



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Hubungan Copeptin dengan *Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)* dan *Urine Albumin Creatinine Ratio (UACR)* pada pasien nefropati diabetik



CrossMark

Marvin Chandra<sup>1\*</sup>, Hani Susianti<sup>2</sup>, Dian Sukma Hanggara<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common causes of end-stage renal disease. The time span between the first UACR examination and the next one can delay the diagnosis of DN, which can hinder the initiation of appropriate management. The general objective of this study was to assess the relationship of copeptin with diabetic nephropathy biomarkers such as UACR and eGFR and determine whether copeptin can be used as a biomarker in diabetic nephropathy cases.

**Methods:** This research design is an observational analytic study with a cross-sectional design conducted from January - August 2021 at the Dr. Saiful Anwar Hospital, Malang. Subjects were patients with diabetes mellitus (DM) aged 18 - 65 who were selected using consecutive sampling techniques. UACR, eGFR, and copeptin were calculated when patients came to RSSA for treatment and will be examined with Cobas<sup>®</sup> blood chemistry autoanalyzer and Copeptin Elisa kit. Data analysis was performed using SPSS version 23.0 for Windows.

**Results:** UACR and copeptin had a significant relationship with a weak positive correlation strength. (correlation coefficient: 0.329,  $p$ : 0.005). The results of the Mann-Whitney analysis showed that there was a significant difference in copeptin levels in the group of DM patients with UACR <30 mg/g and the group of DM patients with UACR  $\geq$ 30 mg/g ( $p$  = 0.001). The AUROC value for copeptin was 0.747 (CI: 95%, 0.624 - 0.870,  $p$  = 0.01). Using Youden's index, the optimal cut-off for Copeptin was 1,862 ng/mL with a sensitivity of 81.6% and specificity of 60.9%, which could distinguish patients with diabetic nephropathy or DM without nephropathy.

**Conclusions:** There is a significant difference in copeptin levels in diabetic and non-diabetic nephropathy conditions. A cut-off of 1,862 ng/mL (sensitivity 81.6% and specificity 60.9%) can indicate that the DM patient has experienced nephropathy with UACR  $\geq$ 30 mg/g.

**Keywords:** Copeptin, Diabetic Nephropathy, Diabetes Mellitus, Urine Albumin Creatinine Ratio, eGFR.

**Cite This Article:** Chandra, M., Susianti, H., Hanggara, D.S. 2024. Hubungan Copeptin dengan *Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)* dan *Urine Albumin Creatinine Ratio (UACR)* pada pasien nefropati diabetik. *Intisari Sains Medis* 15(1): 78-85. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1922

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Nefropati diabetik (DN) merupakan salah satu penyebab paling umum dari penyakit ginjal stadium akhir. Rentang waktu antara pemeriksaan UACR yang pertama dengan yang selanjutnya dapat memperlama penegakkan diagnosis dari DN sehingga dapat menghambat dimulainya penatalaksanaan yang tepat. Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menilai hubungan copeptin dengan biomarker nefropati diabetik seperti UACR dan eGFR, dan mengetahui apakah copeptin dapat digunakan sebagai biomarker pada kasus nefropati diabetik.

**Metode:** Desain penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang yang dilakukan dari Januari – Agustus 2021 di RS Dr.

Saiful Anwar, Malang. Subjek merupakan penderita diabetes mellitus (DM) berusia 18 – 65 tahun yang dipilih dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*. UACR, eGFR, dan copeptin dihitung ketika pasien datang berobat ke RSSA, dan akan diperiksa dengan alat *autoanalyzer* kimia darah Cobas<sup>®</sup> dan Elisa kit Copeptin. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 23.0 untuk Windows.

**Hasil:** UACR dengan copeptin memiliki hubungan yang signifikan dengan kekuatan korelasi positif lemah (koefisien korelasi: 0,329,  $p$  = 0,005). Hasil analisis Mann-Whitney menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar copeptin pada kelompok pasien DM dengan UACR <30 mg/g dengan

<sup>1</sup>PPDS Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia;

<sup>2</sup>Departemen Patologi Klinik, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia.

\*Korespondensi:

Marvin Chandra;  
PPDS Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia;  
[marvinch.n.owen@gmail.com](mailto:marvinch.n.owen@gmail.com)

Diterima: 30-11-2023  
Disetujui: 16-01-2024  
Diterbitkan: 08-02-2024

kelompok pasien DM dengan  $UACR \geq 30$  mg/g ( $p=0,001$ ). Nilai AUROC untuk copeptin adalah 0,747 (CI: 95%, 0,624 – 0,870,  $p=0,01$ ). Dengan menggunakan Youden's index didapatkanlah *cut-off* optimal untuk Copeptin adalah 1,862 ng/mL dengan sensitivitas 81,6% dan spesifisitas 60,9% yang dapat membedakan pasien nefropati diabetik atau DM tanpa nefropati.

**Simpulan:** Terdapat perbedaan signifikan kadar copeptin pada kondisi nefropati diabetik dan non-nefropati diabetik. Menggunakan *cut-off* 1,862 ng/mL (sensitivitas 81,6% dan spesifisitas 60,9%) dapat menunjukkan bahwa pasien DM tersebut telah mengalami nefropati dengan  $UACR \geq 30$  mg/g.

**Kata kunci:** Copeptin, Nefropati Diabetik, Diabetes Mellitus, Rasio Albumin Kreatinin Urine, eGFR.

**Sitasi Artikel ini:** Chandra, M., Susianti, H., Hanggara, D.S. 2024. Hubungan Copeptin dengan *Estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) dan *Urine Albumin Creatinine Ratio* (UACR) pada pasien nefropati diabetik. *Intisari Sains Medis* 15(1): 78-85. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1922

## PENDAHULUAN

Nefropati Diabetik (*diabetic nephropathy/ DN*) merupakan salah satu penyebab paling umum dari penyakit ginjal stadium akhir (*End Stage Renal Disease/ ESRD*). Berdasarkan pada penelitian di Amerika Serikat, pasien diabetes mellitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) yang tidak diobati akan mengalami penurunan GFR mencapai 7 hingga 12 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per tahun. Penelitian pasien diabetes di Inggris (*UK Prospective Diabetes Study, UKPDS*) mendapatkan 51% pasien dengan peningkatan kreatinin dan penurunan eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) dibawah 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, memiliki hasil albuminuria yang positif yang menandakan kondisi nefropati diabetik. Dari data yang ada menunjukkan sepertiga dari penderita DMT1 akan mengalami ESRD, sedangkan pada kasus DMT2 10-20% dapat berkembang menjadi ESRD. Selain itu nefropati diabetik menyebabkan angka mortalitas pasien diabetes meningkat hingga 6 kali lipat.<sup>1,2</sup>

