

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR LAMININ URIN SEBAGAI PENANDA DINI
NEFROPATI DIABETIK PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS TIPE 2**

***ANALYSIS OF URINE LAMININ LEVELS AS AN EARLY
MARKER OF DIABETIC NEFROPATHY IN TYPE 2
DIABETES MELLITUS***

**RINI RAHMAN
C108216202**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**ANALISIS KADAR LAMININ URIN SEBAGAI PENANDA DINI
NEFROPATI DIABETIK PADA PENDERITA DIABETES
MELITUS TIPE 2**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**RINI RAHMAN
C108216202**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR LAMININ URIN SEBAGAI PENANDA DINI
NEFROPATI DIABETIK PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS TIPE 2**

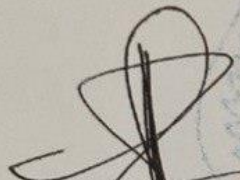
Disusun dan diajukan oleh:

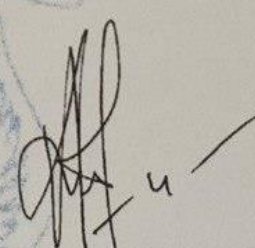
RINI RAHMAN

Nomor Pokok: C108216202

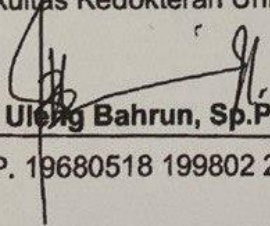
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 11 Februari 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

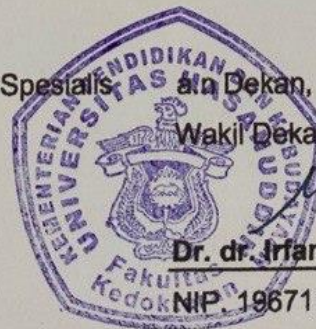
Menyetujui
Komisi Penasehat


Dr. dr. Liang Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)
Pembimbing Utama

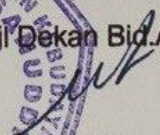

Dr. dr. Nurahmi M.Kes, Sp.PK
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Ulfah Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001



atau Dekan,
Wakil Dekan Bid. Akademik,


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : RINI RAHMAN
Nomor Pokok : C108216202
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Januari 2021



Yang menyatakan,

Rini Rahman

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR LAMININ URIN SEBAGAI PENANDA DINI NEFROPATI DIABETIK PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan M.Kes, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nurahmi M.Kes, Sp.PK selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Manajer PPDS FK-UNHAS dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa

memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2015-2017, atas bimbingan dan arahan pada masa-masa awal pendidikan penulis serta selalu memberi nasehat dan motivasi selama pendidikan.
9. Dokter pembimbing akademik saya, dr. Darmawati ER, Sp.PK(K), guru yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
10. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
11. Supervisor Departemen Ilmu Patologi Klinik, Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK yang telah memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
12. Pembimbing metodologi Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
13. Dosen-dosen penguji: Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD-KGH dan dr.Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk

memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.

14. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
15. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
16. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
17. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
18. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku tersayang Troponin: dr. Putri, dr. Ivon, dr. Fika, dr. Oche, dr. Geby, dr. Anton, dr. Marini, dr. Anwar dan dr. Tarau yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

19. Senior-senior terbaikku dr. Sitti Hadijah Sp.PK, dr. Dewi Suharti, dr. Febrina Rovani Sp.PK, dr. Sherly Sp.PK, dr. Nelly Sp.PK, dr. Steven dan *Greyzone* atas ilmu bimbingan dan dukungannya selama penulis menjalani pendidikan.
20. Teman-teman sejawat PPDS, senior dan junior tersayang serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka selama proses penelitian ini.
21. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
22. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Andi Abdul Rahman, Ibunda Sitti Norma, Bapak mertua Wahfir Kosasih, dan Ibu mertua Siti Munawaroh atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun material selama ini. Terima kasih kepada saudara-saudara saya tercinta Nurwana Rahman dan Herawati Rahman yang telah memberikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, Aan Subarkah dengan penuh keharuan dan kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini

yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk kedua ananda tersayang Muhammad Badranaiya Nejatullah Subarkah dan Zia Atyanta Nafisah Subarkah, dengan penuh keharuan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Kalian berdua merupakan sumber inspirasi dan semangat bagi Bunda.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang.

Makassar, Januari 2021

Rini Rahman

ABSTRAK

Rini Rahman. *Analisis Kadar Laminin Urin Sebagai Penanda Dini Nefropati Diabetik Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2* (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Nurahmi)

Nefropati Diabetik (ND) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada penderita diabetes dan penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir di dunia. Penebalan membrane basal glomerulus (MBG) adalah ciri khas ND dan tingkat penebalan berkorelasi dengan albuminuria. Laminin merupakan suatu glikoprotein yang terdapat pada MBG dan mesangial merupakan salah satu yang berperan pada patofisiologi ND.

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis kadar laminin urin sebagai penanda dini terjadinya nefropati diabetik pada pasien DM tipe 2. Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel penderita DM tipe 2. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 73 sampel yang terdiri dari 33 sampel non-ND dan 40 sampel ND. Kadar laminin urin diperiksa menggunakan metode ELISA. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Mann Whitney, Kruskal walis* dan *Spearman*.

Hasil penelitian diperoleh bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar laminin urin menurut kelompok normoalbuminuria ($270,1 \pm 28,5$ ng/mL), mikroalbuminuria ($300,8 \pm 21,0$ ng/mL) dan makroalbuminuria ($326,8 \pm 34,9$ ng/mL) dengan $p < 0,001$. Kadar laminin urin pada kelompok ND lebih tinggi dibandingkan non-ND ($313,8 \pm 31,4$ ng/mL VS $270,1 \pm 28,5$ ng/mL; $p < 0,001$). Terdapat korelasi positif antara albumin urin dan laminin urin ($p < 0,00$; $r = 0,692$). Nilai *cutoff* laminin urin 282,0 ng/mL memberikan nilai sensitifitas dan spesifisitas masing-masing 90,0% dan 63,6%. Nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif masing-masing 75,0% dan 84,0%, akurasi 78,1%. Disimpulkan laminin urin dapat diusulkan sebagai penanda dini ND pada penderita DM tipe 2.

Kata kunci: DM tipe 2, Nefropati Diabetik, Laminin Urin, Albuminuria

ABSTRACT

Rini Rahman. *Analysis of Urine Laminin Level as Early Markers of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (supervised by Liong Boy Kurniawan and Nurahmi)

Diabetic Nephropathy (DN) is a prime cause of morbidity and mortality in diabetics and the primary cause of end-stage renal disease globally. Glomerular basement membrane (GBM) thickening is a hallmark of DN, and the degree of thickening correlates with albuminuria. Laminin is a glycoprotein found in GBM, and mesangial plays a role in the pathophysiology of DN.

This study was aimed to analyze urine laminin level as an early DN marker in type 2 Diabetes Mellitus patients. This cross-sectional study used a sample of type 2 diabetes mellitus sufferers. The number of samples in the study were 73 samples consisted of 33 non-DN samples and 40 DN samples. Urine Laminin level was examined using the ELISA method. Data were analyzed statistically using the Mann Whitney, Kruskal Wallis, and Spearman tests.

The results showed statistically significant differences in urine laminin levels according to the normoalbuminuria group (270.1 ± 28.5 ng/mL), microalbuminuria group (300.8 ± 21.0 ng/mL), and macroalbuminuria group (326.8 ± 3.9 ng/mL) with $p < 0.001$. The urine laminin level in the DN group was higher than the non-DN group (313.8 ± 31.4 ng/mL VS 270.1 ± 28.5 ng/mL; $p < 0.001$). There was a positive correlation between albumin and laminin ($p < 0.001$; $r = 0.692$). The cutoff value of Laminin 282.0 ng/mL gave sensitivity and specificity values of 90.0% and 63.6%, respectively. The positive predictive value and the negative predictive value were 75.0% and 84.0%, respectively, with an accuracy of 78.1%. Our conclusion was urine laminin can be suggested as an early DN marker in type 2 DM patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, urine laminin, albuminuria

DAFTAR ISI

PRAKATA	iv
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	4
C. TUJUAN PENELITIAN	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus	5
D. HIPOTESIS PENELITIAN	5
E. MANFAAT PENELITIAN	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Diabetes Melitus	7
B. Nefropati Diabetik	8
1. Definisi	8
2. Epidemiologi	9
3. Faktor Risiko	10
4. Klasifikasi	14

