

## Pengaruh Inflamasi Mikro terhadap Penyakit Ginjal pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2

### Microinflammation Influence on Renal Diseases in Type 2 Diabetes Mellitus

Sarah Rumondang,<sup>1</sup> Bisuk P. Sedli,<sup>2</sup> Octavianus R. H. Umboh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: sarahrumondang011@student.unsrat.ac.id

Received: December 22, 2022; Accepted: December 28, 2022; Published online: December 31, 2022

**Abstract:** Diabetic nephropathy is a microvascular damage as a complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and becomes one of the most frequent causes of chronic renal failure worldwide. This study aimed to determine the effect of micro-inflammation on renal impairment in T2DM patients. This was a literature review study and data were searched using three database sources, namely ClinicalKey, Pubmed, and Google Scholar. The results obtained 10 articles to be reviewed. All reviewed articles stated various increases in inflammatory mediators namely NGAL, NLR, serum cystatin-C, urinary IgG, transferrin, hs-CRP, IL-8, TSA, TLR-4, TLR-2, monocyte ratio CD14+CD16+, pro-inflammatory cytokines Th1 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-4, and eotaxin, and decreased levels of uromodulin and TNFR1. This occurred due to some components of the body in a state of hyperglycemia would be able to activate the infiltration of hematopoietic cells, especially macrophages in the kidneys, which would further secrete proinflammatory cytokines and reactive oxygen species (ROS). Inflammatory cells present in the kidney are a response to tissue damage, but can also increase cell injury and the progression of DN in its early stages. In conclusion, there is an influence of immune and inflammatory mechanisms on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; micro inflammation; diabetic kidney disease

**Abstrak:** Nefropati diabetik (ND) adalah kerusakan mikrovaskuler sebagai komplikasi DMT2 dan menjadi salah satu penyebab tersering gagal ginjal kronis di seluruh dunia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh inflamasi mikro terhadap penyakit ginjal pada pasien DMT2. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan pencarian data melalui tiga sumber database yaitu *ClinicalKey*, *Pubmed*, dan *Google Scholar*. Hasil penelitian mendapatkan 10 artikel yang di-review yang melaporkan berbagai peningkatan mediator inflamasi, yaitu NGAL, NLR, serum cystatin-C, IgG urin, transferin, hs-CRP, IL-8, TSA, TLR-4, TLR-2, rasio monosit CD14+CD16+, sitokin proinflamasi Th1 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-4, dan eotaksin, serta penurunan kadar uromodulin dan TNFR1. Hal ini terjadi karena beberapa komponen pada keadaan DMT2 dapat mengaktifkan infiltrasi sel hematopoietik, terutama makrofag pada ginjal, yang akan mengeluarkan sitokin proinflamasi dan *reactive oxygen species* (ROS). Masuknya sel inflamasi ke dalam ginjal pasien merupakan respon terhadap kerusakan jaringan, tetapi juga dapat meningkatkan cedera sel serta progresifitas ND pada tahap awal. Simpulan penelitian ini ialah terdapat pengaruh mekanisme kekebalan dan inflamasi dalam perkembangan nefropati diabetik pada pasien diabetes mellitus tipe 2.

**Kata kunci:** diabetes melitus tipe 2; inflamasi mikro; penyakit ginjal diabetes

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit metabolisme kronis yang progresif dengan peningkatan kadar glukosa darah. Diabetes melitus terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan insulin yang cukup, atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif.<sup>1</sup> Insulin adalah hormon yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah. Peningkatan kadar glukosa darah pada DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan hiperglikemia. Hiperglikemia yang terjadi dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan komplikasi seperti gangguan jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf serta dapat meningkatkan resiko kematian dini.<sup>2</sup> Berdasarkan penyebabnya, DM dapat diklasifikasikan menjadi empat kelompok, yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1), diabetes melitus tipe 2 (DMT2), diabetes melitus gestasional (DMG), dan diabetes melitus tipe lain.<sup>3</sup>

