

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR *KIDNEY INJURY MOLECULE (KIM-1)*
SERUM DAN KIDNEY INJURY MOLECULE 1 (KIM-1) URIN
SEBAGAI PENANDA AWAL NEFROPATI DIABETIK PADA
PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

***ANALYSIS OF SERUM KIDNEY INJURY MOLECULE 1
LEVELS AND URINARY KIDNEY INJURY MOLECULE 1
LEVELS AS AN EARLY MARKER OF DIABETIC
NEFROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS***

**LESTARI
C085 181 003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**ANALISIS KADAR *KIDNEY INJURY MOLECULE (KIM-1)*
SERUM DAN KIDNEY INJURY MOLECULE 1 (KIM-1) URIN
SEBAGAI PENANDA AWAL NEFROPATI DIABETIK PADA
PASIEN 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

**LESTARI
C085 181 003**

Kepada

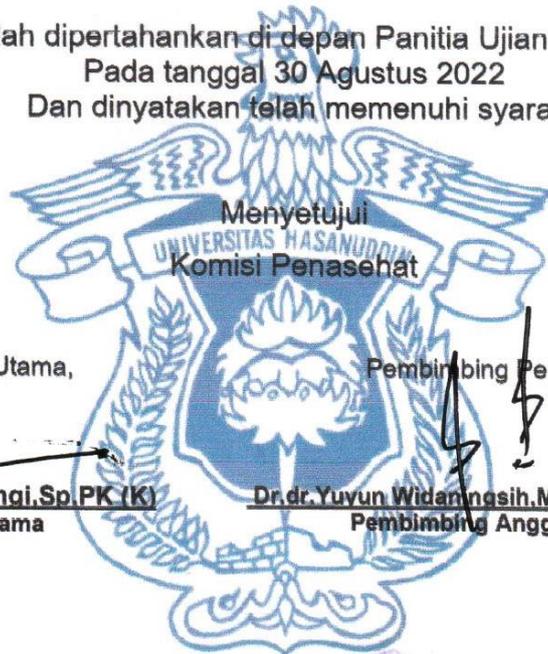
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR KIDNEY INJURY MOLECULE-1 (KIM-1) SERUM DAN
KADAR KIDNEY INJURY MOLECULE-1 URINE SEBAGAI PENANDA AWAL
NEFROPATI DIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh
LESTARI
Nomor Pokok: C085181003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 30 Agustus 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat



Menyetujui
Komisi Penasehat

Pembimbing Utama,

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)
Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping,

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

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), PhD
NIP. 19680518 199802 2 001

Dekan
Fakultas Kedokteran Unhas



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : LESTARI
Nomor Pokok : C085 181 003
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, 01 Agustus 2022

Yang menyatakan,



Lestari

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**ANALISIS KADAR KIDNEY INJURY MOLECULE 1 SERUM DAN KADAR KIDNEY INJURY MOLECULE 1 URIN SEBAGAI PENANDA AWAL 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. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK (K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-K-EMD sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

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

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK (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, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
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 dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK (K), Plt Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik Periode Juni-Juli 2022, yang juga merupakan pembimbing akademik penulis sekaligus dosen pembimbing karya akhir penulis. Guru dan orang tua kami yang bijaksana, selalu sabar kepada semua residen, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.

5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D, Manager PPDS FK UNHAS Periode 2018-2022, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Periode 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana dan penuh dengan kesabaran yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat serta semangat.
8. dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K), Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2015-2017 dan dokter pembimbing karya akhir penulis. Guru kami yang penuh dengan kesabaran, selalu membimbing, mengarahkan, memberi nasehat dan motivasi selama pendidikan serta dengan sangat sabar memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
9. Dr.dr.Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK (K), Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Periode 2015-2021, atas bimbingan dan arahan pada masa-masa awal Pendidikan penulis serta selalu memberi nasihat dan motivasi selama Pendidikan.

10. Semua Guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini. Penulis juga memohon maaf yang sebesar besarnya, selama menempuh Pendidikan begitu banyak kesalahan dari penulis sebagai peserta didik. Penulis juga berdoa semoga guru guru kami senantiasa diberikan kekuatan dan kesehatan lahir dan bathin oleh Allah SWT dalam menjalankan tugas dan aktivitas keseharian, semoga Allah melimpahkan kesabaran yang luas dalam menerima kami dengan segala kekurangan dan kekhilafan yang banyak selama menjadi peserta didik.
11. Pembimbing metodologi Dr dr. Ilham Jaya Patellongi, MS yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
12. Dosen-dosen penguji : Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
13. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
14. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik

RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

15. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
16. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku tersayang Glukosa: dr. Yuni, dr. Cici, dr. Felis, dr. Uswa, dr. Ully, dr. Ita dan dr. Nenden, yang telah berjuang bersama dengan berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
18. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya sayangi dan banggakan semoga tetap semangat dan jangan menyerah dalam menyelesaikan pendidikan serta analis dan teman teman S2 kimia klinik yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
19. Admin Patologi Klinik Nurilawati, SKM, Bela Safira, Indriaty S.Launtina,S.Si dan Andy Rezy Nabila,SH atas semua bantuan dan

dukungannya selama masa pendidikan penulis dan penyelesaian karya akhir ini.

20. 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 Soenyoto, Ibunda Yuliatie, atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih kepada saudara saya tercinta Yulianto, yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, Geprin Marbun 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 Alexa Natania Marbun, 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 sekaligus 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 baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang

Makassar, Agustus 2022

Lestari

ABSTRAK

Lestari. Analisis Kadar *Kidney Injury Molecule 1 (Kim-1)* Serum dan *Kidney Injury Molecule 1 (Kim-1)* Urine sebagai Penanda Awal Nefropati Diabetik pada Pasien DM Tipe 2 (Dibimbing oleh Fitriani Mangarengi dan Yuyun Widaningsih)

Nefropati diabetik merupakan penyebab tersering *end stage renal disease (ESRD)*. Deteksi dini penyakit ini penting untuk mencegah timbulnya ESRD. *Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1)* merupakan salah satu molekul yang sering digunakan dalam mendeteksi cedera pada ginjal. KIM-1 adalah protein membran tipe I yang terdiri dari bagian ekstraseluler dan bagian sitoplasma. Pada cedera tubulus ginjal akut, ekspresi KIM-1 di ginjal meningkat secara signifikan dibandingkan dengan populasi sehat. Demikian juga pada penyakit ginjal kronis (PGK), KIM-1 juga merupakan biomarker sensitif untuk cedera tubulus proksimal kronis. KIM-1 ini dapat diukur pada serum maupun urin. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis kadar KIM-1 serum dan urin sebagai penanda awal nefropati diabetik pada pasien DM tipe 2.

Penelitian ini dengan desain *cross-sectional* menggunakan sampel DM tipe 2 dan orang sehat sebagai kontrol. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 88 subyek dengan rincian 34 subyek ND, 36 subyek non-ND dan 18 subyek kontrol. KIM-1 serum maupun urin diperiksa dengan metode ELISA. Data dianalisis dengan uji *Annova* dan kurva *Receiver Operating Characteristics (ROC)* menggunakan SPSS versi 25.

Hasil penelitian diperoleh tidak terdapat peningkatan kadar KIM-1 serum pada ND dibandingkan dengan non-ND dan kontrol ($p=0,078$), sedangkan KIM-1 urin pada ND signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan non-ND dan kontrol ($p<0,001$). Kadar KIM-1 serum maupun urine dapat digunakan untuk deteksi nefropati diabetik dengan AUC ROC masing-masing 0,822 ($p<0,001$), namun KIM-1 urin menunjukkan hasil yang lebih akurat.

Kata kunci: DM tipe 2, Nefropati Diabetik, KIM-1 serum, KIM-1 urin

ABSTRACT

Lestari. *Analysis of Serum Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) and Urine Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) Levels as Early Markers of Diabetic Nephropathy in Type 2 DM Patients* (Supervised by Fitriani Mangarengi dan Yuyun Widaningsih)

Diabetic nephropathy is the most common cause of end stage renal disease (ESRD). Early detection of this disease is important to prevent the onset of ESDR. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) is a molecule that is often used to detect kidney injury. KIM-1 is a type I membrane protein consisting of an extracellular portion and a cytoplasmic portion. In acute renal tubular injury, KIM-1 expression in the kidney was significantly increased compared to the healthy person. Likewise in chronic kidney disease (CKD), KIM-1 is also a sensitive biomarker for chronic tubular proximal injury. This KIM-1 can be measured in serum and urine. The purpose of this study was to analyze serum and urine KIM-1 levels as an early marker of diabetic nephropathy in type 2 DM patients.

These study were a cross-sectional design collecting type 2 DM and healthy person as controls. The number of samples in this study were 88 subjects with details of 34 ND subjects, 36 non-ND subjects and 18 control subjects. KIM-1 serum and urine were examined by ELISA method. Data were analyzed by *Annova test* and Receiver Operating Characteristics (ROC) curve using SPSS version 25.

The results showed that there was no increase in serum KIM-1 levels in ND compared to non-ND and controls ($p=0.078$), while urine KIM-1 in ND was significantly higher than non-ND and controls ($p<0.001$). Serum and urine KIM-1 levels can be used to detect diabetic nephropathy with AUC ROC of 0.822 ($p<0.001$) each, but urine KIM-1 showed more accurate.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, serum KIM-1, urine KIM-1.

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	i
ABSTRAK	vii
ABSTRAC	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Hipotesis Penelitian.....	4
E. Manfaat Penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Nefropati Diabetik.....	6
1. Definisi.....	6
2. Epidemiologi	6
3. Faktor Risiko.....	8
4. Patogenesis.....	11
5. <i>Natural History</i>	16

6. Diagnosis	20
7. Tatalaksana	28
B. <i>Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1)</i>	
1. Tinjauan Dasar KIM-1	33
2. Makna Klinis KIM-1	35
3. KIM-1 pada Nefropati Diabetik	41
C. KERANGKA PENELITIAN	
1. Kerangka Teori	44
2. Kerangka Konsep	45
III. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	46
B. Tempat dan Waktu Penelitian	46
C. Populasi Penelitian	46
D. Sampel Penelitian	46
E. Perkiraan Besar Sampel	47
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	47
G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	48
H. Cara Kerja	48
I. Skema Alur Penelitian	60
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	61
K. Metode Analisis	63
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	70
A. Hasil Penelitian	70

B. Pembahasan.....	73
C. Ringkasan Penelitian.....	80
V. SIMPULAN DAN SARAN.....	81
A. Simpulan.....	81
B. Saran.....	81
DAFTAR PUSTAKA.....	80
Lampiran.....	86

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Faktor risiko nefropati diabetik.....	8
2.	Stadium CKD berdasarkan katagori	25

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Lesi patologi pada nefropati diabetik	16
2. Perjalanan klinis nefropati diabetik	20
3. Lesi patologis pada nefropati diabetik	26
4. Struktur KIM-1 pada manusia	34
5. Mekanisme peningkatan ekspresi KIM-1 pada cedera ginjal akut..	37
6. Peningkatan ekspresi KIM-1 plasma dan urin didapatkan pada AKI dan CKD dibandingkan dengan populasi sehat (<i>healthy volunteer</i>)	40
7. Peran KIM-1 pada <i>acute kidney injury (AKI)</i> dan <i>chronic kidney disease (CKD)</i>	41
8. Kadar KIM-1 pada nefropati diabetik	42
9. Kerangka berpikir	45
10. Kerangka Konsep	45
11. Pengenceran KIM-1	53
12. Pengenceran KIM-1	59
13. Alur Penelitian	62