Di Indonesia kasus nefropati diabetik pada diabetes mellitus (DM) memiliki prevalensi yang mencapai 80%, dan berdasarkan data *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2016, penyebab penyakit ginjal kronis terbesar adalah nefropati diabetik (52%). Hal tersebut membuat penyakit ginjal diabetes (DKD) menjadi penyebab utama dari ESRD di Indonesia dengan *survival rate* 5 tahun yang buruk, yaitu sebesar 70%.<sup>3,4</sup>

Pada penegakkan diagnosis nefropati diabetik diperlukan pemeriksaan rasio albumin kreatinin urine (UACR)

dengan hasil  $>30$  mg/g, yang dilakukan sebanyak paling tidak 2 kali dengan jarak pemeriksaan 3 sampai dengan 6 bulan, dan/atau disertai dengan penurunan laju filtrasi ginjal (GFR). Selain itu pada beberapa penelitian didapatkan perhitungan eGFR dengan menggunakan rumus CKD-EPI didapatkan tidak memiliki korelasi dengan tingkat UACR, hal inilah yang menyebabkan eGFR tidak cocok digunakan untuk menegakkan nefropati diabetik. Melihat rentang waktu antara pemeriksaan UACR yang pertama dengan yang selanjutnya dan keterbatasan dari eGFR, hal ini dapat memperlama penegakkan diagnosis dari DN sehingga dapat menghambat dimulainya penatalaksanaan yang tepat. Hal tersebut mendorong peneliti untuk mencari sebuah biomarker yang dapat mendiagnosis DN dengan lebih cepat dan tepat, dan salah satu biomarker yang menjadi kandidat adalah copeptin yang merupakan bentuk stabil dari arginine vasopresin. Pemilihan copeptin sebagai biomarker DKD didukung dari beberapa hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa peningkatan dari copeptin berkorelasi dengan kondisi ESRD pada pasien diabetes mellitus.<sup>5-8</sup>

Arginin Vasopresin (AVP) merupakan peptida yang terlibat pada banyak sekali fungsi fisiologis tubuh manusia. Zat ini dilepaskan oleh kelenjar pituitari posterior pada kondisi penurunan volume darah atau pada kondisi osmolalitas plasma yang meningkat. AVP menyebabkan efek antidiuretik melalui reseptor AVP 2 di ginjal, sedangkan reseptor AVP 1a di jaringan tubuh terlibat pada agregasi platelet darah, vasokonstriksi

pembuluh darah, glukoneogenesis, dan glikogenolisis di liver. Reseptor AVP yang lain seperti reseptor AVP 1b dapat ditemukan di hipofisis posterior dan *islet* langerhans pada pankreas, yang berfungsi memediasi sekresi hormon *adrenocorticotrophic*, insulin, dan glukagon. Keberadaan dari reseptor-reseptor inilah yang menyebabkan AVP mungkin dapat mempengaruhi metabolisme glukosa melalui berbagai macam mekanisme. Akan tetapi AVP pada sampel darah atau cairan tubuh lain memiliki sifat yang tidak stabil dengan *half-life* yang pendek, sehingga sulit diperiksa dan tidak cocok dipilih sebagai biomarker rutin pemeriksaan laboratorium. Copeptin yang merupakan hasil dari pembelahan prekursor AVP pada saat proses transpor aksional memiliki sifat yang stabil secara *in vitro* dan sangat mudah diukur dengan tehnik *sandwich immunoassay*, hal ini menyebabkan copeptin menjadi biomarker pengganti (*surrogate*) AVP yang lebih ideal.<sup>9,10</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan konsentrasi dari copeptin berkaitan dengan penurunan GFR pada penyakit ginjal diabetes, dan juga menunjukkan kemampuan menjadi penanda adanya resistensi insulin dan sindroma metabolik pada tubuh pasien. Peningkatan dari copeptin dapat menjadi prediktor berkembangnya suatu penyakit ginjal menjadi CKD, sehingga dapat membantu mengidentifikasi individu yang memiliki risiko mengalami CKD. Pada penelitian DMT2 yang dilakukan Zhu FX et al. menunjukkan serum copeptin yang meningkat berhubungan langsung dengan kondisi DMT2 dan

komplikasi-komplikasi akibat penyakit diabetes, kemudian Velho G et al. yang meneliti pada populasi dengan DMT1 juga mendapatkan bahwa copeptin memiliki kemampuan prediksi yang kuat terhadap munculnya ESRD, penyakit jantung dan penyebab mortalitas lainnya pada orang dengan DMT1. Meta-analisis Enhörning S et al. tahun 2019 memperkuat penemuan-penemuan yang sebelumnya telah ada, bahwa pemeriksaan biomarker copeptin secara independen dapat memprediksi perkembangan CKD dan penyakit ginjal lainnya sehingga berpotensi dapat mengidentifikasi individu-individu yang berisiko mengalami hal tersebut. Dari penelitian-penelitian tersebut membuat pemeriksaan copeptin memiliki potensi menjadi prediktor awal risiko CKD pada orang dengan diabetes, sehingga dapat mencegah komplikasi bagi orang-orang dengan diabetes dengan menerapkan perawatan dan pengobatan diabetes yang lebih agresif.<sup>6,7,11-15</sup>

Penelitian pada penggunaan copeptin sebagai biomarker nefropati diabetik di dunia masih sedikit dan sebelumnya belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai peran copeptin pada pasien nefropati diabetik, serta memberi masukan dalam pengembangan lebih lanjut dalam pengembangan copeptin sebagai biomarker nefropati diabetik pada pasien dengan diabetes mellitus.

## METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang. Pengambilan data dan sampel dilakukan di RSUD Dr Saiful Anwar Malang pada bulan Januari 2021 hingga Juni 2021 dengan teknik *consecutive sampling*. Penelitian ini melibatkan 72 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian subjek penelitian akan dibagi menjadi dua kelompok yaitu diabetes non-nefropati dan nefropati diabetik berdasarkan data rekam medis dan hasil pemeriksaan UACR.

### Kriteria Inklusi

Pasien diabetes mellitus berusia 18 – 65 tahun dengan penegakkan diagnosis diabetes mellitus dan nefropati diabetik

disesuaikan dengan pedoman yang diterbitkan oleh PERKENI 2021.

### Kriteria Eksklusi

Pasien yang memiliki kondisi dan penyakit penyerta yang dapat mengaburkan hasil penelitian seperti wanita hamil, keganasan, infeksi saluran kemih, nefrolitiasis, gangguan imun seperti lupus nefritis dan IgA glomerulonefritis, gangguan genetik seperti penyakit ginjal polistikistik, dan kondisi keracunan logam berat seperti timbal. Kemudian dilakukan eksklusi terhadap subjek dengan sampel yang tidak memenuhi syarat seperti volume sampel urine sewaktu tidak memadai (<10 mL), sampel urin sewaktu yang ditampung lebih dari 1 jam, dan sampel serum mengalami hemolisis, lipemik dan ikterik.

### Analisis eGFR

Estimasi laju filtrasi glomerulus diukur dari kreatinin sampel serum darah pasien dengan menggunakan Roche Cobas<sup>®</sup> c501. Hasil pengukuran kreatinin kemudian dihitung dengan menggunakan rumus *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

### Analisis UACR

Albumin dan kreatinin urine dihitung dengan menggunakan alat Roche Cobas<sup>®</sup> c501. Hasil pemeriksaan albumin dan kreatinin pada sampel urin akan dikalkulasi oleh analis dan dikeluarkan dalam satuan mg/g.

### Analisis copeptin

Pemeriksaan kadar copeptin serum dilakukan dengan menggunakan ELISA kit BT-Lab<sup>®</sup> *Bioassay Technology Laboratory*. Kit ini memiliki rentang deteksi 0,05 ng/ml hingga 20 ng/ml. Protokol pemeriksaan disesuaikan dengan yang telah ditentukan oleh kit tersebut. Proses pencucian plate ELISA menggunakan ELISA Microplate Washers BioTek<sup>®</sup> ELx50, dan *plate* ELISA dibaca dengan menggunakan Microplate reader Zenix<sup>®</sup>-320.

### Pemantapan mutu analisis eGFR, UACR, dan copeptin

Pemantapan mutu pemeriksaan kreatinin dan albumin dilakukan secara internal dan eksternal menggunakan satu bahan kontrol. Kontrol dilakukan

sebanyak dua kali dalam sehari dengan *westgard multirules* sebagai acuan untuk menentukan apakah pemeriksaan dapat dilakukan atau tidak. Kalibrasi alat juga dilakukan setiap kali penggantian lot reagen dan jika terjadi *systematic error*. Sedangkan pemantapan mutu eksternal dilakukan oleh badan/lembaga di luar pihak laboratorium (swasta, pemerintah, internasional) yang termasuk di dalam Program Nasional Pemantapan Kualitas Laboratorium Klinik (PNPKLK). Evaluasi *Six Sigma* pemeriksaan kreatinin dan albumin di Roche Cobas<sup>®</sup> c501 pada Laboratorium Sentral RSUD Dr Saiful Anwar Malang telah memenuhi kriteria *world class*.

Pemantapan mutu pemeriksaan copeptin dilakukan secara internal dengan menggunakan bahan *standard* yang telah disediakan pada ELISA kit BT-Lab<sup>®</sup> *Bioassay Technology Laboratory*. Pemeriksaan kurva *standard* dilakukan setiap kali pemeriksaan copeptin dilakukan. Kalibrasi alat ELISA Microplate Washers BioTek<sup>®</sup> ELx50 dan Microplate reader Zenix<sup>®</sup>-320 dilakukan rutin setiap tahun yang dilakukan oleh badan/lembaga di luar pihak laboratorium (swasta, pemerintah, internasional) yang termasuk di dalam Program Nasional Pemantapan Kualitas Laboratorium Klinik (PNPKLK).

### Analisis statistik

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan *IBM SPSS version 23.0 for Windows*. Analisis diskriptif untuk penentuan kelompok pasien diabetes mellitus dengan nefropati dan kelompok diabetes mellitus non-nefropati. Dilakukan pengujian Mann Whitney untuk mengetahui perbedaan kadar eGFR, UACR, dan copeptin antara kelompok nefropati diabetik dan non-nefropati diabetik. Dilakukan konversi data menjadi Z-score untuk menilai korelasi antara eGFR, UACR, dan copeptin pada pasien nefropati diabetik dan non-nefropati diabetik, sehingga perbedaan satuan pada ketiga biomarker tersebut dapat dikesampingkan, kemudian dilakukan uji Spearman. Analisis untuk mengetahui performa kadar copeptin untuk mendiagnosis kasus nefropati diabetik menggunakan kurva *area under the receiver operating characteristic* (AUROC)

dan *Youden's index* untuk menentukan nilai performa terbaik dari copeptin.

## HASIL

### Karakteristik Subyek Penelitian

Hasil analisis deskriptif 72 subjek penelitian mendapatkan rentang umur populasi penelitian adalah 34-65 tahun (*mean*= 52,88 tahun). Terdiri dari 39 orang pria (54,2%) dan 33 orang wanita (45,8%). Didapatkan 49 pasien mengalami nefropati diabetik dan 23 pasien masuk dalam kategori diabetes mellitus non-nefropati (Tabel 1).

Hasil pemeriksaan eGFR pada 72 pasien DM mendapatkan rentang hasil 32,896-144,221 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>; *mean*: 93,961 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>. Terdapat 49 orang memiliki tingkat eGFR  $\geq$ 90 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>, 13 orang memiliki eGFR 60-89 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>, 7 orang dengan eGFR 44-45 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>, dan 3 orang dengan eGFR 30-44 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>. Pada ke-72 pasien diabetes mellitus tidak didapatkan pasien dengan tingkat eGFR G4 dan G5 (tingkat gagal ginjal, eGFR <15 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>). Tidak ada perbedaan yang bermakna pada tingkat eGFR pada kelompok DM non-nefropati dan nefropati diabetik ( $p = 0,170$ ). Analisis UACR mendapatkan 23 orang dengan UACR <30mg/g, 35 orang dengan UACR 30-300 mg/g, dan 14 orang dengan tingkat UACR diatas 300 mg/g. Dari hasil tersebut dan data rekam medis didapatkan 49 pasien mengalami nefropati diabetik (Tabel 1).

