

KARYA AKHIR

**ANALISIS HUBUNGAN INTERLEUKIN 8 SERUM DENGAN
ALBUMIN URIN PADA DIABETES MELITUS TIPE 2p**

***ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN SERUM INTERLEUKIN 8
WITH URINARY ALBUMIN IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS***

WIDYA PRATIWI

C085182005



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ANALISIS HUBUNGAN INTERLEUKIN 8 SERUM DENGAN ALBUMIN URIN PADA 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

WIDYA PRATIWI

C085182005

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



TESIS

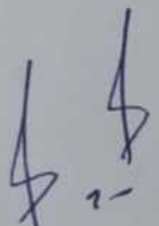
ANALISIS HUBUNGAN INTERLEUKIN 8 SERUM DENGAN ALBUMIN URIN PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Disusun dan diajukan oleh:

WIDYA PRATIWI
NIM: C085182005

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 11 Juli 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

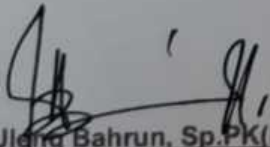
Menyetujui
Komisi Penasehat


Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K),
Pembimbing Utama


Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan Fakultas Kedokteran
Fakultas Kedokteran Unhas


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


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP.19680530 199603 2 001



Optimized using
trial version
www.balesio.com

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Widya Pratiwi

Nomor Pokok : C085182005

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, 11 Juli 2023

Saya menyatakan,



784AAAKX567143361

Widya Pratiwi



Optimized using
trial version
www.balesio.com

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS HUBUNGAN INTERLEUKIN 8 SERUM DENGAN ALBUMIN URIN PADA 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. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Arifin Sewang, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat/ Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD sebagai Anggota Tim Penilai dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, 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 gan 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 penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat juga arahan kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes., guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), 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 dan mengingatkan penulis untuk mengingat Akhirat sambil mengejar dunia.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik, dr. Ulung Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana dan senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi dan mengingatkan penulis untuk taat beribadah agar dimudahkan segala urusan duniawi.



6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2022, atas bimbingan dan arahan pada masa pendidikan penulis, serta penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis agar lebih menjadi lebih teliti dan disiplin baik dalam hal apapun terutama dalam mengerjakan dan menyelesaikan tugas tugas residen.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2021, Dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K) sekaligus Pembimbing Akademik saya yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat, semangat serta memberikan doa dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
9. Dokter pembimbing Karya akhir saya, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K) dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), yang dengan sangat sabar memberikan masukan dan arahan dalam penyusunan karya akhir ini.
10. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran serta masukan selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.



11. Pembimbing metodologi dr. Arifin Sewang, MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
12. Dosen-dosen penguji : Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD dan dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran dan arahnya dalam penyempurnaan tesis ini.
13. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit.
14. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staff yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
15. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staff yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
16. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.



17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatan D-Dimer: dr. Agie, dr. Moonika, dr. Adi, dr. Helena, dr. Fili, dr. Santy, dr. Tamsil dan dr.Vera yang telah berbagi ilmu, suka dan duka selama masa pendidikan penulis.
18. Senior-senior saya : Angkatan Greyzone, Troponin, Bilobed, Pansitopenia, Glukosa atas ilmu bimbingan dan dukungannya selama masa pendidikan.
19. Teman-teman sejawat PPDS, senior dan junior : Angkatan Kreatinin, PCR, Convalesens, Interleukin 8, Hepsidin, Kromosom, Retikulosit serta para analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel dan dan kerja samanya dalam proses penelitian ini.
20. Tim Admin Patologi Klinik Lantai 4 RSUH Gedung A ; Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezy Nabila, SH, Indriaty S. Launtina, S.Si atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
21. 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 (Alm.) H. Muchtar dan Ibunda (Alm.) Hj. Sofia, Terima Kasih untuk kasih sayangnya sehingga saya bisa sampai di titik ini. Semoga penulis dapat membanggakan kedua Almarhum dan



berikan Allah SWT kelapangan kubur. Terima kasih kepada saudara Andi Taufiq, SH dan Dewi Amelia, S.Kom, yang telah memberikan doa

mangat serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungannya serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Terkhusus kepada suami tercinta, dr. Mustofa Luthfi Nst dengan penuh kebanggan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa yang tidak pernah putus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Terima kasih kerelaan, keikhlasan, kesabaran dan semua bantuan untuk penulis dalam proses pendidikan serta mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan sehingga begitu banyak kebersamaan yang terlewatkan.

Terima Kasih juga untuk kedua ananda tersayang : Hana Nadia Lutfiya dan Hadyan Zachary Luthfi. dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa yang selalu diucapkan agar penulis selalu dimudahkan selama proses pendidikan.

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, perkenalkan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan 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, Juli 2023



ABSTRAK

WIDYA PRATIWI. *Analisis Hubungan Interleukin 8 Serum Dengan Albumin Urin Pada Diabetes Melitus Tipe 2* (Dibimbing oleh Yuyun Widaningsih dan Tenri Esa).

Diabetes melitus merupakan penyebab paling utama dari komplikasi gagal ginjal stadium akhir. Interleukin 8 adalah sitokin proinflamasi yang diekspresikan oleh jaringan ginjal bila terdapat gangguan fungsi filtrasi glomerulus. Pada pasien DM tipe 2 sering terjadi komplikasi mikrovaskuler terkait DM memicu inflamasi pada glomerulus yang ditandai dengan Albuminuria. Peningkatan Interleukin 8 sebagai sitokin proinflamasi diperlihatkan pada keadaan nefropati terkait diabetes.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui Hubungan Interleukin 8 serum dengan albumin urin pada pasien DM tipe 2 dan Non DM tipe 2.

Penelitian dengan desain *Cross Sectional* ini menggunakan sampel penderita DM tipe 2. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 40 sampel yang terdiri dari 20 sampel DM tipe 2 dan 20 sampel Non-DM tipe 2. Interleukin 8 serum diperiksa menggunakan metode ELISA. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*, *Mann-Whitney* dan *Spearman*.

Hasil penelitian diperoleh bahwa kadar Interleukin 8 serum pada kelompok DM lebih tinggi dibanding non-DM. Namun peningkatan tidak signifikan atau dalam batas normal, hal ini berhubungan dengan komplikasi penyakit ginjal yang belum terjadi pada subyek yang diteliti. Albumin urin ditemukan signifikan lebih tinggi pada DM dibandingkan pada non-DM, yaitu 439,20 mg/g kreatinin dibandingkan 5,25 mg/g kreatinin ($p < 0,001$). Albumin urin adalah penanda kerusakan glomerulus. Albuminuria terhadap kelompok DM paling tinggi pada mikroalbuminuria ($n=11$, 55%) diikuti kategori makroalbuminuria ($n=8$, 40%) serta normoalbuminuria ($n=1$, 5%).

