

**HUBUNGAN KADAR *KIDNEY INJURY MOLECULE* -1 SERUM
DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA
PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

THE CORRELATION BETWEEN THE LEVEL OF *KIDNEY INJURY
MOLECULE* -1 SERUM WITH GLOMERULAR FILTRATION RATE
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

**MUTIAH DWI HUMAIRA
P062172005**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN KADAR *KIDNEY INJURY MOLECULE* -1 SERUM
DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA
PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Diajukan dan disusun oleh

Mutiah Dwi Humaira

P062172005

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN KADAR *KIDNEY INJURY MOLECULE-1* SERUM
DENGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

Disusun dan Diajukan Oleh

MUTIAH DWI HUMAIRA

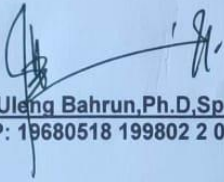
Nomor Pokok : P062172005

Telah Dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program **Studi Ilmu Biomedik**
Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 22 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping



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


Dr. dr. Liang Boy Karmiawan, M. Kes, Sp.PK(K)
NIP: 19840714 201012 1 008

Ketua Program Studi

Dekan Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP: 19770121 200312 2 003


Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc
NIP: 19670308 199003 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Mutiah Dwi Humaira
Nomor Mahasiswa : P062172005
Program studi : Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini 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, November 2021

Yang menyatakan



Penulis,

Mutiah Dwi Humaira

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Syukur alhamdulillah penulis senantiasa panjatkan kehadiran Allah SWT atas berjuta nikmat yang telah dilimpahkan-Nya, baik berupa nikmat iman, kesehatan serta kesempatan kepada penulis sehingga Tesis ini dapat diselesaikan dengan judul "**Hubungan Kadar *Kidney Injury Molecule-1* Serum Dengan Laju Filtrasi Glomerulus Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2**" yang dimaksudkan sebagai syarat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Biomedik, Konsentrasi Kimia Klinik, Universitas Hasanuddin Makassar. Salawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, kepada keluarga dan para sahabatnya.

Penulis berharap semoga melalui Tesis ini bisa memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan baik di lingkungan Universitas Hasanuddin maupun bagi bangsa Indonesia.

Dalam penyelesaian Tesis ini, penulis mendapat berbagai dukungan dan bantuan dari semua pihak. Oleh sebab itu, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada :

1. Yth. Prof.Dr.Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Yth. Prof.Dr.Ir.Jamaluddin Jompa M.Sc selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Yth. Dr.Ika Yustisia, M.Sc selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
4. Yth. dr.Uleng Bahrin, Ph.D, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasehat dan Yth. Dr.dr.Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Komisi Penasehat, yang bijaksana dalam membimbing, memberikan masukan dan saran serta senantiasa menumbuhkan semangat dan rasa percaya diri kepada penulis dalam menyelesaikan Tesis ini.

5. Yth. Dr.dr.Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK, Yth. Prof.dr.Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), Yth. Dr.dr.Husaini Umar, Sp.PD.KEMD, selaku penguji atas kesediaanya menjadi penguji yang telah memberikan kritik dan saran untuk menyempurnakan usulan penelitian hingga perbaikan Tesis ini.
6. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP.Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar serta seluruh staf yang sangat membantu penulis dalam penelitian ini.
7. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS.Universitas Hasanuddin Makassar serta seluruh staf yang sangat membantu penulis dalam penelitian ini.
8. Dosen konsentrasi Kimia Klinik yang selalu memberikan ilmu dan pengalaman selama penulis menempuh pendidikan S2 ini.
9. Rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga disampaikan kepada Bapak Drs.Abdul Rajab, M.Si selaku Ayahanda penulis, Ibu Dra.Asyrawati, M.Pd selaku Ibunda penulis yang dengan penuh kesabaran melahirkan, membesarkan, dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang, serta semangat yang tiada henti, do'a dan dukungan sehingga penulis bisa bertahan menyelesaikan Tesis ini.
10. Terima kasih serta cinta yang tak terhingga kepada saudara penulis atas segala dukungan, bimbingan, do'a serta memberikan bantuan material dan morilnya yang tak ternilai harganya.
11. Terima kasih yang tiada terhingga disampaikan kepada suami, Rahmat Hidayat yang selalu berada disamping penulis, selalu memberikan motivasi, perhatian, dan pengorbanan selama penulis mengikuti pendidikan ini.
12. Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan S2.

Semoga balasan yang berlipat ganda diberikan Allah SWT kepada semua pihak. Harapan penulis melalui Tesis ini kelak dapat

berkontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang kimia klinik.

Wassalamualaikum Wr.Wb

Makassar, November 2021

Penulis,

Mutiah Dwi Humaira

ABSTRAK

MEUTIAH DWI HUMAIRA. Hubungan Kadar Kidney Injury Molecule-1 dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (dibimbing oleh Ulleng Bahrin dan Liong Boy Kurniawan).

Penelitian ini bertujuan menganalisis korelasi kadar *kidney injury molecule-1* (KIM-1) dengan laju filtrasi glomerulus pada pasien DM Tipe 2.

Penelitian ini menggunakan subjek sebanyak enam puluh orang yang terdiri atas 26 orang (43,33%) berjenis kelamin laki-laki dan 34 orang (56,67%) berjenis kelamin perempuan. Kadar KIM-1 diperiksa dengan menggunakan metode ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan nilai rerata laju filtrasi glomerulus (LFG), yaitu 103,82 ml/menit/1,73 m³ dan nilai rerata KIM-1, yaitu 1.887 ng/mL. Secara statistik menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang kuat dengan arah negatif antara variabel LFG dan KIM-1 ($r=0,657$, $p<0,001$). Semakin tinggi nilai LFG menyebabkan nilai KIM-1 semakin menurun, begitu pun sebaliknya. Artinya, terdapat hubungan antara kadar KIM-1 dan laju filtrasi glomerulus, kadar KIM-1 serum semakin tinggi.

Kata kunci: DM Tipe 2, LFG, KIM-1



ABSTRACT

MUTIAH DWI HUMAIRA. *The Correlation Between the Level of Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) and Glomerular Filtration Rate in Patients with Diabetes Mellitus Type 2* (supervised by **Ulung Bahrun** and **Liong Boy Kurniawan**)

This study aims to analyze the correlation between the level of kidney injury molecule-1 (KIM-1) and glomerular filtration rate (GFR) in patients with diabetes mellitus type 2.

The data in this study used 60 subjects consisting of 43.33% male and 56.67% are female. KIM-1 level was examined using ELISA method.

The results of this study show that the mean GFR is 103.82 ml/min/1.73m² and the average KIM-1 level is 1.887 ng/ml. Statistically, it shows that there is a strong correlation in a negative direction between GFR and KIM-1 variables ($r = -0.657$, $p < 0.001$). The higher the GFR value is, the lower the KIM-1 value is, and vice versa. Thus, there is a correlation between kidney injury molecule-1 level and glomerular filtration rate in patients with diabetes mellitus type 2.

Keywords: Type 2 DM, LFG, KIM-1



DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|----------------|
| SAMPUL LUAR | i |
| SAMPUL DALAM | ii |
| LEMBAR PENGESAHAN | iii |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS | iv |
| PRAKATA | v |
| ABSTRAK | viii |
| ABSTRACT | ix |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR GAMBAR | xv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvi |
| DAFTAR SINGKATAN | xvii |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Rumusan Masalah | 5 |
| C. Tujuan Penelitian | 5 |
| D. Manfaat Penelitian | 6 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | 7 |
| A. Diabetes Melitus | |
| 1. Definisi Diabetes Melitus | 7 |
| 2. Klasifikasi Diabetes Melitus | 8 |
| | x |

| | |
|---|----|
| 3. Etiologi | 10 |
| 4. Manifestasi Klinis Diabetes Melitus | 11 |
| 5. Diagnosis Diabetes Melitus | 12 |
| 6. Patofisiologi Diabetes Melitus | 13 |
| 7. Komplikasi Diabetes Melitus | 14 |
| 8. Faktor yang Mempengaruhi Diabetes Melitus | 22 |
| B. Tinjauan Teori Ureum | |
| 1. Definisi Ureum | 23 |
| 2. Pembentukan dan Metabolisme Ureum | 24 |
| 3. Metode Pemeriksaan Ureum | 24 |
| 4. Faktor yang mempengaruhi Kadar Ureum | 26 |
| 5. Tinjauan Klinis Ureum | 27 |
| C. Tinjauan Teori Kreatinin | |
| 1. Definisi Kreatinin | 27 |
| 2. Pembentukan dan Metabolisme Kreatinin | 28 |
| 3. Metode Pemeriksaan Kreatinin | 28 |
| 4. Faktor yang mempengaruhi Kadar Kreatinin | 30 |
| 5. Tinjauan Klinis Kreatinin | 31 |
| D. Tinjauan Teori Laju Filtrasi Glomerulus | |
| 1. <i>Cockcroft-Gault (CG)</i> | 33 |
| 2. <i>Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)</i> | 34 |
| 3. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> | 35 |
| E. Penanda Ginjal | |

| | |
|---|-----------|
| 1. Penanda Fungsional | 36 |
| 2. Penanda Struktural | 37 |
| F. <i>Kidney Injury Molecule-1</i> | |
| 1. Definisi dan Struktur | 40 |
| 2. Peran KIM-1 pada Diabetes Melitus | 41 |
| 3. Pemeriksaan KIM-1 | 44 |
| 4. Obat-Obatan yang mempengaruhi KIM-1 | 46 |
| G. Kerangka Teori | 48 |
| H. Kerangka Konsep | 49 |
| I. Hipotesis Penelitian | 49 |
| BAB III. METODE PENELITIAN | 50 |
| A. Desain Penelitian | 50 |
| B. Tempat dan Waktu Penelitian | 50 |
| C. Subyek Penelitian | 50 |
| 1. Populasi Penelitian | 50 |
| 2. Sampel Penelitian | 51 |
| D. Teknik Sampling Penelitian | 51 |
| E. Perkiraan Besar Sampel | 51 |
| F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi | 52 |
| G. Izin Subjek Penelitian | 53 |
| H. Cara Kerja | 53 |
| I. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium | 54 |
| J. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional | 57 |

| | |
|---|-----------|
| K. Metode Analisis | 59 |
| L. Alur Penelitian | 60 |
| BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN | 61 |
| A. Hasil Penelitian | 61 |
| B. Pembahasan | 64 |
| BAB V. PENUTUP | 69 |
| A. Simpulan | 69 |
| B. Saran | 69 |
| DAFTAR PUSTAKA | 70 |
| LAMPIRAN | 80 |

DAFTAR TABEL

| Nomor | Halaman |
|---|----------------|
| 1. Kadar Ureum berdasarkan kategori usia | 25 |
| 2. Metode pemeriksaan kadar ureum | 26 |
| 3. Nilai rujukan kadar kreatinin | 30 |
| 4. Klasifikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan LFG | 32 |
| 5. Karakteristik subjek penelitian | 62 |
| 6. Uji normalitas | 62 |
| 7. Korelasi kadar KIM-1 serum dan LFG | 63 |

