

**KARYA AKHIR**  
**ANALISIS *NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED***  
***LIPOCALIN (NGAL)* SERUM PADA DIABETES MELITUS**  
**TIPE 2 DENGAN DAN TANPA NEFROPATI**

*ANALYSIS OF SERUM NEUTROPHIL GELATINASE-*  
*ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) IN TYTE 2 DIABETES*  
*MELLITUS WITH AND WITHOUT NEPHROPATHY*

**SURAIDAH**  
**C085201008**



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

**2023**



**ANALISIS *NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN* (NGAL)  
SERUM PADA DIABETES MELITUS DENGAN DAN TANPA NEFROPATI**

Karya Akhir  
Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**SURAIDAH  
C085201008**

Kepada

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

**2023**



**TESIS**

**ANALISIS NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED  
LIPOCALIN (NGAL) SERUM PADA DIABETES MELITUS  
TIPE 2 DENGAN DAN TANPA NEFROPATI**

**Disusun dan diajukan oleh:**

**SURAIDAH  
NIM: C085201008**

**Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu  
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 22 Desember 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

**Menyetujui**

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

**dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)**  
NIP. 19630223 199003 2 001

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik



**dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D**  
NIP. 19680519 199802 2 001

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



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : SURAIDAH  
Nomor Pokok : C085201008  
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, 29 Januari 2024

Yang menyatakan,

A 10000 Indonesian postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'METERAL TEMPEL', and 'CEC61ALX081882973'. The signature is written in black ink over the stamp.

Suraidah



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## ABSTRAK

Suraidah, ANALISIS NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) SERUM PADA DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN DAN TANPA NEFROPATI (supervised by -)

**Pendahuluan:** Nefropati diabetik (ND) menjadi komplikasi umum pada penderita diabetes. Namun, penanda diagnostik saat ini, terutama mikroalbuminuria, menghadapi kesulitan dalam mendeteksi kerusakan ginjal pada tahap awal secara akurat. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) muncul sebagai biomarker yang menjanjikan untuk deteksi dini cedera ginjal.

**Metode:** Penelitian potong lintang ini melibatkan 70 peserta dengan diabetes tipe 2, yang dibagi menjadi dua kelompok: 37 dengan nefropati dan 33 tanpa nefropati. Kadar serum NGAL diukur menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS Versi 26.

**Hasil:** Perbedaan signifikan teramati dalam kadar serum NGAL antara kedua kelompok, dengan kelompok nefropati menunjukkan tingkat yang lebih tinggi. Analisis korelasi menunjukkan hubungan positif yang signifikan antara kadar NGAL dan kejadian nefropati ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,001$ ). *Area Under Curve* (AUC) untuk NGAL dalam memprediksi nefropati adalah 0,711, dengan signifikansi statistik ( $p = 0,002$ ), mengonfirmasi akurasi dan keandalan biomarker tersebut.

**Kesimpulan:** Penelitian ini menyimpulkan bahwa kadar serum NGAL berkaitan positif dengan nefropati pada penderita diabetes tipe 2. Kelompok nefropati menunjukkan karakteristik yang mengindikasikan risiko nefropati yang lebih tinggi, termasuk usia lebih tua, durasi diabetes lebih lama, dan mikroalbuminuria yang signifikan.

**Kata Kunci:** Diabetes mellitus, Nefropati diabetik, *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), Mikroalbuminuria



## ABSTRACT

Suraidah, ANALYSIS OF SERUM NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH AND WITHOUT NEPHROPATHY (supervised by -)

**Introduction:** Diabetic nephropathy (DN) stands out as a prevalent complication of diabetes. However, current diagnostic markers, notably microalbuminuria, encounter difficulties in accurately detecting early-stage kidney damage. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) emerges as a promising biomarker for the early detection of kidney injury.

**Material and method:** This cross-sectional study involved 70 participants with type 2 diabetes, divided into two groups: 37 with nephropathy and 33 without nephropathy. NGAL serum levels were measured using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Statistical analysis was performed using SPSS Version 26.

**Results:** Significant differences were observed in NGAL serum levels between the two groups, with the nephropathy group showing higher levels. Correlation analysis indicated a significant positive relationship between NGAL levels and the occurrence of nephropathy ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.001$ ). The Area Under Curve (AUC) for NGAL in predicting nephropathy was 0.711, with statistical significance ( $p = 0.002$ ), confirming its accuracy and reliability.

**Conclusion:** This study concludes that NGAL serum levels are positively associated with nephropathy in type 2 diabetes patients. The nephropathy group exhibited characteristics indicative of higher nephropathy risk, including older age, longer diabetes duration, and significant microalbuminuria.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Diabetic nephropathy, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Microalbuminuria



## DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT .....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Hipotesis .....	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1. Manfaat bagi pengembangan ilmu .....	5
1.5.2. Manfaat bagi aplikasi klinis.....	5
1.5.3. Manfaat bagi pengembangan penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1. Diabetes Melitus .....	6
2.1.1. Definisi .....	6
.2. Epidemiologi .....	7
.3. Etiologi .....	9



2.1.4.	Patofisiologi .....	10
2.1.5.	Komplikasi .....	15
2.1.6.	Diagnosis .....	18
2.2.	Nefropati Diabetik .....	19
2.2.1.	Definisi .....	19
2.2.2.	Epidemiologi .....	20
2.2.3.	Faktor Risiko .....	21
2.2.4.	Patofisiologi .....	23
2.2.5.	Diagnosis .....	30
2.2.6.	Perkembangan Biomarker ND .....	31
2.3	Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) .....	32
2.4.	Nefropati Diabetik dan NGAL .....	35
BAB III	KERANGKA PENELITIAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1.	Kerangka Teori.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB IV	METODE PENELITIAN .....	40
4.1	Desain Penelitian.....	40
4.2.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	40
4.2.1.	Tempat Penelitian .....	40
4.2.2.	Waktu Penelitian .....	40
4.3.	Populasi Penelitian .....	40
4.4.	Sampel Penelitian.....	40
4.5.	Perkiraan Besaran Sampel.....	41
	Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	41
.1.	Kriteria Inklusi .....	41
.2.	Kriteria Eksklusi .....	41



4.7	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	42
4.8.	Cara Kerja .....	42
4.8.1.	Alokasi Subyek .....	42
4.8.2.	Cara Penelitian .....	42
4.9.	Prosedur Tes Laboratorium .....	43
4.10.	Definisi operasional dan kriteria objektif.....	44
4.11.	Metode Analisis .....	45
4.12.	Skema Alur Penelitian .....	46
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	47
5.1	Hasil .....	47
5.1.1.	Karakteristik Subyek Penelitian .....	47
5.1.2.	Kadar NGAL Serum Pada Semua Kelompok .....	48
5.1.3.	Perbandingan Kadar NGAL Serum Berdasarkan Kelompok	49
5.1.4.	Hubungan Kadar NGAL serum dengan Kejadian nefropati DM	49
5.1.5.	Kurva ROC NGAL Serum dengan Nefropati DM .....	50
5.2	Pembahasan .....	51
5.3	Keterbatasan Penelitian.....	54
5.4	Ringkasan Hasil Penelitian .....	55
BAB VI	PENUTUP .....	56
6.1	Simpulan.....	56
6.2	Saran.....	56
	DAFTAR PUSTAKA.....	57



## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria Diagnostik DM berdasarkan ADA, 2022.....	19
Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan kelompok .....	48
Tabel 3. Kadar NGAL serum pada semua kelompok .....	49
Tabel 4. Kadar NGAL Serum berdasarkan Kelompok .....	49
Tabel 5. Hubungan kadar NGAL dengan kejadian nefropati DM.....	50
Tabel 6. <i>Area Under Curve</i> Kadar NGAL Serum.....	51



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Prevalensi Diabetes Melitus .....	8
Gambar 2. Pengaruh Faktor risiko genetik dan lingkungan .....	11
Gambar 3. Faktor-faktor patogenik dalam nefropati diabetik .....	25
Gambar 4. Jalur metabolik pathogenesis ND .....	26
Gambar 5. Mekanisme Hiperfiltrasi pada awal ND .....	28
Gambar 6. Sumber NGAL pada serum dan urin .....	33
Gambar 7. Kurva ROC kadar NGAL serum .....	50



## DAFTAR SINGKATAN

ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGE	<i>Advance Glycated End Product</i>
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CV	<i>Cardiovascluar</i>
DAG	<i>Diacylglycerol</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DKD	<i>Diabetic Kidney Disease</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>
ECM	<i>Extraceluller Matrix</i>
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
eGFR	<i>Estimated Glomerulus Filtration Rate</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ESRD	<i>End Stage Renal Disease</i>
FPG	<i>Fasting Plasma Glucose</i>
GADA	<i>Glutamic Acid Decarboxylase Antibody</i>
GDM	<i>Gestational Diabetes Mellitus</i>
GFAT	<i>Glutamin Fructose-6 Phosphate</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IAA	<i>Insulin Autoantibody</i>
ICA	<i>Islet Cell Antibody</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
JNK	<i>c-Jun-N-terminal kinase</i>
	<i>Ketoasidosis Diabetik</i>
	<i>Liver-Fatty Acid Binding Protein</i>
	<i>Matrix Metalloprotease</i>



MR	<i>Mineralocorticoid</i>
NAG	<i>N Acetyl-<math>\beta</math>-<math>\delta</math> Glucosaminidase</i>
NADPH	<i>Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate</i>
ND	<i>Nefropati Diabetik</i>
NDRD	<i>Non Diabetic Renal Disease</i>
NF-kB	<i>Nuclear Factor kB</i>
NGAL	<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>
NO	<i>Nitrite Oxyde</i>
OGTT	<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
RAGE	<i>Receptor AGE</i>
RISKESDA	<i>Riset Kesehatan Dasar</i>
S	
ROS	<i>Reactive Oxydative Species</i>
SGLT	<i>Sodium-glucose Transporter</i>
T1D	<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>
T2D	<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>
TAD	<i>Transcription Activating Domain</i>
TGF- $\beta$ 1	<i>Transform Growth Factor-Beta 1</i>
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i>
TRD	<i>Transcription Repression Domain</i>
UACR	<i>Urin Albumine Creatine Ratio</i>
UAE	<i>Urine Albumin Excretion</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus adalah penyakit kronis akibat pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkannya dengan efektif. Hiperglikemia merupakan efek umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan seiring waktu menyebabkan kerusakan serius pada banyak sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah (Sapra & Bhandari, 2023).

Orang dewasa berusia 18 tahun ke atas yang mengidap diabetes pada tahun 2014 sebanyak 8,5%. Pada tahun 2019, diabetes menjadi penyebab langsung dari 1,5 juta kematian dan 48% dari seluruh kematian akibat diabetes terjadi sebelum usia 70 tahun. Sebanyak 460.000 kematian penyakit ginjal disebabkan oleh diabetes, dan kadar glukosa darah tinggi menyebabkan sekitar 20% kematian penyakit kardiovaskular (Sapra & Bhandari, 2023).

Diabetes melitus yang berlangsung lama, pengendalian glukosa darah yang buruk dan tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko yang mengembangkan kejadian nefropati diabetik (ND). Riwayat keluarga hipertensi dan kejadian kardiovaskular pada kerabat dekat juga merupakan faktor risiko yang kuat untuk mengembangkan ND. Obesitas, merokok, dan hiperlipidemia juga merupakan faktor risiko untuk ND. Adanya kasus ND yang diderita bersama dalam satu klaster keluarga menunjukkan bahwa faktor genetik juga bisa memainkan peran. Pria berisiko lebih tinggi untuk mengembangkan nefropati diabetik (Varghese & Jialal, 2023).