5. Patogenesis	15
6. Diagnosis.....	23
C. Membran Basal Glomerulus	28
D. Laminin.....	32
E. Laminin pada Nefropati Diabetik	34
BAB III KERANGKA PENELITIAN	36
A. Kerangka Teori.....	36
B. Kerangka Konsep	37
BAB IV METODE PENELITIAN.....	38
A. Desain Penelitian	38
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
1. Tempat Penelitian	38
2. Waktu Penelitian.....	38
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	38
D. Perkiraan Besaran Sampel	39
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
1. Kriteria Inklusi	40
2. Kriteria Eksklusi	40
F. Izin Subyek Penelitian	40
G. Cara Kerja.....	41
1. Alokasi Subyek	41
2. Cara Penelitian	41
3. Prosedur Tes Laboratorium.....	42

H.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	50
I.	Skema Alur Penelitian	53
J.	Metode Analisis.....	54
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....		55
A.	Hasil Penelitian	55
1.	Karakteristik Subyek Penelitian	55
2.	Laminin berdasarkan kelompok	56
3.	Korelasi Albumin urin dengan Laminin urin	60
4.	Penentuan Nilai Cutoff Laminin	61
B.	Pembahasan	62
1.	Karakteristik subyek penelitian.....	62
2.	Laminin berdasarkan kelompok	62
3.	Korelasi albumin urin dan laminin urin	64
4.	Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, dan Nilai Prediksi Negatif Laminin.....	65
C.	Keterbatasan	66
D.	Ringkasan Penelitian.....	66
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN		67
A.	Simpulan	67
B.	Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA.....		68
LAMPIRAN		Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

Nomor		Hal
1	Stadium CKD berdasarkan kategori GFR	27
2	Pengenceran Larutan Standar	44
3	Karakteristik subyek penelitian (n=73).....	56
4	Perbandingan Kadar Laminin menurut Kelompok Albuminuria.....	57
5	Perbandingan kadar laminin masing-masing kelompok albuminuria	57
6	Perbandingan Kadar Laminin antara ND dengan non ND.....	58
7	Korelasi antara Albumin urin dengan Kadar Laminin urin pada semua Sampel	60

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Hal
1	Morfologi ginjal normal dan perubahan struktural pada Nefropati Diabetik	16
2	Patogenesis Nefropati Diabetik	17
3	Jalur metabolik	21
4	Morfologi ginjal normal dan perubahan struktural pada DM.....	28
5	Penampang glomerulus normal menunjukkan kompartemen matriks seluler dan ekstraseluler	30
6	Interaksi antara komponen membran basal glomerulus dan sel glomerulus yang berdekatan	32
7	Struktur laminin	34
8	Pengenceran larutan standar	44
9	Prinsip dasar ELISA <i>sandwich</i>	45
10	Perbandingan Kadar Laminin menurut kelompok Albuminuria	58
11	Perbandingan Kadar Laminin kelompok ND dan non ND	59
12	Korelasi Albumin urin dengan Kadar Laminin urin	60
13	Kurva ROC Laminin Urin.....	61

DAFTAR SINGKATAN

ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACR	<i>Albumin Creatinine Ratio</i>
AGEs	<i>Advanced Glycation End-Products</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
BFG	Barier Filtrasi Glomerulus
CHF	<i>Congestive Hearth Failure</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DAG	<i>Diacylglycerol</i>
DCCT	<i>The Diabetes Control and Complications Trial Research Group</i>
DHAP	<i>Dihydroacetone Phosphate</i>
dL	Desi Liter
DM	Diabetes Melitus
EAU	Ekskresi Albumin Urin
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ESRD	<i>End Stage Renal Disease</i>
FKUH	Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

g	Gram
GDP	Glukosa Darah Puasa
GDS	Gula Darah Sewaktu
GLUT	<i>Glucose Transporter</i>
GSH	<i>Glutathione</i>
HbA1C	Hemoglobin A1C
HDL	<i>High Density Lypoprotein</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
HSPGs	<i>Heparan Sulfate Proteoglycans</i>
ISK	Infeksi Saluran Kemih
ISN	<i>International Society of Nephrology</i>
kDA	Kilo Dalton
KEPK	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
m	Meter
MBG	Membran Basal Glomerulus
MES	Matriks Ekstraselular
mg	Mili Gram
ml	Mili Liter
NAD	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>

ND	Nefropati Diabetik
NF-kB	<i>Nuclear Factor kappa B</i>
ng	Nano Gram
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
PERKENI	Perkumpulan Endokrin Indonesia
PKC	Protein Kinase C
PDGF-B	<i>Platelet-Derived Growth Factor B</i>
RAAS	<i>Renin-angiotensin-aldosterone System</i>
RAGE	<i>Receptor for Advanced Glycation End product</i>
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RPM	<i>Revolution per Minutes</i>
RSPTN	Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
TG	<i>Trigliseride</i>
TGF- β 1	<i>Transforming Growth Factor-β 1</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lypoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
μ g	Mikrogram
μ L	Mikroliter

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes melitus saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM tipe 2 yang cukup besar di Indonesia (PERKENI, 2019). Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan, terjadi peningkatan prevalensi DM menjadi 10,9% (RISKESDAS, 2018). Penderita DM di Indonesia pada tahun 2030 diperkirakan sebanyak 13,7 juta jiwa. Angka tersebut meningkat menjadi 16,6 juta jiwa pada tahun 2045 (IDF, 2019). Diabetes melitus merupakan pemicu terjadinya retinopati, neuropati dan nefropati (Nursamsu, 2018).

Nefropati Diabetik (ND) adalah salah satu komplikasi mikrovaskular kronik yang paling sering pada ginjal, terjadi pada 20-40% pasien DM (ADA, 2020; Shao, 2013). Nefropati Diabetik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan DM dan penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir di dunia (Nazar, 2014; Lin et al., 2018). Hiperfiltrasi glomerulus dan peningkatan ekskresi albumin urin (mikroalbuminuria) adalah manifestasi awal dari ND, secara histopatologi

pada ND glomerulus mengalami hipertrofi, penebalan membran basal glomerulus (MBG) dan perluasan mesangial dengan akumulasi protein matriks ekstraselular (MES) seperti kolagen, fibronektin, dan laminin (Robbins & Cotran, 2010; Alicic et al., 2017). Pada MBG juga terjadi kehilangan bagian heparan sulfat yang membentuk muatan negatif penghalang filtrasi. Perubahan ini menghasilkan peningkatan filtrasi protein serum ke dalam urin, terutama albumin yang bermuatan negatif (Larry et al., 2013). Penebalan MBG adalah ciri khas ND dan tingkat penebalan berkorelasi dengan proteinuria. Namun penebalan MBG terjadi lebih dini, 2 tahun setelah dimulainya diabetes, sebelum terjadi albuminuria (Jefferson et al., 2008).

Albuminuria adalah ciri khas ND dan keberadaannya digunakan sebagai indikator prognostik dari perkembangan kemungkinan penyakit ginjal, terutama mencerminkan cedera glomerulus dan peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap makromolekul (Jha et al., 2014). Mikroalbuminuria merupakan penanda awal yang digunakan sebagai standar baku dalam mendeteksi dan memprediksi kejadian ND namun pemeriksaan albuminuria memiliki beberapa keterbatasan seperti sensitivitas rendah, variabilitas yang lebih besar dan tidak spesifik untuk ND (Liu et al., 2015; Cohen Bucay & Viswanathan, 2012). Beberapa pasien dengan DM mengalami perubahan patologis ginjal dan penurunan fungsi ginjal progresif bahkan jika kadar albuminuria berada dalam kisaran normal, menunjukkan bahwa albuminuria bukan penanda yang sempurna untuk

deteksi dini ND (Moresco et al., 2013; Campion et al., 2017). Berbagai penanda disfungsi ginjal baik penanda pada tubulus maupun pada glomerulus dapat ditemukan sebelum mikroalbuminuria terdeteksi. Hal ini menunjukkan bahwa keadaan mikroalbuminuria terjadi setelah ada kerusakan ginjal yang cukup signifikan, sehingga dibutuhkan *marker* dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendeteksi dini ND dan lebih akurat untuk memprediksi progresivitas penyakit tersebut menjadi penyakit ginjal tahap akhir (Cohen Bucay & Viswanathan, 2012).