DAFTAR GAMBAR

| Nomor | Halaman |
|---|----------------|
| 1. Struktur <i>kidney injury molecule-1</i> | 40 |
| 2. Kerangka teori | 48 |
| 3. Kerangka konsep | 49 |
| 4. Alur penelitian | 60 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Nomor | Halaman |
|--|----------------|
| 1. Naskah penjelasan kepada subyek untuk persetujuan | 80 |
| 2. Formulir persetujuan setelah penjelasan | 83 |
| 3. Rekomendasi persetujuan etik | 85 |
| 4. Surat izin penelitian | 86 |
| 5. Data penelitian | 87 |
| 6. Daftar riwayat hidup | 90 |
| 7. Dokumentasi | 91 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------|---|
| ADA | : American Diabetic Association |
| AGEs | : Advanced Glication End Products |
| AKI | : Acute Kidney Injury |
| ATP | : Adenosin Triphosphate |
| BUN | : Blood Urea Nitrogen |
| CG | : Cockcroft-Gault |
| CKD | : Chronic Kidney Disease |
| CKD-EPI | : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| CPK | : Creatinin Phospokinase |
| DKA | : Diabetik Keto Asidosis |
| DM | : Diabetes Melitus |
| ELISA | : Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| GDP | : Glukosa Darah Puasa |
| GDS | : Glukosa Darah Sewaktu |
| GFR | : Glomerular Filtration Rate |
| HHS | : Hiperglikemik Hiperosmolar |
| HPLC | : High-Performance Liquid Chromatography |
| HRP | : Horseradish Peroksidase |
| IDF | : International Diabetes Federation |
| KIM-1 | : Kidney Injury Molecule-1 |
| LFG | : Laju Filtrasi Glomerulus |

| | |
|------|--|
| MDRD | : Modification of Diet in Renal Disease |
| NADH | : Nicotinamide Adenine Dinucleotide |
| ND | : Nefropati Diabetik |
| NGSP | : National Glycohaemoglobin Standarization Program |
| PTM | : Penyakit Tidak Menular |
| ROC | : Receiver Operating Characteristic |
| SSO | : Sistem Saraf Otonom |
| TMB | : Tetramethyl-benzidine |
| TTGO | : Tes Toleransi Glukosa Oral |
| WHO | : World Health Organization |

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah atau biasa disebut hiperglikemia. Konsistensi kadar glukosa darah yang tinggi bisa mempengaruhi ginjal, jantung, mata, saraf, gigi, dan pembuluh darah (Kunaryanti, Andriyani and Wulandari, 2018). *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2015 memperkirakan sebanyak 318 orang mengalami gangguan toleransi glukosa. IDF juga menyebutkan bahwa penderita DM diseluruh dunia sekitar 415 juta orang dewasa (Federation, 2015). Sekitar 90% kasus diabetes melitus hampir dialami oleh setiap negara dan kebanyakan tergolong DM tipe 2. Secara global, jumlah penderita DM tipe 2 semakin meningkat (Sukohar, Damara and Graharti, 2018). Berdasarkan perkiraan prevalensi *World Health Organization* (WHO) mengenai penderita DM tipe 2 yang pada tahun 2000 sebanyak 171 juta orang meningkat pada tahun 2030 sebanyak 366 juta. Prevalensi di Indonesia, sebanyak 21,3 juta penderita. Sementara prevalensi DM tipe 2 di Provinsi Sulawesi Selatan sekitar 6,65% (Irwansyah and Kasim, 2020).

Diabetes melitus merupakan hasil dari gangguan sekresi insulin yang progresif yang menjadi latar belakang terjadinya resisten insulin

atau ketidakefektifan penggunaan insulin didalam tubuh. Salah satu efek yang terjadi jika penyakit diabetes melitus tidak terkontrol dan lambat laun akan mengakibatkan komplikasi kronik. Nefropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus yang termasuk komplikasi mikrovaskuler yang selalu dialami penderita DM sebagai akibat dari resistensi insulin (Vujičić *et al.*, 2012). Penderita DM akan berkembang menjadi ND sekitar 30% dengan proteinuria dan lambat laun menjadi penyakit ginjal tahap akhir setelah 20 tahun sekitar 20% penderita tanpa adanya intervensi. Nefropati diabetik berhubungan erat dengan organ ginjal. Terjadinya komplikasi ini melalui mekanisme seperti AGEs (*advanced glycation end products*) yaitu terjadi perubahan hemodinamik ginjal dan penumpukan zat, sehingga dapat menimbulkan kerusakan struktur ginjal yang dapat dilihat dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) (Tangkelangi, 2017). Dalam durasi 20 tahun, insidensi nefropati diabetik penderita DM tipe 2 sekitar 24-40%, selanjutnya dalam durasi 10 tahun sekitar 10% diantaranya mengalami gangguan ginjal (Suri, Haddani and Sinulingga, 2015).

Pemantauan fungsi ginjal berdasarkan kreatinin dan LFG dalam mengetahui kerusakan ginjal yang disebabkan oleh diabetes, tidak selalu cukup (Indriani, Siswandari and Lestari, 2017). Penentuan kreatinin serum biasanya menjadi penanda akhir fungsi ginjal, namun tetap memerlukan biomarker baru untuk membantu diagnosis kerusakan ginjal akut. *Kidney injury molecule – 1* (KIM-1) merupakan

biomarker mendeteksi cedera ginjal dini pada penyakit ginjal kronis dan berperan dalam perkembangan fibrosis interstisial pada penyakit ginjal (Tangkelangi, 2017).

Kidney injury molecule-1 (KIM-1) juga dikenal sebagai TIM-1—immunoglobulin sel TT dan molekul yang mengandung musin, yang berawal ditemukan pada layar untuk molekul yang terlibat dalam patogenesis *acute kidney injury* (AKI). Ichimura *et al* (1998) pertama kali mengidentifikasi DNA komplementer untuk protein membran tipe 1 dari ginjal tikus postiskemik dengan analisis perbedaan representasional dan menyebutnya sebagai *kidney injury molecule-1*. Gen ini mengkodekan glikoprotein membran sel tipe I yang mempunyai domain sitoplasmik dan domain ekstraselular yaitu domain mirip immunoglobulin 6-sistein dan domain musin (Huo *et al.*, 2010). *Kidney injury molecule – 1* (KIM-1) pada membran apikal dari sel epithelial tubulus ginjal akan timbul tetapi tidak terdeteksi pada jaringan normal ginjal meskipun terjadi iskemik atau keracunan. Epitel tubulus akan teraktivasi jika terjadi cedera dan di membran apikal epitel tubulus dengan cepat merangsang pembentukan KIM-1 (Rinawati and Aulia, 2011). Hubungan berkelanjutan antara tingkat KIM-1 dengan kejadian CKD stadium 3 relatif datar (Bhavsar *et al.*, 2012), namun pembentukan KIM-1 akan meningkat pada derajat/*stage* kedua (2) LFG dengan nilai sekitar 60-89 ml/min/1,73 m² (Zdziechowska *et al.*, 2020).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sabbisetti *et al.*, kadar KIM-1 plasma ditemukan berkorelasi dengan kreatinin plasma ($r = 0,58$; $p < 0,001$) (Sabbisetti *et al.*, 2014). Malyszko *et al.*, menunjukkan bahwa eGFR (beta 0,61) dalam analisis regresi berganda adalah prediktor terbaik KIM-1 urin, dan hal itu menjelaskan 61% konsentrasi KIM-1 pada penerima allograft ginjal (Malyszko *et al.*, 2010). Penelitian lain yang dilakukan oleh Tian *et al.*, berdasarkan pasien dengan penyakit ginjal dari berbagai etiologi menunjukkan kadar KIM-1 plasma dan urin meningkat secara signifikan pada pasien AKI dan CKD, sehingga mengungkapkan bahwa ekspresi KIM-1 juga terkait erat dengan cedera ginjal kronis. Namun terdapat korelasi negatif signifikan antara ekspresi KIM-1 plasma dan fungsi ginjal, hal ini mungkin berhubungan dengan tingkat kerusakan ginjal (Tian *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan Abd El Dayem *et al* juga menyatakan bahwa serum KIM-1 dapat memprediksi penurunan eGFR dan kejadian penyakit ginjal stadium akhir pada diabetes melitus tipe 1 dan dikaitkan dengan mikroalbuminuria pada DM tipe 1, menunjukkan bahwa mungkin memiliki peran dalam mengidentifikasi individu yang berisiko pada tahap awal penyakit ginjal (Abd El Dayem, El Bohy and El Shehaby, 2016). *Kidney injury molecule – 1* (KIM-1) urin juga yang digabung dengan progresi ND cenderung ke penyakit ginjal stadium akhir. Sebuah review menyebut KIM-1 sebagai “Novel Biomarker” ginjal lainnya (Paper, 2011).

Peranan KIM-1 sebagai biomarker tubulus DM tipe 2 telah dibuktikan melalui beberapa penelitian, berdasarkan pendapat ahli bahwa KIM-1 dapat memproyeksikan terjadinya gangguan ginjal sebelum terjadi mikroalbuminuria dan sebagai biomarker untuk cedera ginjal akut dan kronis. Maka perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai hubungan *kidney injury molecule – 1* (KIM-1) serum dengan laju filtrasi glomerulus pada pasien diabetes melitus tipe 2.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang diatas, peneliti merumuskan masalah yaitu : Bagaimanakah korelasi antara kadar *kidney injury molecule – 1* serum dengan laju filtrasi glomerulus pada pasien diabetes melitus tipe 2?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisis korelasi kadar *kidney injury molecule – 1* serum dengan laju filtrasi glomerulus pada pasien diabetes melitus tipe 2.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar ureum dan kreatinin pada pasien diabetes melitus tipe 2.
- b. Mengukur kadar *kidney injury molecule – 1* serum pada pasien diabetes melitus tipe 2.

- c. Menilai korelasi kadar *kidney injury molecule – 1* serum dengan laju filtrasi glomerulus pada pasien diabetes melitus tipe 2.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tambahan mengenai *kidney injury molecule – 1* serum pada diabetes melitus.

2. Manfaat Aplikatif

Jika terbukti ada korelasi antara *kidney injury molecule – 1* serum dan laju filtrasi glomerulus, maka *kidney injury molecule – 1* serum dapat dikembangkan sebagai penanda kerusakan fungsi ginjal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi Diabetes Melitus

World Health Organization (WHO) tahun 2016 menyatakan bahwa penyakit diabetes melitus merupakan penyakit kronis dengan kondisi organ pankreas tidak efektif digunakan oleh tubuh atau tidak dapat memproduksi cukup insulin. Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan heterogen baik secara klinis maupun genetis dengan manifestasi hilangnya toleransi karbohidat (Fatimah, 2015). Salah satu efek yang ditimbulkan jika penyakit DM tidak terkontrol yaitu kadar glukosa dalam darah akan meningkat atau disebut hiperglikemia, keadaan ini akan mengakibatkan rusaknya berbagai sistem tubuh khususnya pembuluh darah dan saraf. Penyakit ini tergolong penyakit metabolik yang dapat berubah menjadi kronis sebagai akibat dari kelainan insulin, kelainan insulin ini merupakan prevalensi penyakit DM yang berkembang sangat cepat yang dapat menimbulkan berbagai masalah serius (Fitria, 2013). Ditinjau dari definisi diatas, maka penyakit diabetes melitus merupakan suatu kondisi kelainan meningkatnya kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia dengan kondisi tubuh yang akan mengalami kerusakan diberbagai sistem.

