

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR PERIOSTIN DAN ALBUMIN URIN
SEBAGAI PENANDA DINI NEFROPATI DIABETIK
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

***ANALYSIS OF URINARY PERIOSTIN AND ALBUMIN LEVELS
AS EARLY MARKERS OF DIABETIC NEPHROPATHY
IN TYPE 2 DIABETES MELITUS PATIENTS***

USWATUN HASANAH

C085181002



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**ANALISIS KADAR PERIOSTIN DAN ALBUMIN URIN
SEBAGAI PENANDA DINI NEFROPATI DIABETIK
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

Karya Akhir

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

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

USWATUN HASANAH

C085181002

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : USWATUN HASANAH

Nomor Pokok : C085181002

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan 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, September 2022

Yang menyatakan,

Uswatun Hasanah

PRAKATA

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

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

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

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat 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.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik sekaligus Manajer PPDS FK-UNHAS periode 2018-2022, dr. Uleng Bahrun, 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 penulis.

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 maju.
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. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Dokter pembimbing akademik dan dokter pembimbing Karya akhir saya, Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes,Sp.PK(K), guru yang senantiasa memberi nasehat dan semangat serta dengan sangat sabar memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
10. Dokter pembimbing Karya akhir saya, Dr.dr.Nurahmi,M.Kes,Sp.PK(K), guru yang dengan sangat sabar memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
11. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.

12. Pembimbing metodologi Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
13. Dosen-dosen penguji : Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD dan dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
14. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
15. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
16. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
17. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
18. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku tersayang Glukosa: dr. Yuni, dr. Tari, dr. Cici, dr. Felis, dr. Uli, dr. Ita, dan dr. Nenden yang

telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

19. Senior-senior terbaikku, dr. Evi Andriyani, Sp.PK dan *Greyzone Genk*, dr. Rini Rahman, Sp.PK dan *Troponin Genk*, dr. Henny Fauziah, Sp.PK dan *Bilobed Genk* serta *Pansitopenia Genk*, atas ilmu bimbingan dan dukungannya selama penulis menjalani pendidikan.
20. Teman-teman sejawat PPDS, senior dan junior tersayang serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka selama proses penelitian ini.
21. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
22. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Harifuddin Abd Hafid dan Ibunda Nurlina Abduh, serta kedua mertua saya, Ayahanda Jumadil Sikoti dan Ibunda Rabiah Cambang, atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat selama ini. Terima kasih kepada adik-adik saya tercinta, Khuzaimah, Nurishlah, Nurul Afriani, Muh. Istiyamsyah, Amir dan Rustam serta seluruh keluarga besar atas doa, semangat dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, Muhammad Zulkarnain dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk ananda tersayang Muhammad Arsyad Alfatih, dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Ananda merupakan sumber inspirasi dan semangat terbesar bagi Mama.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan 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, September 2022

Uswatun Hasanah

ABSTRAK

USWATUN HASANAH. *Analisis Kadar Periostin dan Albumin Urin Sebagai Penanda Dini Nefropati Diabetik Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (Dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Nurahmi)*

Nefropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular dari diabetes melitus (DM). Periostin adalah molekul adhesi sel yang diekspresikan di ginjal dan dieliminasi dalam urin pada lesi tubulointerstitial. Kadar periostin yang tinggi dapat diidentifikasi pada pasien DM sebelum munculnya albuminuria yang signifikan, maka periostin dapat menjadi penanda dini adanya cedera ginjal akibat DM.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kadar periostin dan albumin urin sebagai penanda dini terjadinya ND pada pasien DM tipe 2. Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel penderita DM tipe 2. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 64 sampel yang terdiri dari 32 sampel non ND dan 32 sampel ND. Periostin diperiksa menggunakan metode ELISA. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney, Chi Square, Spearman* dan kurva *Receiver Operating Characteristics*.

Hasil penelitian diperoleh bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar periostin menurut kelompok normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria ($p < 0,001$). Kadar periostin urin pada kelompok ND lebih tinggi dibandingkan non-ND ($p < 0,001$). Terdapat korelasi positif antara albumin urin dan periostin urin ($p < 0,001$; $r = 0,578$). Nilai *cut off* periostin 88,76 ng/mL memberikan nilai sensitifitas dan spesifisitas masing-masing 84% dan 72%. Nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif masing-masing 75% dan 82%, akurasi 78%. Disimpulkan periostin urin dapat digunakan sebagai penanda dini ND pada penderita DM tipe 2.

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

ABSTRACT

USWATUN HASANAH. *Analysis of Urinary Periostin and Albumin Levels as Early Markers of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Melitus Patients (Supervised by Liong Boy Kurniawan and Nurahmi)*

Diabetic Nephropathy (DN) is one of microvascular complications of Diabetes Melitus (DM). Periostin is a cell adhesion molecule that expressed in kidney and eliminated by urine in tubulointerstitial lesions. High periostin levels can be identified in DM patients before the appearance of significant albuminuria, so periostin can be an early marker of kidney injury due to DM.

The purpose of this study was to determine the periostin and albumin urine levels as early markers of ND in type 2 DM patients. This cross-sectional study used a sample of patients with type 2 diabetes. The number of samples in this study was 64 samples consisting of 32 non-DN and 32 DN samples. Periostin was examined using ELISA method. The data were statistically analyzed using the Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney, Chi Square, Spearman and Receiver Operating Characteristics curves.

The results showed that there was significant difference in periostin levels according to normoalbuminuric, microalbuminuria and macroalbuminuria groups ($p < 0.001$). Urinary periostin levels in the DN group were higher than the non-DN group ($p < 0.001$). There was a positive correlation between urinary albumin and urinary periostin ($p < 0.001$; $r = 0.578$). Periostin cut off value of 88.76 gives sensitivity and specificity values of 84% and 72%, respectively. The positive predictive value and the negative predictive value were 75% and 82%, respectively, with an accuracy of 78%. It was concluded that urinary periostin can be used as an early marker of DN in patients with type 2 DM.

Keywords : Type 2 diabetes melitus, Diabetic nephropathy, urine periostin, Albuminuria

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Diabetes Melitus	6
2.2 Nefropati Diabetik	9
2.2.1 Definisi	9
2.2.2 Epidemiologi	10
2.2.3 Faktor Risiko	13
2.2.4 Patogenesis	15
2.2.5 Klasifikasi Nefropati Diabetik	22
2.2.6 Diagnosis	23
2.3 Periostin	27
2.4 Periostin Pada Nefropati Diabetik	29

2.5 Albumin Urin Pada Nefropati Diabetik	32
BAB III. KERANGKA PENELITIAN	34
3.1 Kerangka Teori	34
3.2 Kerangka Konsep	35
BAB IV. METODE PENELITIAN	36
4.1 Desain Penelitian	36
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	36
4.3 Populasi Penelitian	37
4.4 Sampel Penelitian	37
4.5 Perkiraan Besar Sampel	37
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	38
4.7 Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	39
4.8 Cara Kerja	39
4.9 Skema Alur Penelitian	47
4.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	48
4.11 Metode Analisis	49
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	50
5.1 Hasil Penelitian	50
5.1.1 Karakteristik Subyek Penelitian	50
5.1.2 Albumin Urin Berdasarkan Kelompok	52
5.1.3 Periostin Berdasarkan Kelompok	52
5.1.4 Korelasi Albumin Urin dan Periostin Urin	53
5.1.5 Penentuan Nilai <i>Cut off</i> Periostin	54
5.2 Pembahasan	55
5.2.1 Karakteristik Subyek Penelitian	55
5.2.2 Albumin Urin Berdasarkan Kelompok	57
5.2.3 Periostin Berdasarkan Kelompok	58

5.2.4 Korelasi Albumin Urin dan Periostin Urin	59
5.2.5 Sensitivitas, Spesifisitas, Periostin Nilai Prediksi Positif, dan Nilai Prediksi Negatif Periostin	60
5.3 Keterbatasan	61
5.4 Ringkasan Penelitian	61
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	62
6.1 Hasil Penelitian	62
6.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63
Lampiran 1. Persetujuan Etik	69
Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Subyek Penelitian	70
Lampiran 3. Formulir <i>Informed Consent</i>	72
Lampiran 4. Data Penelitian	73
Lampiran 5. <i>Curriculum Vitae</i>	75

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes	8
2. Faktor Risiko Nefropati Diabetik	14
3. Stadium CKD Berdasarkan Kategori GFR	26
4. Pengenceran Larutan Standar.....	42
5. Karakteristik Subyek Penelitian	51
6. Perbandingan Kadar Albumin urin antara ND dan Non-ND	52
7. Perbandingan Kadar Periostin menurut Kelompok Albuminuria	52
8. Perbandingan Kadar Periostin antara ND dan Non-ND	53
9. Korelasi antara albumin urin dengan kadar periostin urin pada semua Sampel	53