### Hasil uji korelasi eGFR, UACR, dan Copeptin

Uji korelasi *nonparametric* Spearman mendapatkan nilai *Z-score* eGFR dan copeptin berkorelasi tidak signifikan dengan kekuatan korelasi positif yang sangat lemah (koefisien korelasi: 0,167,  $p=0,161$ ), sedangkan UACR dengan copeptin memiliki korelasi yang signifikan dengan kekuatan korelasi positif lemah (koefisien korelasi: 0,329,  $p=0,005$ ). Korelasi tingkat UACR dengan eGFR didapatkan tidak signifikan dengan korelasi negatif sangat lemah (koefisien korelasi: -0,155;  $p=0,193$ ) (Tabel 2).

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian

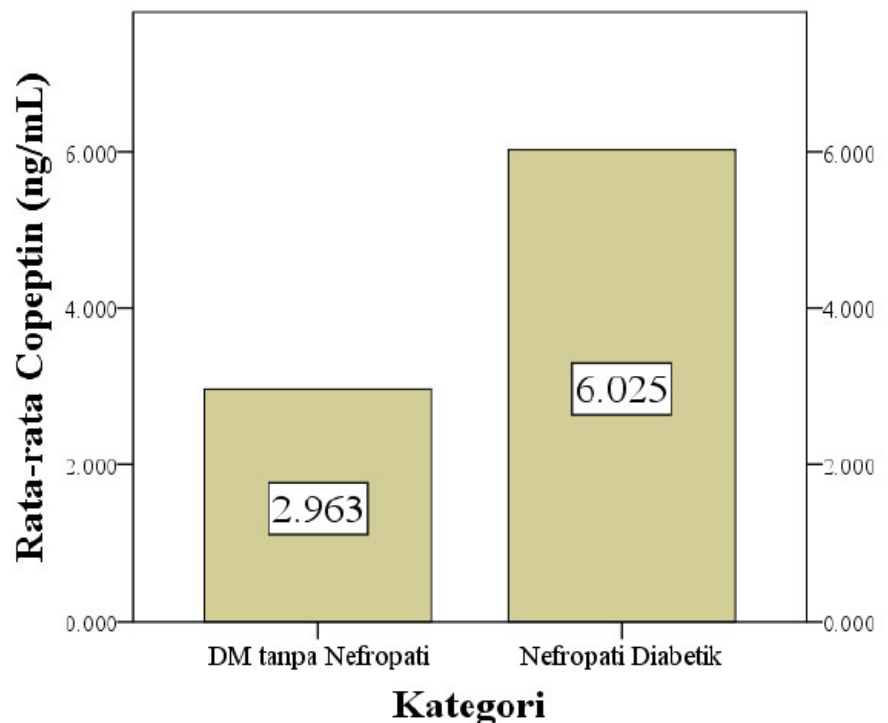
	DM non-nefropati <sup>a</sup> (N= 23)	Nefropati Diabetik <sup>b</sup> (N= 49)	p
Usia Pasien (Tahun)	52,39±2,69	53,1±2,81	0,071 <sup>i</sup>
Jenis Kelamin, n (%)			
Pria	12 (52,2%)	27 (55,1%)	0,54 <sup>ii</sup>
Wanita	11 (47,8%)	22 (44,9%)	
eGFR (mL/menit/1,73m <sup>2</sup> )	103,43±3,18	97,59±2,22	0,170 <sup>iii</sup>
Kadar Copeptin (ng/mL)	1,53±0,15	2,98±0,17	0,001 <sup>iii*</sup>

<sup>a</sup>DM non-nefropati adalah pasien DM dengan UACR <30 mg/g; <sup>b</sup>Nefropati Diabetik adalah pasien DM dengan UACR  $\geq$ 30 mg/g; <sup>i</sup>Analisis *T-test*; <sup>ii</sup>Analisis *Chi-square*; <sup>iii</sup>Analisis *Mann-Whitney*; \*Secara statistik berbeda bermakna apabila nilai  $p < 0,05$

**Tabel 2.** Tabulasi silang korelasi eGFR, UACR, dan copeptin pasien diabetes mellitus

		eGFR	UACR	Copeptin	
Uji Spearman	eGFR	r	1,000	-0,155	0,167
		p	-	0,193	0,161
	UACR	r	0,155	1,000	0,329
		p	0,193	-	0,005*
	Copeptin	r	0,167	0,329	1,000
		p	0,161	0,005*	-

R=Koefisien Korelasi; \*Secara statistik berbeda bermakna apabila nilai  $p < 0,05$