Laminin adalah suatu glikoprotein yang terdapat pada MBG dan mesangium, merupakan salah satu yang berperan pada patofisiologi ND dengan berat molekul 900 kDa. Laminin membentuk jaringan seperti lembaran yang berfungsi sebagai 'lem' antara jaringan yang berbeda. Beberapa penelitian melaporkan laminin dapat dijadikan biomarker dini untuk mendiagnosis ND. Ekskresi laminin urin ditemukan lebih tinggi pada pasien DM bila dibandingkan dengan kontrol sehat sebelum timbulnya mikroalbuminuria. Selain itu ada korelasi positif antara ekskresi laminin urin dan kolagen tipe IV, konstituen utama MBG. Rasio laminin/albumin urin yang lebih tinggi secara signifikan terlihat pada pasien DM tipe 2 dengan bukti nefropati dibandingkan dengan subyek dengan nefropati non-diabetes sehingga laminin mungkin lebih spesifik untuk ND dibandingkan penyakit ginjal lainnya (Moresco et al., 2013; Jha et al., 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Banu et al menemukan ekskresi kolagen tipe IV dan laminin, dan rasio ekskresi untuk kolagen tipe

IV/albumin dan laminin/albumin secara signifikan lebih tinggi pada pasien diabetes dengan nefropati dibandingkan pada pasien diabetes tanpa nefropati (Banu,1995). Orih & Obiorah (2020) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa pemeriksaan fibronektin dan laminin urin berguna sebagai penanda penyakit ginjal diabetes dini dan dapat menggantikan mikroalbuminuria dalam evaluasi rutin pasien DM tipe 2 (Orih & Obiorah, 2020).

Berdasarkan penggunaan biomarker urin dan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk meneliti kadar laminin urin pada penderita ND yang selama ini menggunakan mikroalbuminuria sebagai penanda dini dalam mendiagnosis ND.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah laminin urin dapat digunakan sebagai penanda dini terjadinya Nefropati Diabetik?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar laminin urin sebagai penanda dini terjadinya nefropati diabetik pada pasien DM tipe 2

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar laminin urin pada penderita DM tipe 2 ND dan non-ND
- b. Diketuainya kadar laminin urin pada penderita DM tipe 2 dengan normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria.
- c. Diketuainya perbedaan kadar laminin urin pada penderita DM tipe 2 dengan normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria
- d. Melihat korelasi antara kadar albumin urin dan kadar laminin urin pada penderita DM tipe 2

D. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Kadar laminin urin lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 ND dibandingkan non-ND
2. Kadar laminin urin lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 dengan makroalbuminuria dibandingkan mikroalbuminuria
3. Kadar laminin urin lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria dibandingkan normoalbuminuria

4. Makin tinggi kadar albumin urin makin tinggi pula kadar laminin urin pada pasien DM tipe 2

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan tentang laminin sebagai penanda dini nefropati diabetik pada penderita DM tipe 2
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai penambah informasi untuk penelitian selanjutnya
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk menentukan strategi pengelolaan ND sehingga dapat menurunkan risiko *end stage renal disease* (ESRD)
4. Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam menangani penderita DM tipe 2 dan kemungkinan komplikasi yang terjadi terhadap organ ginjal
5. Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh penderita DM tipe 2 sebagai informasi pencegahan komplikasi terhadap penyakit ginjal

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah salah satu penyakit metabolik yang paling umum dengan etiologi multifaktorial yang kompleks. Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Klasifikasi DM terdiri dari DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe khusus (PERKENI, 2019; ADA, 2020; Ramachandran et al., 2017). Sembilan puluh persen dari kasus diabetes adalah DM tipe 2, DM tipe 2 menjadi masalah kesehatan dunia karena prevalensi dan insiden penyakit ini terus meningkat, baik di negara industri maupun negara berkembang, termasuk juga Indonesia (Decroli Eva, 2019).

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan sampel darah vena. Berdasarkan kriteria diagnosis PERKENI 2019 dan ADA 2020, diagnosis DM tipe 2 ditegakkan melalui:

1. Pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP) \geq 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
2. Pemeriksaan glukosa darah \geq 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 g, atau

3. Pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik (polifagia, polidipsi atau poliuria), atau
4. Pemeriksaan HbA1C $\geq 6,5\%$, dengan menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang terstandarisasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (PERKENI, 2019; ADA 2020).

Hiperglikemia kronis dari diabetes dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan berbagai organ tubuh, terutama mata, pembuluh darah, jantung, saraf, dan ginjal. Komplikasi jangka panjang dari diabetes terutama terdiri dari dua jenis yaitu mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular yaitu retinopati dengan potensi kehilangan penglihatan, nefropati yang menyebabkan gagal ginjal, neuropati perifer dengan risiko ulkus kaki dan amputasi. Komplikasi makrovaskular termasuk penyakit kardiovaskular dengan peningkatan insiden penyakit kardiovaskular aterosklerotik, arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular (Decroli Eva, 2019; Ramachandran et al., 2017)

B. Nefropati Diabetik

1. Definisi

Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular dari DM baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Nefropati diabetik didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap yaitu ≥ 30 mg/g pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3

sampai 6 bulan dan atau penurunan progresif *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) <60 ml/menit per 1,73 m² (Marshall & Flyvbjerg A, 2016; Jerums et al., 2015).

2. Epidemiologi

Nefropati diabetik terjadi pada 30%-40% penderita DM dan merupakan penyebab utama terjadinya *end-stage renal disease* (ESRD). Estimasi 25%-40% pasien DM tipe 1 dan 5% - 40% pasien DM Tipe 2 dapat berkembang menjadi ND. Lebih dari 20% pasien DM tipe 2 mengalami ND dan 30% - 40% berkembang menjadi ND selama 10 tahun terdiagnosis DM. Nefropati diabetik lebih banyak didapatkan pada DM tipe 1, tetapi karena jumlah pasien DM tipe 2 lebih banyak dibandingkan dengan DM tipe 1 sehingga lebih dari 80% pasien diabetes dengan gangguan ginjal didapatkan pada DM tipe 2 (Marshal & Flyvbjerg, 2016; Draznin & Epstein, 2011).

Insiden ND terutama banyak terjadi pada ras kulit hitam dengan frekuensi 3-6 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan ras kulit putih. Sementara itu, tidak ada perbedaan yang begitu signifikan kejadian ND antara pria dan wanita. Secara epidemiologis, ditemukan perbedaan terhadap kerentanan timbulnya ND yang antara lain dipengaruhi oleh etnis, jenis kelamin, serta umur saat pertama kali terdeteksi DM (Brownlee et al., 2016).

Hampir 60% penderita hipertensi dan diabetes di Asia menderita ND. Penelitian di Inggris membuktikan bahwa pada orang Asia jumlah penderita

ND lebih tinggi dibandingkan dengan orang barat. Hal ini disebabkan karena penderita DM tipe 2 orang Asia terjadi pada umur yang relatif lebih muda sehingga kecenderungan mengalami ND lebih besar. Prevalensi ND di Thailand dilaporkan sebesar 29,4%, di Filipina sebesar 20,8%, sedang di Hongkong 13,1% (Chen, 2014; Brownlee et al., 2016).

Pasien DM memiliki kecenderungan 17 kali lebih banyak untuk menderita penyakit ginjal dibandingkan pasien tanpa DM. Menurut Perkumpulan Endokrin Indonesia (PERKENI) tahun 2019 sekitar 20 – 40% penyandang DM baik tipe 1 maupun tipe 2 akan mengalami komplikasi penyakit ginjal yaitu ND, yang ditandai oleh ekskresi progresif albumin melalui urin dan penurunan eGFR (PERKENI, 2019).

Berdasarkan data program *Indonesian Renal Registry* tahun 2016 persentase pasien *chronic kidney disease* (CKD) *stage* 5 berdasarkan penyakit penyerta di Indonesia, DM menempati urutan kedua sebanyak 28% setelah hipertensi. Persentase jumlah pasien CKD *stage* 5 berdasarkan etiologi di Indonesia mengalami perubahan bermakna. Nefropati diabetik menempati urutan pertama sebanyak 52%. Pola ini serupa dengan pola etiologi pada umumnya di dunia (*Indonesian Renal Registry*, 2016).

3. Faktor Risiko

Berdasarkan studi perjalanan penyakit ditemukan beberapa faktor risiko ND antara lain:

a. Kontrol Glikemik

Kontrol glikemik yang buruk adalah salah satu etiologi yang berperan penting pada ND. Komplikasi mikrovaskular (termasuk nefropati) pada pasien DM tipe 1 dan 2 menurun jika HbA1c < 7%. Derajat toksisitas glukosa secara langsung terhadap lesi ginjal masih diperdebatkan. Glukosa serum adalah marker yang bermanfaat dan secara klinis relevan terhadap kelainan metabolik yang mengarah kepada nefropati, seperti ditunjukkan pada *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* (DCCT) dan penelitian lain terjadi penurunan nefropati dengan menurunkan kadar glukosa serum (Jerums et al., 2015; Tziomalos & Athyros, 2015).

b. Hipertensi

Dalam glomerulus, efek awal dari hipertensi sistemik adalah dilatasi arteriol aferen yang berkontribusi kepada hipertensi intraglomerular, hiperfiltrasi dan kerusakan hemodinamik. Respon ginjal terhadap *renin-angiotensin aldosterone system* (RAAS) menjadi abnormal pada ginjal penderita diabetes karena alasan ini agen yang dapat mengoreksi kelainan tekanan intraglomerular dipilih dalam terapi diabetes (Santoso, 2010). ACE inhibitor secara spesifik menurunkan tekanan arteriola efferentia karena dengan menurunkan tekanan intraglomerular dapat membantu melindungi glomerulus dari kerusakan lebih lanjut yang terlihat dari efeknya pada mikroalbuminuria (Tziomalos & Athyros, 2015; Harjutsalo & Groop, 2014).

c. Genetik

Faktor keturunan merupakan faktor risiko tambahan selain kontrol gula darah yang buruk dan hipertensi bagi pasien untuk berkembang menjadi nefropati. Saudara kandung pasien dengan diabetes dan penyakit ginjal mempunyai kecenderungan lima kali lebih besar berkembang menjadi nefropati daripada saudara kandung pasien dengan diabetes tanpa penyakit ginjal (Vujicic et al, 2012).