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. The <i>Egregious Eleven</i> , 11 organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM Tipe 2	7
2. Prevalensi ND dan Non-ND yang Bervariasi di Seluruh Dunia	12
3. Faktor Risiko Perkembangan DKD akibat DM Tipe 2	15
4. Morfologi Ginjal Normal dan Perubahan Struktural pada DM	16
5. Jalur Metabolik Mikrosirkulasi Ginjal	17
6. Nefron pada Kondisi Normal dan Diabetik dengan Perubahan Hemodinamik Ginjal	21
7. Struktur Periostin	27
8. Normogram Harry King	38
9. Pengenceran Larutan Standar	42
10. Korelasi Periostin dengan Albumin Urin	54
11. Kurva ROC Periostin Urin	55

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Penjelasan
ACR	<i>Albumin Creatinine Ratio</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGE	<i>Advanced Glycosylation End products</i>
AS	Amerika Serikat
C	<i>Celcius</i>
CHF	<i>Congestive Heart Failure</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DAG	<i>Diacylglycerol</i>
DKD	<i>Diabetic Kidney Disease</i>
DHAP	<i>Dihydroxyacetone Phosphate</i>
dL	<i>Deciliter</i>
DM	Diabetes Melitus
ECM	<i>extracellular matrix</i>
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMT	<i>Epithelial-Mesenchymal Transition</i>
ESRD	<i>End-Stage-Renal Disease</i>
ET-1	Endotelin-1
FKUH	Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
g	Gram
GBM	<i>Glomerular Basement Membrane</i>
GDPT	Glukosa Darah Puasa Terganggu
GF	<i>Growth factor</i>
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
GLUT-1	<i>Glucose Transporter-1</i>
GSH	<i>Glutathione</i>
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
ISK	Infeksi Saluran Kemih
ISN	<i>International Society of Nephrology</i>
KEPK	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
L	Liter
MBG	Membran Basal Glomerulus
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
mg	Miligram
ml	Mililiter
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NAD+	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
ND	Nefropati Diabetik
NGSP	<i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
ng	Nanogram
nm	Nanometer
PDGF-B	<i>Platelet-Derived Growth Factor Subunit B</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>

RAAS	<i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RPM	<i>Revolutions Per Minute</i>
RSPTN	Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri
TGF- β 1	<i>Transforming Growth Factor- β1</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TGT	Toleransi Glukosa Terganggu
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
UACR	<i>Urinary Albumin-To Creatinine Ratio</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
μ L	Mikroliter

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi medis berupa terjadinya peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes melitus (DM) di samping berbagai kondisi medis lainnya. Penelitian epidemiologi menunjukkan terdapat kecenderungan meningkatnya angka insidensi dan prevalensi DM khususnya DM tipe-2 di dunia. *World Health Organization* (WHO) memprediksi terjadi peningkatan jumlah penderita DM khususnya DM tipe-2 di Indonesia yaitu dari 8,4 juta pada tahun 2020, kemudian meningkat menjadi \pm 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi dari *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan bahwa terdapat kenaikan penderita DM yaitu dari 10,3 juta pada tahun 2013-2017 menjadi 16,7 juta pada tahun 2045 (PERKENI, 2019).

Komplikasi yang terjadi pada penderita DM dapat berupa komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular. Komplikasi DM yang paling sering terjadi adalah nefropati diabetik. Nefropati diabetik (ND) adalah komplikasi umum dan serius dari DM, terkait dengan kegagalan fungsi ginjal, penyakit kardiovaskular, dan kematian dini. Keadaan ini juga merupakan penyebab utama terjadinya *end-stage-renal disease* (ESRD), yang membutuhkan terapi penggantian ginjal yang mahal dalam bentuk dialisis atau transplantasi. Oleh karena itu, identifikasi ND secara dini dan akurat sangat penting untuk meningkatkan luaran klinis pasien. Secara klinis, munculnya albuminuria patologis, yaitu mikroalbuminuria, dianggap sebagai tanda awal ND (Fiseha & Tamir, 2016), namun sebagian besar

gangguan ginjal juga terjadi pada pasien diabetes normoalbuminuria dan berhubungan dengan lesi glomerulus akibat diabetes lanjut disertai dengan peningkatan risiko progresifitas. Mikroalbuminuria terdiagnosis setelah terjadinya kerusakan glomerulus yang signifikan, sehingga albuminuria semakin diakui sebagai penanda yang sangat penting dalam penegakan diagnosis ND. (Fiseha & Tamir, 2016; Budhiraja *et al*, 2013; Maclsaac & Jerums, 2011).

Biomarker memainkan peran penting dalam deteksi dini ND. Menurut asal dan proses patologis yang terjadi, biomarker terbagi menjadi biomarker disfungsi ginjal, biomarker inflamasi dan biomarker stres oksidatif. Mikroalbuminuria merupakan biomarker utama dalam mendiagnosis nefropati diabetik. Mikroalbuminuria merupakan penanda disfungsi endotel umum yang terjadi pada DM, yang berhubungan dengan gangguan ginjal, kardiovaskular dan serebral. Seiring waktu, telah terbukti bahwa mikroalbuminuria bukan hanya mencerminkan adanya cedera glomerulus, tetapi juga mencerminkan adanya lesi di tubulus. Adanya cedera tubulus merupakan komponen penting dari perjalanan awal ND dan sebagai kontributor primer berkembangnya ND fase awal (Fiseha & Tamir, 2016; Gluhovschi *et al*, 2016).

Albuminuria sebagai penanda adanya keterlibatan glomerulus pada kerusakan ginjal dini tidak selalu dapat terdeteksi pada ND fase awal, sehingga diperlukan penanda yang lebih sensitif dan spesifik selain albuminuria untuk memprediksi onset dini dan perkembangan ND. Adanya cedera tubular merupakan komponen penting dari perjalanan awal ND (Fiseha & Tamir, 2016). Biomarker tubular baru telah terdeteksi pada DM tipe 1 dan tipe 2 dengan disfungsi ginjal dini, yang muncul mendahului mikroalbuminuria. Saat ini, beberapa penanda proses inflamasi dan oksidatif yang menyertai DM dan ND juga sedang dilakukan penelitian. Pembaruan biomarker urin yang digunakan pada ND fase awal berguna untuk menetapkan peran biomarker dalam diagnosis

awal penyakit dengan implikasi profilaksis dan terapeutik berikutnya (Gluhovschi *et al*, 2016).

Periostin adalah protein matriks ekstraseluler asal mesenkimal dan berfungsi sebagai molekul adhesi sel. Periostin disebut juga *osteoblast-specific factor-2*. Periostin merupakan salah satu biomarker yang dapat menginduksi ekspresi fenotipe mesenkim dalam sel ginjal. Periostin adalah molekul adhesi sel yang biasanya tidak terdapat pada tubulus ginjal normal. Akhir-akhir ini periostin ditemukan sebagai biomarker jaringan pada kerusakan ginjal (El-Dawla, 2019). Pada lesi tubulointerstitial, periostin dilaporkan diekspresikan pada ginjal dan dieliminasi dalam urin. Oleh karena itu, periostin urin dapat digunakan sebagai penanda cedera pada tingkat lesi ini. Dikarenakan kadar periostin yang tinggi dapat diidentifikasi pada pasien DM sebelum munculnya albuminuria yang signifikan, maka periostin dapat menjadi penanda dini adanya cedera ginjal akibat DM (Fiseha & Tamir, 2016). Jie *et al* melaporkan bahwa periostin dapat menjadi biomarker untuk kerusakan ginjal dini pada nefropati diabetik penderita DM tipe 2. (Jia *et al*, 2020; Martin, 2011).

Penelitian tentang periostin urin telah dilaporkan pada beberapa jurnal, namun sepengetahuan penulis masih sedikit yang melaporkan kadar periostin sebagai penanda dini untuk mendeteksi ND, terutama di Indonesia. Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian analisis periostin urin dan albumin urin sebagai penanda dini nefropati diabetik pada DM tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

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

Apakah kadar periostin pada penderita DM tipe 2 dapat dijadikan sebagai penanda awal nefropati diabetik ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui kadar periostin dan albumin urin sebagai penanda dini terjadinya nefropati diabetik pada pasien DM tipe 2.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Diketuainya kadar periostin urin pada penderita DM tipe 2 ND dan non-ND
2. Diketuainya kadar albumin urin pada penderita DM tipe 2 ND dan non-ND
3. Diketuainya kadar periostin urin pada penderita DM tipe 2 dengan normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria
4. Diketuainya perbedaan kadar periostin urin pada penderita DM tipe 2 dengan normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria
5. Melihat korelasi antara kadar periostin urin dan albumin urin pada penderita DM tipe 2

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kadar periostin urin lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 ND dibandingkan non ND
2. Kadar albumin urin lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 ND dibandingkan non ND
3. Kadar periostin urin lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 dengan makroalbuminuria dibandingkan mikroalbuminuria dan normoalbuminuria.

