahun 2009. <i>Mariatul Fadillah</i>	2867
Hubungan Proteinuria Kuantitatif Dengan Klirens Kreatinin Pada Penderita Nefropati Diabetes Melitus Tipe 2. <i>Kemas Yakub R</i>	2871
Perbedaan Perilaku Remaja Daerah Urban Dan Rural Terhadap Seksual Pada Pelajar SMP Negeri Di Sumatera Selatan. <i>Nurna Ningsih, Miranti F Iswari, Ismar Agustin</i>	2880
Faktor Yang Mempengaruhi Nilai SpO2 Pasca Pronasi Pada Bayi Yang Memakai Ventilator. <i>Arie Kusumaningrum</i>	2887
Pengaruh Lingkungan Sosial Dan Kepribadian Terhadap Penyalahgunaan Napza Pada Remaja Kasus Narkoba Di LP Kelas II A Palembang. <i>Lukman, Nurna Ningsih, Azwaldi</i>	2893
Tingkat Keberhasilan Penggunaan Fissure Sealant Dalam Mencegah Terjadinya Karies Gigi Pada Pasien Klinik Preventif Dentistry Jurkesgi Poltekkes Palembang 2009. <i>Mujiyati</i>	2899
Hepatoblastoma. <i>Mezfi Unita</i>	2903
Adenoid Cystic Carcinoma Pada Regio Sinonasal. <i>ZulkarnainMusa</i>	2909
Adenokarsinoma Tipe Intestinal Subtipe Papiler Pada Kavum Nasi. <i>Mezfi Unita</i>	2913
Tinjauan Pustaka	
A Spectrum of Prostate Cancer Developmentin Transgenic Adenocarcinoma of The Mouse Prostate (TRAMP) Model. <i>Krisna Murti</i>	2918

HUBUNGAN PROTEINURIA KUANTITATIF DENGAN KLIRENS KREATININ PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETES MELITUS TIPE 2

Kemas Yakub Rahadiyanto

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Abstract

Diabetic nephropathy is one of microvascular complication in diabetes mellitus, that characterized by persistent proteinuria, decline in glomerular filtration rate (GFR) and hypertension. The standard method to measure GFR is expensive and complicated, therefore creatinine clearance was used to predict GFR.

The aim of this study is to find out whether there is a correlation between proteinuria and creatinine clearance in nephropathy diabetic patients.

A cross sectional study had been done on 48 type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy complication, who came to Endocrine and Metabolic Clinic of, Department of Internal Medicine, Dr. Hasan Sadikin Hospital, Bandung, was carried out from June 2006 until January 2007.

Quantitative urinary protein and creatinine clearance were determined in all subjects. Proteinuria was measured with Esbach method, while creatinine clearance was determined by calculation. Specimen is 24 hours collected urine and venous blood which was taken at the same time urine was given to the laboratory. The study was done in Department of Clinical Pathology Dr. Hasan Sadikin Hospital/ Medical Faculty of Padjadjaran University, Bandung. Data were analyzed by Pearson's correlation test.

The result of the study showed that the level of proteinuria was significantly correlated with creatinine clearance ($r = -0.47$; $p = 0.001$). The linear regression equation was: $y = 62.580 - 19.840x$; where y was creatinine clearance and x was level of proteinuria. We also found that there was a significant correlation between creatinine clearance, level of proteinuria and age ($r = -0.56$; $p = 0.001$). The equation was: $y = 126.344 - 21.038x - 1.039z$; where y was creatinine clearance, x was quantitative proteinuria and z was the age.

The conclusion: there was a significant negative correlation between creatinin clearance and quantitative proteinuria, and this correlation became stronger if age factor was calculated.

Key words : diabetic nephropathy, quantitative proteinuria with Esbach method, creatinin clearance

Abstrak

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler pada diabetes melitus yang ditandai dengan adanya proteinuria menetap >500 mg/24 jam atau setara dengan albuminuria >300 mg/24 jam. Pemeriksaan albuminuria dengan menggunakan rasio albumin-kreatinin urin bangun tidur pagi untuk memprediksi jumlah albumin urin dapat menghindarkan ketidaknyamanan dalam pengumpulan urin 24 jam.

Tujuan penelitian ini adalah untuk meneliti korelasi antara jumlah albumin urin 24 jam dan rasio albumin-kreatinin urin bangun tidur pagi pada penderita nefropati diabetik dan memperhitungkan jumlah albumin urin 24 jam dari nilai rasio albumin-kreatinin bangun tidur pagi.

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dilaksanakan dari bulan Mei 2005 sampai bulan Juli 2005. Penelitian dilakukan pada 56 orang penderita nefropati diabetes mellitus tipe 2, diagnosis ditegakkan dokter Subbagian Endokrin dan Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS Hasan Sadikin, Bandung. Bahan pemeriksaan (BP) adalah urin 24 jam, urin bangun tidur pagi dan darah, BP diperiksa di subbagian Kimia Klinik Bagian Patologi Klinik RSHS/FKUP Bandung. Pemeriksaan kadar albumin urin dilakukan pada BP urin 24 jam kemudian ditentukan jumlah albumin urin 24 jam, sedangkan BP urin bangun tidur pagi dilakukan pemeriksaan kadar albumin dan kreatinin urin, rasio albumin-kreatinin dihitung secara otomatis oleh alat *auto-analyzer* Hitachi 912. Analisis statistik menggunakan uji korelasi Rank Spearman, analisis prediksi perhitungan menggunakan persamaan regresi.