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Persetujuan Etik.....	86
2. Naskah Penejelasan untuk Mendapat Persetujuan.....	87
3. Formulir <i>Informed Consent</i>	90
4. Data Penelitian.....	91
5. <i>Curriculum Vitae</i>	94

DAFTAR SINGKATAN

μL	: Mikroliter
ACEI	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGE	: <i>Advanced Glycosylation End products</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Antagonist</i>
AUC	: <i>Area Under the Curve</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CSF	: <i>cerebrospinal fluid</i>
DKD	: <i>Diabetic kidney disease</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
eGFR	: <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ESRD	: <i>End-Stage-Renal Disease</i>
FKUH	: <i>Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin</i>
<i>g</i>	: <i>Gram</i>
GBM	: <i>Gloerular Basement Membrane</i>
GBM	: <i>Glomerular Basement Membrane</i>
HAVCR1	: <i>Hepatitis A virus cellular receptor 1</i>
HbA1C	: <i>Hemoglobin 1C</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>

IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
ISK	: Infeksi Saluran Kencing
KDa	: Kilo Dalton
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
KIM-1	: <i>Kidney Injury Molecule 1</i>
K-W	: Kimmelstiel-Wilson
L	: Liter
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
mg	: Miligram
MILIBS	: <i>metal ion-dependent ligand binding site</i>
ml	: Mililiter
mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
ND	: Nefropati Diabetik
NF-kB	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
ng	: Nanogram
NGSP	: <i>National Glycohaemaglobin Standarization Program</i>
nm	: <i>nanometer</i>
OD	: <i>Optic Density</i>
PGK	: Penyakit Ginjal Kronis
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>
RNA	: <i>Ribonucleated Acid</i>
ROC	: <i>receiver operator characteristic</i>
RPM	: <i>Revolutions Per Minute</i>

RSPTN	: Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri
SD	: <i>Slit Diaphragm</i>
STAT3	: <i>signal transducer and activator of transcription 3</i>
TBM	: <i>Tubuler Basement Membrane</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor- β1</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
TXA2	: <i>Tromboxane A2</i>
UACR	: <i>Urinary Albumin-To Creatinine Ratio</i>
UAE	: <i>urine albumin excretion</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Nefropati diabetik (ND) merupakan penyebab tersering *end stage renal disease (ESRD)*. Nefropati diabetik juga merupakan penyakit multifaktorial yang juga berhubungan dengan genetik, hiperglikemia, hipertensi dan faktor risiko yang lainnya (Shahbazian and Rezaii, 2013). Hiperglikemia adalah faktor terpenting menjadi penyebab nefropati diabetik baik pada Diabetes mellitus (DM) tipe 1 maupun DM tipe 2. Hiperglikemia menyebabkan produksi substansi toksik berupa *advanced glycosylated end product (AGE)* (Fu *et al.*, 2019).

International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2017 memperkirakan terdapat 451 juta penderita diabetes di seluruh dunia, dan jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 693 juta pada tahun 2045 (Saran *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2018; Holman *et al.*, 2015; Najafian *et al.*, 2015). Khusus untuk DMT2, sekitar 35%-50% pasien mengalami berbagai kerusakan ginjal yang didapatkan berupa mikroalbuminuria, albuminuria persisten, gangguan fungsi ginjal (Saran *et al.*, 2018). Meskipun prevalensi keseluruhan diabetes dan komplikasinya meningkat, laporan menunjukkan bahwa prevalensi nefropati diabetik mungkin stabil (Afkarian *et al.*, 2016).

Beberapa faktor risiko dapat menjadi pencetus (inisiasi), faktor yang meningkatkan kerentanan dan faktor progresi nefropati diabetik. Faktor kerentanan meliputi usia, jenis kelamin, ras/etnis, dan riwayat keluarga, Faktor inisiasi meliputi hiperglikemia dan AKI. Sedangkan faktor progresi seperti hipertensi, faktor diet, dan obesitas (Alicic *et al.*, 2013). Dua dari faktor risiko yang paling dominan adalah hiperglikemia dan hipertensi (Alicic *et al.*, 2013).

Diagnosis klinis nefropati diabetik didasarkan pada pengukuran eGFR dan albuminuria serta gambaran klinis, seperti durasi diabetes dan adanya retinopati diabetik (Tuttle *et al.*, 2014; Alicic *et al.*, 2017). Nefropati diabetik didiagnosis secara klinis apabila rasio albumin-kreatinin urin >30 mg/g dan/atau penurunan eGFR di bawah 60 ml/menit per 1,73 m² (National Kidney Foundation, 2012). Berbagai jenis biomarker lainnya juga sering digunakan untuk menilai progresi penurunan fungsi ginjal pada nefropati diabetik salah satunya adalah *Kidney Injury Molecule 1* (KIM-1).

Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) adalah protein membran tipe I yang terdiri dari bagian ekstraseluler dan bagian sitoplasma. KIM-1 pada ginjal berperan sebagai biomarker awal cedera ginjal akut dan dapat digunakan untuk memprediksi luaran ginjal jangka panjang (Song *et al.*, 2019). Pada cedera tubulus ginjal akut, ekspresi KIM-1 di ginjal meningkat secara signifikan dibandingkan dengan populasi sehat. Begitu juga pada penyakit ginjal kronis (PGK), KIM-1 juga merupakan biomarker sensitif untuk cedera tubulus proksimal kronis (Gardiner *et al.*, 2012). Khusus pada nefropati

diabetik, KIM-1 pada serum maupun urin cenderung meningkat seiring dengan peningkatan albuminuria (Quang *et al.*, 2020; EL-Attar *et al.*, 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut, KIM-1 memiliki makna klinis yang signifikan pada nefropati diabetik. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian analisis kadar KIM-1 serum dan KIM-1 urine sebagai penanda dini nefropati diabetik pada pasien DM tipe 2.

B. RUMUSAN MASALAH

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

1. Apakah terdapat perbedaan kadar KIM-1 Serum pada pasien DM tipe 2 dengan nefropati diabetik dan non nefropati diabetik ?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar KIM-1 Urine pada pasien DM tipe 2 dengan nefropati diabetik dan non nefropati diabetik?
3. Apakah kadar KIM-1 Serum dan KIM-1 Urine pada pasien DM tipe 2 dapat dipertimbangkan sebagai penanda awal nefropati diabetik?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar KIM-1 serum dan KIM-1 urine sebagai penanda awal terjadinya nefropati diabetik pada pasien diabetes mellitus tipe 2.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar KIM-1 Serum pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan nefropati diabetik dan non nefropati diabetik
- b. Diketuainya kadar KIM-1 urine pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan nefropati diabetik dan non nefropati diabetik
- c. Diketuainya perbedaan kadar KIM-1 serum dan KIM-1 urine pada pasien DM tipe 2 dengan nefropati diabetik dan non nefropati diabetik

D. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Ditemukan peningkatan kadar KIM-1 serum pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan nefropati diabetik dibandingkan non nefropati diabetik
2. Ditemukan peningkatan kadar KIM-1 urine pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan nefropati diabetik dibandingkan dengan non nefropati diabetik

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan tentang KIM-1 serum dan KIM-1 urine sebagai penanda awal nefropati diabetik pada DM tipe 2.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam deteksi dini adanya komplikasi ND pada DM tipe 2 dan menentukan

penatalaksanaan yang tepat guna mencegah perkembangan kearah ESRD.

3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Nefropati diabetik

1. Definisi

Nefropati diabetik atau juga disebut *Diabetic kidney disease (DKD)* merupakan penyebab tersering *end stage renal disease (ESDR)*. Secara klinis, nefropati diabetik adalah penyakit glomerulosklerosis difuse atau noduler dengan perubahan hemodinamik berupa peningkatan tekanan intraglomerulus dan hiperfiltrasi (Fu *et al.*, 2019).

Hiperglikemia menjadi faktor kunci penyebab nefropati diabetik baik pada DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Hiperglikemia menyebabkan produksi substansi toksik berupa *advanced glycosylated end product (AGE)*. Namun, sebagai tambahan nefropati diabetik juga merupakan penyakit multifactorial yang juga berhubungan dengan genetik, hipertensi dan faktor risiko yang lainnya (Shahbazian and Rezaii, 2013).

2. Epidemiologi

Selama beberapa dekade terakhir, prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) terus meningkat. Pada tahun 2017, *International Diabetes Federation (IDF)* memperkirakan terdapat 451 juta penderita diabetes di seluruh dunia, dan jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 693 juta pada tahun 2045. Di antara kasus diabetes yang didiagnosis

tersebut, sekitar 90% dari pasien memiliki DMT2, dan hampir setengah dari pasien DMT2 akhirnya berkembang menjadi penyakit ginjal kronis (PGK) (Saran *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2018; Holman *et al.*, 2015; Najafian *et al.*, 2015).

Sebagai tambahan, di antara 425 juta menderita diabetes berusia 20-79 tahun, 50% tidak terdiagnosis dan sekitar 4,0 juta meninggal, yang merupakan 14,5% dari semua penyebab kematian global pada rentang usia tersebut (Karuranga *et al.*, 2018). Menurut jenis kelamin, prevalensi diabetes pada wanita diperkirakan sebesar 8,4%, sedikit lebih rendah dari prevalensi pada pria (9,1%). Tiga negara atau wilayah teratas dalam hal prevalensi diabetes adalah Cina, India, dan Amerika Serikat (Cho *et al.*, 2018). Di Cina, nefropati diabetik melampaui glomerulonefritis dan menjadi penyebab utama ESRD. Khusus untuk DMT2, sekitar 35%-50% pasien mengalami berbagai kerusakan ginjal yang didapatkan berupa mikroalbuminuria, albuminuria persisten, gangguan fungsi ginjal (Saran *et al.*, 2018).

Meskipun prevalensi keseluruhan diabetes dan komplikasinya meningkat, laporan menunjukkan bahwa prevalensi nefropati diabetik mungkin stabil. Di Amerika Serikat, dari tahun 1988 hingga 2014, prevalensi keseluruhan nefropati diabetik pada orang dewasa didapatkan dalam prevalensi yang relatif stabil sedangkan prevalensi albuminuria menurun dan prevalensi penurunan eGFR meningkat (Afkarian *et al.*, 2016).

3. Faktor Risiko

Faktor risiko nefropati diabetik diklasifikasikan sebagai faktor kerentanan (seperti usia, jenis kelamin, ras/etnis, dan riwayat keluarga), faktor inisiasi (seperti hiperglikemia dan AKI), dan faktor progresi (seperti hipertensi, faktor diet, dan obesitas) seperti pada tabel 1 di bawah (Alicic *et al.*, 2013). Dua dari faktor risiko yang paling dominan adalah hiperglikemia dan hipertensi.

Tabel 1 Faktor risiko nefropati diabetik (Alicic *et al.*, 2013).

