

**ANALISIS PODOCALYXIN URIN PADA SUBJEK
DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN DAN TANPA
NEFROPATI DIABETIK**

***ANALYSIS OF URINE PODOCALYXIN IN SUBJECTS TYPE 2
DIABETES MELLITUS WITH AND WITHOUT DIABETIC
NEPHROPATHY***

**JUSNI EKASARI PELU
P062211011**



**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**ANALISIS PODOCALYXIN URIN PADA SUBJEK
DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN DAN TANPA
NEFROPATI DIABETIK**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**JUSNI EKASARI PELU
P062211011**

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS PODOCALYXIN URIN PADA SUBJEK DIABETES MELLITUS TIPE 2
DENGAN DAN TANPA NEFROPATI DIABETIK**

Disusun dan diajukan oleh

**JUSNI EKASARI PELU
NIM. P0622110011**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin

pada tanggal 5 Juli 2023

dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr.dr. Liong Boy Kurniawan.,M.Kes.,Sp.PK(K)
NIP. 19840714 201612 1 008

Pembimbing Pendamping



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

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik



dr. Rahmawati.,Ph.D.,Sp.PD-KHOM.,FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hanuddin



Prof. Budi.,Sp.M(K), PhD., M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Jusni Ekasari Pelu

Nomor Pokok : P062211011

Program Studi : Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis ini, benar – benar adalah hasil tulisan saya sendiri, buka merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil tulisan orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 07 Juli 2023

Yang menyatakan,



Jusni Ekasari Pelu

PRAKATA

Puji Syukur kehadirat Allah SWT., yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas keberkahan dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini yang berjudul “**ANALISIS PODOCALYXIN URIN PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN DAN TANPA NEFROPATI DIABETIK**” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan studi di Program Studi Ilmu Biomedik.

Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan banyak terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K)** selaku Ketua Komisi Penasihat dan **Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK(K)** selaku Anggota Komisi Penasihat, serta kepada Tim Penguji tesis saya **Dr. dr. A. Alfian Zainuddin., MKM., Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD,** dan **Dr. dr. Nurahmi, M.Si., Sp.PK(K)**, yang telah memberi kesediaan waktu, saran serta bimbingan sejak masa perkuliahan hingga penyusunan hasil penelitian ini.

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

1. Orang tua tercinta Ayahanda H. Jusuf Pelu dan Ibunda Hj. Niba Ollong, serta Suami Tercinta M. Reza Fahlevy Attamimi atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.

2. Kepala Laboratorium Patologi Klinik RS Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK(K) yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
3. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai pembimbing utama penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.
4. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), sebagai pembimbing damping dalam penelitian yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.
5. Semua Dosen dan Staf Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin khususnya di Program Studi Ilmu Biomedik yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran serta bantuan selama penulis menjalani masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini.
6. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
7. Teman – teman S2 Ilmu Biomedik angkatan 2021, Konsentrasi Kimia Klinik yang saya banggakan atas semua ilmu dan bantuannya selama proses perkuliahan.

Akhirnya penulis ucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung.

Makassar, Juni 2023

Jusni Ekasari Pelu

Penulis

ABSTRAK

JUSNI EKASARI PELU. *Analisis Podocalyxin Urin pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2 dengan dan tanpa Nefropati Diabetik* (dibimbing oleh **Liong Boy Kurniawan** dan **Yuyun Widaningsih**)

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah gangguan metabolisme kronis yang diakibatkan oleh defek pada sekresi insulin dan kerja insulin. Nefropati diabetik (DN) merupakan salah satu komplikasi DM yang paling sering dan berat serta dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes. *Podocalyxin* (PDX) merupakan protein yang diidentifikasi pada glomeruli ginjal, diekspresikan oleh podosit yang juga berfungsi untuk perkembangan ginjal. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis perbandingan kadar PDX urin pada subjek DMT2 dengan dan tanpa nefropati diabetik, serta menentukan nilai sensitivitas, spesifitas, dan *cut-off point* PDX sebagai biomarker diagnostik nefropati diabetik. Desain penelitian observasional analitik *cross sectional* dengan jumlah sampel 50 subjek yang terdiri dari kelompok DMT2 dengan nefropati diabetik dan DMT2 tanpa nefropati diabetik. Dari sampel urin yang diperoleh dilakukan pemeriksaan *Albumin Creatinine Ratio* (ACR) menggunakan metode imunoturbidimetri dan pemeriksaan PDX urin menggunakan metode ELISA. Data yang diperoleh dianalisis statistik menggunakan uji *Mann Whitney* untuk uji perbandingan, dan uji *Spearman* untuk uji korelasi. Hasil penelitian menunjukkan kadar PDX urin subjek DMT2 dengan nefropati vs. DMT2 tanpa nefropati sebesar 1,160 ng/mL dan 0,167 ng/mL ($p < 0,001$); kadar ACR urin subjek DMT2 dengan nefropati vs. DMT2 tanpa nefropati sebesar 644,74 mg/g dan 10,071 mg/g ($p < 0,001$). Uji korelasi PDX urin dan ACR urin pada subjek DMT2 dengan nefropati menunjukkan $r = 0,510$; $p = 0,001$ dengan sensitivitas dan spesifitas masing-masing sebesar 66,7% dan 64,3% dan *cut-off point* yaitu 0,175 ng/mL. Disimpulkan bahwa kadar PDX urin pada DMT2 lebih tinggi dari DMT2 tanpa nefropati. PDX urin merupakan biomarker potensial untuk mendiagnosis nefropati diabetik pada DMT2.

Kata kunci: *diabetes melitus tipe 2, podocalyxin, nefropati diabetik*

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

ABSTRACT

JUSNI EKASARI PELU. *Urinary Podocalyxin Analysis in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects with and without Diabetic Nephropathy* (supervised by **Liong Boy Kurniawan** and **Yuyun Widaningsih**).

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder that results from defects in insulin secretion and insulin action. Diabetic nephropathy (DN) is one of the most frequent and severe kidney complications in DM subjects and is associated with increased morbidity and mortality in diabetic patients. Podocalyxin (PDX) is a protein identified in renal glomeruli and expressed by renal podocytes that also function for kidney development. The purpose of this study was to analyze the comparison of urinary PDX levels in type 2 DM (T2DM) subjects with and without diabetic nephropathy, as well as determine the sensitivity, specificity, and cut-off point values of PDX as a diagnostic biomarker of diabetic nephropathy. Cross sectional analytical observational research design with a total sample of 50 subjects divided into T2DM groups with diabetic nephropathy and T2DM without diabetic nephropathy. From the urine samples obtained, the Albumin Creatinine Ratio (ACR) examination was carried out using the immunoturbidimetric method and urine PDX examination using the ELISA method. The data obtained were statistically analyzed using the Mann Whitney test for comparison, and Spearman test for correlation. The results showed urine PDX levels of T2DM subjects with nephropathy vs. T2DM without nephropathy were 1.160 ng/mL and 0.167 ng/mL ($p < 0.001$); urine ACR levels of T2DM subjects with nephropathy vs. T2DM without nephropathy were 644.74 mg/g and 10.071 mg/g ($p < 0.001$). The correlation test of urinary PDX and urinary ACR in T2DM subjects with nephropathy showed $r = 0.510$; $p = 0.001$ with sensitivity and specificity of 66.7% and 64.3%, respectively, and a cut-off point of 0.175 ng/mL. It is concluded that urinary PDX levels in T2DM are higher than in T2DM without nephropathy. Urinary PDX is a potential biomarker for diagnosing diabetic nephropathy in T2DM.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, podocalyxin, diabetic nephropathy*

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa. Tanggal : _____	Paraf Ketua / Sekretaris. 