4. Kadar periostin urin pada penderita DM tipe 2 dengan makroalbuminuria lebih tinggi dibandingkan mikroalbuminuria, dan kadar periostin urin pada penderita DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria lebih tinggi dibandingkan normoalbuminuria.
5. Makin tinggi kadar albumin urin makin tinggi pula kadar periostin urin pada penderita DM tipe 2

1.5 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan tentang periostin urin sebagai penanda dini nefropati diabetik pada DM tipe 2.
- 2 Hasil penelitian ini dapat membantu klinisi dalam deteksi dini adanya komplikasi ND pada DM tipe 2 dan menentukan penatalaksanaan yang tepat guna mencegah perkembangan kearah *End Stage Renal Disease* (ESRD).
- 3 Hasil penelitian ini dapat menjadi penambah informasi untuk penelitian-penelitian selanjutnya
- 4 Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh penderita DM Tipe 2 sebagai informasi mengenai pencegahan komplikasi terhadap penyakit ginjal.

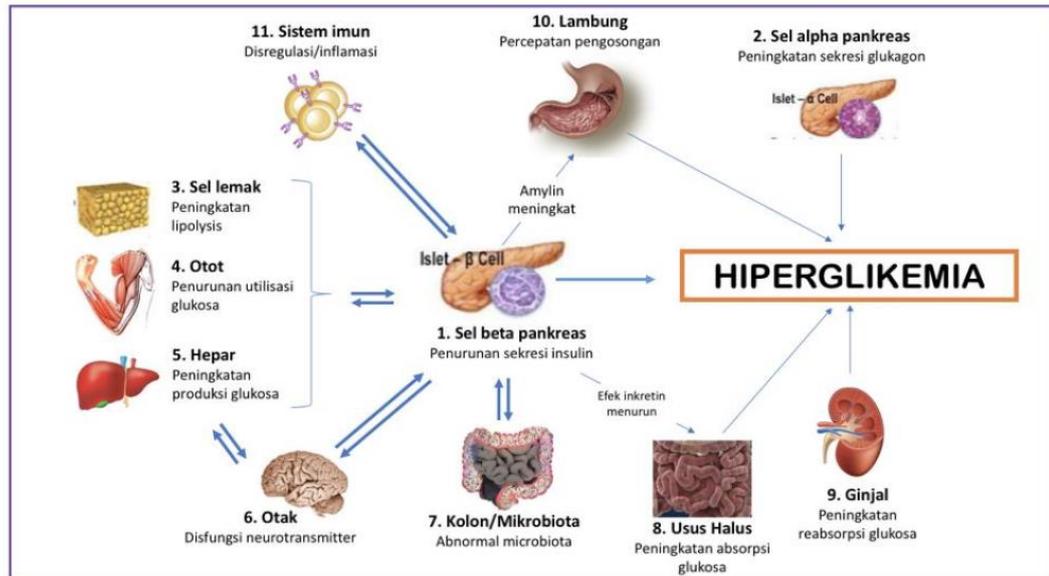
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi medis berupa terjadinya peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal. Kondisi ini merupakan salah satu karakteristik beberapa penyakit terutama DM di antara berbagai kondisi medis lainnya. Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang diakibatkan adanya kelainan sekresi insulin, kerja / sensitivitas insulin, maupun kedua-duanya (PERKENI, 2019; ADA, 2020).

Resistensi insulin pada sel otot dan sel hati disertai adanya kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang terlibat pada patofisiologi DM tipe 2 yaitu jaringan lemak (peningkatan proses lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin). Semua organ tersebut ikut berperan menimbulkan gangguan toleransi glukosa. Konsensus PERKENI tahun 2015 melaporkan terdapat 8 organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini yang disebut *omnious octet*. Konsensus terbaru PERKENI tahun 2019 menyatakan bahwa terdapat 3 jalur patogenesis baru, sehingga terdapat 11 organ penting yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2 yang disebut *egregious eleven* (Gambar 1) (PERKENI, 2019).



Gambar 1. The *Egregious Eleven*, 11 organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM Tipe 2 (PERKENI, 2019)

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria (PERKENI, 2019). Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti (PERKENI, 2019) :

- a. Keluhan klasik DM : poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 menurut PERKENI 2019 dan ADA 2020, ditegakkan melalui :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau

2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik, atau
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM menurut PERKENI 2019, digolongkan ke dalam kelompok prediabetes (Tabel 1) yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) :

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100 – 125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam < 140 mg/dL;
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 - jam setelah TTGO antara 140 – 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL
3. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
4. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4%.

Tabel 1. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes (PERKENI, 2019)

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

Komplikasi jangka panjang dari diabetes terutama terdiri dari dua jenis yaitu mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular yaitu retinopati dengan potensi kehilangan penglihatan, nefropati yang menyebabkan gagal ginjal, neuropati perifer dengan risiko ulkus kaki dan amputasi. Komplikasi makrovaskular termasuk penyakit kardiovaskular dengan peningkatan insiden penyakit kardiovaskular aterosklerotik, arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular (Ramachandran, 2017).

2.2 Nefropati Diabetik

2.2.1 Definisi

Nefropati diabetik atau penyakit ginjal diabetik (DKD) adalah sindrom klinis yang ditandai dengan adanya albuminuria persisten (>300 mg/hari atau >200 g/menit) yang dikonfirmasi setidaknya pada 2 kali pemeriksaan dalam selang waktu 3-6 bulan, penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (GFR), dan peningkatan tekanan darah arteri (Batuman & Khardori, 2016; Tang et al, 2016). Nefropati diabetik merupakan penyebab paling utama terjadinya gagal ginjal stadium akhir [*End Stage Renal Disease (ESRD)*]. Didapatkannya albuminuria persisten pada kisaran 30 – 299 mg/24 jam merupakan tanda dini terjadinya DN pada DM tipe 2. Pasien yang disertai dengan albuminuria persisten pada kadar 30 – 299 mg/24 jam dan berubah menjadi albuminuria persisten pada kadar \geq 300 mg/24 jam sering berlanjut menjadi gagal ginjal kronik stadium akhir (PERKENI, 2019).

2.2.2 Epidemiologi

Ginjal merupakan organ yang rentan dan sekaligus menjadi target utama kerusakan mikrovaskuler, baik pada DM tipe 1 (T1DM) maupun DM tipe 2 (T2DM). Deskripsi pertama mengenai hubungan antara diabetes dan kerusakan ginjal pada manusia adalah pada tahun 1552 Sebelum Masehi (Alicic et al, 2017). Spektrum penyakit yang mengalami perubahan di seluruh dunia menyebabkan ND telah menjadi etiologi tunggal paling sering dari kejadian ESRD selama 30 tahun terakhir, baik di negara maju maupun berkembang (Cho et al, 2018). Pengelolaan ND tidak hanya memerlukan upaya medis yang komprehensif, tetapi juga terkait dengan biaya perawatan kesehatan jangka pendek dan jangka panjang baik di negara maju serta di negara berkembang (Fu et al, 2019).

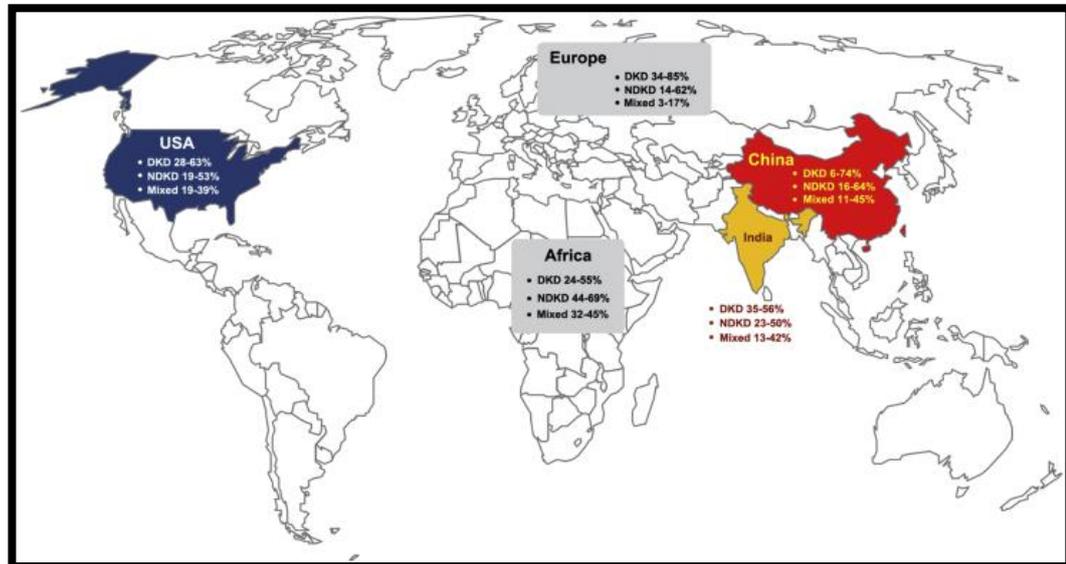
Prevalensi DM tipe 2 Selama beberapa dekade terakhir terus meningkat di seluruh dunia. *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017, memperkirakan terdapat 451 juta penderita diabetes di seluruh dunia dan jumlahnya diperkirakan akan meningkat menjadi 693 juta pada tahun 2045. Sekitar 90% pasien terdiagnosis DM tipe 2 dan hampir setengah dari pasien DM tipe 2 akhirnya berkembang menjadi penyakit ginjal kronis (CKD) (Zheng et al, 2018; Holman et al, 2015). Di antara populasi dengan usia 20-79 tahun, diperkirakan sebanyak 425 juta orang menderita diabetes. Sebanyak 50% tidak terdiagnosis dan sekitar 4,0 juta orang dilaporkan meninggal. Diabetes melitus diperkirakan menyumbang sebesar 14,5% kematian dari semua penyebab kematian global di antara orang-orang dalam rentang usia ini (Karuranga et al, 2018). Prevalensi diabetes pada wanita diperkirakan sebesar 8,4%, yaitu sedikit lebih rendah dari prevalensi pada pria (9,1%). Tiga negara atau wilayah teratas

dalam hal prevalensi diabetes adalah Cina, India, dan Amerika Serikat (Gambar 2) (Cho et al,2018).