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetic Association* (ADA) yang dikutip oleh (Hardianto, 2021), klasifikasi diabetes melitus yaitu :

a) Diabetes melitus tipe 1

DM tipe 1 merupakan hasil dari hancurnya sel beta pankreas sehingga tubuh kehilangan fungsinya dalam memproduksi insulin. DM tipe 1 ini belum diketahui secara pasti penyebabnya, namun penyakit ini seringkali memunculkan gejala seperti perasaan ingin buang air kecil terus menerus dan dalam jumlah banyak (poliuria), sering merasa cepat haus (polidipsia), sering merasa lapar (polipagia), berat badan yang turun signifikan tanpa ada penyebabnya, penglihatan terganggu dan sering cepat kelelahan (Homenta, 2012).

b) Diabetes melitus tipe 2

DM tipe 2 merupakan hasil dari sekresi insulin yang mengalami gangguan dengan peningkatan kadar gula darah sehingga memicu resistensi insulin di dalam tubuh. Penyakit ini merupakan penyakit dengan penderita terbanyak di dunia, khususnya disebabkan oleh keadaan obesitas sebagai akibat kurangnya aktivitas fisik. Gejalanya tidak jauh berbeda dengan DM tipe 1, namun pada DM tipe 2 bisa didiagnosis setelah keluhan dirasakan selama beberapa tahun dan pada diabetes melitus komplikasi dapat terjadi. Pada umumnya, diagnosis klinis penyakit ini dipikirkan jika ada keluhan

yang khas misalnya berat badan yang menurun tanpa ada penyebab sebelumnya, terjadi polifagia, poliuria, dan polidipsia. Selain itu, penderita juga sering mengalami kesemutan, rasa gatal, perasaan lemah, disfungsi ereksi pada pria, dan lain sebagainya (Fatimah, 2015).

c) Diabetes melitus tipe lain

Diabetes tipe ini ditandai oleh peningkatan kadar gula darah yang dikarenakan penyakit gangguan metabolik yang berkaitan dengan penyakit DM seperti defek genetik kerja insulin, faktor genetik fungsi sel beta, penyakit metabolik endokrin lain, dan sebagainya. Penyakit tipe ini dipicu oleh frekuensi penggunaan bahan kimia yang berlebihan.

d) Gestational diabetes

Diabetes tipe ini terjadi pada pasien yang sementara hamil yang dengan kondisi kadar glukosa darah meningkat selama kehamilan namun kadarnya masih dalam batas normal tapi dibawah dari nilai diagnostik diabetes melitus. Perempuan yang sementara hamil dengan diabetes melitus dapat berbahaya karena akan mengalami komplikasi. Dalam diagnosis penyakit ini alangkah lebih baiknya diperiksakan ketika fase prenatal agar hasil tidak diragukan karena akurasi yang tinggi dibanding dengan adanya keluhan langsung (McIntyre *et al.*, 2019).

3. Etiologi

Menurut Andra (2013) beberapa penyebab penyakit diabetes melitus seperti :

a. Hereditas

Sel beta pankreas dan perkembangan antibodi yang meningkat pada penghancuran sel beta.

b. Lingkungan (makanan, infeksi, toksin, stress)

Faktor ini juga menjadi penyebab penyakit DM seperti kurangnya protein yang memicu hipofungsi pankreas. Peningkatan kadar hormon stres seperti kortisol, glucagon, dan hormon lainnya akibat stres secara fisiologis maupun emosional. Selain itu, seseorang yang peka secara genetik yang terinfeksi virus *coxsakie* sehingga kadar glukosa darah dapat meningkat.

c. Perubahan gaya hidup

Penyebab ini terjadi karena dengan berubahnya gaya hidup sehingga seseorang menjadi kurang aktif, lambat laun terjadi kegemukan yang bisa memicu terkena diabetes melitus.

d. Kehamilan

Terjadi pengantagonisan hormon insulin akibat meningkatnya kadar estrogen dan hormon plasental.

e. Usia

Seseorang dengan usia diatas 65 tahun sangat rentan terhadap penyakit diabetes melitus.

f. **Obesitas**

Pada keadaan ini reseptor insulin menurun di dalam tubuh sehingga peningkatan efek metabolik tidak efektif dilakukan insulin.

4. Manifestasi Klinis Diabetes Melitus

Manifestasi klinis diabetes melitus yaitu :

1) **Diabetes melitus tipe 1**

Diabetes tipe ini sebagian besar penderitanya memiliki riwayat perjalanan klinis yang akut berdasarkan tahun 2015 konsensus nasional pengelolaan diabetes melitus tipe 1. Riwayat klinisnya seperti terjadi polifagia, poliuria, polidipsia, berat badan yang turun secara signifikan sebelum diagnosis ditegakkan, bahkan biasanya terjadi gangguan penglihatan. Penderita DM tipe 1 membutuhkan sumber insulin dari luar agar tetap bisa menjalani kehidupan, yang mana manifestasi klinisnya tergantung gejala yang timbul dan tingkat kekurangan insulin (Homenta, 2012).

2) **Diabetes melitus tipe 2**

Diabetes tipe ini biasanya penderita tidak menyadari keberadaan penyakitnya karena mengalami awitan manifestasi yang lambat. Pada penyakit ini, tidak terjadi penurunan berat badan dan polifagia sedikit sekali ditemui. Biasanya yang muncul yaitu poliuria dan polidipsia. Manifestasi lain seperti penglihatan buram, mengalami keletihan, parastesia, dan infeksi kulit (Suri, Haddani and Sinulingga, 2015).

5. Diagnosis Diabetes Melitus

Berdasarkan Perkeni (2015), penegakan diagnosis atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah secara enzimatik, dengan bahan darah yaitu menggunakan plasma vena. Namun untuk pemantauan pengobatan dapat dilakukan dengan bahan darah kapiler dengan glukometer. Pemeriksaan juga bisa dilakukan dengan glukosa puasa ≥ 126 mg/dl dengan kondisi pasien diminta berpuasa tanpa adanya asupan kalori minimal 8 jam. Selain itu juga bisa dilakukan pemeriksaan glukosa plasma lebih dari atau sama dengan 200mg/dl dengan beban 75 gram dua jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO), dan bisa dengan pemantauan diabetes terkontrol atau tidak dengan pemeriksaan HbA1c lebih dari atau sama dengan 6,5% yang menggunakan standarisasi dari *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dengan menggunakan metode *high-performance liquid chromatography* (HPLC).

American Diabetic Association (ADA) (Federation, 2015) menyatakan bahwa dengan memperhatikan manifestasi gejala yang ditimbulkan oleh penyakit ini, diagnosis DM dapat ditegakkan yang disertai hasil kadar GDS lebih dari atau sama dengan 200 mg/dL, kadar GDP lebih dari atau sama dengan 126 mg/dL atau kadar glukosa darah dua jam setelah TTGO lebih dari atau sama dengan 200 mg/dL. Minimal dilakukan dua kali pemeriksaan dengan cara yang sama.

6. Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit dengan kondisi kadar meningkat pada glukosa darah yang disebabkan rusaknya sekresi dan atau kinerja insulin. DM tipe 1 merupakan penyakit dengan keadaan yang mengarah pada defisiensi insulin dan kerusakan sel beta pankreas sebagai hasil dari korelasi pewarisan, keadaan lingkungan, dan faktor kekebalan tubuh. Ketika sekresi insulin menjadi terganggu maka masa sel beta juga menurun (Kim *et al.*, 2012). DM tipe 1 terjadi karena proses autoimun yang menyebabkan hancurnya sel pankreas sehingga tubuh tidak mampu menghasilkan insulin. Ketika seseorang mengonsumsi makanan yang mengandung glukosa, maka glukosa ini tetap berada dalam darah dan tidak bisa berada di dalam hati sehingga terjadi hiperglikemia. Jika keadaan ini terjadi terus menerus maka akan terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah, lambat laun penyerapan kembali glukosa yang tersaring keluar oleh ginjal hilang fungsinya sehingga glukosa diekskresi dalam urin atau glukosuria, proses ini disebut diuresis osmotik yaitu keadaan dalam mengeluarkan cairan dan elektrolit berlebihan. Penderita juga sering merasakan keinginan berkemih dalam frekuensi yang banyak dan sering merasa haus (Homenta, 2012).

Masalah yang terjadi pada diabetes melitus tipe 2 berkaitan dengan resistensi insulin dan sekresi insulin yang terganggu. Dalam keadaan normal, insulin saling berikatan dengan reseptor khusus yang

kemudian di dalam sel terjadi proses metabolisme glukosa. Pada reaksi resistensi insulin, keadaan ini diikuti dengan reaksi intrasel yang menurun sehingga insulin kurang maksimal dalam mendorong pengambilan glukosa oleh jaringan. Dalam mengatasi keadaan tersebut, peningkatan insulin dibutuhkan untuk disekresikan. Selain itu, akibat sekresi insulin yang terjadi secara berlebihan dengan mempertahankan kadar glukosa yang normal sehingga penderita toleransi glukosa akan terganggu. Jika kemampuan sel tidak bisa menyamai kebutuhan insulin yang meningkat maka terjadi peningkatan kadar glukosa dan diabetes melitus tipe 2 pun ikut terjadi. Disamping masalah yang terjadi pada DM tipe 2, terdapat sejumlah insulin adekuat yang berperan dalam mencegah pemecahan lemak dan produksi badan keton yang mana ketoasidosis diabetik tidak terjadi. Namun juga perlu diperhatikan mengenai DM tipe 2 yang tidak terkontrol karena bisa menyebabkan masalah akut seperti sindrom HHS nonketotik. Sebagai akibat dari tidak adanya toleransi glukosa yang progresif, maka waktu manifestasi DM tipe 2 tidak terdeteksi dan berjalan dengan gejala yang bersifat ringan (Chadijah and Wirawanni, 2011).

7. Komplikasi Diabetes Melitus

Menurut Lemone, Burke & Bauldoff tahun 2015 dalam kutipan Mukti, 2020), komplikasi diabetes melitus terdiri dari komplikasi akut dan komplikasi kronik.

1) Komplikasi Akut

a. Hiperglikemia

Menurut *International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes*, hiperglikemia menunjukkan kondisi gejala diabetes dengan kadar GDS lebih dari atau sama dengan 11,1 mmol/L (200 mg/dL), kadar GDP lebih dari atau sama dengan 7,0 mmol/L (126 mg/dL) (Peters *et al.*, 2011). Masalah utama penderita DM akibat hiperglikemia yaitu diabetik ketoasidosis (DKA) dan hiperglikemik hiperosmolar (HHS). Masalah yang muncul juga seperti fenomena fajar dan fenomena somogyi. Fenomena fajar terjadi sekitar pukul empat pagi dan pukul delapan pagi yang menunjukkan meningkatnya glukosa darah tetapi bukan respon terhadap hipoglikemia, hal ini terjadi karena hormon pertumbuhan meningkat di malam hari. Sedangkan fenomena somogyi terjadi sepanjang malam hari yang mengombinasikan hipoglikemia dengan glukosa darah yang meningkat pada pagi hari terhadap kadar hiperglikemia (Astuti, 2019).

b. Diabetik ketoasidosis

Diabetik ketoasidosis (DKA) merupakan salah satu komplikasi akut yang dapat mengancam nyawa dengan kondisi dekompensasi kecacauan metabolik yaitu hiperglikemia, asidosis dan ketosis (Gotera and Agung Budiayasa, 2018).