Hasil penelitian menunjukkan korelasi yang sangat erat dan sangat bermakna antara jumlah albumin urin 24 jam dan rasio albumin-kreatinin urin bangun tidur pagi ($r=0,957$; $p<0,001$). Didapatkan persamaan $y = 25,33 + 0,723(x)$, (y adalah jumlah albumin urin 24 jam dan x adalah rasio albumin-kreatinin urin bangun tidur pagi). Terdapat korelasi antara kadar kreatinin serum dan jumlah albumin urin 24 jam ($r=0,588$; $p<0,001$) dan rasio albumin-kreatinin urin bangun tidur pagi ($r=0,60$; $p<0,001$). Klirens kreatinin berkorelasi negatif dengan jumlah albumin urin 24 jam ($r=-0,485$; $p<0,001$) dan rasio albumin-kreatinin urin bangun tidur pagi ($r=-0,573$; $p<0,001$).

Kesimpulan: Terdapat korelasi yang sangat erat dan sangat bermakna antara jumlah albumin urin 24 jam dan rasio albumin-kreatinin urin bangun tidur pagi. Dengan memprediksi jumlah albumin 24 jam dari rasio albumin-kreatinin urin bangun tidur pagi dapat menghindari ketidaknyamanan pada pasien untuk menampung urin 24 jam untuk pemeriksaan jumlah albumin urin.

Kata kunci: nefropati diabetik, ekskresi albumin urin, rasio albumin-kreatinin

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit menahun yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah melebihi nilai normal. Penyakit DM dibagi menjadi 2 jenis yaitu: DM tipe 1 (DM1) dan DM tipe 2 (DM2). Diabetes melitus tipe 1 adalah DM yang tergantung insulin dan biasanya ditemukan sejak masa kanak-kanak, sedangkan DM2 adalah DM yang tidak tergantung insulin dan biasanya mengenai usia ≥ 40 tahun.¹⁻⁵

Prevalensi DM2 berbeda pada tiap negara dan selalu menunjukkan kecenderungan peningkatan dari tahun ke tahun. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2000 jumlah penderita DM2 di dunia mencapai 177 juta orang, sekitar 89 juta orang diantaranya terdapat di negara-negara Asia.^{6,7} *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa jumlah penderita DM di Indonesia menempati peringkat keenam terbanyak di Asia dengan jumlah penderita sebesar 4 juta orang.⁷

Penyakit DM yang tidak terkendali dapat menimbulkan berbagai penyulit yaitu gagal ginjal, penyakit jantung koroner, kebutaan, dan lain-lain. Penyulit penyakit DM yang paling sering ditemukan dan dapat berakibat fatal adalah nefropati diabetik (ND). Nefropati diabetik ditandai dengan proteinuria persisten, hipertensi, dan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Nefropati diabetik dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronik yang berakhir sebagai gagal ginjal terminal, sehingga penderita harus menjalani hemodialisis. Angka harapan hidup penderita gagal ginjal terminal yang menjalani hemodialisis diperkirakan rata-rata hanya dua tahun.⁸⁻¹⁰

Penderita ND mengalami kerusakan pada glomerulus ginjal yang berfungsi sebagai alat penyaring. Gangguan pada glomerulus ginjal dapat menyebabkan kebocoran protein sehingga protein terdeteksi di dalam urine.^{4,8,9}

Perkembangan penyakit seorang penderita DM2 menjadi ND dapat berlangsung selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun, sejak

terdeteksi adanya mikroalbuminuria. Perkembangan mikroalbuminuria menjadi proteinuria menunjukkan progresivitas penurunan fungsi ginjal.^{8,10}

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan pemeriksaan protein urine kualitatif dengan carik celup secara periodik. Hasil pemeriksaan protein urine yang positif, menunjukkan *clinically albuminuria* atau *overt nephropathy* yang mencerminkan ekskresi albumin urine > 300 mg/24 jam (> 200 μ g/menit). Pemeriksaan protein urine secara kualitatif ini sebaiknya dilanjutkan dengan pemeriksaan protein urine kuantitatif terhadap urine 24 jam, untuk menilai derajat proteinuria dan perburukannya, serta perencanaan pengelolaan dan pemantauan hasil pengobatan. Oleh karena itu pemeriksaan protein urine secara tunggal tidak dianjurkan untuk diagnosis ND.¹²