Laporan di Cina menunjukkan bahwa ND telah melampaui kasus glomerulonefritis dan menjadi penyebab utama ESRD. Khusus untuk DM Tipe 2, sekitar 35%-50% pasien akan mengalami berbagai kerusakan ginjal yang didefinisikan sebagai mikroalbuminuria, albuminuria persisten, gangguan fungsi ginjal, dan lain-lain (Saran et al, 2018). Meskipun prevalensi keseluruhan diabetes dan komplikasinya mengalami peningkatan, laporan yang muncul telah menunjukkan bahwa prevalensi pada beberapa populasi ND dilaporkan stabil. Laporan di Amerika Serikat dari tahun 1988 hingga 2014 menunjukkan prevalensi ND secara keseluruhan pada orang dewasa masih berada pada tingkat yang relatif stabil, sedangkan prevalensi albuminuria mengalami penurunan dan prevalensi adanya penurunan eGFR dilaporkan meningkat (Afkarian et al, 2016).

Prevalensi keseluruhan mikroalbuminuria dan makroalbuminuria dilaporkan hampir 35 persen pada pasien dengan kedua jenis diabetes (CDC, 2011). Di antara pasien dengan DM tipe 2, penyakit ginjal kronis adalah satu-satunya komplikasi yang insidennya tidak menurun meskipun didapat perbaikan dalam pengendalian diabetes selama 20 tahun terakhir. Penduduk asli Amerika, Hispanik (terutama Meksiko-Amerika), dan Afrika Amerika memiliki risiko lebih tinggi terkena ESRD daripada ras kulit putih non-Hispanik dengan DM tipe 2. Studi ini telah mengisyaratkan bahwa faktor genetika berperan dalam risiko perkembangan nefropati. Frekuensi kondisi yang relatif tinggi pada populasi yang berbeda secara genetik ini menunjukkan bahwa faktor sosial ekonomi seperti diet, kontrol hiperglikemia yang buruk, hipertensi, dan obesitas memiliki peran utama dalam perkembangan ND. Hal ini juga menunjukkan bahwa

pengelompokan familial mungkin terjadi pada populasi ini (Batuman & Khardori, 2016; Varghese et al, 2020; Bouhairie & McGill (2016).



Gambar 2. Prevalensi ND dan Non-ND yang Bervariasi di Seluruh Dunia (Fu et al, 2019)

Nefropati diabetik jarang berkembang sebelum 10 tahun mengidap DM tipe

1. Insiden puncak biasanya ditemukan pada pasien yang telah menderita diabetes selama 10-20 tahun. Usia rata-rata pasien yang mencapai penyakit ginjal stadium akhir adalah sekitar 60 tahun. Meskipun secara umum, kejadian ND lebih tinggi di antara orang tua yang telah menderita diabetes tipe 2 pada waktu yang lebih lama, peran usia sebagai faktor perkembangan penyakit ginjal diabetes masih tidak jelas. Laporan di Pima Indian pada pasien dengan DM tipe 2 menunjukkan timbulnya diabetes pada usia yang lebih muda dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk berkembangnya penyakit ginjal stadium akhir (Batuman & Khardori, 2016).

2.2.3 Faktor Risiko

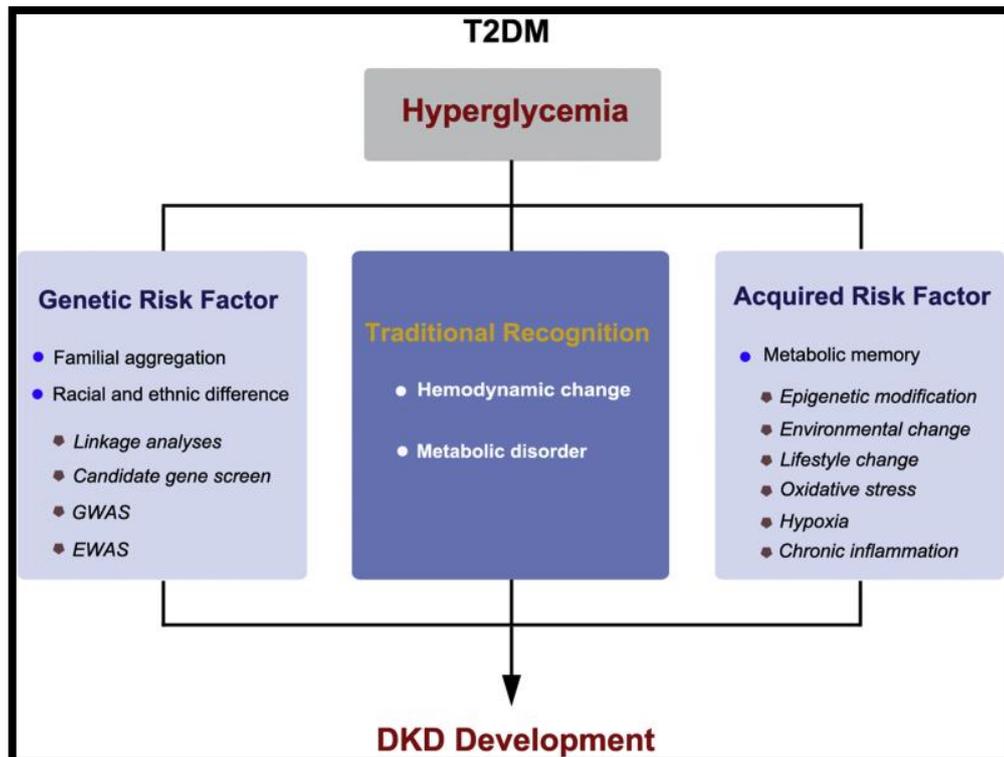
Studi epidemiologi menunjukkan bahwa etnis, riwayat keluarga, diabetes gestasional, tekanan darah tinggi, dislipidemia, obesitas dan resistensi insulin merupakan faktor risiko utama terjadinya DKD atau ND. Faktor risiko lainnya yang diduga termasuk peningkatan kadar hemoglobin glikosilasi (HbA1c), peningkatan tekanan sistolik, proteinuria dan merokok (Sulaiman, 2019). Adanya beberapa faktor risiko klinis yang tidak dapat diprediksi seperti kesulitan dalam manajemen penyakit per individu, keragaman latar belakang genetik, kelainan struktur ginjal, dan aktivasi yang tidak sesuai dari jalur sinyal intraseluler menentukan kompleksitas sindrom multi organ ini (Fu et al, 2019). Riwayat keluarga hipertensi dan kejadian kardiovaskular pada kerabat tingkat pertama (*first degree relatives*) juga merupakan faktor risiko kuat berkembangnya ND (Varghese et al; 2020).

Studi *genome-wide transcriptome* dan *high-throughput technologies* menunjukkan adanya aktivasi jalur sinyal inflamasi dan stres oksidatif pada faktor genetik. Bukti menunjukkan bahwa mekanisme epigenetik seperti metilasi DNA, RNA *noncoding*, dan modifikasi histon juga memainkan peran penting dalam patogenesis ND. Dengan demikian, sitokin TNF-alpha, IL-6 dan polimorfisme promotor gen beta IL-1 telah dikaitkan dengan kejadian ND pada individu dengan diabetes (Sulaiman, 2019). Faktor risiko ND secara konseptual dapat diklasifikasikan sebagai faktor kerentanan (misalnya, usia, jenis kelamin, ras/etnis, dan riwayat keluarga), faktor inisiasi (misalnya, hiperglikemia dan AKI), dan faktor progresifitas (misalnya, hipertensi, faktor diet, dan obesitas) (Tabel 2) (Alan et al, 2015).