Hubungan antara IL 8 serum dan albumin urin pada penelitian ini memberikan hasil tidak menunjukkan hubungan yang signifikan ($p = 0,422$). Albumin urin ditemukan signifikan meningkat pada subyek DM tipe 2 dibandingkan Non-DM tipe 2 ($p < 0,001$). Pada penelitian ini tidak ditemukan antara keduanya.



Kata kunci: DM tipe 2, Nefropati Diabetik, Interleukin 8 serum, Albuminuria

ABSTRACT

WIDYA PRATIWI. Analysis Of Relationship Between Serum Interleukin 8 With Urinary Albumin In Type 2 Diabetes Mellitus. (Supervised by Yuyun Widaningsih and Tenri Esa)

Diabetes mellitus is the main cause of complications of end-stage renal failure. Interleukin 8 is a pro-inflammatory cytokine that is expressed by kidney tissue when there is impaired glomerular filtration function. In patients with type 2 DM, microvascular complications related to DM often occur, triggering inflammation in the glomerulus which is characterized by albuminuria. An increase in Interleukin 8 as a pro-inflammatory cytokine is shown in diabetes-related nephropathy.

The aim of this study was to determine the relationship between serum Interleukin 8 and urine albumin in type 2 DM and non-type 2 DM patients.

This cross-sectional study used a sample of type 2 DM sufferers. The number of samples in the study were 40 samples consisting of 20 samples of type 2 DM and 20 samples of non-DM type 2. Serum interleukin 8 was examined using the ELISA method. Data were statistically analyzed using the Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney and Spearman tests.

The results showed that serum Interleukin 8 levels in the DM group were higher than non-DM. However, the increase was not significant or within normal limits, this was related to complications of kidney disease that had not occurred in the subjects studied. Urinary albumin was found to be significantly higher in DM compared to non-DM, namely 439.20 mg/g creatinine compared to 5.25 mg/g creatinine ($p < 0.001$). Urine albumin is a marker of glomerular damage. Albuminuria in the DM group was highest in microalbuminuria ($n=11.55\%$) followed by macroalbuminuria ($n=8.40\%$) and normoalbuminuria ($n=1.5\%$).

The relationship between serum IL 8 and urine albumin in this study ' no significant relationship ($p 0.422$). Urinary albumin was found to be ntly increased in type 2 DM subjects compared to non-type 2 DM l). In this study, no correlation was found between the two.

Is: Type 2 DM, Diabetic Nephropathy, Serum Interleukin 8, Albuminuria



DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	iv
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
 BAB I. PENDAHULUAN	 19
1.1 Latar Belakang.....	19
1.2 Rumusan Masalah	23
1.3 Tujuan Penelitian.....	23
1.4 Hipotesis Penelitian	23
1.5 Manfaat Penelitian.....	23
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	 25
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2	25
2.1.1 Definisi	26
2.1.2 Epidemiologi	27
2.1.3 Faktor Risiko.....	27
2.1.4 Patogenesis.....	29
Diagnosis	32
Komplikasi	33



2.2	Interleukin 8 Serum.....	34
2.3	Albumin Urin	35
2.4	Interleukin 8 Serum dan Diabetes Melitus Tipe 2.....	36
BAB III. KERANGKA PENELITIAN		41
3.1	Kerangka Teori	41
3.2	Kerangka Konsep.....	42
BAB IV. METODE PENELITIAN		43
4.1	Desain Penelitian	43
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	43
4.3	Populasi Penelitian	43
4.4	Sampel Penelitian	44
4.5	Perkiraan Besar Sampel	44
4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	45
4.7	Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik.....	45
4.8	Cara Kerja.....	46
4.9	Skema Alur Penelitian.....	53
4.10	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	54
4.11	Metode Analisis	55
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....		56
5.1	Hasil Penelitian	56
5.1.1	Karakteristik Subyek Penelitian	56
5.1.2	Kadar IL-8 Serum dan Albumin Urin.....	57
	Analisis Bivariat	57
	Pembahasan	61



5.2.1 Karakteristik Subyek Penelitian	61
5.2.2 Interleukin 8 Serum Berdasarkan Kelompok.....	61
5.2.3 Albumin Urin Berdasarkan Kelompok	62
5.2.4 Korelasi Kadar Interleukin 8 Serum dengan Albumin Urin	63
5.3 Keterbatasan	65
5.4 Ringkasan Penelitian	65
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	66
6.1 Simpulan	66
6.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
Lampiran 1. Persetujuan Etik	74
Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Subyek Penelitian	75
Lampiran 3. Formulir <i>Informed Consent</i>	77
Lampiran 4. Data Penelitian	78
Lampiran 5. <i>Curriculum Vitae</i>	79



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis DM <i>The Egregious Eleven</i>	20
Gambar 2. Gambaran Umum Patogenesis Nefropati <i>Diabetik</i>	38
Gambar 3. Rekrutmen dan aktivasi makrofag pada ND	39
Gambar 4. Kerangka Teori Penelitian.....	41
Gambar 5. Kerangka Konsep Penelitian.....	42
Gambar 6. Alur Penelitian.....	52
Gambar 7. Kadar Interleukin 8 Serum menurut kelompok	58
Gambar 8. Kadar Albumin Urin menurut kelompok	58
Gambar 9. Kurva ROC Kadar Interleukin 8 Serum.....	59
Gambar 10. Kurva ROC Kadar Albumin Urin.....	60



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tes Laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan pre diabetes...	26
Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian (n=40)	56
Tabel 3. Kadar IL-8 Serum dan Albumin Urin Pada Subyek Penelitian	57
Tabel 4. Kadar IL-8 Serum Berdasarkan Kelompok	57
Tabel 5. . Kadar Albumin Urin Berdasarkan Kelompok.....	58
Tabel 6. Korelasi Kadar IL-8 Serum dengan Albumin Urin	59
Tabel 7. <i>Area Under the Curve</i> kadar IL-8 Serum	59
Tabel 8. <i>Area Under the Curve</i> kadar Albumin Urin.....	60



DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

ACR	: Albumin Creatinine Ratio
AGE	: Advanced Diabetes Association
AGEs	: Advanced Glycation End Products
C	: Celcius
CHF	: Congestive Heart Failure
CKD	: Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CXCR1	: Chemokine Receptor Type 1
CXCR2	: Chemokine Receptor Type 2
CTGF	: Connective Tissue Growth Factor
DKD	: Diabetic Kidney Disease
dL	: deciliter
DM	: Diabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESRD	: End stage Renal Disease
FKUH	: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
G	: Gram
GDP	: Glukosa darah puasa
GLUT	: Glucose Transporter
GF	: Growth factor
HbA1c	: Hemoglobin A1C
I	: International Diabetes Federation
ISK	: Pusat data dan Informasi Kesehatan Kesehatan RI.
I γ	: Interferon gamma
IL-8	: Interleukin 8
ISK	: Infeksi Saluran Kemih
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan



L	: Liter
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MBG	: Membran Basalis Glomerulus
mg	: milligram
mL	: milliliter
ng	: nanogram
ND	: Nefropati Diabetik
PDGF	: Platelet derived Growth Factor
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PKC	: Protein Kinase C
ROS	: Reactive Oxygen Species
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
TGF- β	: transforming growth factor- β
TNF- α	: Tumor Nekrosis Faktor alpha
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah dari waktu ke waktu sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal dan saraf (PERKENI, 2021). Jenis diabetes yang paling umum adalah Diabetes Melitus tipe 2 (DM Tipe 2), biasanya ditemukan pada orang dewasa, yang terjadi ketika tubuh mengalami resistensi insulin atau tidak cukup memproduksi insulin (World Health Organization, 2022).

International Diabetes Federation mengemukakan kejadian DM di seluruh dunia dilaporkan diderita oleh 537 juta orang dewasa dengan usia 20–79 tahun, hidup dengan diabetes. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045 (*International Diabetes Federation*, 2022). Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS 2018) menjelaskan prevalensi DM adalah sebesar 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terdiagnosis DM dan prevalensi DM pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 1,78% terhadap 1,21% (Infodatin, 2020; WHO, 2022).

Patofisiologi kerusakan sentral pada DM tipe 2 yaitu resistensi insulin



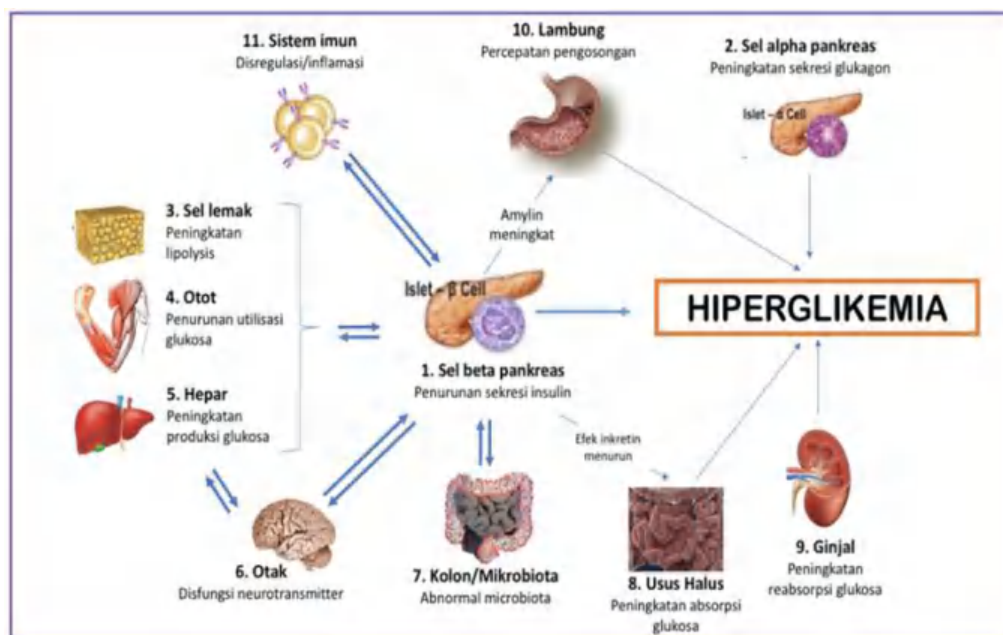
l otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas. Diabetes melitus
kan pemicu terjadinya retinopati, neuropati dan nefropati (Nursamsu,

masalah DM Tipe 2 yaitu kemungkinan tetap tidak terdeteksi selama
a tahun dan diagnosis sering ditemukan secara kebetulan, melalui

tes glukosa darah atau urin yang abnormal ketika komplikasi vaskular sudah

ada pada sebagian besar pasien (Paneni, Beckman, Creager & Cosentino, 2013).

Schwartz (2016) mengemukakan bahwa bukan hanya otot, hepar dan sel beta pankreas yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM Tipe 2 tetapi ditemukan delapan organ lain yang turut berperan yang disebut sebagai *The Egregious Eleven* yang ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Patogenesis DM *The Egregious Eleven* (Schwartz SS, et al. 2016)

Perhimpunan Nefrologi Indonesia pada tahun 2009 melakukan survei bahwa prevalensi gagal ginjal kronik di Indonesia sekitar 12,5% yang artinya terdapat 18 juta penduduk dewasa Indonesia yang menderita gagal ginjal kronik (Janis Rivandi & Ade Yonata, 2015). Sekitar 20 – 40% pasien diabetes



mengalami gangguan ginjal terkait diabetes. Sekitar 50% gagal ginjal akhir di Amerika Serikat disebabkan nefropati diabetik dan hampir menderita hipertensi dan diabetes di Asia menderita gangguan ginjal diabetes. (Satria, H., 2018)

Penyakit ginjal akibat diabetes merupakan sindroma dengan karakteristik ditemukannya albumin dalam urin (albuminuria). Didapatkannya albuminuria persisten pada kisaran 30-299 mg/24 jam merupakan tanda dini nefropati diabetik pada DM tipe 2. Diagnosis nefropati diabetik ditegakkan melalui pemeriksaan *Urinary Albumin to Creatinine Ratio* (UACR) dengan sampel spot urin acak. Nefropati diabetik merupakan diagnosis klinis berdasarkan adanya albuminuria dan/atau penurunan laju filtrasi glomerulus (PERKENI, 2021).