Tiga puluh hingga empat puluh persen pasien DM mengalami komplikasi ND (Umanath & Lewis, 2018). Penyebab pasti nefropati masih belum diketahui, namun resistensi insulin, faktor genetik,

hiperglikemia, dan proses autoimun dapat menjadi penyebabnya (Varghese & Jialal, 2023).

Diagnosis ND ditegakkan dengan adanya albuminuria yang persisten pada dua atau lebih pengukuran secara terpisah setidaknya selama tiga bulan dengan menggunakan sampel urin pagi hari. Adanya albuminuria antara 30 hingga 300 mg dalam waktu 24 jam dan merupakan penanda awal nefropati diabetik. Pada awal penyakit, pasien seringkali tidak memiliki gejala dan terdiagnosis saat menjalani skrining dengan pemeriksaan albuminuria. Setelah nefropati berkembang, pasien dapat mengalami kelelahan, urin berbusa (protein dalam urin lebih dari 3,5 g per hari), dan edema pada kaki akibat hypoalbuminemia. Selain itu, pasien dapat mengalami penyakit pembuluh darah perifer terkait, hipertensi, penyakit arteri koroner, dan retinopati diabetik (Varghese & Jialal, 2023).

Pengukuran lain dalam menentukan mikroalbuminuria adalah dengan melihat perbandingan albumin/creatinin dalam urin / *urine albumin to creatinine ratio* (UACR) yang berkisar antara 30 -299 mg/g. Dengan memasukkan variable kreatinin, maka akan mengkoreksi konsentrasi dan volume urin (Prasad et al., 2023). Skrining awal untuk penyakit ginjal kronik / *chronic kidney disease* (CKD) sebagai salah satu komplikasi DM menggunakan UACR sangat penting, karena penyakit ginjal pada tahap awal seringkali tidak menimbulkan gejala dengan nilai eGFR yang normal atau tinggi, sehingga memerlukan deteksi menggunakan tes laboratorium yang lebih dini (Levey et al., 2015).

*Urine albumin to creatinine ratio* dapat mengidentifikasi CKD jauh sebelum gejala kardiovaskular (CV) dan ginjal muncul secara jelas (Alicic et al., 2017). Hampir setengah dari semua pasien dengan risiko tinggi gagal ginjal kemungkinan tidak menyadari kondisi ginjal mereka. Pentingnya skrining awal CKD secara klinis dianggap begitu penting sehingga panduan terbaru dari *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2021 mendasarkan setidaknya pemeriksaan UACR dan eGFR setiap tahun



pada semua pasien dengan diabetes tipe 2, tanpa memandang jenis pengobatan yang digunakan (ElSayed et al., 2022).

Marker diagnostik untuk mendeteksi nefropati diabetik (DN) saat ini dianggap belum mencerminkan cedera ginjal langsung dan kurang sensitif terhadap perubahan kecil dalam fungsi ginjal (Satirapoj, 2018). Misalnya, kadar mikroalbuminuria menunjukkan variasi harian yang cukup besar disebabkan oleh beberapa kondisi seperti olahraga, pola makan, infeksi, dan tekanan darah tinggi (Tuttle et al., 2014). Oleh karena itu, pengukuran mikroalbuminuria adalah prediktor yang tidak akurat untuk kemajuan atau penurunan DN (Satirapoj, 2018).

*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) merupakan penanda yang menjanjikan untuk cedera ginjal akut (AKI) dan penyakit ginjal (Ntrinias et al., 2019). *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* adalah protein dengan berat molekul 25 kDa yang termasuk dalam superfamili lipokalin dan dihasilkan oleh gen Lipokalin-2 (LCN2) yang berfungsi sebagai pengangkut molekul hidrofobik kecil dan terlibat dalam banyak proses fisiologis, seperti modulasi peradangan, respons imun bawaan, dan menjaga homeostasis metabolisme (Parmar et al., 2018). Beberapa penelitian melaporkan peningkatan signifikan kadar NGAL dalam serum dan urin terkait dengan berbagai kondisi patologis ginjal. Oleh karena itu, NGAL menjadi biomarker potensial untuk disfungsi ginjal dan AKI (Papadopoulou-Marketou, Kanaka-Gantenbein, et al., 2017). Pada pasien dengan nefropati dan diabetes tipe 1 atau tipe 2, kadar NGAL secara signifikan meningkat dalam serum dan urin, dan berkorelasi terbalik eGFR (Papadopoulou-Marketou, Margeli, et al., 2017). Namun, pasien-pasien ini memiliki albuminuria yang normal, yang mengindikasikan peran potensial NGAL sebagai biomarker diagnostik untuk nefropati diabetik.

Berbagai studi telah melaporkan peningkatan kadar NGAL dalam serum pada *acute kidney injury* (AKI). Oleh karena itu NGAL sebagai biomarker awal untuk mendiagnosis ND, bahkan terjadi nefropati awal, dapat dianggap sebagai penanda cedera



tubulus. Baik NGAL serum maupun NGAL urin dapat memprediksi kerusakan tubulus awal dan dapat digunakan sebagai alat noninvasif untuk mendiagnosis, mengkategorikan, dan memantau perkembangan ND (Dahiya et al., 2023). Pada sebuah studi lain, ditemukan perbedaan signifikan dalam kadar NGAL antara kelompok diabetes tipe 2 yang terkontrol dan tidak terkontrol (Rapa' et al., 2022). Hal tersebut menunjukkan pentingnya peran NGAL dalam mendeteksi secara dini kerusakan ginjal yang dapat terjadi pada pasien DM.

Meskipun NGAL telah dianggap sebagai biomarker awal dalam mendeteksi ND, namun belum banyak penelitian yang menganalisis secara langsung kadar NGAL pada DM dengan nefropati dan tanpa nefropati. Hal tersebut akan lebih mengungkap dan mempertegas signifikansi dan korelasi NGAL dalam menggambarkan kerusakan ginjal pada pasien DM sebelum dan setelah terjadi nefropati. Oleh karena itu peneliti tertarik melakukan penelitian tersebut.

## **1.2. Rumusan Masalah**

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

“Bagaimanakah kadar NGAL serum pada pasien DM dengan dan tanpa nefropati ?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Menganalisis kadar NGAL serum pada pasien DM dengan dan tanpa nefropati

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

iketahuinya kadar NGAL serum pada pasien DM dengan nefropati  
iketahuinya kadar NGAL serum pada pasien DM tanpa nefropati



- c. Diketuainya hubungan antara kadar NGAL serum pada pasien DM baik dengan nefropati maupun tanpa nefropati

#### **1.4. Hipotesis**

Kadar NGAL serum pada pasien DM dengan nefropati lebih tinggi dibandingkan tanpa nefropati.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1. Manfaat bagi pengembangan ilmu**

- a. Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam menilai hubungan NGAL serum pada pasien DM dengan dan tanpa nefropati
- b. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

##### **1.5.2. Manfaat bagi aplikasi klinis**

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam mengantisipasi secara dini kejadian ND pada pasien DM.

##### **1.5.3. Manfaat bagi pengembangan penelitian**

Bagi peneliti sendiri khususnya, proses serta hasil penelitian ini telah memberikan masukan dan pembelajaran berharga terutama untuk perkembangan keilmuan peneliti.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Diabetes Melitus

##### 2.1.1. Definisi

Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan dalam sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes terkait dengan kerusakan, disfungsi, dan kegagalan jangka panjang pada berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (*American Diabetes Association, 2013*).

Proses patogenik yang terjadi dalam perkembangan diabetes meliputi kerusakan sel  $\beta$ -pankreas secara autoimun dengan konsekuensi defisiensi insulin yang akhirnya akan mengakibatkan resistensi terhadap aksi insulin. Dasar dari kelainan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada diabetes adalah aksi insulin yang tidak adekuat pada jaringan target. Aksi insulin yang tidak adekuat disebabkan oleh sekresi insulin yang tidak memadai dan/atau respons jaringan yang menurun terhadap insulin pada satu atau beberapa titik dalam jalur kompleks aksi hormonal (*American Diabetes Association, 2013*).

Diabetes dapat diklasifikasikan ke dalam kategori berikut: diabetes tipe 1 (T1D) (karena penghancuran sel  $\beta$ -pankreas secara autoimun yang menyebabkan defisiensi insulin absolut), diabetes tipe 2 (T2D) (karena kehilangan progresif non-autoimun sekresi insulin yang memadai oleh sel  $\beta$ -pankreas seringkali dikaitkan dengan resistensi insulin dan sindrom metabolik), tipe diabetes khusus yang disebabkan oleh penyebab lain seperti sindrom diabetes monogenik, penyakit pankreas eksokrin, dan diabetes yang disebabkan oleh obat atau bahan kimia, serta diabetes gestasional (diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau kehamilan yang sebelumnya tidak jelas sebagai diabetes yang nyata kehamilan) (EISayed et al., 2022).



### 2.1.2. Epidemiologi

Sebanyak 422 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes, dengan mayoritas tinggal di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah, dan 1,5 juta kematian secara langsung dikaitkan dengan diabetes setiap tahunnya. Baik jumlah kasus maupun prevalensi diabetes terus meningkat secara bertahap selama beberapa dekade terakhir (WHO, 2023).

Sejak tahun 2000, Federasi Diabetes Internasional / *International Diabetes Federation* (IDF) telah melaporkan jumlah orang yang mengidap diabetes secara nasional, regional, dan global. Pada tahun 2009, diperkirakan ada sekitar 285 juta orang yang menderita diabetes (kombinasi T1D dan T2D), angka ini meningkat menjadi 366 juta pada tahun 2011, 382 juta pada tahun 2013, 415 juta pada tahun 2015, dan 425 juta pada tahun 2017. Penyebab peningkatan T2D, yang menyumbang sekitar 90% dari total kasus, adalah penuaan penduduk, pertumbuhan pesat perkotaan, dan lingkungan yang memicu obesitas (IDF, 2021).

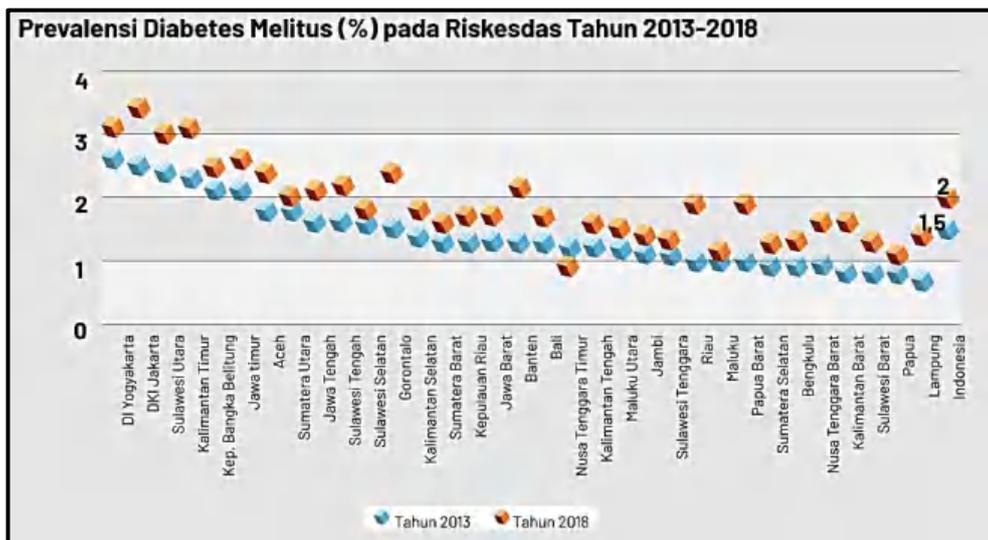
Tingkat kejadian T1D juga mengalami peningkatan, yang turut berkontribusi pada peningkatan jumlah orang yang menderita diabetes secara keseluruhan. Namun, penyebab pasti dari peningkatan ini masih belum jelas. Faktor lain yang berkontribusi pada peningkatan prevalensi diabetes adalah peningkatan kelangsungan hidup (terutama pada beberapa kelompok populasi) bagi penderita diabetes melalui upaya deteksi dini, pengelolaan diabetes yang lebih baik sehingga hal tersebut mengurangi angka kematian dini. Demikian juga dengan peningkatan jumlah orang dewasa yang menderita T2D dalam beberapa tahun terakhir juga berkontribusi pada peningkatan jumlah orang yang menderita diabetes secara keseluruhan, karena mereka memiliki masa hidup yang lebih lama

21).

ongkok menjadi negara dengan jumlah orang dewasa pengidap terbesar di dunia. 140,87 juta penduduk Tiongkok hidup dengan



diabetes pada 2021. Selanjutnya, India tercatat memiliki 74,19 juta pengidap diabetes, Pakistan 32,96 juta, dan Amerika Serikat 32,22 juta. Indonesia berada di posisi kelima dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 19,47 juta. Dengan jumlah penduduk sebesar 179,72 juta, ini berarti prevalensi diabetes di Indonesia sebesar 10,6% (IDF, 2021).



