

## **DISTRIBUSI GEOGRAFIS PENYAKIT GINJAL KRONIK DI BALI: KOMPARASI FORMULA COCKCROFT-GAULT DAN FORMULA *MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE***

I Gde Raka Widiana

Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah, Denpasar

### ABSTRACT

#### **GEOGRAPHIC DISTRIBUTION CHRONIC KIDNEY DISEASE IN BALI: COMPARATION BETWEEN COCKCROFT-GAULT AND MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE FORMULA**

Chronic kidney disease (CKD) is related to the increased of cardiovascular morbidity and mortality. This study is aiming to identify the prevalence of CKD based on demographical distribution in Bali. A community based study has been conducted in Bali, 1) height region among indigenous community in a village at northern part of Bali island using cluster random samples.; 2) in urban area at Denpasar city using stratified random sampling and 3) in isolated coastal area in Nusa Ceningan island using cluster random sampling. The glomerular filtration rate was calculated by Cockcroft-Gault (C-G) formula and abbreviated Modification of Diet in Renal Disease ringkas with 4 variables (MDRD-4). The results of GFR using both calculation were compared. CKD was defined based on KDOQI classification, namely GFR less than 60 ml/mnt. During the study 826 samples were collected consisted of 219 from height region (males/females 118/101, aged  $48 \pm 15$  years, BW  $48.9 \pm 10.4$  kg, creatinine  $0.97 \pm 0.64$  mg/dL), 302 from urban area (males/females 137/165, aged  $43 \pm 16$  years, BW  $56.1 \pm 12.1$  kg, creatinine  $0.81 \pm 0.19$  mg/dL) and 305 isolated coastal area (males/females 150/155, aged  $42 \pm 16$  years, BW  $53.5 \pm 10.3$  kg, creatinine  $1.00 \pm 0.18$  mg/dL). Using C-G, mean prevalence of CKD was 56.0% (95%CI 51.2-60.7%) consisted of 69.9% (95%CI 60.6-77.9%) in height region, 61.9% (95%CI 54.5-68.8%) in urban and 42.3% (95%CI 33.7-51.4%) in isolated coastal area. Using 4-MDRD formula, mean prevalence of CKD was 6.0% (95%CI 1.4-18.2%) consisted of 4.8% (95%CI 0.00-31.2%) in height region, 2.6% (95%CI 0.3-43.1%) in urban and 9.8% (95%CI 2.5-27.4%) in isolated coastal area. In conclusion, there is a significant difference of CKD prevalence in Bali if calculated by C-G compared with MDRD-4. Prevalence of CKD in Bali with MDRD-4 (6.0%) is similar to those in other countries such as USA (4.2%) and Thailand (8.8%). Whether the calculation of GFR using MDRD-4 is more accurate than C-G in this setting, needs further study.

Keywords: chronic kidney disease, Cockcroft-Gault, modification of diet in renal disease, prevalence

## PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik merupakan masalah medik, sosial dan ekonomik yang sangat besar bagi pasien dan keluarganya, khususnya di negara-negara yang sedang berkembang yang memiliki sumber-sumber terbatas untuk membiayai pasien dengan gagal ginjal terminal. Sebagian besar negara-negara yang sedang berkembang ini jarang memiliki registrasi nasional untuk penyakit ginjal. Dengan demikian insidensi dan prevalensi penyakit ginjal kronik (PGK) serta bebannya terhadap sistem pelayanan kesehatan dan luaran pada pasien dengan gagal ginjal terminal tidak diketahui. Insidensi tahunan gagal ginjal terminal dilaporkan bervariasi mulai dari 4 per sejuta di Bolivia sampai 254 per sejuta penduduk di Puerto Rico.<sup>1</sup> Indonesia sendiri belum memiliki sistem registri yang lengkap di bidang penyakit ginjal, namun di Indonesia diperkirakan 100 per sejuta penduduk atau sekitar 20.000 kasus baru dalam setahun. Selain itu mahalnya tindakan hemodialisis masih merupakan masalah besar dan diluar jangkauan sistem kesehatan. Pada tahun 1996, pemerintah melalui PT ASKES Indonesia telah membiayai 14 miliar rupiah untuk pasien-pasien dengan hemodialisis kronik, yang berarti hanya 15% dari seluruh pasien gagal ginjal terminal. Sebagian besar pasien penyakit ginjal datang mencari pertolongan dalam keadaan terlambat dan pada stadium tidak dapat pulih. Hal ini disebabkan karena penyakit ginjal pada stadium awal umumnya tidak bergejala. Perawatan ginjal fase pre-dialitik jarang dilakukan. Satu penelitian dari Surabaya<sup>2</sup> menunjukkan bahwa rujukan terlambat kepada ahli ginjal terjadi pada 56% pada pasien laki-laki dan 26% pada pasien perempuan. Glomerulonefritis merupakan penyebab terbanyak gagal ginjal terminal yang