Mikroalbuminuria merupakan peningkatan abnormal kadar albumin urin yang tidak dapat dideteksi dengan menggunakan dipstik urinalisis. Mikroalbuminuria memprediksi memburuknya penyakit ginjal untuk nefropati diabetik. (Satyam P, 2017). Mikroalbuminuria adalah biomarker yang paling banyak digunakan untuk diagnosis cedera ginjal dan dianggap sebagai indikator klinis utama nefropati diabetik yang berperan dalam perkembangan penyakit ginjal terkait diabetes serta penyebab penurunan GFR (Garcia CC *et al.* 2021). Albuminuria adalah biomarker dan faktor risiko yang populer untuk penyakit ginjal dan kardiovaskular terkait diabetes (Raja P, *et al.* 2021).

Gabungan antara albuminuria dan penurunan eGFR sangat terkait dengan risiko gagal ginjal pada pasien dengan DM tipe 2 (Oshima, M, *et al.* 2021). Meningkatnya kemotranskripsi dari mononuklear serta inhibisi sintesis *nitric oxide* sebagai vasodilator sehingga terjadi peningkatan tekanan intraglomerulus. Keadaan ini terjadi secara terus menerus mengakibatkan



na nefropati dan berkembang menjadi *Chronic Kidney Disease* (CKD) (*et al.* 2019). Penelitian di atas menunjukkan bahwa terdapat korelasi

albuminuria terhadap penyakit ginjal pada pasien DM. Albumin adalah stimulus kuat terhadap ekspresi Interleukin-8 (IL-8) tubular, yang terjadi melalui

aktivasi PKC (protein kinase C) dan pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*). (Tang S, *et al.* 2003).

Peningkatan kadar glukosa kronis pada DM Tipe 2 meningkatkan adhesi monosit ke sel endotel yang dimediasi terutama melalui induksi IL-8 yang merupakan mediator penting dari respon *host* terhadap cedera, trauma dan inflamasi dan berperan dalam aktivasi neutrofil, faktor kemotaksis neutrofil, sel T dan basofil (Tavangar A, *et al.* 2016). Interleukin 8 adalah suatu sitokin yang berperan dalam peradangan interstisial ginjal. Terdapat bukti yang menduga bahwa peran IL-8 dalam peradangan interstitial ginjal berasal dari pengamatan berikut: (a) sel epitel tubular memiliki kemampuan mampu mensintesis IL-8; (b) Produksi IL-8 oleh sel epitel tubular diatur oleh berbagai sitokin proinflamasi, terutama IL-1, TNF- α dan IFN- γ ; dan c) Kadar IL-8 urin meningkat pada pasien dengan berbagai macam penyakit glomerulus, seperti nefropati IgA, glomerulonefritis membrano-proliferatif dan nefritis lupus. Namun demikian belum diketahui apakah keadaan proteinurik juga akan merangsang produksi IL-8 tubular (Schmouder *et al.*, 1992; Gerritsma *et al.*, 1996)

Korelasi yang terdapat signifikan antara kadar serum IL-8 dengan kelompok pasien diabetes. Penentuan kuantitatif IL-8 dapat membantu dalam menggambarkan imunoinflamasi terkait DM tipe 2 yang mencirikan komplikasi penyakit mikro dan makrovaskuler terutama pada populasi berisiko tinggi (Abou Chousa, S & Mona. 2006).



Penelitian terkait hubungan kadar IL-8 serum dan Albumin urin pada DM Tipe 2 belum banyak dilakukan di Indonesia termasuk di Kota Medan, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini untuk melihat apakah biomarker IL-8 serum dengan albumin urin dapat dijadikan sebagai

penanda kerusakan ginjal terkait diabetes melitus tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut: Bagaimana hubungan antara IL-8 serum dengan albumin urin pada pasien DM Tipe 2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan IL-8 serum dengan albumin urin pada pasien DM Tipe 2

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketuinya kadar IL-8 serum pada pasien DM Tipe 2
2. Diketuinya kadar albumin urin pada pasien DM Tipe 2
3. Diketuinya hubungan antara IL-8 serum dengan albumin urin pada pasien DM Tipe 2.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kadar IL-8 Serum lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 dibandingkan non DM tipe 2
2. Albumin urin lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 dibandingkan non DM tipe 2

erdapat hubungan antara IL-8 serum dengan albumin urin pasien DM tipe 2



1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini, antara lain:

1. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang korelasi IL-8 serum dengan albumin urin pada pasien DM tipe 2.
2. Menjadi tambahan pemeriksaan bagi klinisi untuk deteksi adanya kerusakan ginjal pada DM tipe 2 dan mencegah perkembangan penyakit kearah gangguan ginjal stadium akhir.
3. Menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam menangani penderitaDM tipe 2 dan kemungkinan komplikasi pada organ ginjal
4. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan atau penambah informasi untuk peneliti



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis dengan gangguan metabolik yang ditandai dengan glukosa darah yang abnormal. Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit yang diakibatkan karena peningkatan glukosa darah akibat dari penurunan sekresi insulin yang rendah oleh kelenjar pankreas dan tidak efektifnya kerja insulin (Kemenkes RI. 2020). Sembilan puluh persen dari kasus diabetes adalah DM tipe 2 dengan karakteristik gangguan sensitivitas insulin dan/atau gangguan sekresi insulin (Eva D, 2019).

Peningkatan produksi glukosa hati dalam keadaan basal sehingga terjadi hiperinsulinemia merupakan penyebab utama peningkatan dari hiperglikemia. Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit multifaktorial kompleks metabolik kronis yang melibatkan banyak organ. Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan disfungsi sel beta pankreas, peningkatan fungsi sel alfa pankreas dan resistensi insulin jaringan perifer. Perubahan ini mengakibatkan hiperglikemia karena gangguan ambilan glukosa perifer, dislipidemia (hipertrigliseridemia dan kolesterol *High-Density Lipoprotein* (HDL) rendah) karena gangguan ambilan lemak perifer, serta peningkatan produksi glukagon yang selanjutnya meningkatkan hiperglikemia dan hiperlipidemia. (DaFronzo, R.A. et al. 2015).



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Diabetes melitus tipe 2 diperkirakan sebagian besar dipicu oleh diet, yaitu konsumsi nutrisi yang berlebihan karena sekitar 90% pasien DM tipe 2 memiliki obesitas atau kelebihan berat badan di negara-negara barat (Joshua R, 2021). Pada anamnesis ditemukan adanya keluhan klasik DM seperti poliuria, polifagia, polidipsia dan penurunan berat badan yang tidak dapat

dijelaskan sebabnya. Pada pemeriksaan fisik biasanya didapatkan adanya hipertensi, obesitas, dan akantosis nigrikans (PERKENI, 2021).