Fakor risiko	Faktor kerentanan	Faktor inisiasi	Faktor progresi
Faktor demografi			
Usia tua	+		
Jenis kelamin pria	+		
Ras/etnik (kulit hitam, Asia, Indian, Hispanik)	+		+
Herediter			
Riwayat keluarga dengan nefropati diabetik	+	+	
Penyakit ginjal genetic			
Kondisi sistemik			
Hiperglikmia	+	+	+
Obesitas	+	+	+
Hipertensi	+		+
Cedera ginjal			
AKI		+	+
Toksin		+	+
Merokok	+		+
Faktor Diet			
Intake tinggi protein	+		+

Beberapa faktor risiko di atas akan dijelaskan sebagai berikut:

a. *Hiperglikemia*

Penelitian pada pasien Diabetes Melitus tipe 1 (DMT1) atau DMT2 menunjukkan bahwa kontrol glukosa darah intensif pada awal perjalanan penyakit menunjukkan efek menguntungkan jangka panjang terhadap risiko nefropati diabetik (Alicic *et al.*, 2017). Kontrol glikemik intensif awal dapat mencegah kerusakan ireversibel, seperti perubahan epigenetik akibat hiperglikemia (Alva *et al.*, 2015). Pada pasien dengan DMT1, intervensi kontrol glukosa intensif dengan target HbA1C 7% mengurangi risiko 9 tahun timbulnya mikroalbuminuria dan makroalbuminuria masing-masing sebesar 34% dan 56%, dibandingkan dengan perawatan standar (Nathan *et al.*, 2014). *Follow up* selama 22 tahun didapatkan kelompok terapi intensif memiliki risiko sekitar 50% lebih rendah mengalami eGFR rendah (<60 ml/menit per 1,73 m²), dan penurunan tingkat rata-rata penurunan eGFR berkurang secara signifikan dari 1,56 ml/menit per 1,73 m² per tahun dengan terapi standar untuk menjadi 1,27 ml/menit per 1,73 m² per tahun dengan terapi intensif (de Boer *et al.*, 2011). Demikian pula, pada pasien dengan DMT2 yang baru didiagnosis, 10 tahun intervensi kontrol glikemik intensif dengan target HbA1C 7% menghasilkan pengurangan 24% komplikasi mikrovaskular, termasuk nefropati, dibandingkan dengan terapi konvensional (Holman *et al.*, 2008; Bilous, 2008). Setelah 12 tahun, kontrol glikemik intensif menghasilkan pengurangan 33% dalam risiko pengembangan mikroproteinuria atau proteinuria dan pengurangan yang

signifikan dalam peningkatan kreatinin dua kali lipat serum dibandingkan kelompok terapi konvensional (Holman *et al.*, 2008; Bilous, 2008).

b. *Hipertensi*

Pada pasien dengan DM2 yang baru terdiagnosis, pengobatan dengan target tekanan darah 150/85 mmHg selama rata-rata 15 tahun menghasilkan pengurangan risiko komplikasi mikrovaskular sebesar 37% yang signifikan dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan target 180/105 mmHg. Setiap peningkatan 10-mmHg dalam tekanan darah sistolik berhubungan dengan peningkatan 15% mikro dan makro albuminuria dan gangguan fungsi ginjal (eGFR <60 ml/menit per 1,73 m² atau peningkatan kadar kreatinin dua kali lipat) (Ratnakaran *et al.*, 2006). Secara umum, tekanan darah sistolik awal >140 mmHg pada pasien dengan DM2 telah dikaitkan dengan risiko ESRD dan kematian yang lebih tinggi (Bakris *et al.*, 2003; Pohl *et al.*, 2005).

c. *Genetik*

Dari sudut pandang genetik, diabetes dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori: monogenik, termasuk diabetes mellitus neonatal dan diabetes onset maturitas pada usia muda, dan poligenik termasuk DMT1 dan DMT2. Sampai saat ini, nefropati diabetik yang diinduksi DMT2 tidak berkembang pada semua pasien DMT2, bahkan mereka dengan kontrol glikemik jangka panjang yang buruk. Pasien diabetes yang memiliki riwayat keluarga hipertensi atau penyakit kardiovaskular lebih mungkin mengalami nefropati

diabetik (Fu *et al.*, 2019). Fakta ini mendukung bahwa faktor genetik mungkin memainkan peran sentral dalam predisposisi DMT2-nefropati diabetik.

Sampai saat ini, lebih dari 100 varian genetik yang terkait dengan DMT2 dan nefropati diabetik telah diidentifikasi (Fuchsberger *et al.*, 2016). Gen-gen ini mengungkapkan arsitektur genetik DMT2 dan nefropati diabetik. Gen GABRR1 dikaitkan dengan mikroalbuminuria pada DMT2 Eropa, namun tidak pada populasi Asia dengan DMT2 (van Zuydam *et al.*, 2018).

4. Patogenesis

Hiperglikemia tidak hanya menyebabkan tetapi juga memperburuk lesi glomerulus (Shahbazian and Rezali, 2013). Kadar glukosa yang tinggi menyebabkan gangguan pertumbuhan sel dan produksi faktor pertumbuhan serta terjadinya gen yang pada akhirnya akan meningkatkan matriks ekstraseluler. Hiperglikemia dapat menyebabkan produk beracun yang dapat menyebabkan cedera sel. TGF β adalah salah satu produk beracun tersebut. TGF β meningkatkan produksi matriks ekstraseluler di mesangium glomerulus dan menghambat sintesis kolagenase sehingga terjadi peningkatan matriks ekstraseluler.

Efek metabolik dari hiperglikemia yang berkepanjangan adalah produksi *advanced glycosylated end product (AGE)*. Pada hiperglikemia,

kelebihan glukosa berikatan dengan asam amino dalam darah atau protein jaringan yang menyebabkan produksi AGE (Shahbazian and Rezali, 2013).

Advanced glycosylated end product (AGE) mengikat kolagen dan menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan komplikasi ginjal. Hiperglikemia jangka panjang menyebabkan perubahan struktural beberapa protein dengan aktivitas biologis yang tinggi, seperti HbA1c. Studi menunjukkan bahwa protein yang mengandung AGE meningkatkan aktivitas protein kinase C dan munculnya TGF β . Protein kinase C memberikan peran penting dalam proliferasi dan diferensiasi sel, dan apoptosis. Enzim ini meningkatkan matriks ekstraseluler dan sitokin serta produksi endotelin. Perubahan ini menyebabkan penebalan membran basal glomerulus dan obstruksi arteri serta peningkatan permeabilitas glomerulus (Shahbazian and Rezali, 2013).

Enzim penting lainnya dalam patogenesis nefropati diabetik adalah aldose reduktase. Enzim ini mengubah glukosa menjadi sorbitol melalui jalur poliol. Hiperglikemia jangka panjang meningkatkan aktivitas enzim dan produksi sorbitol, yang kemudian meningkatkan matriks ekstraseluler. Akumulasi matriks ekstraseluler di mesangium dan membran basal glomerulus (GBM) meningkatkan volume mesangium dan penebalan GBM (Shahbazian and Rezali, 2013).

Beberapa metabolit asam arakidonat dengan mengaktifkan reseptor TXA₂ (tromboksan A₂) menyebabkan stres oksidatif dan cedera glomerulus

(Nosadini *et al.*, 2006). Perubahan histologis paling awal adalah penebalan GBM. Kira-kira setelah 3 sampai 5 tahun hialinisasi arteriol aferen dan eferen sudah terjadi. Peningkatan volume mesangium terlihat sekitar 3 sampai 5 tahun setelah onset diabetes, yang terkadang mencapai 15 tahun (Shahbazian and Rezali, 2013).

Penebalan GBM dan peningkatan matriks mesangial pada nefropati *overt* sering terjadi. Ekspansi matriks mesangial menyebabkan sklerosis glomerulus. Pada sekitar setengah dari pasien sklerosis glomerulus memiliki pola nodular yang dikenal sebagai nodul Kimmelstiel-Wilson (nodul K-W) yang menunjukkan sklerosis glomerulus berat. Patogenesis lesi histologis sama pada diabetes tipe 1 dan 2. Lesi patologis utama yang menyebabkan albuminuria klinis dan nefropati adalah peningkatan matriks mesangial. Ekspansi matriks mesangial sangat meningkatkan perkembangan hipertensi sistemik dan ekskresi albumin urin (Shahbazian and Rezali, 2013).

Lesi glomerulus lainnya adalah pemisahan podosit dari GBM dan penurunan prosesnya yang akan menyebabkan memburuknya proteinuria. Faktor penting lainnya dalam perkembangan lesi glomerulus adalah gangguan hemodinamik. Auto-regulasi aliran darah ginjal terganggu pada nefropati diabetik, sehingga pelebaran abnormal arteriol aferen menyebabkan peningkatan filtrasi glomerulus dan ini dapat menyebabkan sklerosis glomerulus dalam jangka panjang. Setelah terjadi sklerosis, aliran darah di glomerulus yang masih utuh meningkat dan menyebabkan

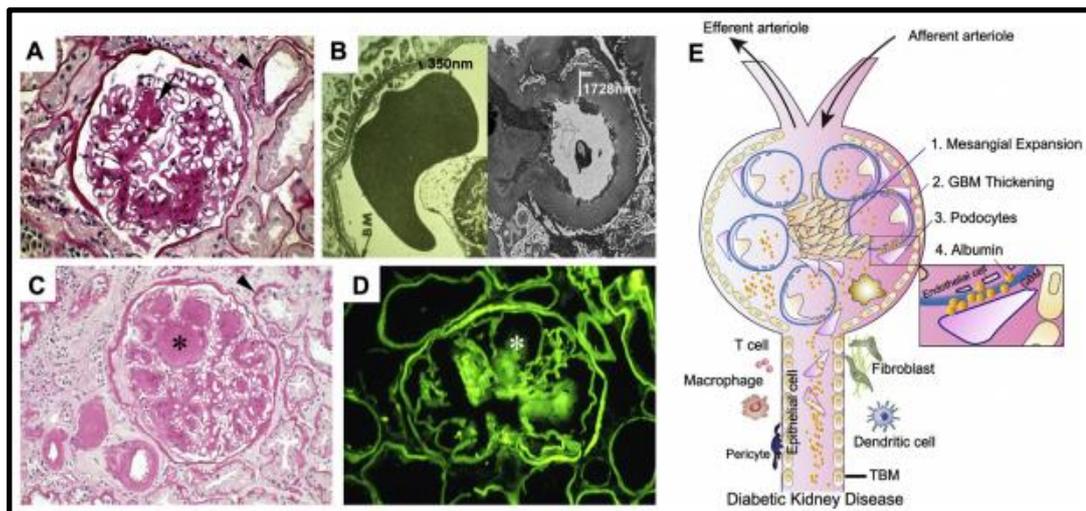
peningkatan tekanan glomerulus sehingga akhirnya terjadi sklerosis (Shahbazian and Rezali, 2013).

Tekanan darah sistemik juga dapat langsung berpindah ke glomeruli dan menyebabkan sklerosis glomerulus. Pada diabetes tipe 1 dengan mikroalbuminuria, tekanan darah sistemik akan mulai meningkat, meskipun mungkin masih dalam kisaran normal. Banyak pasien dengan diabetes tipe 2 juga memiliki hipertensi esensial yang meningkat setelah awal lesi ginjal (Shahbazian and Rezali, 2013).