Tabel 2. Faktor Risiko ND (Alicic et al,2017)

<i>Risk Factor</i>	<i>Susceptibility</i>	<i>Inititation</i>	<i>Progression</i>
Demographic			
<i>Older age</i>	+		
<i>Sex (men)</i>	+		
<i>Race/ethnicity (black, American Indian, Hispanic, Asian/Pacific Islanders)</i>	+		+
Hereditary			
<i>Family history of DKD</i>	+		
<i>Genetic Kidney Disease</i>		+	
Systemic Conditions			
<i>Hyperglycemia</i>	+	+	+
<i>Obesity</i>	+	+	+
<i>Hypertension</i>	+		+
Kidney Injury			
<i>AKI</i>		+	+
<i>Toxins</i>		+	+
<i>Smoking</i>	+		+
Dietary factors			
<i>High Protein Intake</i>	+		+

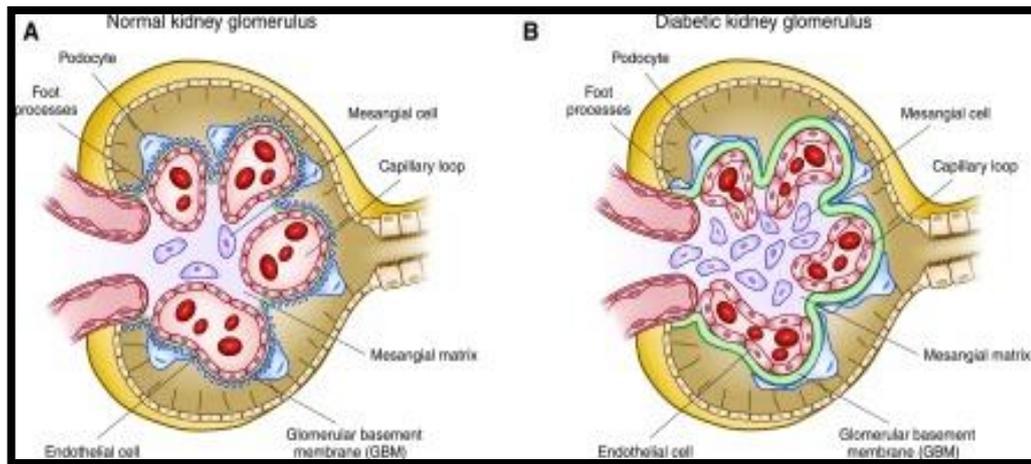
Heterogenitas pada onset dan perkembangan ND tercermin dalam kurangnya kesesuaian antara ukuran kontrol glikemik, derajat albuminuria, tingkat penurunan fungsi ginjal, dan luaran klinis jangka panjang. Pada beberapa tahun terakhir, semakin banyak bukti telah menunjukkan faktor-faktor yang diturunkan bersama dengan faktor yang didapat dari 'memori metabolik' memainkan peran rumit dalam perkembangan DKD yang diinduksi DM tipe 2 (Gambar 3) (Fu et al, 2019).



Gambar 3. Faktor Risiko Perkembangan DKD akibat DM Tipe 2 (Fu et al, 2019)

2.2.4 Patogenesis

Perkembangan ND dikaitkan dengan banyak perubahan dalam struktur beberapa kompartemen ginjal. Perubahan paling awal yang terjadi adalah adanya penebalan membran basal glomerulus. Hal ini bersamaan terjadi dengan penebalan membran basal kapiler dan tubular. Perubahan lain yang terjadi pada glomerulus termasuk hilangnya fenestrasi endotel, ekspansi matriks mesangial, dan disertai hilangnya podosit (Gambar 4). Nefropati diabetik adalah hasil dari interaksi antara faktor metabolik dan hemodinamik dalam mikrosirkulasi ginjal (Alicic et al, 2017).



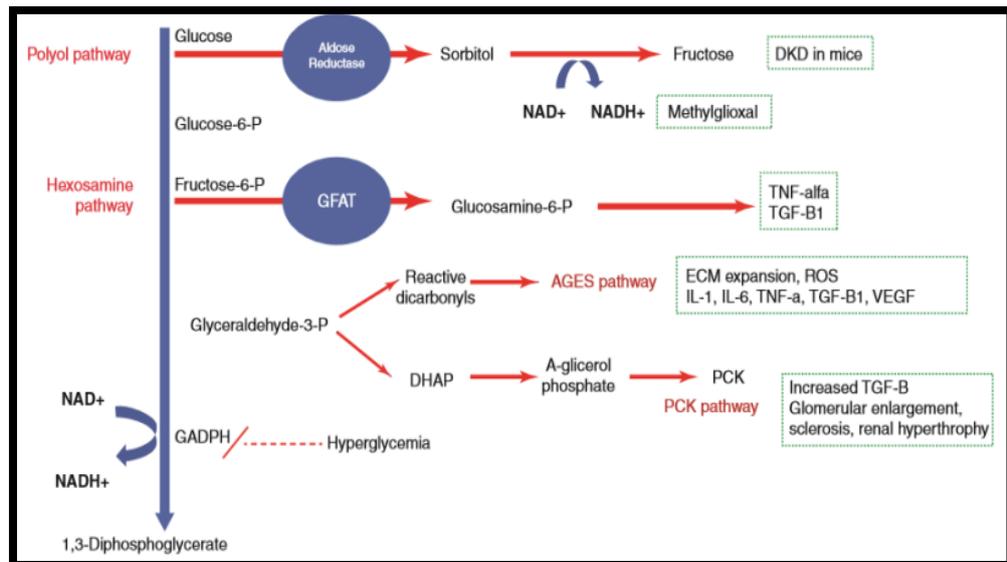
Gambar 4. Morfologi Ginjal Normal dan Perubahan Struktural pada DM (Alicic et al, 2017)

a. Jalur metabolik mikrosirkulasi ginjal

Hiperglikemia memasuki sel glomerulus difasilitasi oleh *glucose transporter* (GLUT), terutama GLUT1 yang mengakibatkan aktivasi beberapa mekanisme (Gambar 5) seperti *polyol pathway*, *hexosamine pathway*, *Protein Kinase C (PKC) pathway* dan penumpukan zat yang disebut sebagai *advanced glycation endproducts* (AGEs) (Lubis, 2014; Garza-Garcia et al, 2019).

1) Jalur polioli (*polyol pathway*)

Jalur polioli pada metabolisme glukosa menjadi aktif saat kadar glukosa intrasel meningkat. Enzim pertama pada jalur ini adalah aldosa reduktase yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol menggunakan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) sebagai kofaktor. Afinitas aldosa reduktase untuk peningkatan glukosa pada kondisi hiperglikemik menyebabkan sorbitol berakumulasi dan menggunakan lebih banyak NADPH. Aktivasi enzim aldosa reduktase memudahkan timbulnya kerusakan sel. (Krishan & Chakkarwar, 2011; Decroli, 2019).



Gambar 5. Jalur metabolik mikrosirkulasi ginjal (Garza-Garcia et al, 2019)

Aktivasi jalur polioliol akan meningkatkan kadar sorbitol dan fruktosa. Sorbitol dan fruktosa merupakan agen glikosilasi yang berperan dalam pembentukan AGEs. Penggunaan yang berlebihan NADPH akibat overaktivitas aldosa reduktase menyebabkan berkurangnya kofaktor yang tersedia untuk proses metabolisme seluler dan enzim. Hal ini akan mengurangi kapabilitas sel untuk merespon stres oksidatif, sehingga terjadi peningkatan aktivitas mekanisme kompensasi seperti aktivitas *glucose monophosphate shunt*, penyedia NADPH seluler. Selain itu, penggunaan NAD⁺ oleh sorbitol dehidrogenase menyebabkan peningkatan rasio NADPH/NAD yang diartikan sebagai kondisi pseudohipoksia. Penurunan NADPH dapat mengurangi reduksi *glutathione* pada sel yang mengalami stres oksidatif. Namun hiperglikemia kronis meningkatkan pembentukan ROS dan menyebabkan konsumsi NADPH yang berlebihan dalam jalur polioliol yang menghambat berkurangnya *glutathione* (GSH), substrat penting untuk aktivitas antioksidan seluler yang dimediasi *glutathione-peroxidase*, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan fungsinya sebagai

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

2) Jalur heksosamin

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

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

3) Jalur protein kinase-C (PKC)

Hiperglikemia menyebabkan *dihydroacetone phosphate* (DHAP) dan akhirnya *diacylglycerol* (DAG). Elemen terakhir ini berkontribusi pada aktivasi PKC, yang pada gilirannya mengatur prostaglandin E2 dan nitrat oksida dalam arteriol aferen yang mengarah ke vasodilatasi dan meningkatkan angiotensin II melalui arteriol eferen yang berakhir dengan vasokonstriksi. Fenomena vaskular ini meningkatkan tekanan glomerulus dan sesuai dengan apa yang dikenal sebagai hiperfiltrasi glomerulus (Garza-Garcia et al, 2019).

Protein kinase-C juga memediasi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mengarah pada peningkatan permeabilitas MBG dan menginduksi *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) dan TGF- β 1 yang mendukung deposisi matriks ekstraseluler dan penebalan MBG (Garza-Garcia et al, 2019).

