

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KORELASI KADAR CERULOPLASMIN URIN DAN  
ALBUMIN URIN PADA PASIEN NEFROPATI DIABETIK DAN DM  
TANPA NEFROPATI**

***CORRELATION ANALYSIS OF URINE CERULOPLASMIN AND  
URINE ALBUMIN LEVELS IN DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS  
AND DIABETES MELLITUS PATIENTS WITHOUT NEPHROPATHY***

**MOONIKA TODINGAN**

**C085182008**



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

**2022**

**ANALISIS KORELASI KADAR CERULOPLASMIN URIN DAN  
ALBUMIN URIN PADA PASIEN NEFROPATI DIABETIK DAN DM  
TANPA NEFROPATI**

Karya Akhir

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

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**MOONIKA TODINGAN**

**C085182008**

Kepada

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

## TESIS

### ANALISIS KORELASI KADAR CERULOPLASMIN URIN DAN ALBUMIN URIN PADA PASIEN NEFROPATI DIABETIK DAN DM TANPA NEFROPATI

Disusun dan diajukan oleh:

**MOONIKA TODINGAN**  
NIM: C085182008

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 15 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui**

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)  
NIP. 19790905 200604 2 001

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

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

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

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Moonika Todingan  
Nomor Pokok : C085182008  
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul **Analisis Korelasi Kadar Ceruloplasmin Urin Dan Albumin Urin Pada Pasien Nefropati Diabetik Dan DM Tanpa Nefropati** adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) dan Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Karya 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, Desember 2022  
Yang menyatakan,



Moonika Todingan

## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KORELASI KADAR CERULOPLASMIN URIN DAN ALBUMIN URIN PADA PASIEN NEFROPATI DIABETIK DAN DM TANPA NEFROPATI”** 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. 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, Sp.PD-KEMD sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, 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. Ulang 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 saya, dr. Ruland DN Pakasi, 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. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) dan Dr. dr. Yuyun Widaningsih, 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. Ilham Jaya Patellongi, 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. dr. Tenri Esa, M.Si, 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 D-Dimer: dr. Fili, dr. Agie, dr. Helena, dr. Widya, dr. Santy, dr. Tamsil, dr. Adi dan dr. Vera 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*, dr. Abdul Rahim, Sp.PK dan *Pansitopenia Genk*, serta dr. Lestari, Sp.PK dan *Glukosa 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 Marthen Todingan dan

Ibunda Agustin R Kanuna atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat selama ini. Terima kasih kepada kakak-kakak dan adik saya tercinta, Komet, Polar, dan Geo serta seluruh keluarga besar atas doa, semangat dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

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, Desember 2022

Moonika Todingan

## ABSTRAK

**MOONIKA TODINGAN.** *Analisis Korelasi Kadar Ceruloplasmin Urin dan Albumin Urin Pada Pasien Nefropati Diabetik dan DM Tanpa Nefropati (Dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Yuyun Widaningsih)*

Nefropati diabetik (ND) merupakan penyebab paling utama dari gagal ginjal stadium akhir. Albumin urin adalah penanda kerusakan glomerulus. Ceruloplasmin adalah protein pembawa tembaga utama dalam darah dan lebih bermuatan negatif daripada albumin, yang membuatnya sulit untuk disaring oleh glomerulus. Konsentrasi ceruloplasmin urin meningkat secara signifikan pada kelompok nefropati diabetik dibandingkan dengan kelompok non nefropati diabetik.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kadar ceruloplasmin urin dan albumin urin pada pasien nefropati diabetik. Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel penderita DM tipe 2. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 54 sampel yang terdiri dari 30 sampel non ND dan 24 sampel ND. Ceruloplasmin diperiksa menggunakan metode ELISA. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*, *Mann-Whitney*, dan *Spearman*.

Hasil penelitian diperoleh bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar ceruloplasmin urin menurut kelompok nefropati diabetik dan non nefropati diabetik ( $p < 0,001$ ). Kadar ceruloplasmin urin pada kelompok ND lebih tinggi dibandingkan non-ND. Terdapat korelasi positif antara albumin urin dan ceruloplasmin urin ( $p < 0,01$ ;  $r = 0,443$ ). Disimpulkan semakin tinggi kadar albumin urin maka semakin tinggi pula kadar ceruloplasmin urin.

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

## ABSTRACT

**MOONIKA TODINGAN.** Correlation Analysis of Urine Ceruloplasmin and Urine Albumin Levels in Diabetic Nephropathy Patients and Diabetes Mellitus Patients Without Nephropathy (Supervised by Liong Boy Kurniawan and Yuyun Widaningsih)

Diabetic nephropathy (ND) is the most important cause of end-stage renal failure. Urinary albumin is a marker of glomerular damage. Ceruloplasmin is the main copper binding protein in the blood and is more negatively charged than albumin, which makes it difficult to filtrate by the glomerulus. Urine ceruloplasmin concentration increased significantly in the diabetic nephropathy group compared to the non-diabetic nephropathy group.

The purpose of this study was to determine the levels of urine ceruloplasmin and urine albumin in diabetic nephropathy patients. This cross-sectional study used a sample of type 2 DM patients. The number of samples in this study were 54 samples consisting of 30 non-ND samples and 24 ND samples. Ceruloplasmin was measured using the ELISA method. Data were analyzed statistically with the Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney, and Spearman tests.

The results showed that there was a significant difference in urine ceruloplasmin levels according to the diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy groups ( $p < 0.001$ ). The urine ceruloplasmin level in the ND patients was higher than that of the non-ND patients. There was a positive correlation between urine albumin and urine ceruloplasmin ( $p < 0.01$ ;  $r = 0.443$ ). It was concluded that the higher urine albumin level, makes the higher the urine ceruloplasmin level too.

Keywords: Type 2 DM, Diabetic Nephropathy, Urine Ceruloplasmin, Albuminuria

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK .....	xi
ABSTRACT .....	xii
DAFTAR ISI .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.4 Hipotesis Penelitian .....	6
1.5 Manfaat Penelitian .....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>8</b>
2.1 Diabetes Melitus .....	8
2.2 Nefropati Diabetik .....	11
2.2.1 Definisi .....	11
2.2.2 Epidemiologi .....	13
2.2.3 Faktor Risiko .....	14
2.2.4 Patogenesis .....	18
2.2.5 Diagnosis .....	22