Selain perubahan pada glomerulus, pada nefropati diabetes juga terjadi hipertrofi tubular yang diamati setelah hanya beberapa hari hiperglikemia. Sejalan dengan perubahan glomerulus diabetik, peningkatan lebar *tubuler basement membrane* (TBM) adalah salah satu perubahan struktural paling awal yang dapat dengan mudah diukur pada ginjal diabetes, bahkan di antara pasien dengan normoalbuminuria. Seiring dengan perkembangan nefropati diabetik, atrofi tubulus, penipisan kapiler peritubular, dan fibrosis interstisial adalah perubahan patologis utama pada kompartemen tubulointerstisial. Selain itu, sekitar 7% pasien DMT2 dilaporkan memiliki glomeruli atubulus yang tidak berfungsi karena atrofi yang terjadi di persimpangan kritis antara kapsul Bowman dan tubulus proksimal (White *et al.*, 2008). Selanjutnya, sebagai faktor risiko independen, hiperglikemia itu sendiri secara langsung dapat menyebabkan penyakit akut nekrosis tubulus, apoptosis sel tubulus, epitele mesenkimal transisi, dan deposisi matriks ekstraseluler. Pada nefropati diabetik stadium

lanjut, perubahan tubulointerstitial dan glomerulus bergabung menjadi fibrosis seperti pada gambar 1C.

Selain cedera glomerulus dan tubulus, perubahan vaskular dan infiltrasi sel inflamasi juga merupakan komponen yang sangat berperan seperti pada gambar 1E. Perubahan vaskular termasuk kelainan endotelium dan perisit. Hiperglikemia menyebabkan migrasi peritubulus dari kapiler ke ruang interstisial. Kapiler menjadi tidak stabil, mengakibatkan penipisan mikrovaskular pada nefropati diabetik DMT2 serta kerusakan ginjal pada DMT1 (Humprey, 2012). Selain itu, nefropati diabetik dikaitkan dengan peradangan ginjal sistemik dan lokal dengan partisipasi sel-sel inflamasi penting seperti makrofag, sel mast, dan limfosit T. Sel-sel yang terinfiltrasi ini berhubungan erat dengan kadar albuminuria, penurunan laju filtrasi glomerulus yang diperkirakan, dan peningkatan keparahan nefropati diabetik (Fu *et al.*, 2019). Perubahan patologi secara umum pada nefropati diabetik seperti pada gambar 1 di bawah.



Gambar 1. Lesi patologi pada nefropati diabetik. (A) Glumerulosklerosis non noduler; (B) Penebalan *glomerular basement membrane* (GBM); (C) glumerulosklerosis noduler; (D) Kimmelstiel-Wilson (K-W) nodule; (E) skema perubahan glomerulus pada nefropati diabetik (Fu *et al.*, 2019).

5. *Natural history*

Perjalanan klinis nefropati diabetik adalah sebagai berikut:

a. *Hiperfiltrasi*

Sejak awal diabetes, filtrasi glomerulus dan aliran darah ginjal meningkat dan terjadi pembesaran ginjal (renomegali). Tingkat ekskresi albumin urin masih kurang dari 30 mg dalam 24 jam dan tekanan darah juga normal. Perubahan patologis pertama adalah penebalan GBM. Laju filtrasi glomerulus (LFG) atau *glomerular filtration rate* (GFR) awal lebih dari 150 ml per menit akan meningkatkan kemungkinan nefropati diabetik (Parving *et al.*, 2008).

b. *Mikroalbuminuria*

Progresi perubahan patologi pada ginjal maka akan juga terjadi peningkatan *urine albumin excretion (UAE)*. Keadaan ini juga disebut nefropati subklinis. Pada tahap ini tes strip konvensional sering kali negatif. Pada stadium ini risiko penyakit kardiovaskular juga mulai meningkat. Pada diabetes tipe 1 prevalensi komplikasi mikrovaskuler lain seperti retinopati dan neuropati juga meningkat dengan meningkatnya albuminuria. Penelitian menunjukkan bahwa 35,2% pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki mikroalbuminuria. Hiperlipidemia, usia, durasi diabetes juga merupakan faktor risiko mikroalbuminuria (Shahbazia *et al.*, 2006).

Deteksi nefropati pada tahap ini sangat penting untuk mencegah berkembang menjadi nefropati klinis, bahkan untuk kembali pada normoalbuminuria. Tanpa pengobatan, risiko berkembangnya nefropati klinis pada pasien diabetes tipe 1 terjadi setelah 10-15 tahun (lebih dari 75%) dan pada tipe 2 setelah 15-20 tahun (20-40%) (Shahbazian and Rezali, 2013).

c. *Makroalbuminuria*

Tahap ini juga disebut nefropati klinis yang terjadi sekitar 10-20 tahun setelah onset diabetes. Pada tahap ini penyakit arteri koroner dan kejadian serebrovaskular juga meningkat secara nyata dibandingkan dengan tahap sebelumnya. Sekitar 75% pasien pada tahap ini memiliki tekanan darah tinggi. Pada tahap ini tes dipstick konvensional positif untuk proteinuria dan tingkat ekskresi albumin urin dalam koleksi 24 jam lebih dari 300 mg.

Setelah ini, GFR menurun, sekitar 10-12 ml per tahun (Shahbazian and Rezali, 2013).

Dengan timbulnya nefropati klinis dan tanpa adanya intervensi terapeutik, terjadi penurunan fungsi ginjal yang progresif dan peningkatan proteinuria yang dapat menimbulkan proteinuria nefrotik. Retinopati diabetik sangat membantu untuk menegakkan diagnosis nefropati diabetik. Hipertensi dan proteinuria, secara independen menyebabkan penurunan GFR dan progresi menjadi ESRD. Sebanyak 20% dari pasien diabetes tipe 2 sebelum timbulnya nefropati klinis dan 40% dari mereka dengan nefropati klinis memiliki penyakit pembuluh darah ginjal (Remuzzi *et al.*, 2002).

Pada pasien nefropati klinis terjadi hipoalbuminemia dan edema. Kadar albumin serum pada pasien diabetes dengan sindrom nefrotik yang mengalami edema umum lebih tinggi dibandingkan dengan sindrom nefrotik non-diabetes (Shahbazian and Rezali, 2013).

Pada diabetes dengan sindrom nefrotik, edema akan timbul dengan hipoalbuminemia yang lebih ringan daripada pasien nondiabetes. Pada sekitar 30-40% pasien dengan diabetes tipe 1, ketika proteinuria melebihi kisaran 300-500 mg dalam 24 jam, edema terjadi di sekitar mata dan pergelangan kaki, dan kemudian edema umum (Amann *et al.*, 2003).

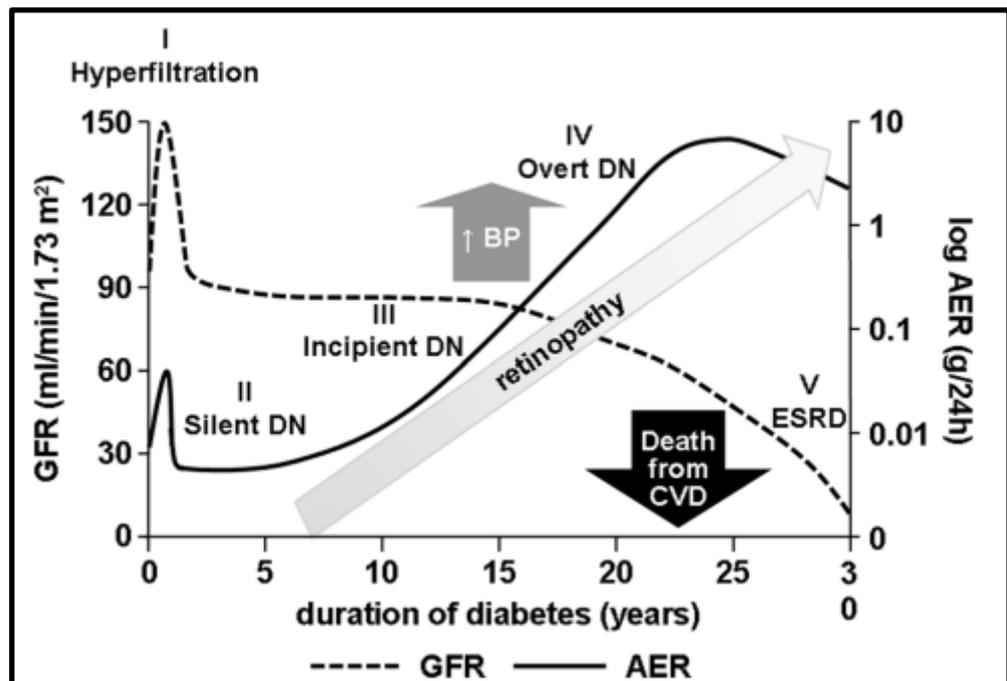
d. End stage renal disease (ESDR)

Hampir 20-30 tahun setelah onset diabetes, atau sekitar 10 tahun setelah onset nefropati klinis, pasien mencapai tahap ini. Risiko untuk tipe

1 lebih tinggi dibandingkan dengan diabetes tipe 2. Namun prevalensi diabetes tipe 2 adalah 9 kali lebih banyak dari tipe 1, sehingga sebagian besar pasien diabetes dengan ESRD adalah diabetes tipe 2 (Shahbazian and Rezali, 2013).

Pada keadaan tersebut, angka kematian pada pasien diabetes lebih banyak dibandingkan pasien nondiabetes. Selain itu penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular pada pasien ini lebih tinggi. Dalam laporan UKPDS, risiko tahunan untuk progresi dari diagnosis diabetes menjadi onset mikroalbuminuria, dari onset mikroalbuminuria menjadi nefropati nyata, dan nefropati nyata hingga peningkatan kreatinin serum atau dengan terapi pengganti ginjal, masing-masing adalah 2%, 2,8%, dan 2,3% (Shahbazian and Rezali, 2013).

Sumber berbeda menunjukkan perjalanan klinis pasien nefropati diabetik seperti pada gambar 2 di bawah. Gambar tersebut menunjukkan pada stadium I terjadi hiperfiltrasi. Hiperfiltrasi berhubungan dengan peningkatan ukuran ginjal atau renomegali. Stadium II (silent nefropati diabetik), LFG mengalami penurunan mencapai LFG normal dan *albumin excretion rate (AER)* juga mengalami penurunan mencapai kadar normal. Stadium III (*insipient*) terjadi persisten mikroalbuminuria. Stadium IV (*overt*), GFR turun, tekanan darah meningkat, dan terjadi makroalbuminuria. Stadium V atau *end stage renal disease (ESDR)*.



Gambar 2. Perjalanan klinis nefropati diabetik.