Penelitian pada keluarga Brazil yang memiliki dua atau lebih anggota menderita diabetes, adanya nefropati diabetes pada orang tua secara signifikan dihubungkan dengan peningkatan risiko 3,75 kali nefropati diabetes pada saudara kandung yang menderita diabetes (Harjutsalo & Groop, 2014; Vujicic et al, 2012).

d. Merokok

Pasien dengan DM tipe 2 yang merokok mempunyai risiko mikroalbuminuria lebih besar dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok dan kecepatan progresivitas ke penyakit ginjal terminal lebih cepat dua kali lipat. Penderita DM tipe 1 menunjukkan bukti nyata bahwa penurunan fungsi ginjal berjalan lebih lambat pada mereka yang berhenti merokok. Berhenti merokok dapat menurunkan risiko progresivitas penyakit ginjal sebesar 30% (Tziomalos & Athyros, 2015; Harjutsalo & Groop, 2014).

e. Obesitas

Obesitas juga dikaitkan dengan peningkatan risiko ND. *Body Mass*

Index (BMI) > 30 kg/m² didefinisikan sebagai obesitas (Marshall & Flyvbjerg, 2017). Pada DCCT, obesitas abdominal dievaluasi menggunakan ukuran lingkar pinggang. Studi tersebut menyatakan adanya obesitas abdominal terkait dengan insiden albuminuria yang lebih tinggi tetapi tidak memprediksi penurunan eGFR, sedangkan penurunan berat badan mengurangi ekskresi albumin urin dan mencegah penurunan eGFR (Tziomalos & Athyros, 2015).

f. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan ND. Pasien dengan ND datang dengan beberapa gangguan lipoprotein seperti peningkatan *very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL) dan *trygliseride* (TG), dan konsentrasi *high density lipoprotein* (HDL) yang rendah (Harjutsalo & Groop, 2014).

Pada pasien dengan DM tipe 2, peningkatan kolesterol total juga dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan ekskresi albumin urin baik sedang maupun berat. Sebagai tambahan, kadar kolesterol total dan TG yang rendah dikaitkan dengan perubahan dari mikroalbuminuria ke normoalbuminuria pada DM tipe 2. Studi intervensi dengan statin yang disebutkan di atas juga memberikan bukti untuk peran dislipidemia sebagai faktor risiko ND dengan menunjukkan penurunan kadar LDL dikaitkan dengan perkembangan penyakit yang lambat (Tziomalos & Athyros, 2015).

4. Klasifikasi

Perjalanan penyakit ND telah digambarkan secara rinci oleh Mogensen menjadi 5 tahap bergantung pada evaluasi fungsional penyakit ginjal yang berdasarkan pada pengukuran eGFR dan albuminuria (Garza-García et al., 2019; Brownlee et al., 2016; Satirapoj, 2013).

a. Tahap 1 (*Hiperfiltration Hypertrophy Stage*)

Pada tahap ini eGFR normal atau meningkat 20-50%. Peningkatan filtrasi akan disertai hipertrofi ginjal. Albuminuria persisten belum timbul secara nyata. Tahap ini masih reversible, berlangsung antara 0-2 tahun sejak awal diagnosis DM ditegakkan (Vujicic et al, 2012; Satirapoj 2013).

b. Tahap 2 (*Silent Stage*)

Umumnya didapatkan eGFR normal atau meningkat dan ekskresi albumin masih normal. Tahap 2 terjadi setelah 2-5 tahun diagnosis DM ditegakkan. Pada tahap ini mulai ditemukan perubahan struktur glomerulus, termasuk penebalan MBG dan ekspansi mesangial, namun belum ditemukan manifestasi klinis. (Brownlee et al., 2016; Satirapoj 2013).

c. Tahap 3 (*Incipient diabetic nephropathy*)

Tahap ini terjadi antara 5-15 tahun setelah diagnosis DM ditegakkan, atau ditandai dengan meningkatnya ekskresi albumin di urin (mikroalbuminuria persisten) yang berkisar antara 30-300 gram/24 jam. Tekanan darah mulai meningkat. Secara histologis didapatkan

peningkatan ketebalan MBG dan volume mesangium fraksional dalam glomerulus (El Din et al., 2017).

d. Tahap 4 (*Overt diabetic nephropathy*)

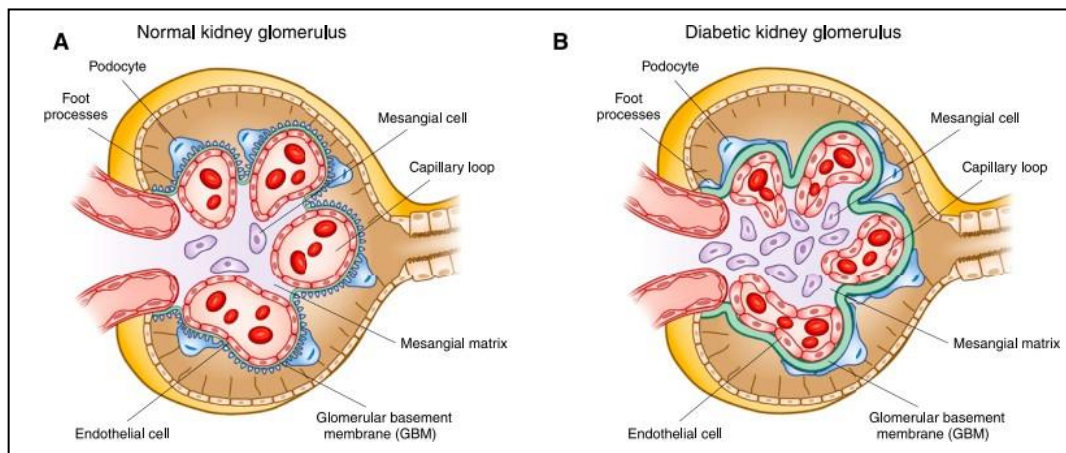
Merupakan tahap nefropati yang sudah lanjut yang berlangsung sekitar 10-20 tahun setelah DM terjadi. Pada tahap ini terjadi proteinuria yang menetap disertai hipertensi. Ekskresi albumin dalam urin umumnya >300 mg/24 jam. Tahap ini dapat dijumpai komplikasi mikro/makrovaskular lain seperti retinopati, neuropati, dislipidemia dan sindrom nefrotik (Garza-García et al., 2019).

e. Tahap 5 (*End Stage Renal Disease*)

Pada tahap ini eGFR sudah sedemikian rendah sehingga penderita menunjukkan tanda sindrom uremik dan memerlukan tindakan khusus seperti dialisis dan cangkok ginjal. Tahap ini di mulai di atas 20-30 tahun setelah onset DM ditegakkan (Garza-García et al., 2019).

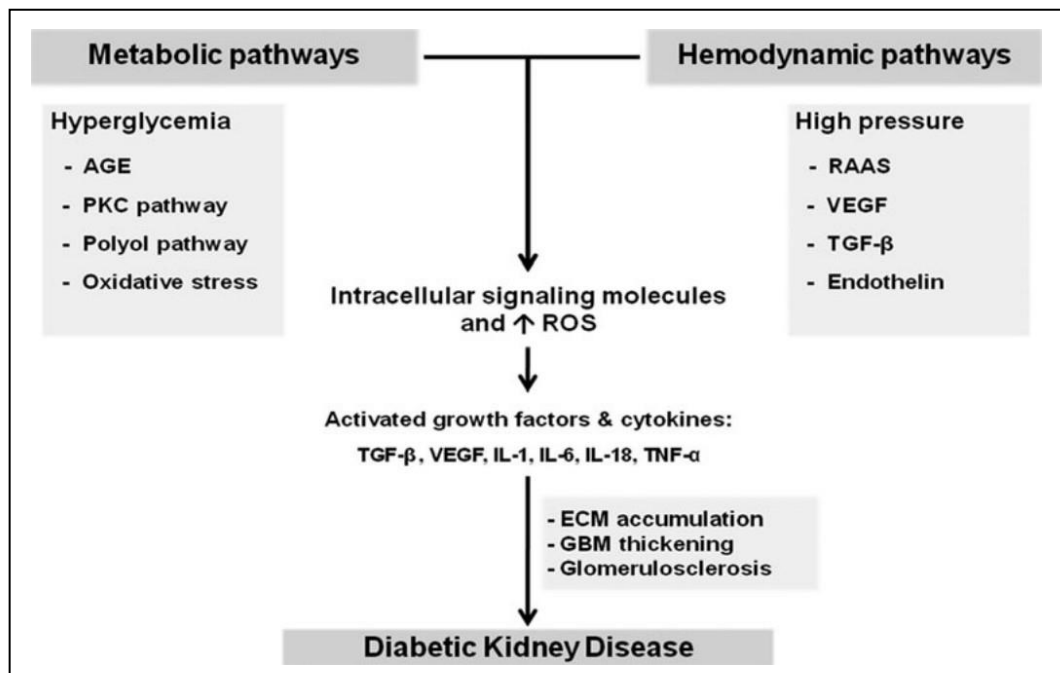
5. Patogenesis

Nefropati diabetik menginduksi perubahan struktur ginjal, termasuk penebalan MBG, hilangnya podosit dan ekspansi matriks mesangial (Gambar 1) (Alicic et al., 2017).