2.3	Ceruloplasmin.....	24
2.4	Ceruloplasmin Urin dan Nefropati Diabetik .....	28
BAB III. KERANGKA PENELITIAN .....		32
3.1	Kerangka Teori .....	32
3.2	Kerangka Konsep .....	33
BAB IV. METODE PENELITIAN .....		34
4.1	Desain Penelitian .....	34
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian .....	34
4.3	Populasi Penelitian .....	34
4.4	Sampel Penelitian .....	35
4.5	Perkiraan Besar Sampel .....	35
4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	36
4.7	Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik .....	36
4.8	Cara Kerja .....	37
4.9	Skema Alur Penelitian .....	46
4.10	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	47
4.11	Metode Analisis .....	48
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	Ceruloplasmin Urin Berdasarkan Kelompok.....	52
5.1.4	Korelasi Albumin Urin dan Ceruloplasmin Urin .....	53
5.2	Pembahasan .....	54

5.2.1	Karakteristik Subyek Penelitian .....	54
5.2.2	Albumin Urin Berdasarkan Kelompok .....	57
5.2.3	Ceruloplasmin Urin Berdasarkan Kelompok .....	58
5.2.4	Korelasi Albumin Urin dan Ceruloplasmin Urin .....	59
5.3	Keterbatasan .....	60
5.4	Ringkasan Penelitian .....	61
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN .....		62
6.1	Simpulan .....	62
6.2	Saran .....	62
DAFTAR PUSTAKA .....		63
Lampiran 1. Persetujuan Etik .....		68
Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Subyek Penelitian .....		69
Lampiran 3. Formulir <i>Informed Consent</i> .....		71
Lampiran 4. Data Penelitian .....		72
Lampiran 5. <i>Curriculum Vitae</i> .....		74

**DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Tes Laboratorium untuk diagnosis diabetes mellitus.....	10
Tabel 2. Lima grade laju filtrasi glomerulus.....	24
Tabel 3. Larutan standar.....	39
Tabel 4. Karakteristik subyek penelitian.....	51
Tabel 5. Perbandingan kadar albumin urin antara ND dengan non-ND.....	52
Tabel 6. Perbandingan kadar ceruloplasmin antara ND dengan non-ND...	52
Tabel 7. Korelasi antara albumin urin dengan kadar ceruloplasmin urin Pada semua sampel.....	53



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Biomarker Nefropati Diabetik.....	4
Gambar 2. <i>Enzyme linked immunosorbent assay</i> (ELISA) metode <i>sandwich</i> .....	40
Gambar 3. Korelasi Ceruloplasmin dengan Albumin Urin.....	54

**DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG**

ACR	: Albumin Creatinine Ratio
AGE	: Advanced Diabetes Association
AGEs	: Advanced Glycation End Products
C	: Celcius
CHF	: Congestive Heart Failure
CKD	: Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DKD	: Diabetic Kidney Disease
dL	: deciliter
DM	: Diabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESRD	: End stage Renal Disease
FKUH	: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
G	: Gram
GDP	: Glukosa darah puasa
GF	: Growth factor
HbA1c	: Hemoglobin A1C
HRP	: Horseradish Peroxidase
IDF	: International Diabetes Federation
Infodatin	: Pusat data dan Informasi Kesehatan Kesehatan RI.
ISK	: Infeksi Saluran Kemih
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
L	: Liter
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus

MBG	: Membran Basalis Glomerulus
mg	: milligram
mL	: milliliter
ng	: nanogram
ND	: Nefropati Diabetik
PDGF	: Platelet derived Growth Factor
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PKC	: Protein Kinase C
ROS	: <i>Reactive oxigen species</i>
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
WHO	: World Health Organization

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2021). Diabetes melitus diklasifikasikan atas DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan DM pada kehamilan. Sembilan puluh persen dari kasus diabetes adalah DM tipe 2 dengan karakteristik gangguan sensitivitas insulin dan/atau gangguan sekresi insulin (Eva D, 2019). Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) dan dianggap sebagai *non insulin dependent* diabetes melitus karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas (WHO, 2019; Restyana NF, 2015).

*World Health Organization* (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Eva D, 2019). Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menjelaskan prevalensi DM

adalah sebesar 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terdiagnosis DM dan prevalensi DM pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 1,78% terhadap 1,21% (Infodatin, 2020; WHO, 2019)

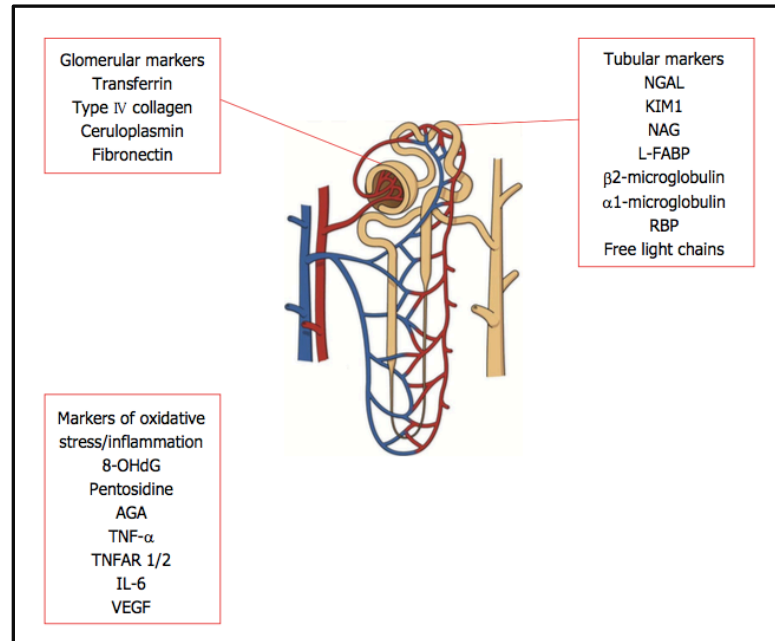
Patofisiologi kerusakan sentral pada DM tipe 2 yaitu resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan bahwa tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis pasien DM tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan selain sel beta pankreas, yaitu sel  $\alpha$  pankreas, sel lemak, sel otot, sel hepar, otak, kolon/mikrobiota, usus halus, ginjal, lambung dan sistem imun yang dikenal dengan teori *the egregious eleven* (PERKENI, 2021). Diabetes melitus merupakan pemicu terjadinya retinopati, neuropati dan nefropati (Nursamsu, 2018).

Nefropati diabetik (ND) merupakan penyebab paling utama dari gagal ginjal stadium akhir. Sekitar 20 – 40% pasien diabetes akan mengalami nefropati diabetik. Sekitar 50% gagal ginjal stadium akhir di Amerika Serikat disebabkan nefropati diabetik dan hampir 60% penderita hipertensi dan diabetes di Asia menderita nefropati diabetik (Harie ES, 2018). Didapatkannya albuminuria persisten pada kisaran 30-299 mg/24 jam merupakan tanda dini nefropati diabetik pada DM tipe 2. Diagnosis nefropati diabetik ditegakkan melalui pemeriksaan *urinary albumin to creatinine ratio* (UACR) dengan

sampel spot urin acak. Nefropati diabetik merupakan diagnosis klinis berdasarkan adanya albuminuria dan/atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) (PERKENI, 2021).