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN PENGESAHAN -----	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS -----	iv
PRAKATA -----	v
ABSTRAK -----	viii
<i>ABSTRACT</i> -----	ix
DAFTAR ISI -----	x
DAFTAR GAMBAR -----	xii
DAFTAR TABEL -----	xiii
DAFTAR SINGKATAN -----	xiv
BAB I PENDAHULUAN -----	1
A. Latar Belakang -----	1
B. Rumusan Masalah -----	5
C. Tujuan Penelitian -----	5
D. Manfaat Penelitian -----	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA -----	7
A. Diabetes Melitus Tipe 2 -----	7
B. Nefropati Diabetik -----	17
C. Podocalyxin -----	21
D. Hubungan Nefropati Diabetik dengan Podocalyxin -----	25
E. Kerangka Teori -----	27
F. Kerangka Konsep -----	28
G. Hipotesis -----	29
BAB III METODOLOGI PENELITIAN -----	30
A. Desain Penelitian -----	30
B. Tempat dan Waktu Penelitian -----	30
C. Populasi dan Sampel Penelitian -----	30

D. Perkiraan Besaran Sampel-----	31
E. Kriteria Sampel-----	33
F. Prosedur Kerja Podocalyxin-----	33
G. Izin Penelitian -----	42
H. Definisi Operasional -----	42
I. Alur Penelitian -----	44
J. Analisis Data -----	45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN -----	46
A. Hasil Penelitian-----	46
B. Pembahasan-----	51
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN -----	54
A. Kesimpulan-----	54
B. Saran -----	54
DAFTAR PUSTAKA -----	55
LAMPIRAN-LAMPIRAN -----	63

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1 Struktur <i>Podocalyxin</i> -----	22
Gambar 2 <i>Podocalyxin</i> pada podosit ginjal -----	23
Gambar 3 Kerangka Teori Penelitian -----	27
Gambar 4 Kerangka Konsep Penelitian -----	28
Gambar 5 Alur Penelitian -----	44
Gambar 6 ROC Curve <i>Podocalyxin</i> Urin -----	50

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1 <i>Blood Pressure Chart</i> -----	11
Table 2 Parameter Normal, Prediabetes, DMT2 -----	14
Tabel 3 <i>Intervention to Delay or Present T2DM</i> -----	17
Tabel 4 Karakteristik Subjek Penelitian-----	46
Tabel 5 Uji Perbandingan Kadar Podocalyxin Urin pada Penderita Nefropati dan Tanpa Nefropati -----	47
Tabel 6 Uji Perbandingan Kadar Albumin Creatinine Ratio pada Penderita Nefropati dan Tanpa Nefropati -----	48
Tabel 7 Uji Korelasi Kadar Podocalyxin Urin dengan Albumin Creatinine Ratio pada Penderita Nefropati-----	49
Tabel 8 ROC Curve, Sensitivity, Specifity, Cut off point Podocalyxin Urin -----	51

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan Keterangan
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGE	<i>Advanced Glycosylation end-product</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i>
CD34	<i>Cluster of Differentiation 34</i>
Cr	<i>Creatinin</i>
CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>
DMT2	<i>Diabetes Melitus Tipe 2</i>
DN	<i>Diabetic Nephropathy</i>
EMT	<i>Epitelial-mesenkim transdiferensiasi</i>
FP	<i>Foot processes</i>
GBM	<i>Glomerular Membran Basal</i>
GFB	<i>Glomerular filtration barrier</i>
GFR	<i>Glomerula filtration rate</i>
HbA1c	<i>Hemogloin A1c</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGT	<i>Impaired Glucose Tolerance</i>
IFG	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
MAPKs	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
mg/dL	<i>Miligram per desiliter</i>
NADPH	<i>Nicotinamide adenine phosphate dehydrogenase</i>
OGTT	<i>Oral glucose test tolerance</i>
PDX, PODXL, PCX, PCLP1	<i>Podocalyxin</i>
PERKENI	<i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
RAAS	<i>Renin Angiotensin Aldosteron</i>
ROS	<i>Reactive oxigen species</i>
TGF	<i>Transformation Growth Factor</i>
USPSTF	<i>U.S. Preventive Services Task Force</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I
PENDAHULUAN
A. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah kelompok diabetes yang paling umum didapatkan, umumnya DM ini terjadi pada orang dewasa, yang disebabkan karena adanya resistensi terhadap insulin atau produksi insulin yang tidak cukup. Prevalensi DM tipe 2 dalam tiga dekade terakhir semakin meningkat di negara-negara pada semua tingkat pendapatan (WHO, 2022).

International Diabetes Federation (IDF) melaporkan pada tahun 2017 bahwa Indonesia saat ini memiliki jumlah penderita DM terbanyak keenam di dunia, yaitu 10,3 juta orang. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 16,7 juta orang pada tahun 2045. Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, ditemukan prevalensi penderita diabetes meningkat menjadi 8,5-6,9% pada tahun 2013 (IDF). 2017., Departemen Kesehatan RI. 2018).

Diabetes, secara tepat disebut diabetes melitus, merupakan epidemi utama abad ini (Shaw JE *et al.* 2010), yang telah meningkat insidennya sebesar 50% selama 10 tahun terakhir. Epidemi modern ini dalam beberapa hal agak mengejutkan, mengingat diabetes adalah salah

satu penyakit tertua di dunia, dijelaskan dalam catatan sejarah peradaban seperti yang ditemukan di Mesir kuno, Persia, dan India. Menurut *World Health Organization (WHO)*, 347 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes pada tahun 2008, yang setara dengan 9,5% dari populasi orang dewasa (Danaei, G *et al.* 2011).

Insiden diabetes meningkat dengan cepat, dan menurut perkiraan, jumlahnya akan hampir dua kali lipat pada tahun 2030. Diabetes terjadi di seluruh dunia tetapi lebih sering terjadi di negara maju. Dalam waktu dekat, peningkatan prevalensi terbesar diperkirakan terjadi di Asia, Timur Tengah, dan Afrika, dengan peningkatan 50% diabetes di bagian dunia ini pada tahun 2030 (Shaw JE *et al.* 2010).

Nefropati diabetik (DN) adalah salah satu komplikasi DM yang paling umum dan penting dan berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada penderita diabetes (WM Valencia dan H. Florez. 2017). Nefropati diabetik adalah penyebab paling umum dari penyakit ginjal stadium akhir di seluruh dunia. Hiperglikemia kronis dan hipertensi adalah faktor risiko utama untuk mengembangkan DN. Secara umum, skrining untuk mikroalbuminuria harus dilakukan setiap tahun, dimulai 5 tahun setelah diagnosis pada diabetes tipe 1 dan saat diagnosis dan setiap tahun setelahnya pada diabetes tipe 2 (Nur Samsu. 2021).