Gambar 1. Morfologi ginjal normal dan perubahan struktural pada Nefropati Diabetik (Alicic et al, 2017)

Mekanisme patogenesis terjadinya ND sangat kompleks dan multifaktorial, perubahan pertama yang terlihat pada ginjal adalah penebalan MBG disebabkan adanya proses hiperfiltrasi-hiperperfusi membran basalis glomerulus. Nefropati diabetik adalah hasil dari interaksi antara faktor hemodinamik dan metabolik dalam mikrosirkulasi ginjal (Gambar 2) (Nursamsu, 2018; Cao et al., 2017).



Gambar 2. Patogenesis Nefropati Diabetik (Satirapoj, 2013)

a. Jalur metabolik

Kelebihan glukosa darah memasuki sel glomerulus difasilitasi oleh *glucose transporter* (GLUT), terutama GLUT1 yang mengakibatkan aktivasi beberapa mekanisme (Gambar 3) seperti *polyol pathway*, *hexosamine pathway*, *Protein Kinase C (PKC) pathway* dan penumpukan zat yang disebut sebagai *advanced glycation end-products* (AGEs) (Garza-García et al., 2019; Lubis, 2014).

1) Jalur polioliol (*polyol pathway*)

Saat kadar glukosa intrasel meningkat, jalur polioliol pada metabolisme glukosa menjadi aktif. Enzim pertama pada jalur ini adalah aldosa reduktase yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol menggunakan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*

(NADPH) sebagai kofaktor. Afinitas aldosa reduktase untuk peningkatan glukosa pada kondisi hiperglikemik menyebabkan sorbitol berakumulasi dan menggunakan lebih banyak NADPH (Decroli Eva, 2019; Krishan & Chakkarwar, 2011).

Aktivasi enzim aldosa reduktase sendiri memudahkan timbulnya kerusakan sel. Aktivasi jalur poliol akan meningkatkan kadar sorbitol dan fruktosa. Sorbitol dan fruktosa merupakan agen glikosilasi yang berperan dalam pembentukan AGEs. Penggunaan yang berlebihan NADPH akibat overaktivitas aldosa reduktase menyebabkan berkurangnya kofaktor yang tersedia untuk proses metabolisme seluler dan enzim. Hal ini akan mengurangi kapabilitas sel untuk merespon stres oksidatif, sehingga terjadi peningkatan aktivitas mekanisme kompensasi seperti aktivitas *glucose monophosphate shunt*, penyedia NADPH seluler (Decroli Eva, 2019; Krishan & Chakkarwar, 2011).

Di sisi lain, penggunaan NAD⁺ oleh sorbitol dehidrogenase menyebabkan peningkatan rasio NADPH/NAD yang diartikan sebagai kondisi pseudohipoksia. Penurunan NADPH dapat mengurangi reduksi glutathione pada sel yang mengalami stres oksidatif. Namun hiperglikemia kronis meningkatkan pembentukan ROS dan menyebabkan konsumsi NADPH yang berlebihan dalam jalur poliol yang menghambat berkurangnya *glutathione* (GSH), substrat penting untuk aktivitas antioksidan seluler yang dimediasi

glutathione-peroxidase, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan fungsinya sebagai antioksidan (Decroli Eva, 2019; Krishan & Chakkarwar, 2011). Penurunan kadar GSH diperkirakan berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif intraseluler yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan stres sel dan apoptosis (Toth-Manikowski & Atta, 2015).

2) Jalur heksosamin

Jalur heksosamin teraktivasi jika terjadi akumulasi berlebihan dari metabolit glikolisis. Pada kondisi normal 1-3% glukosa memasuki jalur ini. Pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga terjadi akumulasi metabolit teroksidasi (Decroli Eva, 2019).

Jalur ini dimulai dengan fruktosa-6-fosfat yang kemudian diubah menjadi glukosamin-6-fosfat oleh fruktosa-6-fosfat aminotransferase. Glucosamine-6-fosfat kemudian digunakan sebagai substrat untuk meningkatkan transkripsi sitokin inflamasi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan mengubah *transforming growth factor- β 1* (TGF- β 1). Peningkatan kadar TGF- β 1 diketahui meningkatkan hipertrofi sel ginjal dan meningkatkan komponen matriks mesangial (Garza-García et al., 2019; Toth-Manikowski & Atta, 2015).

3) Jalur protein kinase-C (PKC)

Metabolisme protein kinase C (PKC) dimulai dengan gliseraldehida-3-P; hiperglikemia menyebabkan *dihydroacetone phosphate* (DHAP) dan akhirnya *diacylglycerol* (DAG). Elemen terakhir ini berkontribusi pada aktivasi PKC, yang pada gilirannya mengatur prostaglandin E2 dan nitrat oksida dalam arteriol aferen yang mengarah ke vasodilatasi dan meningkatkan angiotensin II melalui arteriol eferen yang berakhir dengan vasokonstriksi. Fenomena vaskular ini meningkatkan tekanan glomerulus dan sesuai dengan apa yang dikenal sebagai hiperfiltrasi glomerulus. PKC juga memediasi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mengarah pada peningkatan permeabilitas MBG dan menginduksi *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) dan TGF- β 1 yang mendukung penebalan MBG dan deposisi matriks ekstraseluler (Garza-García et al., 2019).

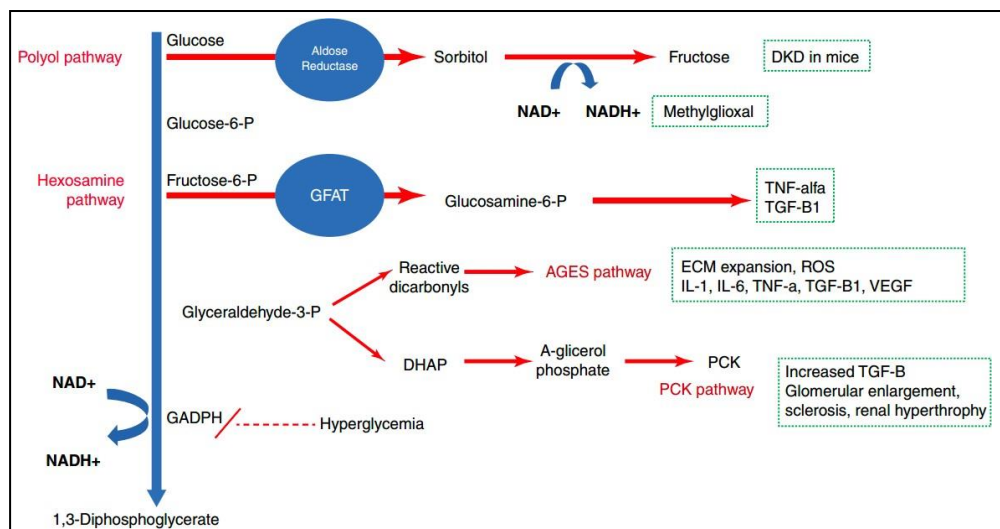
4) Pembentukan *Advanced Glycation End Product*

Akibat hiperglikemia glukosa dapat bereaksi melalui proses non enzimatis dengan asam amino bebas menghasilkan *advanced glycation end products* (AGEs). Peningkatan AGEs menyebabkan kerusakan pada glomerulus. Terjadi interaksi antara AGEs ekstraseluler dengan *receptor for advanced glycation end product* (RAGE) akan meningkatkan produksi ROS intraseluler dan *up*

regulation faktor transkripsi dan produknya, misalnya VEGF, dll (Huang & Khardori, 2017; Jerums et al., 2015).