Albuminuria adalah ciri khas ND dan keberadaannya digunakan sebagai indikator prognostik dari perkembangan kemungkinan penyakit ginjal, terutama mencerminkan cedera glomerulus dan peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap makromolekul. Mikroalbuminuria merupakan peningkatan abnormal kadar albumin urin yang tidak dapat dideteksi dengan menggunakan *dipstick* urinalisis. Mikroalbuminuria memprediksi memburuknya penyakit ginjal untuk nefropati diabetik. (Satyam P, 2017). Saat ini, mikroalbuminuria adalah biomarker yang paling banyak digunakan untuk diagnosis ND, namun nilai diagnostiknya pada nefropati diabetik tahap awal terbatas karena cedera ginjal biasanya mendahului proteinuria. Dalam penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hanya 52,2% pasien dengan nefropati diabetik stadium lanjut yang mengalami proteinuria (Perkins et al., 2010). Penelitian lain juga mendukung temuan ini, yaitu bahwa sebagian besar pasien diabetes dengan disfungsi ginjal tidak memiliki proteinuria (An et al., 2009; Kramer et al., 2003; Zachwieja et al., 2010), oleh karena itu, sangat dibutuhkan biomarker yang lebih sensitif dan spesifik untuk diagnosis nefropati diabetik tahap awal. Saat ini, terdapat beberapa biomarker urin baru dan penting yang mencerminkan cedera glomerulus yang dapat terdeteksi sebelum munculnya mikroalbuminuria, seperti transferin, kolagen tipe IV, ceruloplasmin, dan fibronectin (Gambar 1)

(Nafesa MK, et al., 2018; Currie, 2014).



Gambar 1. Biomarker nefropati diabetik (Currie, 2014)

Ceruloplasmin adalah protein pembawa tembaga utama dalam darah dan lebih bermuatan negatif daripada albumin, yang membuatnya sulit untuk disaring oleh glomerulus. Ceruloplasmin dapat bocor melalui dinding kapiler glomerulus pada ND dan telah dilaporkan terdapat peningkatan ekskresi ceruloplasmin pada pasien toleransi glukosa terganggu (TGT) dan DM dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Selain itu, ekskresi ceruloplasmin urin tampaknya paralel dengan urinary excretion of albumin (UEA). Peningkatan ekskresi ceruloplasmin urin juga telah ditunjukkan pada pasien diabetes dengan normoalbuminuria. Dalam studi dengan melakukan follow up 5 tahun, ditunjukkan bahwa peningkatan ekskresi ceruloplasmin urin

memprediksi perkembangan mikroalbuminuria pada pasien diabetes tipe 2 normoalbuminuria (Gemma C et al., 2014).

Narita et al. menemukan bahwa pada tahap awal nefropati diabetik, peningkatan tekanan hidrolis intraglomerulus menyebabkan peningkatan paralel pada beberapa protein urin seperti IgG, ceruloplasmin, dan transferin tetapi belum menyebabkan peningkatan albuminuria (Narita et al., 2006). Ceruloplasmin urin merupakan protein serum pengangkut tembaga yang sulit disaring melalui sawar glomerulus karena bermuatan negatif seperti IgG dan sama seperti transferin urin dan IgG urin, ceruloplasmin urin dapat memprediksi nefropati diabetik lebih awal daripada albuminuria pada pasien DM tipe 2 (Samuel NU, 2017). Hal ini sama dengan yang dikemukakan oleh Takuma N et al, bahwa peningkatan Immunoglobulin G, ceruloplasmin, dan Transferin urin memiliki nilai prediksi yang sama untuk perkembangan mikroalbuminuria pada pasien diabetes normoalbuminuria. Peningkatan protein urin ini tampaknya menjadi indikator yang lebih sensitif dari perubahan hemodinamik ginjal, seperti peningkatan tekanan hidrolis intraglomerulus, daripada ekskresi albumin urin (Takuma N et al., 2006).

Berdasarkan penggunaan biomarker urin dan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk meneliti korelasi kadar ceruloplasmin urin dan albumin urin pada penderita nefropati diabetik.



## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana kadar ceruloplasmin urin dan albumin urin pada penderita nefropati diabetik?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi kadar ceruloplasmin urin dan albumin urin pada pasien nefropati diabetik.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Diketuainya kadar ceruloplasmin urin pada penderita nefropati diabetik dan non nefropati diabetik
2. Diketuainya kadar albumin urin pada penderita nefropati diabetik dan non nefropati diabetik
3. Diketuainya korelasi antara kadar ceruloplasmin urin dan albumin urin pada penderita nefropati diabetik dan non nefropati diabetik

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Kadar ceruloplasmin urin lebih tinggi pada penderita nefropati diabetik dibandingkan non nefropati diabetik.
2. Kadar albumin urin lebih tinggi pada penderita nefropati diabetik dibandingkan non nefropati diabetik

3. Makin tinggi kadar albumin urin makin tinggi pula kadar ceruloplasmin urin pada penderita DM tipe 2

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari hasil penelitian ini, antara lain:

1. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang korelasi ceruloplasmin urin dan albumin urin pada pasien DM tipe 2.
2. Menjadi tambahan pemeriksaan bagi klinisi untuk deteksi adanya komplikasi nefropati diabetik pada DM tipe 2 dan mencegah perkembangan penyakit kearah gangguan ginjal stadium akhir.
3. Menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam menangani penderita DM tipe 2 dan kemungkinan komplikasi pada organ ginjal
4. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan atau penambah informasi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2021). Diabetes melitus diklasifikasikan atas DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan DM pada kehamilan. Sembilan puluh persen dari kasus diabetes adalah DM tipe 2 dengan karakteristik gangguan sensitivitas insulin dan/atau gangguan sekresi insulin (Eva D, 2019).

Diabetes melitus tipe 2 sebagian besar disebabkan oleh gangguan produksi dan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, serta resistensi insulin jaringan perifer. Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit multifaktorial kompleks metabolik kronis yang melibatkan banyak organ. Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan disfungsi sel beta pankreas, peningkatan fungsi sel alfa pankreas, dan resistensi insulin jaringan perifer. Perubahan ini mengakibatkan hiperglikemia karena gangguan ambilan glukosa perifer, dislipidemia (hipertrigliseridemia dan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) rendah) karena gangguan ambilan lemak perifer, serta peningkatan produksi glukagon oleh sel alpha pulau-pulau langerhans yang selanjutnya meningkatkan

hiperglikemia dan hiperlipidemia. Diabetes melitus tipe 2 diperkirakan sebagian besar dipicu oleh diet, yaitu konsumsi nutrisi yang berlebihan karena sekitar 90% pasien DM tipe 2 mengalami obesitas atau kelebihan berat badan di negara-negara barat (Josh R, 2021).