Tabel 1. Tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes (PERKENI, 2021)

	HbA1c	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 jam Setelah TTGO
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-diabetes	5,7 - 6,4	100 - 125	140 - 199
Normal	$< 5,7$	70 – 99	70 - 139

Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa maupun glukosa 2 jam post tes toleransi glukosa oral (TTGO) serta HbA1c (Tabel 1), namun pada keadaan yang mempengaruhi umur eritrosit serta adanya gangguan fungsi ginjal, HbA1c tidak dapat dipakai menjadi standar diagnosis (PERKENI, 2021; WHO, 2022).

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis dengan gangguan metabolik yang ditandai dengan glukosa darah yang abnormal. Penyebab peningkatan kadar glukosa darah tersebut menjadi landasan pengelompokkan jenis DM. Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit yang diakibatkan karena peningkatan glukosa darah akibat dari penurunan sekresi insulin yang rendah oleh kelenjar pankreas (Kemenkes RI, 2020). Diabetes melitus tipe 2 adalah DM yang diakibatkan karena tidak cukup dan tidak efektifnya kerja insulin (Kemenkes RI, 2019).



Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolisme kronis yang disebabkan oleh karena defek pada sekresi insulin dan kerja insulin.

Defisiensi sekresi insulin oleh pankreas mengakibatkan penurunan produksi glukosa hati dalam keadaan basal sehingga terjadi hipoglikemia. Resistensi insulin merupakan penyebab utama peningkatan dari hiperglikemia.

Setelah mengonsumsi makanan, gangguan supresi produksi glukosa hepatic oleh insulin dan penurunan insulin mediated glukosa oleh otot berhubungan hampir sama dengan hiperglikemia post prandial (DaFronso, R.A. et al. 2015 ; Garcia, 2021).

2.1.2 Epidemiologi

Prevalensi DM Tahun 2030, secara epidemiologi diperkirakan di Indonesia mencapai 21,3 juta jiwa. Menurut Riset Kesehatan Dasar proporsi penyebab kematian karena DM pada kelompok usia 45–54 tahun pada daerah perkotaan menduduki peringkat ke-2 yaitu 14,7% sedangkan pada daerah pedesaan menduduki peringkat ke-6 yaitu 5,8%.(Departemen Kesehatan, 2013).

Penyakit tidak menular (PTM) telah menjadi masalah kesehatan di masyarakat, baik secara global, regional, maupun lokal. Salah satu PTM yang banyak mendapat perhatian yaitu DM (Departemen Kesehatan, 2013).

2.1.3 Faktor risiko

Faktor risiko Usia dan durasi pada DM meningkatkan risiko albuminuria. Dalam studi populasi dari 1586 orang Indian dengan DM tipe 2, subjek yang didiagnosis dengan DM sebelum usia 20 memiliki risiko lebih tinggi mengalami gagal ginjal terminal (Okafor, 2018; Kopel, C J, 2019). Penderita DM dapat mengalami Nefropati Diabetik (ND) sekitar 30%-40% dan merupakan salah satu penyebab utama terjadinya *End-Stage Renal Disease* (ESRD) serta penyebab dari kematian dan kecacatan pada penderita DM (Harie, et al., 2018).



Faktor risiko pada perkembangan nefropati diabetik terbagi dua, yaitu; menjadi yang tidak dapat diubah seperti faktor genetik, usia dan ras ; dan yang

dapat diubah, seperti hiperglikemia, hipertensi dan dislipidemia (Okafor, 2018; Kopel, C J, 2019). Faktor genetik secara substansial menentukan terjadinya ND dan tingkat keparahan ND. Sekitar 14% kemungkinan terjadinya proteinuria pada anak dari orang tua tanpa proteinuria, probabilitas 23% apabila salah satu orang tua memiliki proteinuria dan kemungkinan 46% jika kedua orang tua memiliki proteinuria. Kemungkinan kromosom 3,7,18 dan 20 terkait dengan nefropati diabetik relatif tinggi, tetapi masih belum dapat dipastikan peran faktor penentu genetik tertentu. Faktor ras pada nefropati diabetik meningkat pada kelompok etnis Afrika-Amerika, Meksiko-Amerika, dan Asia-India. Kejadian dan keparahan penyakit lebih tinggi pada orang kulit hitam (3 sampai 6 kali lipat dibandingkan dengan kaukasian), orang Meksiko Amerika dan terutama pada orang Indian di bagian Barat Laut Amerika Serikat. Patogenesis nefropati merupakan hasil dari interaksi faktor hemodinamik dan metabolik. Pada jalur metabolik, kelebihan glukosa darah memasuki sel glomerulus difasilitasi oleh *Glucose Transporter* (GLUT), terutama GLUT1 yang mengakibatkan aktivasi beberapa mekanisme, seperti jalur poliol, jalur heksosamin, jalur protein kinase C (PKC) dan penumpukan zat yang disebut sebagai *Advanced Glycation End-Products* (AGEs). (R.E. Perez-Morales, et al. 2019; Sunil, 2020).

Angka prevalensi hipertensi yang tinggi pada pasien DM tipe 1 (40%) dan DM tipe 2 (70%), bahkan sebelum ditemukan albuminuria. Bukti dari beberapa analisis besar menunjukkan hubungan sebab akibat antara peningkatan tekanan arteri dan nefropati diabetik. Hiperinsulinemia bisa menjadi hubungan antara kelebihan berat badan dan peningkatan tekanan darah pada pasien dengan atau tanpa DM, karena meningkatkan aktivitas simpatik dan retensi



natrium di ginjal (Sunil, 2020). Tingkat kontrol glikemik merupakan prediktor penting dari gagal ginjal terminal. Prevalensi gagal ginjal terminal adalah 36% pada pasien dengan kontrol glikemik buruk dibandingkan dengan 9% pada kelompok dengan glikemia terkontrol baik. Secara umum dikemukakan bahwa tingkat kontrol glikemik merupakan faktor risiko yang sangat penting untuk perkembangan nefropati diabetik (Sunil, 2020 ;Krolewski, 2017).

2.1.4 Patogenesis

Sel otot dan hati mengalami resistensi insulin, serta terjadi kegagalan sel beta pankreas sudah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral pada penderita DM Tipe 2. Jaringan lemak juga terlibat pada penderita DM Tipe 2 (meningkatnya lipolisis), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), serta otak (resistensi insulin) yang juga ikut berperan dalam menyebabkan gangguan toleransi glukosa. (DaFronzo, R.A. *et al.* 2015).