disusul dengan penyakit ginjal infeksi dan batu ginjal, diabetes melitus serta hipertensi. Penelitian-penelitian penyakit ginjal berbasis komunitas jarang dilakukan di Indonesia. Satu penelitian komunitas di Jawa Barat melaporkan mikroalbuminuria persisten sebesar 5.6% pada subyek dengan toleransi glukosa normal, 24.7% pada subyek dengan gangguan toleransi glukosa dan 39% pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2.<sup>3</sup>

Penyakit ginjal kronik juga diketahui berkaitan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. Deteksi dan prevensi PGK pada stadium dini perlu dilakukan untuk mengetahui masalah spesifik dan cara mengatasi secara dini penyakit ginjal di masyarakat. Baru tahun 2005 mulai dilakukan deteksi dan prevensi PGK di Indonesia yang melibatkan 4 provinsi dengan 12.000 subyek. Penelitian ini melibatkan 3000 subyek di daerah pinggiran kota di Bali. Hasil penelitian ini belum dilaporkan. Sementara itu sebelumnya di Bali telah dilakukan penelitian berbasis komunitas pada beberapa daerah dengan variasi geografis. Laporan ini bertujuan untuk menggambarkan prevalensi PGK berdasarkan distribusi geografis di Bali.

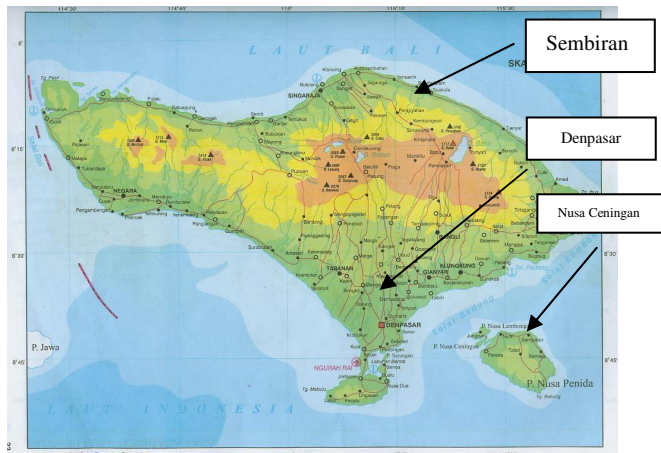
## BAHAN DAN CARA

Suatu penelitian komunitas telah dilakukan di Bali pada 3 daerah menurut ketinggian, yaitu: 1) dataran tinggi, yaitu pada masyarakat asli dengan ciri-ciri masyarakat pedesaan yang homogen di desa Sembiran di bagian utara Pulau Bali. Sampel diambil secara kluster random. Dari desa tersebut dibuat *sampling frame* berdasarkan "banjar". Dari seluruh banjar yang ada dipilih sejumlah banjar menggunakan teknik *sampling* sistematis. Dari 3 banjar yang terpilih dilakukan perjanjian dengan seluruh