Penatalaksanaan diabetik ketoasidosis (DKA) yang berhasil membutuhkan pemantauan terus menerus kondisi pasien (Cameron *et al.*, 2014).

c. Hiperglikemik hiperosmolar (HHS)

Hiperglikemik hiperosmolar (HHS) dengan infeksi sebagai faktor pemicu paling umum yang ditandai osmolaritas plasma 340 mOsm/L atau lebih, kadar glukosa darah yang meningkat cepat (>600 mg/dl), dan perubahan signifikan tingkat kesadaran. Manifestasi penyakit ini diawali dengan kondisi glukosa darah yang meningkat menyebabkan haluaran urine yang menyebabkan jumlah plasma berkurang dan turunnya laju filtrasi glomerulus, manifestasi ini muncul dari 24 jam bahkan 2 minggu. Oleh karenanya glukosa menjadi tertahan dan air menghilang, maka glukosa dan natrium menumpuk dalam darah osmolaritas serum meningkat sehingga mengurangi air intraseluler di semua jaringan termasuk otak dan terjadi kehilangan cairan yang berlebihan (Lani, 2019).

2) Komplikasi Kronik

Komplikasi kronik terdiri dari komplikasi makrovaskular meliputi penyakit pada jantung dan terjadi infeksi. Sedangkan komplikasi mikrovaskular meliputi retinopati yaitu gangguan pada mata, nefropati yaitu gangguan pada ginjal, ulkus kaki atau infeksi pada kaki, neuropati sensorik dan otonom (Alfitri, 2019).

a. Perubahan pada sistem kardiovaskular

Penderita diabetes melitus terjadi perubahan pada pembuluh darah besar akibat sel darah yang tidak normal dan terjadi perubahan dinding arteri. Adapun faktor lainnya yaitu terjadi hipertensi atau tekanan darah tinggi, hiperlipidimia atau keadaan dengan kolesterol yang tinggi, kebiasaan sering merokok, dan obesitas. Sedangkan adanya kelainan struktur pada membran basalis pembuluh darah kecil dan kapiler disangkutpautkan dengan perubahan mikrosirkulasi pada penderita DM tipe 2. Efek yang ditimbulkan semua jaringan tubuh ikut terpengaruh namun paling utama ditemukan di mata dan ginjal (Fitria, 2013).

b. Penyakit arteri koroner

Penyakit ini sebagai akibat pada arteri koroner yang tersumbat merupakan faktor risiko utama terjadinya infark miokard pada pasien diabetes melitus dengan tidak mengenali rentan usia penderita. Keadaan ini beresiko terjadinya gagal jantung kongestif (Satoto, 2015).

c. Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor resiko utama penyakit kardiovaskular dengan komplikasi umum yang menyerang sekitar 75% penderita diabetes melitus. Hipertensi memiliki korelasi yang bermakna dengan diabetes melitus tipe 2 karena

sel menjadi tidak sensitif terhadap keberadaan insulin yang berperan pengambilan glukosa di berbagai sel khususnya yang mengatur karbohidrat, jika resistensi insulin terjadi maka kadar glukosa akan terjadi gangguan (Budiman, Sihombing and Pradina, 2017).

d. Stroke (Cedera Serebrovaskular)

Lansia dengan diabetes melitus tipe 2 berpeluang lebih sering merasakan keadaan stroke (Sepah, Jiang and Peters, 2014). Keadaan ini terjadi viskositas darah atau mengentalnya darah sehingga dapat menimbulkan thrombosis yang kemudian dapat terjadi sumbatan pada pembuluh darah kecil dan pembuluh darah besar yang menyebabkan terganggunya aliran darah ke jantung, serebral dan ekstremitas sehingga timbullah kondisi stroke (Rahayu, 2020).

e. Penyakit vaskular perifer

Sirkulasi vaskular perifer yang rusak mengakibatkan kondisi nyeri dengan insufisiensi vaskular perifer di tungkai bawah dan ulkus di kaki. Gangrene atau jaringan yang mengalami kematian akibat diabetes melitus merupakan penyebab terjadinya proses amputasi non-traumatik ditungkai bawah yang dikarenakan adanya sumbatan di pembuluh darah besar dan terjadi perubahan fungsi neurologis dan juga terjadi infeksi. Gangrene ini biasanya muncul mulai dari ibu jari dan terus bergeser ke

arah proksimal kaki. Pada penderita diabetes melitus, yang paling banyak terjadi yaitu kejadian gangrene kering (Embuai, Siauta and Tuasikal, 2019).

f. Retinopati diabetik

Istilah ini ditujukan untuk retina pada penderita diabetes melitus dengan kondisi perubahan aliran darah pada struktur kapiler retina sehingga terjadi iskemia retina. Retinopati diabetik paling banyak membuat penderitanya mengalami kebutaan dengan rentan usia antara 20 dan 74 tahun (Pengan, Sumual and Rares, 2014).

g. Nefropati diabetik

Nefropati diabetik terjadi pada penderita DM tipe 1 sebanyak 30%-40% dan DM tipe 2 sebanyak 15-20%. Penyakit ini adalah penyakit ginjal dengan diabetes melitus dengan adanya albumin dalam urin, terjadi hipertensi, dan juga edema (Putri, 2015).

h. Perubahan pada saraf perifer dan otonom

Penyakit pada saraf perifer dan saraf otonom yang biasa disebut neuropati diabetik dengan komplikasi diabetes melitus. Etiologi penyakit ini yaitu pembuluh darah yang memasok saraf terjadi penebalan pada dindingnya, sehingga terjadi penurunan nutrient. Manifestasi tergantung pada letak lesi (Alport and Sander, 2012).

i. Neuropati viseral

Biasa disebut neuropati otonom dengan manifestasi tergantung pada area sistem saraf otonom (SSO) yang terkena. Penyakit ini meliputi gangguan dalam berkeringat, dimana fungsi pupil juga tidak normal, terjadinya gangguan pada jantung, saluran pencernaan, dan urogenital (Bril *et al.*, 2011).

j. Perubahan Mood

Penderita DM baik tipe 1 maupun tipe 2 sering terjadi ketegangan kronik dalam hidup sebagai akibat dari perubahan mood yang dapat menjadi depresi dan distres emosional karena penyakit DM ini. penderita DM dipengaruhi 20% gejala depresi sehingga dapat menjadi lebih sering terkena pada penderita diabetes melitus dibanding populasi umum (Nusantoro, Wardaningsih and Sari, 2018).

k. Peningkatan kerentanan terhadap infeksi

Hubungan antara infeksi dan diabetes melitus belum jelas namun sering terjadi gangguan akibat komplikasi diabetik yang menimbulkan infeksi. Penderita diabetes melitus terjadi peningkatan risiko timbulnya infeksi yang disebabkan karena rusaknya pembuluh darah dan kelainan pada sistem saraf, terjadi hiperglikemia, dan fungsi neutrofil yang berubah (Sari and Satyabakti, 2015).

l. Penyakit periodontal

Penyakit ini jarang dijumpai namun dapat memburuk dengan cepat terlebih jika termasuk golongan penyakit diabetes melitus tidak terkontrol dengan baik. Penyakit ini dijumpai dalam kondisi inflamasi gusi dan inflamasi tulang dibawah gusi yang disebabkan oleh gangguan pembuluh darah kecil, dengan vaskularisasi gusi yang berubah (Indrasari, 2013).

m. Komplikasi yang mengenai kaki

Pada pasien diabetes melitus, insidensi amputasi atau permasalahan kaki lainnya sebagai akibat dari angiopati, neuropati, dan infeksi. Penderita diabetes melitus lebih dari 10 tahun beresiko tinggi mengalami amputasi di ekstremitas bawah. Penderita diabetes melitus sering mengalami beberapa trauma kaki tanpa disadari hingga menyebabkan terjadinya ulkus, hal ini disebabkan karena sensasi sentuhan dan persepsi nyeri yang tidak terasa. Sumber trauma kakinya seperti pecah-pecah dan fisura akibat kulit yang kering, melepuh, kapalan, kuku kaki tumbuh masuk ke dalam/terjadi kesalahan dalam memotong kuku kaki dan trauma langsung (terpotong, memar, atau luka bakar). Hal yang penting dari penderita neuropati diabetik yang mengalami kehilangan persepsi nyeri mungkin tidak menyadari bahwa telah terjadi cedera (Karsuita, Decroli and Sulastri, 2016).

8. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Diabetes Melitus

Faktor penyebab terjadinya penyakit diabetes melitus (Fahriza, 2016) yaitu :

1) Riwayat keluarga

Faktor keturunan atau genetik punya kontribusi besar pada penyakit diabetes melitus. Faktor genetik sangat sulit untuk dihilangkan. Pola hidup dan pola makan merupakan usaha seseorang dari penyakit diabetes melitus karena sebab genetik.

2) Obesitas atau kegemukan

Kondisi obesitas dapat menjadi penyebab terjadinya resistensi insulin karena dalam penyerapan insulin, sel tubuh dan jaringan lemak saling berlomba sehingga organ pankreas bisa menjadi kelelahan yang kemudian akan mengalami kerusakan karena terus menerus dipacu dalam memproduksi insulin sebanyak-banyaknya.

3) Mengonsumsi makanan berkolesterol tinggi

Makanan yang dikonsumsi perlu dipantau setiap hari karena makanan yang tinggi kolesterol juga dapat menyebabkan seseorang terkena penyakit diabetes melitus.

4) Hipertensi

Salah satu penyebab hipertensi yaitu mengonsumsi garam secara berlebihan yang dapat menjadi pemicu seseorang terserang hipertensi yang kemudian terjadi peningkatan resiko terkena penyakit diabetes melitus.

5) Terlalu sering konsumsi obat-obatan kimia

Seperti yang telah diketahui bahwasanya bahan kimia jika dikonsumsi dalam jangka panjang tidak baik bagi tubuh, begitupula dengan mengonsumsi obat kimia yang dapat menyebabkan efek negatif yang berat seperti mengonsumsi obat berlebihan misalnya obat thiazide diuretik dan beta bloker. Kedua jenis obat ini bisa merusak fungsi pankreas sehingga dapat meningkatkan resiko terkena diabetes melitus.

B. Tinjauan Teori Urem

1. Definisi Urem

Urem adalah zat yang diproduksi di hati dan merupakan zat sisa metabolisme protein dan asam amino, termasuk dalam senyawa nitrogen non protein penyebarannya ke darah melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler lalu glomerulus menyaring, direabsorpsi sebagian pada keadaan dimana urin terganggu (Tandi, Wulandari and Asrifa, 2017).

