

TESIS

**ANALISIS FIBRONEKTIN URIN PADA SUBJEK
DIABETES MELITUS TIPE 2**

**ANALYSIS OF URINE FIBRONECTIN IN TYPE 2
DIABETES MELLITUS SUBJECTS**

MUH ANSHAR J

P062211018



**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI S2 ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister biomedik

Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana

Disusun dan diajukan oleh

MUH ANSHAR J

P062211018

kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI S2 ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

ANALISIS FIBRONEKTIN URIN PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2

Disusun dan diajukan oleh

MUH ANSHAR J
NIM. P062211018

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin

pada tanggal 10 Juli 2023

dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Dr. dr. Liong Boy Kumawan., M.kes., Sp.PK(K)
NIP.1984071 42010121 008

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Nurhmi., M.Kes., Sp.P(K)
NIP. 19670124 200003 2 002

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik

dr. Rahmawati., Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218199903 2 002

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Budi, Sp.M(K), Ph.D., M.Med.Ed
NIP. 19610308 199003 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Muh Anshar J
NIM : P062211018
Program Studi : Ilmu Biomedik

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

Makassar, 10 Juli 2023



Muh Anshar J

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah S.W.T, berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat mampu menyelesaikan penyusunan tesis dengan baik yang berjudul “**ANALISIS FIBRONEKTIN URIN PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2 (DMT2)**” sebagai salah satu syarat kelulusan di Universitas Hasanuddin Makassar Sekolah Pascasarjana Program Studi S2 Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik. Penyusunan tesis pada hakikatnya adalah kewajiban yang harus dipenuhi oleh seluruh mahasiswa pascasarjana di Universitas Hasanuddiin Makassar.

Penulis menyadari adanya kendala yang dihadapi selama proses penyusunan tesis ini. Berkat doa orang tua serta bantuan berbagai pihak, sehingga tesis ini dapat terselesaikan sebagaimana mestinya. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis dengan hormat menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK (K) sebagai Ketua Komisi Penasihat yang memberikan arahan dan bimbingan selama penyusunan tesis.
2. Dr. dr. Nurahmi, M.Kes., Sp.PK (K) sebagai Anggota Komisi Penasihat yang memberikan arahan dan bimbingan selama penyusunan tesis.
3. Dr. dr. Alfian Zainuddin, M.KM selaku penguji yang telah

memberikan arahan.

4. Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD- KEMD selaku penguji yang telah memberikan arahan.
5. Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK (K) selaku penguji yang telah memberikan arahan.
6. Kedua orang tua dan istri tercinta atas doa tulus, kasih sayang serta dukungan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis.
7. Kepala Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS dan RSUP. Wahididin Makassar beserta staff yang telah memberikan izin kepada penulis dalam melaksanakan penelitian.
8. Seluruh responden yang telah bersedia ikut serta dalam penelitian.
9. Teman-teman PCR21 BAND yang telah membantu selama proses perkuliahan.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan karena adanya keterbatasan, maka kritik dan saran dari berbagai pihak sangat dibutuhkan dalam perbaikan tesis ini. Oleh karena itu, penulis menyampaikan permohonan maaf disertai harapan dari semua pihak untuk memberikan saran dan kritik yang bersifat membangun. Akhir kata, penulis ucapkan terima kasi dan semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan mendapatkan Ridho ALLAH SWT Amin.

Makassar, Juli 2023

HALAMAN PENGESAHAN

ANALISIS FIBRONEKTIN URIN PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2

Disusun dan Diajukan Oleh

MUH ANSHAR J


P062211018

Telah diperiksa dan siap untuk dipertahankan di hadapan tim penguji

Pada tanggal, 30 JUNI 2023

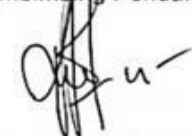
Menyetujui

Ketua
Pembimbing Utama




Dr. dr. Liong Boy Kurniawan,
M.Kes., Sp.PK(K)

Anggota
Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Nurahmi M.Kes., Sp.PK(K)

Mengetahui,
Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin



Dr. Rahmawati.,Ph.D.,Sp.PD-KHOM.,FINASIM

DAFTAR ISI

	Halaman
TESIS	1
PRAKATA	2
DAFTAR ISI	6
DAFTAR TABEL	7
DAFTAR GAMBAR	8
DAFTAR SINGKATAN	9
ABSTRAK	10
ABSTRACT	11
BAB I PENDAHULUAN	12
A. LATAR BELAKANG.....	11
C. RUMUSAN MASALAH	15
C. TUJUAN PENELITIAN	15
D. MANFAAT PENELITIAN	16
BAB II TINJAUAN PUSATAKA	17
A. DIABETES MELITUS TIPE 2	17
B. FIBRONEKTIN	22
C. HUBUNGAN FIBRONEKTIN URIN DENGAN DMT2	28
BAB III METODE PENELITIAN	36
A. DESAIN PENELITIAN	35
B. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	36
C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	36
D. PERKIRAAN BESARAN SAMPEL	37
E. KRITERIA INKLUSI DAN EKLUSI.....	38
H. PROSEDUR KERJA PEMERIKSAAN FIBRONEKTIN URIN.....	39
I. ALUR PENELITIAN	44
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	47
A. HASIL PENELITIAN	46
B. PEMBAHASAN.....	50
BAB V PENUTUP	57
A. KESIMPULAN	55
B. SARAN	55
DAFTAR PUSTAKA	58
IDENTITAS DIRI	61
LAMPIRAN	62
MASTER TABEL PENELITAIN	62