Manifestasi klinis DM tipe 2 dipicu oleh resistensi insulin jaringan perifer, yang biasanya disebabkan oleh obesitas. Obesitas ditandai dengan peningkatan kadar sitokin dan asam lemak, dan diperkirakan bahwa peningkatan kadar keduanya memicu resistensi insulin. Setelah induksi resistensi insulin, sel beta pulau dapat mempertahankan normoglikemia dan homeostasis metabolik dengan meningkatkan sekresi insulin dan/atau dengan meningkatkan jumlahnya, namun seiring waktu sel beta tidak dapat mengkompensasi resistensi insulin dan kemampuan untuk mensekresi insulin menurun dan banyak sel beta pulau mengalami apoptosis, yang dianggap sebagai akibat dari berbagai stressor, seperti peningkatan permintaan insulin, oksidatif, dislipidemia, dan stres inflamasi. Penurunan bertahap dalam jumlah dan fungsi sel beta menyebabkan kadar insulin menjadi terlalu rendah untuk meningkatkan homeostasis metabolik. Gejala DM tipe 2 bermanifestasi ketika kadar insulin menjadi terlalu rendah untuk mencegah hiperglikemia, yaitu meliputi dehidrasi, rasa haus yang berlebihan, peningkatan kerentanan terhadap infeksi, buang air kecil yang berlebihan, letargi dan penglihatan kabur (Amit S, 2021).

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Pada pemeriksaan laboratorium, dianjurkan pemeriksaan darah vena dengan pemeriksaan enzimatik (PERKENI, 2021; WHO, 2019).

Pada anamnesis ditemukan adanya keluhan klasik DM seperti poliuria, polifagia, polidipsia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain yang biasanya dikatakan pasien adalah adanya lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. Pada pemeriksaan fisik biasanya didapatkan adanya hipertensi, obesitas, dan akantosis nigrikans (PERKENI, 2021; WHO, 2019).

Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa maupun glukosa 2 jam post tes toleransi glukosa oral (TTGO) serta HbA1c (Tabel 1), namun pada keadaan tertentu seperti, anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang mempengaruhi umur eritrosit serta adanya gangguan fungsi ginjal, HbA1c tidak dapat dipakai menjadi standar diagnosis (PERKENI, 2021; WHO, 2019).

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

	<b>HbA1c</b>	<b>Glukosa darah puasa (mg/dL)</b>	<b>Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)</b>
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-diabetes	5,7 - 6,4	100 - 125	140 - 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 - 139

Komplikasi diabetes dibagi menjadi 2, yaitu komplikasi akut berupa hipoglikemia dan komplikasi jangka panjang, yaitu komplikasi makroangiopati dan mikroangiopati. Komplikasi makroangiopati, seperti penyakit jantung koroner, *peripheral arterial disease*, stroke dan lain-lain, sedangkan komplikasi mikroangiopati, seperti nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati (PERKENI, 2021; WHO, 2019).

## **2.2 Nefropati Diabetik**

### **2.2.1 Definisi**

Nefropati diabetik (ND) atau penyakit ginjal diabetik merupakan penurunan fungsi ginjal yang terlihat pada pasien DM tipe 1 dan DM tipe 2. Perkembangan penyakit diketahui terjadi dalam serangkaian tahapan dan terkait dengan kontrol glikemik dan tekanan darah. Nefropati diabetik didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap yaitu  $\geq 30$  mg/g pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan dan atau penurunan progresif estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $<60$  ml/menit per  $1,73$  m<sup>2</sup> (Marshall & Flyvbjerg A, 2016; Jerums et al., 2015).

Nefropati diabetik adalah komplikasi kronis dari DM tipe 1 (destruksi sel beta – kekurangan insulin absolut) dan DM tipe 2 (resistensi insulin

dan/atau penurunan sekresi insulin). Ada lima tahap dalam perkembangan nefropati diabetik (Mandeep, 2013; Min, 2015).

Tahap I: Hiperfiltrasi hipertrofik. Pada tahap ini, LFG normal atau meningkat. Stadium I berlangsung kira-kira 0-2 tahun sejak timbulnya penyakit. Ukuran ginjal meningkat sekitar 20% dan aliran plasma ginjal meningkat 10%-15%, sedangkan albuminuria dan tekanan darah tetap dalam kisaran normal (Mandeep, 2013; Min, 2015).

Tahap II: Tahap tenang (*Silent Stage*). Tahap ini dimulai kira-kira 2-5 tahun setelah timbulnya penyakit dan ditandai dengan kerusakan ginjal dengan penebalan membran basal dan proliferasi mesangial. Gejala klinis penyakit ini masih belum ada. Laju filtrasi glomerulus kembali ke nilai normal (Mandeep, 2013; Min, 2015).

Tahap III: Tahap mikroalbuminuria (albumin 30-300 mg/24 jam) atau nefropati awal, merupakan tanda kerusakan glomerulus yang pertama kali terdeteksi secara klinis. Biasanya terjadi 5 sampai 10 tahun setelah timbulnya penyakit. Tekanan darah dapat meningkat atau normal. Sekitar 40% pasien mencapai tahap ini (Mandeep, 2013; Min, 2015).

Tahap IV: Gagal ginjal kronis atau *chronic kidney disease* (CKD) adalah tahap ireversibel. Terjadi proteinuria (albumin > 300 mg/24 jam), LFG menurun di bawah 60 mL/menit per 1,73 m<sup>2</sup>, dan tekanan darah meningkat di atas nilai normal (Mandeep, 2013; Min, 2015).

Stadium V: Gagal ginjal terminal (*End Stage Renal Disease*). Laju filtrasi glomerulus < 15 mL/menit per 1,73 m<sup>2</sup>. Sekitar 50% pasien pada tahap ini memerlukan terapi pengganti ginjal (peritoneum dialisis, hemodialisis, transplantasi ginjal) (Mandeep, 2013; Min, 2015).