Podocalyxin (PCX) adalah sialoglikoprotein transmembran anionik dari podosit, anggota keluarga dari CD34 (*Cluster of Differentiation 34*). Podosit merupakan sel epitel viseral yang berperan dalam pembentukan *glomerular filtration barrier* (GFB) (Reiser J, & Altintas MM. 2016). *Podocalyxin* adalah *sialoglycoprotein* dan komponen utama glikokaliks podosit, sehingga membentuk penghalang elektrostatis GBM untuk protein plasma (Kostovska, I. *et al.* 2016). Kerusakan podosit dan pelepasannya melalui urin mengakibatkan adanya PCX dalam urin (u-PCX), menjadikannya sebagai penanda yang dapat berguna dalam diagnosis dini DN (Sun, Zhao, Meng. 2012) .

Nefropati diabetik merupakan penyebab utama gagal ginjal stadium akhir. Secara klinis, ditandai dengan perkembangan proteinuria dengan penurunan pada laju filtrasi glomerulus, yang berlangsung dalam jangka waktu yang lama, seringkali lebih dari 10-20 tahun. Jika tidak diobati, uremia yang dihasilkan berakibat fatal (Forbes JM & Mark EC. 2013)

Perkembangan dan progresif nefropati sangat kompleks mengingat keragaman populasi sel yang ada di dalam ginjal dan berbagai peran fisiologis organ ini. Selain penyaringan racun dari darah untuk dikeluarkan, sulit untuk menentukan dengan tepat aspek fungsional ginjal mana yang paling terpengaruh oleh diabetes. Hal ini termasuk pelepasan hormon seperti eritropoietin, aktivasi vitamin D,

dan kontrol akut hipoglikemia, selain pemeliharaan keseimbangan cairan dan tekanan darah melalui reabsorpsi garam. Konsentrasi glukosa yang tinggi menginduksi efek seluler spesifik, yang mempengaruhi berbagai sel ginjal residen termasuk sel endotel, sel otot polos, sel mesangial, podosit, sel tubulus dan sistem saluran pengumpul, serta sel inflamasi dan miofibroblas. (Forbes JM & Mark EC. 2013)

Berdasarkan hasil penelitiannya, Nielsen JS, & McNagnym KM mendefinisikan peran baru untuk *podocalyxin* dalam menyusun morfologi sel. Ketika diekspresikan secara ektopik dalam sel epitel payudara atau ginjal, *podocalyxin* secara dramatis meningkatkan pembentukan *microvillus*. Selain itu, *podocalyxin* sangat penting untuk perpanjangan *foot processes* (FP) di podosit ginjal. *Podocalyxin* awalnya diidentifikasi di glomeruli ginjal, yang tidak hanya berlimpah tetapi juga penting untuk perkembangan ginjal (Doyonnas, R. *et al.* 2001., Nielsen JS, & McNagnym KM. 2007).

Penelitian terkait *podocalyxin* urin pada penderita diabetes melitus tipe 2 masih jarang dilakukan di Indonesia, khususnya di Makassar sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini untuk melihat hubungan *podocalyxin* dengan perkembangan diabetes melitus tipe 2 menjadi nefropati diabetik.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu “Bagaimanakah kadar *podocalyxin* urin pada subjek diabetes melitus dengan nefropati dan diabetes melitus tanpa nefropati diabetik?”

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui dan membandingkan kadar *podocalyxin* urin pada subjek diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa nefropati diabetik.

2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini yaitu untuk mengetahui :

- a. Mengetahui kadar *podocalyxin* urin pada subjek diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati diabetik.
- b. Mengetahui kadar *podocalyxin* urin pada subjek diabetes melitus tipe 2 tanpa nefropati diabetik.
- c. Membandingkan kadar *podocalyxin* urin pada subjek diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa nefropati diabetik.
- d. Melihat hubungan nilai *albumin creatinine ratio* dan kadar *podocalyxin* urin pada subjek diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati diabetik.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman bagi dokter, tenaga kesehatan, dan masyarakat terkait *podocalyxin* urin subjek diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa nefropati diabetik.

2. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan referensi atau literatur untuk penelitian selanjutnya terkait analisis *podocalyxin* urin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan atau tanpa nefropati diabetik.

3. Manfaat Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan dan dikembangkan oleh peneliti di lingkup kerja dalam pengendalian dan penatalaksanaan kejadian komplikasi nefropati diabetik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DIABETES MELITUS TIPE 2

1. Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah gangguan metabolisme kronis yang diakibatkan oleh defek pada sekresi insulin dan kerja insulin. Tingkat peningkatan produksi glukosa hati dalam keadaan basal sehingga terjadi hiperinsulinemia, merupakan penyebab utama peningkatan hiperglikemia. Setelah makan, gangguan supresi produksi glukosa hepatic oleh insulin dan penurunan insulin *mediated* glukosa oleh otot berkontribusi hampir sama dengan hiperglikemia postprandial (DeFronzo, R.A. *et al.* 2015)

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan masalah kesehatan global yang berkembang terkait erat dengan epidemi obesitas. Individu dengan DM tipe 2 berisiko mengalami komplikasi mikrovaskular (termasuk retinopati, nefropati, dan neuropati) dan komplikasi makrovaskular (seperti penyakit kardiovaskular) karena hiperglikemia dan komponen individu dari sindrom resistensi insulin (metabolik). Faktor lingkungan (misalnya obesitas, diet tidak sehat dan tidak aktif) dan faktor genetik berperan terhadap berbagai kelainan patofisiologis yang bertanggung jawab atas gangguan

homeostasis glukosa pada DM tipe 2. Diabetes tipe 2 ditandai dengan disregulasi metabolisme karbohidrat, lipid dan protein dan disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, resistensi insulin atau kombinasi keduanya. Dari tiga jenis utama diabetes, diabetes tipe 2 jauh lebih umum (lebih dari 90% dari semua kasus) dibandingkan diabetes tipe 1 atau diabetes gestasional. (DeFronzo, RA et al. 2015).

Diabetes tipe 2 merupakan penyakit kronis kompleks yang memerlukan manajemen medis berkelanjutan, manajemen untuk mengontrol kadar glukosa abnormal, dan strategi pengurangan risiko multifaktorial untuk menormalkan kadar glukosa darah, tekanan darah, dan profil lipid untuk menghindari morbiditas akut dan berkepanjangan. komplikasi mikrovaskular termal (termasuk retinopati, nefropati dan neuropati) dan komplikasi makrovaskular (seperti infark miokard dan stroke) (Inzucchi, S.E. et al., 2012)

2. Epidemiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Federasi Diabetes Internasional memperkirakan bahwa pada 2013, hingga 382 juta orang dewasa berusia 20 hingga 70 tahun di seluruh dunia menderita DM tipe 2, dan 80 persen dari mereka yang terkena dampak tinggal di negara berpendapatan rendah dan menengah. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta pada tahun 2035 (IDF, 2013). Daerah yang paling banyak terkena penyakit ini adalah Cina dan India, dimana prevalensi DM

Tipe 2 meningkat drastis meskipun prevalensi obesitasnya relatif rendah. Mengingat indeks massa tubuh (IMT) yang sama, orang Asia cenderung memiliki persentase massa lemak tubuh yang lebih tinggi, obesitas perut yang lebih besar, dan massa otot yang lebih sedikit, yang mungkin menjelaskan peningkatan predisposisi mereka terhadap DM Tipe 2 (Hu, F.B, 2011).