penduduk untuk berkumpul di balai banjar dan dilakukan penelitian. Penjelasan diberikan mengenai pelaksanaan penelitian yang meliputi: wawancara, pemeriksaan fisik dan pengambilan contoh darah. Pada hari yang ditetapkan dikumpulkan penduduk untuk datang di banjar. Dari penduduk yang terkumpul di balai banjar seluruh penduduk yang datang secara konsekutif ditetapkan sebagai sampel dan diperiksa sesuai prosedur penelitian. Pelaksana penelitian adalah residen Penyakit Dalam yang telah dilatih sebelumnya dengan supervisi staf senior beberapa Divisi di Bagian Penyakit Dalam; 2) daerah urban kota Denpasar menggunakan sampel random berlapis (*stratified*). Kodya Denpasar ditetapkan sebagai daerah dengan ciri-ciri perkotaan (urban) dan dengan penduduk yang heterogen. Dari seluruh kecamatan yang ada dibagi menjadi 2 kelompok yaitu: kecamatan daerah pinggiran dan kecamatan dalam kota. Dari seluruh kecamatan dengan kedua katagori ini masing-masing dipilih 2 kecamatan dari kecamatan daerah pinggiran dan 2 kecamatan dalam kota. Desa yang ada dalam kecamatan dipilih secara acak menggunakan amplop tertutup. Setelah desa terpilih, banjar yang ada pada masing-masing desa juga dipilih secara acak. Penduduk dari masing-masing banjar di 'listing' dan dipilih secara acak yang kemudian didatangi ke masing-masing rumahnya untuk dimintai kesediaannya ikut dalam penelitian. Apabila sampel yang ditentukan menolak ikut serta ke dalam penelitian, diambil sampel dari urutan berikutnya. Koordinator penelitian adalah residen tingkat akhir yang dibantu oleh pelaksana mahasiswa kedokteran. Penelitian ini terdiri dari wawancara, pemeriksaan fisik dan pengambilan contoh darah, dan 3) daerah pantai masyarakat pulau terpencil Nusa Ceningan. Ciri-ciri masyarakatnya adalah nelayan dan

pekerja pembudidaya rumput laut dengan tingkat sosial ekonomi rendah. Pemilihan sampel menggunakan kluster random. Dari Desa tersebut dilakukan sampling frame berdasarkan banjar. Dari seluruh banjar yang ada dipilih sejumlah banjar menggunakan sampling sistematis. Dari banjar yang terpilih dilakukan perjanjian dengan seluruh penduduk untuk berkumpul dan dilakukan penelitian. Penjelasan diberikan mengenai pelaksanaan penelitian yang meliputi: wawancara, pemeriksaan fisik dan pengambilan contoh darah. Pada hari yang ditetapkan dikumpulkan penduduk untuk datang di banjar. Dari penduduk yang terkumpul di balai banjar seluruh penduduk yang datang secara konsekutif ditetapkan sebagai sampel dan diperiksa sesuai prosedur penelitian. Pelaksana penelitian adalah residen Penyakit Dalam yang telah dilatih sebelumnya dengan supervisi staf senior beberapa Divisi di Bagian Penyakit Dalam.

Pemeriksaan laboratorium dari darah terdiri dari ureum dan kreatinin serum, gula darah sewaktu yang dilakukan secara sentral di Lab Prodia Denpasar. Setelah data dikumpulkan, laju filtrasi glomerulus (LFG) dihitung menggunakan formula Cockcroft-Gault (C-G) dan formula Modification of Diet in Renal Disease ringkas (*abbreviation*) dengan 4 variabel (4-MDRD), kemudian hasil dari kedua perhitungan dibandingkan. Formula C-G:  $LFG = \frac{[(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan}]}{72 \times \text{kreatinin serum (mg/dl)}} \times (0,85 \text{ bila perempuan})$ ; Formula MDRD ringkas dengan 4 variabel:  $LFG = 186,3 \times (\text{kreatinin serum})^{-1,154} \times (\text{umur})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bila perempuan}) \times 1,212 \text{ bila ras kulit hitam}$ . PGK didefinisikan berdasarkan klasifikasi KDOQI, dan PGK didefinisikan bila LFG dibawah 60 ml/mnt.



Gambar 1. Peta bali dengan letak geografis tempat penelitian.

Data dianalisis secara deskriptif dengan rerata (simpangan baku) untuk data bersekala numerik dan dengan nilai frekuensi atau prevalensi untuk data bersekala dikotom. Data numerik dieksplorasi distribusinya apakah berdistribusi normal atau tidak. Dengan tabulasi silang dapat dilihat distribusi prevalensi PGK menurut daerah dan menurut perhitungan masing-masing formula. Data prevalensi di sertai dengan interval kepercayaan (IK) 95% untuk sampel tunggal.