Ketika kondisi ginjal rusak maka urea terakumulasi dalam darah, kemampuan ginjal mengekskresi urea dan diet protein menentukan jumlah ureum dalam darah. Saat terjadi peningkatan urea maka hal ini berarti ginjal kehilangan fungsinya dalam melakukan filtrasi, kondisi ini biasa disebut dengan uremia (Lamb et al., 2006 dalam (Indriani, Siswandari and Lestari, 2017)). Kondisi uremia sangat berbahaya

karena menyebabkan penderita harus melakukan hemodialisa atau tranplantasi ginjal (Tandi, Wulandari and Asrifa, 2017).

2. Pembentukan dan Metabolisme Ureum

Ureum terbentuk dari produk limbah yang melakukan pemecahan protein dalam tubuh. Siklus urea terjadi di hati karena melibatkan enzim arginase, siklus ini merupakan reaksi yang mengubah amoniak (NH_3) menjadi urea ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$). Amoniak yang berlebihan dalam tubuh akan bersifat racun sehingga penting untuk diubah menjadi urea (Irendem K.A., Glady I. and Mayer F., 2016).

Reaksi kimia ini terjadi di hati, pada ginjal juga terjadi tapi hanya sedikit. Terjadi reaksi di organ hati berhubungan fungsinya sebagai tempat menetralkan racun. Kadar urea yang meningkat bisa menyebabkan gangguan dalam tubuh dan sebagai penanda ada gangguan di organ ginjal, oleh karena itu urea yang telah dibuat diekskresikan melalui urine (Irendem K.A., Glady I. and Mayer F., 2016).

3. Metode Pemeriksaan Ureum

Pemeriksaan ureum sebagai salah satu langkah dalam penegakkan diagnosis gagal ginjal akut, yang pengukurannya dapat digunakan dalam evaluasi fungsi ginjal dan memberikan penilaian hasil hemodialisa (Ma 'shumah, Bintanah and Handarsari, 2014).

Pemeriksaan ureum menggunakan bahan plasma atau serum darah maupun urin. Apabila menggunakan plasma darah maka

penggunaan antikoagulan perlu diperhatikan seperti *natrium citrate* dan *natrium fluoride* yang tidak boleh digunakan karena dapat menghambat urease. Sedangkan jika menggunakan bahan urin, penting mengingat bahwa bahan urin mudah terkontaminasi bakteri jika disimpan terlalu lama di suhu ruangan, sehingga penyimpanan urin mesti di dalam refrigerator sebelum diperiksa.

Dalam menilai keseimbangan produksi dan ekskresi ureum dalam serum maka dapat menggunakan metode BUN (*blood urea nitrogen*) dengan mengukur nitrogen dalam serum. Konsentrasi BUN meningkat jika protein yang dikonsumsi dalam jumlah banyak. Sehingga pemeriksaan ureum ini berfungsi dalam melihat korelasi kadar ureum dengan asupan protein (Benz, RL. 2008 dalam (Anwar, 2017)). Referensi kadar ureum berdasarkan kategori usia terdapat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kadar Ureum berdasarkan Kategori Usia

| Kategori Usia | BUN dalam mg/dl | BUN dalam Satuan SI (mmol/L) |
|------------------------|-----------------|------------------------------|
| Dewasa muda < 40 tahun | 5-18 | 1.8 – 6.5 |
| Dewasa 40-60 tahun | 5-20 | 1.8 – 7.1 |
| Lansia > 60 tahun | 8-21 | 2.9 – 7.5 |
| Azotena ringan | 20-50 | 7.1 – 17.7 |

Sumber : (Chernecky and Berger, 2012)

Banyak metode pemeriksaan ureum yang telah dikembangkan namun kebanyakan menggunakan metode enzimatik. Pada enzim urease, ureum dihidrolisis menghasilkan ion ammonium lalu dilakukan pengukuran. Terdapat pula metode dengan dua enzim yaitu enzim urease dan glutamate dehydrogenase seperti Tabel 2. Dilakukan

pengukuran pada jumlah NADH yang berkurang dengan panjang gelombang 340nm (Irendem K.A., Glady I. and Mayer F., 2016).

Tabel 2. Metode Pemeriksaan Kadar Ureum

| Metode | Prinsip | Enzim |
|--|---|--------|
| Enzimatik | Urease menghidrolisa ureum yang membentuk amoniak dan karbondioksida. Amoniak digunakan GLDH menurunkan α -ketoglutarat (α -KG), bereaksi bersama mengoksidasi NADH | GLDH |
| Fotometri | Reaksi enzimatik memanfaatkan enzim urease yang spesifik terhadap urea dengan diasetil monoksim, konsentrasinya dinyatakan BUN | Urease |
| Urease – GLDH Test UV Enzimatik | Dengan adanya urease, urea yang dihidrolisa dalam darah dengan amoniak yang dihasilkan akan dilepaskan dengan 2-oxoglutarat dan NADH dengan adanya GLDH membentuk glutamat dan NAD. | |

4. Faktor - faktor yang mempengaruhi kadar ureum

- a) Sampel yang hemolisis dapat menyebabkan hasil palsu
- b) Keadaan hemodilusi juga dapat mempengaruhi hasil
- c) Asupan protein juga dapat memberikan pengaruh kadar urea nitrogen yang menyebabkan turunnya nilai BUN
- d) Dalam mengevaluasi fungsi ginjal, kadar kreatinin dan ureum mesti diperhatikan jika hasil meningkat signifikan ataupun menurun signifikan, maka bisa rasio BUN dibandingkan dengan kadar kreatinin (Chernecky and Berger, 2012).

5. Tinjauan Klinis

Peningkatan ureum dalam darah disebut azotemia, sedangkan kadar ureum plasma sangat tinggi sebagai kondisi gagal ginjal dikenal dengan istilah uremia (Verdiansah, 2016).

Uremia pra-renal sebagai akibat dari peningkatan BUN terjadi proses mekanisme sebelum glomerulus melakukan fungsi filtrasinya. Mekanisme yang dimaksud meliputi penurunan aliran darah ke ginjal yang signifikan seperti kondisi syok dan dehidrasi. Uremia pasca-renal terjadi di ureter, kandung kemih atau uretra yang terjadi obstruksi saluran kemih bagian bawah sehingga bisa mencegah terjadinya ekskresi urin. Sedangkan urea yang tertahan dapat berdifusi kembali ke dalam aliran darah (Sacher and McPherson, 2012).

Perbandingan ureum maupun kreatinin yang menurun terjadi saat pembuatan ureum yang menurun misalnya asupan protein yang termasuk rendah dan penyakit hati berat. Pada kondisi hamil juga kadar ureum mengalami penurunan karena sintesis protein yang meningkat (Verdiansah, 2016).

C. Tinjauan Teori Kreatinin

1. Definisi Kreatinin

Kreatinin utamanya berada dalam otot sebagai hasil perombakan kreatin senyawa berisi nitrogen, yang melibatkan enzim kreatin fosfokinase yang senyawanya diubah menjadi senyawa fosfat

kaya akan energi sehingga berperan dalam reaksi yang membutuhkan energi. Hasil kreatinin yang ini tidak bisa lagi diubah menjadi kreatin energi (Suratmi, 2018).

Kadar kreatinin yang meningkat dapat menunjukkan glomerulus ginjal yang kehilangan fungsinya. Kadar kreatinin darah diperiksa untuk melihat ginjal dengan fungsinya karena hasilnya tidak dipengaruhi oleh diet, seks, dan hormon dibanding pemeriksaan ureum dan asam urat (Sacher and McPherson, 2012).

2. Pembentukan dan Metabolisme Kreatinin

Ginjal, hepar dan pankreas merupakan organ yang mensintesis kreatinin. Hasil dari metilasi guanidino asetat disebar ke beberapa organ dan jaringan seperti otot dan otak. Enzim kreatin kinase dipicu oleh kreatin untuk memindahkan ikatan fosfat energi tinggi dari adenosin triphosphat (ATP) dalam membentuk kreatin fosfat. Kreatin fosfat berfungsi dalam *recharge* ADP ke ATP sehingga dapat dikatakan bahwa energi ATP yang berlebih sebagai baterai penyimpan kreatin fosfat. Sebanyak seperempat kreatin berbentuk kreatin bebas pada otot skelet dan sebanyak $\frac{3}{4}$ berbentuk kreatin fosfat (Alfonso, Mongan and Memah, 2016).

3. Metode Pemeriksaan Kadar Kreatinin

Dalam menilai fungsi ginjal dapat menggunakan pemeriksaan kadar kreatinin darah karena kreatinin relatif konstan baik konsentrasi dalam plasma yang dari hari ke hari selalu konstan maupun ekresinya

di urin dalam 24 jam. Kreatinin dieksresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, jika hasilnya menunjukkan lebih tinggi dari nilai normal maka dapat diasumsikan terjadi gangguan fungsi ginjal (Alfarisi, Basuki and Susantiningsih, 2012).

Metode pemeriksaan kadar kreatinin sesuai dengan instrument yang digunakan. Beberapa metode seperti :

- a. Metode modifikasi reaksi kinetik jaffe, dengan prinsip yaitu dalam suasana basa, kreatinin bereaksi dengan pikrat akan membentuk senyawa cromophore merah yang diukur dengan teknik bikromatik pada panjang gelombang 510 nm.
- b. Metode kolorimetri dan jaffe tanpa deproteinisasi (spektrofotometer, fotometer, clinical analyzer), dengan prinsip yaitu konsentrasi kreatinin dalam sampel berbanding langsung dengan absorbance senyawa chromophore.
- c. Metode jaffe (kreatinin picrat), dengan prinsip yaitu pikrat bereaksi dengan kreatinin dalam suasana basa membentuk janousky kompleks. Kenaikan absorbance terhadap complex kreatinin-picrat berbanding lurus dengan kreatinin sampel yang diukur dengan panjang gelombang 510 nm.

Berikut nilai normal kadar kreatinin metode jaffe dan metode enzimatik tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Nilai Normal Kreatinin metode Jaffe dan metode Enzimatis

| Populasi | Sampel | Metode Jaffe | Metode Enzimatis |
|-----------------|-------------------|---------------------|-------------------------|
| Pria dewasa | Plasma atau serum | 0,7-1,3 mg/dL | 0,6-1,1 mg/dL |
| | Urin | 800-2.000 mg/hari | |
| Wanita dewasa | Plasma atau serum | 0,6-1,1 mg/dL | 0,5-0,8 mg/dL |
| | Urin | 600-1.800 mg/hari | |
| Anak | Plasma atau serum | 0,4-0,7 mg/dL | 0,0-0,6 mg/dL |

Sumber : (Verdiansah, 2016).