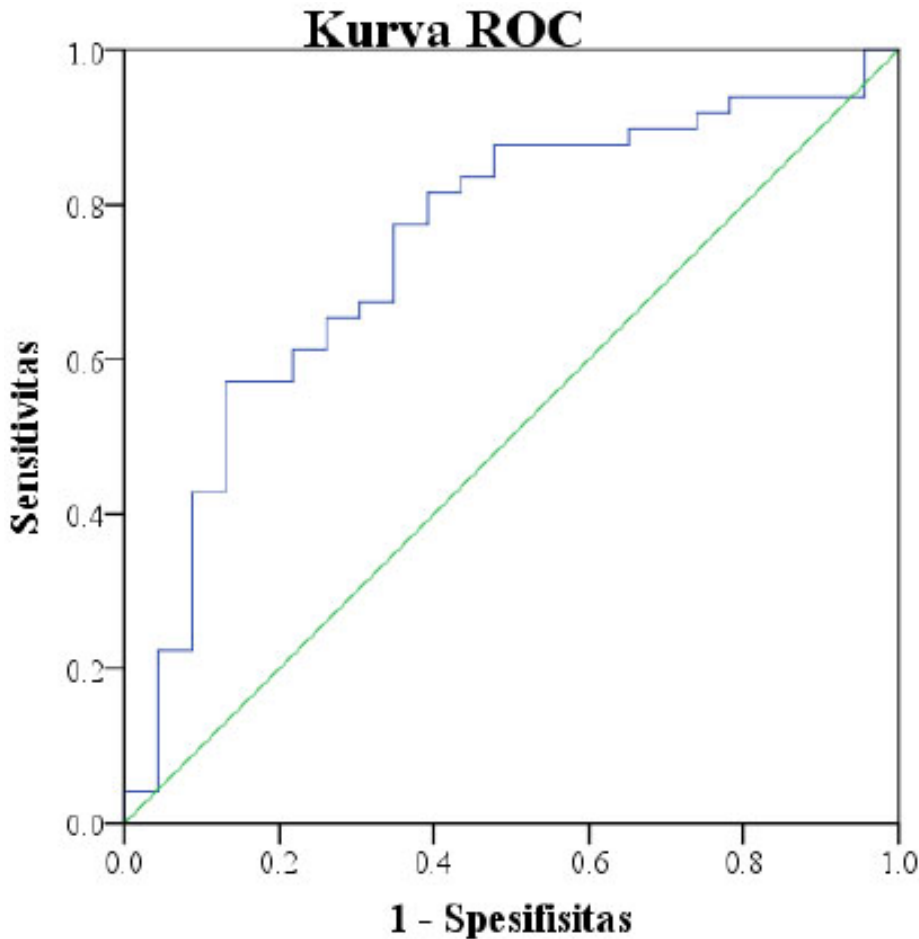
**Gambar 1.** Grafik *mean* copeptin kelompok pasien DM Non-Nefropati, dan Pasien DN. (DM: diabetes mellitus; DN: nefropati diabetik).

### Hasil analisis perbedaan tingkat copeptin pada setiap kelompok

Rentang hasil pemeriksaan ELISA copeptin pada subjek penelitian adalah 0,492 - 27,630 ng/mL (*mean* = 5,047 ng/mL). *Median* copeptin antara 2 kelompok penelitian menunjukkan perbedaan yang

signifikan, yang mana *median* pasien non-nefropati adalah 1,538 ng/mL berbanding dengan 2,980 ng/mL pada pasien yang mengalami nefropati diabetik ( $p = 0,001$ ). Hasil analisis deskriptif tingkat copeptin pasien DM dengan UACR <30 mg/g didapatkan rentang hasil 0,492-22,289





**Gambar 2.** Analisis kurva ROC performa copeptin terhadap pasien nefropati diabetik dengan pasien DM non-nefropati. AUROC 0,747 (CI: 95%, 0,624 – 0,870,  $p=0,01$ ).

ng/mL, dengan *mean* 2,963 ng/mL. Sedangkan pasien DM dengan  $UACR \geq 30$  mg/g didapatkan rentang hasil 1,096-27,630 ng/mL, dengan *mean* 6,025 ng/mL (Gambar 1).

Uji homogenitas *Levene* copeptin didapatkan tidak homogen ( $p = 0,022$ ) maka dilakukan analisis *Mann-Whitney* untuk melihat signifikansi perbedaan tingkat copeptin dari masing-masing kelompok yang sebelumnya telah dianalisis. Hasil pemeriksaan *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan tingkat copeptin pada kelompok pasien DM dengan  $UACR < 30$  mg/g (diabetes mellitus non-nefropati) dengan kelompok pasien DM dengan  $UACR \geq 30$  mg/g (nefropati diabetik) ( $p = 0,001$ ) (Gambar 1).

#### Hasil Analisis Performa Copeptin

Pada tahap selanjutnya dilakukan pemeriksaan untuk menganalisis performa

dari copeptin untuk membedakan pasien DM dengan  $UACR < 30$  mg/g atau dengan  $UACR \geq 30$  mg/g. Hasil pemeriksaan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Nilai AUROC untuk copeptin adalah 0,747 (CI: 95%, 0,624 – 0,870,  $p = 0,01$ ). Dengan menggunakan *Youden's index* didapatkanlah *cut-off* optimal untuk Copeptin adalah 1,862 ng/mL dengan sensitivitas 81,6% dan spesifisitas 60,9% (Gambar 2).

## PEMBAHASAN

### Karakteristik Subjek Penelitian

Jika kita membagi karakteristik subjek penelitian dengan yang mengalami nefropati diabetik dan yang tidak mengalami nefropati diabetik maka dari analisis karakteristik subjek penelitian dapat kita amati bahwa tidak terdapat perbedaan berarti pada usia ( $p = 0,071$ ) dan dari jenis kelamin subjek ( $p =$

0,054). Analisis karakteristik eGFR antara kelompok ini juga tidak memiliki perbedaan yang berarti ( $p = 0,170$ ). Perbedaan baru terlihat pada *median* copeptin yang menunjukkan perbedaan yang signifikan, yang mana *median* pasien non-nefropati adalah 1,538 ng/mL berbanding dengan 2,980 ng/mL pada pasien yang mengalami nefropati diabetik ( $p = 0,001$ ). Hasil ini membuktikan bahwa memang terdapat perbedaan tingkat copeptin pada pasien diabetes mellitus yang mengalami nefropati diabetik dibandingkan dengan yang tidak mengalami hal tersebut.

### Korelasi eGFR dengan Copeptin

Dari hasil pemeriksaan korelasi eGFR dengan copeptin pada pasien diabetes mellitus ini dapat terlihat korelasi positif sangat lemah yang tidak signifikan antara dua parameter tersebut. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan eGFR dan copeptin memiliki korelasi negatif, yang berarti semakin menurunnya nilai eGFR maka kadar copeptin akan semakin meningkat.<sup>6,11,14,15</sup>

Mekanisme dari hubungan antara copeptin dan GFR memang belum diketahui secara pasti, tetapi ada dua hipotesis mekanisme yang memungkinkan. Pertama, karena copeptin dibersihkan oleh ekskresi ginjal, sehingga kadar copeptin akan cenderung meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal. Kedua, pada pasien dengan fungsi ginjal yang lebih rendah, lebih banyak copeptin yang dilepaskan, karena sistem AVP diaktifkan karena gangguan kapasitas pemekatan urine untuk mempertahankan homeostasis air. Namun, hipotesis ini juga belum pasti karena copeptin didapatkan tidak terkait dengan GFR pada donor ginjal yang hidup sehat dan tingkat copeptin tidak berubah setelah donasi meskipun terjadi penurunan fungsi ginjal yang signifikan setelah nefrektomi.<sup>16</sup>