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik Sampel Penelitian	34
Tabel 4.2 Uji Perbandingan Kadar Fibronektin Urin Pada Subjek DMT2 dan Non DM	35
Tabel 4.3 Uji Perbandingan Kadar Albumin Urin Pada Subjek DMT2 dan Non DM	35
Tabel 4.4 Uji Perbandingan Kadar Albumin Urin Pada Subjek Nefropati Diabetik dan Non nefropati Diabetik	36
Tabel 4.5 Uji Perbandingan Kadar Fibronektin Urin Pada Subjek Nefropati Diabetik dan Non nefropati Diabetik.....	36
Tabel 4. 6 Uji Korelasi Kadar Fibronektin Uirn dan Albumin Urin Pada Subjek DMT2	37
Tabel 4.7 Uji Korelasi Kadar Fibronektin Uirn dan Albumin Urin Pada Subjek DMT2 Nefropati Diabetik	37
Tabel 4.8 Uji Korelasi Kadar Fibronektin Uirn dan Albumin Urin Pada Subjek DMT2 Non Nefropati Diabetik.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur Protein Fibronectin	11
Gambar 2.2 Perbandingan Ginjal Normal dan Penderita Diabetes	20
Gambar 2.3 Kerangka Teori	21
Gambar 2.4 Kerangka Konsep	22
Gambar 3.1 Alur Penelitian	31

DAFTAR SINGKATAN

AGEs	Advance Glycation End Product
BBL	Bayi berat lahir
PKC	Protein kinase C
DMT1	Diabetes melitus tipe 1
DAG	Dialisis gliserol
DM1	Diabetes mellitus 1
DMT2	Diabetes mellitus tipe 2
DPP-4	Inhibitor Dipeptidyl Peptidase
ECM	Ekstraceluler Matrix
ED-A	Ekstra domain A
ED-B	Ekstra domain B
ED	Ekstra domain
EGF	Epidermal growth factor
GBM	Glomerulus Basil Membrane
GDP	Glukosa plasma puasa
GLP-1	Glucagon Like Peptide-1
HUM-RC	Hasanuddin University Medical Research Center
HbA1C	Hemoglobin A1c
HRP	Horseradish peroxidase
ICAM 1	International Convergence on Agromedicine and Medical Sciences
IGF	Insulin – like growth factor
KEPK	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
LDL	Low Density Lipoprotein
mRNA	Messenger RNA (ribonukleat acid)
MMP	Metalloproteinase
ND	Nefropati diabetik
PGD	Penyakit Ginjal Diabetes
PKC	Protein Kinase C
ROS	Reactive oxygen species
SABC	Streptavidin-HRP conjugat
SGK1	Serum glucocorticoid kinase 1
SGLT-2	Inhibitor Sodium glucose co-transporter
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TGF- β	Transforming growth factors β
TIMP	Tissue inhibit MMPs
TTGO	Tes toleransi glukosa oral
VEGF	Vaskuler endothelilal growth factor
VCAM	Kadar Vascular Cell Adhesion Molecule-1
WHO	World Health Organisation

ABSTRAK

Muh Anshar J. *Analisis Fibronektin Urin Pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2* (Dibimbing oleh **Liong Boy Kurniawan** dan **Nurahmi**).

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit kronis yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia), yang dapat menyebabkan komplikasi mikro dan makrovaskuler. Salah satu komplikasi mikrovaskuler terkait ginjal menyebabkan nefropati diabetik. Fibronektin adalah salah satu penanda lebih awal nefropati diabetik untuk memantau kejadian dan perkembangan nefropati diabetik. Kadar fibronektin dalam urin mencerminkan tingkat pergantian matriks ekstraseluler dan kerusakan pembuluh darah pada penderita diabetes. Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi perbedaan kadar fibronektin urin dan albumin urin pada subjek DMT2 dan non-DM, perbedaan kadar fibronektin urin dan albumin urin pada subjek DMT2 nefropati diabetik dan non nefropati diabetik, analisis hubungan kadar fibronektin urin dan albumin urin pada subjek DMT2. Desain penelitian adalah observasional analitik cross sectional dengan jumlah total sampel 50 yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 25 kelompok DMT2 dan 25 non-DM. Penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar fibronektin urin pada subjek DMT2 dan non-DM (0,95 ng/mL vs 0,91 ng/mL ; $p=0,409$), terdapat perbedaan albumin urin pada subjek DMT2 dan non-DM ($21,00 \text{ mg/g}$ vs $4,00 \pm 2,00 \text{ mg/g}$; $p < 0,001$), terdapat perbedaan albumin urin pada subjek DMT2 nefropati diabetik dan non nefropati diabetik ($128,00 \text{ mg/g}$ vs $7,00 \text{ mg/g}$; $p < 0,001$), tidak terdapat perbedaan kadar fibronektin urin pada subjek DMT2 nefropati diabetik dan non nefropati diabetik ($1,03 \text{ ng/mL}$ vs $0,91 \text{ ng/mL}$; $p=0,514$) dan tidak terdapat korelasi antara fibronektin urin dan albumin urin pada subjek DMT2 ($p=0,113$; $r=0,325$). Disimpulkan tidak terdapat perbedaan kadar fibronektin urin pada subjek DMT2 dan non-DM.

Kata kunci: fibronektin urin, diabetes melitus, albumin urin



 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : _____	

ABSTRACT

Muh Anshar J. *Analysis of Urine Fibronectin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects* (Supervised by **Liong Boy Kurniawan** and **Nurahmi**).