4. Faktor - faktor yang mempengaruhi kadar Kreatinin

Faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin darah meliputi :

- a) Massa otot yang berubah
- b) Kadar kreatinin dapat meningkat dengan diet kaya daging hingga beberapa jam setelah makan.
- c) Mengonsumsi obat yang dapat mengganggu sekresi kreatinin yang mengakibatkan kadar kreatinin darah bisa meningkat, misalnya sefalosporin, aldacton, aspirin dan cotrimexazole.
- d) Melakukan aktifitas fisik secara berlebihan
- e) Sekresi tubulus yang meningkat dan destruksi kreatinin internal.
- f) Usia yang menunjukkan kadar kreatinin orang tua lebih tinggi dibanding yang muda
- g) Jenis kelamin menunjukkan pria memiliki kadar kreatinin yang lebih tinggi daripada wanita
- h) Laju filtrasi glomerulus yang menurun dapat menjadi penyebab kreatinin meningkat melalui sumber post renal - pre renal yaitu terjadinya gangguan fungsi ginjal, hilangnya fungsi nefron, tekanan

pada sisi tabung nefron meningkat (Alfonso, Mongan and Memah, 2016).

5. Tinjauan Klinis

Jika fungsi renal berkurang maka kreatinin darah meningkat begitupula sebaliknya. Bila lambat laun fungsi ginjal berkurang dan massa otot juga menyusut perlahan maka dapat dikatakan meskipun terjadi ekskresi per 24 jam kurang dari normal namun kadar kreatinin tetap sama. Batasan normal yang sempit pada kreatinin menunjukkan fungsi ginjal semakin berkurang. Dapat terlihat ikatan antara antara nilai kreatinin (Kusmiati and Nurjanah, 2018).

D. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)

Laju filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate*, GFR) merupakan hasil filtrasi volume cairan kapsula bowman yang dihitung per satuan waktu dengan nilai normal pada orang dewasa yaitu 0,5-1 cc/kgBB/jam atau sekitar 125ml/menit (Prabowo & Pranata, 2014). Laju filtrasi glomerulus (LFG) dapat memberikan gambaran seberapa cepat plasma mengalir dari glomerulus ke kapsula bowman dalam waktu yang spesifik sehingga bisa menjadi acuan dalam menilai fungsi ginjal (Daniel P. Kaufman, 2020). Berdasarkan *National Kidney Foundation*, alat yang direkomendasikan untuk menilai fungsi ginjal yaitu LFG, hal ini disebabkan karena LFG setara dengan total kemampuan

kecepatan menyaring dari semua nefron di ginjal yang masih berfungsi (Sherwood, 2013).

Nilai LFG dipengaruhi oleh seberapa permeabel membran glomerulus dan luas permukaan glomerulus untuk filtrasi. Dalam keadaan normal, sekitar 20% dari total plasma yang masuk merupakan jumlah plasma yang masuk ke glomerulus, kemudian tekanan filtrasi dengan neto 10mmHg akan dilakukan penyaringan dengan hasil filtrat glomerulus 180mL tiap hari yaitu 125mL/menit untuk pria dan filtrat glomerulus 160mL tiap hari yaitu 115 mL/menit untuk wanita (Sherwood, 2013). Penyakit gagal ginjal kronis dengan klasifikasi berdasarkan derajat LFG tertera pada Tabel 4.

Tabel 4. Klasifikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan LFG

| Derajat (Stage) | Keterangan | LFG (mL/min/1.73m ²) |
|-----------------|--|----------------------------------|
| 1 | LFG normal atau meningkat dengan kerusakan ginjal | ≥ 90 |
| 2 | Penurunan ringan dengan kerusakan ginjal | 60-89 |
| 3a | Penurunan LFG ringan sampai sedang dengan kerusakan ginjal | 45-59 |
| 3b | Penurunan LFG sedang hingga berat dengan kerusakan ginjal | 30-44 |
| 4 | Penurunan berat LFG dengan kerusakan ginjal | 15-29 |
| 5 | Gagal ginjal | < 15 |

Sumber : *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease (Taruna et al., 2020)*

Menurut *National Kidney Foundation*, penting pada perubahan terhadap nilai LFG karena bisa memperkirakan ada tidaknya penyakit ginjal, keparahan penyakit ginjal dapat dideteksi, berperan dalam penetapan diagnosis, prognosis, dan progres dari penderita penyakit ginjal kronik dapat terdeteksi (Maya Sari, 2019).

Pemeriksaan kreatinin klirens menggunakan urin yang ditampung selama 24 jam atau dengan perhitungan formula. Formula perhitungan LFG yang biasanya digunakan oleh klinisi yaitu formula cockcroft-gault (CG) dan modification of diet in renal disease (MDRD) (Ali, Asif, and Rais.2013). Kedua formula ini pada pasien dewasa banyak digunakan karena penggunaan variabel seperti usia, jenis kelamin, berat badan, dan nilai sCr. Untuk formula CG keakuratannya dengan meningkatkan faktor BSA, begitupula dengan formula yang juga menyamakan BSA yaitu formula chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI), namun CKD-EPI tergolong formula baru sehingga belum banyak digunakan oleh klinisi (NKF, 2013).

Penggunaan rumus dalam menghitung LFG, yaitu :

1. **Formula cockcroft-gault (CG)**

Formula CG keakuratannya dengan meningkatkan faktor BSA. Namun dalam penggunaannya dianjurkan melakukan standarisasi faktor BSA pada pasien dengan penurunan LFG sehingga efek terapi yang diharapkan dapat tercapai (Alagiakrishnan & Senthilselvan, 2010).

Dengan persamaannya :

a. Cockcroff-gault (CG)

$$LFG = \frac{(140 - usia) \times (BB) \times (0,85 \text{ jika wanita})}{(sCr \times 72)}$$

b. Cockcroft-gault (CG) standarisasi

$$LFG = \frac{(140 - usia) \times (BB) \times (0,85 \text{ jika wanita})}{(sCr \times 72)} \times \frac{1,73}{BSA}$$

BSA DuBois-DuBois :

$$BSA = 0,007184 \times \text{tinggi badan (cm)}^{0,725} \times \text{berat badan (kg)}^{0,425}$$

Keterangan :

LFG = laju filtrasi glomerulus(mL/menit/1,73 m²)

sCr = serum kreatinin (mg/dL)

BB = berat badan (kg)

BSA = body surface area (m²)

2. Formula modification of diet in renal disease (MDRD)

Modification of diet in renal disease (MDRD) merupakan formula yang tergolong sederhana dan penggunaannya yang efektif sehingga dianjurkan untuk mendeteksi fungsi ginjal. Kelebihan pada formula MDRD yaitu subjek tidak dibedakan berdasarkan berat badan, melainkan satuan baku luas rata-rata tubuh manusia (1,73m²), formula ini juga lebih akurat dibanding pengukuran lainnya. Selain itu, formula ini juga telah divalidasi dalam melakukan pengukuran LFG pada pasien dengan nefropati diabetik (Sukohar, Damara and Graharti, 2018).

Berdasarkan rekomendasi *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF KDOQI) mengenai persamaan tes kreatinin klirens dengan kadar kreatinin serum pada

orang dewasa yaitu dengan memanfaatkan formula MDRD yang memperhitungkan faktor usia, ras dan jenis kelamin. Dengan persamaannya :

$$\text{LFG} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{umur})^{-0.203} \times (0.742 \text{ jika perempuan}) \times (1.210 \text{ bila African-American}) \text{ (SI units)}$$

Keterangan :

LFG = laju filtrasi glomerulus (mL/menit/1,73 m²)

sCr = serum kreatinin (mg/dL)

3. ***Chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI)***

CKD-EPI termasuk formula perhitungan LFG yang tergolong baru. Pada mulanya, formula ini diuji pada 8254 orang dengan dan tanpa penyakit ginjal, diabetes, dan transplantasi organ dengan ras yang berbeda-beda dan beberapa ciri serta usia antara 18-97 tahun (NKF, 2013). Menurut penelitian Levey et al. (2009) persamaan CKD-EPI setara akurat dengan MDRD dengan nilai LFG yang kurang dari 60 mL/menit/1,73 m².

Selain itu dalam menghitung nilai LFG, formula CKD-EPI hampir mirip dengan formula CG dan MDRD. Variabel utama dalam formula ini meliputi serum kreatinin, usia, jenis kelamin dan ras. *National Kidney Foundation* juga menyarankan formula ini untuk memperkirakan laju filtrasi glomerulus (NKF, 2013).

Dengan persamaannya :

$$\text{LFG} = 141 \times \min(\text{sCr}/k, 1)^a \times \max(\text{sCr}/k, 1) - 1,209 \times (0,993)^{(\text{umur})} \\ \times 1,018 \text{ (bila perempuan)} \times 1,159 \text{ (bila ras negro)}$$

Keterangan :

LFG = laju filtrasi glomerulus (mL/menit/1,73 m²)

sCr = serum kreatinin (mg/dL)

k = ketetapan untuk perempuan(0,7) dan untuk laki-laki(0,9)

a = ketetapan untuk perempuan(-0,329) dan untuk laki-laki (-0,411)

E. Penanda Ginjal

Organ ginjal yang biasa disebut nefron yang disatukan oleh jaringan ikat memiliki sekitar 1 juta unit fungsional mikroskopik. Nefron ini terbagi atas komponen vaskuler dan komponen tubular, dan keduanya saling berkaitan erat secara struktural dan fungsional.

a. Penanda Fungsional

Organ ginjal termasuk bagian vital organ tubuh yang penting dalam proses metabolisme tubuh. Secara umum, ginjal dengan fungsinya didasarkan fungsi nefron dan gangguan fungsi ginjal disebabkan karena kerja nefron yang menurun. Ketika mengalami gejala awal gangguan ginjal maka gejala ini cenderung ringan yang berakibat sulit didiagnosis tanpa adanya pemeriksaan laboratorium, sehingga dibutuhkan pemeriksaan lanjutan di laboratorium dengan berbagai uji yang bisa mendeteksi gangguan fungsi ginjal tahap awal.

Beberapa uji laboratorium seperti pemeriksaan kreatinin, ureum, asam urat, cystatin C, dan juga zat berlabel radioisotop. Dengan pemeriksaan penunjang tersebut dapat membantu dalam pencegahan dan sebagai tahap awal dalam mencegah progresivitas gangguan ginjal menjadi gagal ginjal. Terdapat metode pemeriksaan laboratorium dalam menilai fungsi ginjal yang mengekskresikan zat sisa metabolisme tubuh melalui ginjal seperti ureum dan kreatinin (Verdiansah, 2016).

b. Penanda Struktural

Sebagai penanda struktural, bisa membagi petunjuk tentang ginjal yang mengalami kerusakan dan penyebab penyakit ginjal tersebut sesuai dengan temuan klinis. Kerusakan ini secara struktural terjadi di dalam parenkim, pembuluh darah besar atau tubulus collecting duct yang paling sering dipakai sebagai penanda dari jaringan ginjal.

1) Proteinuria

Proteinuria sebagai akibat dari permeabilitas glomerulus yang meningkat terhadap protein yang menyebabkan protein plasma menghilang, konsentrasi plasma yang meningkat, dan protein tubular yang tidak adekuat. Proteinuria merupakan istilah ditandai jumlah protein yang meningkat dalam urin, yang menunjukkan protein menghilang pada ginjal dan saluran kencing bagian bawah.