Terdapat hipotesis lain yang menyatakan copeptin secara tidak langsung dapat menyebabkan peningkatan laju plasma renal dan GFR sehingga menyebabkan kondisi hiperfiltrasi pada ginjal. Hal ini berdasarkan temuan bahwa penurunan ekskresi natrium dan urea karena peningkatan konsentrasi urin

yang dimediasi oleh reseptor V2 (V2R) pada saluran pengumpul ginjal dapat menyebabkan peningkatan GFR yang merupakan respon umpan balik, yang selanjutnya akan memperburuk risiko kerusakan glomerulus.<sup>13</sup>

Hal tersebut menunjukkan bahwa GFR tidak menjadi penentu utama tingkat copeptin. Jika kita melihat hasil pemeriksaan eGFR pada penelitian ini didapatkan bahwa 68,1% subjek pasien DM masih memiliki eGFR  $\geq 90$  mL/menit/1,73m<sup>2</sup> sedangkan hanya 10 subjek yang memiliki eGFR  $< 60$  mL/menit/1,73m<sup>2</sup>, mungkin hal ini jugalah yang menyebabkan tingkat copeptin dan UACR tidak dapat dikorelasikan dengan tingkat eGFR, karena mayoritas subjek pasien DM pada penelitian ini belum mengalami penurunan eGFR yang signifikan. Hasil analisis ini juga dapat menguatkan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan eGFR tidak dapat menentukan kondisi nefropati pada pasien diabetes mellitus, hal ini bisa dikarenakan kondisi faal ginjal pasien diabetes mellitus tersebut mungkin telah masuk pada tahap hiperfiltrasi ginjal yang menyebabkan hasil perhitungan eGFR lebih tinggi, walau sebenarnya pada pasien tersebut telah masuk dalam kondisi nefropati diabetik.<sup>17</sup>

### Korelasi UACR dengan Copeptin dan Nilai Diagnosis Copeptin Untuk Mendeteksi Nefropati Diabetik

Hasil analisis korelasi antara UACR dan copeptin didapatkan signifikan akan tetapi kekuatan korelasi dua parameter tersebut didapatkan masin rendah, hal ini dapat dilihat dari koefisien korelasi yang didapatkan sebesar 0,329 ( $> 0,6$  dinyatakan kuat). Rendahnya tingkat korelasi dari UACR dengan copeptin mungkin disebabkan karena tingkat dari copeptin dapat dipengaruhi berbagai hal, dapat meningkat jika pasien tersebut mengalami infeksi paru-paru, sepsis, shok haemoragik, stroke iskemik, atau penyakit jantung, dan dapat menurun pada kondisi seperti hyponatremia, diabetes insipidus, atau kondisi-kondisi lainnya yang menyebabkan penurunan kadar AVP. Pada penelitian ini tidak dilakukan eksklusi subjek penelitian untuk kondisi penyakit jantung, infeksi paru-paru atau kondisi shok yang dapat mempengaruhi

hasil pemeriksaan copeptin.

Walaupun korelasi yang didapatkan rendah, akan tetapi jika dibandingkan tingkat *mean* dari pasien diabetes mellitus non-nefropati diabetik dengan pasien nefropati diabetik didapatkan perbedaan yang signifikan. Temuan peningkatan kadar copeptin pada kondisi nefropati diabetik didapatkan sejalan dengan hasil penelitian-penelitian lain yang sebelumnya telah dilakukan, seperti temuan Zhu FX et al. pada tahun 2016 yang mendapatkan tingkat serum copeptin pada pasien yang mengidap DN secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki DN (1,69 [IQR, 1,32 - 2,3] ng/mL vs. 1,2 [IQR, 0,87 - 1,51] ng/mL;  $p < 0,001$ ). Hasil lain yang mendukung temuan penelitian lain didapatkan dari penelitian Bjornstad P et al. pada tahun 2016, El-Soudany N et al. pada tahun 2023, dan Ali DA et al. pada tahun 2021.<sup>7,11,18,19</sup>

Untuk memahami hal yang dapat menyebabkan peningkatan copeptin maka kita sebelumnya harus memahami patofisiologi dari nefropati diabetik. Terjadinya nefropati diabetik dimulai dari kondisi diabetes mellitus tipe 1 atau 2 yang tidak terkontrol dan menyebabkan kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan. Kondisi ini menyebabkan perubahan pada jalur metabolik dan hemodinamik di tubuh. Pada jalur metabolik, kondisi hiperglikemia menyebabkan peningkatan penyerapan (*uptake*) dan glikolisis di jaringan glomerular dan sel tubular ginjal. Hal ini menyebabkan peningkatan produksi *advance glycation end products* (AGE), penarikan glukosa melalui jalur non-glikolitik, pengaktifan jalur Protein Kinase C (PKC), dan peningkatan produksi serta akumulasi dari zat perantara glikolitik seperti contohnya sorbitol. Ke-4 hal ini menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif pada jaringan tubuh, dan juga terjadi peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin aldosteron (RAAS) yang akan mempengaruhi jalur hemodinamik tubuh. Peningkatan radikal bebas akan menyebabkan 2 hal, pertama terjadi peningkatan aktivitas oksidasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) yang mempengaruhi jalur hemodinamik, dan yang ke-2 akan mengaktifasi sitokin-sitokin dan

faktor-faktor transkripsi seperti TGF- $\beta$ , IGF-1, dan NF-kB. Kemudian terjadi 2 hal yaitu, penurunan produksi matriks metaloproteinase dan gangguan ekspresi dan akumulasi *extracellular matrix* (ECM), kedua kejadian ini menyebabkan penurunan regulasi matriks ekstraselluler yang menyebabkan kerusakan jaringan pada ginjal.<sup>20,21</sup>