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by high levels of glucose in the blood (hyperglycemia), which can cause micro and macrovascular complications. One of the microvascular complications related to the kidney causes diabetic nephropathy. Fibronectin is one of the early markers of diabetic nephropathy to monitor the occurrence and progression of diabetic nephropathy. The level of fibronectin in the urine reflects the rate of extracellular matrix turnover and vascular damage in diabetics. The purpose of this study was to evaluate difference in urinary fibronectin and urinary albumin levels in T2DM and non-DM subjects, difference in urinary fibronectin and urinary albumin levels in T2DM diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy subjects, to analyze the relationship between urinary fibronectin and urinary albumin levels in T2DM subjects. The research design was cross-sectional analytic observational with a total sample of 50 which were divided into 2 groups, namely 25 DM T2 groups and 25 non-DM groups. The study showed that there was no difference in urinary fibronectin levels in T2DM and non-DM subjects (0,95 ng/mL vs 0,91 ng/mL ; $p=0,409$), there was difference in urine albumin in T2DM and non-DM subjects (21,00 mg/g vs $4,00 \pm 2,00$ mg/g ; $p < 0,001$), there was a difference in urine albumin in T2DM subjects with diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy (128,00 mg/g vs 7,00 mg/g ; $p < 0,001$), there was no difference in urinary fibronectin levels in diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy subjects (1,03 ng/mL vs 0,91 ng/mL ; $p=0,514$) and there was no correlation between urinary fibronectin and urinary albumin in T2DM subjects ($p=0,113$; $r=0,325$). It was concluded that there was no difference in urinary fibronectin levels in T2DM and non-DM subjects.

Keywords: urinary fibronectin, diabetes mellitus, urine albumin

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : _____	

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Diabetes mellitus (DM) adalah salah satu masalah kesehatan yang prevalensinya semakin meningkat, DM memiliki risiko besar apabila terjadi komplikasi yang serius, serta sering kali mengakibatkan kematian. Diabetes mellitus menjadi perhatian karena masuk kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena terjadi kelainan sekresi insulin serta kerja insulin maupun keduanya (Z, Bongor., S, Shiferaw., & E.Z, Tariku 2018).

World Health Organisation (WHO) telah memperkirakan 194 juta atau 5,1% dari 3,8 milyar penduduk dunia usia 20 – 79 tahun menderita DM dan tahun 2025 meningkat menjadi 333 juta penduduk. Prevalensi diabetes tahun 1994 - 2010 diperkirakan 215,6 juta penduduk, namun dari evaluasi tahun 2007 jumlah penderita diabetes sudah mencapai 246 juta jiwa bahkan pada tahun 2025 dikhawatirkan jumlah tersebut akan meningkat melebihi 300 juta jiwa (WHO. 2003).

Berdasarkan riset kesehatan dasar, diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia > 20 tahun sebanyak 133 juta penduduk dengan prevalensi DM sebesar 14,7% pada daerah urban dan 7,2% pada daerah rural. Berdasarkan pola pertumbuhan penduduk diperkirakan bahwa pada

tahun 2023 yang akan datang, akan ada sebanyak 194 juta penduduk yang berusia > 20 tahun, maka diperkirakan terdapat 28 juta pasien diabetes di daerah urban dan 13,9 juta penduduk di daerah rural (PERKENI, 2021).

Kadar fibronektin seluler plasma meningkat pada pasien diabetes. Subjek diabetes dengan faktor risiko kardiovaskular memiliki kadar fibronektin seluler plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak memiliki faktor risiko. Hasil analisis regresi univariat pada pasien menunjukkan kadar fibronektin seluler plasma lebih tinggi pada diabetes mellitus tipe 2 dibandingkan diabetes mellitus tipe 1. Fibronektin berhubungan dengan komplikasi diabetes yang memiliki faktor risiko dan dengan yang tidak memiliki faktor risiko kardiovaskular (Suzan D.J.M, et al 2001).

Studi lain menemukan peningkatan kadar mRNA fibronektin di ginjal dan jantung tikus yang mengalami diabetes, hal ini menunjukkan bahwa kelainan akumulasi fibronektin pada jaringan diabetes kemungkinan mencerminkan peningkatan sintesis lokal (Sayon roy, et al, 1990).

Diabetes mellitus yang tidak terkontrol dapat menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik, baik mikrovaskular maupun makrovaskular. Beberapa penyakit akibat komplikasi mikrovaskular yang dapat terjadi pada pasien diabetes mellitus yaitu retinopati dan nefropati diabetik. Nefropati diabetik merupakan komplikasi diabetes mellitus pada

ginjal yang dapat berakhir menjadi gagal ginjal. Penyakit ginjal (nefropati) adalah penyebab utama kematian serta kecacatan pada penderita diabetes mellitus (Harie, S.E.S., Eva, D, Afriwardi, 2018).

Nefropati diabetik (ND) atau lebih dikenal dengan penyakit ginjal diabetes (PGD) adalah komplikasi kronik mikrovaskular diabetes yang paling banyak terjadi dan berkembang sebanyak 15 – 25% pada pasien diabetes mellitus tipe 1 (DMT1). Secara histopatologi, pada PGD terjadi penebalan membran basal glomerulus, hipertrofi dan perluasan mesangial dengan akumulasi protein matriks ekstraseluler seperti fibronektin, kolagen serta laminin (Reddy, GE, et al. 2008, Schrijvers BF, et al 2004, dalam bandariara & Soelaeman, 2011).

Nefropati diabetik ditandai dengan deposisi protein matriks yang berlebihan yang akhirnya menyebabkan gagal ginjal stadium akhir mediator memicu matriks yang dapat meningkatkan deposisi protein termasuk transforming growth factor- β (TGF- β), yang telah terbukti meningkatkan transkripsi serum dan kinase terinduksi glukokortikoid serine/threonine-protein kinase (SGK1). Kinase awalnya telah dikloning sebagai gen yang dapat diinduksi glukokortikoid dan kemudian terbukti diregulasi dengan kuat oleh mineralokortikoid. SGK1 diekspresikan dalam berbagai jaringan fibrosa seperti pada nefropati diabetik (Schena FB, et al, 2005 Wolf G et al, 2005. Wang JJ, et al, 2005).

Penelitian fibronektin urin belum banyak dilakukan di Indonesia, termasuk di Makassar sehingga peneliti tertarik untuk mengangkat judul

dengan tujuan diketahuinya kadar fibronektin urin pada subjek diabetes mellitus tipe 2.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan pada uraian latar belakang diatas, maka peneliti merumuskan pertanyaan yaitu “Bagaimanakah kadar fibronektin urin pada subjek diabetes mellitus tipe 2 dan non diabetes mellitus ?”