### 2.2.2 Epidemiologi

Nefropati diabetik terjadi pada 30%-40% penderita DM dan merupakan penyebab utama terjadinya *end-stage renal disease* (ESRD). Sekitar 20-30% pasien mengalami mikroalbuminuria setelah 15 tahun onset penyakit dan kurang dari setengahnya mengalami nefropati. Kelompok Studi Komplikasi Diabetes dan studi Denmark menunjukkan bahwa kejadian mikroalbuminuria pada pasien dengan DM tipe 1 dan 2 adalah masing-masing 12,6% dan 33%. Menurut *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), kejadian tahunan mikroalbuminuria pada pasien DM tipe 2 di Inggris adalah 2% dan prevalensinya 25% setelah sepuluh tahun terdiagnosis. Proteinuria berkembang pada sekitar 15-40% pasien dengan DM tipe 1, biasanya setelah 15-20 tahun durasi DM. Pada penderita DM tipe 2, prevalensi rata-rata bervariasi antara 5% dan 20%. Nefropati diabetik lebih sering terjadi pada orang Afrika Amerika, Asia Amerika, dan penduduk asli Amerika. Pada kaukasian, penyakit ginjal progresif lebih sering terjadi pada pasien DM tipe 1 daripada DM tipe 2, meskipun prevalensi keseluruhan pada populasi diabetes lebih tinggi pada



pasien DM tipe 2 karena DM tipe ini lebih umum. Menurut penelitian, sekitar 50% orang Indian dengan DM tipe 2 mengalami nefropati setelah 20 tahun menderita penyakit ini, dan 15% di antaranya sudah berada pada tahap gagal ginjal akhir (Nafisa, 2018; Okafor, 2018).

### **2.2.3 Faktor Risiko**

Ada beberapa faktor risiko pada perkembangan nefropati diabetik, dapat dibagi menjadi yang tidak dapat diubah, seperti faktor genetik, usia, dan ras; dan yang dapat diubah, seperti hiperglikemia, hipertensi, dan dislipidemia (Nafisa, 2018; Okafor, 2018).

#### **1. Predisposisi Genetik**

Predisposisi genetik secara substansial menentukan terjadinya ND dan tingkat keparahan ND. Kemungkinan nefropati diabetik lebih tinggi pada saudara kandung dan anak-anak dari orang tua dengan nefropati diabetik, terlepas dari jenis DM. Sekitar 14% kemungkinan terjadinya proteinuria pada anak dari orang tua tanpa proteinuria, probabilitas 23% apabila salah satu orang tua memiliki proteinuria, dan kemungkinan 46% jika kedua orang tua memiliki proteinuria. Kemungkinan kromosom 3, 7, 18, dan 20 terkait dengan nefropati diabetik relatif tinggi, tetapi masih belum dapat dipastikan peran faktor penentu genetik tertentu (Nafisa, 2018; Okafor, 2018).

## 2. Ras

Insiden nefropati diabetik meningkat pada kelompok etnis Afrika-Amerika, Meksiko-Amerika, dan Asia-India. Kejadian dan keparahan penyakit lebih tinggi pada orang kulit hitam (3 sampai 6 kali lipat dibandingkan dengan kaukasian), orang Meksiko Amerika, dan terutama pada orang Indian di bagian Barat Laut Amerika Serikat (Nafisa, 2018; Okafor, 2018).

## 3. Usia

Pada pasien dengan DM tipe 2, usia dan durasi DM meningkatkan risiko albuminuria. Dalam studi populasi dari 1586 orang Indian dengan DM tipe 2, subjek yang didiagnosis dengan DM sebelum usia 20 memiliki risiko lebih tinggi mengalami gagal ginjal terminal (Nafisa, 2018; Okafor, 2018).

## 4. Peningkatan Tekanan Darah

Terdapat angka prevalensi hipertensi yang tinggi pada pasien DM tipe 1 (40%) dan DM tipe 2 (70%), bahkan sebelum ditemukan albuminuria. Bukti dari beberapa studi klinis besar menunjukkan hubungan sebab akibat antara peningkatan tekanan arteri dan nefropati diabetik. Selain itu, setidaknya tiga faktor telah terbukti berkontribusi terhadap perkembangan peningkatan tekanan arteri pada gangguan metabolisme ini termasuk hiperinsulinemia, volume cairan ekstraseluler

yang berlebihan, dan peningkatan rigiditas arteri (Nafisa, 2018; Okafor, 2018).

Hiperinsulinemia bisa menjadi hubungan antara kelebihan berat badan dan peningkatan tekanan darah pada pasien dengan atau tanpa DM, karena meningkatkan aktivitas simpatik dan retensi natrium di ginjal (Sunil, 2020). Retensi natrium dan air diinduksi oleh insulin itu sendiri, sedangkan peningkatan filtrasi glukosa diinduksi oleh hiperglikemia. Kelebihan glukosa yang disaring, direabsorpsi di tubulus proksimal melalui co-transport natrium-glukosa, yang secara bersamaan menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium. Reabsorpsi natrium meningkatkan tekanan darah, yang dapat dicegah dan diatur dengan diet bebas garam (Nafisa, 2018).

Pasien dengan DM mengalami peningkatan rigiditas arteri, yang berkembang karena peningkatan glikasi protein dan perkembangan akibat arteriosklerosis. Penurunan elastisitas arteri pada pasien DM berkontribusi terhadap peningkatan tekanan sistolik sebagai faktor risiko kematian (Okafor, 2018).

## 5. Regulasi Glikemik

Nefropati diabetik sering berkembang pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk. Tingkat kontrol glikemik merupakan prediktor penting dari gagal ginjal terminal. Dalam penelitian Krolewski, et al., prevalensi gagal ginjal terminal adalah 36% pada pasien dengan kontrol

glikemik buruk dibandingkan dengan 9% pada kelompok dengan glikemia terkontrol baik. Secara umum dikemukakan bahwa tingkat kontrol glikemik merupakan faktor risiko yang sangat penting untuk perkembangan nefropati diabetik (Nafisa, 2018; Okafor, 2018; Krolewski, 2017).

#### 6. *Overweight*

Indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi meningkatkan risiko perkembangan penyakit ginjal kronis pada pasien DM. Diet yang memadai dan pengurangan berat badan menurunkan proteinuria dan meningkatkan fungsi ginjal pada pasien DM (Nafisa, 2018; Okafor, 2018).

#### 7. Merokok

Pasien dengan DM tipe 2 yang merokok mempunyai risiko mikroalbuminuria lebih besar dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok dan kecepatan progresivitas ke penyakit ginjal terminal lebih cepat dua kali lipat. Berhenti merokok dapat menurunkan risiko progresivitas penyakit ginjal sebesar 30% (Tziomalos & Athyros, 2015; Harjutsalo & Groop, 2014).

#### 8. Kontrasepsi Oral

Ahmad dkk. menunjukkan hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dan perkembangan nefropati diabetik (Nafisa, 2018; Okafor, 2018).

#### 2.2.4 Patogenesis

Mekanisme patogenesis terjadinya nefropati diabetik sangat kompleks dan multifaktorial, perubahan pertama yang terlihat pada ginjal adalah penebalan membran basalis glomerulus (MBG) disebabkan adanya proses hiperfiltrasi-hiperperfusi MBG. Patogenesis nefropati merupakan hasil dari interaksi faktor hemodinamik dan metabolik (Mandeep, 2013; Min, 2015).