## HASIL

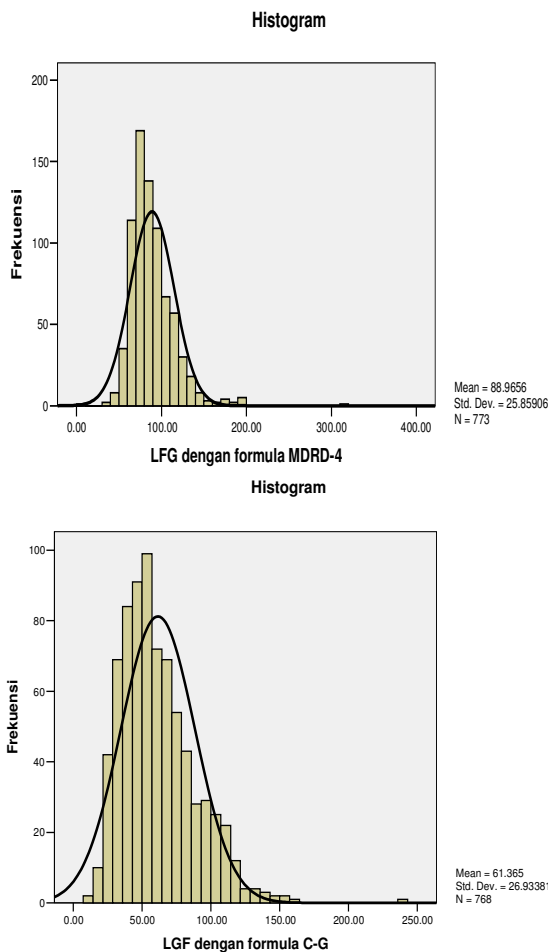
Selama penelitian dikumpulkan 826 sampel terdiri dari 219 sampel daerah dataran tinggi (laki/perempuan 118/101, umur  $48 \pm 15$  th, BB  $48,9 \pm 10,4$  kg, kreatinin  $0,97 \pm 0,64$  mg/dl), 302 sampel daerah urban (laki/perempuan 137/165, umur  $43 \pm 16$  th,

BB  $56,1 \pm 12,1$  kg, kreatinin  $0,81 \pm 0,19$  mg/dl) dan 305 daerah pantai pulau terpencil (laki/perempuan 150/155, umur  $42 \pm 16$  th, BB  $53,5 \pm 10,3$  kg, kreatinin  $1,00 \pm 0,18$  mg/dl), lihat tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel berdasarkan daerah

Karakteristik	Daerah	n	Rerata	SD	95% IK (Batas bawah)	95% IK (Batas atas)
Umur (th)	Sembiran	217	48	15	46	50
	Denpasar	302	43	16	41	45
	Nusa Ceningan	305	42	16	40	44
	Total	824	44	16	43	45
Berat badan (kg)	Sembiran	219	48	10	47	50
	Denpasar	302	56	12	54	57
	Nusa Ceningan	300	53	10	52	54
	Total	821	53	11	52	54
Tinggi Badan (cm)	Sembiran	219	154	43	149	160
	Denpasar	302	158	8	158	159
	Nusa Ceningan	300	158	8	157	159
	Total	821	157	23	156	159
Kreatinin serum (mg/dl)	Sembiran	168	0,97	0,64	0,87	1,07
	Denpasar	302	0,81	0,19	0,78	0,83
	Nusa Ceningan	305	1,00	0,18	0,98	1,02
	Total	775	0,92	0,35	0,89	0,94
Asam urat plasma (mg/dl)	Sembiran	169	5,56	1,64	5,31	5,81
	Denpasar	302	5,42	1,35	5,26	5,57
	Nusa Ceningan	305	5,44	1,35	5,29	5,59
	Total	776	5,46	1,42	5,36	5,56
TDS (mm Hg)	Sembiran	72	111	14	107	114
	Denpasar	302	115	15	113	117
	Nusa Ceningan	299	113	20	111	115
	Total	673	114	17	112	115
TDD (mm Hg)	Sembiran	73	72	8	70	74
	Denpasar	302	73	10	72	74
	Nusa Ceningan	298	77	14	75	78
	Total	673	75	11	74	75

Gambaran histogram dari distribusi frekuensi LFG yang dihitung berdasarkan formula C-G dan MDRD-4, keduanya menunjukkan distribusi tidak normal dan miring ke kanan. Data deskriptif dari nilai rerata dari nilai LFG dengan kedua formula di atas menunjukkan bahwa rerata LFG jika dihitung dengan formula C-G sekitar 27 ml/mnt lebih rendah daripada rerata LFG jika dihitung dengan formula MDRD-4 yaitu  $88,9 \pm 25,8$  ml/mnt dibandingkan  $61,3 \pm 26,9$  ml/mnt, lihat gambar 1 dan tabel 2.