Davies dkk. (2001) menemukan hubungan antara peningkatan ekskresi protein dalam urine dan penurunan LFG pada penderita DM2.¹¹ Ruggerenti dkk. (1998) juga mendapatkan adanya hubungan antara peningkatan kadar protein urine dan LFG ($r = -0,399$; $p < 0,0005$).¹² Fraga dkk. (2000) mendapatkan hubungan yang bermakna antara ekskresi protein dan LFG ($r = 0,67$; $p < 0,02$). Walaupun demikian penelitian lain menemukan hal yang berbeda.^{13,14} Caramori dkk. (2003) telah menemukan adanya penurunan LFG pada penderita DM1 dengan normoalbuminuria.¹⁵ Mac Isaac dkk. (2004) juga menemukan hal yang sama pada penderita DM2.¹⁶ Sebaliknya Parving dkk. (2001) mendapatkan bahwa pada penderita DM2 dengan LFG normal ditemukan adanya proteinuria.¹⁷

Pemeriksaan protein kualitatif metode carik celup dan kuantitatif urine 24 jam metode Esbach merupakan pemeriksaan yang mudah dilakukan, murah dan sederhana, terutama di sarana laboratorium yang terbatas. Sedangkan pemeriksaan klirens kreatinin untuk menilai LFG hanya dapat dilakukan pada laboratorium yang memiliki fasilitas fotometer. Bila terdapat hubungan yang bermakna antara pemeriksaan protein kuantitatif metode Esbach

No. REG. PUBLIKASI DOSEN	
UPKK FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI	
TGL	27/10/2014 287
No	04 07 06 01 70 07
WFG	- 0445



dengan klirens kreatinin maka pemeriksaan protein urine tersebut dapat digunakan untuk memperkirakan derajat penurunan fungsi ginjal. Hal ini sangat berguna terutama di sarana pelayanan kesehatan yang sangat terbatas di daerah.

Penelitian ini bermaksud untuk memeriksa kadar protein urine kuantitatif metode Esbach pada bahan pemeriksaan (BP) urine 24 jam dan klirens kreatinin, pada penderita ND dengan DMt2. Sedangkan tujuan penelitian ini adalah untuk melihat apakah peningkatan kadar protein urine sesuai dengan penurunan nilai klirens kreatinin, sehingga hubungan antara proteinuria dan klirens kreatinin tersebut dapat memperkirakan derajat penurunan fungsi ginjal pada penderita ND DMt2.

Metode Penelitian

Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah penderita ND DMt2 yang berobat jalan di Poliklinik Endokrin dan Metabolik UPF Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan mengisi pernyataan tertulis (*written informed consent*).

Kriteria Inklusi Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah penderita ND DMt2 yang telah didiagnosis oleh dokter di Poliklinik Endokrin dan Metabolik UPF Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan kriteria inklusi:

1. Tidak sedang menderita:
 - Infeksi saluran kemih
 - Demam
 - Payah jantung

Bahan Pemeriksaan

Bahan pemeriksaan adalah urine dan darah dari subjek penelitian. Bahan pemeriksaan urine diperoleh dari penampungan oleh subjek selama 24 jam yang dibagi dalam dua periode penampungan, yaitu 12 jam pertama dan 12 jam kedua. Masing-masing BP urine ditampung di dalam botol tersendiri yang bersih dan tertutup. Bahan pemeriksaan darah diambil pada saat penderita datang ke laboratorium untuk menyerahkan BP urine 24 jam. Bahan pemeriksaan selanjutnya digunakan untuk pemeriksaan protein urine kuantitatif metode Esbach, kreatinin urine, kreatinin serum, dan perhitungan klirens kreatinin.

Bahan Pemeriksaan Urine 24 jam

Bahan pemeriksaan urine 24 jam dikumpulkan dalam 2 periode pengumpulan urine, masing-masing 12 jam pertama dan 12 jam kedua. Periode pertama pengumpulan BP urine dimulai pukul 6 pagi, sebelumnya subjek penelitian harus mengosongkan kandung kemihnya (mengeluarkan

urine sisa malam), BP urine dikumpulkan dulu dalam sebuah wadah kemudian baru dimasukkan ke dalam botol bersih yang sudah disiapkan hingga pukul 6 sore. Periode kedua dimulai dari pukul 6 sore hingga pukul 6 pagi hari berikutnya. BP urine dikumpulkan dalam botol lain yang sudah disiapkan. Bahan pemeriksaan urine tidak boleh ada yang terbuang atau terencerkan air bilasan. Bahan pemeriksaan yang diperoleh segera dibawa ke Laboratorium Patologi Klinik, Subbagian Kimia Klinik, FKUP/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung untuk pemeriksaan protein urine kuantitatif dan klirens kreatinin.

Bahan Pemeriksaan Darah

Bahan pemeriksaan darah diambil di laboratorium pada saat subjek penelitian menyerahkan BP urine 24 jam.

Pengukuran Tinggi Badan dan Berat Badan

Pengukuran tinggi badan dan berat badan dilakukan di laboratorium pada saat subjek penelitian menyerahkan BP urine 24 jam. Pengukuran tinggi badan dan berat badan ini untuk menentukan faktor koreksi pada pengukuran klirens kreatinin.