Salah satu komplikasi mikrovaskuler kronis dari hiperglikemia ialah nefropati diabetik (ND) atau Penyakit Ginjal Diabetik (PGD). Nefropati diabetik merupakan penyebab utama Penyakit Ginjal Tahap Akhir (PGTA).<sup>4</sup> Diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan kerusakan pembuluh darah di ginjal serta terjadinya peningkatan tekanan darah. Presentasi klasik dari fase awal PGD ditandai dengan hiperfiltrasi dan albuminuria, kemudian disertai oleh penurunan fungsi ginjal secara progresif. Pasien DM dengan nefropati memiliki risiko kematian tiga puluh kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DM tanpa nefropati.<sup>5</sup>

Beberapa faktor yang terlibat dalam perkembangan PGD, termasuk hiperfiltrasi glomerulus, stres oksidatif, akumulasi *advanced glycation end-products* (AGEs), aktivasi protein kinase-C (PKC), percepatan jalur poliol, dan *over-expression of transforming growth factor-β*. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa inflamasi kronis tingkat rendah atau inflamasi mikro memiliki peran penting dalam patogenesis PGD dan menjadi salah satu mekanisme terjadinya komplikasi pembuluh darah.<sup>6</sup> Diabetes melitus, sindrom metabolik, dan penyakit ginjal kronis memiliki beberapa mekanisme patofisiologi yang sama, termasuk resistensi insulin dan keadaan mikro-inflamasi. Mikroinflamasi adalah status peradangan tanpa tanda dan gejala yang terbuka, seperti gejala inflamasi klinis.<sup>7</sup> Proses terjadinya inflamasi mikro diawali dengan makrofag yang diaktifkan untuk bermigrasi dan berproliferasi pada sel otot polos di lapisan intima pembuluh darah. Keterlibatan proses inflamasi dalam patogenesis PGD dibuktikan dengan adanya gambaran makrofag pada glomeruli dan interstitium ginjal pasien DM.<sup>6</sup>

*World Health Organization* (WHO), pada tahun 2015 menyatakan PGD merupakan salah satu komplikasi dari DM yang menyebabkan kematian sebanyak satu juta orang dewasa di wilayah Asia Tenggara, serta menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian akibat komplikasi. Di seluruh dunia sekitar 6% dari total populasi dunia, 422 juta orang menderita DM dan 1,5 juta kematian secara langsung dihubungkan dengan DM pada setiap tahun.<sup>8</sup> Data riskesdas 2018, menjelaskan prevalensi DM nasional sebesar 8,5% atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terdiagnosis DM.<sup>4</sup>

Berdasarkan hal-hal yang telah dipaparkan pada latar belakang maka penulis terdorong untuk mengetahui lebih lanjut mengenai pengaruh inflamasi mikro terhadap penyakit ginjal pada pasien DMT2.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini berbentuk suatu *literature review* yang dilakukan dengan cara mengidentifikasi, mengevaluasi, dan menginterpretasikan semua hasil penelitian tertentu, topik atau fenomena tertentu. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari hasil penelitian, artikel atau jurnal ilmiah yang bereputasi baik nasional maupun internasional dengan tema yang telah ditentukan. Pencarian data menggunakan tiga *database* dengan kriteria yang ditentukan yaitu *Pubmed*, *Clinical Key*, dan *Google Scholar*.

Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel atau jurnal yaitu "*Micro Inflammation AND Diabetic Nephropathy OR Diabetic Kidney Disease AND Type 2 Diabetes Mellitus*". Kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan pendekatan *Population, Intervention, Comparison*,

*Outcomes, dan Study* (PICOS). Artikel atau jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi (Tabel 1) diambil untuk selanjutnya dianalisis.

Dari hasil pencarian melalui *database*, ditemukan 10.105 jurnal yang kemudian dilakukan skrining berdasarkan tahun terbit dan desain penelitian dan didapatkan 245 jurnal. Selanjutnya, dilakukan penilaian kelayakan dan ketersediaan *fulltext*, maka didapatkan hasil akhir sebanyak 10 jurnal untuk di-*review*.