6. Diagnosis

Nefropati diabetik merupakan diagnosis klinis yang dibuat berdasarkan adanya albuminuria dan atau berkurangnya *estimated GFR* (eGFR) tanpa adanya tanda atau gejala penyebab utama kerusakan ginjal lainnya. Gambaran khas penyakit ginjal diabetik dianggap meliputi durasi lama menderita diabetes, retinopati, albuminuria tanpa hematuria berat, dan penurunan progresif eGFR. Namun, tanda-tanda CKD dapat hadir pada saat diagnosis atau tanpa retinopati pada DM tipe 2, dan penurunan eGFR tanpa albuminuria telah sering dilaporkan pada DM tipe 1 dan tipe 2 (ADA, 2020).

a. Manifestasi klinis

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti keluhan klasik DM yaitu poliuria, polidipsi polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lainnya adalah lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria serta pruritus vulva pada wanita (PERKENI, 2019)

Pada semua pasien DM yang baru terdiagnosis, sangat penting untuk menanyakan riwayat penyakit ginjal sebelumnya atau riwayat hipertensi atau penyakit kardiovaskular (Nazar, 2014). Jika pasien telah diketahui menderita DM, perlu ditanyakan terkait lamanya pasien mengalami DM dan adanya retinopati diabetes (Alicic *et al.*, 2017).

b. Pemeriksaan laboratorium

1). Darah rutin

Anemia sering terjadi pada penderita DM dan CKD stadium 3 atau stadium yang lebih buruk (Marshall & Flyvbjerg, 2017)

2). Pemeriksaan glukosa

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa darah menggunakan metode enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Kriteria diagnosis DM yaitu :

- a) Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. Atau

- b) Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
Atau
- c) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik. Atau
- d) Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) (PERKENI, 2019; ADA, 2020)

3). Pemeriksaan profil lipid

Pemeriksaan profil lipid perlu dilakukan pada saat diagnosis DM ditegakkan. Pemeriksaan profil lipid pada keadaan puasa antara lain kolesterol total, *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida. Pemeriksaan profil lipid sedikitnya dilakukan setahun sekali pada pasien dewasa dan bila dianggap perlu dapat dilakukan lebih sering. Jika pemeriksaan profil lipid pasien menunjukkan hasil yang baik (LDL <100 mg/dL, HDL >50 mg/dL, trigliserida <150 mg/dL), maka pemeriksaan profil lipid dapat dilakukan 2 tahun sekali (PERKENI, 2019).

4). Pemeriksaan albuminuria

Diagnosis ND ditegakkan jika didapatkan kadar albumin ≥ 30 mg dalam urin 24 jam pada 2 dari 3 kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3-6 bulan, tanpa penyebab albuminuria lainnya. Metode

pemeriksaan albumin lainnya adalah UACR (PERKENI, 2019). Nilai normal UACR adalah <30 mg/g kreatinin, dan peningkatan ekskresi albumin urin didefinisikan jika $UACR \geq 30$ mg/g kreatinin (ADA, 2020).

Pengumpulan urin 24 jam merupakan *gold standart* untuk penilaian albuminuria dan dapat memberikan informasi penting tambahan tentang asupan natrium dan protein, tetapi pengumpulannya sulit dilakukan oleh pasien, sehingga metode ini biasanya terbatas pada pasien yang telah mengalami ND (Persson & Rossing, 2018).

Skrining albuminuria dapat lebih mudah dilakukan menggunakan UACR dengan pengumpulan urin sewaktu. Pengumpulan sampel urin sewaktu untuk pengukuran albumin saja tanpa secara bersamaan mengukur kreatinin urin lebih murah, tetapi rentan terhadap hasil false negatif dan false positif disebabkan adanya variasi dalam konsentrasi urin akibat hidrasi (ADA, 2020). *Urinary albumin-to creatinine ratio* sewaktu berkorelasi baik dengan ekskresi 24 jam dan merupakan pilihan terbaik untuk skrining albuminuria (McFarlane *et al.*, 2018).

Variabilitas biologis yang tinggi $> 20\%$ antara pengukuran, sehingga 2 dari 3 spesimen UACR yang dikumpulkan dalam periode 3-6 bulan harus abnormal sebelum mempertimbangkan pasien memiliki albuminuria (ADA, 2020). Ekskresi albumin urin dapat meningkat secara independen tanpa adanya penyakit ginjal dan

bersifat sementara yang disebabkan beberapa faktor seperti olahraga dalam 24 jam, demam, gagal jantung kongestif, menstruasi, dan hipertensi yang ditandai dapat meningkatkan UACR secara independen dari kerusakan ginjal (Persson & Rossing, 2018; Nazar, 2014; ADA, 2020).

4). *Estimated glomerular filtration rate*

Untuk mendiagnosis ND pemeriksaan kreatinin serum dan eGFR harus dilakukan pada semua pasien DM terlepas dari adanya albumin dalam urin. Hal ini disebabkan sebagian besar orang dengan DM tipe 2 mungkin memiliki atau mengalami pengembangan ke arah CKD tanpa adanya albuminuria. *American Diabetes Association (ADA)* merekomendasikan penggunaan *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* untuk memperkirakan eGFR pada pasien DM tipe 1 atau DM tipe 2 (Tziomalos & Athyros, 2015). Selain itu, eGFR berguna untuk menentukan stadium CKD dan untuk memantau perkembangan CKD (table 2) (Gosmanov *et al.*, 2014

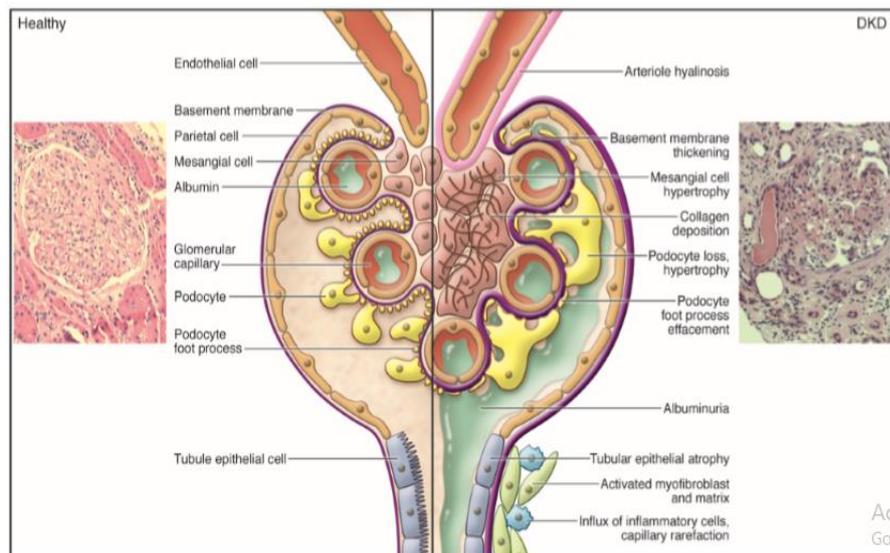
Tabel 2. Stadium CKD berdasarkan katagori eGFR (Marshall & Flyvbjerg, 2017)

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

Estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1,73 m² umumnya dianggap abnormal, meskipun ambang batas optimal untuk diagnosis klinis masih diperdebatkan. Pasien dengan albumin urin > 30 mg/g dan eGFR < 60mL/mnt/1,73 m² harus dipantau dua kali setahun untuk panduan terapi (ADA, 2020).

c. Biopsi Ginjal

Diagnosis ND biasanya dibuat berdasarkan dugaan secara klinis dan penilaian faktor risiko sehingga biopsi ginjal biasanya tidak diperlukan (Nazar, 2014). 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). Perubahan yang terjadi pada glomerulus pasien DM antara lain hyalinosis arteri, ekspansi mesangial, deposisi kolagen, penebalan GBM, kehilangan podosit dan hipertrofi, albuminuria, atrofi epitel tubular, akumulasi *myofibroblasts* dan matriks seperti pada gambar 3 (Reidy *et al.*, 2014).



Gambar 3. Lesi patologis pada nefropati diabetik (Reidy *et al.*, 2014).

Biopsi ginjal membantu untuk mengklasifikasikan, mendiagnosis, membuat prognosis dan manajemen penyakit. Indikasi untuk biopsi ginjal pada ND adalah sebagai berikut : (Qi *et al.*, 2017).

- 1) Proteinuria pada diabetes < 5 tahun atau fungsi ginjal normal.
- 2) Hematuria mikroskopis yang tidak dapat dijelaskan (terutama *acanthocytosis* dan gips seluler).
- 3) Fungsi ginjal yang memburuk dengan cepat pada pasien dengan fungsi ginjal yang sebelumnya stabil.
- 4) Penggunaan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) / *angiotensin receptor antagonist* (ARB) selama 2-3 bulan, namun GFR menurun > 30%.
- 5) Gagal menyingkirkan penyakit ginjal tanpa adanya retinopati diabetik, dengan atau tanpa penyakit sistemik.

Deskripsi klasik ND sebagian besar didasarkan pada patologi glomerulus ginjal pada DM tipe 1. Sementara pasien dengan DM tipe 2 juga memiliki perubahan patognomonik yang sama pada glomerulus, tetapi gambaran patologis glomerulus pada penderita DM tipe 2 lebih heterogen. Pasien ND pada DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria, kurang dari sepertiga memiliki lesi glomerular khas yang diharapkan sama tahapannya dengan ND pada DM tipe 1. Hal ini mungkin disebabkan variabilitas dalam durasi dan adanya komorbiditas seperti hipertensi, obesitas dan penuaan yang memiliki efek independen pada ginjal (Khoury *et al.*, 2020).

Diagnosis klinis nefropati diabetik didasarkan pada pengukuran eGFR dan albuminuria serta gambaran klinis, seperti durasi diabetes dan adanya retinopati diabetik (Tuttle *et al.*, 2014; Alicic *et al.*, 2017). nefropati diabetik diidentifikasi secara klinis dengan rasio albumin-kreatinin urin yang tetap tinggi >30 mg/g dan/atau penurunan eGFR di bawah 60 ml/menit per 1,73 m² (National Kidney Foundation, 2012).

Skrining untuk nefropati diabetik harus dilakukan setiap tahun untuk pasien dengan DM1, dimulai 5 tahun setelah diagnosis dan setiap tahun untuk semua pasien dengan DM2 yang dimulai pada saat diagnosis. Pada pasien dengan albuminuria, adanya retinopati diabetik memberikan petunjuk penting untuk nefropati diabetik. Tes yang paling sering digunakan untuk mengukur albuminuria adalah rasio albumin-kreatinin urin yang dilakukan pada sampel spot (Tuttle *et al.*, 2014; Alicic *et al.*, 2017).

Untuk membuktikan diagnosis nefropati diabetik, kriteria berikut digunakan:

1. Waktu yang cukup: Setidaknya 10 tahun setelah onset diabetes, tetapi kriteria ini sering tidak dapat ditentukan secara tepat pada DM tipe 2.
2. Albuminuria persisten lebih dari 300 mg dalam 24 jam
3. Retinopati diabetik pada saat yang sama, karena hampir semua pasien dengan diabetes tipe 2 dengan nefropati diabetik memiliki retinopati.