Cara Pemeriksaan

Pemeriksaan kadar kreatinin urine dilakukan terhadap masing-masing BP pada 2 botol urine yang sebelumnya telah dihomogenisasi. Setelah itu sebanyak 10 ml BP urine dari masing-masing botol diambil untuk dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin urine.

Sisa BP urine dari masing-masing botol dicampurkan dalam satu wadah besar, kemudian dihomogenisasi dan diambil sebanyak 50 ml untuk pemeriksaan protein urine kuantitatif metode Esbach.

Bahan pemeriksaan darah diambil dari pembuluh darah vena. Bahan pemeriksaan darah didiamkan selama 30 menit untuk mendapatkan serum, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3.000 rpm selama 10 menit. Setelah diperoleh serum maka dilakukan pemeriksaan kreatinin serum.

Hasil pemeriksaan kadar kreatinin urine dan kreatinin serum yang diperoleh selanjutnya dilakukan perhitungan klirens kreatinin.

Pemeriksaan Protein Urine Kuantitatif

Metode : Esbach

Prinsip : Protein akan membentuk endapan dalam suasana asam.¹⁸

Pemeriksaan Kreatinin

Metode: Kolorimetri kinetik Jaffe

Prinsip: Kreatinin dengan asam pikrat akan membentuk kompleks berwarna oranye-kekuningan dalam larutan alkali. Intensitas

warna menunjukkan konsentrasi kreatinin yang ditentukan dengan cara fotometri.¹⁹

Pemeriksaan Klirens Kreatinin

Pemeriksaan klirens kreatinin dengan menggunakan persamaan

$$KKr = \frac{V \times U}{P}$$

KKr : Klirens kreatinin
V : Volume urine/menit
U : Kadar kreatinin urine
P : Kadar kreatinin darah

Hasil persamaan di atas dikalikan dengan faktor koreksi untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat. Faktor koreksi ini diperoleh dari nomogram berdasarkan berat badan dan tinggi badan subjek penelitian.²⁰

Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan sejak bulan Juni 2006 sampai dengan bulan Januari 2007 dengan jadwal sebagai berikut:

Bentuk dan Rancangan Penelitian

Bentuk penelitian ini adalah penelitian *Observational Quantitative* dengan rancangan penelitian *cross sectional study*.

Variabel Penelitian

Variabel Independen

Variabel independen pada penelitian ini adalah klirens kreatinin.

Variabel Dependen

Variabel dependen pada penelitian ini adalah kadar protein urine kuantitatif.

Ukuran Sampel

Penetapan ukuran sampel ditentukan berdasarkan analisis statistik yang akan digunakan. Besar sampel ditentukan berdasarkan taraf kepercayaan 95% dan *power test* 80%. Dengan menetapkan besarnya koefisien korelasi hubungan antara proteinuria dengan klirens kreatinin sebesar -0,399 maka rumus besar sampel untuk menguji koefisien korelasi yaitu:¹²

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{\mu_p^2} + 3$$

Dengan n = ukuran sampel

$Z_{1-\alpha}$ = konstanta yang diperoleh dari distribusi normal standar = 1,96

(Untuk taraf kepercayaan 95%)

$Z_{1-\beta}$ = konstanta yang diperoleh dari distribusi normal standar = 0,84

(Untuk power test 80%)

Maka

$$\mu_p = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]$$

r = koefisien korelasi,

$$\mu_p = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{1+(-0.399)}{1-(-0.399)} \right]$$

$\mu_p = -0.4225$

maka besar sampel (n) adalah:

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2}{-0.4225^2} + 3 \quad n = 47$$

Metode Analisis Data

Karakteristik subjek penelitian dan hasil pemeriksaan klirens kreatinin dianalisis secara deskriptif dengan ukuran-ukuran statistik yang diperlukan seperti nilai rerata, simpangan baku, nilai maksimum dan nilai minimum.²¹⁻²⁴

Metode analisis data untuk menggambarkan hubungan antara kadar protein urine kuantitatif dan klirens kreatinin menggunakan *coefficient correlations* menurut *Pearson's coefficient correlations* karena hubungan antara kedua variabel tersebut linier.^{22,23}

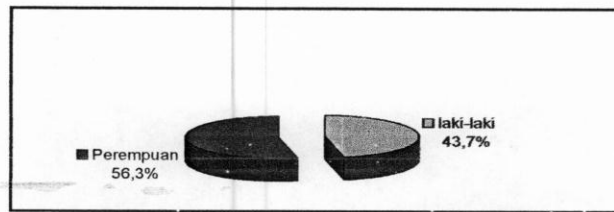
Hasil Dan Pembahasan

Penelitian dilakukan sejak bulan Juni 2006 sampai dengan bulan Januari 2007. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 48 orang. Jumlah ini memenuhi batas minimal jumlah subjek penelitian yaitu 47 orang. Data dasar penelitian dapat dilihat pada lampiran.