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Penelitian bertujuan membandingkan kadar fibronecti urin pada subjek diabetes mellitus dan non diabetes mellitus.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketahuinya kadar fibronektin urin dan albumin urin pada subjek DMT2 dan non DM
- b. Diketahuinya perbandingan kadar fibronektin urin dan albumin urin pada subjek DMT2 nefropati diabetik dan non nefropati diabetik
- c. Diketahuinya hubungan fibronektin urin dan albumin urin pada subjek DMT2

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Praktis

Manfaat praktis hasil penelitian yaitu memberi informasi kepada tenaga kesehatan dan praktisi tentang hubungan fibronektin urin pada subjek DMT2 sebagai acuan untuk penatalaksanaan kejadian DM.

2. Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis penelitian ini yakni dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya tentang hubungan fibronektin urin pada subjek DMT2

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DIABETES MELITUS TIPE 2

1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit menahun atau kronis dengan gangguan metabolik yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal. Penyebab peningkatan glukosa darah tersebut menjadi landasan pengelompokan jenis DM. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit yang disebabkan oleh peningkatan glukosa darah akibat dari penurunan sekresi insulin rendah pada kelenjar pankreas (Kemenkes RI 2020).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan diabetes dengan angka prevalensi yang sangat banyak daripada diabetes melitus lainnya, yang berhubungan dengan pola dan gaya hidup. Hiperglikemia kronik dari diabetes berkaitan dengan komplikasi jangka panjang, terutama di ginjal, saraf, jantung, mata dan pembuluh darah. Beberapa data menunjukkan bahwa ada keuntungan kardiovaskular dengan menurunkan kadar gula darah antara 16-46% (Goldstein, 2008; Zunayroh, Nasution., 2013).

2. Patogenesis Diabetes Melitus

Resistensi insulin di liver dan otot serta kegagalan sel β pankreas sudah dikenal menjadi patofisiologi kerusakan sentral pada diabetes melitus tipe 2. Telah dilakukan penelitian yang melaporkan bahwa

kegagalan sel β terjadi lebih awal dan lebih berat dibandingkan yang telah diperkirakan sebelumnya, selain liver, otot dan sel β , organ lain juga seperti gastrointestinal yang terjadi defisiensi inkretin, jaringan lemak yang terjadi peningkatan absorpsi gula, serta otak yang terjadi resistensi insulin, semuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada diabetes melitus tipe 2 (PERKENI, 2015).

3. Mekanisme Komplikasi

Diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan adanya gangguan metabolik ganda yang progresif yakni resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Resistensi insulin menyebabkan kemampuan insulin menjadi tumpul dalam menurunkan kadar gula darah, sehingga pankreas harus mensekresi insulin lebih banyak untuk mengatasi terjadinya peningkatan kenaikan kadar glukosa darah. Pada tahap awal, kemungkinan individu dengan diabetes akan mengalami gangguan toleransi glukosa, tetapi belum memenuhi karakteristik sebagai penderita diabetes mellitus. Kondisi resistensi insulin akan berkembang dan semakin bertambah berat, sementara pankreas tidak mampu lagi secara terus menerus dalam meningkatkan kemampuan sekresi insulin yang cukup untuk mengontrol glukosa darah. Peningkatan produksi glukosa hati, penurunan penggunaan glukosa oleh otot dan lemak berperan atas terjadinya hiperglikemia kronik saat puasa dan sesudah makan. Sehingga sekresi insulin oleh sel β pankreas akan terjadi penurunan serta peningkatan kadar glukosa darah semakin bertambah

berat (Soewondo, 2007; Elfa L.I. 2019).

4. Penatalaksanaan

a. Terapi nonfarmakologis

Terapi nonfarmakologis adalah bagian dari penatalaksanaan diabetes. Terapi yang diberikan menyangkut dengan perubahan gaya hidup, diet dan penanganan obesitas. Perubahan gaya hidup, gaya hidup sedentary mempunyai hubungan erat dengan DMT2. Pasien dianjurkan untuk berolahraga secara teratur karena dapat membantu mengatasi resistensi insulin. Pada tahap awal penyakit, olahraga bahkan cukup untuk mengatasi DMT2 tanpa menggunakan terapi farmakologis. Diet, mayoritas DMT2 adalah pasien obesitas sehingga dokter sebaiknya merujuk pasien ke ahli gizi. Target penurunan berat badan 5-10% dalam jangka waktu setahun terbukti tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah, tetapi juga menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL, risiko penyakit kardiovaskular dan tekanan darah (Riawati, 2022).

b. Medikamentosa

Terdapat beberapa pilihan golongan pengobatan untuk DMT2 antara lain :

- 1) Biguanida
- 2) Sulfonilurea
- 3) Derivat meglitinide

4) Thiazolidinediones

5) GLP-1

6) DPP-4 inhibitor

7) SGLT-2 inhibitor

8) Insulin

9) Agonis dopamin

c. Rujukan ke rumah sakit

Pasien DMT2 memerlukan perawatan di rumah sakit apabila pasien mengalami kejadian hiperglikemia berulang, penurunan kesadaran baik akibat ketoasidosis diabetik maupun akibat hipoglikemia berat karena pengobatan, serta jika terjadi komplikasi gangrene kaki (Riawati, 2022).

5. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan kadar glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan sampel plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan glucometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan berdasarkan adanya glukosuria (PERKENI, 2019).

Berdasarkan PERKENI (2019) menunjukkan beberapa kriteria diagnosis diabetes antara lain:

- a. Glukosa darah puasa (GDP) \geq 126 mg/dL, tidak ada asupan kalori selama 8 jam.

- b. Pemeriksaan glukosa darah ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gr.
- c. Glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik.
- d. Hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$, dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP).