Gambar 2. Sebelah bawah, distribusi frekuensi LFG berdasarkan formula C-G, dan sebelah atas berdasarkan formula MDRD-4

Tabel 2. Normalitas data LFG dengan formula C-G dan MDRD-4

Formula LFG	LFG dengan MDRD-4	LFG dengan C-G
Jumlah	773	768
Parameter Rerata (ml/mnt)	88,9	61,3
SB	25,8	26,9
Kolmogorov-Smirmov Z	2,5	2,2
Nilai-P	,000	,000

Dijumpai perbedaan yang menyolok antara LFG yang dihitung dengan formula C-G dengan formula MDRD-4. Dengan menggunakan formula C-G, prevalensi rata-rata PGK 56,0% (95%CI 51,2-60,7%) terdiri dari 69,9% (95%CI 60,6-77,9%) di daerah dataran tinggi, 61,9% (95%CI 54,5-68,8%) di daerah urban dan 42,3% (95%CI 33,7-51,4%) di daerah pantai pulau terpencil. Dengan menggunakan formula 4-MDRD, prevalensi rata-rata PGK 6,0% (95%CI 1,4-18,2%) terdiri dari 4,8% (95%CI 0,00-31,2%) di daerah dataran tinggi, 2,6% (95%CI 0,3-43,1%) di daerah urban dan 9,8% (95%CI 2,5-27,4%) di daerah pantai pulau terpencil, lihat tabel. 3.

Tabel 3. Distribusi prevalensi PGK berdasarkan daerah yang dihitung dengan formula C-G dan MDRD-4

Formula	Dataran Tinggi Prevalensi (95%IK)	Urban Prevalensi (95%IK)	Pantai Pulau Terpencil Prevalensi (95%IK)	Prevalensi rerata (95%IK)
C-G	69,9% (60,6-77,9%)	61,9% (54,5-68,8%)	42,3% (33,7-51,4%)	56,0% (51,2-60,7%)
MDRD-4	4,8% (0,0-31,2%)	2,6% (0,3-43,1%)	9,8% (2,5-27,4%)	6,0% (1,4-18,2%)

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa dijumpai perbedaan yang menyolok antara LFG yang dihitung dengan formula C-G, prevalensi rata-rata PGK lebih dari 50% dan bila dihitung dengan formula MDRD-4 prevalensi rata-rata PGK hanya 6%. Dijumpai variasi prevalensi PGK dari berbagai letak geografis daerah dari hampir 70% di daerah dataran tinggi, sekitar 60% di daerah urban dan lebih dari 40% di daerah pantai pulau terpencil, bila LFG dihitung

dengan formula C-G. Variasi PGK ini jauh lebih kecil bila dihitung dengan formula MDRD-4 dari sekitar 5% daerah dataran tinggi, sekitar 2,5% di daerah urban dan hampir 10% daerah pantai pulau terpencil.

Laporan prevalensi PGK di masyarakat masih terbatas. Studi National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III dan IV yang merupakan studi populasi, dengan formula MDRD dilaporkan prevalensi gangguan fungsi ginjal sedang (LFG 15-59 ml/mnt/1,73 m<sup>2</sup>) berturut-turut dilaporkan 4,2% pada studi NHANES III dan 3,7% pada studi NHANES IV. Studi Inter-Asia prevalensi gangguan fungsi ginjal sedang dilaporkan sebesar 17,3% dengan formula C-G dan 8,8% dengan formula MDRD.<sup>4</sup> Pada studi AusDiab, prevalensi gagal ginjal sedang (GFR < 60, > 30 ml/mnt/m<sup>2</sup>) yang dihitung dengan formula C-G adalah 11%. PREVEND Study di Groningen melaporkan insidensi insufisiensi ginjal sedang 4,2% dalam 4 tahun. Pada Framingham Offspring Study, insidensi PGK 9,4% dalam 18,5 tahun dan insidensi PGK pada Atherosclerosis Risk in Communities study dalam 9 tahun adalah 7%.<sup>5</sup>