Secara garis besar kejadian patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh *Egregious Eleven* yaitu antara lain: (Schwartz SS, *et al.* 2016).

a. Kegagalan sel beta pankreas

Penegakan diagnosis DM Tipe 2 terjadi pada fungsi sel beta yang sudah sangat berkurang dalam memproduksi insulin.

b. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon yang pada saat puasa darinya dalam plasma meningkat. Peningkatan tersebut dapat menyebabkan produksi glukosa hati dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibanding individu normal.



c. Sel Lemak

Sel lemak yang resisten pada efek antilipolisis dari insulin dapat menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar *Free Fatty Acid* (FFA) dalam plasma. Peningkatan kadar FFA akan merangsang proses glukoneogenesis dan mengeluarkan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin.

d. Otot

Penderita DM Tipe 2 mengalami gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin. Oleh karena itu terjadi gangguan transport glukosa di dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen serta penurunan oksidasi glukosa.

e. Hepar

Penderita DM Tipe 2 apabila terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis oleh karenanya produksi glukosa di dalam keadaan basal oleh hepar (*hepatic glucose production*) meningkat.

f. Otak

Insulin adalah penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obesitas baik yang menderita DM maupun non-DM, ditemukan hiperinsulinemia adalah mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada jalur ini asupan makanan justru meningkat karena adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.



/ Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berperan dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM Tipe 1, DM Tipe 2 dan obesitas sehingga menjelaskan hanya

beberapa individu berat badan yang berlebihan yang akan berkembang menjadi DM.

h. Usus halus

Glukosa yang dikonsumsi dapat memicu respon insulin yang lebih besar dibandingkan diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu *Glucagon Like Polypeptide-1* (GLP-1) dan *Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide* atau biasa disebut juga dengan *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP). Pada penderita DM tipe 2 ditemukan defisiensi GLP-1 dan resistensi terhadap hormon GIP.

i. Ginjal

Ginjal adalah organ yang dikenal berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa perhari. Terdapat 90% glukosa terfiltrasi diserap kembali oleh enzim *Sodium Glucose Co-Transporter-2* (SGLT-2) pada bagian *convulated* tubulus proksimal, dan 10% sisanya diabsorpsi melalui peran *Sodium Glucose Co-Transporter-1* (SGLT-1) pada tubulus desenden dan asenden, hingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal sehingga mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah.



ung

Penderita DM tipe 2 terjadi penurunan produksi amilin yang

merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Terjadinya penurunan kadar amilin dapat menyebabkan percepatan pengosongan

lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa *post prandial*

k. Sistem imun

Sitokin menginduksi respon fase akut yang disebut sebagai inflamasi derajat rendah yang berhubungan dengan patogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi yaitu Dislipidemia dan Aterosklerosis. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat dari peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin (Schwartz SS, *et al.* 2016; dalam PERKENI, 2021).

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang direkomendasikan yaitu pemeriksaan glukosa darah secara enzimatik dengan sampel plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan *glucometer*. Diagnosis tidak dapat ditegakkan berdasarkan adanya glukosuria. Kriteria diagnosis DM ditegakkan pada tabel 1 (PB PERKENI, 2021).

Berbagai keluhan yang didapatkan pada penderita DM antara lain sebagai berikut: (PB PERKENI, 2021).

a. Keluhan klasik DM seperti:

- 1) Poliuria
- 2) Polidipsia
- 3) Polifagia
- 4) Penurunan berat badan secara drastis, yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya



b. Keluhan lain seperti:

- 1) Badan lemas
- 2) Kesemutan
- 3) Penglihatan kabur
- 4) Gatal
- 5) Disfungsi ereksi pada pria
- 6) Pruritus vulva pada wanita.

Skrining mikroalbuminuria pada pasien DM tipe 2, sebaiknya dilakukan pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan. Rasio albumin/kreatinin urin adalah tes skrining yang paling sering digunakan, sampel yang dikumpulkan merupakan sampel urin pagi pertama. Apabila terdapat mikroalbuminuria, konfirmasi harus dilakukan dalam waktu 3 sampai 6 bulan, hingga terdapat 2 sampai 3 kali hasil positif. Nilai diagnosis *Urinary Albumin to Creatinine Ratio* (UACR), yaitu normal <30 mg/g, mikroalbuminuria 30-299 mg/g dan makroalbuminuria ≥ 300 mg/g. (PERKENI, 2021; Sunil, 2020).

2.1.6 Komplikasi

Secara umum komplikasi DM terbagi menjadi 2 bagian yaitu sebagai berikut : (Antari & Esmond, 2017).

a. Komplikasi Makrovaskular

Komplikasi makrovaskular adalah komplikasi pada pembuluh darah arteri yang lebih besar, sehingga dapat menyebabkan aterosklerosis. Aterosklerosis dapat menyebabkan timbulnya beberapa penyakit seperti penyakit jantung koroner (PJK), penyakit pembuluh darah pada otak, serta penyakit pembuluh darah perifer.

Komplikasi makrovaskular sering terjadi pada penderita DM tipe 2



yang umumnya menderita dislipidemia, hipertensi dan kegemukan.

b. Komplikasi mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular umumnya terjadi pada penderita DM. Kejadian hiperglikemia yang persisten serta pembentukan protein yang terglifikasi dapat menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah kecil. Hal ini yang mendukung timbulnya komplikasi mikrovaskular seperti retinopati, nefropati dan neuropati.

2.2 Interleukin 8 Serum

Interleukin - 8 (IL – 8) adalah salah satu kemoatraktan dan aktivator neutrofil manusia yang paling penting pada inflamasi melalui interaksi dengan dua reseptor (CXCR1 dan CXCR2). IL – 8 terlibat dalam inisiasi reaksi inflamasi akut, disekresikan oleh beberapa jenis sel sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi. (Petra Borilova L, et al. 2018).

Interleukin - 8 merupakan hormon golongan kemokin berupa polipeptida dengan massa sekitar 8-10 kDa yang berperan untuk proses dasar, pengikatan heparin, peradangan dan perbaikan jaringan (Citro, A et al. 2015). Ciri khas dari IL-8 terdapat pada dua residu sisteina dekat N-terminus yang disekat oleh sebuah asam amino. Tidak seperti sitokin umumnya, IL-8 bukan merupakan glikoprotein (Hasnaeni. 2017).