## HASIL PENELITIAN

Setelah melalui beberapa tahapan penyeleksian studi, didapatkan 10 literatur yang membahas mengenai pengaruh inflamasi terhadap penyakit ginjal pada pasien DMT2. Terdapat empat literatur dengan metode *case control*, tiga literatur merupakan metode *cross sectional study*, dua literatur menggunakan metode *cohort study*, dan satu literatur merupakan *experimental study*. Total jumlah sampel dari semua penelitian yaitu 5.286 subjek, yang terdiri dari pasien DMT2 maupun subjek sehat sebagai kontrol. Penelitian dalam 10 literatur dilakukan di sembilan negara yang berbeda. Tabel 2 (halaman 46-47) memperlihatkan distribusi judul, lokasi, bentuk penelitian, dan hasil yang ditemukan dalam literatur mengenai pengaruh inflamasi mikro terhadap penyakit ginjal pada pasien DMT2.

## BAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh inflamasi mikro terhadap PGD pada pasien DMT2. Diabetes melitus tipe 2 sering disertai dengan keadaan peradangan, yang ditandai dengan adanya sitokin fase akut, yang merupakan bagian dari respons imun bawaan. Inflamasi mikro yang kronis dapat dibuktikan dengan terjadinya peningkatan *high sensitive c-reactive protein* (hs-CRP) yang berpotensi mendasari etiologi dan menifestasi DMT2. Hal ini dibuktikan dengan penelitian Kumar et al<sup>14</sup> yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar hs-CRP pada kelompok ND, serta memiliki korelasi bermakna dengan nilai HbA1c dan mikroalbumin urin pada pasien DMT2 dan ND dibandingkan dengan kontrol sehat non-diabetes. Penelitian Zylka et al,<sup>11</sup> melaporkan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi CRP yang lebih tinggi pada pasien dengan peningkatan albuminuria sedang (uACR 30-300mg/g). Penelitian oleh Chen et al<sup>15</sup> juga menyatakan terjadi peningkatan hs-CRP pada kelompok mikroalbuminuria dan makroalbuminuria dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan hs-CRP pada ND ini juga sejalan dengan penelitian oleh Sinha et al<sup>12</sup> yang menyatakan dalam pengamatan selama 7,8 tahun peserta yang memiliki progresifitas menjadi ND memiliki nilai awal hs-CRP yang secara bermakna lebih tinggi. Sitokin hs-CRP dapat memicu efek inflamasi yang lebih parah karena sitokin ini berperan dalam menginduksi pelepasan *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), dan menghasilkan peningkatan proliferasi makrofag di ginjal.

Nefropati diabetik dianggap sebagai penyakit inflamasi kronis. Beberapa jenis sel, seperti monosit, makrofag, dan limfosit, serta kemokin dan sitokin, terlibat dalam proses ini. Araujo et al<sup>17</sup>

**Tabel 1.** Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Population</i>	Pasien DMT2	Kecuali pasien DMT2
<i>Intervention</i>	Mikro inflamasi	-
<i>Comparators</i>	-	-
<i>Outcomes</i>	Penyakit ginjal diabetes	-
<i>Study Design and Publication type</i>	<i>Experimental study, retrospective cohort review study, prospective study, comparative study</i>	<i>Review (literature review, systematic review)</i> dan tidak tersedia <i>full text</i> .
<i>Publication years</i>	2017-2022	Sebelum tahun 2017
<i>Language</i>	Bahasa Indonesia dan bahasa Inggris	Selain bahasa Indonesia dan bahasa Inggris

menunjukkan terjadi peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi IL-6 yang bermakna ( $p < 0,0001$ ), IL-1 $\beta$  ( $p < 0,0001$ ), dan IL-4 ( $p < 0,0001$ ), serta eotaksin ( $p = 0,0012$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Interleukin akan meningkatkan permeabilitas vaskular dan ekspresi kemokin, yang akan menghasilkan proliferasi dan sintesis matriks ekstraseluler (ECM) di mesangium glomerulus. Eotaksin adalah kemokin *chemo attractant* kuat dan/atau aktivator eosinofil, peningkatan ekspresi eotaksin ini mendorong infiltrasi dan akumulasi lebih lanjut dari sel-sel inflamasi di ginjal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Vaishya et al<sup>18</sup> yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan IL-6 pada pasien DMT2, serta berkorelasi positif dengan albuminuria dan nilai HbA1c ( $P < 0,01$ ). Aly et al<sup>16</sup> juga menyatakan bahwa terjadi peningkatan bermakna dari IL-6 pada pasien DMT2 dengan gagal ginjal jika dibandingkan dengan pasien DMT2 tanpa gagal ginjal dan subjek non-DMT2 dengan gagal ginjal. Ketika proteinuria meningkat, kadar interleukin-6 juga meningkat. Hal ini menunjukkan peran IL-6 dalam perkembangan ND. Kadar IL-6 pada DMT2 menunjukkan adanya inflamasi, serta berkontribusi dalam terjadinya resistensi insulin.

Sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh makrofag aktif, seperti IL-18 juga memiliki kontribusi langsung atau tidak langsung terhadap patogenesis ND. Penelitian yang dilakukan Harahap et al<sup>13</sup> menyatakan terdapat peningkatan bermakna kadar serum IL-18 pada pasien hiperglikemia akut DMT2 dengan ND dibandingkan dengan pasien DMT2 tanpa ND. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan Sueud et al<sup>9</sup> yang melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna untuk rerata IL-18 di antara semua kelompok studi, meskipun secara bermakna IL-18 memiliki korelasi positif dengan kadar albumin urin. Rendahnya kadar IL-18 dalam hasil penelitian ini diamati sebagai prediktor independen peningkatan sensitivitas insulin pada pasien yang diobati dengan obat antidiabetes (metformin). Bukti terbaru menunjukkan bahwa kekebalan bawaan, ialah faktor pendorong utama dalam respon inflamasi pada ND daripada kekebalan adaptif. Interleukin-18 ialah sitokin proinflamaasi yang akan menginduksi interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), serta meningkatkan produksi molekul proinflamasi lainnya, termasuk IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan molekul adhesi antar sel-1, dari sel mononuklear dan makrofag.

Penelitian Aly et al<sup>16</sup> menunjukkan peningkatan bermakna serum cystatin-C, TNF- $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$  pada pasien DMT2 dengan gagal ginjal dibandingkan dengan pasien DMT2 tanpa gagal ginjal dan subjek non-DMT2 dengan gagal ginjal. Penelitian ini juga mengungkapkan bahwa ekspresi mRNA TLR2 dan ekspresi mRNA TLR4 meningkat secara nyata pada semua kelompok pasien termasuk kelompok 2 (non-DMT2 + HD), kelompok 3 (DMT2 + HD), dan kelompok 4 (DMT2) dengan efek merusak yang paling kuat dicapai pada kelompok DMT2 + HD. Aktivitas TLR2 dan TLR4 secara nyata meningkat dalam hubungannya dengan peningkatan ekspresi TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IFN- $\gamma$  terutama pada pasien DMT2 dengan gagal ginjal. Sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh sel T helper (Th1) seperti interleukin-1 (IL-1), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dapat menginduksi sel ginjal residen seperti tubular epithelial sel, sel mesangial, dan podosit untuk menghasilkan kemokin sebagai molekul kemoatraktan. Penelitian lain oleh Chen et al<sup>15</sup> menyatakan bahwa kadar TLR-4 dan CD14+CD16+ pada pasien mikroalbuminuria ND (mALB 30–300 mg/24 jam) atau pasien ND dengan sejumlah besar proteinuria (mALB >300 mg/24 h) secara bermakna lebih tinggi daripada kelompok kontrol sehat atau pasien diabetes tanpa cedera ginjal (mALB <30 mg/24 h) ( $p < 0,05$ ). Kadar TLR-4 dalam monosit dan rasio monosit CD14+CD16+ memiliki pengaruh bermakna terhadap perkembangan ND ( $p < 0,05$ ). Hasil penelitian juga menunjukkan korelasi positif yang bermakna antara TLR-4 pada monosit dan rasio monosit CD14+CD16+ dengan kadar mALB. Peradangan dan infeksi menyebabkan peningkatan ekspresi CD14+CD16+ pada permukaan monosit. *Toll-like receptor 2* (TLR2) dan *Toll-like receptor 4* (TLR4) menyebabkan produksi sitokin proinflamasi meningkat, yang akan menginduksi resistensi insulin pada DMT2.

*Neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL) dihasilkan oleh neutrofil, yang dilepaskan ke dalam sel epitel yang terluka, termasuk kerusakan pada sel tubular ginjal. Oleh karena itu, NGAL dapat digunakan sebagai penanda dari sel tubular yang mengalami inflamasi.

Penelitian oleh Sueud et al<sup>9</sup> ini mengungkapkan bahwa kadar NGAL urin mengalami peningkatan bermakna pada kelompok makroalbuminuria dan mikroalbuminuria dibandingkan dengan kelompok kontrol dan normoalbuminuria ( $p < 0,05$ ), yang berarti kadar NGAL urin berkorelasi secara bermakna dengan tingkat kerusakan ginjal. Nilai NGAL juga berkorelasi positif dengan kadar albumin urin dan *albumin creatinine ratio* (ACR). Penelitian lainnya oleh Zylka et al<sup>11</sup> menyatakan bahwa pasien dengan albuminuria stadium A2 memiliki konsentrasi yang lebih tinggi pada penanda kerusakan glomerulus (cystatin serum C, IgG urin, dan transferin) dan kerusakan tubular (urin dan serum NGAL, urin KIM-1). Konsentrasi serum dan urin NGAL yang lebih tinggi memiliki hubungan bermakna dengan penurunan eLFG dan peningkatan uACR. *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1) tidak terdeteksi pada ginjal normal tetapi diekspresikan dengan kadar yang sangat tinggi oleh epitel tubulus proksimal yang dediferensiasi sebagai respons terhadap regenerasi epitel setelah cedera iskemik atau toksik. Epitel yang dediferensiasi adalah epitel yang regresi kembali ke bentuk yang lebih muda, sebelum mengalami diferensiasi.<sup>19</sup> Cystatin C difiltrasi secara bebas di glomeruli, dan pada tubulus proksimal mengalami katabolisme hampir sempurna (99%), sehingga tidak ada yang kembali ke darah. Dengan demikian, kadar cystatin C dalam darah mencerminkan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan dapat dikatakan mendekati penanda GFR endogen yang ideal.<sup>20</sup> Penelitian ini juga menyatakan pasien dengan IgG urin dan transferin yang dapat dideteksi memiliki nilai eLFG rerata lebih rendah daripada mereka yang memiliki konsentrasi tidak terdeteksi. Urin IgG dan ekskresi transferin telah dikaitkan dengan hipertensi dan hiperfiltrasi. Peningkatan IgG urin dan transferin dalam subkelompok dengan albuminuria merupakan penanda telah terjadi kerusakan ginjal.<sup>11</sup>

Pengamatan terhadap suatu indeks inflamasi dapat dijadikan indikator yang berguna dalam mengidentifikasi jalur yang terlibat dalam perkembangan ND, salah satunya *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dalam jumlah total sel darah putih. Seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Akase et al<sup>10</sup> yang melaporkan bahwa tingkat nilai awal NLR berhubungan secara bermakna dengan tingkat penurunan eLFG dalam dua tahun di antara pasien DMT2 rawat jalan. Penurunan eLFG terbesar terjadi pada kelompok dengan nilai awal NLR tertinggi pada kasus. Penelitian oleh Zylka et al<sup>11</sup> juga menyatakan bahwa jumlah sel darah putih di antara pasien dengan mikroalbuminuria lebih tinggi daripada pasien dengan normoalbuminuria.

*Literature review* ini memiliki keterbatasan yaitu tidak bisa mengkaji semua indikator dan proses inflamasi yang terjadi pada PGD karena keterbatasan waktu dan sumber yang dimiliki penulis sehingga hal tersebut belum dapat dilakukan

## SIMPULAN

Mekanisme kekebalan dan inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan ND pada pasien DMT2. Masuknya sel inflamasi ke dalam ginjal pasien merupakan respon terhadap kerusakan jaringan, tetapi juga dapat memediasi terjadinya PGD pada tahap awal. Penanda terjadinya inflamasi ginjal berkorelasi dengan deposisi matriks ekstraseluler, fibrosis dan atrofi ginjal yang berakhir pada gagal ginjal.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Roglic G, World Health Organization. Global report on diabetes. 2016. 86 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>
2. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. p. 1-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020625/>
3. Tridjaya B, Yati NP, Faizi M, Marzuki ANS, Moelyo AG, Soesanti F. Konsensus Nasional Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe-1 (3rd ed). Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2015. p. 1-10.
4. PERKENI. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia. Jakarta:

- Perkeni; 2021.
5. Castro M. Diabetic nephropathy overview. Mayo Clinic [Internet]. 2022. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetic-neuropathy/symptoms-causes/syc-20371580?p=1>
  6. Shikata K, Makino H. Microinflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2013;4(2):142–9.
  7. Cao C, Wan X, Chen Y, Wu W. Metabolic factors and micro inflammatory state promote kidney injury in type 2 diabetes mellitus patients. *Renal Failure*. 2009;31(6):470–4.
  8. World Health Organization. Diabetes Fakta dan Angka. 2015. p.1–2. Available from: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
  9. Sueud T, Hadi NR, Abdulameer R, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. Assessing urinary levels of IL-18, Ngal and albumin creatinine ratio in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(1):564–8.
  10. Akase T, Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, Kumagi T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of renal dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):481–7.
  11. Żyłka A, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A, Ceranowicz P, Kucharz J, et al. Markers of glomerular and tubular damage in the early stage of kidney disease in type 2 diabetic patients. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1–12.
  12. Sinha SK, Nicholas SB, Sung JH, Correa A, Rajavashisth TB, Norris KC, et al. HS-CRP is associated with incident diabetic nephropathy: Findings from the Jackson Heart Study. *Diabetes Care*. 2019;42(11):2083–9.
  13. Harahap RSA, Ganie RA, Nasution AT. Differences in interleukin 18 levels in diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy patients. *Int J Res Sci Manag*. 2020;7(11):72–8.
  14. Kumar BS, Rafi M. Serum total sialic acid and hs-Crp (High Sensitive C-Reactive Protein) as markers of diabetic nephropathy. *Eur J Mol Clin Med*. 2022;9(3):11557-73.
  15. Chen Y, Men K, Meng C-mei, Ma J, Guo J-chao. Changes in TLR-4 expression level and CD14+CD16+ monocyte ratio in the peripheral blood of patients with early diabetic nephropathies. *ScienceAsia*. 2020;46(2):206.
  16. Patterns of Toll-Like Receptor Expressions and Inflammatory Cytokine Levels and Their Implications in the Progress of Insulin Resistance and Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:609223.
  17. Araújo LS, Torquato BG, da Silva CA, dos Reis Monteiro ML, dos Santos Martins AL, da Silva MV, et al. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1):308.
  18. Vaishya GP, Kumar G, V. V, Pandey SK, Kumar A, K. K. Correlational study of interleukin-6 with albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences (IJRMS)*. 2019;7(7):2754.
  19. Indriani E, Amalia R, Levita J. Peran dan metode pengukuran protein kidney injury molecule-1 (kim-1) sebagai biomarker pada cedera ginjal akut. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2021;8(2):93.
  20. Permatasari PJ, Pabuti A, Yerizel E, Amelin F. Serum cystatin C dan kreatinin dalam mendiagnosis gangguan ginjal akut pada anak sakit kritis. *Sari Pediatri*. 2018;20(2):95.



**Tabel 2.** Hasil kajian literatur yang digunakan dalam penelitian

No.	Penulis dan Tahun	Judul	Bentuk Penelitian	Hasil Penelitian
1	Sueud et al, 2018. <sup>9</sup> Irak	<i>Assessing urinary levels of IL-18, NGAL and albumin creatinine ratio in patients with diabetic nephropathy</i>	<i>Case control</i>	Subjek penelitian terdiri dari 90 pasien yang terdiagnosis DMT2 dan 90 subjek sehat sebagai control. Kadar IL-18 tidak berubah secara bermakna antara semua kelompok studi ( $P>0,05$ ) meskipun, korelasi positif bermakna antara IL-18 dan kadar albumin urin. Rerata kadar NGAL urin mengalami peningkatan bermakna pada kelompok makroalbuminuria dan kelompok mikroalbuminuria dibandingkan dengan kelompok penelitian lainnya, ( $P<0,05$ ). NGAL juga berkorelasi positif dengan albumin urin dan ACR.
2	Akase et al, 2020. <sup>10</sup> Jepang	<i>Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of renal dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes</i>	<i>Prospective cohort study</i>	Subjek terdiri dari 358 pasien DMT2 rawat jalan (184 pria dan 174 wanita) dibagi menjadi tiga kelompok berdasarkan nilai NLR awal (kelompok-1 nilai 0.65-1.57; kelompok-2 nilai 1.58-2.32; kelompok-3 nilai 2.33-15.3). Nilai eLFG setelah 2 tahun dari setiap tertile bermakna lebih rendah dibandingkan dengan nilai eLFG awal. Tertile NLR ke-1 memiliki lebih sedikit pasien (1,7%) dengan hasil primer (yaitu tingkat penurunan eLFG 2 tahun $<25\%$ ) dibandingkan dengan tertile NLR ke-2 dan ke-3.
3	Zylka et al, 2018. <sup>11</sup> Polandia	<i>Markers of glomerular and tubular damage in the early stage of kidney disease in type 2 diabetic patient</i>	<i>Cross-sectional study</i>	Subjek terdiri dari 80 pasien DMT2 dengan eLFG $>60$ ml/menit/1,73 m <sup>2</sup> dan uACR $<300$ mg/g. Penanda kerusakan glomerulus (serum cystatin C, urine IgG, dan transferrin) dan kerusakan tubular (urine NGAL, KIM-1 dan uromodulin) secara bermakna meningkat antara pasien dengan albuminuria sedang (uACR 30-300 mg/g) dibandingkan dengan normal hingga ringan (uACR $<30$ mg/g). Kumlah sel darah putih dan konsentrasi CRP lebih tinggi di antara pasien dengan uACR antara 30 dan 300 mg/g. Kadar NGAL urin dan serum secara bermakna dikaitkan dengan penurunan eLFG. Peningkatan IgG urin dan transferrin merupakan penanda penyakit ginjal. NGAL dan KIM-1 berkorelasi positif dengan albuminuria, dan bermakna lebih tinggi pada pasien dengan albuminuria yang meningkat sedang.
4	Sinha et al, 2019. <sup>12</sup> Amerika Serikat	<i>Hs-CRP is associated with incident diabetic nephropathy: findings from the Jackson Heart Study</i>	<i>Prospective cohort study</i>	Subjek penelitian terdiri dari 4.043 peserta. Peserta dengan hs-CRP tinggi memiliki insiden ND yang lebih tinggi (OR 2.34, 95% CI 1.04–5.24) dibandingkan kelompok referensi ( $<1,46$ mg/L). Selama 7,8 tahun, peserta yang memiliki progresifitas ND memiliki hs-CRP awal yang secara bermakna lebih tinggi ( $P<0,05$ ). Waktu rerata untuk kejadian ND lebih pendek untuk peserta dengan hs-CRP di tertile tinggi ( $>4,24$ mg/L) dibandingkan tertile rendah ( $<1,46$ mg/L); $P<0,001$ .
5	Harahap et al, 2020. <sup>13</sup> Indonesia	<i>Differences in interleukin 18 levels in diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy patients</i>	<i>Cross-sectional study</i>	Subjek penelitian sebanyak 60 pasien, yang terdiri dari 30 pasien dengan nefropati diabetik dan 30 pasien DMT2 tanpa nefropati. Terdapat peningkatan bermakna kadar serum IL-18 pada pasien DMT2 dengan ND daripada pasien DMT2 tanpa nefropati dengan $p<0,001$ . Kadar IL-18 pada pasien DMT2 tanpa ND memiliki nilai median 55,7pg /mL dan pasien DMT2 dengan nefropati memiliki nilai median 362,7 pg/mL.
6	Kumar et al, 2022. <sup>14</sup> India	<i>Serum total sialic acid and hs-CRP (high sensitive C-reactive</i>	<i>Case control</i>	Subjek penelitian terdiri dari 50 pasien DMT2 dengan ND dan 50 pasien DMT2 tanpa ND, serta 50 sampel sehat sebagai kontrol. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan konsentrasi serum TSA dan hsCRP yang lebih tinggi pada ND, dibandingkan kelompok DM. Kadar serum TSA dan kadar hs-