2) Albuminuria

Albuminuria mengacu pada albumin yang meningkat secara tidak normal di dalam urin. Albumin merupakan komponen utama protein urin pada sebagian besar penyakit ginjal sehingga menjadi alasan albuminuria lebih difokuskan. Albumin ini adalah jenis protein plasma yang dalam keadaan normal jumlahnya sedikit dalam urin namun sangat besar jumlahnya pada pasien dengan penyakit ginjal. Berdasarkan data epidemiologi penelitian di seluruh dunia yang menunjukkan adanya hubungan kuat antara resiko penyakit ginjal dan CVD dengan jumlah albumin urin, dan jenis penyakit ginjal berdasarkan tingkat albuminuria.

Menghilangnya albumin dan protein umumnya memiliki tingkatan disebut AER (*albumin excretion rate*) yang bertahan selama lebih dari 3 bulan untuk menunjukkan CKD dengan batas $\geq 30\text{mg}/24$ jam dan PER (*protein excretion rate*). Diperkirakan batas ini setara dengan ACR dalam urin acak $\geq 30\text{mg}/\text{g}$ atau $\geq 3\text{mg}/\text{mmol}$.

3) Sedimen urin abnormal

Dalam keadaan normal, tidak ditemukan berbagai sel dalam urin. Jika ditemukan berbagai sel hal ini berarti adanya berbagai gangguan ginjal dan saluran kemih misalnya penemuan sel, Kristal, dan mikroorganisme yang muncul di endapan urin. Namun jika ditemukan beberapa sel seperti sel darah merah, sel darah putih, sel tubular

ginjal, wide cast, granula kasar dan berbagai sel dismorfik eritrosit yang menunjukkan adanya patognomik kerusakan ginjal.

4) Elektrolit dan kelainan lain akibat gangguan tubular

Penyakit ini bersifat genetik namun tidak memiliki kelainan patologis yang mendasar. Elektrolit yang abnormal bisa terjadi karena adanya kelainan reabsorpsi dan sekresi tubulus ginjal. Ditemukan beberapa penyakit lain misalnya penggunaan obat atau racun yang biasanya ditemukan dengan lesi patologis tubular yang menonjol.

5) Kelainan imaging

Pasien dengan riwayat CKD yang dapat bertahan lebih dari 3 bulan dengan kelainan struktural yang signifikan memungkinkan pada tes imaging menunjukkan diagnosis penyakit pada struktur ginjal, pembuluh darah atau tubulus collecting.

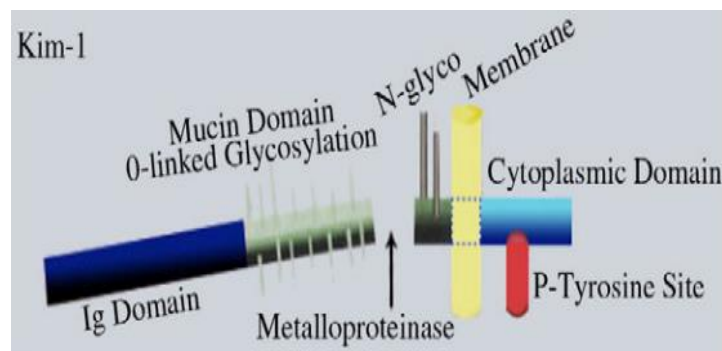
6) Riwayat transplatasi ginjal

Pada kasus transplantasi ginjal memiliki resiko kematian dan hasil ginjal yang meningkat sehingga memerlukan pengobatan medis secara khusus. Dalam penerimaan transplantasi ginjal dapat didefinisikan bahwa adanya penanda kerusakan ginjal yang mana CKD terlepas dari tingkat GFR.

F. *Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)*

1. Definisi dan Struktur *Kidney Injury Molecule-1*

Kidney injury molecule-1 (KIM-1) merupakan glikoprotein transmembran tipe 1 dengan domain sitoplasmik merupakan molekul sinyal dengan fosforilasi tirosin yang terdiri dari 3 residu tirosin dan domain ekstraselular yang disusun oleh domain musin yang terdiri dari serin-treonin-prolin yang berperan pada adesi sel dan domain mirip immunoglobulin yang terdiri dari 6 sistein berperan pada interaksi sel dengan ekstraselular seperti Gambar 1. Struktur KIM-1 (Rinawati and Aulia, 2011).



Gambar 1. Struktur *kidney injury molecule-1 (KIM-1)*
Sumber : (Huo *et al.*, 2010)

Penelitian yang dilakukan Ichimura *et al.*, 1998 menggunakan immunoblotting dengan bentuk KIM-1 merupakan struktur dengan berat molekul 80-85 kDa yang diketahui pada ginjal tikus diberi zat nefrotoksik (Yang *et al.*, 2015).

2. Peran atau fungsi KIM-1 pada diabetes melitus

Pada ginjal normal, KIM-1 tidak terdeteksi namun tetap diekspresikan oleh epitel tubulus proksimal diferensiasi dengan jumlah kadar yang sangat tinggi sebagai respon regenerasi epitel setelah kejadian cedera iskemik atau toksik. Penelitian yang dilakukan Bonventre et al menggunakan tikus yang menunjukkan ekspresi KIM-1 pada 12 jam setelah iskemia (Bailly *et al.*, 2002). Epitel diferensiasi berupa perubahan kembali menjadi bentuk lebih muda merupakan epitel yang mengalami regresi yaitu bentuk sebelum mengalami diferensiasi.

Penelitian yang dilakukan Ichimura *et al.*, 1998 menunjukkan ektodomain KIM-1 menggunakan epitel tikus yang berfungsi mengenali fosfatidilserin di permukaan sel mati sebagai reseptor fagositik. Jika terjadi cedera pada tubulus, maka epitel tubulus akan menginduksi dan mengaktivasi dengan cepat pembentukan KIM-1 di membran apikal epitel tubulus yang kemudian semua sel mati difagosit, lalu dibawa ke lisosom sehingga untuk mencegah obstruksi maka lumen tubulus dari debris dibersihkan. Ektodomain KIM-1 secara simultan bisa dilepaskan tetapi ektodomain KIM-1 yang dilepaskan ke lumen ini masih belum diketahui peranannya dengan bantuan metaloproteinase. (Rinawati and Aulia, 2011)

Peran KIM-1 sebagai biomarker tubulus telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian baik dalam kasus DM tipe 1 maupun DM tipe 2,

bahkan beberapa pendapat mengemukakan KIM-1 dapat memprediksi kondisi ginjal yang telah terjadi gangguan sebelum terjadinya mikroalbuminuria (Tangkelangi, 2017). Penelitian yang dilakukan Abd El Dayem et al juga menyatakan bahwa serum KIM-1 dapat memprediksi penurunan eGFR dan kejadian penyakit ginjal stadium akhir pada diabetes melitus tipe 1 dan dikaitkan dengan mikroalbuminuria pada DM tipe 1, menunjukkan bahwa mungkin memiliki peran dalam mengidentifikasi individu yang berisiko pada tahap awal penyakit ginjal (Abd El Dayem, El Bohy and El Shehaby, 2016).

Hasil penelitian yang dilakukan pada kelompok pasien DM non nefropati, insipien nefropati dan nefropati diabetik menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi albumin dan kadar KIM-1 melalui uji korelasi yang dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif yang bermakna antara konsentrasi albumin dengan kadar KIM-1. Hal ini menunjukkan meningkatnya kadar KIM-1 searah dengan konsentrasi albumin yang juga meningkat. Hasil penelitian tersebut juga sejalan dengan penelitian Ahmed & Hamed bahwa kadar KIM-1 pada pasien diabetes melitus dan nefropati diabetes mengalami peningkatan yang signifikan (Ahmed and Hamed, 2015).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sabbisetti *et al.*, kadar KIM-1 plasma ditemukan berkorelasi dengan kreatinin plasma ($r = 0,58$; $p < 0,001$) (Sabbisetti *et al.*, 2014). Malyszko *et al.*, menunjukkan bahwa

eGFR (beta 0,61) dalam analisis regresi berganda adalah prediktor terbaik KIM-1 urin, dan hal itu menjelaskan 61% konsentrasi KIM-1 pada penerima allograft ginjal (Malyszko *et al.*, 2010). Penelitian lain yang dilakukan oleh Tian *et al.*, menyatakan korelasi negatif antara kadar KIM-1 plasma dan perkiraan laju filtrasi glomerulus pada semua peserta (dengan AKI dan CKD) ($r = 0,725$, $p < 0,01$), yang menghilang dalam analisis subset AKI dan pasien CKD secara terpisah (Tian *et al.*, 2017).

Penelitian lain juga dilakukan oleh Vaidya *et al* dengan membandingkan KIM-1 urin, BUN, dan kreatinin urin yang menunjukkan hasil KIM-1, kreatinin, dan BUN setelah pemberian cisplatin 5 dan 7,5 mg/kg yang diukur pada hari ke 0, 1, 2. Pada hari ke-1 kelompok yang diberikan cisplatin 5 dan 7,5 mg/kg tidak ditemukan peningkatan yang signifikan baik kadar BUN maupun kreatinin. Sedangkan untuk KIM-1 pada hari ke-1 telah meningkat tiga hingga lima kali lipat dan pada hari ke-2 terus meningkat tujuh hingga 10 kali lipat. Oleh karena itu, hal ini membuktikan bahwa KIM-1 lebih sensitif dan meningkat secara signifikan. yang menunjukkan adanya cedera ginjal saat penanda lain belum bisa memprediksikan (Yang *et al.*, 2015). Beberapa penelitian juga telah dilaporkan membandingkan KIM-1 dengan glukosa urin, protein urin, N-asetil- β - glukosaminidase, blood urea nitrogen (BUN), dan kreatinin urin.

Selain itu, penelitian juga dilakukan yang menunjukkan hasil pada penderita sepsis dengan kadar KIM-1 urin dan GgGA lebih tinggi secara bermakna dengan nilai median 2,7 ng/mL dibandingkan dengan KIM-1 urin tanpa GgGA pada penderita sepsis dengan nilai median 0,8 ng/mL ($p < 0,001$). Nilai *cut-off* diperoleh berdasarkan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) yang digunakan untuk menghitung nilai spesifisitas, nilai sensitivitas, nilai duga negatif (NDN), nilai duga positif (NDP), dan akurasi. Berdasarkan kurva ROC, nilai *cut-off* kadar KIM-1 urin sebagai penanda dini terjadinya GgGA pada sepsis yang bagus untuk digunakan yaitu $>0,8$ ng/mL dengan nilai *area under curve* (AUC) 0,886 (IK 95%: 0,765–0,958 dengan $p = 0,001$) (Balqis *et al.*, 2016).