6. Gejala

Menurut PERKENI berbagai gejala yang dapat ditemukan pada penderita DM. Kecurigaan adanya DM perlu dikhawatirkan jika terdapat gejala seperti berikut :

- a. Gejala klasik DM meliputi polifagia, polidipsia, poluria dan penurunan berat badan yang tidak bisa dijelaskan penyebabnya.
- b. Gejala lainnya seperti badan lemas, kesemutan, penglihatan kabur, gatal, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva terhadap wanita (Shinta Nuur Affisa. 2018).

Menurut Hastuti (2008) gejala diabetes melitus dapat digolongkan menjadi 2 yaitu gejala akut dan gejala kronik.

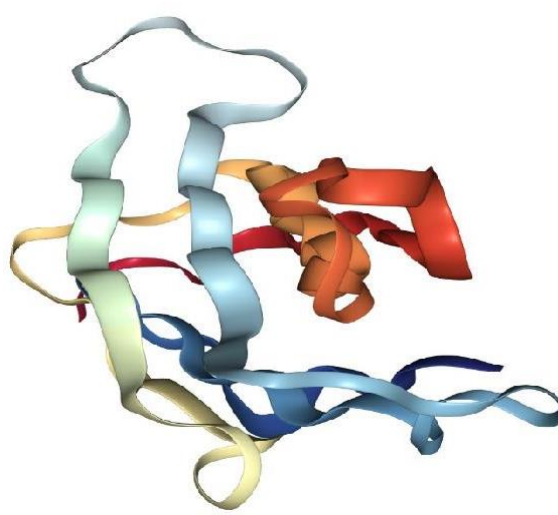
- a. Gejala akut diabetes melitus, dari satu individu penderita ke individu penderita lainnya bervariasi bahkan bisa juga tidak menunjukkan gejala apapun sampai saat tertentu.
- b. Gejala kronik diabetes melitus
 - 1) Kesemutan
 - 2) Kulit terasa panas atau seperti tertusuk jarum.

- 3) Kulit terasa tebal
- 4) Kram
- 5) Gampang kelelahan
- 6) Gampang ngantuk
- 7) Penglihatan kabur, umumnya sering ganti kaca mata
- 8) Gatal di sekitar kemaluan, utamanya wanita
- 9) Gigi gampang goyah dan mudah lepas
- 10) penurunan kinerja seksual, bahkan impotensi
- 11) para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir (BBL) lebih dari 4 kg (Hastuti, 2008; Fitriyani, 2012).

B. FIBRONEKTIN

1. Definisi Fibronectin

Fibronectin adalah glikoprotein besar yang ditemukan dalam plasma, matriks ekstraseluler dan di permukaan sel. Mereka mempromosikan interaksi sel-sel dan sel matriks. Dengan demikian memainkan peran dalam konstruksi dan rekonstruksi jaringan. Sebuah gen tunggal yang mengkodekan berbagai bagian fibronectin yang berbeda, dengan perbedaan dalam struktur primer yang dihasilkan dari penyambungan alternatif transkrip mRNA primer (Suzan D.J.M, et al., 2001).



Gambar 2.1. Struktur Protein Fibronektin (Sino Biological. 2022)

Dominan fibronektin di dalam plasma disekresikan oleh hepatosit dan tidak memiliki segmen ekstra domain (ED). Fibronektin yang ditemukan dalam matriks subendotel dan jaringan ikat diproduksi secara lokal oleh sel endotel dan fibroblas dan sering kali mengandung domain struktural ekstra tipe III yang disebut ED-A. Biasanya < 1 - 2 % dari total fibronektin dalam plasma terdiri dari fibronektin seluler (Peters, JH; Suzan D.J.M, et al.,2001).

Fibronektin adalah komponen penting dalam matriks ekstraseluler yang dibuat oleh sel mesangial. Fibronektin merupakan glikoprotein dalam matriks ekstraseluler dan permukaan sel yang memainkan peran penting di dalam perbaikan dan rekonstruksi jaringan, fibronektin juga berperan dalam embryogenesis, onkogenik transformasi, adhesi sel, perbaikan jaringan, penyembuhan luka, migrasi sel dan fungsi platelet,

fibronectin juga mempunyai peran dalam inflamasi sebagai opsoin dan agen chemotactic (N. Hasanah., 2014).

Fibronectin disintesis dan disekresi oleh beberapa jenis sel seperti makrofag, fibroblas, trombosit, sel-sel ketuban, melanosit, sel endotel, sel mast, sel sinovial, sel Schwan dan kondrosit. Plasma fibronectin mempunyai paru hidup 24 - 72 jam. Rerata konsentrasi plasma fibronectin terhadap orang biasanya adalah 250– 400 pg/mL (N. Hasanah. 2014)

Fibronectin berada dengan bentuk protomerik larut dalam konsentrasi mikromolar di dalam plasma darah dan dengan bentuk multimerik tidak larut dalam matriks ekstraseluler. Fibronectin plasma disintesis di hati oleh hepatosit dan tidak mengandung ED-A atau ED-B, sedangkan fibronectin seluler mengandung jumlah variabel salah satu atau keduanya yaitu ED-A dan ED-B (Hynes Ro; Suzan D.J.M, et al., 2001).

Terjadinya penimbunan matriks ekstraseluler pada membran basal glomerulus adalah penyebab ekspansi mesangial dan penebalan membran basal glomerulus. Secara progresif, kelainan tersebut berakibat pada kejadian penurunan fungsi ginjal dan perubahan struktur dalam glomerulus. Beberapa factor yang berkontribusi terhadap kelainan tersebut antara lain : (N. Hasanah., 2014).

a. Peningkatan growth factor (faktor pertumbuhan)

1) Transforming growth factors β (TGF- β)

TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 dan reseptornya terdapat pada semua sel glomerulus dan sel tubulus proksimal. TGF β menstimulasi sintesis protein matriks ekstraseluler, menurunkan sintesis metalloproteinase (MMP) dan peningkatan produksi tissue inhibit MMPs (TIMP). Mitogen activade protein kinase berperan penting dalam induksi glukosa TGF- β , sehingga terjadi peningkatan pada produksi matrik ekstraseluler di sel mesangial (N. Hasanah., 2014).