Gambar 1. Prevalensi Diabetes Melitus (%) pada RISKESDAS 2013-2018 (Sumber: Infodatin 2020)

Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur > 15 tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada penduduk > 15 tahun pada hasil RISKEDAS 2013 sebesar 1,5%. Namun prevalensi diabetes melitus berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Gambar 1). Angka ini menunjukkan baru sekitar 25% penderita diabetes yang mengetahui bahwa dirinya diabetes melitus (Infodatin, 2020).

Hampir semua provinsi menunjukkan peningkatan prevalensi pada 2013-2018, kecuali provinsi Nusa Tenggara Timur. Terdapat empat provinsi dengan prevalensi tertinggi pada tahun 2013 dan 2018, yaitu DI Yogyakarta, DKI Jakarta, Sulawesi Utara dan Kalimantan Timur. Terdapat



beberapa provinsi dengan peningkatan prevalensi tertinggi sebesar 0,9%, yaitu Riau, DKI Jakarta, Banten, Gorontalo dan Papua Barat (Infodatin, 2020).

### 2.1.3. Etiologi

Terdapat dua kelompok utama sel endokrin di dalam pulau Langerhans di pankreas, yaitu sel beta yang menghasilkan insulin dan sel alfa yang mengeluarkan glukagon. Kedua jenis sel ini terus-menerus mengatur sekresi hormon mereka berdasarkan kadar glukosa dalam tubuh. Tanpa keseimbangan antara insulin dan glukagon, kadar glukosa akan menjadi tidak terkendali. Pada kasus DM dapat terjadi ketiadaan insulin atau terjadi gangguan kerja insulin (resistensi insulin) yang menyebabkan hiperglikemia (Sapra & Bhandari, 2023).

Diabetes melitus tipe 1 ditandai dengan penghancuran sel beta di pankreas, biasanya disebabkan oleh proses autoimun. Akibatnya, sel beta dihancurkan sepenuhnya dan kadar insulin menjadi sangat rendah atau bahkan tidak ada. Diabetes melitus tipe 2 ditandai onset yang lebih lambat dimana terjadi ketidakseimbangan antara kadar insulin dan sensitivitas insulin yang mengakibatkan kekurangan fungsi insulin. Resistensi insulin pada T2D memiliki banyak faktor penyebab, tetapi biasanya terkait dengan obesitas dan penuaan (Sapra & Bhandari, 2023).

Faktor genetik sangat penting dalam kedua jenis diabetes ini sebagai faktor risiko. Saat penelitian genom manusia semakin maju, ditemukan lokus-gen yang berkontribusi pada risiko DM. Polimorfisme genetik diketahui mempengaruhi risiko T1D, seperti *major histocompatibility complex* (MHC) dan *human leukocyte antigen* (HLA) (Rajaei et al., 2019).

Diabetes melitus tipe 2 melibatkan interaksi yang kompleks antara genetik dan gaya hidup. Terdapat bukti yang jelas bahwa T2D memiliki profil risiko yang lebih kuat dibandingkan T1D. Sebagian besar pasien T2D memiliki setidaknya satu orang tua yang juga menderita T2D. Orang-orang yang identik yang salah satunya terkena T2D memiliki kemungkinan



90% juga akan mengembangkan T2D dalam hidupnya. Hingga saat ini, telah ditemukan sekitar 50 polimorfisme yang berkontribusi pada risiko terhadap perkembangan T2D. Gen-gen ini mengode protein yang terlibat dalam berbagai jalur yang menyebabkan DM, termasuk perkembangan pankreas, sintesis dan sekresi insulin, penumpukan amiloid di sel beta, resistensi insulin, dan regulasi gangguan gluconeogenesis (Sapra & Bhandari, 2023).

Diabetes gestasional adalah diabetes yang terjadi selama kehamilan. Sampai saat ini, masih belum diketahui penyebab pastinya; namun, beberapa spekulasi menyebutkan bahwa antigen HLA, terutama HLA DR2, 3, dan 4, mungkin berperan dalam perkembangan kondisi ini. Selain itu, kelebihan proinsulin juga diduga berperan dalam diabetes gestasional dan ada yang berpendapat bahwa proinsulin dapat menyebabkan stres pada sel beta pankreas. Beberapa peneliti juga meyakini bahwa konsentrasi hormon yang tinggi, seperti progesteron, kortisol, prolaktin, human placental lactogen, dan estrogen dapat mempengaruhi fungsi sel beta pankreas dan sensitivitas insulin di daerah perifer (Kühl, 1998; Sapra & Bhandari, 2023).

#### 2.1.4. Patofisiologi

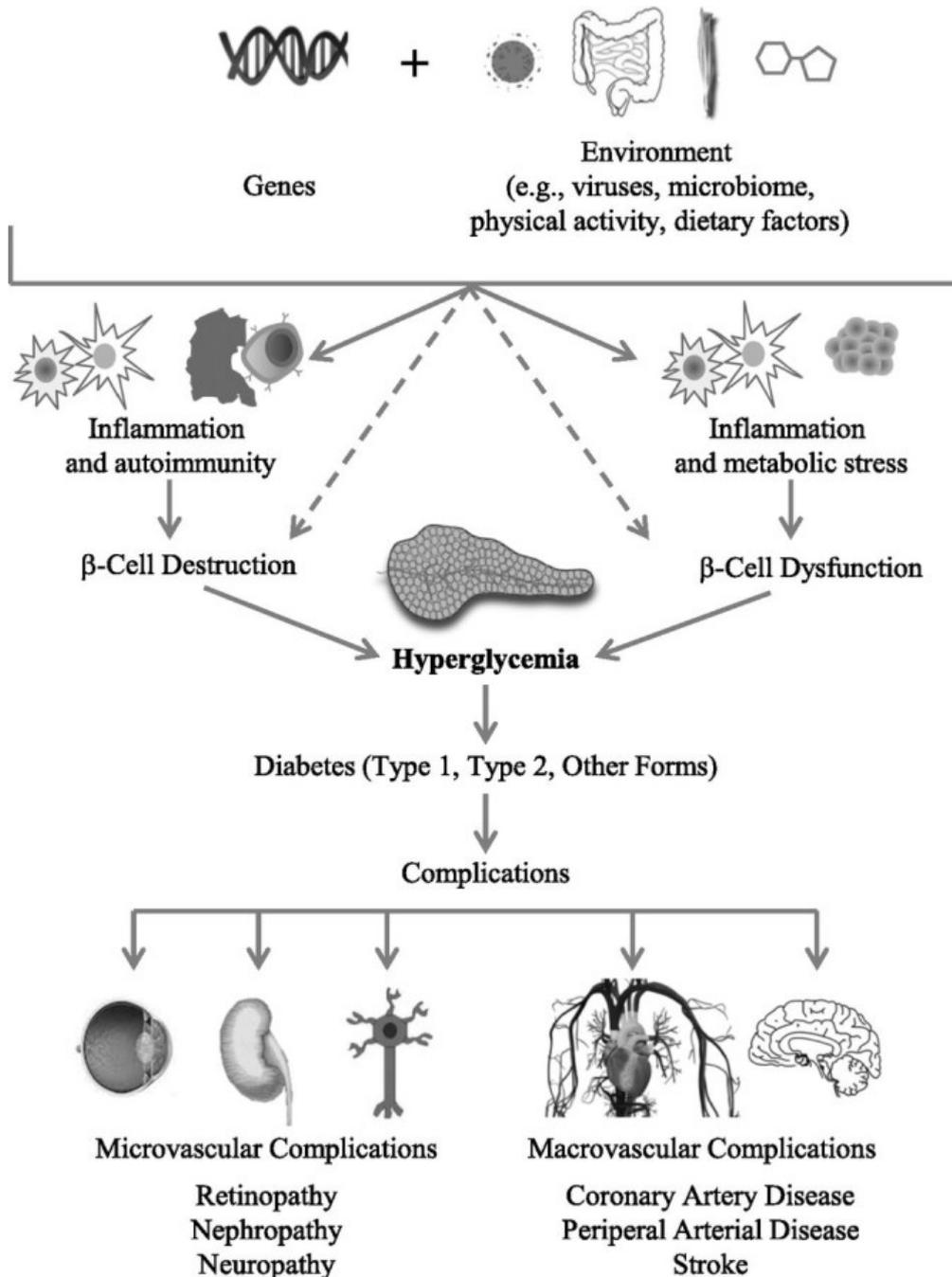
Kombinasi dari berbagai faktor genetik dan lingkungan yang berbeda dapat menyebabkan hilangnya massa dan/atau fungsi sel  $\beta$  secara bertahap. Hal ini mengakibatkan peningkatan kadar glukosa dalam darah yang disebut hiperglikemia. Setelah hiperglikemia terjadi, risiko komplikasi yang sama dapat terjadi pada semua jenis diabetes, meskipun tingkat perkembangannya dapat berbeda-beda (Gambar 2) (Skyler et al., 2016).



##### A. DM Tipe 1

eskipun mekanisme patogenesisnya belum sepenuhnya dipahami, i bahwa T1DM dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. perkembangan autoimunitas terhadap sel beta pankreas cepat

terjadi pada sebagian besar kasus, terutama pada bayi dan anak-anak (onset remaja), atau dapat terjadi secara perlahan pada orang dewasa (onset terlambat), (Banday et al., 2020).



Bar 2. Pengaruh Faktor risiko genetik dan lingkungan mempengaruhi organ, autoimunitas, dan stres metabolic dalam perkembangan diabetes melitus (Skyler et al., 2016).



Pada beberapa kasus, penghancuran sel beta dan kegagalan yang terjadi pada anak-anak dan remaja dapat terjadi tiba-tiba, yang dapat menyebabkan ketoasidosis diabetik (KAD), dan merupakan manifestasi pertama penyakit ini (Banday et al., 2020; Tuttle et al., 2014).

Pada kasus lain, perkembangan penyakitnya sangat lambat dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa yang ringan, yang akan menjadi bentuk hiperlikemia parah dengan atau tanpa ketoasidosis, hanya ketika terjadi kondisi stres fisik seperti infeksi berat atau timbulnya gangguan lainnya. Pada kasus lainnya, yang melibatkan orang dewasa, sel beta pankreas masih bisa mempertahankan fungsi dalam sekresi insulin dalam jumlah yang cukup hanya untuk mencegah terjadinya ketoasidosis selama bertahun-tahun. Namun, karena kekurangan insulin yang progresif, individu-individu ini menjadi bergantung pada insulin dengan munculnya hiperlikemia berat dan ketoasidosis. Meskipun progresi T1D ini sangat bervariasi, individu yang terkena, baik itu pada awal, pertengahan, atau bahkan pada tahap akhir kehidupan mereka, menjadi sangat kekurangan insulin dan menjadi bergantung pada pengobatan insulin untuk kelangsungan hidup mereka. Kekurangan insulin yang parah atau mutlak ini, tanpa memandang usia terjadinya ditandai dengan kadar C-peptida plasma yang rendah atau tidak terdeteksi (Banday et al., 2020; Kahaly & Hansen, 2016).