Karakteristik Subjek

Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Hasil penelitian mendapatkan bahwa jumlah subjek laki-laki sebanyak 21 orang (43,7%) dan perempuan sebanyak 27 orang (56,3%). Hasil dapat dilihat dalam diagram lingkaran pada gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Distribusi Jenis Kelamin pada Subjek Penelitian

Hasil penelitian pada gambar 1 menggambarkan distribusi yang seimbang antara laki-laki dan perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bakker dkk (1999) yang menyatakan bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap kejadian nefropati pada penderita DMt2.²²

Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia

Penderita ND DMt2 pada penelitian ini mempunyai rerata usia $60,67 \pm 8,77$ tahun dengan rentang antara 43 sampai 81 tahun. Distribusi usia dan perbedaan usia berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 4.1 di bawah ini

Tabel 1. Karakteristik Usia Subjek Penelitian

Variabel (tahun)	Rentang	Median	Rerata	SB
Usia	43-81	60,50	60,67	8,77
Usia subjek laki-laki	43-81	65	63,73	8,42
Usia subjek perempuan	43-80	56	58,52	8,57

Tabel 1 menunjukkan bahwa hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin didapatkan rerata usia penderita ND DMt2 laki-laki adalah $63,73 \pm 8,42$ tahun dan perempuan adalah $58,52 \pm 8,57$ tahun. Walaupun terdapat perbedaan usia berdasarkan jenis kelamin terhadap kejadian nefropati tetapi tidak menunjukkan perbedaan antara usia laki-laki dan perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bakker dkk (1999) dan Mussap dkk (2004).^{22,23}

Beberapa peneliti menemukan bahwa penambahan usia merupakan salah satu faktor risiko kejadian DMt2. Hal ini sesuai dengan penelitian Sumual (1987) yang melaporkan angka kejadian diabetes banyak pada usia 60-69 tahun.²⁴ Sebaran usia subjek penelitian pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2 dibawah ini:

Tabel 2. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Kelompok Usia

Rentang usia (tahun)	Jumlah subjek	Persentase
40-49	4	8,3
50-59	18	37,5
60-69	18	37,5
70-79	6	12,5
≥ 80	2	4,2
Jumlah	48	100

Berdasarkan Tabel 2 di atas dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan jumlah penderita ND DMt2 sejalan dengan penambahan usia. Hal ini terbukti dari jumlah penderita terbanyak ditemukan pada kelompok umur 50-59 tahun dan 60-69 tahun.

Menurut Fink (1983) peningkatan jumlah penderita ND sejalan dengan penambahan usia, hal ini terjadi karena pada usia diatas 60 tahun mulai terjadi penurunan kepekaan insulin sebanyak 25% yang disebabkan oleh resistensi insulin.²⁰

Indeks Massa Tubuh

Indeks Massa Tubuh (IMT) menggambarkan status gizi seseorang. Pada penelitian ini didapatkan rerata IMT subjek penelitian adalah $25,58 \pm 3,98$ kg/m² dengan rentang antara 17,84-32,84 kg/m².

Pengelompokan status gizi subjek penelitian disusun berdasarkan data IMT dan disajikan pada Tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Status Gizi

Status Gizi	Skala IMT	Jumlah subjek	Persentase
Gizi kurang	15 - <20	5	10,4
Normal	20 - <25	14	29,2
Gizi lebih	25 - <30	22	45,8
Obesitas	≥ 30	7	14,6
Jumlah		48	100

Tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian (45,8%) termasuk dalam kategori gizi lebih. Hal ini sesuai dengan penelitian-

penelitian status gizi yang dilakukan di negara-negara barat seperti di Amerika Serikat, bahwa 80% dari jumlah penderita DM termasuk dalam kategori gizi lebih dan obesitas. Data yang dilaporkan tahun 1996 di Indonesia, 30% diantara penderita DM di kota besar termasuk obes sedangkan di pedesaan, data penelitian yang dilakukan di Singapermana, Jawa Barat tahun 1995 oleh Kariadi dkk menunjukkan bahwa 25,3% penderita DMt2 termasuk kategori gizi lebih.²¹

Hasil Pemeriksaan Volume Urine 24 jam, Kreatinin, Klirens Kreatinin dan Protein Urine 24 Jam

Hasil Pemeriksaan Volume Urine 24 jam

Pengukuran volume BP urine 24 jam diperlukan untuk menghitung nilai klirens kreatinin. Price menyatakan bahwa volume urine normal adalah 0,5-1 ml/kgBB/jam atau sekitar 1-2 L/hari.²⁴ Rerata volume BP urine 24 jam pada hasil penelitian ini masih dalam batas normal yaitu $1.427,50 \pm 643$ mL dengan rentang 395 - 3.040 mL.