Studi epidemiologis telah meningkatkan pemahaman kita tentang perilaku, gaya hidup, dan faktor risiko biologis untuk DM Tipe 2. Peningkatan adipositas, seperti yang dicerminkan oleh tingkat IMT yang meningkat, merupakan satu-satunya faktor risiko terpenting untuk DM Tipe 2. Selain itu, komponen makanan tertentu dikaitkan dengan penurunan risiko DM Tipe 2, terlepas dari berat badan, termasuk asupan biji-bijian, sayuran berdaun hijau, kacang-kacangan dan kopi yang lebih tinggi, rendahnya asupan biji-bijian olahan, daging merah dan olahan, serta minuman manis, dan asupan alkohol sedang (Ley, Hamdy, Mohan & Hu. 2014). Kurangnya aktivitas fisik adalah faktor risiko perilaku utama, dan baik aktivitas aerobik maupun latihan ketahanan sama-sama bermanfaat (Grontved *et al.* 2012). Perilaku menetap, seperti menonton televisi dalam waktu lama, dikaitkan dengan peningkatan risiko. Durasi tidur pendek (≤ 5 jam per malam) dan panjang (≥ 9 jam per malam) dikaitkan dengan peningkatan risiko, seperti halnya kerja *shift* berputar (Pan, Schernhammer, Sun & Hu. 2011). Selain

itu, merokok merupakan faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya DM Tipe 2, terlepas dari berat badan dan faktor risiko lainnya (Hu, F.B. 2011).

3. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Patofisiologi yang mendasari dan perkembangan penyakit pada pasien dengan diabetes dapat sangat bervariasi di antara individu dan kadang – kadang, presentasi gejala yang atipikal dapat membuat klasifikasi DM Tipe 2 menjadi sulit. Pada saat diagnosis, banyak pasien dengan DM Tipe 2 tidak menunjukkan gejala, sedangkan yang lain datang dengan hiperglikemia berat atau bahkan ketoasidosis diabetikum. Pada individu tanpa gejala, waktu dan frekuensi pengujian untuk pradiabetes atau DM Tipe 2 didasarkan pada ada atau tidak adanya faktor risiko (ADA. 2014).

4. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2

Beberapa faktor risiko penyebab diabetes melitus tipe 2 yang dapat diperbaiki antara lain sebagai berikut :

a. Obesitas

Obesitas adalah salah satu penyebab utama diabetes. Obesitas dapat membuat sel sensitif terhadap insulin atau resisten terhadap insulin. Semakin banyak jaringan adiposa yang terdapat dalam tubuh, maka semakin resisten tubuh terhadap kerja insulin, terutama bila lemak semakin banyak

menumpuk di bagian tengah atau perut tubuh (obesitas sentral) (Fathmi, 2012).

b. Tekanan darah tinggi

Hipertensi berarti peningkatan denyut jantung, peningkatan resistensi pembuluh darah perifer dan peningkatan aliran darah (Jafar, 2010). Klasifikasi tekanan darah ditunjukkan pada Tabel 1.

1.

Tabel 1. *Blood Pressure Chart (American Heart Association. 2022)*

Blood Pressure Categories



BLOOD PRESSURE CATEGORY	SYSTOLIC mm Hg (upper number)		DIASTOLIC mm Hg (lower number)
NORMAL	LESS THAN 120	and	LESS THAN 80
ELEVATED	120-129	and	LESS THAN 80
HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 1	130-139	or	80-89
HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 2	140 OR HIGHER	or	90 OR HIGHER
HYPERTENSIVE CRISIS (consult your doctor immediately)	HIGHER THAN 180	and/or	HIGHER THAN 120

c. Gaya hidup

Gaya hidup adalah perilaku atau kebiasaan seseorang yang mereka ikuti dalam aktivitas sehari-hari. Beberapa kebiasaan gaya hidup yang dapat memicu diabetes adalah makanan cepat saji atau fast food, gaya hidup sedentary atau olahraga yang tidak teratur dan konsumsi soft drink yang berlebihan. (ADA, 2014)

d. Diet yang tidak sehat

Kebiasaan makan yang tidak sehat meliputi gaya hidup yang tidak banyak bergerak, sering mengonsumsi makanan cepat saji dan kehilangan nafsu makan. (Abdur-Rahman, 2014)

Beberapa faktor risiko penyebab DM Tipe 2 yang tidak dapat diubah atau diperbaiki antara lain sebagai berikut :

a. Usia

Semakin bertambah usia seseorang, maka risiko untuk terkena penyakit DM tipe 2 juga akan semakin tinggi. DM tipe 2 menyerang populasi usia dewasa paruh baya, paling umum risiko setelah usia 45 tahun. Risiko DM tipe 2 akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia, yang terkait dengan menurunnya fungsi biologis tubuh (*America Heart Association*, 2012).

b. Ras atau latar belakang etnis

Risiko berkembangnya DM tipe 2 lebih tinggi pada orang kulit hitam, Hispanik, dan penduduk asli Asia dan Amerika (ADA. 2014).

c. Riwayat keluarga diabetes melitus

Orang tua yang mengalami DM dapat mewarisi gen pada anaknya. Umumnya, seseorang yang menderita DM memiliki anggota keluarga yang juga menderita DM (Ehsan, 2010). Fakta

menunjukkan bahwa orang yang ibunya menderita DM memiliki risiko 3,4 kali lebih tinggi terkena DM, dan meningkat menjadi 3,5 kali lipat jika mereka juga memiliki ayah yang menderita DM. Jika kedua orang tua menderita DM maka risiko terkena DM menjadi 6,1 kali lebih tinggi (Sahlasaida, 2015).

5. Diagnosis dan Skrining Diabetes Melitus Tipe 2

Kriteria diagnostik untuk diabetes secara tradisional mengandalkan kadar glukosa darah. Baru-baru ini, HbA1c telah ditambahkan (*International Expert Committee. 2009*), sebagai pengukuran terpadu glikemia jangka panjang (masa hidup sel darah merah adalah 120 hari). Hemolisis yang mengurangi umur sel darah merah, dapat membuat HbA1c menjadi parameter yang tidak valid. Usia yang lebih tua, ras non-kulit putih, asupan lemak makanan tinggi, konsumsi alkohol, merokok, penyakit hati, penyakit ginjal dan defisiensi besi juga dapat mempengaruhi HbA1c terlepas dari glikemia. Klasifikasi diagnosis laboratorium DM ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Parameter Normal, Prediabetes, DM Tipe 2. (*American Diabetes Association. 2022*)

Parameters	Normal	Prediabetes	Diabetes Melitus Tipe 2
<i>Haemoglobin A1c</i>	<i>Less than 5,7 %</i>	<i>5,7 to 6,4%</i>	<i>6,5 % or higher</i>
<i>Fasting Plasma Glucose</i>	<i>Less than 100 mg/dL</i>	<i>100 to 125 mg/dL</i>	<i>126 mg/dL or higher</i>
<i>2 – Hour Plasma OGTT</i>	<i>Less than 140 mg/dL</i>	<i>140 to 199 mg/dL</i>	<i>200 mg/dL or higher</i>