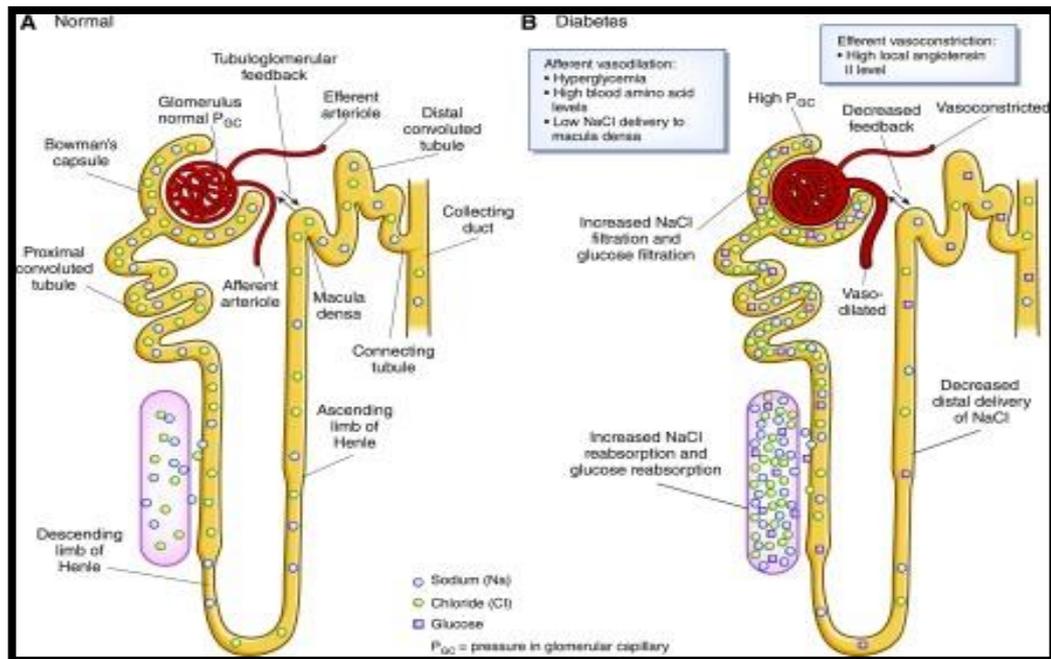
4) Pembentukan *Advanced Glycation End Product*

Hiperglikemia menyebabkan glukosa dapat bereaksi melalui proses non enzimatis dengan asam amino bebas dan menghasilkan *advanced glycation end products* (AGEs). Peningkatan AGEs menyebabkan kerusakan pada glomerulus. Interaksi yang terjadi antara AGEs ekstraseluler dengan *receptor for advanced glycation end product* (RAGE) akan meningkatkan produksi ROS intraseluler dan *up regulation* faktor transkripsi dan produknya, misalnya VEGF, dll (Huang & Khardori, 2017; Jerums et al., 2015). *Advanced glycation end products* merusak sel dengan memodifikasi atau merusak fungsi protein intraseluler dan ekstraseluler. Selain itu juga dapat mengikat berbagai reseptor proinflamasi yang kemudian mengaktifkan produksi sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α , *growth factor* seperti TGF- β 1, VEGF, *platelet-derived growth factor* B (PDGF-B), CTGF dan peningkatan ROS (Toth-Manikowski & Atta, 2015). Akumulasi AGEs pada protein di MES akan mengakibatkan terjadinya *cross linked* yang juga menangkap makromolekul di sekitarnya dan mampu mengubah struktur dan sifat kolagen matriks protein. Adanya penimbunan ini dalam jangka panjang akan merusak membran basalis dan mesangium yang akhirnya akan merusak seluruh glomerulus (Garza-Garcia et al, 2019).

b. Jalur hemodinamik

Perubahan metabolik kritis menyebabkan gangguan hemodinamik ginjal serta meningkatkan inflamasi dan fibrosis pada fase awal diabetes, termasuk timbulnya hiperaminoasidemia, menginisiasi hiperfiltrasi dan hiperperfusi glomerulus, serta hiperglikemia (Gambar 6) (Grabias & Konstantopoulos, 2014). Resistensi arteriol pre glomerulus dan pasca glomerulus serta resistensi tekanan darah sistemik menentukan resistensi kapiler glomerulus. Kombinasi hipertensi sistemik dan dilatasi (penurunan resistensi) arteriol aferen atau kontraksi arteriol eferen akan menyebabkan hipertensi glomerulus. Peningkatan resistensi vaskular intrarenal akan menyebabkan kerusakan glomerulus. Dalam keadaan normal, tonus vaskular diatur oleh produksi vasokonstriktor (endotelin, angiotensin II, prostaglandin H₂, *platelet activating factor*, *plateletderived growth factor*) dan mediator vasodilator seperti *endotheliumderived relaxing factor* atau *nitric oxide* dan prostasiklin (Satirapoj, 2013).

Mekanisme yang mendasari hiperfiltrasi glomerulus adalah akibat peningkatan reabsorpsi glukosa pada tubulus proksimal melalui *sodium–glucose cotransporter 2*, yang akan menurunkan pengiriman zat terlarut distal, khususnya natrium klorida, ke makula densa. Penurunan yang dihasilkan akibat umpan balik tubuloglomerular dapat menyebabkan dilatasi arteriol aferen untuk meningkatkan perfusi glomerulus. Sementara secara bersamaan, produksi lokal angiotensin II yang tinggi pada arteriol eferen menghasilkan kondisi vasokonstriksi. Efek keseluruhannya adalah tekanan intraglomerulus yang tinggi disertai adanya hiperfiltrasi glomerulus (Tuttle, 2017; Heerspink *et al*, 2016).



Gambar 6. Nefron pada Kondisi Normal dan Diabetik dengan Perubahan Hemodinamik Ginjal (Alicic et al, 2017)

Aktivasi *Renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), terutama melalui angiotensin II dan endotelin-1, menghasilkan efek vasokonstriksi pada arterioler eferen dan mengarah ke fenomena hiperfiltrasi yang dikenal luas. Seiring dengan efek hemodinamik ini, kedua molekul meningkatkan hipertrofi dan proliferasi sel mesangial, deposisi matriks ekstraseluler, hipertensi, disfungsi endotel, inflamasi, dan fibrosis (Alper, 2014; Garza-Garcia et al, 2019). Angiotensin II berperan baik secara hemodinamik maupun nonhemodinamik. Peranan tersebut antara lain aktivasi TGF- β 1 dan sitokin lain, aktivasi produksi ROS di sel mesangial, stimulasi ekstraseluler matriks dan penghambatan degradasinya, aktivasi NF- κ B intraseluler, dan pengurangan ekspresi podosit nefrin (Huang & Khardori, 2017).

2.2.5 Klasifikasi Nefropati Diabetik

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

a. Tahap 1 (*Hiperfiltration Hypertrophy Stage*)

Tahap *Hiperfiltration Hypertrophy* ditemukan eGFR normal atau meningkat 20-50%. Peningkatan filtrasi akan disertai hipertrofi ginjal. Albuminuria persisten belum timbul secara nyata. Tahap ini masih *reversible*, berlangsung antara 0-2 tahun sejak awal diagnosis DM ditegakkan (Satirapoj, 2013).

b. Tahap 2 (*Silent Stage*)

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

c. Tahap 3 (*Incipient diabetic nephropathy*)

Tahap *incipient diabetic nephropathy* terjadi antara 5-15 tahun setelah diagnosis DM ditegakkan, atau ditandai dengan meningkatnya ekskresi albumin di urin (mikroalbuminuria persisten) yang berkisar antara 30-300 gram/24 jam. Tekanan darah ditemukan meningkat. Secara histologis didapatkan peningkatan ketebalan MBG dan volume mesangium fraksional dalam glomerulus (El Din et al, 2017).

d. Tahap 4 (*Overt diabetic nephropathy*)

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

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

Tahap *End Stage Renal Disease* ditemukan eGFR sudah sedemikian rendah sehingga penderita menunjukkan tanda sindrom uremik dan memerlukan tindakan khusus seperti dialisis dan cangkok ginjal. Tahap ini di mulai di atas 20-30 tahun setelah onset DM ditegakkan (Garza-Garcia et al, 2019).

2.2.6 Diagnosis

a. Manifestasi klinis

Awal perjalanan pasien dengan penyakit ND sering tidak menunjukkan gejala. Pasien sering terdiagnosa selama dilakukan skrining, yaitu ditemukan adanya kadar albuminuria 30 hingga 300 mg/g dan/atau adanya penurunan eGFR berkelanjutan di bawah 60 ml/menit per 1,73 m² (NKD, 2012). Setelah nefropati terjadi, biasanya pasien datang dengan gejala kelelahan, urin berbusa (protein urin lebih besar dari 3,5 g per hari), serta edema pedis akibat vaskular perifer terkait hipertensi, penyakit arteri koroner, dan retinopati diabetik (Varghese et al, 2020). Pada saat dilakukan pemeriksaan fisik, temuan fisik yang terkait dengan diabetes melitus jangka panjang yang mengarah pada perkembangan DKD meliputi hal berikut ini (Batuman & Khardori 2016) :

- 1) Hipertensi
- 2) Penyakit oklusi vaskular perifer (penurunan nadi perifer, *bruit* karotis)
- 3) Bukti adanya neuropati diabetik berupa penurunan sensasi halus dan penurunan refleks tendon
- 4) Bukti bunyi jantung keempat saat pemeriksaan auskultasi jantung
- 5) Ulkus kulit/osteomielitis yang tidak sembuh-sembuh

b. Pemeriksaan Laboratorium

1) Pemeriksaan Glukosa

Kriteria diagnosis DM berdasarkan PERKENI 2019 dan ADA 2020:

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

2) Pemeriksaan Albuminuria

Nefropati diabetik didiagnosis dengan adanya albuminuria persisten pada dua atau lebih pemeriksaan urinalisis, yang mana dilakukan setidaknya berjarak antara 3 hingga 6 bulan dengan menggunakan sampel urin pagi hari. Albuminuria persisten adalah adanya albumin pada urin yang lebih besar dari 300 mg selama 24 jam atau lebih besar dari 200 mikrogram per menit. Albuminuria yang meningkat sedang adalah ketika laju ekskresi albumin urin antara 30 hingga 300 mg selama 24 jam. Hal ini merupakan penanda awal

nefropati diabetik. Sangat penting untuk menyingkirkan infeksi saluran kemih (ISK) sebagai penyebab albuminuria melalui pemeriksaan urinalisis (Varghese & Jialal, 2020).