Interleukin - 8 adalah mediator penting dari respon *host* terhadap cedera,



dan peradangan dan berperan dalam aktivasi neutrofil, faktor sis neutrofil, sel T dan basofil. IL – 8 diproduksi oleh sel yang berbeda nonosit/makrofag, sel T, neutrofil, sel endotel, fibroblas dan keratinosit proses inflamasi dan patologis. Jaringan sehat memiliki jumlah IL-8 yang tidak signifikan tetapi konsentrasinya dengan cepat mencapai 10-100 kali lipat

meningkat sebagai respons terhadap sitokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), produk bakteri atau virus dan stres seluler (Atefeh Tavangar, et al. 2016).

2.3 Albumin Urin

Albumin adalah protein utama dalam plasma manusia dengan kadar 3,4–4,7 g/dL dan membentuk sekitar 60% protein plasma total. Albumin sekitar 40% terdapat dalam plasma dan 60% sisanya terdapat di ruang ekstrasel (Murray RK, et al. 2009). Albumin berperan penting dalam membantu mempertahankan tekanan osmotik koloid darah (75-80% tekanan osmotik plasma), sebagai protein transpor dari beberapa macam substansi antara lain bilirubin, metal, enzim, hormon, obat-obatan (Lee JS. 2012 ; R.E. Perez-Morales, et al. 2019)

Penyakit ginjal kronik kehilangan protein melalui urin dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar albumin serum atau hipoalbuminemia. Keluarnya albumin melalui urin karena peningkatan permeabilitas di tingkat glomerulus yang menyebabkan protein lolos ke dalam filtrat glomerulus (Lin J. 2011). Pemeriksaan protein dalam urin merupakan pemeriksaan paling sederhana yang dapat memberikan indikasi gangguan fungsi ginjal atau nefritis Selain itu, atlet yang mengalami proteinuria dapat mengakibatkan edema. Hal ini dapat terjadi karena dapat menurunkan



onkotik plasma. Namun perlu dilakukan pemeriksaan penunjangnya adalah pemeriksaan kadar kreatinin, kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*), Tes Protein Urin, Tes Clearance Kreatinin dan sedimen urin

(Sah, 2016)

Proteinuria terjadi karena molekul protein dapat melewati membran glomerulus. Hal ini dapat terjadi karena kenaikan permeabilitas dinding kapiler glomeruli, kenaikan tekanan intra glomerular ataupun keduanya. Bila terjadi kerusakan fungsi tubulus dapat menyebabkan kegagalan reabsorpsi serta kehilangan kompensasi untuk mengubah volume cairan tubuh, ini akan berdampak protein tidak dapat direabsorpsi ke dalam darah sehingga terbentuk protein urin (Garniasih, 2016).

2.4 Interleukin 8 Serum Dan Diabetes Melitus tipe 2

Pertama kali dilaporkan pada tahun 1997 bahwa sitokin inflamasi dan stres oksidatif memainkan peran penting dalam patogenesis dan perkembangan faktor resiko ND. Kadar glukosa yang tinggi dan gangguan hemodinamik dapat menyebabkan cedera sel ginjal intrinsik menyebabkan sekresi mediator pra-inflamasi, migrasi sel darah putih ke tempat cedera, sekresi kemokin tambahan dan stimulasi sel mesangial ginjal untuk mensekresi kolagen, serat, laminin dan fibronectin sehingga menyebabkan glomerulosklerosis. Sel epitel tubulus ginjal mengeluarkan mediator imun dan sitokin yang memungkinkan agregasi sel mononuklear / makrofag interstisial ginjal, yang menyebabkan fibrosis inflamasi interstisial ginjal (Liu YS, 2018)

Interleukin - 8 bertindak sebagai faktor kemotaktik pada manusia mengikat kuat dua reseptor membran: CXCR1 dan CXCR2. Kedua reseptor



diekspresikan oleh beberapa tipe sel, termasuk sel imun dan podosit.

Diabetes memicu produksi podosit IL-8 pada pasien dengan diabetes tipe

2 yang secara otomatis mengaktifkan sinyal kematian pada podosit yang

tidak mengekspresikan CXCR1 / CXCR2, sehingga mendukung perkembangan

penyakit ginjal diabetik (Loretelli C 2021). IL – 8 adalah penanda untuk

mengevaluasi tingkat cedera ginjal pada tahap awal nefropati diabetik. IL – 8 disekresikan sebagai monomer oleh sel endotel, sel epitel, fibroblas, neutrofil, monosit, limfosit T dan dilepaskan sebagai respons terhadap inflamasi (Fellström B, et al. 2021).

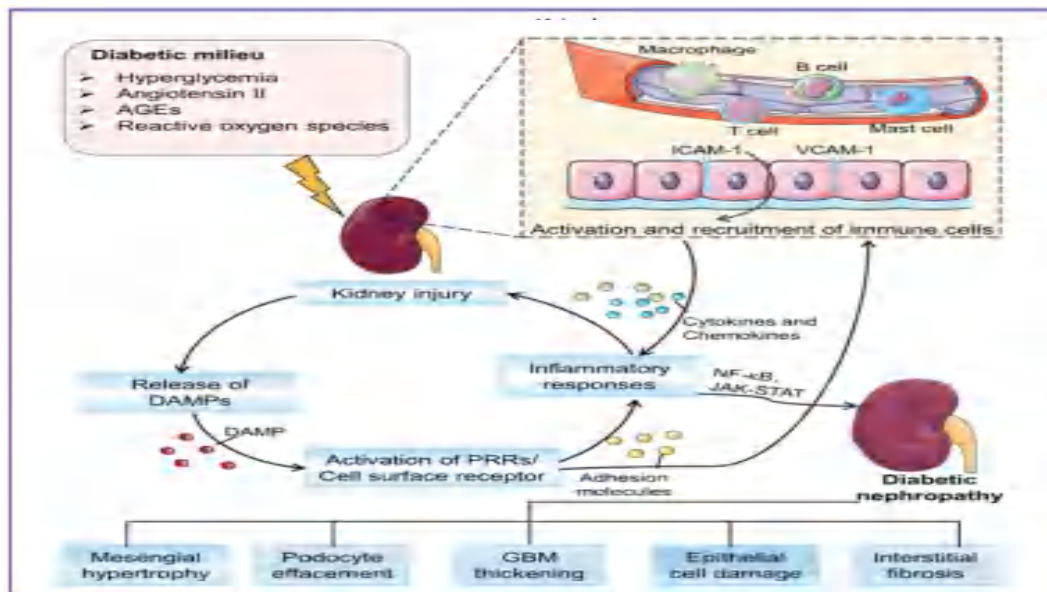
Interleukin - 8 adalah protein pro-inflamasi yang terutama terlibat dalam inisiasi dan penguatan reaksi inflamasi akut dan proses inflamasi kronis. IL – 8 serum meningkat pada tingkat sel endotel, didekat tempat inflamasi dan mengarahkan leukosit yang teraktivasi ke tempat inflamasi. Interleukin-8 memfasilitasi leukosit yang teraktivasi untuk melintasi endotelium, dengan mengubah ekspresi molekul adhesi. Akibatnya, IL-8 dapat mengakibatkan lebih banyak kerusakan pada glomerulus. Albumin merangsang ekspresi IL-8, dalam sel tubular proksimal. Produksi lokal IL-8 merangsang perekrutan neutrofil dan menyebabkan kerusakan ginjal. (Corina D, et al. 2015).