Hasil Pemeriksaan Kreatinin Serum

Hasil pemeriksaan kadar kreatinin serum pada subjek penelitian didapatkan rerata $1,71 \pm 1,16$ mg/dL dengan rentang antara 0,6-5,6 mg/dL. Hal ini menunjukkan kadar kreatinin serum yang meningkat di atas nilai normal yaitu 0,5 - 1,1 mg/dL pada wanita dan 0,8-1,2 mg/dL pada laki-laki.^{26,27} Menurut Hassiacher, peningkatan kadar kreatinin serum pada penderita ND DMt2 > 1,4 mg/dL. Hal terjadi karena gangguan filtrasi kreatinin akibat penebalan membran basal glomerulus dan pembentukan matriks mesangium yang difus.²⁸

Hasil Pemeriksaan Klirens Kreatinin Urine 24 jam

Hasil pemeriksaan LFG pada penelitian ini dengan menggunakan klirens kreatinin urine 24 jam pada subjek penelitian didapatkan rerata $50,22 \pm 29,33$ mL/menit/1,73m², dengan rentang antara 7,85 - 122,72 mL/menit/1,73m². Hasil ini menunjukkan telah terjadi penurunan LFG pada subjek penelitian dari nilai rujukan klirens kreatinin yaitu >90 mL/menit/1,73m².²⁶ Berdasarkan data tersebut subjek penelitian dikelompokkan menurut stadium gagal ginjal yang dikeluarkan oleh K/DOQI-NKF seperti terlihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 4. Stadium Gagal Ginjal Subjek Penelitian

Stadium Gagal Ginjal	Kreatinin Klirens	Jumlah subjek	Persentase (%)
0 atau 1	> 90	6	12,5
2	60 - 89	12	25
3	30 - 59	15	31,3
4	15 - 29	10	20,8
5	< 15	5	10,4
Jumlah	48	100	

Pada Tabel 4 menunjukkan sebagian besar subjek penelitian sudah mengalami gagal ginjal pada stadium 2 (25%) dan stadium 3 (31,3%). Dan hanya 12,5% saja yang baru stadium 1 atau tanpa gejala.

Levey dkk menyebutkan bahwa penurunan LFG pada penderita DMt2 dimulai pada saat onset dari *overt diabetic nephropathy* dan penurunan LFG terjadi sebesar 1 ml/menit/bulan atau 12 ml/menit/tahun.²⁶

Hasil Pemeriksaan Kadar Protein Urine 24 jam

Pemeriksaan protein urine kuantitatif metode Esbach pada penelitian ini didapatkan rerata kadar protein urine 24 jam $0,92 \pm 1,11$ g/24 jam dengan rentang antara 0,04-4,49 g/24 jam. Nilai rujukan untuk pemeriksaan kadar protein urine 24 jam adalah < 0,5 g/24 jam.^{12,29}

Tabel 5. Kadar Protein Urine 24 jam

Variabel	Min	Maks	Rerata	SB
Kadar Protein Urine	0,04	4,49	0,91	1,11

Tabel 5 menunjukkan hasil pemeriksaan protein urine 24 jam. Hasil tersebut menunjukkan bahwa nilai rerata lebih kecil daripada nilai simpangan baku (SB), hal ini terjadi karena terdapat perbedaan yang besar antara nilai tertinggi dan terendah dari kadar protein urine 24 jam.

Pembahasan

Analisis Bivariat

Analisis bivariat merupakan langkah dalam analisis data dengan maksud untuk melihat hubungan antara dua variabel melalui uji statistik sesuai dengan syarat atau asumsi tertentu. Dalam penelitian ini analisis bivariat bertujuan untuk melihat uji kemaknaan (ada tidaknya hubungan) antara variabel dependen dengan variabel independen.²¹

Hubungan antara Usia, Indeks Massa Tubuh dan Klirens Kreatinin

Hasil analisis hubungan antara usia, IMT dan klirens kreatinin dapat dijelaskan pada Tabel 1.4. berikut ini :

Tabel 6. Model Regresi Linier Hubungan Usia dan IMT dengan Klirens Kreatinin

Variabel	r	Nilai p	Intepretasi
Usia	0,27	0,068	Tidak Bermakna
IMT	0,06	0,685	Tidak Bermakna

Berdasarkan Tabel 6 di atas dapat dilihat bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara

usia dan klirens kreatinin dengan nilai $p = 0,068$ dengan kekuatan korelasi 0,27 dan hasil uji statistik terhadap IMT menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara IMT dan klirens kreatinin dengan nilai $p = 0,685$ dengan kekuatan korelasi 0,06.

Hubungan antara Proteinuria dan Klirens Kreatinin

Hubungan antara proteinuria dan klirens kreatinin ditentukan dengan melakukan uji regresi linier dengan hasil seperti pada Tabel 7 berikut ini.

Tabel 7. Model Regresi Linier Hubungan Proteinuria dengan Klirens Kreatinin

Variabel	Koefisien	Nilai p (Uji F)	Nilai p (Uji t)	r
Proteinuria	-19,840	0,001	0,001	-0,47
Konstanta	62,580		0,000	

Tabel 7 menunjukkan hubungan yang sangat bermakna antara proteinuria dan klirens kreatinin. Berdasarkan hasil analisis regresi linier pada tabel tersebut di atas didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut:

$$Y = \alpha + \beta_1 x_1$$

Y = klirens kreatinin (mL/menit/1,73 m²)
 α = intercept (62,580)
 β_1 = koefisien regresi (-19,840)
 x_1 = kadar protein urine (g/24 jam)