Advanced glycation end products merusak sel dengan memodifikasi atau merusak fungsi protein intraseluler dan ekstraseluler. *Advanced glycation end products* juga dapat mengikat berbagai reseptor proinflamasi yang kemudian mengaktifkan produksi sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α , *growth factor* seperti TGF- β 1, VEGF, *platelet-derived growth factor* B (PDGF-B), CTGF dan peningkatan ROS (Toth-Manikowski & Atta, 2015).

Akumulasi AGEs pada protein di MES akan mengakibatkan terjadinya *cross linked* yang juga menangkap makromolekul di sekitarnya dan mampu mengubah struktur dan sifat kolagen matriks protein. Adanya penimbunan ini dalam jangka panjang akan merusak membran basalis dan mesangium yang akhirnya akan merusak seluruh glomerulus (Garza-García et al., 2019).



Gambar 3. Jalur metabolik (Garza-García et al., 2019)

b. Jalur hemodinamik

Resistensi arteriol preglomerulus dan pascaglomerulus serta resistensi tekanan darah sistemik menentukan resistensi kapiler glomerulus. Kombinasi hipertensi sistemik dan dilatasi (penurunan resistensi) arteriol aferen atau kontraksi arteriol eferen akan menyebabkan hipertensi glomerulus. Peningkatan resistensi vaskular intrarenal akan menyebabkan kerusakan glomerulus. Dalam keadaan normal, tonus vaskular diatur oleh produksi vasokonstriktor (endotelin, angiotensin II, prostaglandin H₂, *platelet activating factor*, *platelet-derived growth factor*) dan mediator vasodilator seperti *endothelium-derived relaxing factor* atau *nitric oxide* dan prostasiklin (Satirapoj, 2013).

Hiperfiltrasi glomerulus adalah suatu keadaan yang terjadi pada awal diabetes. Mekanisme yang mendasari hiperfiltrasi glomerulus adalah akibat peningkatan reabsorpsi glukosa pada tubulus proksimal melalui *sodium–glucose cotransporter 2*, sehingga mengurangi pengiriman zat terlarut ke bagian distal, terutama pengiriman natrium klorida ke makula densa. Hal ini memberikan efek *feedback* tubuloglomerular sehingga menyebabkan vasodilatasi arteriol aferen guna meningkatkan perfusi glomerulus, sementara pada saat yang sama, produksi angiotensin II yang tinggi pada arteriol eferen menghasilkan vasokonstriksi (Alici *et al.*, 2017; Muskiet *et al.*, 2014).

Aktivasi *Renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), terutama melalui angiotensin II dan endotelin-1, menghasilkan efek vasokonstriksi pada arteriol eferen dan mengarah ke fenomena hiperfiltrasi yang dikenal luas. Seiring dengan efek hemodinamik ini, kedua molekul meningkatkan hipertrofi dan proliferasi sel mesangial, deposisi matriks ekstraseluler, hipertensi, disfungsi endotel, inflamasi, dan fibrosis (Alper, 2014; Garza-García et al., 2019).

Angiotensin II berperan baik secara hemodinamik maupun non-hemodinamik. Peranan tersebut antara lain aktivasi TGF- β 1 dan sitokin lain, aktivasi produksi ROS di sel mesangial, stimulasi ekstraseluler matriks dan penghambatan degradasinya, aktivasi NF-kB intraseluler, dan pengurangan ekspresi podosit nefrin (Huang & Khardori, 2017).

6. Diagnosis

a. Gejala klinis

Pada tahap awal dari penyakit ginjal diabetik, pasien tidak mengalami keluhan apapun, hanya ditandai dengan penurunan GFR dan mikroalbuminuria. Dari anamnesis mungkin akan didapatkan adanya riwayat diabetes melitus yang lama, adanya gangguan pada mata atau riwayat retinopati diabetik, adanya gejala-gejala khas maupun keluhan yang tidak khas dari gejala penyakit diabetes seperti sering berkemih (poliuria), rasa haus (polidipsi), rasa lapar (polifagi), disertai berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. Gejala lain yang dapat timbul adalah lemah badan, kesemutan, rasa gatal di seluruh

badan (pruritus), mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita (PERKENI, 2019).

b. Pemeriksaan Laboratorium

1) Pemeriksaan Glukosa

Kriteria diagnosis DM berdasarkan PERKENI 2019 dan ADA 2020:

- a) Pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL.
Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau;
- b) Pemeriksaan glukosa darah ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 g, atau
- c) Pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik (Polifagia, polidipsi atau poliuria), atau
- d) Pemeriksaan HbA1C $\geq 6,5\%$, dengan menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang terstandarisasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).

2) Pemeriksaan Albuminuria

Albuminuria merupakan penanda terjadinya kerusakan ginjal. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan albuminuria antara lain penyakit ginjal, ND, hipertensi, infeksi saluran kemih, dan *congestive heart failure*. Secara klinis mikroalbuminuria merupakan

penanda awal terjadinya disfungsi endotel pembuluh darah ginjal sehingga adanya mikroalbuminuria merupakan indikasi untuk skrining kemungkinan terjadinya ND (Decroli Eva, 2019). Diagnosis ND ditegakkan jika didapatkan kadar albumin >30 mg dalam urin 24 jam pada 2 dari 3 kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3-6 bulan, tanpa penyebab albuminuria lainnya (PERKENI, 2019)

International Society of Nephrology (ISN) menganjurkan penggunaan *albumin creatinine ratio* (ACR) untuk penilaian proteinuria serta sebagai sarana pemantauan. Pemeriksaan ACR umumnya digunakan sebagai pengganti pemeriksaan kadar albumin urin 24 jam karena sulitnya pengumpulan urin selama 24 jam. Pemeriksaan ACR menggunakan urin sewaktu (Dwyer & Lewis, 2013; Decroli Eva, 2019). Metode pemeriksaan ACR dengan urin sewaktu memiliki kelebihan yaitu tidak memerlukan waktu lama dalam pengambilan sampel, cukup akurat menggambarkan ekskresi albumin rata-rata karena dapat mengkoreksi variasi hasil pemeriksaan, lebih memudahkan dan nyaman bagi pasien sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam melakukan pemeriksaan. Pemeriksaan ACR memiliki kelemahan karena membutuhkan pemeriksaan secara serial untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat (Decroli Eva, 2019).

Nilai normal ACR urin adalah kurang dari 30 mg/g, peningkatan ekskresi albumin urin didefinisikan jika hasil ACR lebih dari atau

sama dengan 30 mg/g. Variabilitas biologis yang tinggi >20% antara pengukuran, sehingga 2 dari 3 spesimen ACR urin yang dikumpulkan dalam periode 3-6 bulan harus abnormal sebelum mempertimbangkan pasien memiliki albuminuria yang tinggi (ADA, 2020).

3) Pemeriksaan *Estimated Glomerular Filtration* (eGFR)

Estimated Glomerular Filtration (eGFR) digunakan di seluruh dunia sebagai metode sederhana untuk menilai fungsi ginjal secara tidak langsung. *Estimated Glomerular Filtration* adalah perhitungan berdasarkan hasil tes kreatinin serum bersama dengan variabel lain seperti usia, jenis kelamin, dan ras, tergantung pada persamaan yang digunakan. *Estimated Glomerular Filtration* berguna untuk menentukan stadium CKD dan memantau perkembangan CKD (Tabel 2) (Fried & Carlton, 2019; Gosmanova et al, 2014; Marshall & Flyvbjerg, 2016).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) merekomendasikan perhitungan eGFR menggunakan *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Levey et al, 2015; Gosmanova et al, 2014). Persamaan CKD-EPI adalah eGFR yang umumnya digunakan secara rutin oleh laboratorium dengan serum kreatinin dan kalkulator eGFR yang tersedia *online*, eGFR < 60 mL/menit/1,73 m² dianggap abnormal meskipun optimal ambang batas untuk diagnosis klinis masih diperdebatkan pada orang

dewasa yang lebih tua, eGFR juga digunakan dalam menentukan stadium CKD dan untuk memantau perkembangan CKD (tabel 1) (ADA, 2020).