Mekanisme terjadinya ND kompleks dan melibatkan interaksi beberapa jalur (Gambar 1). Pada diabetes melitus, hiperglikemia dan kadar lipid yang tinggi, termasuk stress oksidatif, Spesies Oksigen Reaktif (ROS) dan lipid teroksidasi akan merusak sel ginjal, menyebabkan pelepasan pola molekul terkait kerusakan (DAMPs) kemudian memicu jalur pensinyalan inflamasi. Selain itu, protein terglikasi, seperti produk akhir glikasi lanjut (AGEs) dapat secara langsung mengaktifkan sistem komplemen dan memicu pensinyalan proinflamasi. Aktivasi sel imun, sel mesangial ginjal, sel endotel dan podosit



silkkan berbagai mediator inflamasi, termasuk sitokin, kemokin dan adhesi. Mengaktifkan dan merekrut monosit dan makrofag, yang ah ke respons kaskade inflamasi lebih lanjut. Peradangan kronis yang berkelanjutan pada akhirnya mendorong remodeling struktur ginjal dan fibrosis

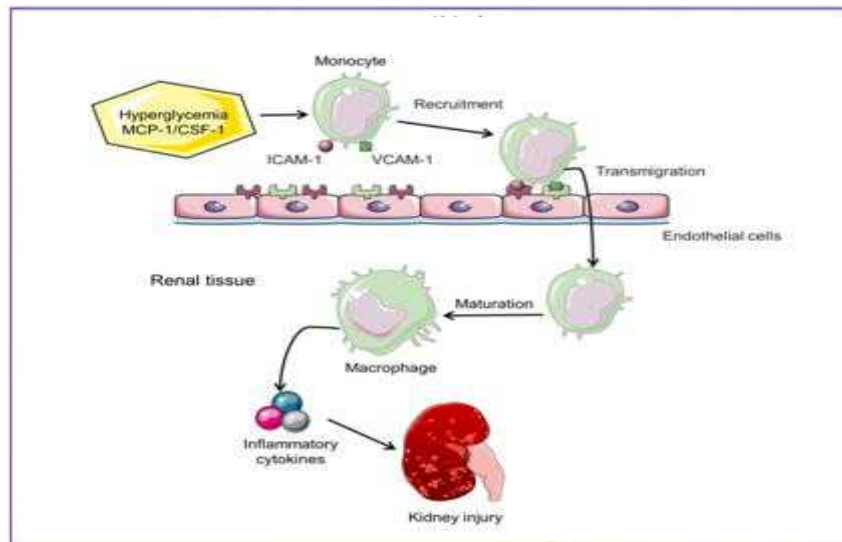
tubulointerstitial (Chen J 2022).



Gambar 2. Gambaran umum patogenesis ND. Diabetes, hiperglikemia, produk akhir glikasi lanjut (AGEs), angiotensin II, dan stres oksidatif mengaktifkan berbagai kaskade pensinyalan yang mendorong perekrutan dan aktivasi sel kekebalan.

Sel parenkim ginjal juga memproduksi makrofag. Faktor yang menstimulasi koloni 1 (CSF-1) mendorong proliferasi makrofag ginjal (Gambar 2). Beberapa faktor menempatkan makrofag ke ginjal pada diabetes. Hiperglikemia dan AGEs merangsang sel-sel tubular ginjal yang mengekspresikan ICAM-1 dan MCP-1 pada diabetes, yang mendorong perekrutan makrofag. Setelah makrofag direkrut ke ginjal, AGEs dan lipoprotein densitas rendah teroksidasi (Ox-LDL) merangsang makrofag untuk melepaskan sitokin inflamasi. (Chen J 2022).





Gambar 3. Rekrutmen dan aktivasi makrofag pada ND. Hiperglikemia menginduksi peningkatan ekspresi molekul adhesi sel (ICAM-1/VCAM-1) dan kemokin (MCP-1/CSF-1), sehingga meningkatkan perekrutan monosit ke ginjal. Kemokin juga mendorong migrasi transendotelial. Monosit matang menjadi makrofag dan kemudian melepaskan sitokin inflamasi, yang mengarah ke perkembangan ND.

Hiperglikemia menyebabkan glukosa berlebihan di ginjal sehingga mengaktifkan sistem renin angiotensin atau *renin angiotensin system* (RAS) yang akan meningkatkan intrarenal angiotensin II. Peningkatan angiotensin II di ginjal menyebabkan peningkatan perfusi ke ginjal sehingga menyebabkan stress glomerulus akibat tekanan berlebihan. Keadaan ini menyebabkan glomerular *basement membrane* lebih permeable terhadap protein seperti albumin. Albuminuria adalah penanda kerusakan glomerulus dan kerusakan jaringan dikaitkan dengan respon inflamasi akibat kerusakan podosit. Akibat albuminuria sehingga menyebabkan endositosis protein kedalam sel tubulus sehingga albuminuria mencetuskan juga inflamasi. Inflamasi yang terjadi melepaskan IL-8 terutama oleh podosit dan endokapiler sehingga menyebabkan fibrosis tubular (Donate C J, *et al.* 2021).



demikian, tampaknya albuminuria dapat dikaitkan dengan kadar inflamasi terutama jika ada proses inflamasi aktif. Interleukin-8 merupakan mediator inflamasi penting yang terlibat dalam kondisi tersebut,

hasil penelitian ini menunjukkan trend peningkatan kadar serum IL-8 pada pasien DM tipe 2. (Atefeh Tavangar, *et al.* 2016).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-8 serum pada pasien dengan ND secara signifikan lebih tinggi daripada orang sehat normal dan IL-8 berkorelasi dengan albuminuria. Kandungan protein urin dan tingkat kerusakan fungsi ginjal berkorelasi positif, IL-8 terkait erat dengan patogenesis ND. (Anand dkk 2014; Liu dkk 2015).