Pada jalur metabolik, kelebihan glukosa darah memasuki sel glomerulus difasilitasi oleh *glucose transporter* (GLUT), terutama GLUT1 yang mengakibatkan aktivasi beberapa mekanisme, seperti jalur poliol, jalur heksosamin, jalur protein kinase C (PKC), dan penumpukan zat yang disebut sebagai *advanced glycation end-products* (AGEs) (Mandeep, 2013; Min, 2015).

Pada jalur hemodinamik, resistensi arteriol 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 H<sub>2</sub>, *platelet activating factor*, *platelet-derived growth factor*) dan mediator vasodilator seperti *endothelium-derived relaxing factor* atau

*nitric oxide* dan prostasiklin (Mandeep, 2013; Min, 2015).

#### 1. Hiperfiltrasi glomerulus

Peningkatan tekanan intraglomerulus dan hiperfiltrasi merupakan perubahan awal dalam perkembangan nefropati diabetik. Mogensen menekankan bahwa sebanyak 40% kasus DM yang baru ditemukan mengalami peningkatan filtrasi glomerulus (Mandeep, 2013; Min, 2015).

#### 2. Peningkatan reabsorpsi natrium dan umpan balik tubuloglomerular

Peningkatan reabsorpsi natrium tubulus ginjal akibat peningkatan co-transporter natrium-glukosa menyebabkan peningkatan volume cairan ekstraseluler, yang kemudian meningkatkan LFG. Dalam model DM eksperimental, ditunjukkan bahwa hiperinsulinemia dan hiperglikemia ringan merangsang reabsorpsi natrium di tc proksimal, mengakibatkan penurunan aliran cairan ke tc distal, yang kemudian mengaktifkan yang disebut mekanisme umpan balik tubuloglomerular di makula densa. Hal ini menyebabkan dilatasi arteriol aferen dan menyebabkan peningkatan LFG. Dalam hal ini, respon hiperfiltrasi ginjal terhadap ketidakseimbangan yang disebabkan oleh peningkatan reabsorpsi natrium di tc proksimal akibatnya meningkatkan retensi cairan (Mandeep, 2013; Min, 2015).

#### 3. Kontrol faktor metabolik yang buruk

Sebagian dari kelebihan glukosa pada hiperglikemia kronis berikatan dengan asam amino bebas dari protein jaringan atau sirkulasi.

Proses non-enzimatik ini menghasilkan produk glikasi awal reversibel, dan *advanced glycation end products* (AGEs) ireversibel, yang terakumulasi dalam jaringan dan berkontribusi pada perkembangan komplikasi mikrovaskular DM. *Advanced glycation end products* memodulasi aktivasi sel, transduksi sinyal, dan ekspresi sitokin dan faktor pertumbuhan melalui aktivasi jalur sinyal *R-dependent* and *R-independent*. Ikatan dengan reseptor podositnya, AGEs dapat menginduksi ekspresi beberapa faktor yang dianggap memainkan peran kunci dalam patogenesis nefropati diabetik, seperti *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) dan *connective tissue growth factor* (CTGF) (Mandeep, 2013; Min, 2015).

Bukti dari studi *in vitro* menunjukkan bahwa hiperglikemia memiliki efek langsung pada proliferasi sel mesangial, ekspansi matriks, dan glikosilasi protein glomerulus (Mandeep, 2013; Min, 2015).

Aktivasi protein kinase C (PKC) adalah salah satu mediator utama cedera jaringan akibat hiperglikemia. Aktivasi PKC menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, peningkatan sintesis komponen matriks ekstraseluler, dan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), yang merupakan mediator penting dari cedera ginjal. Protein kinase C juga memediasi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mengarah pada peningkatan permeabilitas membrane

basalis glomerulus (MBG) dan menginduksi CTGF dan TGF- $\beta$ 1 yang mendukung penebalan MBG dan deposisi matriks ekstraseluler (Mandeep, 2013; Min, 2015).

#### 4. Ekspresi Heparanase

Regulasi ekspresi heparanase memainkan peran penting dalam patogenesis nefropati diabetik. Pengurangan heparin sulfat pada permukaan sel endotel mengubah muatan negatif glikokaliks dan akibatnya meningkatkan permeabilitas albumin dari membran filtrasi glomerulus (Mandeep, 2013; Min, 2015).

#### 5. *Reactive Oxygen Species* (ROS)

Semakin banyak bukti menunjukkan pentingnya ROS dalam patogenesis nefropati diabetik. Meskipun produksi ROS dapat dipengaruhi oleh berbagai mekanisme, peran terpenting dalam produksinya dimainkan oleh superoksida yang dihasilkan oleh glikolisis dan fosforilasi oksidatif di mitokondria. *Reactive oxygen species* mengaktifkan semua mekanisme patogenesis penting, seperti peningkatan produksi AGEs, peningkatan masuknya glukosa ke jalur polioliol, dan aktivasi PKC. Selain itu, ROS secara langsung merusak glikokaliks endotel, yang menyebabkan albuminuria tanpa disertai kerusakan pada MBG itu sendiri (Mandeep, 2013; Min, 2015).



## 6. Prorenin

Peningkatan serum prorenin berperan dalam perkembangan nefropati diabetik pada anak-anak dan remaja. Prorenin berikatan dengan reseptor jaringan tertentu, menyebabkan aktivasi jalur sinyal *mitogen-activating protein kinase* (MAPK) yang menyebabkan perkembangan kerusakan ginjal (Mandeep, 2013; Min, 2015).

## 7. Sitokin dan Faktor Pertumbuhan

Hiperglikemia merangsang peningkatan ekspresi berbagai faktor pertumbuhan dan aktivasi sitokin, yang secara keseluruhan berkontribusi pada kerusakan ginjal lebih lanjut.

Dalam sampel biopsi ginjal dari pasien dengan DM tipe 2, ditemukan peningkatan yang signifikan dalam ekspresi *platelet derived growth factor* (PDGF). Selain itu, tempat ekspresi faktor ini berdekatan dengan area fibrosis interstisial, yang penting dalam patogenesis fibrosis pada cedera ginjal (Mandeep, 2013; Min, 2015).

### 2.2.5 Diagnosis

Diagnosis dan pemantauan nefropati diabetik meliputi dua pendekatan berdasarkan patogenesis, evaluasi kerusakan ginjal seperti albuminuria dan estimasi laju filtrasi glomerulus fungsi ginjal (Nafisa, 2018; Okafor, 2018).