Akurasi dari berbagai estimasi LFG pada subyek dewasa dinyatakan dalam estimasi 30% dan 50% dari LFG terukur pada sampel validasi dilaporkan pada studi MDRD (n = 558)<sup>6</sup>. Komparasi langsung dari formula MDRD ringkas (*abbreviated*) dengan 4 variabel, dengan formula lainnya (memasukkan variabel urea nitrogen serum, albumin serum), dan klirens kreatinin 24 jam. Data dari studi ini memperlihatkan hanya sedikit peningkatan nilai prediksi median persen dari LFG sebesar 12,1% dibandingkan 11,3% untuk formula dengan 6 variabel, yang memasukkan variabel BUN dan albumin sebagai variabel tambahan. Dengan menghilangkan kedua variabel ini akan mengirit biaya cukup besar. Formula ringkas (tanpa BUN

dan albumin) juga dapat memprediksi LFG lebih baik dari klirens kreatinin walaupun setelah dilakukan koreksi bias klirens kreatinin. Pada studi AASK yang memasukkan subyek dengan LFG di atas 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>7</sup> Dilaporkan bahwa bias LFG dengan formula Cockcroft-Gault bervariasi dari -14% sampai +25%. Akurasi terukur menunjukkan bahwa sebagian besar (median 75%) dari LFG estimasi berada dalam 30% dari LFG terukur, suatu akurasi yang dianggap cukup baik untuk mengambil keputusan klinik. Persamaan Cockcroft-Gault tidak memperhitungkan ukuran badan, namun beberapa penelitian memperhitungkan luas permukaan badan. Data validasi dari formula MDRD pada 1070 sampel menunjukkan bahwa formula MDRD lebih baik dari formula Cockcroft-Gault. Lebih dari 90% nilai estimasi berada dalam 30% dari LFG terukur dengan hanya 2% memiliki kesalahan di atas 50%. Ke empat varian formula MDRD memberikan akurasi hampir sama. Dengan demikian, formula MDRD ringkas dapat dipakai untuk memprediksi LFG lebih baik.<sup>8</sup>

Pada pasien gagal ginjal terminal formula MDRD dilaporkan lebih akurat untuk meramalkan dibandingkan formula C-G. Prediksi LFG dengan formula MDRD 10 persen lebih rendah dibandingkan klirens inulin. LFG dengan formula MDRD memberikan nilai yang lebih rendah bila klirens inulin lebih besar dari 8 ml/mnt/1,73 m<sup>2</sup> dan lebih tinggi bila klirens inulin lebih kecil dari 8 ml/mnt/1,73 m<sup>2</sup>. LFG dengan formula C-G memberikan nilai 14 persen lebih tinggi dibandingkan klirens kreatinin dan 35 persen lebih tinggi dibandingkan klirens inulin.<sup>9</sup>

Kesimpulan, dijumpai perbedaan prevalensi PGK yang sangat besar di Bali bila dihitung dengan formula C-G dibandingkan formula MDRD dengan 4 variabel. Prevalensi

PGK rata-rata di Bali dengan formula MDRD (6,0%) mendekati angka prevalensi di negara-negara lain seperti di Amerika Serikat (4,4%), di Thailand (8,8%). Apakah penghitungan LFG untuk orang Bali lebih akurat bila memakai formula 4-MDRD daripada C-G, masih perlu diteliti.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Vijay Kher. End stage renal disease in developing countries. *Kidney Int* 2002;62:350-62.
2. Santoso D, Mardiana N, Irwanadi C, Pranawa, Yogiantoro, & Soewanto Referral Pattern in chronic dialysis patients (Abstract). Annual meeting nephrology 2001. Medan November 1-3, 2003.
3. Study on the prevalence of non insulin dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Highlighting the specific marker of the early renal involvement. Doctoral dissertation. 1996. University Antwerp.
4. Perkovic V, Cass A, Patel A, Colman S, Chadban S, Neal B. Prevalence and distribution of renal impairment in Thailand-The Interasia study. *Nephrology* 2004;9(Sppl):P34.
5. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Int Soc Nephrol* 2006;70:26-33.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
7. Bedros F, Kasiske B. Estimating GFR from creatinine clearance in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephro* 1998;19:666A.
8. K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation, 2002.
9. Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using MDRD and Cockcroft and Gault equation in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:2394-401.