International Society of Nephrology (ISN) menganjurkan penggunaan *albumin creatinine ratio (ACR)* untuk penilaian proteinuria serta sebagai sarana pemantauan. Pemeriksaan ACR umumnya digunakan sebagai pengganti pemeriksaan kadar albumin urin 24 jam karena sulitnya pengumpulan urin selama 24 jam. Pemeriksaan ACR menggunakan urin sewaktu (Dwyer & Lewis, 2013; Decroli Eva, 2019). Metode pemeriksaan ACR dengan urin sewaktu memiliki kelebihan yaitu tidak memerlukan waktu lama dalam pengambilan sampel, cukup akurat menggambarkan ekskresi albumin rata-rata karena dapat mengoreksi variasi hasil pemeriksaan, lebih memudahkan dan nyaman bagi pasien sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam melakukan pemeriksaan. Pemeriksaan ACR memiliki kelemahan karena membutuhkan pemeriksaan secara serial untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat (Decroli Eva, 2019). Nilai normal ACR urin adalah kurang dari 30 mg/g, peningkatan ekskresi albumin urin didefinisikan jika hasil ACR lebih dari atau sama dengan 30 mg/g. Variabilitas biologis yang tinggi >20% antara pengukuran, sehingga 2 dari 3 spesimen ACR urin yang dikumpulkan dalam periode 3-6 bulan harus abnormal sebelum mempertimbangkan pasien memiliki albuminuria yang tinggi (ADA, 2020).

3) Pemeriksaan *Estimated Glomerular Filtration (eGFR)*

Estimated Glomerular Filtration (eGFR) adalah perhitungan berdasarkan hasil tes kreatinin serum bersama dengan variabel lain seperti usia, jenis kelamin, dan ras, tergantung pada persamaan yang digunakan. *Estimated Glomerular Filtration* berguna untuk menentukan stadium dan memantau perkembangan CKD (Fried & Carlton, 2019; Gosmanova et al, 2014).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) merekomendasikan perhitungan eGFR menggunakan *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Gosmanova et al, 2014). Persamaan CKD-EPI adalah eGFR yang umumnya digunakan secara rutin oleh laboratorium dengan serum kreatinin dan kalkulator eGFR yang tersedia *online*, eGFR < 60 mL/menit/1,73 m² dianggap abnormal meskipun optimal ambang batas untuk diagnosis klinis masih diperdebatkan pada orang dewasa yang lebih tua, eGFR juga digunakan dalam menentukan stadium CKD dan untuk memantau perkembangan CKD (Tabel 3) (ADA, 2020).

Tabel 3. Stadium CKD berdasarkan kategori GFR (Marshall & Flyvbjerg, 2017)

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

c. Pemeriksaan histopatologi

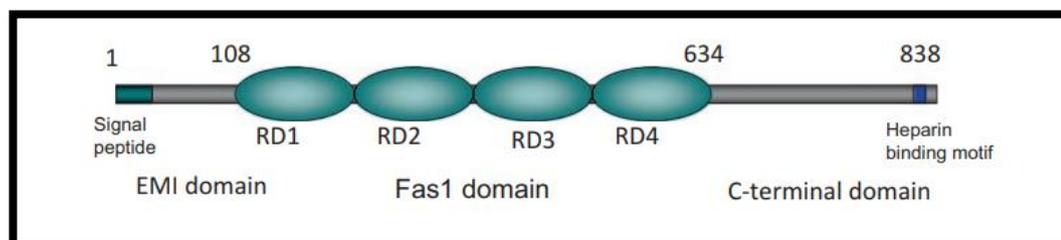
Biopsi ginjal merupakan *gold standart* diagnosis ND, risiko perdarahan harus dipertimbangkan dengan hati-hati pada pasien yang menderita hipertensi, disfungsi ginjal, atau anemia (Qi *et al.*, 2017). Manifestasi patologis ND adalah glomerulosklerosis dengan penebalan membran basalis di glomerulus dan ekspansi mesangial serta peningkatan penimbunan MES (Alicic et al, 2017).

Perubahan dini yang terjadi pada ginjal diabetik adalah hiperfiltrasi di glomerulus, hipertrofi glomerulus, peningkatan ekskresi albumin urin (EAU), peningkatan ketebalan membran basal, ekspansi mesangial dengan penimbunan

protein-protein MES seperti kolagen tipe I dan tipe V, fibronektin, periostin, *tenascin-C*, serta mukopolisakarida asam (Kii et al, 2010; Alicic et al, 2017). Nefropati diabetik lanjut ditandai dengan proteinuria, penurunan fungsi ginjal, penurunan bersihan kreatinin, glomerulosklerosis dan fibrosis interstisial (Alicic et al, 2017).

2.3 Periostin

Periostin disebut juga *osteoblast-specific factor-2* yang dikategorikan sebagai protein matriks ekstraseluler (ECM) berisi sekuens sinyal khas, yaitu 4 *cysteine-rich repeat domains*, EMI domain dan *C-terminal variable domain* (Gambar 7). Secara struktural periostin homolog dengan β ig-H3 (68 kDa *transforming growth factor- β 1 induced protein*) dan protein adhesi sel saraf serangga (*fascilin*) (Masuoka et al, 2012; Mael et al, 2014).



Gambar 7. Struktur Periostin (Duchamp & Colnot, 2019)

Periostin merupakan protein matriks ekstraseluler yang diekspresikan pada tingkat basal. Periostin berfungsi sebagai ligan untuk berinteraksi dengan integrin pada permukaan sel untuk mendukung adhesi dan migrasi sel epitel. Periostin berperan dalam patogenesis fibrosis jaringan dengan menginduksi angiogenesis, proliferasi dan diferensiasi fibroblas, serta persistensi myofibroblas (Conway et al, 2014). Daerah terminal-C periostin mengatur komposisi dan interaksi antara sel dan matriks, yaitu dengan menggabungkan berbagai protein

matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe I dan tipe V, fibronektin, *tenascin-C*, serta asam mukopolisakarida (Jia et al 2020).

Periostin juga dapat berperan pada penyembuhan luka. Ontsuka *et al* melaporkan bahwa periostin secara signifikan disimpan di bawah jaringan granulasi dan persimpangan dermal-epidermal dari margin luka. Model tikus yang kekurangan periostin menunjukkan adanya penundaan penyembuhan luka dan penyembuhan luka dapat dipercepat setelah diberikan periostin eksogen. Mekanisme yang terjadi adalah periostin dapat mempercepat penyembuhan luka kulit dengan mengaktifkan fibroblast (Ontsuka et al, 2012).

Penelitian awal menunjukkan bahwa periostin secara khusus diekspresikan dalam jaringan periosteal dan ligamen periodontal (Kii et al, 2010). Beberapa penelitian melaporkan bahwa periostin terdapat di banyak jaringan seperti jantung, kulit, tumor, dan pembuluh darah, yang mana kandungan tertinggi dilaporkan pada aorta, saluran pencernaan bagian bawah, plasenta, rahim, jaringan tiroid, dan payudara (Pepe et al, 2018). Dalam bidang kardiologi, ekspresi periostin meningkat dengan cepat ketika miokardium rusak atau selama proses remodeling jantung. Ketika miokardium rusak atau jantung mengalami remodeling, ekspresi periostin meningkat dengan cepat untuk membantu penyembuhan jantung, menginduksi proliferasi kardiomyosit yang berdiferensiasi, sehingga mempercepat proses perbaikan infark miokard (Guerrot et al, 2012). Periostin juga dapat meningkatkan proliferasi jaringan inflamasi seperti asma dan rhinitis (Izuhara *et al*, 2014). Laporan lain oleh Kanemitsu *et al* menemukan bahwa serum periostin meningkat secara signifikan pada pasien dengan asma alergi (Kanemitsu *et al*, 2013). Ekspresi periostin juga akan meningkat signifikan pada proses patologis seperti tumor, infark miokard, dan perbaikan luka (Jackson et al, 2009), namun sebagian besar penelitian telah menunjukkan bahwa ekspresi periostin meningkat secara signifikan pada jaringan patologis ginjal dan

secara signifikan terkait dengan penurunan fungsi ginjal (Jackson et al, 2009; Jia et al 2020).