## 1. Skrining untuk albuminuria

Pada pasien DM tipe 1, skrining harus dimulai setelah onset diabetes durasi penyakit 5 tahun. Pada pasien DM tipe 2, sebaiknya dilakukan pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan. Rasio albumin/kreatinin urin adalah tes skrining yang paling sering digunakan, sampel yang dikumpulkan merupakan sampel urin pagi pertama. Apabila terdapat mikroalbuminuria, konfirmasi harus dilakukan dalam waktu 3 sampai 6 bulan, hingga terdapat 2 sampai 3 kali hasil positif. Metode penapisan mikroalbuminuria dapat berupa: estimasi rasio albumin/kreatinin pada pengambilan sampel secara acak atau pengukuran kadar albumin urin 24 jam. Nilai diagnosis *urinary albumin to creatinine ratio* (UACR), yaitu normal <30 mg/g, mikroalbuminuria 30-299 mg/g, dan makroalbuminuria  $\geq 300$  mg/g. (PERKENI, 2021; Okafor, 2018; Narita T, 2006)

## 2. Perkiraan Laju Filtrasi Glomerulus

Laju filtrasi glomerulus menurun setelah cedera struktural ginjal dan fungsi ginjal lainnya juga berkurang bersama dengan LFG pada *chronic kidney disease* (CKD), karena itu LFG merupakan konstituen fungsi ekskresi ginjal yang paling sering digunakan. Kelainan fungsi ginjal dinilai menurut lima *grade* LFG (Tabel 2) (Okafor, 2018; Narita T, 2006).

**Tabel 2. Lima *grade* Laju Filtrasi Glomerulus (Inker LA et al, 2014)**

Stadium	LFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Terminologi
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

### 2.3 Ceruloplasmin

Ceruloplasmin adalah serum ferrokسيدase yang bertanggung jawab atas 90% transpor tembaga. Ceruloplasmin juga merupakan reaktan fase akut yang positif, artinya kadarnya akan meningkat pada kondisi inflamasi atau cedera sel (Lopez, 2021).

Produksi ceruloplasmin terjadi di hati dan merupakan enzim ferrokسيدase yang dikodekan oleh gen CP pada chr 3q24 yang terlibat dalam pengangkutan tembaga dan juga terlibat dalam metabolisme besi berdasarkan aktivitas ferrokسيدase. Ceruloplasmin terutama disintesis di hepar dan enzim ATPase 7B diperlukan untuk memasukkan tembaga ke dalam apo-ceruloplasmin, kemudian ceruloplasmin dilepaskan ke dalam aliran darah untuk diangkut ke tempat distal dan untuk menyelesaikan fungsinya dalam proses metabolisme lainnya, yaitu metabolisme besi (Deyuan, 2019; Elimam 2019).

Ceruloplasmin juga disintesis dalam jumlah yang kecil oleh makrofag dan limfosit. Rantai peptida disintesis kemudian tembaga ditambahkan dari ATPase intraseluler. Sebagian besar apo-ceruloplasmin, yang tidak

mengandung tembaga atau ATPase, mengalami degradasi intraseluler, meskipun sebagian kecil akan mencapai sirkulasi tetapi memiliki waktu paruh yang pendek yaitu 4 sampai 5 hari (Mizdrak, 2022; Min, 2015).

Ceruloplasmin memiliki berat molekul 132 kDa, dan memiliki rantai polipeptida 1046 asam amino dan tiga oligosakarida terkait asparagin, dengan kandungan karbohidrat total 10%. Ukuran dan muatan molekul tergantung pada glikosilasi molekul, jumlah atom tembaga, variasi rantai peptida, dan polimerisasi. Ceruloplasmin sangat rentan terhadap proteolisis (Mizdrak, 2022; Min, 2015).

Ceruloplasmin memiliki peran terbatas dalam transportasi tembaga ke jaringan. Tembaga yang diserap diangkut ke hepar terikat albumin melalui sistem portal. Hepar adalah organ utama dalam homeostasis tembaga, dan lebih dari 90% tembaga yang dikeluarkan dari hepar dalam bentuk ceruloplasmin (Mizdrak, 2022; Min, 2015).

Aplikasi klinis yang paling penting adalah dalam diagnosis penyakit Wilson, sindrom defisiensi tembaga dan kadang-kadang pada penyakit hati kronis, malabsorpsi, dan sindrom nefritik. Perannya muncul sebagai reaktan fase akut karena ditemukan meningkat pada kondisi inflamasi dan neoplastik. Efek antioksidan ceruloplasmin telah diamati pada cedera saraf dan kondisi neurodegeneratif. (Mizdrak, 2022; Min, 2015).

Penggunaan klinis kadar ceruloplasmin serum adalah dalam identifikasi biokimia klinis penyakit Wilson. Konsentrasi serum ceruloplasmin menurun

pada penyakit Wilson. Penggunaan klinis penting lainnya berkaitan dengan fakta bahwa ceruloplasmin merupakan protein fase akut dan peningkatan konsentrasi ceruloplasmin dapat terjadi pada berbagai keadaan penyakit termasuk penyakit infeksi, imunologis, dan keganasan. Bila konsentrasi serum ceruloplasmin meningkat, penting untuk dipastikan pada wanita hamil atau wanita yang mengkonsumsi kontrasepsi oral, karena keduanya akan mengakibatkan peningkatan kadar ceruloplasmin serum akibat peningkatan sintesis sel hati. (Mizdrak, 2022; Min, 2015).

Sembilan puluh lima persen tembaga plasma terikat pada ceruloplasmin yang merupakan protein plasma dan bermigrasi sebagai alpha-2-globulin. Tujuh puluh persen ceruloplasmin pada manusia terdapat di intravaskular sedangkan 30% berada di kompartemen ekstrasvaskular. Kisaran konsentrasi serum normal pada orang dewasa adalah 23 - 44mg/dL dengan rata-rata 31 mg/dL. Ceruloplasmin telah diidentifikasi dalam berbagai cairan tubuh lainnya seperti cairan serebrospinal, sinovial, pleura, dan asites. Ceruloplasmin atau metabolit ceruloplasmin diekskresikan dalam empedu. Tembaga dilepaskan dari hati melalui penggabungan ke ceruloplasmin dan ekskresi ke dalam empedu. Ceruloplasmin atau metabolit ceruloplasmin yang mengandung tembaga dieliminasi dengan empedu. Dengan obstruksi bilier, kadar ceruloplasmin plasma meningkat. Tembaga dengan demikian diekskresikan ke dalam empedu dan kemudian ke saluran pencernaan dan tinja. Sekitar 1200 g diekskresikan ke dalam empedu setiap hari. Sekitar 50 g diekskresikan ke

dalam urin dan dalam jumlah kecil terdapat dalam darah menstruasi, air liur, dan keringat. (Mizdrak, 2022; Min, 2015).