Diagnosis DM Tipe 2 dapat ditegakkan berdasarkan peningkatan tes glukosa plasma acak (≥ 200 mg/dl dengan gejala klasik hiperglikemia), kadar glukosa plasma puasa (≥ 126 mg/dl setelah setidaknya puasa 8 jam), 2 jam kadar glukosa pasca beban glukosa (≥ 200 mg/dl setelah 75 g glukosa oral) atau HbA1c ($\geq 6,5\%$) dikonfirmasi dengan pengujian ulang kecuali benar-benar meningkat. Risiko terjadinya nefropati diabetik dan neuropati diabetik sudah meningkat dengan kadar hiperglikemia lebih rendah daripada yang terkait dengan retinopati diabetik. (Herman, W.H. 2007)

Diabetes melitus tipe 2 pada tahun 2014 USPSTF Amerika Serikat mengeluarkan rancangan yang mendukung untuk tes skrining terhadap kadar glukosa darah abnormal dan DM Tipe 2 pada orang dewasa. Secara khusus, USPSTF merekomendasikan bahwa orang dewasa 45 tahun dan mereka yang kelebihan berat

badan atau obesitas, atau yang memiliki kerabat tingkat pertama dengan diabetes diskriminasi dalam pengaturan perawatan primer (LeFevre, M.L. 2014).

Asosiasi diabetes profesional lainnya telah lama merekomendasikan skrining oportunistik untuk DM2 dalam pedoman perawatan primer yang ditetapkan pada individu berisiko tinggi. Glukosa puasa, glukosa pasca-beban glukosa dan HbA1c memiliki keterbatasan sebagai tes skrining yang terkait dengan akseptabilitas (puasa), waktu konsumsi (kadar glukosa 2-jam pasca-beban glukosa) dan biaya (HbA1c). Beberapa organisasi telah merekomendasikan penggunaan model risiko dan kadar glukosa kapiler acak sebagai tes skrining awal, tetapi ini belum diadopsi secara luas. Selain itu, tingkat batas yang berbeda untuk menentukan pradiabetes telah diusulkan oleh organisasi internasional (LeFevre, M.L., 2014).

6. Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2

Pencegahan diabetes memerlukan identifikasi individu yang memiliki pradiabetes dan intervensi dengan modifikasi gaya hidup (penurunan berat badan dan olahraga) ditambah obat antidiabetes dan antiobesitas. Konferensi Konsensus Asosiasi Diabetes Amerika (ADA) merekomendasikan bahwa individu berisiko tinggi (HbA1c >6,5%; BMI 30 kg/m²; usia 60 tahun) dengan kadar IGT atau IFG diobati dengan metformin, pioglitazone (DeFronzo, R.A. 2011) dan

kombinasi metformin dosis rendah dan rosiglitazone (Zinman, B *et al.* 2010) juga sangat efektif dalam mencegah konversi prediabetes menjadi diabetes. Intervensi gaya hidup (penurunan berat badan dan olahraga) saja, meskipun pada awalnya efektif, dikaitkan dengan kenaikan berat badan pada sebagian besar individu. Namun, individu dengan pradiabetes yang berhasil menurunkan berat badan dan mempertahankan program aktivitas fisik diharapkan dapat memperoleh manfaat dari penurunan konversi menjadi diabetes, profil lipid yang lebih baik dan pengurangan risiko kardiovaskular, termasuk penurunan risiko pengembangan hipertensi (Purcell, K *et al.*, 2014). Intervensi terapi DM ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. *Intervention to Delay or Prevent T2DM Development* (Ralph A. DeFronzo, *et al.*, 2015).

Intervention	Risk Reduction (%)
Lifestyle (body weight reduction of 5 – 7%)	29 – 58
Metformin	26 – 31
Lifestyle and metformin	28
Acarbose (α – glucosidase inhibitor)	25
Voglibose (α – glucosidase inhibitor)	41
Troglitazone	55
Rosiglitazone	60

B. NEFROPATI DIABETIK

1. Pengertian Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik (DN) akibat diabetes melitus merupakan salah satu penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir di seluruh dunia (Chenyang Qi, et al. 2017).

Nefropati diabetik adalah komplikasi organ ginjal akibat diabetes yang dapat menyebabkan gagal ginjal. Nefropati merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan pada penderita diabetes (Harie Satria ES, et al. 2018).

Beberapa faktor yang saling terkait diduga berkontribusi terhadap perkembangan DM menjadi penyakit ginjal stadium akhir, antara lain faktor genetik, pola makan dan penyakit penyerta seperti hipertensi dan kadar gula darah yang tinggi dan tidak terkontrol (Waspadji S. 2005).

2. Patogenesis Nefropati Diabetik

Patogenesis perkembangan dan progresi DN adalah kompleks dan multifaktorial dengan keterlibatan banyak jalur dan mediator (R.E. Perez-Morales, et al. 2019). Secara konvensional, mekanisme perkembangan DN adalah hasil dari homeostasis abnormal, yang meliputi kelainan hemodinamik, gangguan metabolisme, dan sintesis hormon seperti Ang-II (M. Tavafi. 2013). Sistem *renin angiotensin aldosteron* (RAAS), pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGE), aktivasi transformasi faktor pertumbuhan- β 1 (TGF- β 1), faktor pertumbuhan jaringan ikat (CTGF), protein kinase C (PKC), protein

kinase yang diaktifkan mitogen (MAPKs), dan spesies oksigen reaktif (ROS) adalah jalur penting untuk pengembangan dan perkembangan DN. Setiap jalur merugikan melalui agen atau berinteraksi dengan jalur lain. Ada banyak tumpang tindih antara rute dan broker; Misalnya, Ang-II menyebabkan kerusakan melalui stres oksidatif, dan sebaliknya, stres oksidatif menyebabkan kerusakan melalui RAAS. *Nicotinamide adenine phosphate dehydrogenase* (NADPH) oksidase meningkatkan TGF- β , dan sebaliknya, TGF- β meningkatkan ROS melalui aktivasi NADPH oksidase. Inilah sebabnya mengapa mekanisme patogenik yang tepat dan kejadian molekuler DN masih belum sepenuhnya dipahami dan kontribusi masing-masing jalur dalam menginduksi DN tidak pasti (J.Kopel, et al. 2019).

3. Diagnosis Nefropati Diabetik

Mikroalbuminuria belakangan dianggap sebagai penanda prediktif utama dari risiko perkembangan ke stadium lanjut penyakit ginjal kronis. Pasien dengan diabetes melitus dengan mikroalbuminuria, didefinisikan dengan ekskresi albumin urin persisten kisaran 30-300 mikrogram per menit, yang bertahan selama 7 hingga 14 tahun, dan penyakit ginjal lanjut berkembang pada 60-90% (Nektaria PM, et al. 2016).