Tabel 1. Stadium CKD berdasarkan kategori GFR (KDIGO, 2019)

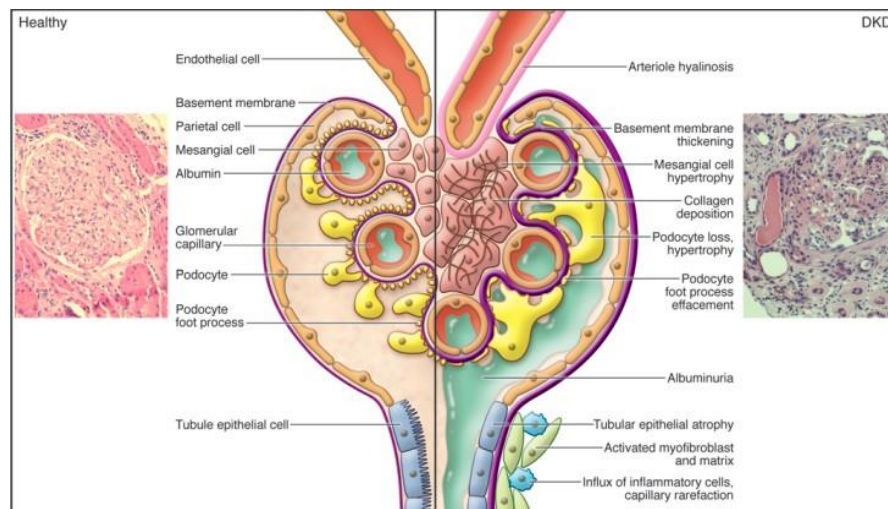
Kategori GFR	GFR (mL/min/1.73m ²)	Deskripsi
G1	≥ 90	Normal atau meningkat
G2	60 – 89	Ringan
G3a	45- 59	Ringan sampai sedang
G3b	30 – 44	Sedang sampai berat
G4	15 – 29	Berat
G5	<15	Terminal

c. Pemeriksaan histopatologi

Manifestasi patologis ND adalah glomerulosklerosis dengan penebalan membran basalis di glomerulus dan ekspansi mesangial serta peningkatan penimbunan MES. Perubahan dini yang terjadi pada ginjal diabetik adalah hiperfiltrasi di glomerulus, hipertrofi glomerulus, peningkatan ekskresi albumin urin (EAU), peningkatan ketebalan membran basal, ekspansi mesangial dengan penimbunan protein-protein MES seperti kolagen, fibronektin dan laminin. Nefropati diabetik lanjut ditandai dengan proteinuria, penurunan fungsi ginjal, penurunan bersihan kreatinin, glomerulosklerosis dan fibrosis interstisial (Alicic et al, 2017).

Kadar glukosa yang tinggi menyebabkan terjadinya glikosilasi

protein membran basalis, sehingga terjadi penebalan selaput membran basalis dan terjadi pula penumpukkan zat serupa glikoprotein membran basalis pada mesangium sehingga lambat laun kapiler-kapiler glomerulus terdesak dan aliran darah terganggu yang dapat menyebabkan glomerulosklerosis dan hipertrofi nefron yang akan menimbulkan ND. Nefropati diabetik menimbulkan berbagai perubahan pada pembuluh-pembuluh kapiler dan arteri, penebalan selaput endotelial, trombosis, adalah karakteristik dari mikroangiopati diabetik dan mulai timbul setelah periode satu atau dua tahun menderita DM (Gambar 4) (Reidy, 2014).



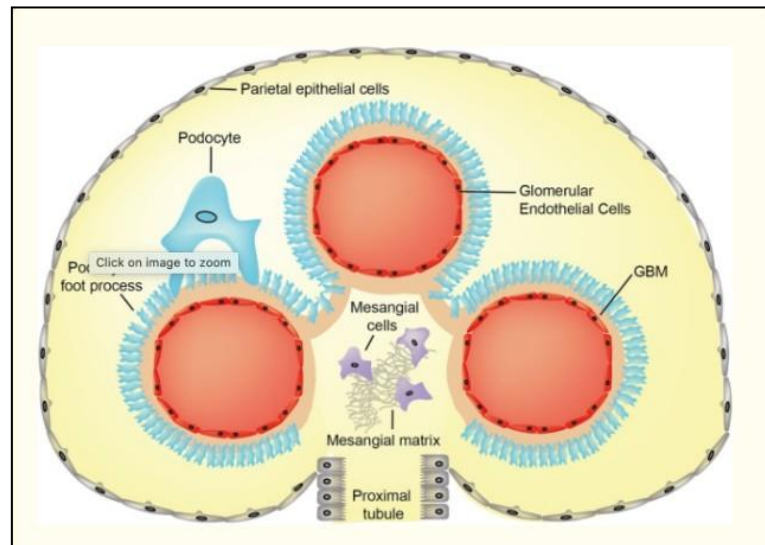
Gambar 4. Morfologi ginjal normal dan perubahan struktural pada DM (Reidy, 2014).

C. Membran Basal Glomerulus

Glomeruli ginjal adalah kelompok kapiler khusus yang bertanggung jawab untuk filtrasi dan mengandung barier filtrasi glomerulus (BFG), yaitu struktur rumit yang merupakan *barrier* antara aliran darah dan urin. Barrier

filtrasi glomerulus disusun menjadi tiga lapisan utama: (1) sel endotel dengan fenestrasi yang melapisi kapiler glomerulus; (2) sel-sel epitel unik yang disebut podosit; dan (3) Membran basal glomerulus, yang terdiri dari protein matriks ekstraseluler yang disekresikan oleh sel endotel dan podosit yang mengapitnya (Miner, 2011; Suleiman H, 2013).

Membran basal glomerulus merupakan komponen integral dari BFG dengan dinding kapiler yang penting dan sangat kompleks. Barrier ini permeabel terhadap air dan molekul kecil, dan secara selektif menahan sel dan makromolekul seperti albumin dalam sirkulasi. Selama perkembangan glomerulus, perakitan lapisan endotel dan podosit menghasilkan barrier filtrasi. Membran basal glomerulus memisahkan sel endotel dan podosit, dan mewakili MES, yang mempertahankan fungsi barrier (Gambar 5). Membran basal glomerulus terbentuk selama glomerulogenesis dan dipertahankan oleh komponen yang disekresikan dari kedua podosit dan sel endotel. Membran basal glomerulus manusia yang dewasa relatif tebal dibandingkan dengan membran basal lainnya dan berukuran antara 300 dan 350 nm. Selain sel-sel barrier filtrasi, sel-sel mesangial dan sel-sel epitel parietal dari kapsul bowman diperlukan untuk mempertahankan fungsi glomerulus yang utuh (Chew, C, 2018).



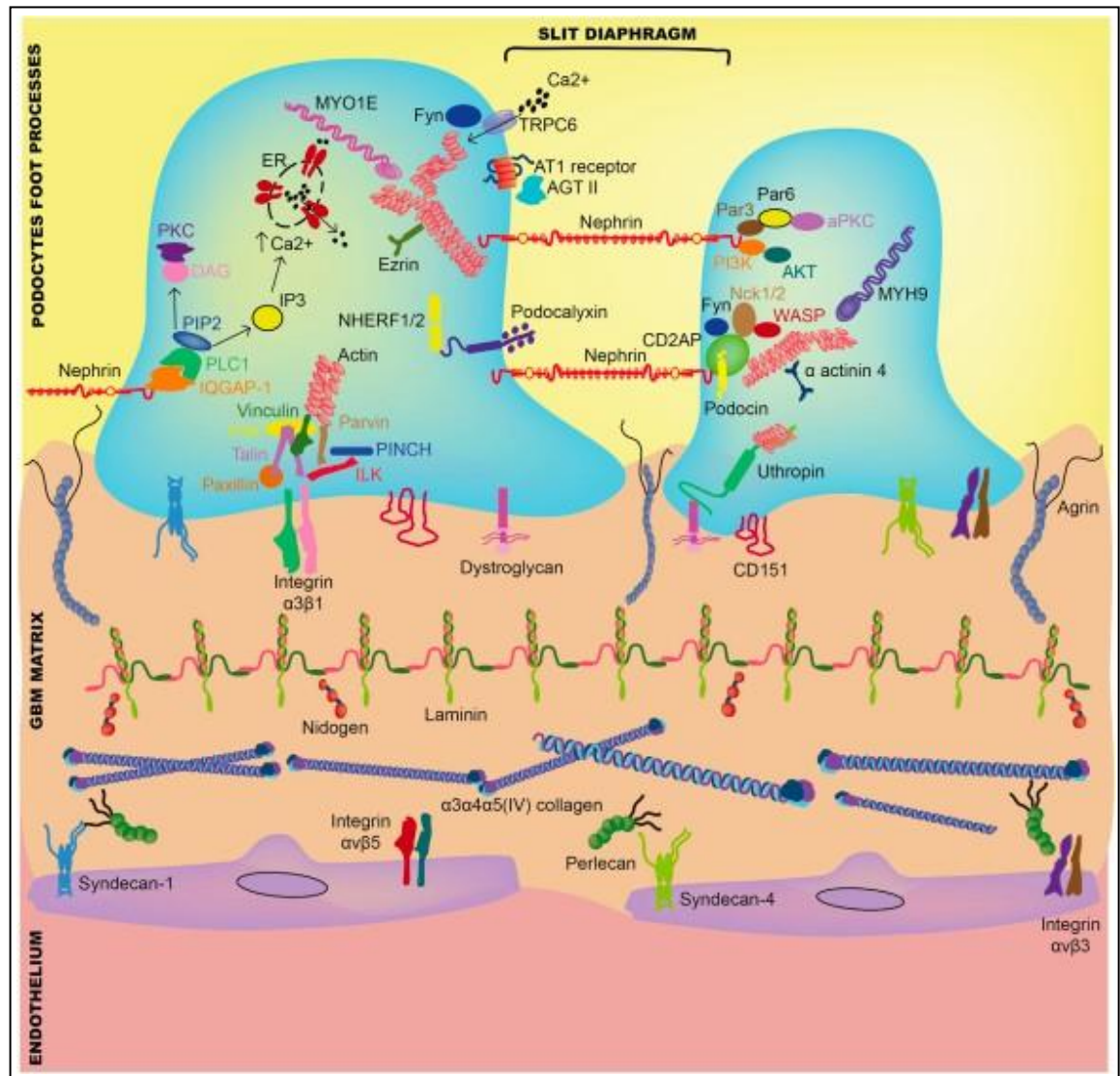
Gambar 5. Penampang glomerulus normal menunjukkan kompartemen matriks seluler dan ekstraseluler (Chew and Lennon, 2018).