2) Insulin – like growth factor (IGF)

Terjadinya penurunan produksi IGF di hati dan sekresi pada growth hormone terjadi penurunan pada penderita DM, sehingga menstimulasi IGF-1 pada ginjal dan menginduksi terjadinya proliferasi pada sel mesangial (N. Hasanah., 2014).

3) Vaskuler endothelilal growth factor (VEGF)

VEGF adalah mitogen poten didalam sel endotelial dan regulator penting didalam angiogenesis. Didalam sel endotel glomerulus ada reseptor VEGF tipe 2. Kelainan secara mekanik sel mesangial menyebabkan produksi VEGF yang menyebabkan gangguan hemodinamik glomerulus (N. Hasanah., 2014).

4) Epidermal growth factor (EGF)

Reseptor EGF ditemukan pada mesangium, tubulus dan sel interstisil glomerulus. EGF berpengaruh pada sintesa matrik ekstraseluler seperti fibronektin dan perubahan protein matrik seluler. EGF juga merangsang proliferasi tubulus dan menyebabkan hipertropi terhadap ginjal (N. Hasanah., 2014).

b. Aktivasi protein kinase C (PKC)

Peningkatan sintesis glukosa – 6P maka akan diikuti dengan peningkatan produksi fruktosa dan yang menstimulasi terjadinya peningkatan pada dehidroksi dasaseton dan gliserol dehid. Peningkatan tersebut mengakibatkan terjadinya peningkatan pada diasil sliserol (DAG) yang akan mengaktivasi PKC. Aktivasi dari PKC dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, ekspresi molekul adhesi seperti ICAM, VCAM, Na⁺/H⁺ antiport dan Ph intrasel, proliferasi sel, sintesis fibronektin, sintesis kolagen membran basalis, prostanoid vasokonstriktor, hormone vasoaktif, AGEs, edotelin dan gambaran terhadap ekspresi gen (N. Hasanah., 2014).

c. Aktivasi sitokin (renin, angiotensin)

TGF- β diproduksi karena akibat dari peningkatan aktivitas apparatus jaxtoglomerulus karena produksi pronenin dan berhubungan dengan kelainan matrik ekstraseluler seperti fibronektin. Selain renin, sitokin lain seperti angiotensin juga dapat

menstimulasi sintesis matrik ekstraseluler akibat peningkatan TGF- β (N. Hasanah., 2014).

d. Peningkatan pembentukan advanced glycation end product (AGEs).

Sintesis faktor pertumbuhan seperti TGF dirangsang melalui peningkatan AGEs dan menstimulasi pertumbuhan sel. Proses dari glikasi ini dapat menyebabkan peningkatan produksi dari matrik ekstraseluler seperti fibronektin, kolagen dan laminin (N. Hasanah., 2014).

e. Peningkatan jalur aldose reductase melalui jalur poliol.

Aldosa reduktase adalah enzim pengkatalis glukosa yang menjadi sorbitol. Akumulasi sorbitol akibat peningkatan enzim ini dapat menyebabkan peningkatan diasilgliserol (DAG), sebagai aktivator PKC yang dapat menyebabkan ekspansi sel mesangial dan proliferasi sel (N. Hasanah., 2014).

f. Pembentukan reactive oxygen species (ROS)

Nitric oxidase adalah turunan dari ROS yang akan mengaktivasi aldose reductase. Peningkatan dari aldose reductase yang menghasilkan sorbitol akan mengganggu integritas dan fungsi seluler.

g. Perubahan metabolisme proteoglikan glomerulus.

Menghilangnya proteoglikan anionic berperan terhadap sekresi albumin. Komponen utama glikosaminogen pada membran

basalis glomerulus merupakan heparin sulfat yang menghambat proliferasi sel mesangium (N. Hasanah.,2014).

C. HUBUNGAN FIBRONEKTIN URIN DENGAN DMT2

1. Peningkatan Kadar Fibronektin

Peningkatan kadar fibronektin seluler juga dilaporkan pada pasien dengan rheumatoid vasculitis, wanita preeklampsia, pasien dengan gangguan vaskular kolagen, trauma akut, sindrom sepsis dan purpura trombositopenik trombotik (Van der Plas RM; Suzan D,J,M, et al., 2001).

Pengamatan ini menunjukkan bahwa akumulasi fibronektin seluler intravaskular mencerminkan cedera pembuluh darah. Kerusakan dinding pembuluh darah dengan karakteristik perubahan matriks ekstraseluler endotel juga ditemukan pada subjek dengan diabetes. Akumulasi protein dalam matriks subendotel pada pasien dengan diabetes terlihat dengan mikroskop cahaya sebagai bahan periodik asam – schiff – positif yang terdiri dari laminin, kolagen tipe IV dan fibronektin (Andresen, et al, Suzan D.J.M, et al., 2001).'

2. Perubahan Matriks Ekstraseluler

Perubahan matriks ekstraseluler dan kerusakan di dalam pembuluh darah terjadi terhadap penderita diabetes. Pada penderita diabetes akumulasi protein dalam matriks subendothelial

terlihat sebagai PAS positif. Terjadinya peningkatan pada kadar plasma dari fibronektin menunjukkan adanya cedera dinding dan matriks ekstraseluler. Peningkatan sintesis fibronektin dan menurunnya degradasi dari komponen matrik ekstraseluler seperti fibronektin dan kolagen ditemukan pada saat glukosa darah meningkat. Akumulasi tersebut merupakan salah satu indikasi adanya kerusakan fungsi ginjal (N. Hasanah., 2014).