Hubungan yang diduga dari gangguan fungsi ginjal dengan proteinuria mengilhami model sederhana dari nefropati diabetik yang terdiri dari tiga tahap berurutan: mikroalbuminuria menandakan

proteinuria, yang memainkan peran utama dalam jalur perkembangan disfungsi ginjal hingga penyakit ginjal stadium akhir. Oleh karena itu, terapi pada pasien diabetes melitus dengan mikroalbuminuria telah difokuskan pada pencegahan albuminuria melalui blokade sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (RAAS) (Nektaria PM, et al. 2016).

Faktanya, beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa disfungsi ginjal tampaknya dimulai sebelum timbulnya albuminuria. Dalam penelitian *Joslin Kidney Study* ke-2 tentang Sejarah Alam Mikroalbuminuria, lebih dari sepertiga pasien diabetes melitus tipe 1 dengan mikroalbuminuria pada saat datang memeriksakan diri, sudah memiliki bukti gangguan fungsi ginjal ringan ($GFR < 90$) atau sedang ($GFR < 60$ ml/menit) (Rosolowsky ET. 2008).

4. Tahap Nefropati Diabetik

Perkembangan nefropati diabetik dapat dideskripsikan dengan 5 tahap sebagai berikut:

a. Tahap 1

Kerusakan ginjal diindikasikan dengan GFR di atas nilai normal.

b. Tahap 2

GFR tetap tinggi atau telah kembali normal, tetapi kerusakan glomerulus telah berkembang menjadi mikroalbuminuria. Tahap 2 pasien mengeluarkan lebih dari 30 mg albumin dalam urin mereka.

c. Tahap 3 (*overt nephropathy*)

Kerusakan glomerulus berkembang menjadi albuminuria klinis, dengan konsentrasi albumin urin melebihi 300 mg.

d. Tahap 4

Kerusakan podosit berkembang dengan peningkatan jumlah albumin dalam urin. Kapasitas penyaringan ginjal mulai menurun dan nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin (Cr) mulai meningkat.

e. Tahap 5 (*end stage renal disease*)

GFR menurun sekitar 10 ml/menit. Pada tahap ini diperlukan terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis, dialisis peritoneal dan/atau transplantasi ginjal (M. Rianasari Dwi Swastika. 2007).

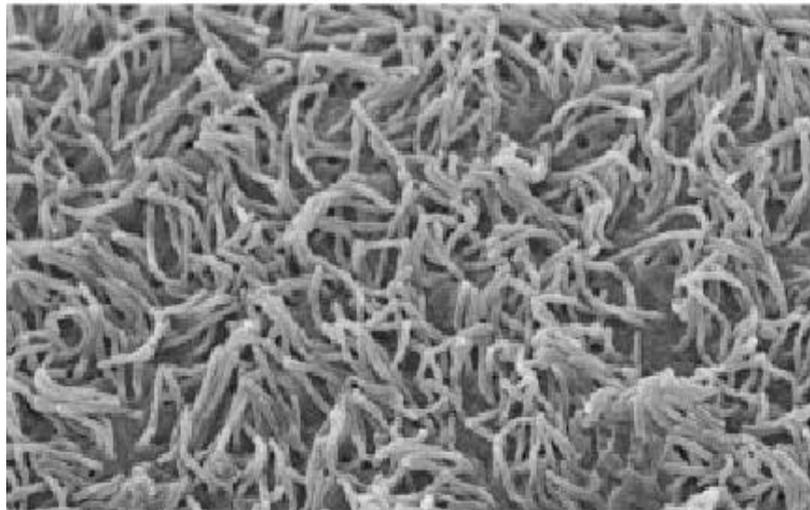
C. PODOCALYXIN

Podocalyxin-like protein-1, PCLP1, PODXL atau PCX, adalah protein transmembran tipe I dari keluarga sialomucin CD34. *Podocalyxin* manusia adalah protein panjang asam amino 558 yang banyak dimodifikasi pasca-translasi untuk menghasilkan produk akhir 140-200 kDa dalam berat molekul (McNagny, *et al.* 2012).

Podocalyxin adalah protein transmembran I O-glikosilasi dan sialisasi ekstensif yang terlibat dalam berbagai kanker dan biasanya diekspresikan dalam podosit ginjal, sel progenitor hematopoietik, endotel vaskular, dan bagian dari neurons. *Podocalyxin* awalnya diidentifikasi di glomeruli ginjal, yang tidak hanya berlimpah tetapi juga

penting untuk perkembangan ginjal (Doyonnas, R. *et al.* 2001., Casey, G. *et al.* 2006). Struktur Podocalyxin di tunjukkan pada Gambar 1.

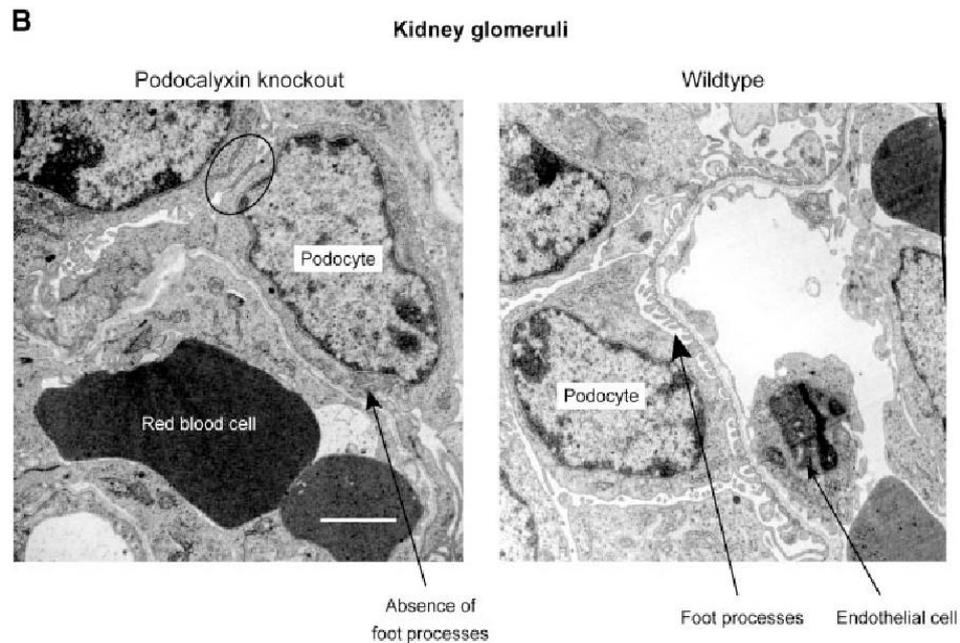
Podocalyxin



Gambar 1. Struktur *Podocalyxin* (J. Nielsen & K. McNagny. 2009)

Podocalyxin diekspresikan pada permukaan apikal sel epitel glomerulus khusus yang disebut podosit, yang penting untuk perkembangan dan fungsi ginjal. Podosit mengalami serangkaian perubahan morfologis yang ekstensif selama perkembangan ginjal, bertepatan dengan pembukaan persimpangan ketat dan munculnya ruang urin yang menyediakan jalur untuk filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, aktivitas antiadhesif PCX memainkan peran penting dalam memisahkan FP podosit secara fisik untuk memungkinkan fungsi penyaringan urin mereka. Ekspresi PCX yang abnormal menyebabkan hilangnya integritas podosit, gangguan organisasi glomerulus, dan perkembangan penyakit ginjal. Akibatnya, deteksi PCX urin akibat kerusakan podosit dan ekskresi telah berkorelasi dengan nefropati

diabetik dan cedera ginjal (Hara, M., *et al.* 2012., Tran, N.L., *et al.* 2021). Podocalyxin pada podosit ginjal ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Podocalyxin pada podosit ginjal (J.Nielsen & K.McNagny. 2009)

Glomeruli ginjal, bertanggung jawab untuk filtrasi dan pembentukan urin, termasuk *loop kapiler*, membran basal glomerulus, dan sel epitel yang disebut podosit. Podosit menampilkan arsitektur yang tidak biasa, yang terdiri dari badan sel, proses utama yang membentang di sekitar *loop kapiler*, dan FP yang kaya aktin. Permukaan apikal podosit, yang menghadap ke ruang urinaria, dilapisi oleh glikokaliks kaya asam sialat yang disebut polianion epitel dan terutama terdiri dari *podocalyxin* (Gao, F. *et al.* 2004).