Membran basal glomerulus dianggap memiliki peran yang penting dalam proses filtrasi di glomerulus. Membran basal glomerulus tersusun atas struktur trilamina, yaitu lamina densa yang dibatasi oleh dua lapisan yang kurang padat yakni lamina rara internal dan lamina rara eksternal. Membran basal glomerulus mengandung kolagen tipe IV, laminin, nidogen dan *heparan sulfate proteoglycans* (HSPGs) (Robins&Cotran, 2010). Komponen–komponen tersebut disusun sedemikian rupa, sehingga pori–pori diskrit dari komponen tersebut akan mencegah pergerakan dari molekul yang berukuran besar (selektivitas ukuran) dan yang bermuatan ion (selektivitas ion) dalam melintasi membran basal glomerulus (Field et al., 2010; Toblli, 2012). Fusi membran basal podosit dan endotel selama pengembangan MBG menciptakan *meshwork* rumit yang mengandung 144

protein yang berbeda, terbanyak yaitu laminin, kolagen tipe IV, nidogen, dan HSPGs (Gambar 6) (Feher J, 2017).

Membran basal glomerulus berisi isoform spesifik laminin (laminin $\alpha 5\beta 2\gamma 1$ atau LM-521), kolagen tipe IV (terutama jaringan kolagen $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV)), HSPG (terutama agrin) dan nidogen (Miner, 2011). Laminin dan kolagen tipe IV mempolimerisasi diri ke dalam jaringan yang terhubung satu sama lain dan/atau ke reseptor permukaan sel oleh HSPG dan nidogen; selain itu, beberapa reseptor dapat berikatan langsung dengan laminin atau kolagen tipe IV (Chew C, 2018).

Penebalan MBG adalah salah satu perubahan paling awal pada ND. Penebalan MBG merupakan hasil dari penumpukan MES seperti kolagen tipe IV, laminin dan nidogen pada lamina rara interna (Khoury et al., 2015; Brownlee et al., 2016; Draznin & Epstein, 2011).



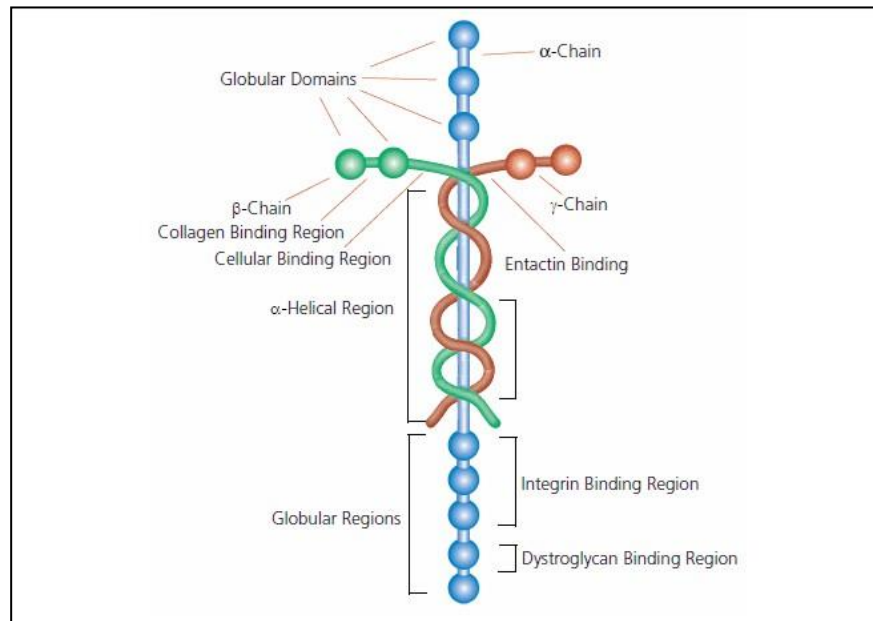
Gambar 6. Interaksi antara komponen membran basal glomerulus dan sel glomerulus yang berdekatan (Chew & Lennon, 2018).

D. Laminin

Laminin adalah glikoprotein nonkolagen yang terdiri dari rantai polipeptida berbeda yaitu $\alpha\beta\gamma$ (Gambar 7). Pada manusia setidaknya terdapat 15 heterotrimer laminin, masing-masing terdiri dari kombinasi unik

rantai $\alpha\beta\gamma$. Heterotrimer Laminin memiliki ekspresi spesifik jaringan tergantung pada komposisi $\alpha\beta\gamma$ mereka. Heterotrimer laminin yang dominan disekresikan oleh sel endotel dan podosit di glomerulus adalah Laminin-11 yang terdiri dari 5 rantai α , 2 rantai β , dan 1 rantai γ 1 ($\alpha5\beta2\gamma1$) atau LM-521, yang menyusun MBG matur dan menggantikan $\alpha1\beta1\gamma1$ (LM-111) dan $\alpha5\beta1\gamma1$ (LM-511) yang hadir selama proses glomerulogenesis. Laminin-11 (rantai $\alpha5$, $\beta2$, dan $\gamma1$) ditemukan dalam MBG dewasa dan terhubung dengan kolagen IV melalui nidogen dan entaktin. (Chew & Lennon, 2018; Tobli 2012).

Peran laminin pada perkembangan dan perbaikan mikrovaskular dan proses glomerulogenesis sebagai supramolekul perakit MES dan stabilitas MBG dan membantu memediasi berbagai fungsi sel termasuk pertumbuhan, diferensiasi serta sebagai faktor pendukung, merupakan komponen utama mesangium dan MBG serta terdapat pada semua MES. Laminin membentuk jaringan seperti lembaran yang berfungsi sebagai 'lem' antara jaringan yang berbeda hal ini dimungkinkan karena laminin adalah protein utama dalam MBG yang menyediakan struktur untuk perlekatan protein MES. (Miner, 2011; Tobli, 2012).



Gambar 7. Struktur laminin (Sitterly, 2008)

E. Laminin pada Nefropati Diabetik

Laminin yaitu suatu glikoprotein yang terdapat pada MBG dan mesangial merupakan salah satu yang berperan pada patofisiologi ND. Beberapa penelitian melaporkan laminin dapat dijadikan biomarker dini untuk mendiagnosis ND. Laminin, glikoprotein berat molekul 900 kDa, merupakan komponen utama dari MBG ginjal dan mesangium. Dipercayai bahwa laminin serum tidak disaring oleh glomerulus normal, dan laminin urin dikeluarkan dari ginjal (Jha, 2014).

Ekskresi laminin urin ditemukan lebih tinggi pada pasien diabetes bila dibandingkan dengan kontrol sehat sebelum timbulnya mikroalbuminuria. Selain itu, ada korelasi positif antara ekskresi laminin urin dan kolagen tipe IV, konstituen utama MBG. Rasio laminin/albumin urin

yang lebih tinggi secara signifikan terlihat pada pasien diabetes tipe 2 dengan bukti nefropati dibandingkan dengan subyek dengan nefropati nondiabetes, sehingga laminin mungkin lebih spesifik untuk ND daripada penyakit ginjal lainnya. (Moresco, 2013; Jha, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Banu et al menemukan ekskresi kolagen tipe IV dan laminin, dan rasio ekskresi untuk kolagen tipe IV/albumin dan laminin/albumin secara signifikan lebih tinggi pada pasien diabetes dengan nefropati dibandingkan pada pasien diabetes tanpa nefropati (Banu,1995). Orih & Obiorah (2020) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa pemeriksaan fibronektin dan laminin urin berguna sebagai penanda penyakit ginjal diabetes dini dan dapat menggantikan mikroalbuminuria dalam evaluasi rutin pasien DM tipe 2 (Orih & Obiorah, 2020).