Kadar plasma fibronektin seluler meningkat pada pasien diabetes. Subjek diabetes dengan faktor risiko kardiovaskular memiliki kadar fibronektin seluler plasma yang lebih tinggi daripada yang tidak memiliki faktor risiko. Hasil analisis regresi univariat pada pasien diabetes menunjukkan kadar fibronektin seluler plasma lebih tinggi pada diabetes melitus tipe 2 dibandingkan diabetes melitus tipe 1.

Fibronektin seluler yang bersirkulasi meningkat pada pasien diabetes dengan makroalbuminuria dibandingkan dengan subjek pasien diabetes dengan normoalbuminuria dan mikroalbuminuria. Peningkatan trigliserida, sedang merokok atau yang sudah lama merokok dan ekskresi albumin urin yang lebih tinggi secara independen berhubungan dengan peningkatan fibronektin seluler yang bersirkulasi pada diabetes. Menurut penelitian ini fibronektin berhubungan dengan komplikasi diabetes yang memiliki faktor risiko kardiovaskuler dan dengan yang tidak memiliki faktor risiko

(Suzan D.J.M, et al 2001) (N. Hasanah., 2014).

3. Patogenesis

Fibronectin merupakan glikoprotein di dalam matriks ekstraseluler dan permukaan sel, memainkan peran penting dalam memperbaiki dan merekonstruksi jaringan juga berperan dalam peradangan sebagai opsonin. Fibronectin disintesis oleh hepatosit, juga disintesis dan disekresi oleh makrofag, trombosit, fibroblas, endotel sel, sel mast, melanosit, sel schwan, kondrosit dan sel sinovial. Fibronectin terdapat pada plasma dengan masa hidup 24 - 72 jam dengan rerata kadar fibronectin dalam plasma manusia yaitu antara 250 - 400 pg/ml (N. Hasanah. 2014).

Pada pasien diabetes terjadi perubahan matriks ekstraseluler dan kerusakan dalam pembuluh darah sehingga terjadi akumulasi protein dalam matrik subendotelial. Peningkatan kadar fibronectin menunjukkan adanya kerusakan pada dinding dan matriks ekstraseluler. Peningkatan sintesa fibronectin dan penurunan degradasi matrik esktraseluler seperti fibronectin ditemukan pada saat glukosa darah tinggi. Akumulasi tersebut adalah salah satu tanda terjadinya kerusakan fungsi ginjal (N. Hasanah,2014).

Fibronectin menyusun mesangial dan terjadi peningkatan GBM pada penyakit ginjal. Pada DM terjadi peningkatan fibronekrin di matriks mesangial dan GBM. Penimbunan komponen ECM

seperti fibronektin adalah penyebab ekspansi mesangium dan ekspansi interstisial serta Terjadinya ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi komponen ECM (Septawati, T., 2014).

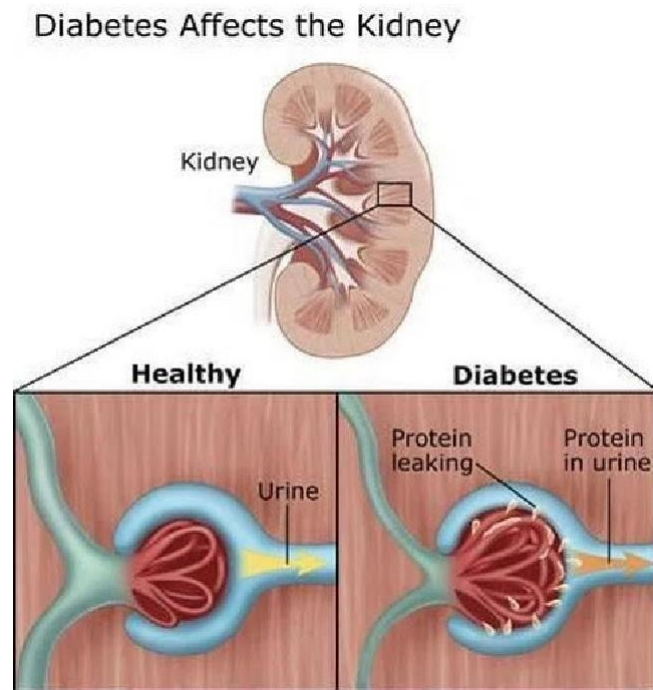
Pada jaringan ginjal manusia yang sehat, kadar fibronektin dalam kadar yang rendah, tetapi pada nefropati awal, fibronektin ditemukan dalam ECM dan membran basal dalam plasma dan cairan tubuh lainnya (Tomasik, Wyczalkowska et al., 2012).

Fibronektin merupakan komponen penting pada matrik ekstraseluler yang diproduksi pada mesangial sel. Fibronektin adalah glikoprotein dalam matriks ekstraseluler dan permukaan sel dan memainkan peran penting dalam perbaikan dan rekonstruksi jaringan. Fibronektin molekul memiliki panjang 600 A , lebar 25 A dan berat molekul KD adalah 550 . Terdiri dari dua subunit . Ikatan disulfida yang mengikat subunit dengan subunit lain berdiri di dekat ujung terminal karboksi. Fibronektin juga berperan penting dalam embriogenesis, onkogenik transformasi, adhesi sel, penyembuhan luka, perbaikan jaringan, fungsi platelet dan migrasi sel. Selanjutnya memiliki peran dalam peradangan sebagai opsonin dan agen chemotactic. Fibronektin disintesis oleh hepatosit, selain itu juga disintesis dan disekresi oleh beberapa jenis sel seperti makrofag, trombosit, fibroblast, sel-sel ketuban, endotelsel, melanosit, sel mast, sel Schwan, sel sinovial dan kondrosit.

Nefropati diabetik (ND) atau lebih dikenal dengan Penyakit Ginjal Diabetes (PGD) adalah komplikasi kronik mikrovaskular diabetes yang paling banyak terjadi dan berkembang sebanyak 15 - 25% pada pasien diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan 30 - 40% pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) (Reddy, GE, et al. 2008).