Diabetes melitus tipe 1 adalah gangguan autoimun yang ditandai oleh beberapa penanda kekebalan tubuh, terutama autoantibodi. Autoantibodi ini terkait dengan penghancuran sel beta pankreas oleh sistem kekebalan tubuh. Autoantibodi tersebut meliputi GADAs (glutamic acid decarboxylase autoantibodies) seperti GAD65, ICAs (islet cell autoantibodies) yang mengenai protein sitoplasma sel beta, seperti autoantibodi terhadap islet cell antigen 512 (ICA512), autoantibodi terhadap fosfatase, IA-2 dan IA-2 $\alpha$ , autoantibodi insulin (IAAs), dan autoantibodi terhadap ZnT8 (islet-specific zinc transporter isoform 8). Salah satu dari autoantibodi ini dapat digunakan untuk diagnosis



klinis penyakit T1D, tetapi biasanya lebih dari satu penanda kekebalan tubuh ini dapat ditemukan pada sekitar 85-90% pasien dengan T1D baru. Dari semua autoantibodi tersebut, GAD65 adalah yang paling penting dan hadir sekitar 80% dari seluruh individu dengan T1D pada saat diagnosis, diikuti oleh ICAs yang hadir pada 69-90% dan IA-2 $\alpha$  yang ditemukan pada 54-75% dari semua individu dengan T1D saat presentasi klinis (Banday et al., 2020; Tuttle et al., 2014).

## B. DM Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 juga dikenal sebagai diabetes mellitus yang tidak tergantung pada insulin (NIDDM) merupakan sekitar 90-95% dari semua kasus diabetes. Jenis diabetes ini ditandai oleh dua anomali utama terkait insulin: resistensi insulin dan disfungsi sel beta. Resistensi insulin terjadi akibat gangguan pada berbagai jalur seluler, yang menyebabkan respons atau sensitivitas sel-sel di jaringan perifer, terutama otot, hati, dan jaringan adiposa, terhadap insulin menjadi menurun. Pada tahap awal penyakit, penurunan sensitivitas insulin memicu hiperfungsi sel beta untuk mencapai peningkatan kompensatori dalam sekresi insulin guna menjaga normoglikemia. Kadar insulin yang lebih tinggi di dalam sirkulasi (hiperinsulinemia) dengan demikian mencegah hiperglikemia. Namun, secara bertahap, peningkatan sekresi insulin oleh sel beta tidak mampu mengkompensasi secara memadai penurunan sensitivitas insulin. Selain itu, fungsi sel beta mulai menurun dan akhirnya menyebabkan kekurangan insulin. Akibatnya, normoglikemia tidak dapat dipertahankan lagi dan terjadi hiperglikemia (Banday et al., 2020).

Meskipun kadar insulin menurun, sekresi insulin dalam sebagian besar kasus masih cukup untuk mencegah terjadinya KAD (keto asidosis diabetik). Namun, KAD dapat terjadi saat kondisi stres berat terkait dengan atau skenario patofisiologis lainnya. Kondisi ini juga dapat dipicu oleh pemberian beberapa obat, termasuk inhibitor *sodium-glucose co-transporter-2* (SGLT2), kortikosteroid, dan antipsikotik atipikal (obat



antipsikotik generasi kedua). Dalam ketiadaan kondisi stres fisiologis yang parah, pasien dengan T2D seringkali tidak memerlukan terapi insulin baik pada saat terdiagnosis maupun dalam jangka waktu yang lama (Banday et al., 2020).

Obesitas memainkan peran penting dalam regulasi homeostasis glukosa sistemik disebabkan karena kemampuannya mempengaruhi perkembangan resistensi insulin melalui efeknya pada sensitivitas jaringan terhadap insulin, oleh karena itu didapatkan sebagian besar pasien dengan T2D memiliki berat badan berlebih atau obesitas. Kandungan lemak tubuh yang meningkat, merupakan faktor risiko penting bagi T2D. selain itu tidak hanya jumlah total lemak tubuh, tetapi juga distribusinya sendiri dapat menentukan perkembangan resistensi insulin dan hiperglikemia. Kandungan lemak abdominal yang meningkat atau obesitas viseral sering kali terkait dengan jenis diabetes ini dibandingkan dengan peningkatan lemak gluteal/subkutan atau obesitas perifer (Banday et al., 2020).

Karena korelasi yang kuat dengan kandungan peningkatan lemak tubuh meningkat atau obesitas, pasien dengan T2D sering kali mengalami berbagai faktor risiko kardiovaskular seperti hipertensi dan kelainan metabolisme lipoprotein yang ditandai oleh peningkatan trigliserida dan kadar *high density lipoprotein* (HDL) yang rendah. Karena durasinya seumur hidup dan berbagai gangguan metabolik yang terkait dengan hiperglikemia, T2D, terutama pada usia pertengahan dan akhir, seringkali terkait dengan perkembangan berbagai komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (Banday et al., 2020).

### **C. Diabetes melitus gestasional / *Gestational diabetes mellitus* (GDM)**

Diabetes melitus gestasional didefinisikan sebagai intoleransi atau diabetes yang terdiagnosis pada awal atau selama kehamilan, pada trimester kedua atau ketiga. Diabetes melitus gestasional dari diabetes yang sudah ada sebelumnya pada wanita yang



sedang hamil dan biasanya membaik setelah persalinan atau berakhirnya kehamilan (Yuen & Wong, 2015).

Selama awal kehamilan, baik kadar glukosa darah puasa maupun pasca makan biasanya lebih rendah dari normal, tetapi kadar glukosa darah meningkat selama trimester ketiga kehamilan. Jika kadar glukosa darah ini mencapai level diabetes, maka kondisinya dikategorikan sebagai GDM. Risiko GDM meningkat dengan bertambahnya usia, obesitas, riwayat kehamilan sebelumnya dengan bayi berukuran besar, dan riwayat intoleransi glukosa atau GDM sebelumnya. Selain itu, GDM telah dikaitkan dengan peningkatan risiko seumur hidup mengembangkan diabetes tipe 2. Pemeriksaan rutin seumur hidup untuk setiap jenis gangguan glukosa sangat dianjurkan untuk memastikan diagnosis dini diabetes tipe 2 pada individu-individu tersebut (Noctor et al., 2016).

#### **D. Diabetes Tipe Lain**

Selain T1D, T2D, dan GDM, terdapat pula diabetes dalam berbagai bentuk lainnya, meskipun dalam persentase yang lebih kecil dalam hal insiden diabetes secara keseluruhan, telah diketahui terkait dengan beberapa kondisi khusus, termasuk berbagai patologi dan/atau beberapa gangguan. Jenis diabetes yang menonjol di antara jenis-jenis ini meliputi diabetes akibat kelainan monogenik dalam fungsi sel- $\beta$  dan yang disebabkan oleh kelainan genetik dalam aksi insulin, endokrinopati, patologi pankreas eksokrin, dan beberapa kondisi khusus lainnya makrovaskular (Banday et al., 2020).

#### **2.1.5. Komplikasi**

Diabetes memiliki banyak komplikasi. Secara klasik terbagi menjadi mikrovaskular (retinopati, nefropati, dan neuropati) dan makrovaskular (arteri koroner, penyakit serebrovaskular, dan penyakit arteri perifer). Komorbiditas diabetes meliputi dislipidemia, hipertensi, dan



## A. Retinopati

Diabetes bertanggung jawab atas 8% kasus kebutaan di Amerika Serikat dan merupakan penyebab utama kebutaan pada rentang usia 20 hingga 64 tahun. Bentuk retinopati yang paling umum adalah retinopati non-proliferasif yang terdiri dari mikroaneurisma, perdarahan intra-retina, atau eksudat. Infarksi lapisan saraf retina dapat terjadi dan menyebabkan eksudat berbentuk kapas. Iskemia ini diyakini berperan dalam proliferasi pembentukan pembuluh baru yang rapuh dari retina ke vitreous. Fase terakhir kejadian retinopati, disebut retinopati proliferasi, terkait dengan perdarahan vitreous, jaringan parut retina, dan kemungkinan terlepasnya retina (Hammes, 2018).

Perubahan ekspresi dari berbagai faktor pertumbuhan lokal dalam retina diyakini memediasi perubahan vaskular dalam retina. Edema makula juga sering terjadi pada orang dengan diabetes dan dapat terjadi dengan atau tanpa retinopati proliferasi (Reddy & Tan, 2020).

## B. Nefropati

Gagal ginjal merupakan penyebab utama kematian pada penderita diabetes. Di Amerika Serikat, sekitar satu dari tiga pasien yang menjalani dialisis menderita diabetes. Nefropati klinis berkembang pada sekitar 40% pasien dengan diabetes tipe 1 dan kurang dari 20% dengan diabetes tipe 2. Faktor risiko yang paling penting untuk nefropati meliputi: durasi diabetes, pengendalian gula darah, hipertensi, merokok dan dislipidemia.

Studi prospektif terbaru mendukung hipotesis bahwa merokok mempercepat (hampir dua kali lipat) terjadinya nefropati pada pasien diabetes. Studi terbaru difokuskan pada polimorfisme berbagai gen yang terkait dengan hipertensi, seperti gen *angiotensin converting enzyme* (ACE). Proteinuria 15 kali lebih sering terjadi pada pasien diabetes dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes, memperburuk prognosis dan merupakan faktor prognostik terkait dengan gagal ginjal dan makrovaskular (Rahimi, 2016).



Semua pasien diabetes, berusia 12 hingga 70 tahun, sebaiknya menjalani tes urine untuk rasio albumin/creatinin urine setidaknya sekali setahun. Secara ideal, individu sebaiknya dalam keadaan metabolik stabil saat pengujian dilakukan. Olahraga berat, infeksi saluran kemih, penyakit demam akut, atau gagal jantung dapat sementara meningkatkan ekskresi albumin urine. Obat antiinflamasi nonsteroid dan penghambat ACE sebaiknya dihindari selama skrining (Reddy & Tan, 2020; Tuttle et al., 2014).

Dalam kebanyakan kasus, tekanan darah sebaiknya kurang dari 140/90 mmHg, tetapi pada pasien dengan mikroalbuminuria, sebaiknya kurang dari 130/85 mmHg. Langkah pertama yang harus dilakukan adalah meningkatkan pengendalian gula darah, mencapai berat badan optimal, berhenti merokok, dan mengikuti gaya hidup yang tepat (Reddy & Tan, 2020).

### C. Neuropati

Neuropati, salah satu komplikasi paling umum dari diabetes, dapat memengaruhi sistem saraf sensorik, motorik, dan otonom (Azmi et al., 2019). Beberapa orang dengan diabetes mengalami gejala nyeri atau kesemutan. Untuk neuropati perifer yang menyebabkan rasa nyeri analgesik sederhana, antidepresan trisiklik, inhibitor selektif reuptake serotonin, gabapentin, dan pregabalin umumnya digunakan (Cavalli et al., 2019). Penyebab neuropati lainnya harus selalu diuji sebelum diabetes dianggap sebagai penyebabnya (Reddy & Tan, 2020).