7. Tatalaksana

Pengobatan nefropati diabetik didasarkan pada beberapa prinsip:

1. Kontrol hiperglikemia
2. kontrol tekanan darah dan glomerulus
3. Kontrol dyslipidemia
4. Pembatasan asupan protein
5. Berhenti merokok.
 - a. *Kontrol hiperglikemia*

Kontrol glukosa yang ketat dapat mencegah mikroalbuminuria. Target kontrol gula darah adalah untuk mencapai HbA1c < 7% bahkan ada yang menargetkan < 6,5%. Pengobatan hiperglikemia yang paling baik adalah insulin karena dapat mengembalikan hipertrofi glomerulus dan hiperfiltrasi walupun parsial. Pengobatan dengan insulin dapat mencapai

glukosa darah ke kisaran yang hampir normal, sehingga mengurangi timbulnya atau perkembangan nefropati (Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial, 2003).

Data lain menunjukkan kontrol gula darah yang terlalu intensif tidak menunjukkan penurunan risiko nefropati diabetik dan kardiovaskuler. Target HbA1C tidak menurunkan risiko nefropati diabetik dan kardiovaskuler, namun sebaliknya meingkatkan risiko hipoglikemia (Alicic *et al.*, 2018). Target kontrol gula yang lebih intensif dengan HbA1C <6,5% lebih tepat untuk diabetes dengan durasi yang lebih pendek, usia lebih muda, dan tidak terdapat komplikasi. Sedangkan pada pasien dengan durasi DM yang sudah lama, usia tua dan dengan komplikasi makro dan mikrovaskuler lebih tepat dengan target HbA1C <8%. (Standards of medical care in diabetes, 2016).

b. *Kontrol tekanan darah dan glomerulus*

Ketika pasien diabetes tipe I menderita tekanan darah tinggi, mereka biasanya telah mencapai nefropati klinis. Sedangkan sekitar 30% pasien diabetes tipe 2 pada saat diagnosis diabetes dan sekitar 70% pada awal nefropati diabetik memiliki tekanan darah tinggi. Hipertensi dan proteinuria, keduanya menyebabkan nefropati, dan menyebabkan ESRD. Hal tersebut karena efek pro-fibrotik angiotensin II pada sistem vaskular, sehingga menghambat efek angiotensin II tersebut dapat mengurangi tekanan kapiler dan juga dapat mencegah lesi glomerulus. Kontrol tekanan darah dengan

antihipertensi golongan penghambat renin-angiotensin-aldosteron seperti penghambat enzim pengubah angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI) dan penghambat reseptor angiotensin (*angiotensin receptor inhibitors*, ARB) mengurangi risiko perburukan fungsi ginjal (Shahbazian and Rezali, 2013).

Penghambat saluran kalsium dihidropiridin, seperti amlodipin dan nifedipin, dapat memperburuk proteinuria dan dapat menyebabkan nefropati pada pasien diabetes dan non-diabetes. Sebaliknya, penghambat kalsium non-dihidropiridin seperti verapamil dan diltiazem, mengurangi risiko nefropati dan meningkatkan selektivitas ukuran di glomeruli pada nefropati diabetik. Jika tekanan darah tidak dikontrol dengan ACEI atau ARB, diuretik harus ditambahkan dan, jika tidak cukup, penghambat saluran kalsium non-dihidropiridin, seperti diltiazem juga perlu ditambahkan. Penelitian menunjukkan pemberian ARB lebih superior dibandingkan dengan pemberian placebo dan amlodipin jika menggunakan indikator peningkatan kreatinin (Umanath and Lewis, 2018).

Sekitar 5-7 hari setelah pemberian penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron, kadar kreatinin harus dikontrol. Jika kadar kreatinin dasar pasien meningkat lebih dari 30%, pengobatan harus dihentikan dan evaluasi kemungkinan stenosis arteri ginjal bilateral, stenosis arteri ginjal pada satu ginjal atau bahkan penyempitan arteri ginjal unilateral pada pasien diabetes dengan CKD (Shahbazian and Rezali, 2013).

c. *Dislipidemia*

Gangguan lipid yang paling umum pada diabetes adalah peningkatan trigliserida dan penurunan HDL. Meskipun kadar LDL pada pasien ini biasanya normal, namun memiliki sifat aterogenik yang tinggi. Disertai intoleransi glukosa atau diabetes, tekanan darah tinggi, HDL rendah dan trigliserida tinggi, obesitas dan kadang-kadang LDL tinggi atau dikenal dengan sindrom metabolik, menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Shahbazian and Rezali, 2013).

Pengobatan gangguan lipid mengurangi komplikasi mikrovaskular (nefropati dan retinopati) dan makrovaskular (koroner, serebrovaskular, vaskular perifer) pada pasien diabetes. Target terapi menurut ADA adalah: Kadar trigliserida darah kurang dari 150 mg/dL, HDL lebih dari 60 mg/dl dan LDL kurang dari 100 mg/dL. Pada pasien diabetes yang berusia di atas 40 tahun, dengan kadar kolesterol total >135 mg/dl, pengobatan dengan statin mungkin berguna untuk menurunkan LDL sebesar 30% dari nilai awal (berapa pun jumlahnya) (Shahbazian and Rezali, 2013).

d. *Pembatasan protein*

Asupan protein yang tinggi dapat meningkatkan filtrasi glomerulus dan sklerosis. Penelitian telah menunjukkan bahwa mengurangi asupan protein pada pasien diabetes dapat mengurangi proteinuria dan memperlambat perkembangan gagal ginjal. Pembatasan protein dapat menurunkan gejala uremia dan menunda kebutuhan dialisis. Mekanisme

yang mungkin dari efek restriksi protein adalah berkurangnya hiperfiltrasi pada nefron yang sehat (Shahbazian and Rezali, 2013).

Asosiasi diabetes Amerika merekomendasikan asupan protein harian maksimum adalah 0,8 g protein per kg untuk pasien yang mengalami peningkatan ekskresi albumin urin (makroalbuminuria). Namun, perlu diperhatikan pembatasan protein yang terlalu ketat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien ESRD (Shahbazian and Rezali, 2013).

d. *Berhenti merokok*

Dalam sebuah penelitian, pada 359 pasien diabetes tipe 1 mendapatkan pasien yang perokok memiliki prevalensi UEA lebih tinggi (2,8 kali) dibandingkan bukan perokok. Setelah berhenti merokok, didapatkan peningkatan fungsi ginjal yang jelas. Hasil serupa juga diperoleh pada pasien diabetes tipe 2 dengan nefropati (Shahbazian and Rezali, 2013).

B *Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1)*

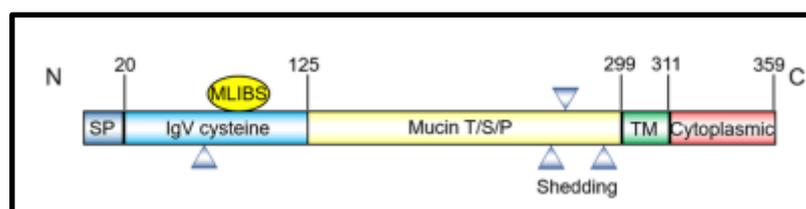
1. Tinjauan dasar KIM-1

Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) adalah protein membran tipe I yang terdiri dari bagian ekstraseluler dan bagian sitoplasma. Substansi ini juga disebut sebagai HAVCR1 (*Hepatitis A virus cellular receptor 1*) atau TIM1 (*T-cell immunoglobulin mucin receptor 1*), diekspresikan di ginjal, hati, dan limpa. KIM-1 memainkan peran yang berbeda melalui berbagai target

molekuler pada cedera ginjal. KIM-1 juga terlibat dalam infeksi virus hepatitis A, autoimunitas, toleransi imun, dan penyakit atopik. Pada ginjal, KIM-1 tidak hanya merupakan biomarker awal cedera ginjal akut, tetapi juga memiliki peran potensial dalam memprediksi hasil ginjal jangka panjang (Song *et al.*, 2019).

a. Struktur KIM-1

Gen KIM-1 manusia terletak pada kromosom 5p33.3 dan terdiri dari 14 ekson. Panjang mRNA-nya adalah 1095 bp, mengkode glikoprotein membran tipe I dengan 39 kDa. KIM-1 memiliki peptida sinyal sebelum domain terminal-N, yang mungkin secara langsung bertanggung jawab atas lokasi KIM-1 pada permukaan sel. Lokasi spesifik KIM-1 dapat mempengaruhi fungsi sel (Echbarthi *et al.*, 2015; Balasubramanian *et al.*, 2012). Pada sel ginjal, KIM-1 pada lisosom dapat meningkatkan degradasi reseptor hormon inti NUR/77 (NUR77). Dalam sel limfoid, KIM-1 dalam endosom diperlukan untuk mendeteksi *enveloped virus*. Struktur KIM-1 seperti pada gambar 4 di bawah (Song *et al.*, 2019).



Gambar 4. Struktur KIM-1 pada manusia (Song *et al.*, 2019).

Segmen ekstraselulernya terdiri dari domain enam-sistein immunoglobulin variable (IgV) dan region musin kaya treonin/serin/prolin (TSP), yang merupakan karakteristik protein glikosilasi mirip musin (Yang *et al.*, 2015; Santiago *et al.*, 2007). Massa molekul KIM-1 matur adalah 104 kDa, mengandung bagian terlarut 90 kDa dan fragmen terikat membran 14 kDa (Bailly *et al.*, 2002; Santiago *et al.*, 2007). Domain IgV memiliki *metal ion-dependent ligand binding site (MILIBS)*. MILIBS dapat mengenali fosfatidilserin (PtdSer) yang terpapar pada membrane luar sel apoptosis (Santiago *et al.*, 2007). Dengan demikian, sel yang mengekspresikan KIM-1 dapat memfagosit dan menghilangkan sel apoptosis (DeKruyff *et al.*, 2010), yang merupakan proses penting untuk homeostasis sel dan respon imun (Wong *et al.*, 2010; Rodriguez-Manzanet, 2010).

b. *Ekspresi dan sekresi KIM-1 di ginjal*

Jaringan ginjal normal jarang mengekspresikan KIM-1, kecuali pada cedera akut akibat iskemia, hipoksia, toksisitas, atau beberapa interstisial tubulus ginjal, dan penyakit ginjal polikistik (Han *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2018; Bonventre, 2009). Dalam kondisi cedera ginjal akut, kadar KIM-1 urin pada ginjal meningkat secara signifikan dalam waktu singkat, dan berkorelasi dengan tingkat kerusakan ginjal. KIM-1 terutama diekspresikan dalam sel epitel tubulus ginjal proksimal yang berbeda, yang dapat beregenerasi setelah cedera, terutama di daerah medula luar tubulus proksimal S3 karena sensitivitasnya terhadap iskemia, hipoksia, dan toksisitas (Song *et al.*, 2019).