Preeklampsia dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas materno-janin yang signifikan. Podocyturia karena kerusakan podosit

tampaknya terkait dengan penyakit ini. Tingkat podocalyxin urin yang jauh lebih tinggi terlihat pada preeklampsia/eklampsia dan cenderung menjadi normal setelah melahirkan (Ylbe Palacios de Frano, et al. 2014). Analisis multipleks menunjukkan bahwa tingkat podocalyxin lebih tinggi daripada tingkat podocin pada pasien, yang pertama terutama lebih tinggi pada wanita hamil. Wanita dengan preeklampsia memiliki kadar urin yang abnormal dari kedua protein dengan sensitivitas yang lebih tinggi untuk podocalyxin. Sedikit peningkatan kadar podocin juga diamati pada laki-laki yang menderita Fabry, sementara kedua protein meningkat pada perempuan yang menderita Fabry yang tidak diobati. Korelasi dibuat antara kadar podocalyxin dan podocin dan parameter klinis yang terkait dengan penyakit Fabry dan preeklampsia (Tristan Martineau, et al. 2019).

Hubungan antara jumlah podosit urin (U-Pod) dan kadar podocalyxin urin (U-PCX) dengan histopatologis lupus nefritis, menunjukkan hasil pasien lupus nefritis menunjukkan kadar U-Pod dan U-PCX secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa lupus nefritis (D Ikuma, et al. 2018).

Pasien hipertensi yang mengalami peningkatan *Urinary Excretion Albumin* (UEA) menunjukkan peningkatan ekskresi urin protein spesifik podosit ditambah dengan fenotipe penurunan ekspresi mRNA. Fenotipe mRNA spesifik podosit dan peningkatan nefrin dapat

digunakan sebagai penanda awal cedera glomerulus (Javier Perez-Hernandez. 2018).

Pada ginjal, PCX berfungsi sebagai molekul antiadhesive dalam sel epitel podosit, mengatur adhesi dan morfologi sel, dan memainkan peran penting dalam perkembangan dan fungsi organ. Di luar ginjal, PCX memainkan peran dalam remodeling dan pengembangan jaringan. Lebih lanjut, banyak kanker, terutama yang berasal dari epitel, telah dilaporkan mengekspresi PCX secara berlebihan. Bukti kolektif menunjukkan bahwa ekspresi berlebih PCX terkait dengan prognosis yang buruk, perkembangan tumor yang lebih agresif, hasil pengobatan yang tidak menguntungkan, dan kemungkinan kemoresistensi (Ngoc Le Tran, et al. 2021).

D. HUBUNGAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN *PODOCALYXIN*

Podocalyxin adalah sialoglikoprotein transmembran anionik dari podosit, anggota keluarga CD34 (*Cluster of Differentiation 34*). Podosit merupakan sel epitel viseral yang berperan dalam pembentukan *glomerular filtration barrier* (GFB) (Reiser J, & Altintas MM. 2016). *Podocalyxin* adalah *sialoglycoprotein* dan komponen utama glikokaliks podosit, sehingga membentuk penghalang elektrostatis GBM untuk protein plasma (Kostovska, I. et al. 2016). Kerusakan podosit dan pelepasannya melalui urin mengakibatkan ditemukannya PCX dalam

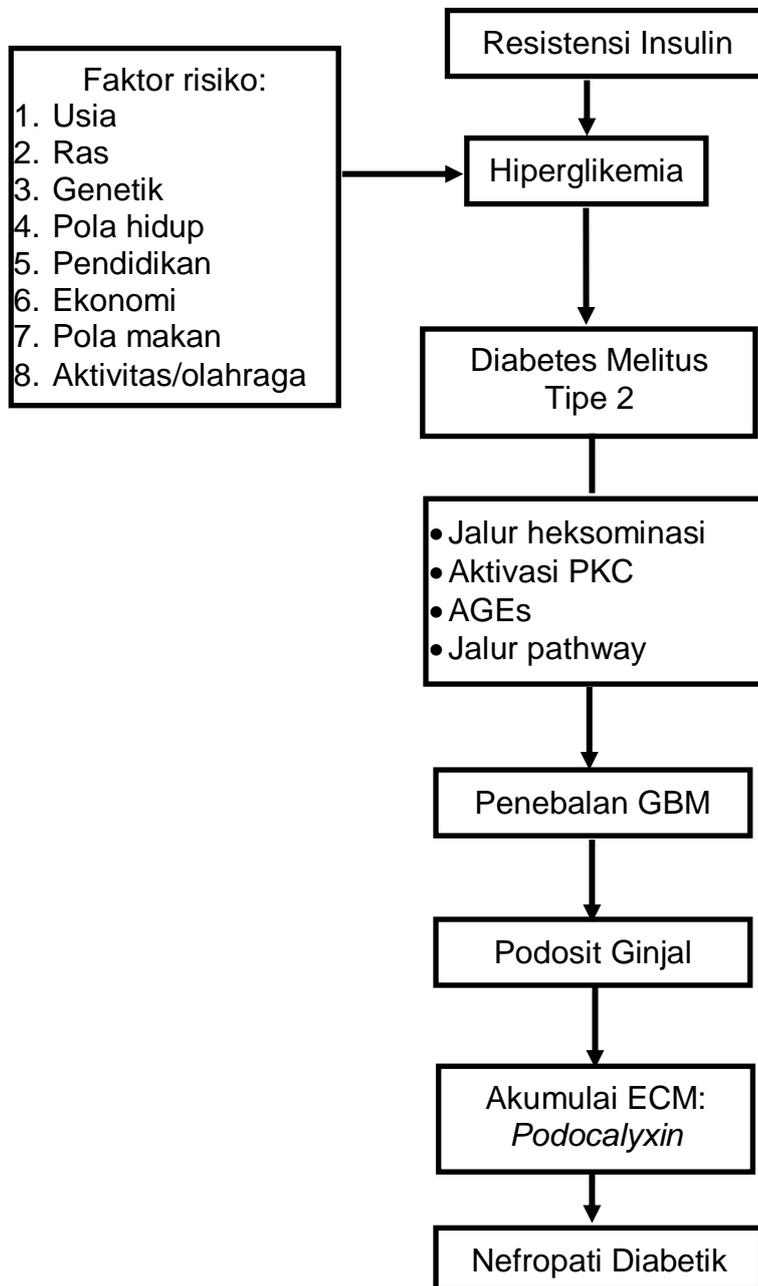
urin, menjadikannya sebagai penanda yang mungkin berguna dalam diagnosis dini nefropati diabetik (ND) (Sun, Zhao, Meng. 2012).