Ketidakmampuan pasien dalam menyadari kondisi hipoglikemia merupakan salah satu tanda disfungsi otonom yang sering terjadi pada pasien dengan diabetes tipe 1 yang telah menderita selama lebih dari 15 tahun. Gejala hipotensi postural terkait dengan prognosis yang buruk pada penderita diabetes. Disfungsi otonom dapat memengaruhi sistem gastrointestinal atau genitourinari, yang mengakibatkan sembelit, incontinensia urinaria, impotensi, disfungsi ereksi, atau kandung kemih overaktif.



neurogenik. Penting untuk selalu mempertimbangkan penyebab lain selain diabetes dalam etiologi setiap neuropati (Reddy & Tan, 2020).

#### **D. Penyakit arteri koroner dan serebrovaskuler**

Penyakit pembuluh darah aterosklerotik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan diabetes (Huang et al., 2017). Pada pasien dengan diabetes tipe 1, lebih dari sepertiga dari kematian disebabkan oleh penyakit jantung dan cerebrovaskular; sedangkan pada pasien dengan diabetes tipe 2, dua pertiga dari kematian disebabkan oleh penyakit makrovaskular (Garber et al., 2018). Usia dan tekanan darah adalah faktor risiko terkuat yang berhubungan dengan kematian akibat penyakit jantung koroner. Merokok, dislipidemia, dan hiperinsulinemia juga merupakan faktor risiko bersama yang penting pada diabetes (Reddy & Tan, 2020).

#### **2.1.6. Diagnosis**

Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan kriteria glukosa plasma, baik berdasarkan nilai glukosa plasma saat puasa / *fasting plasma glucose* (FPG) maupun nilai glukosa plasma 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral / *oral glucose tolerance test* (OGTT) dengan pemberian 75 gram glukosa secara oral, atau kriteria A1c (Tabel 1). Secara umum, FPG, 2-h PG saat OGTT dengan pemberian 75-g glukosa, dan A1C sama-sama cocok digunakan untuk skrining diagnostic (EISayed et al., 2022).

Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma atau vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila

keluhan seperti:

keluhan klasik DM: polyuria, polydipsia polifagia dan penurunan dan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.



Keluhan lain: lemah badan kesemutan, gatal. Mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada Wanita (PERKENI 2021).

Tabel 1. Kriteria Diagnostik DM berdasarkan ADA, 2022

FPG $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C $\geq$ 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; FPG, fasting plasma glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; WHO, World Health Organization; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *In the absence of unequivocal hyperglycemia, diagnosis requires two abnormal test results from the same sample or in two separate test samples.

## 2.2. Nefropati Diabetik

### 2.2.1. Definisi

Nefropati diabetik didiagnosis dengan adanya albuminuria persisten pada dua atau lebih kesempatan yang terpisah setidaknya selama tiga bulan dengan sampel urine pagi hari. Albuminuria persisten adalah ketika albumin dalam urine melebihi 300 mg dalam 24 jam atau lebih dari 200 mikrogram per menit. Albuminuria yang meningkat sedang terjadi ketika tingkat ekskresi albumin dalam urine berkisar antara 30 hingga 300 mg dalam 24 jam dan merupakan tanda awal dari nefropati diabetik. Sangat penting untuk mengecualikan infeksi saluran kemih sebagai penyebab albuminuria melalui analisis urine (Varghese & Jialal, 2023).



Penyakit ginjal diabetik / *diabetic kidney disease* (DKD) merupakan akibat utama penyakit ginjal tahap akhir / *end stage renal disease* di negara-negara maju, termasuk Amerika Serikat. Penyakit ginjal

diabetik dianggap sebagai komplikasi mikrovaskular dan terjadi baik pada T1D maupun T2D. Terdapat bukti yang cukup bahwa pengobatan awal dapat menunda atau mencegah kemajuan gangguan ini. (Varghese & Jialal, 2023).

### 2.2.2. Epidemiologi

Tiga puluh hingga 40 persen pasien dengan DM mengalami nefropati diabetik. Penyebab pasti dari nefropati diabetik masih belum diketahui, tetapi resistensi insulin, faktor genetik, hiperglikemia, dan proses autoimun dapat menjadi penyebabnya (Umanath & Lewis, 2018).

Pasien dengan T2D sebagian besar mengalami albuminuria pada saat diabetes terdeteksi, nefropati diabetik berkembang pada diabetes tipe 1 T1D 15 hingga 20 tahun kemudian. Perbedaan ini disebabkan sulitnya menentukan awal yang tepat dari T2D. Terjadi perubahan struktural dan fungsional pada ginjal akibat diabetes dan menghasilkan proteinuria, hipertensi dan penurunan fungsi ginjal yang progresif merupakan ciri khas nefropati diabetik. Kelompok ras tertentu seperti Afrika-Amerika, penduduk asli Amerika, dan orang Amerika keturunan Meksiko berisiko tinggi menderita nefropati diabetik. Studi telah mencatat adanya kejadian sama dalam satu keluarga, mengindikasikan bahwa faktor genetik memainkan peran dalam risiko berkembangnya nefropati (Varghese & Jialal, 2023).

Terdapat perbedaan epidemiologi yang mencolok di beberapa negara Eropa, terutama Jerman, proporsi pasien yang menjalani terapi penggantian ginjal melebihi angka yang dilaporkan dari Amerika Serikat. Di Heidelberg (barat daya Jerman), 59% pasien yang menjalani terapi penggantian ginjal pada tahun 1995 menderita diabetes dan 90% dari mereka menderita diabetes tipe 2. Peningkatan ESRD akibat diabetes tipe 2 juga tercatat di negara-negara dengan insidensi diabetes tipe 2 yang seperti Denmark dan Australia (Batuman et. al, 2023).

Sebuah studi dari Belanda mengindikasikan bahwa nefropati diabetik li tidak terdiagnosis. Dalam menggunakan spesimen jaringan ginjal



dari autopsi, Klessens et al menemukan perubahan histopatologis yang terkait dengan nefropati diabetik pada 106 dari 168 pasien dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2. Namun, 20 dari 106 pasien tidak menunjukkan gejala klinis nefropati diabetik selama hidup mereka (Klessens et al., 2016).

Sebuah studi retrospektif dari China oleh Fan dan Wang menunjukkan bahwa pada pasien diabetes tipe 2 dengan kerusakan ginjal, terdapat prevalensi yang tinggi dari penyakit ginjal non-diabetik (NDRD). Para peneliti menemukan bahwa dari 88 pasien diabetes tipe 2 yang menjalani biopsi ginjal, kejadian NDRD adalah 72,73%, dibandingkan dengan 20,46% untuk nefropati diabetik dan 6,82% untuk nefropati diabetik yang komplikasi dengan NDRD. Nefropati membranosa, nefropati imunoglobulin A (IgA), dan glomerulosklerosis segmen fokal adalah yang paling umum (Fan & Wang, 2018).

Nefropati diabetik jarang terjadi sebelum 10 tahun sejak diagnosis diabetes tipe 1. Insiden puncak (3% per tahun) biasanya ditemukan pada individu yang telah menderita diabetes selama 10-20 tahun. Rata-rata usia pasien yang mencapai tahap penyakit ginjal stadium akhir adalah sekitar 60 tahun. Meskipun secara umum, kejadian penyakit ginjal diabetik lebih tinggi pada populasi lanjut usia yang telah menderita diabetes tipe 2 selama waktu yang lebih lama, peran usia dalam perkembangan nefropati diabetik masih belum jelas (Pavkov et al., 2006).

### **2.2.3. Faktor Risiko**

#### **A. Peningkatan ekskresi albumin urin**

Peningkatan ekskresi albumin dalam urine merupakan faktor risiko utama untuk progresi nefropati diabetik baik pada T1D maupun T2D. Pada sebagian besar pasien, tanda pertama nefropati diabetik adalah peningkatan sedang ekskresi albumin dalam urine, yaitu 30-300 mg/g dalam sampel urine (juga disebut mikroalbuminuria). Pasien yang memiliki peningkatan albuminuria yang parah, yaitu >300 mg albumin/g dalam sampel urine (juga disebut makroalbuminuria atau



albuminuria klinis), memiliki risiko yang sangat tinggi untuk mengalami penurunan fungsi ginjal (Stevens, 2013).

## **B. Peningkatan Kadar Glukosa Darah**

Kontrol glikemik yang tidak memadai adalah faktor risiko utama perkembangan dan progresi nefropati diabetik. Pada pasien dengan T1D dan T2D, tingginya kadar HbA1c berhubungan dengan peningkatan risiko nefropati. Studi observasional melaporkan penurunan yang jelas dalam insidensi nefropati diabetik baik pada pasien dengan T1D maupun T2D yang mencapai kontrol glikemik yang lebih baik (de Boer et al., 2007). Bahkan, dalam *studi Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC)*, pasien dengan albuminuria sedang namun kadar HbA1c lebih rendah memiliki risiko lebih rendah untuk berkembang menjadi albuminuria parah atau ESRD.

Menurut DCCT, kontrol glikemik yang intensif mengurangi risiko progresi dari albuminuria sedang menjadi albuminuria parah atau ESRD (de Boer et al., 2011). Selain itu, kontrol glikemik yang ketat mengurangi risiko progresi dari albuminuria parah menjadi penurunan GFR atau ESRD. Namun, belum jelas apakah agen antidiabetes yang berbeda memiliki efektivitas yang sama dalam menunda progresi nefropati diabetik. Hal ini masih perlu dijelaskan lebih lanjut (de Boer et al., 2011).

## **C. Faktor Risiko Lain**

Tekanan darah tinggi adalah faktor risiko independen lain terkait nefropati. Dalam studi DCCT/EDIC, tekanan darah yang lebih rendah terkait dengan risiko yang lebih rendah untuk progresi dari albuminuria sedang menjadi albuminuria parah atau ESRD (de Boer et al., 2011). Selain itu, pasien dengan T2D, tekanan darah yang lebih rendah terkait dengan larinya albuminuria sedang menjadi normoalbuminuria. Inhibitor enzim-angiotensin tampaknya lebih memperlambat progresi nefropati



diabetik dibandingkan dengan kelas agen antihipertensi lainnya, meskipun penurunan tekanan darahnya serupa (de Boer et al., 2011).

Dislipidemia juga memainkan peran dalam patogenesis nefropati diabetik. Dalam studi DCCT/EDIC, kadar kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL-C) dan trigliserida (TG) yang lebih rendah terkait dengan risiko yang lebih rendah untuk progresi dari albuminuria sedang menjadi albuminuria parah atau ESRD (de Boer et al., 2011). Pada pasien dengan T2D, kadar kolesterol total yang tinggi juga terkait dengan peningkatan risiko untuk perkembangan (*Urine Albumin Excretion*) UAE sedang dan berat. Selain itu, kadar TC dan TG yang rendah terkait dengan regresi dari albuminuria sedang menjadi normoalbuminuria pada T2D (Perkins et al., 2003).

Obesitas juga terkait dengan peningkatan risiko nefropati diabetik. Dalam DCCT, obesitas abdominal, yang dievaluasi berdasarkan lingkaran pinggang, terkait dengan insidensi albuminuria yang lebih tinggi, tetapi tidak memprediksi penurunan GFR. Di sisi lain, penurunan berat badan mengurangi ekskresi albumin urin dan mencegah penurunan GFR. Demikian juga merokok terkait dengan peningkatan albuminuria dan penurunan GFR baik pada pasien dengan T1D maupun T2D (de Boer et al., 2007).

Usia lanjut meningkatkan risiko nefropati baik pada T1D maupun T2D. Asosiasi ini bersifat independen dari durasi diabetes. Dalam studi DCCT/EDIC, jenis kelamin perempuan terkait dengan risiko yang lebih rendah untuk progresi dari albuminuria sedang menjadi albuminuria parah atau ESRD (de Boer et al., 2007, 2011, p. 201).