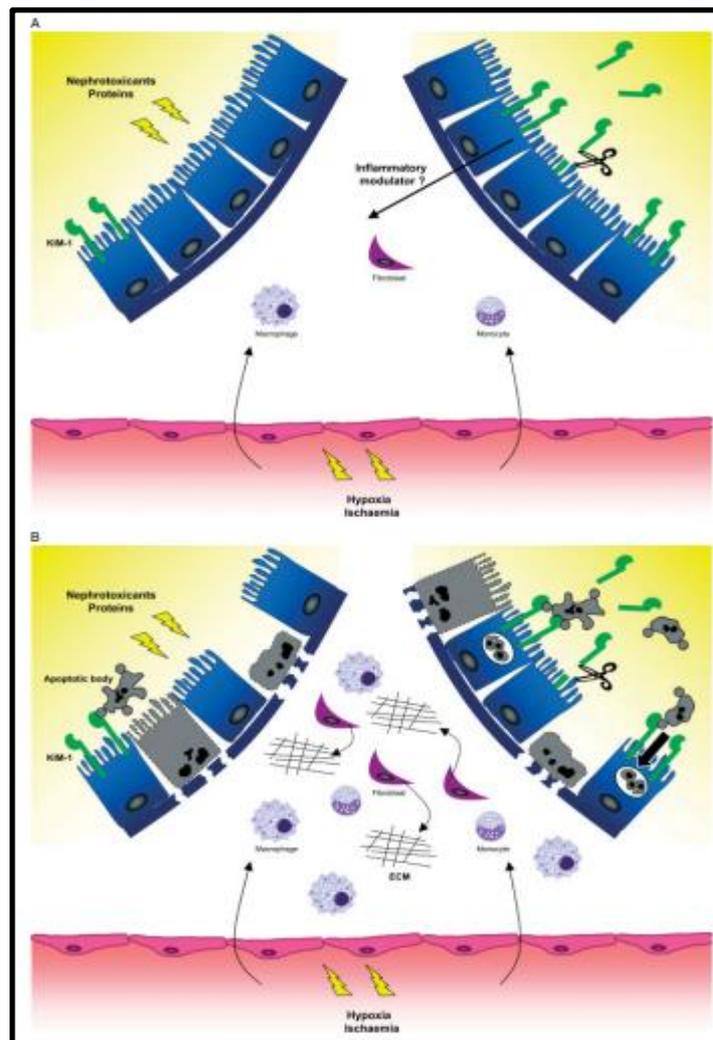
Setelah cedera pada sel tubulus ginjal, bagian ekstraseluler dari KIM-1 dilepaskan ke dalam rongga tubulus ginjal dan selanjutnya dikeluarkan ke dalam urin, yang dimediasi oleh jalur sinyal *mitogen-activated protein kinase (MAPK)* (Zhang *et al.*, 2007). Pelepasan KIM-1 ini juga didasarkan pada aktivasi *membrane matrix metalloproteinases (MT-MMPS)* tipe I dan III (Guo *et al.*, 2012; Lim *et al.*, 2012) dan *disintegrin* dan *metalloprotease* (Schweigert *et al.*, 2014).

2. Makna klinis KIM-1

a. KIM-1 pada cedera ginjal akut

Pada cedera tubulus ginjal akut, ekspresi KIM-1 di ginjal meningkat secara signifikan dibandingkan dengan populasi sehat. Mekanisme kerusakan ginjal akut kemungkinan terjadi melalui ERK1/2 dan fosforasi *signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)*. Kemudian, STAT3 nuklear mengikat promotor KIM-1 dan meningkatkan mRNA serta proteinnya (Ajay *et al.*, 2014; Collier and Schnellmann, 2017). Pelepasan domain ekstraseluler dari KIM-1 menyebabkan peningkatan kadar KIM-1 dalam darah dan urin, yang dapat digunakan untuk mendiagnosis disfungsi tubulus ginjal akut setelah transplantasi ginjal (Shahbaz *et al.*, 2017). Tingkat KIM-1 juga secara signifikan berkorelasi dengan penurunan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) dan kerusakan ginjal (Sabbiseti *et al.*, 2014).

Peningkatan ekspresi akut KIM-1 pada sel epitel tubulus ginjal proksimal setelah iskemia, hipoksia, dan toksisitas mendorong transformasi sel menjadi sel semi-fagositik, dengan bantuan domain musin dari KIM-1. KIM-1 adalah reseptor fosfatidilserin pada permukaan liposom yang dapat mengidentifikasi badan apoptosis dan fosfatidilserin, yang memediasi fagositosis lebih lanjut (Ichimura *et al.*, 2008). Peningkatan KIM-1 pada cedera ginjal juga digambarkan terjadi melalui pelepasan bagian ekstraseluler dari KIM-1 oleh matriks metalloproteinase seperti pada gambar 5 di bawah. Setelah terjadi pelepasan tersebut kemudian terjadi respon inflamasi terhadap cedera sel tubulus tersebut. Namun belum jelas, apakah peningkatan KIM-1 berperan dalam menginduksi respons inflamasi atau hanya merupakan respon dari kerusakan sel.



Gambar 5. Mekanisme peningkatan ekspresi KIM-1 pada cedera ginjal akut (Waanders *et al.*, 2009)

Selain perannya dalam memediasi fagositosis, KIM-1 juga terlibat dalam proses perbaikan setelah cedera pada sel epitel tubulus ginjal. *In vitro*, overekspresi KIM-1 sementara dapat mendorong migrasi dan proliferasi sel epitel tubulus ginjal dengan aktivasi jalur pensinyalan ERK/MAPK. KIM-1 berfungsi sebagai target terapi untuk memfasilitasi proses perbaikan ginjal setelah AKI (Zhang and Cai, 2016). Peningkatan

kadar KIM-1 dapat melindungi kerusakan iskemia ginjal dengan menekan aktivasi $G\alpha_{12}$ dan memblokir pemuatan GTP (Ismail *et al.*, 2015).

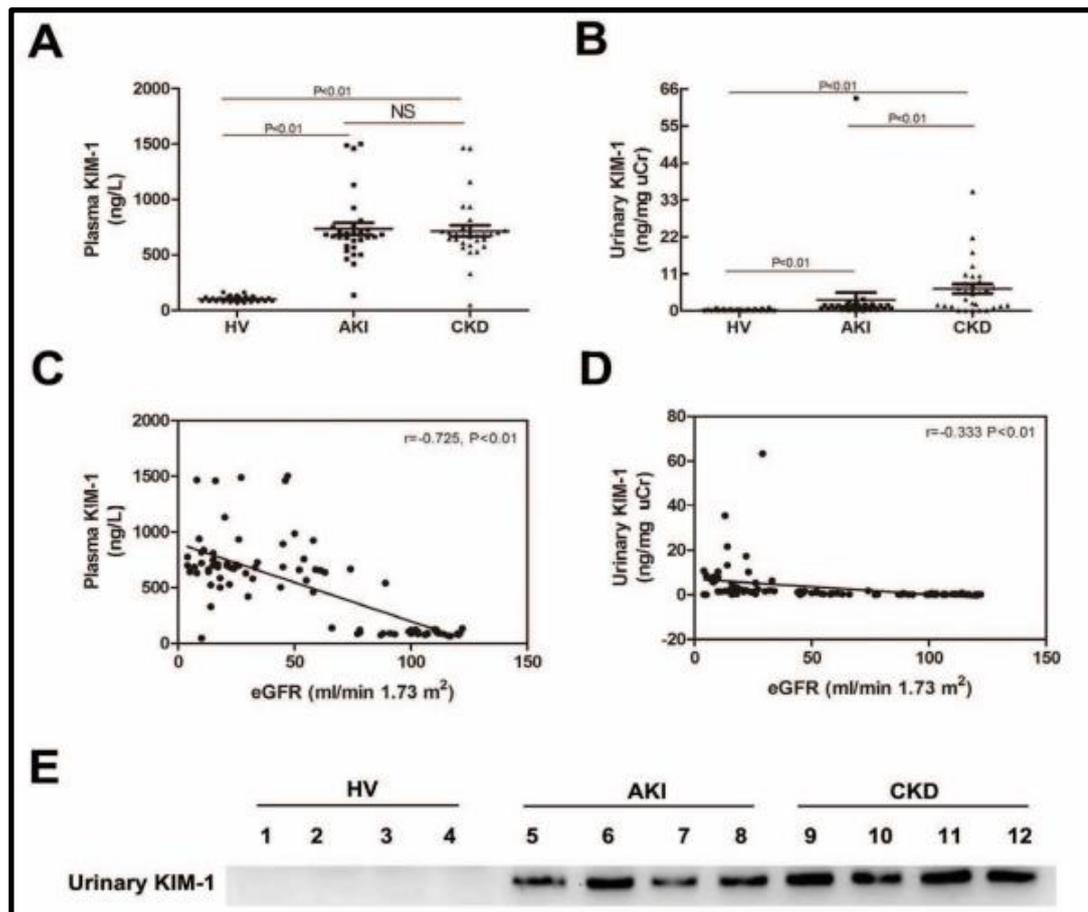
b. KIM-1 dan penyakit ginjal kronis

Kidney Injury molecule 1 (KIM-1) juga merupakan biomarker sensitif untuk cedera tubulus proksimal kronis (Gardiner *et al.*, 2012). Studi menunjukkan bahwa dalam sampel urin dari orang dewasa dan anak-anak, tingkat KIM-1 berkorelasi tinggi dengan kejadian dan prognosis CKD (Waiker *et al.*, 2016; Carter *et al.*, 2016; Castillo-Rodriguez *et al.*, 2017).

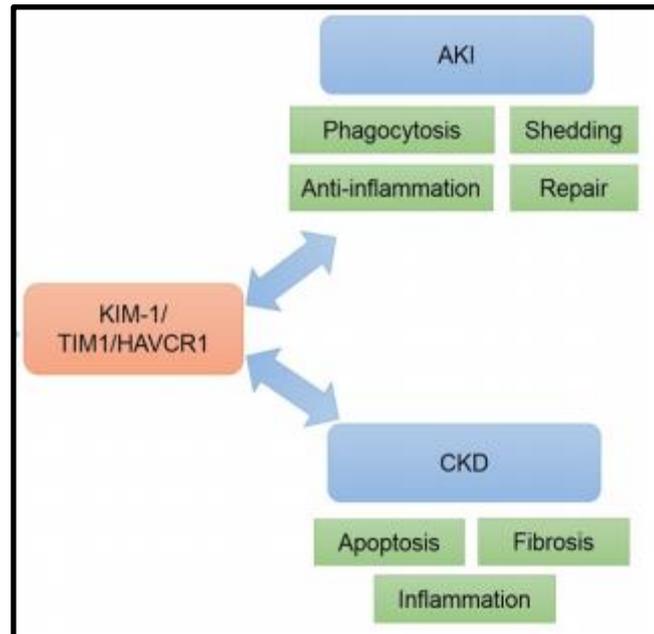
Kidney Injury molecule 1 (KIM-1) adalah satu-satunya biomarker klinis yang efektif untuk CKD terkait dengan hipertensi (Hosohata *et al.*, 2017). Pada CKD yang lebih parah, KIM-1 merupakan faktor risiko independen untuk berkembang menjadi ESDR (Alderson *et al.*, 2016). Mekanisme peran KIM-1 pada CKD terjadi melalui apoptosis, fibrosis dan inflamasi. Penelitian kadar KIM-1 pada nefropati didapatkan hasil seperti pada gambar 6 di bawah. Sedangkan mekanisme peran KIM-1 pada CKD dan AKI seperti pada gambar 7 di bawah.