Ceruloplasmin merupakan protein bermuatan negatif kuat dengan berat molekul yang besar (132 kD), yang pada keadaan normal tidak dieksresi ke dalam urin karena adanya selektivitas glomerulus yang intak terhadap ukuran dan muatan molekul. Kebocoran ceruloplasmin dari dinding kapiler glomerulus dapat menunjukkan terdapat perubahan selektivitas muatan di membran basal glomerulus. Selanjutnya, reabsorpsi protein bermuatan negatif di tubulus dibatasi, sehingga ceruloplasmin lebih banyak diekskresi dibandingkan dengan protein netral atau bermuatan positif. Oleh karena itu, perubahan selektivitas muatan di MBG dengan fungsi tubulus yang tidak berubah dapat menyebabkan peningkatan ceruloplasmin. Ceruloplasmin urin dapat ditemukan pada pasien diabetes normoalbuminuria dan peningkatannya dalam urin memiliki nilai prediktif untuk perkembangan mikroalbuminuria pada pasien diabetes normoalbuminuria.

Narita et al mengukur ekskresi albumin, IgG, dan ceruloplasmin urin pada orang sehat setelah pemberian *protein loading*, didapatkan ekskresi ceruloplasmin dan IgG urin meningkat setelah *protein loading*, sedangkan albumin urin tidak berubah. Pemberian *protein loading* menyebabkan peningkatan LFG, dengan kata lain meningkatkan tekanan hidraulik intraglomerular, sehingga dapat dijelaskan bahwa peningkatan ekskresi ceruloplasmin dan IgG urin disebabkan oleh peningkatan tekanan hidraulik

intraglomerular. Temuan ini melaporkan pasien dengan toleransi glukosa terganggu dan DM memiliki peningkatan tekanan hidraulik intraglomerular sehingga menyebabkan peningkatan ekskresi ceruloplasmin urin.

#### **2.4 Ceruloplasmin Urin Dan Nefropati Diabetik**

Ceruloplasmin adalah protein pembawa tembaga yang relatif besar, yang tidak mudah disaring oleh glomerulus karena muatan negatifnya. Narita dkk. melaporkan peningkatan transferin urin bersama dengan ceruloplasmin urin dan IgG pada pasien DM tipe 2 non-albuminuria, menunjukkan bahwa perubahan hemodinamik ginjal, seperti peningkatan tekanan hidrolis interglomerular dapat menjadi penyebab utama dari temuan ini. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekskresi ceruloplasmin urin berkorelasi positif dengan laju ekskresi albumin dan memprediksi perkembangan mikroalbuminuria pada pasien non-albuminuria. Rasio ceruloplasmin/kreatinin urin memiliki sensitivitas 90-91% dan spesifisitas 61-66% dalam mendiagnosis nefropati diabetik. Selain itu dalam beberapa studi juga dikemukakan terdapat hubungan antara kadar ceruloplasmin urin dan nefropati diabetik (Min, 2015; Narita T, 2006).

Proteinuria sampai saat ini dianggap hanya sebagai penanda keparahan penyakit ginjal, namun beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa protein plasma disaring melalui kapiler glomerulus dan dapat memainkan peran dalam perkembangan kerusakan ginjal. Protein spesifik yang dianggap sitotoksik

terutama terdiri dari albumin, transferin/besi, komponen komplemen dan *low-density lipoprotein*, yang semuanya muncul dalam urin dalam keadaan proteinuri, juga ditemukan bahwa ceruloplasmin, yang merupakan protein pembawa tembaga, disaring melalui glomerulus yang rusak dan meningkat dalam urin secara paralel dengan peningkatan albuminuria. Temuan ini menunjukkan bahwa albumin dan ceruloplasmin yang disaring melalui glomerulus yang rusak dapat melepaskan ion tembaga bebas saat cairan melewati tubulus ginjal dan pH cairan menjadi lebih rendah, karena tembaga hadir dalam plasma sebagai bagian dari ceruloplasmin. Selain itu, tembaga memiliki efek sitotoksik terkuat di antara berbagai logam, sehingga peningkatan konsentrasi tembaga dalam urin dapat memainkan peran yang berkontribusi dalam perkembangan nefropati diabetik (Mizdrak, 2022; Narita T, 2004).

Kebocoran protein dari glomerulus dikendalikan dengan baik oleh berbagai mekanisme termasuk tekanan hidrolis transglomerulus, selektivitas muatan dan selektivitas ukuran pori di glomerulus. Oleh karena itu, proteinuria telah dianggap baik karena peningkatan tekanan hidrolis transglomerulus, perubahan selektivitas muatan, gangguan selektivitas ukuran pori, atau kombinasi dari faktor-faktor ini. Mengingat temuan bahwa ceruloplasmin adalah protein bermuatan negatif kuat dengan berat molekul yang relatif besar (132 kD), tampaknya tidak mungkin ceruloplasmin terus-menerus disaring



melalui glomerulus normal pada subyek sehat, karena muatan atau selektivitas ukuran pori di glomerulus utuh di dalamnya (Mizdrak, 2022; Narita T, 2004).

Ekskresi ceruloplasmin urin juga meningkat pada pasien dengan mikroalbuminuria dibandingkan dengan kontrol yang sehat dan pasien dengan normoalbuminuria. Ekskresi ceruloplasmin urin pada pasien dengan mikroalbuminuria lebih kecil dibandingkan dengan pasien dengan makroalbuminuria (Mizdrak, 2022; Narita T, 2004).

Narita et al. menemukan bahwa pada tahap awal nefropati diabetik, peningkatan tekanan hidrolis intraglomerulus menyebabkan peningkatan paralel pada beberapa protein urin seperti IgG, ceruloplasmin, dan transferin tetapi belum menyebabkan peningkatan albuminuria (Narita et al., 2006). Ceruloplasmin urin merupakan protein pengangkut tembaga yang sulit disaring melalui sawar glomerulus karena bermuatan negatif seperti IgG dan sama seperti transferin urin dan IgG urin, ceruloplasmin urin dapat memprediksi nefropati diabetik lebih awal dari albuminuria pada pasien DM tipe 2 (Samuel NU, 2017). Hal ini sama dengan yang dikemukakan oleh Takuma N et al, bahwa peningkatan Immunoglobulin G, ceruloplasmin, dan Transferin urin memiliki nilai prediksi yang sama untuk perkembangan mikroalbuminuria pada pasien diabetes normoalbuminuria. Peningkatan protein urin ini tampaknya menjadi indikator yang lebih sensitif dari perubahan hemodinamik ginjal, seperti peningkatan tekanan hidrolis intraglomerulus, daripada ekskresi albumin urin (Takuma N et al., 2006). Peningkatan ekskresi ceruloplasmin urin

juga telah ditunjukkan pada pasien normoalbuminuri dengan diabetes. Selain itu, ekskresi ceruloplasmin urin tampaknya paralel dengan *urinary albumin excretion rate* (UAE). Dalam studi dengan melakukan follow up 5 tahun, ditunjukkan bahwa peningkatan ekskresi ceruloplasmin urin memprediksi perkembangan mikroalbuminuria pada pasien diabetes tipe 2 normoalbuminuria (Gemma C et al., 2014).