Dengan demikian pada penelitian ini didapatkan persamaan :

$$\text{Klirens Kreatinin} = 62,580 - 19,840 \times \text{kadar protein urine 24 jam}$$

Koefisien korelasi = -0,47, yaitu kekuatan hubungan antara kadar protein urine dan klirens kreatinin adalah medium dan berpola linier negatif artinya bila terjadi peningkatan kadar protein urine, maka klirens kreatinin akan semakin menurun, dan hal ini menunjukkan telah terjadi penurunan fungsi ginjal. Hasil penelitian ini menunjukkan hasil yang lebih baik daripada penelitian yang dilakukan oleh Ruggenetti dkk di Italia ($r = -0,39$).¹²

Uji t menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara kadar protein urine dan klirens kreatinin pada p value = 0,001 ($p \leq 0,05$). Sedangkan dengan Uji F (Anova) $p = 0,001$ dapat disimpulkan bahwa garis tersebut linier pada tingkat kepercayaan 95%.

Manjunath menyatakan bahwa penurunan fungsi ginjal juga dipengaruhi oleh faktor usia.²⁰ Semakin tua usia seseorang maka fungsi ginjal akan semakin menurun, sehingga pada orang yang berusia lanjut akan didapatkan penurunan klirens kreatinin walaupun pada orang tersebut tidak ditemukan proteinuria.

Oleh karena itu peneliti mencoba mengkaitkan penurunan klirens kreatinin dengan proteinuria dan usia subjek penelitian dengan melakukan analisis multivariat.

Analisis Multivariat

Hasil analisis bivariat hubungan antara proteinuria, usia dan klirens kreatinin yang dilakukan di atas, dapat dilihat pada Tabel 8 di bawah ini :

Tabel 8. Hasil Analisis Bivariat Proteinuria dan Usia dengan Klirens Kreatinin.

Variabel	Nilai p	Interpretasi
Protein Urine	0,002	Bermakna
Usia	0,068	Tidak Bermakna

Berdasarkan Tabel 8 tersebut, analisis bivariat antara proteinuria dan klirens kreatinin ($p = 0,002$), dan antara usia dan klirens kreatinin ($p = 0,068$) telah memenuhi kriteria sebagai kandidat analisis multivariat yaitu bila nilai $p < 0,25$ maka variabel potensial yang akan diuji multivariat dengan Regresi Linier Berganda adalah variabel protein urine dan usia.

Hasil model multivariat dapat dilihat pada Tabel 9 di bawah ini.

Tabel 9. Model Regresi Linier Multivariat dengan Variabel Potensial

Variabel	Koefisien	Nilai p	r
Protein Urine	-21,038	0,001	-0,56
Usia	-1,039	0,016	
Konstanta	126,344	0,000	

Evaluasi hasil regresi linier analisis multivariat pada Tabel 9 dengan menggunakan $\alpha = 0,05$. Oleh karena itu, variabel usia berdasarkan signifikansi ($p = 0,016$) dipertimbangkan untuk dipertahankan dalam model multivariat karena memiliki nilai $p \leq 0,05$.

Dari Tabel 9 didapatkan persamaan (model) multivariat hubungan proteinuria, usia dan klirens kreatinin sebagai berikut :

$$Y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$$

Y = klirens kreatinin (mL/menit/1,73 m²)
 α = intercept (126,344)
 β_1 = koefisien regresi (-21,038)
 x_1 = kadar protein urine 24 jam (g/24 jam)
 β_2 = koefisien regresi (-1,039)
 x_2 = usia (tahun)

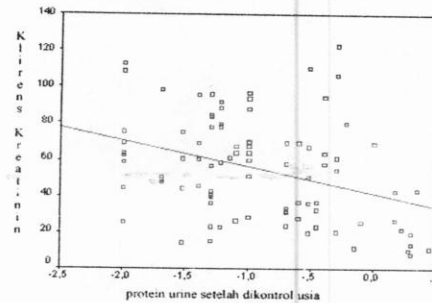
Dengan demikian pada penelitian ini didapatkan persamaan multivariat:

$$\text{Klirens kreatinin} = 126,344 - (21,038 \times \text{Protein urine 24 Jam}) - (1,039 \times \text{Usia})$$

Koefisien korelasi persamaan tersebut sebesar -0,56, artinya kekuatan hubungan antara kadar protein urine dan usia dengan klirens kreatinin adalah kuat (0,50-0,69)^{30,31} dan berpola linier negatif, artinya bila terdapat peningkatan protein urine dan faktor usia turut diperhitungkan maka

klirens kreatinin akan menurun yang berarti telah terjadi penurunan fungsi ginjal.

Uji t menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara protein urine dengan klirens kreatinin pada p value = 0,002 ($p \leq 0,05$) setelah dikontrol usia penderita. Sedangkan Uji F (Anova) $p = 0,000$ disimpulkan garis tersebut linier pada tingkat kepercayaan 95%. Hal ini dapat dilihat pada gambar 3 di bawah ini.