Patofisiologi jalur hemodinamik dimulai dari kondisi hiperglikemia yang menyebabkan peningkatan *glukose load* pada ginjal, kemudian terjadi peningkatan reabsorpsi natrium di tubulus proksimal ginjal. Hal ini menyebabkan penurunan transport natrium klorida ke tubulus distal yang menyebabkan terjadinya aktivasi umpan balik tubuloglomerular pada makula densa, kemudian terjadi dilatasi arteriole dan konstiksi efferent arteriola ginjal. Peningkatan aktivitas RAAS dan oksidasi NADPH yang disebabkan jalur metabolik menyebabkan peningkatan jumlah angiotensi II intrarenal yang mempengaruhi jalur hemodinamik dengan menyebabkan peningkatan volume darah, peningkatan tekanan darah, peningkatan perfusi ginjal, dan menyebabkan dilatasi arteriole dan konstiksi efferent arteriola yang sebelumnya telah disebutkan. Hal ini menyebabkan hiperfiltrasi glomerular awal yang ditunjukkan dengan terjadinya peningkatan *glomerular filtration rate* (GFR), Peningkatan GFR dapat menstimulasi *sodium glucose transporter-2* (SGLT2) yang akan kembali memiliki efek meningkatkan *glucose load* pada ginjal. Hiperfiltrasi glomerular yang terjadi terus menerus akan menyebabkan tekanan besar pada glomeruli dan menyebabkan kerusakan pada jaringan seperti kerusakan *podocyte* dan terjadilah peningkatan permeabilitas membran glomerular yang ditandai dengan ekskresi protein melalui urine dan dapat diketahui dengan terjadinya peningkatan ekskresi albumin urine (UACR) pada pemeriksaan laboratorium. Peningkatan permeabilitas membran glomerular yang terjadi terus menerus ditambah dengan akumulasi matriks ekstraselluler akan menyebabkan ekspansi matriks mesangial dan akhirnya menyebabkan glomerulosklerosis. Akumulasi matriks ekstraselluler dan inflamasi akibat endositosis protein yang terjadi terus menerus di ginjal

akan menyebabkan munculnya fibrosis pada tubular ginjal dan menyebabkan kerusakan glomeruli, sehingga tidak dapat lagi memfiltrasi darah secara efektif, kondisi ini ditandai dengan mulai terjadinya penurunan GFR. Penurunan fungsi ginjal ini menandai terjadinya nefropati diabetik.<sup>22,23</sup>

Dikarenakan arginine vasopressin (AVP) diekskresikan melalui ginjal dan gangguan homeostasis urine dapat menstimulasi AVP, maka pada kondisi kerusakan ginjal terjadi peningkatan konsentrasi dari AVP di tubuh. Selain itu AVP juga disekresi pada kondisi stres endokrin yang terjadi akibat diabetes mellitus dan peningkatan aktifitas sitokin proinflamasi yang terjadi juga dapat mengaktifkan sekresi AVP. AVP yang meningkat juga dihipotesiskan memiliki reaksi umpan balik berupa meningkatkan aktivasi sistem RAAS dan mempengaruhi kontrol umpan balik tubuloglomerular dari GFR, serta peningkatan tekanan intraglomerular setelah vasodilatasi arteriol aferen yang kemudian akan memperberat kondisi hiperfiltrasi dan albuminuria yang sudah ada. Dikarenakan AVP tidak stabil untuk dijadikan biomarker pemeriksaan laboratorium, dipilihlah copeptin yang merupakan *surrogate* AVP yang memiliki sifat stabil untuk dijadikan biomarker laboratorium dan memiliki kadar yang linear dengan AVP.<sup>5,20,23</sup>

Penelitian ini juga mendapatkan bahwa dengan *cut-off* sebesar 1,862 ng/mL (sensitivitas 81,6%; spesifisitas 60,9%) dapat membedakan pasien diabetes dengan UACR <30 mg/g atau dengan UACR ≥ 30 mg/g. Hasil ini menunjukkan copeptin dapat menjadi salah satu biomarker untuk mendeteksi apakah seseorang penderita diabetes mellitus telah mengalami nefropati diabetik atau tidak. Pada penelitian lain yang menguji performa copeptin dalam mendeteksi nefropati diabetik juga memiliki hasil yang positif. Pada penelitian Ali DA et al. tahun 2020 didapatkan copeptin dengan *cut-off* 6,4 ng/mL memiliki sensitivitas 90% dan spesifisitas 73,3% dengan AUC 0,921 (95% CI), hasil ini setara dengan performa dari UACR. El-Soudany N et al. pada tahun 2023 mendapatkan performa copeptin dengan *cut-off* 3,88 pmol/L (0,54

ng/mL) memiliki sensitivitas 93,3% dan spesifisitas 71% dengan AUC 0,756 (95% CI).<sup>18,19</sup>

Jika melihat penelitian analisis performa copeptin yang sebelumnya dapat terlihat terdapat perbedaan *cut-off* copeptin yang jauh berbeda antara kedua penelitian tersebut dan penelitian ini. Sebagai catatan rentang normal copeptin pada orang normal adalah 0,24 – 1,58 ng/mL (1,70-11,25 pmol/L). Jika melihat rentang normal tersebut *cut-off* pada penelitian El-Soudany N et al. masih dalam rentang normal, sehingga akan menjadi sulit untuk menentukan kondisi nefropati diabetik. Penelitian Ali DA et al. dan El-Soudany N et al. dilakukan di mesir dan penentuan diagnosis nefropati diabetik berbeda. Pada kedua penelitian tersebut kadar UACR 30-300 mg/g masih dinyatakan belum mengalami nefropati diabetik sedangkan penelitian yang kami susun menggunakan pedoman PERKENI 2021 yang memasukkan UACR ≥30 mg/g yang persisten sebagai nefropati diabetik. Perbedaan dasar penentuan kondisi nefropati diabetik ini mungkinlah yang menyebabkan terjadinya perbedaan hasil uji performa copeptin yang terjadi.<sup>18,19</sup>

Pada penelitian ini kami tidak mengeksklusi subjek yang mengalami kondisi penyakit jantung, infeksi paru-paru, kondisi shock hemoragik, atau gangguan metabolik lain yang dapat menyebabkan peningkatan atau penurunan copeptin. Penelitian kami juga memiliki keterbatasan dengan desain penelitian potong lintang yang dapat menghalangi penentuan sebab-akibat, dan dapat kurang tepat mendeskripsikan apakah korelasi dan performa biomarker copeptin untuk mendiagnosis diabetik nefropati berlaku secara longitudinal.