Periostin adalah molekul adhesi sel yang biasanya tidak ada di ginjal normal, namun pada kondisi lesi tubulointerstitial, periostin diekspresikan di ginjal dan dieliminasi dalam urin. Inilah sebabnya mengapa periostin urin dapat digunakan sebagai penanda cedera pada tingkat ini. Karena kadar periostin yang tinggi dapat diidentifikasi pada pasien DM sebelum albuminuria signifikan, periostin dapat mewakili penanda dini cedera ginjal pada pasien DM (Gluhovschi et al, 2016).

2.4 Periostin Pada Nefropati Diabetik

Selama proses perkembangan ginjal, periostin diekspresikan sangat tinggi di interstitium perirenal dan interstitium periureteral. Setelah perkembangan ginjal selesai, maka ekspresi periostin berkurang secara signifikan. Pada jaringan patologis pasien CKD, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa ekspresi periostin meningkat secara signifikan dan terkait dengan penurunan fungsi ginjal. Satirapoj *et al* melaporkan bahwa ekspresi mRNA dan protein periostin pada berbagai model hewan dilaporkan meningkat, terutama yang diekspresikan dalam sitoplasma sel epitel tubulus ginjal (Jia, 2020; Satirapoj et al, 2015).

Mekanisme spesifik peningkatan periostin urin pada pasien CKD masih belum jelas. Menurut penelitian yang ada, periostin urin sebagian besar berasal dari tubulus ginjal. Dispekulasikan bahwa periostin mungkin berasal dari kapasitas sisa sekresi sel epitel tubulus ginjal atau yang dilepaskan langsung oleh sel yang terkelupas (Satirapoj, 2015). Membran filtrasi glomerulus normal memungkinkan protein dengan massa molekul relatif di bawah 40.000 dapat melewati glomerulus dengan lancar. Ketika penghalang molekuler membran

filtrasi glomerulus rusak, maka periostin serum dapat memasuki urin melalui membran filtrasi tersebut. Periostin diekspresikan dalam urin dan jaringan patologis pasien CKD (Jefferson et al, 2008).

Beberapa mekanisme periostin pada penyakit ginjal telah dipelajari dan masih dilakukan penelitian lebih lanjut. Studi menyatakan bahwa periostin berikatan dengan reseptor integrin. Periostin dan integrin berbagi ekspresi spasial subunit $\alpha\beta$ serta ekspresi periostin dan $\alpha\beta$ integrin dapat dideteksi dalam sel mesangial glomerulus. Periostin dapat mengaktifkan *integrin-linked kinase* (ILK) dan mempengaruhi kelangsungan hidup, proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel dengan mengikat subunit integrin α/β , yang mana berpartisipasi pada perkembangan penyakit glomerulus disertai dengan proteinuria (Sorocos et al, 2011; Kang et al, 2010). Periostin juga dilaporkan terlibat dalam jalur fibrosis yang dimediasi Angiotensin II (Ang II). Sistem renin-angiotensin adalah inti dari berbagai mekanisme yang mengarah pada perkembangan fibrosis ginjal. Penelitian telah menunjukkan bahwa Ang II dapat menginduksi ekspresi periostin pada fibroblas dan sel otot polos pembuluh darah melalui jalur Ras/p38MAPK, CREB, ERK1/2, TGF- β 1, dan jalur pensinyalan PI3K (Kang et al, 2010). Setelah memblokir efek Ang II, maka terjadi peningkatan hemodinamik ginjal serta penurunan proteinuria dan ekspresi periostin di jaringan ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa periostin terlibat dalam proses fibrosis ginjal yang diinduksi Ang II, tetapi mekanisme spesifiknya masih harus dipelajari (Jia et al, 2020).

Telah dilaporkan juga bahwa transisi epitel-mesenkimal (EMT) dapat menyebabkan fibrosis tubulointerstitial dan perkembangan ND. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian telah menemukan bahwa TGF- β dapat mempromosikan transformasi jaringan epitel ginjal ke jaringan mesenkimal pada pasien dengan ND (Hills & Squires, 2010). Diperkirakan bahwa peran periostin pada cedera ginjal dan *remodeling* jaringan ginjal serupa dengan cedera jaringan lainnya. Periostin

dapat menginduksi diferensiasi sel, meningkatkan ekspresi TGF- β , dan deposisi matriks ekstraseluler. Selain itu, TGF- β juga dapat meningkatkan ekspresi periostin, yang selanjutnya menyebabkan hilangnya fenotipe epitel tubulus ginjal dan pada akhirnya akan menyebabkan fibrosis (Mael et al, 2014). Mekanisme spesifik kemungkinan bahwa TGF- β mengatur level ekspresi dari serangkaian miRNA (miR) melalui protein transduksi sinyal intraseluler Smad3, yang akhirnya mengarah pada kejadian fibrosis ginjal (Meng et al, 2015).

Pada ginjal pasien dengan ND, periostin terutama diekspresikan dalam sel epitel tubulus yang mengalami atrofi dan non-atrofi serta pada area mesangial glomerulus sklerotik. Ketika protein urin tidak meningkat pada tahap awal ND, periostin urin dilaporkan telah meningkat secara signifikan, yang juga terkait dengan proteinuria dan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR). Hal ini menunjukkan bahwa periostin mungkin merupakan penanda awal dan sensitif dari adanya cedera ginjal (Fortunati et al, 2010). Penelitian telah menunjukkan bahwa periostin terutama diproduksi oleh tubulus distal dan kecenderungan adanya transformasi interstisial tubulus distal pada berbagai cedera ginjal dapat dicerminkan oleh adanya periostin (Satirapoj, 2012). Studi lain menunjukkan bahwa cedera tubulus ginjal dapat mendahului cedera glomerulus pada ND. Hal ini dapat menjadi alasan ekskresi beberapa biomarker urin terjadi lebih awal dari albumin. Oleh karena itu, biomarker urin baru untuk diagnosis dini ND secara bertahap telah diusulkan (Jia et al, 2020).

Sebuah studi klinis baru-baru ini mengevaluasi signifikansi klinis periostin urin pada pasien dengan nefropati diabetik tipe 2. Penelitian ini melibatkan 30 sukarelawan sehat dan 328 pasien nefropati diabetik tipe 2 dengan proteinuria normal ($n = 114$), *trace* proteinuria ($n = 100$), atau proteinuria masif ($n = 114$), menggunakan uji imunosorben terkait-enzim (*enzyme-linked immunosorbent assay*) untuk menentukan periostin urin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa

kadar periostin urin pasien pada kelompok proteinuria normal, kelompok *trace* proteinuria, dan kelompok proteinuria masif secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol normal. Peningkatan periostin urin dapat dideteksi sebelum *trace* albuminuria. Hal ini menunjukkan bahwa periostin dapat menjadi biomarker untuk kerusakan ginjal dini pada nefropati diabetik tipe 2, dan mengukur periostin urin pada pasien dengan diabetes tipe 2 dapat membantu memberikan diagnosis dini dan intervensi lanjutan (Jia et al, 2020; Martin, 2011).

2.5 Albumin Urin pada Nefropati Diabetik

Albumin urin adalah penanda diagnostik dan prognostik untuk penyakit ginjal kronis, diabetes dan penyakit kardiovaskular. Sampel urin yang digunakan untuk mengukur albumin dapat dikumpulkan selama periode 24 jam, semalaman (*overnight*), atau sebagai sampel urin spot kapan saja sepanjang hari. Laju ekskresi albumin urin 24 jam (UAER, mg/jam) dianggap sebagai baku emas (Fagerstrom et al, 2015). Berbagai metodologi pengujian telah digunakan untuk memantau albumin urin termasuk turbidimetri, dipstick, *radioimmunoassay*, imunoturbidimetri, imunonefelometri, *high performance liquid chromatography*, *liquid chromatography mass spectrometry*, dan *liquid chromatography tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS) (Seegmiller et al, 2017).

Biomarker memainkan peran penting dalam deteksi dini ND. Adanya mikroalbuminuria merupakan biomarker yang paling sering digunakan dalam deteksi dini. Pada saat yang sama, mikroalbuminuria merupakan penanda disfungsi endotel umum yang ada pada pasien DM, yang mana penanda ini menghubungkan keterlibatan ginjal dengan gangguan kardiovaskular dan serebral. Seiring waktu, telah terbukti bahwa mikroalbuminuria bukan hanya mencerminkan adanya cedera glomerulus, tetapi juga mencerminkan adanya lesi

di tubulus (Gluhovschi et al, 2016). Perubahan pada tubulus ginjal ini, yang disebut tubulopati diabetik, semakin terlibat dalam perkembangan penyakit ginjal diabetik progresif. Adanya cedera tubulus merupakan komponen penting dari perjalanan awal ND dan telah disarankan sebagai kontributor primer berkembangnya nefropati diabetik fase awal (Fiseha & Tamir, 2016).

Secara klinis, ND ditandai dengan adanya peningkatan progresif dalam ekskresi albumin urin (UAE), yang paralel dengan peningkatan tekanan darah dan risiko kardiovaskular. Hal ini disertai dengan penurunan bertahap pada GFR dan akhirnya berkembang menjadi ESRD. Derajat albuminuria dan proteinuria sangat berkorelasi dan juga merupakan prediktor klinis penting progresifitas penyakit ginjal (pada tahap makroproteinuria) (Berhane, 2011).