Persamaan regresi
 $p < 0,001$
 $r = -0,56$

Gambar 2. Diagram Pencar Hubungan Multivariat Proteinuria 24 Jam dan Usia dengan Klirens Kreatinin

Gambar 2 menunjukkan bahwa peningkatan kadar protein urine pada subjek penelitian akan menyebabkan penurunan klirens kreatinin, dan hubungan ini makin meningkat keeratannya bila faktor usia turut diperhitungkan.

Uji Hipotesis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan protein urine kuantitatif berkorelasi dengan penurunan klirens kreatinin sehingga hipotesis diterima

Kesimpulan

Terdapat hubungan antara proteinuria kuantitatif dan klirens kreatinin dengan keeratannya hubungan adalah sedang dan sangat bermakna antara peningkatan proteinuria kuantitatif dan penurunan klirens kreatinin.

Hubungan proteinuria kuantitatif dengan klirens kreatinin akan semakin meningkat keeratannya bila faktor usia turut diperhitungkan ($r = -0,56$; $p < 0,001$).

Saran

Saran Praktis

Hasil penelitian proteinuria kuantitatif dengan klirens kreatinin dapat diterapkan pada laboratorium/

RSUD yang tidak memiliki sarana pemeriksaan kreatinin.

Saran Akademis

Hasil penelitian peningkatan proteinuria dengan pemeriksaan proteinuria kuantitatif metode Esbach yang berhubungan secara bermakna dengan penurunan klirens kreatinin, dapat digunakan oleh klinisi untuk diterapkan pada pasien nefropati DM dalam mengukur fungsi ginjalnya.

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diab Care*.2002; 25 Suppl(1): S85-9.
2. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetic. *Diab Care*.2004; 27 Suppl(1): S79-83.
3. Immanuel S. Pemeriksaan laboratorium penyulit diabetes melitus Dalam Marzuki S (penyunting) Pendidikan berkesinambungan patologi klinik. Jakarta: PK FKUI; 2003;18-36
4. Olansky L. Diabetes mellitus and glucose metabolism Dalam Kaufman CE, McKee P (penyunting) essential of pathophysiology
5. Centres for disease Control and prevention. National diabetes fact sheet united state 2003

- (Diakses tanggal 28 Juni 2006). Tersedia dari: www.cdc.gov/diabetes
6. Tjokropawiro A. Naskah lengkap simposium nasional diabetes dan lipid. Surabaya: Pusat diabetes dan nutrisi RSUD Dr. Sutomo- FK UNAIR 1994.
 7. International Diabetes Federation (IDF) Diabetic nephropathy. *Diab Care* 2002;25:34-6.
 8. Laporan Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung: RS Dr. Hasan Sadikin; 2003.
 9. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggeneti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2002; 346 (15):1145-51.
 10. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diab Care*. 2005; 28(1):176-88.
 11. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2001;345(12):910-1 (editorial).
 12. Ruggeneti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ*. 1998;316:504-9.
 13. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggeneti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2002; 346 (15):1145-51.
 14. Suyono S. Mikroalbuminuria komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati pada diabetes melitus. Jakarta: Pusat diabetes dan lipid SubBagian metabolik dan endokrin Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RS Cipto Mangunkusumo; 1997.
 15. Caramori LM, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes*. 2003;52:1036-40.
 16. MacIsaac R, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric Renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diab Care*. 2004;27(1):195-200.
 17. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, Gomis R, Andersen S, Amer P. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2001;345:870-8.
 18. Hepler OE. Manual of clinical laboratory methods, 4th ed. Illinois: Blackwell Scientific Publication, 1960.
 19. United States renal data system annual report. National Technical Information Services. Springfield, VA. US Department of Health and Human Services. 1999.
 20. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate; dos and don'ts for assessing kidney function. *Postgraduate medicine* 2001; 110 (6).
 21. Cohen (1988) dalam Leech, Barret, Morgan, SPSS For Intermediate Statistics, Lawrence Erlbaum Associates
 22. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diab Care*. 1999; 2(2): 307-13
 23. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and Clinical Role of Human Cystatin Crit Rev Clin Lab Sci 2004; 41 (5-6): 467-550
 24. Sumual AR, Harianto PN, Pandelaki K, Sumual-Memah Gth, Awaloei JH. Diabetes melitus di Minahasa. In: Santa Jota, editor. Naskah Lengkap KOPAPDI VII. Ujung Pandang: KOPAPDI; 1987
 25. Sukandar E. Tinjauan umum nefropati diabetik. *Nefrologi Klinik*, edisi ke-2. Bandung: ITB; 1997.
 26. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National kidney foundation practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann intern med* 2003; 139:137-47
 27. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000:707-8
 28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;Suppl 1(27):S15-35.
 29. Rosano TG, Brown HH. Analytical and Biological variability of serum creatinine and creatinine clearance: implication for clinical interpretation Clin chem 1982; 28 (11): 2330-1
 30. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Eng J Med*. 1998;339(2):69-75.
 31. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disorder eating behavior and microvascular complication in young women with insulin-dependent diabetes mellitus, *N Eng J Med*. 1997;336(26):1849-54.