#### 2.2.4. Patofisiologi

Patogenesis ND diawali dan dipertahankan oleh empat faktor penyebab, yaitu faktor metabolik, hemodinamik, pertumbuhan, dan faktor inflamasi atau profibrotik (Gambar 3). Faktor-faktor patogenetik ini menyebabkan terbentuknya lesi pada berbagai kompartemen ginjal, termasuk glomerulus, tubulus, interstisium, dan pembuluh darah. Proses ini



melibatkan serangkaian kompleks molekul, reseptor, enzim, dan faktor transkripsi yang berperan dalam tahap awal perkembangan penyakit ginjal hingga mencapai tahap ginjal yang membesar dengan hipertrofi, perluasan matriks ekstraseluler (ECM), glomerulosklerosis, hialinosis vaskular, fibrosis interstisial dan atrofi tubulus, serta akhirnya mengakibatkan kegagalan ginjal stadium akhir (Agarwal, 2021).

#### **A. Faktor Metabolik**

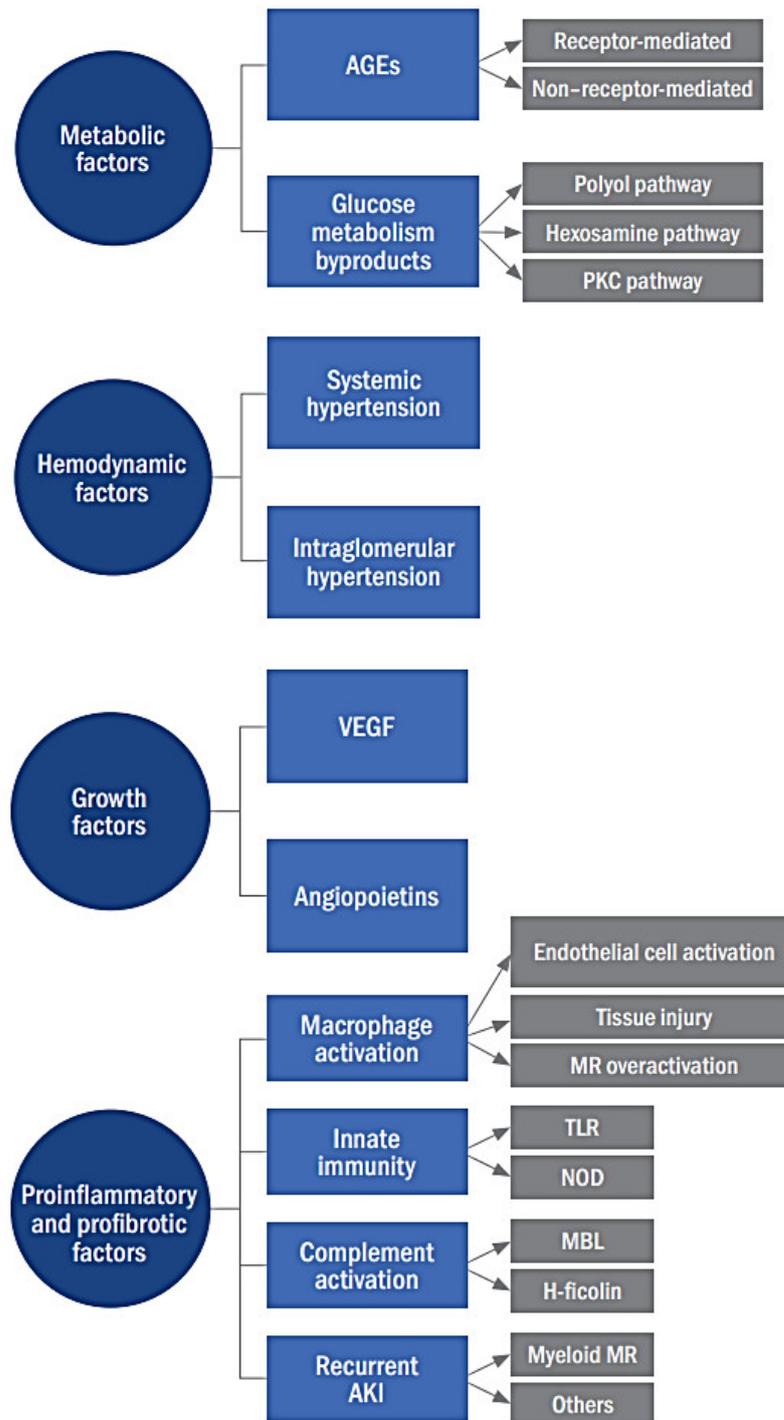
Perubahan awal pada ND dipicu oleh faktor-faktor metabolik, khususnya hiperglikemia. Kerusakan yang disebabkan oleh hiperglikemia dapat terjadi melalui perubahan jaringan atau dapat diinduksi oleh produk metabolisme glukosa. Gambaran umum jalur metabolik yang terganggu yang memediasi patogenesis nefropati pada penderita diabetes ditunjukkan dalam Gambar 4 (Agarwal, 2021).

#### **B. Glikasi Jaringan**

Hiperglikemia melalui mekanisme nonenzimatik dapat menyebabkan produksi produk AGE, yang dengan glikasi berbagai komponen jaringan seperti protein, kolagen, lipid, dan ECM dapat memicu disfungsi organ (Vallon & Komers, 2011).

Glikasi mengakibatkan aktivasi reseptor pada sel-sel, yang paling terkenal adalah reseptor *Advanced Glycation End Products* (RAGE), yang memicu sintesis dan pelepasan faktor nuklear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) serta produksi ROS. Meskipun sebagai faktor transkripsi, molekul-molekul ini memicu dan mempertahankan kerusakan ginjal melalui beberapa proses, termasuk pertumbuhan dan hipertrofi sel, peradangan, angiogenesis, disfungsi endotel, dan produksi matriks ekstraselular (ECM) (Agarwal, 2021; Sheetz & Kina. 2002).



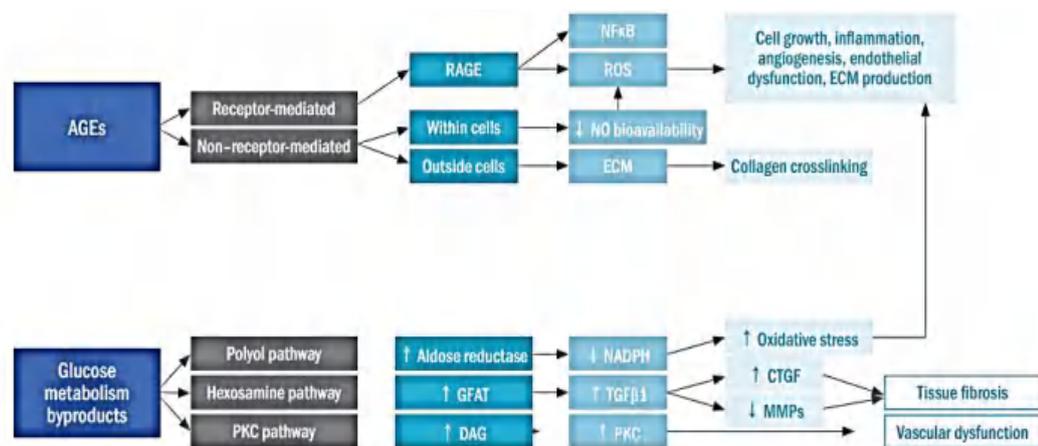


Gambar 3. Gambaran umum faktor-faktor patogenik dalam nefropati diabetik (Agarwal, 2021)



Produk AGE dapat menyebabkan gangguan seluler tanpa berikatan dengan reseptor di dalam sel. Misalnya, glikasi protein sitosolik dapat mengurangi ketersediaan *nitric oxide* (NO) dan memicu stres oksidatif. Demikian pula, di luar sel, AGE dapat menyebabkan gangguan jaringan tanpa berikatan dengan reseptor. Misalnya, glikasi komponen jaringan ikat seperti kolagen dapat mengikat silang molekul-molekul dalam ECM dan menyebabkan gangguan fungsi (Agarwal, 2021; Sheetz & King, 2002).

Manifestasi histologis akumulasi AGE meliputi penebalan membran basal, penurunan degradasi protein yang menyebabkan peningkatan matriks mesangial, dan peningkatan volume ekstraseluler interstisial. (Agarwal, 2021; Sheetz & King, 2002).



Gambar 4. Jalur metabolik pathogenesis ND (Agarwal, 2021).

### C. Kerusakan yang diinduksi oleh produk metabolisme glukosa.

Glukosa dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel secara independen diluar dari mekanisme glikasi, misalnya dengan aktivasi jalur polioliol, jalur heksosamin, atau jalur protein kinase C (PKC), atau melalui pembentukan ROS (Sheetz & King, 2002).



#### Jalur Polioliol

Jalur polioliol melibatkan aktivasi enzim aldosa reduktase di dalam sel. Ketika kadar glukosa intraseluler meningkat menjadi tingkat hiperglikemia.

Hal ini menghabiskan konsentrasi *Nicotinamide Adenine Dinukleotida Phosphat Hidrogen* (NADPH) seluler dan mengubah rasio redoks, yang dapat mengurangi ketersediaan nitric oxide (NO) dan mengubah fungsi enzim (Sheetz & King, 2002).

#### E. Jalur Hexosamin

Jalur heksosamin penting untuk sintesis proteoglikan, glikolipid, dan glikoprotein. Sintesis molekul-molekul ini membutuhkan substrat gula amino yang disebut UDP-N-asetilglukosamin, yang merupakan produk akhir jalur heksosamin. Enzim pembatas kecepatan jalur heksosamin adalah *Glutamin:Fruktosa-6-Fosfat-Aminotransferase* (GFAT), yang mengkatalisis reaksi antara fruktosa-6-fosfat dan amin-donor glutamin untuk menghasilkan glukosamin-6-fosfat. Pada sel mesangial yang dikultur, kadar glukosa tinggi memicu produksi *Transforming Growth Factor B1* (TGF- $\beta$ 1); efek ini dieliminasi oleh inhibisi GFAT. Sebaliknya, overekspresi GFAT meningkatkan produksi TGF- $\beta$ 1. Selain itu, efek-efek ini tampaknya ditransdusi oleh PKC. Pada manusia, GFAT tidak hadir dalam sel glomerulus. Namun, pada pasien dengan nefropati diabetes, GFAT diekspresikan dalam glomerulus, menunjukkan bahwa ia mungkin memainkan peran yang bersifat patofisiologis (Agarwal, 2021; Schleicher & Weigert, 2000)

#### F. Jalur PKC

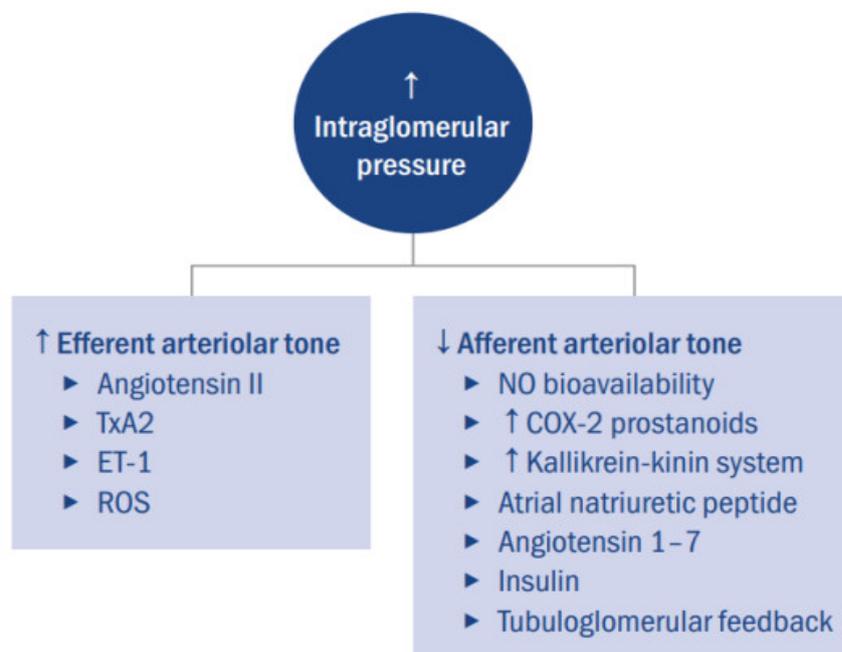
Protein Kinase C (PKC) adalah keluarga enzim yang merupakan molekul sinyal intraseluler yang penting dan berperan dalam fungsi vaskular. Pada keadaan fisiologis, aktivasi PKC melalui reseptor melepaskan ion kalsium intraseluler dan diasilgliserol (DAG) serta mengaktifkan enzim-enzim ini. Pada kondisi patologis seperti pada , produksi DAG dapat meningkat secara abnormal dan dapat abkan aktivasi PKC. Pada diabetes, produksi DAG meningkat oeningkatan glikolisis dan peningkatan kadar gliserinaldehida-3-



fosfat dan gliserol-3-fosfat intraseluler. PKC juga dapat diaktifkan oleh ROS dan AGEs (Agarwal, 2021).

### G. Faktor Hemodinamik

Peningkatan tekanan kapiler glomerulus meningkatkan laju filtrasi glomerulus pada satu nefron dan hal ini terjadi pada awal perkembangan diabetes. Peningkatan tekanan intraglomerulus merupakan hasil dari peningkatan tonus arteriola eferen dan penurunan tonus arteriola aferen (Gambar 5). Bagaimana proses ini terjadi masih belum pasti, tetapi ada dua teori yang mengemuka (Tonneijck et al., 2017).



Gambar 5. Mekanisme Hiperfiltrasi pada awal ND (Agarwal, 2021)

Sebagian orang percaya bahwa hiperfiltrasi dimediasi oleh molekul-molekul yang beredar dan beroperasi terutama di dalam glomerulus.

Peningkatan resistensi arteriola eferen dapat disebabkan oleh peningkatan tonus angiotensin II, tromboksan A2 (TxA2), endotelin 1 (ET-1), dan penurunan resistensi arteriola aferen dapat dipicu oleh penurunan bioavailabilitas nitrat oksida (NO); peningkatan produksi prostaglandin oleh



siklooksigenase-2 (COX-2); aktivasi sistem kalikrein-kinin, peptida natriuretik atrial, dan angiotensin 1-7; serta peningkatan insulin (Tonneijck et al., 2017).

Namun, kelompok lain mengusulkan bahwa mekanisme tubular tetap menjadi faktor utama dalam hipertensi intraglomerulus. Aktivasi jalur transportasi glukosa di tubulus proksimal pada tahap awal diabetes merangsang penyerapan kembali glukosa dan natrium di nefron proksimal. Pengiriman natrium ke nefron distal berkurang. Hal ini memicu umpan balik tubuloglomerular; arteriola aferen melebar, dan arteriola eferen menyempit (Vallon & Komers, 2011). Peningkatan insulin itu sendiri dapat meningkatkan transportasi natrium dan glukosa di tubulus proksimal serta memicu umpan balik tubuloglomerular. Seperti yang disebutkan sebelumnya, insulin juga dapat secara langsung mengurangi tonus arteriola aferen. Dengan demikian, insulin dapat menyebabkan hiperfiltrasi baik secara langsung maupun tidak langsung (Agarwal, 2021).

#### **H. Faktor Pertumbuhan**

Telah lama diakui bahwa mikroangiopati seperti yang terjadi pada mata juga terkait dengan penyakit ginjal. Oleh karena itu, para peneliti telah menyelidiki hubungan antara proliferasi vaskular dan permeabilitas endotel dengan terjadinya nefropati diabetik. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) diaktifkan pada tahap awal dan menyebabkan perluasan pembuluh darah, yang dapat memicu arteriosklerosis hialin dan perubahan hipertensi pada ginjal. Demikian pula, angiopeptin dapat menyebabkan proliferasi vaskular dan telah dikaitkan dengan patogenesis nefropati diabetik (Gnudi, 2016).

#### **I. Faktor Proinflamasi**



Peradangan dan fibrosis merupakan penyebab penting dari nefropati. Terdapat hubungan yang kuat antara derajat infiltrasi makrofag terjadinya fibrosis interstisial tubulus dan progresi penyakit ginjal

diabetik (Nguyen et al., 2006). Makrofag tertarik ke ginjal melalui berbagai mekanisme. Disfungsi, aktivasi, dan cedera sel endotelial merangsang produksi molekul adhesi pada permukaan endotel yang memfasilitasi migrasi makrofag transendotelial. Cedera dan aktivasi sel ginjal resident seperti podosit, sel mesangial, dan sel tubulus menghasilkan sekresi kemokin yang memfasilitasi infiltrasi makrofag intrarenal (Tesch, 2010).

Makrofag diaktifkan menjadi fenotipe proinflamasi (M1) oleh ROS, angiotensin II, dan aktivasi reseptor mineralokortikoid (MR). Hal ini sendiri dapat merusak podosit, sel endotelial, sel mesangial, dan sel tubulus. Makrofag yang diaktifkan, dengan melepaskan sitokin profibrotik, dapat meningkatkan proliferasi sel dan ekspansi volume matriks serta memicu fibrosis. Fibrosis pada tingkat molekuler sebagian diantaranya dimediasi oleh aktivasi TGF $\beta$ 1, yang memiliki dua efek sinergistik: aktivasi faktor pertumbuhan jaringan ikat (CTGF) dan penurunan metaloproteinase matriks (MMPs). Sebaliknya, antagonis MR dapat mengarahkan makrofag menuju fenotipe antiinflamasi (M2) dan bersifat protektif (Bertocchio et al., 2011). Dengan demikian, makrofag memainkan peran penting dalam patogenesis nefropati diabetik (Tesch, 2010).

### 2.2.5. Diagnosis

Proteinuria merupakan ciri khas dari nefropati diabetik. Absennya retinopati membuat kemungkinan nefropati diabetik pada T1D menjadi lebih rendah. Namun skenario tersebut lebih sulit dalam T2D dibandingkan dengan T1D. Waktu tepat terjadinya T2D tidak jelas pada sebagian besar pasien. Riwayat dan pemeriksaan fisik memainkan peran penting dalam mendiagnosis nefropati diabetik pada T2D.

Kriteria untuk diagnosis meliputi; tekanan darah tinggi, penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (GFR), albuminuria persisten (lebih dari 300 pada setidaknya dua kunjungan dengan selang waktu 3-6 bulan. urine digunakan untuk mengukur urea, kreatinin, dan protein. saan mikroskopis juga perlu dilakukan untuk menyingkirkan



penyebab nefritis. Elektroforesis serum dan urin dilakukan untuk menyingkirkan mieloma multipel, dan ultrasonografi ginjal dilakukan untuk menilai ukuran ginjal. Biopsi ginjal dilakukan ketika diagnosis tidak jelas (Varghese & Jialal, 2023).

### 2.2.6. Perkembangan Biomarker ND

Nefropati diabetik adalah gangguan serius dengan konsekuensi seumur hidup dan tingkat kematian yang tinggi. Belum ada pengobatan yang bisa menyembuhkan gangguan ini, dan semua tatalaksana yang ada memiliki keterbatasan. Oleh karena itu hal terpenting adalah mencegah terjadinya nefropati (Umanath & Lewis, 2018).

Marker diagnostik untuk mendeteksi ND pada tahap awal merupakan hal penting. Intervensi dini dapat melambatkan penurunan fungsi ginjal dan mengurangi hasil yang tidak diinginkan. Adanya temuan sedikit albumin dalam urin yang disebut mikroalbuminuria, telah diterima sebagai penanda awal perkembangan ND. Namun, dilaporkan bahwa sebagian besar kerusakan ginjal terjadi bahkan sebelum munculnya mikroalbuminuria (Rigalleau et al., 2007). Albuminuria memiliki beberapa bias, seperti olahraga, infeksi saluran kemih, penyakit akut, kegagalan jantung. Selain itu, mikroalbuminuria dilaporkan juga terjadi pada urin subjek non-diabetes, menunjukkan ketidakspesifikan albuminuria untuk prediksi secara akurat gangguan ginjal akibat diabetes (Fiseha, 2015).

Telah banyak marker yang dikembangkan dan sedang diteliti sebagai penanda kerusakan ginjal pada pasien diabetes melitus antara lain NGAL, *N-acetyl-β-D-glucosaminidase* (NAG), *Cystatin C*, *Alpha 1-microglobulin*, *Immunoglobulin G or M*, *Type IV collagen*, *Nephrin*, *Angiotensinogen and Liver-type fatty acid-binding protein* (L-FABP) (Fiseha, 2015). Namun pada penelitian ini akan menganalisis NGAL pada

DM dengan dan tanpa nefropati.



### 2.3 Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)

*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* merupakan salah satu marker yang menjanjikan untuk menilai cedera epitel ginjal. Berbeda dengan kreatinin serum dan produksi urin, yang secara umum menggambarkan fungsi ginjal, NGAL secara khusus diinduksi pada nefron yang rusak dan kemudian dilepaskan ke dalam darah dan urine, sehingga dapat diukur dengan mudah. Studi klinis menunjukkan bahwa NGAL berbeda dengan kreatinin yang merupakan penanda responsif terhadap stres jaringan dan cedera nefron, tetapi kurang responsif terhadap respons hemodinamik adaptif. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* merupakan penanda yang lebih awal ditemukan dibandingkan dengan kreatinin serum. Selain itu, studi klinis telah menunjukkan bahwa NGAL merupakan prediktor kuat luaran klinis yang buruk, dan dapat digunakan untuk memetakan risiko pasien ketika dikombinasikan dengan kreatinin serum (Singer et al., 2013).

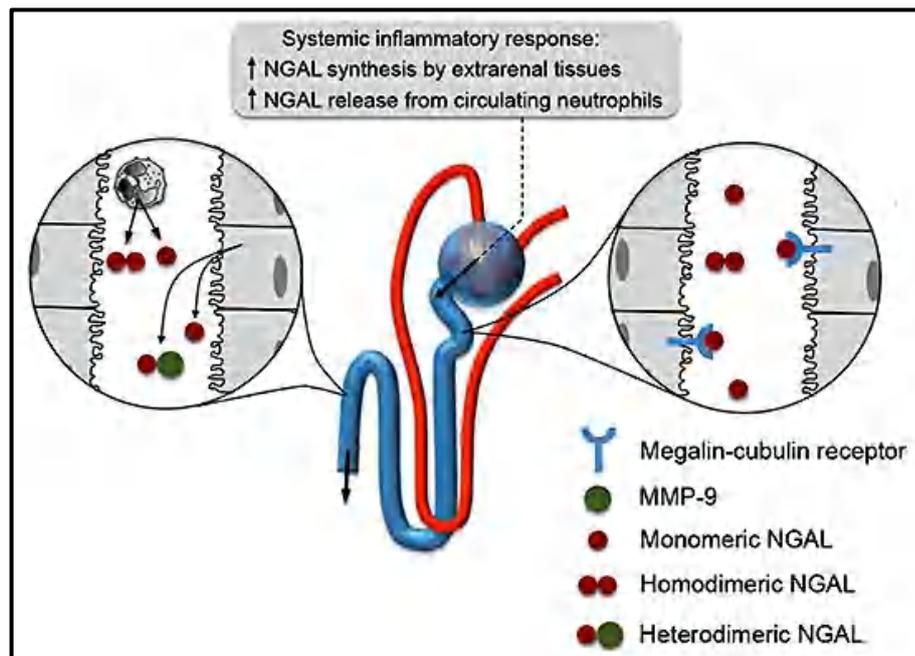
*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* adalah protein berukuran 25 kDa yang termasuk dalam keluarga lipocalin. Protein lipocalin terdiri dari delapan *strands*  $\beta$  yang membentuk sebuah *b-barrel* yang melingkupi kaliks. Kaliks tersebut berfungsi untuk mengikat dan mengangkut molekul-molekul kecil. NGAL awalnya diidentifikasi dalam neutrofil, tetapi juga diekspresikan dalam sel-sel ginjal, hati, dan epitel sebagai respons terhadap berbagai kondisi patologis, seperti peradangan, infeksi, keracunan, iskemia, cedera ginjal akut, dan transformasi neoplastik (Flower et al., 2000; Goetz et al., 2000; Singer et al., 2013).

*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* dapat ditemukan dalam bentuk monomer 25 kDa, homodimer 45 kDa, dan berikatan dengan gelatinase dalam bentuk heterodimer 135 kDa. Bentuk monomer dan sebaian bentuk heterodimer merupakan bentuk yang dominan diproduksi epitel tubulus, sedangkan bentuk homodimer spesifik bagi neutrofil. *hil gelatinase-associated lipocalin* berikatan dengan siderofor atau senyawa endogen pada mamalia, termasuk katekol, dengan



afinitas tinggi (Cai et al., 2010). *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengikat siderofor dan dapat mengangkut besi secara efektif ke dalam sel, di mana besi tersebut dilepaskan dan merangsang respons seluler di hilir. Proses yang diinduksi oleh NGAL meliputi bakteriostasis, efek anti-apoptosis, dan peningkatan proliferasi tubulus ginjal, yang merupakan jalur-jalur yang mungkin terjadi dalam perlindungan ginjal yang dimediasi oleh NGAL pada cedera akut (J. Yang et al., 2002).

*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* diekspresikan pada tingkat yang rendah dan konstan dalam berbagai jenis sel. Oleh karena itu, pada individu yang sehat, kadar NGAL yang rendah dapat terdeteksi dalam sirkulasi sistemik. Di ginjal, NGAL disaring di glomerulus dan NGAL luminal mudah diserap kembali di tubulus proksimal melalui jalur yang tergantung pada megalin (Mori et al., 2005).



Gambar 6. Sumber NGAL pada serum dan urin (Mårtensson & Bellomo, 2014)



eradangan sistemik menyebabkan sintesis NGAL oleh jaringan di al dan pelepasan NGAL dari neutrofil. NGAL dalam urine meningkat

karena adanya gangguan pada penyerapan beban filtrasi (penurunan reseptor megalin-cubilin di tubulus proksimal), peningkatan sintesis dari sel-sel tubulus yang mengalami stres di segmen distal, dan pelepasan oleh neutrofil yang berinfiltrasi. Neutrofil terutama melepaskan bentuk dimerik NGAL (dan sejauh ini bentuk monomerik), sementara sel-sel tubulus terutama menghasilkan bentuk monomerik dan sejauh ini NGAL terkonjugasi dengan MMP-9 (NGAL heterodimerik), (Mårtensson & Bellomo, 2014).

*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* awalnya ditemukan sebagai komponen granula pada neutrofil, tetapi juga diekspresikan secara kuat dalam beberapa jaringan normal pada manusia dewasa seperti ginjal, hati, paru-paru, trakea, usus kecil, sumsum tulang, timus, prostat, jaringan adiposa, dan makrofag. Ekspresi NGAL yang lemah atau tidak ada terlihat pada pankreas normal, kelenjar endometrium, timus, dan sel darah putih perifer. Namun, NGAL sama sekali tidak terdapat pada otak, jantung, otot rangka, limpa, testis, ovarium, dan kolon normal (Chakraborty et al., 2011).

Studi terbatas yang dilakukan pada jaringan janin manusia mengungkapkan bahwa NGAL diekspresikan pada sel trofoblas pada plasenta, sel yang membentuk tulang rawan (kondrosit), dan sel epitel yang ada pada perkembangan paru-paru dan usus kecil. Ekspresi NGAL juga dilaporkan terdapat pada epidermis kulit janin mulai sekitar minggu ke-20 kehamilan. Dengan bertambahnya usia janin, ekspresi NGAL menyebar ke lapisan kulit yang lebih rendah dan semakin terkonsentrasi di sekitar folikel rambut (Chakraborty et al., 2011; Mallbris et al., 2002).

Beberapa sitokin, hormon, vitamin, mineral, obat-obatan sintesis, dan faktor pertumbuhan telah terbukti mempengaruhi ekspresi NGAL. Faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, dan regulator beberapa jalur kunci dalam sel, telah muncul sebagai regulator utama ekspresi gen NGAL. Keluarga NF- $\kappa$ B terdiri dari faktor transkripsi (p50, p52, p65 (atau RelA), c-Rel, dan RelB). Protein ini saling berhubungan melalui keberadaan Rel Homology (RHD) yang ada di wilayah N-terminal setiap anggota keluarga ini.



Wilayah C-terminal mengandung *Transcription Activating Domain* (TAD, dalam kasus RelA, c-Rel, dan RelB) atau domain *Transcription Repression Domain* (TRD, dalam kasus p50 dan p52).

Protein-protein ini membentuk homodimer atau heterodimer satu sama lain melalui domain RHD dan kemudian mengikat ke urutan pendek (9-10 basa) dalam wilayah promotor atau *enhancer* gen target (disebut elemen respons kB). RelA, c-Rel, dan RelB mengaktifkan ekspresi gen (karena keberadaan TAD), sementara p50 dan p52 menghambat ekspresi gen (melalui TRD), kecuali jika mereka berhubungan dengan anggota lain yang memiliki TAD di ujung C-terminusnya. NGAL juga memiliki elemen kB di wilayah promotor dan telah terbukti diatur secara positif oleh agen yang menginduksi NF- $\kappa$ B (seperti insulin, IL-1 $\beta$ , dan TLR). Jalur lain yang telah terbukti meningkatkan ekspresi NGAL adalah jalur MAPK JNK (c-jun N-terminal kinase). Sitokin seperti IL-1 dan IL-17 dapat mengaktifkan jalur JNK. Interaksi antara JNK dan NF- $\kappa$ B telah disarankan berperan bersama-sama dalam meningkatkan ekspresi NGAL (X. O. Yang et al., 2008). Dexamethasone, kortikosteroid sintesis, menginduksi ekspresi mRNA NGAL dengan berinteraksi dengan reseptor glukokortikoid (GRs) dan elemen respons glukokortikoid (GREs) yang ada di wilayah promotor NGAL (Chakraborty et al., 2011)

*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) ketika diaktifkan memicu peristiwa sinyal yang mempromosikan proliferasi sel, kelangsungan hidup, serta meningkatkan migrasi dan invasivitas berbagai sel kanker. Secara mekanistik, penurunan ekspresi NGAL yang dimediasi oleh EGF terjadi melalui penghambatan jalur NF- $\kappa$ B (Tong et al., 2008).

#### 2.4. Nefropati Diabetik dan NGAL



Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular utama dari mellitus, yang menyebabkan 20%–40% populasi memerlukan pengganti ginjal (Ghaderian et al., 2015). Secara patologis ND proses difus yang melibatkan sel endotel glomerulus, sel epitel

tubulus, dan interstitium. Penyakit ini berkembang melalui hiperfiltrasi glomerulus, fase diam (normoalbuminuria), nefropati awal (mikroalbuminuria), nefropati *overt* (makroalbuminuria), dan gagal ginjal. Masih mejadi perdebatan apakah cedera sel epitel tubulus dan interstitial pada penderita diabetes bersifat primer, yang mendahului cedera endotel glomerulus, atau bersifat sekunder terhadap albuminuria (Kaul et al., 2018a).

Secara klasik, albuminuria, yang dianggap sebagai tanda khas ND, adalah penanda cedera glomerulus (fase glomerulus). Namun, oleh banyak peneliti lainnya menunjukkan bahwa cedera tubulus dapat terjadi bahkan pada tahap sebelum mikroalbuminuria (fase tubulus) (Kern et al., 2010). Kadar Vitamin-D rendah dan eritropoietin pada pasien diabetes dengan normoalbuminuria menunjukkan keterlibatan awal komponen tubulointerstisial daripada glomerulus (Kaul et al., 2018a; Singh et al., 2009).

Penyebab ND melibatkan sejumlah faktor hemodinamik dan metabolik, seperti hiperglikemia, dislipidemia, hipertensi sistemik dan intraglomerular, aktivasi sistem renin-angiotensin, gangguan sinyal insulin, infiltrasi oleh sel-sel peradangan, peningkatan faktor pertumbuhan dan mediator proinflamasi, serta aktivasi jalur sinyal intraseluler dan faktor transkripsi kunci yang berkontribusi pada perkembangan dan progresi penyakit ginjal terkait diabetes (Jha et al., 2014; Kaul et al., 2018a).

Hiperglikemia kronis menjadi salah satu faktor penting dalam nefropati diabetik. Dalam kondisi ini, terjadi peningkatan produksi radikal bebas oksidatif, pembentukan produk akhir glikasi maju (AGE), amina vasoaktif seperti angiotensin-II, dan sitokin seperti faktor pertumbuhan transformasi- $\beta$ . Hal ini menyebabkan kerusakan fungsional pada tubulointerstitium, yang dapat terlihat dari hipertrofi tubulus akibat

atan absorpsi glukosa, gangguan fungsi protein transporter seperti dan cubilin, serta aktivitas yang tidak normal dari sistem lisosomal mengakibatkan peningkatan ekskresi protein. Kerusakan ini dapat



menjadi biomarker untuk mendiagnosis ND pada tahap awal, bahkan ketika fungsi glomerulus masih normal (Kaul et al., 2018a).

Selain itu, ada sejumlah mekanisme lain yang dihubungkan dengan kerusakan jaringan akibat hiperglikemia. Jalur poliol, aktivasi protein kinase C, angiotensin II, dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase* juga berperan dalam menyebabkan kerusakan dan peradangan pada ginjal. Hasil dari mekanisme-mekanisme ini adalah pembentukan ROS yang menyebabkan inflamasi dan fibrosis (Jha et al., 2014).

Meskipun telah ada kemajuan dalam pemahaman tentang nefropati diabetik, patogenesisnya masih kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Oleh karena itu, penting untuk mengidentifikasi biomarker yang sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis dan memahami perkembangan penyakit ini. Biomarker tersebut juga dapat membantu dalam pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif bagi pasien diabetes. Dalam penelitian-penelitian terkait, beberapa biomarker telah diusulkan, termasuk peningkatan produksi radikal bebas oksidatif, produk AGE, amina vasoaktif, dan sitokin (Jha et al., 2014; Kaul et al., 2018a).

*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* sebagai biomarker cedera tubulus ginjal didapatkan lebih tinggi pada tubulus distal dan saluran pengumpul serta telah dievaluasi secara luas untuk cedera ginjal akut (AKI). *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* memiliki peran perlindungan dalam cedera epitel dengan efek anti-apoptosisnya. Karena tidak diproduksi oleh nefron yang tidak berfungsi, NGAL dianggap sebagai penanda cedera aktif dan mewakili massa nefron yang masih berfungsi (Mori & Nakao, 2007). Kebergunaannya sebagai biomarker dalam penyakit ginjal kronis dan ND telah disarankan oleh Bolignano et al (Bolignano et al., 2009a). Selain penyakit parenkim ginjal, gagal jantung, disfungsi endotel, preeklamsia, infeksi, peradangan, dan keganasan terkait dengan

atan kadar NGAL yang independen dari laju filtrasi glomerulus (Kaul et al., 2018a)