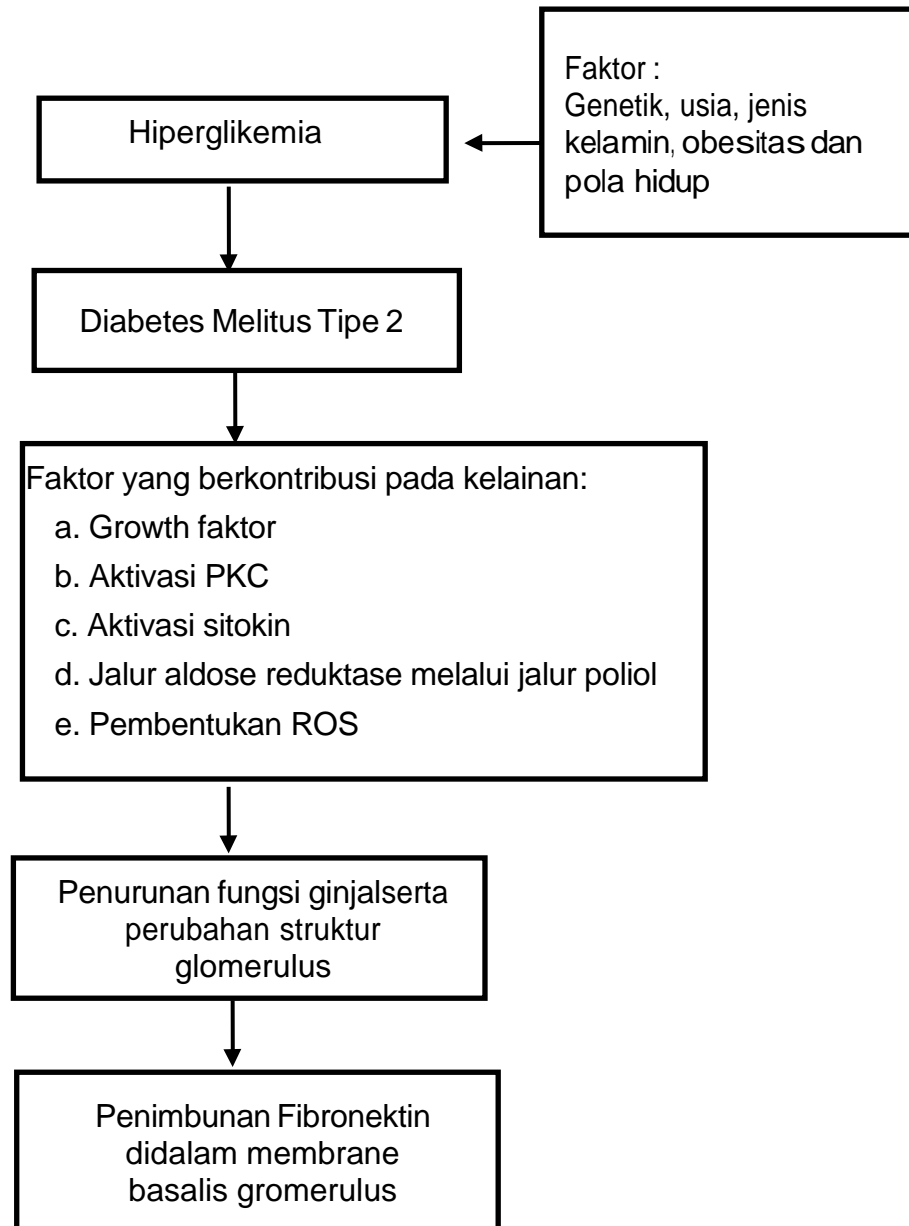
Secara histopatologi PGD glomerulus menjadi penebalan membran basal glomerulus, hipertrofi dan perluasan mesangial dengan akumulasi protein matriks ekstraseluler seperti fibronektin, kolagen dan laminin (Schrijvers BF, et al 2004, dalam Bandiara & Soelaeman. 2011).

Perbedaan ginjal pasien DMT2 dan orang non DM ditunjukkan di gambar 2.2

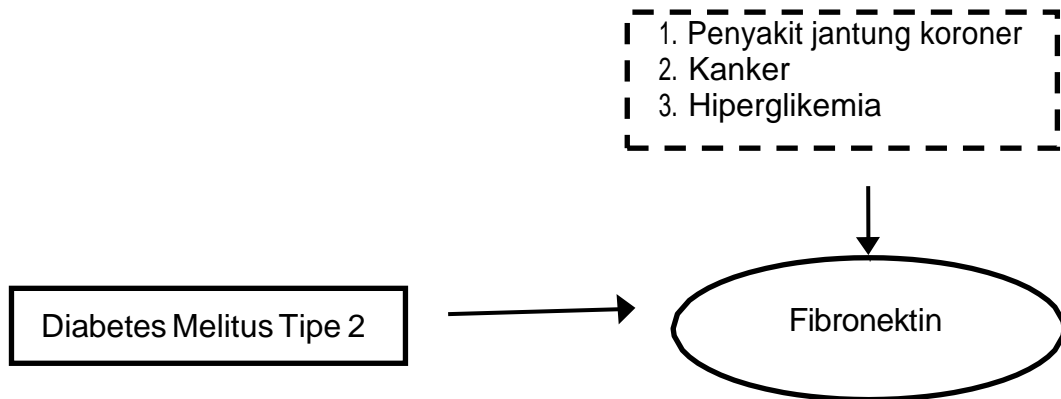


Gambar 2.2 Perbandingan Ginjal Normal dan Penderita Diabetes (Diabetes Meal Plans. 202)

D. KERANGKA TEORI



E. KERANGKA KONSEP



= variabel bebas



= variabel terikat



= variabel perancu