Pada penelitian *in vivo* dengan obstruksi ureter unilateral menunjukkan bahwa ekspresi kronis KIM-1 pada tubulus ginjal mendorong sekresi *monocyte chemotactic protein 1* (MCP-1), yang meningkatkan kemotaksis makrofag, sehingga memicu terjadinya fibrosis (Humphrey *et al.*, 2013). Selain itu, data lainnya juga mendapatkan ekspresi KIM-1 juga meningkat dalam sel epitel tubulus proksimal ginjal manusia dalam kondisi

hipoksia kronis. Hal ini menyebabkan aktivasi makrofag mononuklear dan terjadinya peradangan interstisial tubulus ginjal (Lin *et al.*, 2014). Selain itu, KIM-1 memainkan peran penting dalam aktivasi makrofag melalui jalur pensinyalan MAPK pada penyakit ginjal, mendorong makrofag untuk berdiferensiasi menjadi tipe M1. Ekspresi mRNA ginjal dari *M1-dependent genes* IFNG (*interferon gamma*) dan INOS (*nitric oxide synthase 2*). Hal ini menyebabkan peningkatan sitokin makrofag proinflamasi dalam darah, seperti TNF- α dan IL-6. Sebaliknya, ekspresi gen *M2-dependent genes* (MR (*mineralocorticoid receptor*) dan Arg1 (*arginase 1*)) serta sitokin IL-4 and IL-10 (Tian *et al.*, 2017). Secara keseluruhan proses tersebut menyebabkan kerusakan tubuler, reaksi inflamasi, dan fibrosis (Song *et al.*, 2019).



Gambar 6. Peningkatan ekspresi KIM-1 plasma dan urin didapatkan pada AKI dan CKD dibandingkan dengan populasi sehat (*healthy volunteer*). (A) KIM-1 plasma lebih tinggi pada kelompok AKI dan CKD. (B) KIM-1 urin juga lebih tinggi pada kelompok AKI dan CKD dibandingkan kontrol. KIM-1 pada CKD lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok AKI. (C) Korelasi negatif (signifikan) antara kadar KIM-1 plasma dengan eGFR. (D) korelasi negatif (signifikan) antara KIM-1 urin dengan eGFR. (E) Gambaran *western blot* (Tian *et al.*, 2017).



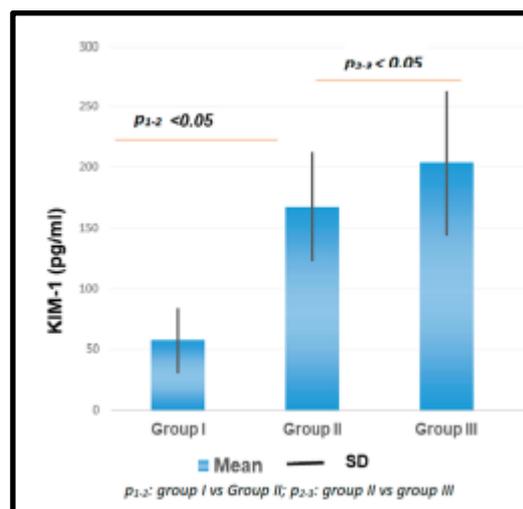
Gambar 7. Peran KIM-1 pada *acute kidney injury (AKI)* dan *chronic kidney disease (CKD)* (Song *et al.*, 2019).

3. *Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) pada Nefropati Diabetik*

Pada tahap awal penyakit ginjal diabetik atau nefropati diabetik, ekspresi KIM-1 di glomeruli meningkat secara signifikan, terutama di epitel parietal proliferasif kapsul. Ekspresi KIM-1 meningkat seiring dengan perkembangan penyakit dan berkorelasi dengan penurunan jumlah podosit (Zhao *et al.*, 2011). Selain itu, ekspresi KIM-1 glomerulus meningkat sebanding dengan tingkat proteinuria dan podositopenia pada hewan diabetes, mendukung bahwa KIM-1 dapat digunakan sebagai biomarker potensial untuk cedera glomerulus pada penyakit ginjal proteinuria. Pada glomerulonefritis terkait *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)*,

kadar KIM-1 dan MCP-1 dalam urin dapat mencerminkan peradangan dan terkait dengan evaluasi prognosis glomeruli (Bulanov *et al.*, 2017).

Penelitian lainnya pada nefropati diabetik menunjukkan kadar KIM-1 urin pada nefropati diabetik meningkat seiring dengan meningkatkan proteinuria. Gambar 8 di bawah menunjukkan rerata KIM-1 pada kelompok I (kontrol sehat), lebih rendah dibandingkan dengan kelompok II (DM tipe 2 dengan *urine albumin creatinin ratio* (uACR) <30 mg/g) dan kelompok III (DM tipe 2 dengan uACR \geq 30 mg/g). Begitu juga antara kelompok II dan III, kelompok III memiliki kadar KIM-1 signifikan lebih tinggi (Quang *et al.*, 2020). Hasil yang hampir sama juga didapatkan pada penelitian sebelumnya (EL-Attar *et al.*, 2017).



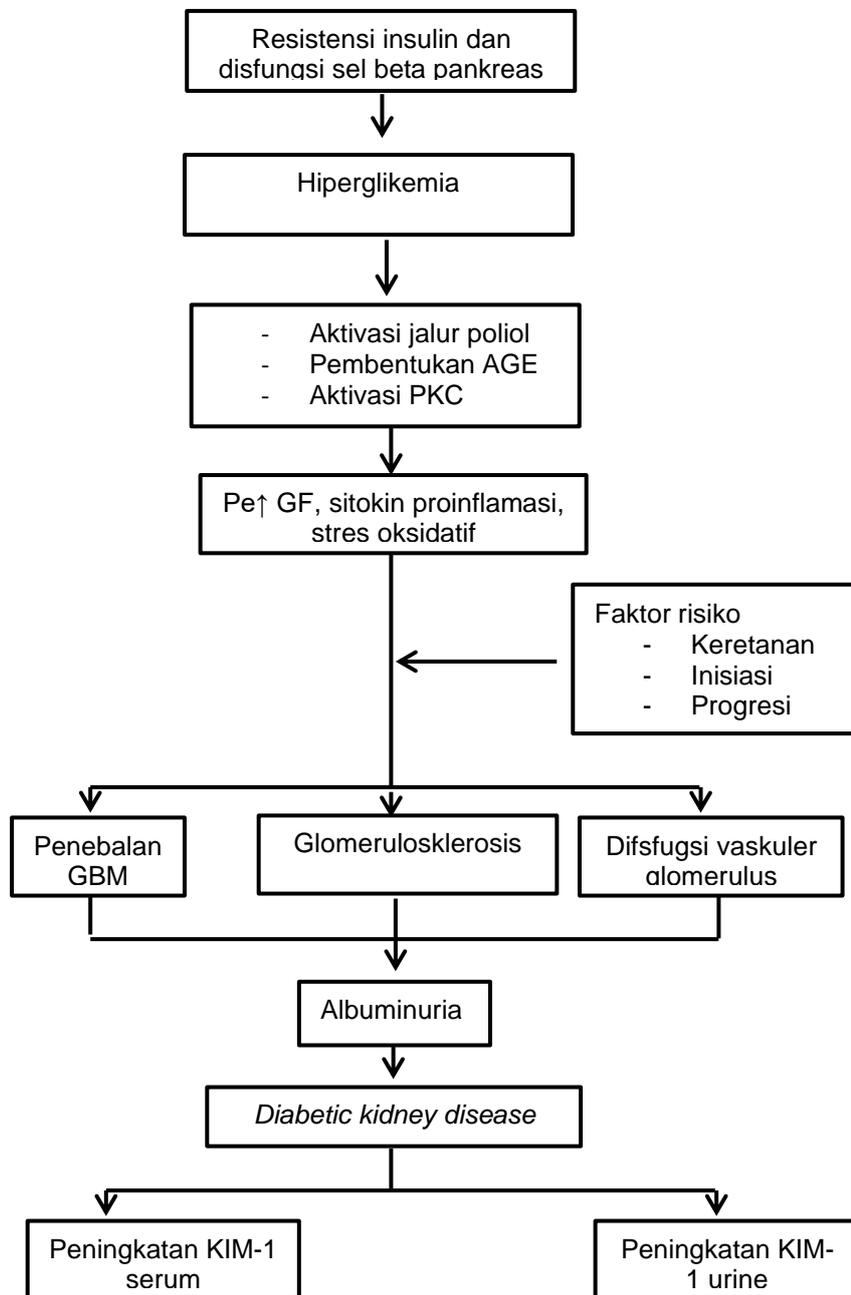
Gambar 8. Kadar KIM-1 pada nefropati diabetik (Quang *et al.*, 2020).
Keterangan :group I (kontrol sehat), group II (DM tipe 2 dengan uACR <30 mg/g), group III (DM tipe 2 dengan uACR \geq 30 mg/g) (Quang *et al.*, 2020).

Penelitian dengan menggunakan parameter KIM-1 serum juga mendapatkan terdapat korelasi antara KIM-1 dengan progresi nefropati diabetikum. Pada pasien DM didapatkan hubungan positif dengan kekuatan sedang ($r=0,53$, $p<0,001$) antara KIM-1 serum dengan kreatinin serum demikian pula dengan kadar urea dan HbA1C dengan korelasi masing-masing $r= 0.728$ ($p=0.000$) dan $r=0.576$ ($p<0.001$) (Khan *et al*, 2019).

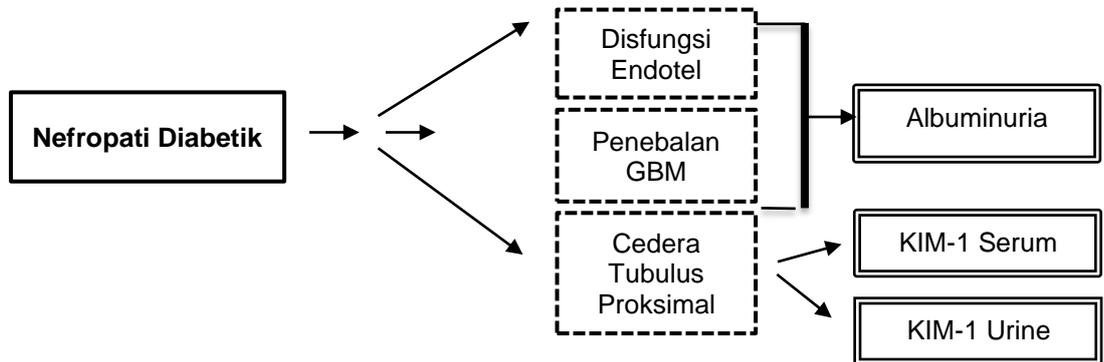
Kidney Injury molecule 1 (KIM-1) menjadi marker yang potensial untuk memprediksi nefropati pada DM. Penelitian lainnya melaporkan KIM-1 meningkat pada pasien dengan diabetes, bahkan pada mereka dengan albuminuria normal. Hal ini mendukung penggunaan serum KIM-1 sebagai skrining perspektif pasien diabetes yang mengalami nefropati selama fase tubuler yaitu kerusakan ginjal bahkan sebelum mengalami albuminuria. Dengan demikian, serum KIM-1 dapat direkomendasikan sebagai biomarker untuk mendeteksi nefropati diabetik dini ((Khan *et al*, 2019).

C. KERANGKA PENELITIAN

1. Kerangka Teori



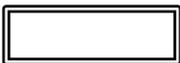
2. Kerangka Konsep



= Variabel bebas



= Variabel antara yang diteliti



= Variabel tergantung