Podocalyxin adalah sialoprotein utama dalam glikokaliks podosit glomerulus, *podocalyxin* ditemukan di pembuluh darah beberapa organ (paru-paru, jantung, ginjal, usus halus, otak, pankreas, aorta, pembuluh darah perifer di hati, dan arteri sentral folikel limpa, tetapi tidak pada endotel yang melapisi sinusoid organ yang disebut terakhir) (Horvat, et al. 1986). *Podocalyxin* adalah sialomucin CD34 yang merupakan komponen permukaan sel utama yang diekspresikan di dalam sel epitel (podosit) glomerulus ginjal sebagai glikokaliks dan hanya dikenal sebagai protein tersialilasi (Kerjaschki D, et al. 1984). *Podocalyxin* mempertahankan diafragma celah dan bentuk podosit (Doyonnas R, et al. 2001). Ketika podosit terluka, PCX dilepaskan dari struktur seperti vesikel atau mikrovili dan diekskresikan dalam urin (Takeda T, et al 2001; Hara M, et al. 1995). *Podocalyxin* ginjal digunakan sebagai penanda awal untuk nefropati diabetik dan dianggap sebagai biomarker untuk penyakit glomerulus (Shoji M, et al. 2016). *Podocalyxin* juga memiliki ekspresi yang luas pada permukaan sel endotel di seluruh tubuh (Chen Q, et al. 2017), *podocalyxin* diekspresikan di dalam neuron (Vitureira N, et al. 2010) sel mesotel yang melapisi organ, sel punca hematopoietik, (Doyonnas R, et al. 2005) megakariosit, dan sel endotel pembuluh darah. Sebuah penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa kadar Podxl serum (s-

Podxl) berkorelasi dengan ketebalan medial intima karotis (Shoji M, et al. 2018).

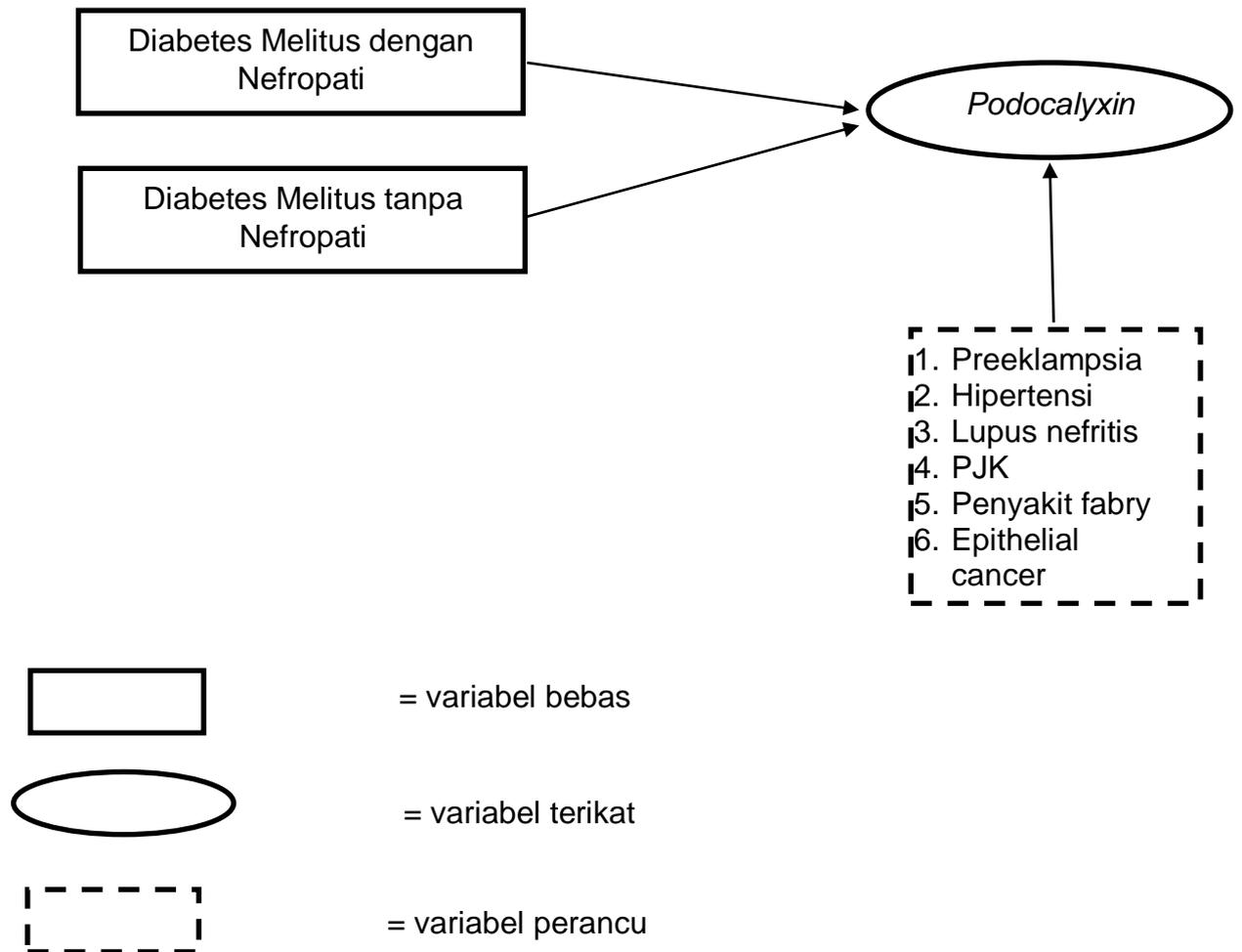
Cedera podosit memainkan peran penting dalam mekanisme patologis ND. Tanda-tanda khas podositopati adalah hipertrofi podosit, *foot process effect*, epitelial-mesenkim transdiferensiasi (EMT), pelepasan dari membran basal glomerulus dan apoptosis (Dai, H, et al. 2017, Liapis, H, et al. 2013). Tahap awal ND ditandai dengan penurunan progresif jumlah podosit, hilangnya *foot process* mereka, pelepasan podosit melalui urin, dan kerusakan diafragma celah filtrasi, yang menyebabkan proteinuria (Weil EJ, et al. 2012). Keberadaan podosit dan protein spesifiknya dalam urin dapat dianggap sebagai penanda potensial dalam deteksi dini DN. Saat ini penanda baru untuk deteksi dini DN sedang dievaluasi dan sebagian besar penelitian difokuskan pada protein spesifik podosit seperti *podocalyxin*, *nephrin*, *synaptopodin*, *podocin*, *mindin*, dll (Fishea, T. 2015, Gluhovschi, C. 2016)

E. KERANGKA TEORI



Gambar 3. Kerangka Teori Penelitian

F. KERANGKA KONSEP



Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian

G. HIPOTESIS

Ada hubungan antara kadar podocalyxin urin terhadap subjek diabetes melitus dengan dan tanpa nefropati diabetik.