		<i>protein) as markers of diabetic nephropathy</i>		CRP ditemukan berkorelasi bermakna dengan GDP, GD2PP, HbA1c, dan kadar mikroalbumin urin pada kelompok DM dan ND. Analisis regresi logistik berganda menunjukkan bahwa TSA dan hs-CRP secara independen terkait dengan nefropati diabetik.
7	Chen et al, 2020. <sup>15</sup> China	<i>Changes in TLR-4 expression level and CD14+CD16+ monocyte ratio in the peripheral blood of patients with early diabetic nephropathies</i>	<i>Experimental study</i>	Subjek penelitian terdiri dari 188 pasien DMT2 dibagi menjadi 3 kelompok sesuai dengan nilai albumin (mALB): (1) A-group (mALB <30 mg/24 jam, n=60); (2) B-group (mALB 30–300 mg/24 h, n=64), dan (3) C-group (mALB >300 mg/24 jam, n=64). Selain itu, sampel 50 pasien sehat dikumpulkan sebagai kelompok kontrol (N-group). Kadar hsCRP, IL-6, TLR-4 dan CD14+CD16+ pada pasien mikroalbuminuria ND (Bgroup) atau pasien ND dengan sejumlah besar proteinuria (C-group) secara bermakna lebih tinggi daripada kelompok kontrol sehat atau pasien diabetes tanpa cedera ginjal (A-group) (p<0,05). Tingkat ekspresi hsCRP, IL-6 dan TLR-4 dalam monosit berkorelasi positif dengan rasio monosit CD14+CD16+. TLR-4 pada monosit dan rasio monosit CD14+CD16+ memiliki korelasi bermakna dengan kadar mALB
8	Aly et al, 2020. <sup>16</sup> Mesir	<i>Patterns of toll-like receptor expressions and inflammatory cytokine levels and their implications in the progress of insulin resistance and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients</i>	<i>Case control</i>	Subjek penelitian terdiri dari 80 orang yang di klasifikasikan menjadi empat kelompok (masing-masing 20 pasien). Kelompok 1 (Normal/sehat) Kelompok 2 (non-DM + HD) Kelompok 3 (DM + HD). Kelompok 4 (DM). Peningkatan bermakna serum cystatin-C semua kelompok kasus, dan kenaikan tertinggi pada kelompok 3 (DM+HD). Dalam penelitian ini, kadar serum sitokin proinflamasi Th1 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , dan IL-6 lebih tinggi pada pasien kelompok kasus terutama pasien DMT2 dengan gagal ginjal, daripada grup kontrol. Ekspresi mRNA TLR-2 dan TLR-4 menunjukkan peningkatan yang nyata pada kelompok kasus. Kadar serum sitokin ini lebih tinggi pada pasien DM dengan gagal ginjal daripada pada pasien DM tanpa gagal ginjal dan subjek non-diabetes dengan gagal ginjal. Tingkat sitokin inflamasi yang lebih tinggi ini pada pasien DM dengan gagal ginjal mencerminkan peran penting sitokin dan peradangan ini dalam perkembangan ND dan gagal ginjal.
9	Araujo et al, 2020. <sup>17</sup> Brasil	<i>Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy</i>	<i>Case control</i>	Sampel penelitian diambil dari 44 biopsi ginjal asli dari pasien dengan ND dan 23 sampel sebagai kontrol sehat. Kelompok ND menunjukkan peningkatan bermakna pada ekspresi IL-6 (p<0,0001), IL-1 $\beta$ (p<0,0001), IL-4 (p<0,0001) dan eotaxin (p=0,0012). Peningkatan bermakna IL-10 pada kelompok dengan peradangan interstitial terkait dengan area selain fibrosis inter-stisial dan atrofi tubular. Mengenai peradangan interstitial, terdapat peningkatan yang signifikan pada IL-6 pada kelompok dengan tidak adanya peradangan interstitial (p=0,0035), ada kecenderungan korelasi negatif antara eotaxin dan perkiraan eLFG (p = 0,0566).
10	Vaishya et al, 2019. <sup>18</sup> India	<i>Correlational study of interleukin-6 with albuminuria in type 2 diabetes mellitus</i>	<i>Cross sectional study</i>	Subjek penelitian ialah 80 pasien dengan DMT2. Kadar GDP, GD2PP, dan HbA1c, protein urin dalam 24 jam dan IL-6 secara bermakna berhubungan dengan proteinuria (p<0,001). Protein urin berkorelasi positif dengan IL-6 (R <sup>2</sup> =0,57, p<0,01). Peningkatan kadar IL-6 pada DMT2 menunjukkan adanya inflamasi. Penelitian ini menunjukkan korelasi positif antara IL-6, HbA1c dan protein urin