3. Pemeriksaan Kidney injury molecule-1

a. Pemeriksaan berdasarkan ELISA sandwich

Antibodi anti-human KIM-1 kambing dilapisi plat mikrotiter. Akan terjadi ikatan dengan antibodi KIM-1 jika standar atau spesimen mengandung human KIM-1 yang ditambahkan ke well lalu diinkubasi. Setelah itu, ditambahkan lagi anti-human KIM-1 kambing dengan lapis biotinil (biotinylated goat anti-human KIM-1) lalu dibiarkan kembali lagi. Selanjutnya dilakukan pencucian pada material yang tidak berikatan yang diikuti dengan menambahkan konjugat streptavidin-horseradish peroksidase (HRP) untuk memfiksasi antibodi biotinil lalu dilakukan inkubasi dengan menghindari paparan dari cahaya. Pada

enzim yang tidak terikat dilakukan pencucian lagi. Antibodi-enzim konjugat yang terfiksasi diukur dengan melihat aktivitas horseradish peroksidase terhadap larutan substrat tetrametil-benzidin (TMB). Akan terjadi perubahan warna jika terdapat KIM-1 pada well. Kemudian ditambahkan H_2SO_4 sehingga reaksi enzimatik dihentikan dan diukur perubahan warna yang terjadi dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 450 nm. Kadar KIM-1 pada spesimen diketahui dengan membandingkan pada kurva standar yang menunjukkan terjadi peningkatan absorban berbanding lurus dengan jumlah KIM-1 yang terfiksasi (Vaidya *et al.*, 2009). Penelitian oleh Chaturvedi *et al* berdasarkan uji KIM-1 diperoleh nilai normal yaitu 60-837 pg/mL (Chaturvedi, Farmer and Kapke, 2009).

b. Pemeriksaan berdasarkan Imunokromatograf

Pemeriksaan ini dilakukan dengan meneteskan urin ke dalam kertas strip yang dilapis antibodi anti KIM-1 dengan kandungan emas. Akan terjadi ikatan antara KIM-1 dengan antibodi anti KIM-1 jika pada urin terdapat KIM-1. Kompleks perantara terbentuk dari antibodi ini dengan KIM-1 yang kemudian kompleks ini melalui zona deteksi akibat daya kapilaritas akan bergerak. Pada *test line* kompleks sandwich akan terbentuk garis berwarna merah yang terlihat sebagai antibodi kedua. Namun, jika spesimen tidak mengandung KIM-1 maka kompleks sandwich tidak akan terbentuk dan garis merah juga pada posisi *test line* tidak akan terlihat. Berbeda dengan *control line* yang

akan membentuk garis merah karena terdapat antibodi berlabel emas berlebih. Garis merah pada *control line* berfungsi memastikan bahwa tes tersebut valid. Jika garis yang terbentuk semakin gelap menunjukkan banyaknya molekul KIM-1 pada spesimen tersebut yang berarti cedera yang dialami semakin memburuk. Menurut Bonventre et al KIM-1 ini dapat digunakan untuk memantau penyakit ginjal karena bisa mendeteksi di urin 3-6 jam setelah trauma (Bonventre, 2009).

4. Obat-obatan yang mempengaruhi kadar KIM-1

a. Diuretik tiazid

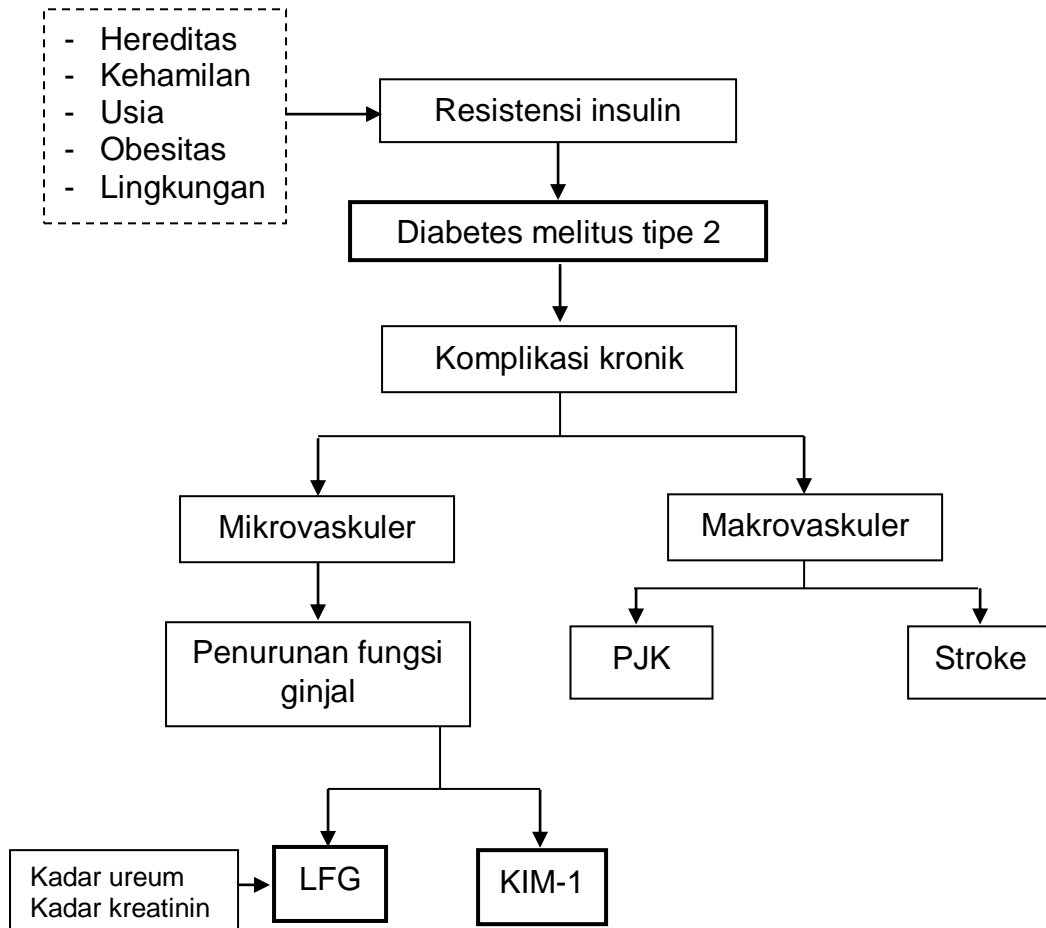
Penggunaan obat ini berfungsi dalam penghambatan reabsorpsi sodium di daerah awal tubulus distal ginjal untuk menurunkan tekanan darah dengan volume urin dan ekskresi sodium yang meningkat. Tiazid dapat mempertahankan efek antihipertensi lebih lama sehingga memiliki efek vasodilatasi langsung pada arteriol yang diabsorpsi pada pemberian oral, terdistribusi luas dan terjadi proses metabolisme di hati. Penggunaan obat ini cukup sekali dalam sehari karena efeknya terjadi dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian dan akan bertahan hingga 12-24 jam. Pada tubulus ginjal, efek tiazid ini bergantung pada tingkat ekskresinya, sehingga penggunaan tiazid pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal kurang bermanfaat. Toleransi glukosa bisa terganggu dengan penggunaan obat diuretik tiazid yaitu terjadi kondisi resisten terhadap insulin sehingga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan resiko DM tipe 2. Eksresi urin yang meningkat pada

diuretik tiazid juga dapat menyebabkan hipokalemia atau kadar kalium yang rendah, hiponatriemia atau kadar natrium yang rendah, dan hipomagnesemia yaitu kadar magnesium dalam darah yang berada dibawah normal (Rampengan, 2014).

b. Beta blocker

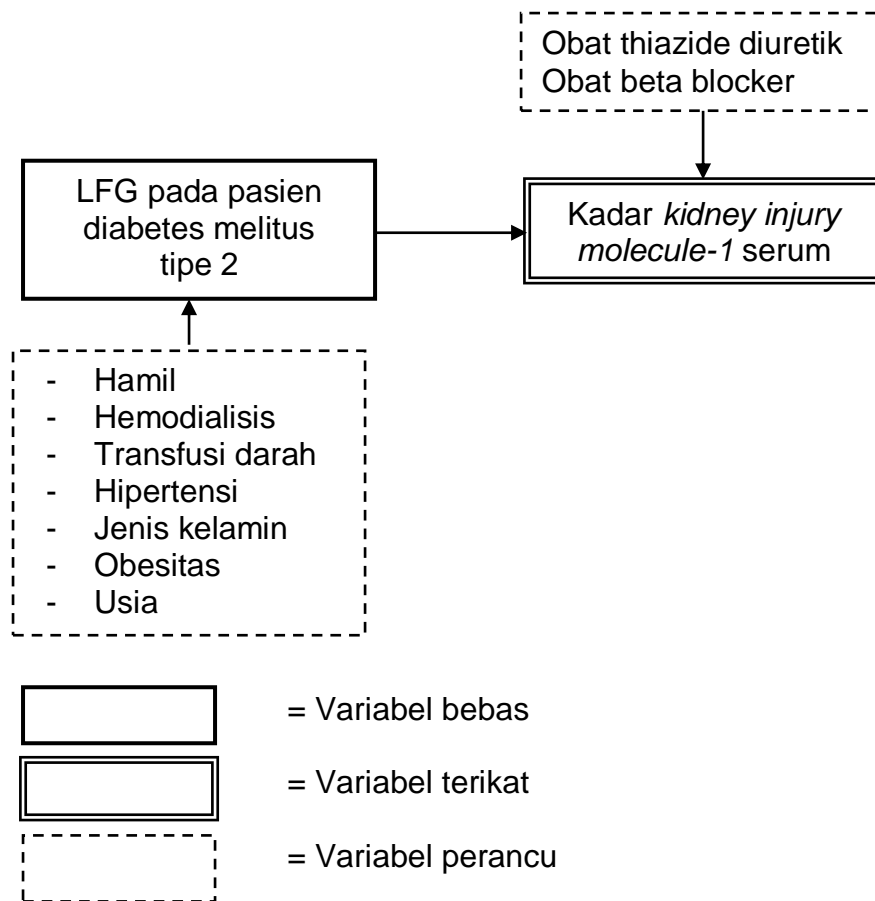
Beta blocker merupakan golongan obat dengan sistem menghambat interaksi adrenalin, noradrenalin, dan obat-obatan simpatomimetik dengan reseptor β (beta), obat ini biasa disebut reseptor β adrenergik. Beta blocker bisa dibedakan berdasarkan spesifisitasnya karena terdiri dari tiga subtipe reseptor β , yaitu β_1 , β_2 , dan β_3 . Beta blocker selektif kerjanya menghambat reseptor adrenergik β_1 selektif misalnya esmolol, bisoprolol, metoprolol, atenolol, dan aseptolol. Sedangkan beta blocker non-selektif, umumnya memblok reseptor β_1 dan β_2 seperti pindolol, propranolol, timolol, dan nadolol. Selain itu, terdapat satu golongan beta blocker generasi ketiga yang memiliki kemampuan menghasilkan vasodilatasi melalui serangkaian mekanisme misalnya karvedilol, labetalol, nebivolol, busindolol dan seliprolol. Penggunaan beta blocker juga memiliki efek samping seperti penggunaan obat pada umumnya yaitu bisa menyebabkan terjadinya hipoglikemia ataupun hiperglikemia tanpa adanya tanda dan gejala yang ditimbulkan pada pasien diabetik (Rampengan, 2014).

G. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

H. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

I. Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis Nol (H_0)

Tidak ada hubungan antara kadar *kidney injury molecule-1* serum dengan laju filtrasi glomerulus pada pasien diabetes melitus tipe 2.

2. Hipotesis Alternatif (H_a)

Semakin rendah laju filtrasi glomerulus, semakin tinggi kadar KIM-1 serum.