## SIMPULAN

Terdapat perbedaan signifikan pada kadar copeptin kelompok diabetes tanpa nefropati diabetik dan nefropati diabetik. Copeptin dan UACR didapatkan memiliki korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang lemah (koefisien korelasi: 0,329,  $p = 0,005$ ). Pada eGFR dan copeptin didapatkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat lemah yang didapatkan tidak signifikan (koefisien korelasi: 0,167,  $p = 0,161$ ). Peningkatan

dari kadar copeptin dapat mendeteksi kondisi nefropati diabetik dengan *cut-off* optimal sebesar 1,862 ng/mL (sensitivitas 81,6% dan spesifisitas 60,9%).

Penelitian secara kohort perlu dilakukan untuk mengevaluasi performa copeptin terhadap nefropati diabetik sehingga hubungan sebab-akibat akan lebih jelas terlihat. Penelitian copeptin pada pasien diabetes melitus yang selanjutnya perlu memperhitungkan faktor-faktor atau penyakit-penyakit lainnya yang dapat mempengaruhi kadar copeptin selain dari diabetes mellitus itu sendiri, sehingga kriteria eksklusi harus lebih diperketat dengan mengeksklusi kondisi seperti penyakit jantung dan pembuluh darah, penyakit saraf pusat, penyakit liver, penyakit ESRD yang disebabkan hal selain diabetes mellitus, gangguan endokrin, dan kondisi lain yang mungkin dapat mempengaruhi kadar copeptin.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan terkait publikasi dari penelitian ini.

## ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang dengan nomor: 400/004/K.3/302/2021

## PENDANAAN

Penelitian ini dilakukan berdasarkan dana bantuan biaya penelitian DPA Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2021.

## KONTRIBUSI PENULIS

Penulis satu berkontribusi terhadap pengumpulan data, analisis, dan penulisan naskah penelitian. Penulis kedua dan ketiga bertanggung jawab terhadap supervisi dari penelitian dan penuntunan penulisan naskah penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sharaf UAA, Din E, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic Nephropathy : Time to withhold development and progression. J Adv Res. 2017;8(4):363-373

2. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):884–895.
3. Surya AM, Pertiwi D, Masrul. Hubungan Protein Urine dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik Dewasa di RSUP Dr. M.Djamil Padang tahun 2015-2017. *J Kesehatan Andalas.* 2018;7(4):469–474.
4. IRR (Indonesian Renal Registry). 9 th Report Of Indonesian Renal Registry 2016. 2016.
5. Boustany R El. Vasopressin and Diabetic Kidney Disease. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(suppl 2):17–20.
6. Velho G, Boustany R El, Lefevre G, Mohammedi K, Fumeron F, Potier L, et al. Plasma Copeptin, Kidney Outcomes, Ischemic Heart Disease, and All-Cause Mortality in People With Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(December):2288–2295.
7. Zhu FX, Wu HL, Tu KS, Chen JX, Zhang M, Shi C. Serum levels of copeptin are associated with type 2 diabetes and diabetic complications in Chinese population. *J Diabetes Complications [Internet].* 2016;30(8):1566–1570.
8. Soelistijo SA, Suastika K, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, et al. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. 2021 ed. Soelistijo SA, Suastika K, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, et al., editor. PB PERKENEI; 2021.
9. Enhörning S, Hedblad B, Nilsson PM, Engström G, Melander O. Copeptin is an independent predictor of diabetic heart disease and death. *Am Heart J.* 2015;30(April 2015):549–556.
10. Zhong Y, Wang R, Yan L, Lin M, Liu X, You T. Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017;475(October):36–43.
11. Bjornstad P, Maahs DM, Jensen T, Lanasa MA, Johnson RJ, Rewers M, et al. Elevated copeptin is associated with atherosclerosis and diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2017;30(6):1093–1096.
12. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Jr THM, et al. Plasma Carboxy-Terminal Provasopressin (Copeptin): A Novel Marker of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(July):2558–2564.
13. Enhörning S, Christensson A, Melander O. Plasma copeptin as a predictor of kidney disease. *Nephrol Dial Transpl.* 2019;34:74–82.
14. Pikkemaat M, Melander O, Boström KB. Association between copeptin and declining glomerular filtration rate in people with newly diagnosed diabetes. The Skaraborg Diabetes Register. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1062–1065.
15. Boertien WE, Riphagen IJ, Drion I, Alkhalaf A. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with declining glomerular filtration in patients with diabetes mellitus (ZODIAC-33). *Diabetologia.* 2013;56(1):1680–1688.
16. Afsar B. Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension. *Clin Hypertens.* 2017;23(1):1–8.
17. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2864–2883.
18. El-Soudany N, Bessa SSE-D, Morad HA, Selim AAM. Plasma copeptin level in type 2 diabetic patients and its role in diabetic nephropathy. *Egypt J Intern Med.* 2023;35(31):796.
19. Ali DA, Al-ashmawy GM, Mahmoud S, Elfeky OAE. Copeptin : Promising Biomarker for Nephropathy in Type II Diabetes. *J Adv Med Pharm Res.* 2021;1(October 2020):1–7.
20. Ariningrum D, Senaputra MA, Sumardiyono, Pireno PA, Suromo LB. Copeptin levels as a predictor of acute kidney injury (AKI) in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Bali Medical Journal.* 2023;12(1):391–397.
21. Singh P, Khan S, Mittal. Renal Function Test on The Basis of Serum Creatinine and Urea in Type-2 Diabetics and Nondiabetics. *Bali Medical Journal.* 2014;3(1):11–14.
22. Tripitara, Titiiek Hidayati, Suny Sun, Akrom. Early detection methods of chronic diabetic nephropathy in diabetes mellitus patients in primary health services. *Bali Medical Journal.* 2023;12(1):530–533.
23. Herawati S, Kandarini Y, Prabawa IPY. The Correlation between Estimated Glomerular Filtration Rate and Parathyroid Hormone Levels in Predialysis-chronic Kidney Disease Adult Patients at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences (OAMJMS).* 2021;9(B):470–474.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution