

**ANALISIS KADAR ALBUMIN URIN DAN SYNAPTOPODIN  
URIN PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2  
(DMT2)**

***ANALYSIS OF URINE ALBUMIN AND SYNAPTOPODIN  
LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM)  
SUBJECTS***

**AFNI JUHAIRIA LAISOUW**

**P062211013**



**SEKOLAH PASCASARJANA  
PROGRAM STUDI S-2 ILMU BIOMEDIK  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**ANALISIS KADAR ALBUMIN URIN DAN SYNAPTOPODIN  
URIN PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2  
(DMT2)**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister Biomedik

Program Studi Ilmu Biomedik  
Sekolah Pascasarjana

Disusun dan diajukan oleh

**AFNI JUHAIRIA LAISOUW  
P062211013**

kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA  
PROGRAM STUDI S-2 ILMU BIOMEDIK  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**ANALISIS KADAR ALBUMIN URIN DAN SYNAPTOPODIN URIN PADA SUBJEK  
DIABETES MELITUS TIPE 2 (DMT2)**

Disusun dan diajukan oleh

**AFNI JUHAIRIA LAISOUW  
NIM. P062211013**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Ilmu Biomedik  
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 7 Juli 2023

dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui,**

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Pendamping**

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

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

**Ketua Program Studi  
Ilmu Biomedik**

**Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hanuddin**

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

**Prof. Budu, Sp.M(K), Ph.D., M.Med.Ed.**  
NIP. 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Afni Juhairia Laisouw

NIM : P062211013

Program Studi : Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis isi, benar-benar adalah hasil tulisan saya sendiri, bukan 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, 14 Juli 2023

Yang menyatakan,



Afni Juhairia Laisouw

## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah S.W.T, berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat mampu menyelesaikan penyusunan tesis dengan baik yang berjudul **“ANALISIS KADAR ALBUMIN URIN DAN SYNAPTOPODIN URIN PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2 (DMT2)”** sebagai salah satu syarat kelulusan di Universitas Hasanuddin Makassar Sekolah Pascasarjana Program Studi S-2 Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik. Penyusunan tesis pada hakikatnya adalah kewajiban yang harus dipenuhi oleh seluruh mahasiswa pascasarjana di Universitas Hasanuddiin Makassar.

Penulis menyadari adanya kendala yang dihadapi selama proses penyusunan tesis ini. Berkat doa orang tua serta bantuan berbagai pihak, sehingga tesis ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis dengan hormat menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK (K) sebagai Ketua Komisi Penasihat yang memberikan arahan dan bimbingan selama penyusunan tesis ini,
2. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK (K) sebagai Anggota Komisi Penasihat yang memberikan arahan dan bimbingan selama penyusunan tesis ini,
3. Dr. dr. Alfian Zainuddin, M.KM selaku penguji yang telah

memberikan arahan,

4. Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD- KEMD selaku penguji yang telah memberikan arahan ,
5. Dr. dr. Tenri Esa., M.Si., Sp.PK (K) selaku penguji yang telah memberikan arahan.
6. Orang tua tercinta Ayahanda H. Abdul Kadir Laisouw dan Ibunda Hj. Kuntum Soulisa atas doa tulus, kasih sayang serta dukungan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini serta
7. Kepala Laboratorium Patologi Klinik RS. Unhas dan RSUP. Wahididin Makassar beserta staff yang telah memberikan izin kepada penulis dalam melaksanakan penelitian
8. Kepala Unit Penelitian RS. Unhas beserta staff yang telah member izin dan membantu dalam pelaksanaan penelitian
9. Seluruh responden yang telah bersedia ikut serta dalam penelitian ini
10. Kementerian Kesehatan RI yang telah memberi bantuan materi selama proses perkuliahan
11. Teman-teman S2-Ilmu Biomedik konsentrasi Kimia klinik angkatan 2021, yang telah membantu selama proses perkuliahan.

Akhir kata, penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan

bantuan berupa moril maupun materi dan semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan mendapatkan Ridho ALLAH SWT Aamiin.

Makassar, Juli 2023

Afni Juhairia Laisouw

## ABSTRAK

**AFNI JUHAIRIA LAISOUW.** *Analisis Kadar Albumin Urin dan Synaptopodin Urin pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)* (dibimbing oleh **Liong Boy Kurniawan** dan **Yuyun Widaningsih**).

Hiperglikemia pada diabetes mellitus (DM) memengaruhi banyak organ tubuh dan mengganggu fungsi normalnya. Salah satunya adalah ginjal. Fungsi ginjal menurun pada sekitar sepertiga pasien DM sebelum terjadinya albuminuria, yang membuatnya tidak memadai untuk memantau kejadian dan perkembangan nefropati diabetik (ND). Podosit yang cedera akibat peningkatan kadar gula darah dapat menyebabkan menurunnya kadar protein spesifik podosit yaitu synaptopodin. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kadar albumin urin dan synaptopodin urin pada subjek DMT2 dibandingkan dengan non-DM serta menguji sensitivitas dan spesifitasnya sebagai kandidat biomarker diagnostic nefropati diabetik. Penelitian observasional analitik *cross sectional* dengan total sampel 60 subjek terdiri dari 40 subjek DMT2 dan 20 subjek non-DM. Kadar synaptopodin urin diperiksa menggunakan metode ELISA sedangkan kadar albumin urin menggunakan metode imunoturbidimetri. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan signifikan kadar albumin urin subjek DMT2 vs. non-DM (374,38 mg/g vs. 4,85 mg/g ; $p < 0,001$ ) dan synaptopodin urin pada subjek DMT2 vs. non-DM (0,58 ng/mL vs. 0,28 ng/mL;  $p < 0,001$ ). Tidak ditemukan perbedaan kadar synaptopodin urin pada subjek DMT2 berdasarkan pengelompokan usia ( $p = 0,959$ ) dan lama DM ( $p = 0,784$ ), tidak ditemukan perbedaan kadar synaptopodin urin dengan dan tanpa nefropati pada subjek DMT2 ( $p = 0,090$ ), ditemukan korelasi albumin urin dengan synaptopodin urin pada subjek DMT2 ( $p = 0,048$ ,  $r = 0,314$ ) dan *cut off synaptopodin* urin dalam mendiagnosis nefropati adalah  $\leq 0,39$  ng/mL dengan sensitivitas 64,7% dan spesifitas 56,5%. Disimpulkan bahwa kadar albumin urin dan synaptopodin urin lebih tinggi pada subjek DMT2 dibandingkan non-DM.

**Kata kunci :** *Albumin Urin, Synaptopodin Urin, Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)*

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



## ABSTRACT

**AFNI JUHAIRIA LAISOUW.** *Analysis of Urinary Albumin and Urinary Synaptopodin Levels in Type 2 Diabetes Mellitus (DMT2) Subjects* (supervised by **Liong Boy Kurniawan** and **Yuyun Widaningsih**).

Hyperglycemia in diabetes mellitus (DM) affects many organs of the body and interferes with their normal functions. One of them is the kidney. Renal function declines in approximately one-third of DM patients prior to the development of albuminuria, which makes it inadequate for monitoring the occurrence and development of diabetic nephropathy (ND). Podocytes that are injured due to increased blood sugar levels can cause decreased levels of a podocyte-specific protein, namely synaptopodin. This study aims to evaluate urine albumin and synaptopodin levels in T2DM subjects compared to non-DM subjects and to test their sensitivity and specificity as candidate biomarkers for diabetic nephropathy diagnostics. Cross-sectional analytic observational study with a total sample of 60 subjects consisting of 40 T2DM subjects and 20 non-DM subjects. Urine synaptopodin levels were examined using the ELISA method while urine albumin levels were examined using the immunoturbidimetric method. The results showed significant differences in urine albumin levels in T2DM vs. non-DM (374.38 mg/g vs. 4.85 mg/g ;  $p < 0.001$ ) and urine synaptopodin in T2DM vs. non-DM (0.58 ng/mL vs. 0.28 ng/mL;  $p < 0.001$ ). There was no difference in urine synaptopodin levels in T2DM subjects based on age grouping ( $p = 0.959$ ) and duration of DM ( $p = 0.784$ ), there was no difference in urine synaptopodin levels with and without nephropathy in T2DM subjects ( $p = 0.090$ ), found a correlation between urine albumin and urine synaptopodin in T2DM subjects ( $p = 0.048$ ,  $r = 0.314$ ) and urinary synaptopodin cut-off in diagnosing nephropathy is  $\leq 0.39$  ng/mL with a sensitivity of 64.7% and a specificity of 56.5%. It was concluded that urine albumin and synaptopodin levels were higher in T2DM subjects compared to non-DM.

**Keywords:** *Urine Albumin, Urine Synaptopodin, Type 2 Diabetes Mellitus (DMT2)*



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGAJUAN TESIS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar belakang.....	1
B. Rumusan masalah.....	4
C. Tujuan penelitian .....	5
D. Manfaat penelitian .....	5
E. Hipotesis penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan teori diabetes mellitus (DM) .....	7
1. Definisi .....	7
2. Epidemiologi .....	8
3. Klasifikasi.....	9
4. Diagnosis .....	11
B. Tinjauan teori diabetes melitus tipe 2 (DMT2) .....	14
1. Definisi .....	14
2. Patofisiologi .....	15

3. Faktor risiko .....	17
4. Komplikasi .....	21
5. Tatalaksana .....	22
C. Tinjauan teori Nefropati Diabetik (ND) .....	24
D. Tinjauan teori <i>Synaptopodin</i> .....	30
E. Tinjauan teori Albuminuria .....	37
F. Hubungan <i>Synaptopodin</i> dengan albuminuria .....	40
G. Kerangka Teori .....	42
H. Kerangka Konsep .....	43
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
A. Desain penelitian .....	44
B. Tempat dan waktu penelitian .....	44
C. Populasi penelitian.....	45
D. Perkiraan besar sampel .....	45
E. Kriteria sampel.....	46
F. Izin subyek penelitian.....	46
G. Cara kerja .....	47
H. Prosedur pemeriksaan laboratorium .....	48
I. Variabel.....	54
J. Definisi operasioanal .....	54
K. Analisis data.....	55
L. Alur Penelitian.....	57
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>58</b>
A. Hasil Penelitian .....	58
1. Rekapitulasi perolehan sampel .....	58
2. Deskripsi karakteristik subjek penelitian .....	58
3. Analisis normalitas .....	60
4. Analisis perbedaan kadar albuminuria pada subjek DMT2	

dan Non DM.....	61
5. Analisis perbedaan kadar <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2 dan Non DM .....	61
6. Analisis perbedaan kadar <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2 berdasarkan usia .....	62
7. Analisis perbedaan kadar <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2 berdasarkan lama DM .....	63
8. Analisis perbedaan kadar <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2 Dengan dan Tanpa Nefropati .....	63
9. Analisis hubungan albuminuria dengan <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2 .....	64
10. Analisis ROC <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2 .....	64
B. Pembahasan .....	67
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	75
A. Kesimpulan .....	75
B. Saran .....	76
DAFTAR PUSTAKA.....	77
LAMPIRAN .....	83

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Kelebihan dan kekurangan tes diagnostik DM	13
2. Karakteristik subjek penelitian DMT2	59
3. Karakteristik subjek penelitian Non DM	60
4. Hasil uji kenormalan	61
5. Analisis perbedaan kadar albuminuria pada subjek DMT2 dan Non DM	61
6. Analisis perbedaan kadar <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2 dan Non DM	62
7. Analisis perbedaan kadar <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2 berdasarkan usia	62
8. Analisis perbedaan kadar <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2 berdasarkan lama dm	63
9. Analisis perbedaan kadar <i>synaptopodin</i> urinpada subjek DMT2 dengan dan tanpa nefropati	64
10. Analisis hubungan albuminuria dengan <i>synaptopodin</i> urin pada subjek DMT2	64
11. <i>Coordinate of the curve</i>	66

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Klasifikasi Diabetes Melitus (DM)	9
2. Algoritma Diagnosis Diabetes Melitus (DM)	12
3. Struktur Synaptopodin	30
4. <i>Synaptopodin</i> Pada Podosit Ginjal	31
5. Struktur Podosit	32
6. Sistem <i>Sandwich ELISA</i>	36
7. Ilustrasi ginjal sehat dan ginjal rusak	38
8. Kerangka Teori	42
9. Kerangka Konsep	43
10. Pengenceran Seri <i>Standard dilution</i>	51
11. Gambar Alur Penelitian	57
12. Gambar Kurva ROC	65
13. Grafik titik potong optimal <i>synaptopodin</i> urin	66

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
AGEs	: <i>Advance Glycation End Product</i>
DM	: Diabetes mellitus
DMG	: Diabetes melitus gestasional
DMT1	: Diabetes melitus tipe 1
DMT2	: Diabetes melitus tipe 2
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FP	: <i>Foot process</i>
GDP	: Glukosa darah puasa
GFR	: <i>Glomerulo Filtration Rate</i>
HbA1c	: Hemoglobin A <sub>1c</sub>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IDDM	: <i>Insulin-dependent diabetes mellitus</i>
IRS	: <i>Insulin receptor substrate</i>
LFG	: Laju filtrasi glomerulus
MAGUK	: <i>Membrane guanylate kinase</i>
ND	: Nefropati diabetik
NIDDM	: <i>Non-insulin dependent diabetes mellitus</i>
OGTT	: <i>Oral glucose tolerance test</i>

OHO	: Obat hipoglikemik oral
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PGTA	: Penyakit ginjal tahap akhir
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SYNPO	: <i>Synaptopodin</i>
WHO	: <i>World health organization</i>



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG**

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan yang dihadapi semua negara. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya kadar glukosa dalam darah yang berasal dari ketidakmampuan sel  $\beta$  (beta) di pankreas untuk produksi insulin yang cukup maupun karena tidak efektifnya pemanfaatan insulin oleh sel-sel dalam tubuh (Berbudi et al., 2019).

Laporan *World Health Organization* (WHO) tentang diabetes pada tahun 2019 menunjukkan bahwa sejak tahun 1980 sampai 2014 jumlah orang dewasa yang menderita diabetes meningkat mendekati empat kali lipat menjadi 422 juta orang dewasa, dan diprediksikan akan mengalami peningkatan menjadi 693 juta pada tahun 2045 (Artasensi et al., 2020). Berdasarkan Pusdatin Kemenkes (2018), estimasi jumlah penderita diabetes melitus di negara Indonesia pada tahun 2000 sebanyak 8,4 juta penduduk dan diperkirakan meningkat pada tahun 2030 yaitu 21,3 juta penduduk, sehingga menjadikan Indonesia berada pada urutan keempat dunia setelah Amerika Serikat (Pusdatin Kemenkes, 2018).

Secara umum klasifikasi diabetes melitus utama terbagi atas 2 jenis antara lain diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) (Care in Diabetes., 2021). Sekitar 90% kasus diabetes melitus merupakan DMT2, dengan karakteristik gangguan sensitivitas insulin atau gangguan sekresi insulin. Secara klinis DMT2 muncul ketika tubuh tidak mampu lagi produksi cukup insulin untuk mengkompensasi peningkatan insulin resisten ( Decroli, E., 2019).

Diabetes melitus tipe 2 berkembang sangat lambat dan tanpa gejala selama bertahun-tahun, sehingga sebagian besar tidak terdiagnosis sampai muncul gejala klasik dan dilakukan pemeriksaan laboratorium. Hiperglikemia pada diabetes melitus mempengaruhi banyak organ tubuh dan mengganggu fungsi normalnya, salah satunya adalah ginjal ( Bandaya, et al., 2020). Peningkatan kadar glukosa darah pada diabetes melitus tipe 2 mengaktifasi jalur metabolik melalui peningkatan pembentukan *Reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan dan penurunan aktivitas antioksidan menginduksi stress oksidatif ( Samsu.,2018).

Stress oksidatif dapat memicu gangguan struktural dan fungsional pada sistem organ vascular salah satunya yaitu ginjal (Banday et al., 2020). Stres oksidatif dapat mengubah struktur dan fungsi glomerulus sebagai efek dari peningkatan ROS berlebihan pada sel mesangial, sel endotel dan podosit ( Samsu., 2018). Podosit yang cedera akibat hiperglikemia menyebabkan menurunnya kadar protein spesifik podosit

(Sanchez-Niño et al., 2019) karena podosit merupakan sel pertama yang terkena dampak akibat tingginya kadar glukosa darah pada diabetes melitus ( Denhes & Geraldles., 2007).

*Synaptopodin* merupakan protein spesifik podosit yang mengatur sitoskeleton aktin (Feng et al., 2020). Sitoskeleton aktin bertindak sebagai tulang punggung podosit, karena protein-protein yang mengatur atau menstabilkan sitoskeleton aktin berperan terhadap fungsi podosit yang normal. Perubahan pada aktin atau protein pengatur aktin akan mengarah pada perubahan bentuk dan fungsi podosit (Samsu. N, 2018).

Podosit urin dan protein spesifiknya dapat dianggap menjadi biomarker pada cedera podosit, karena penurunan jumlah podosit dan hilangnya *foot process* (FP) akibat terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang tidak terkontrol mengakibatkan terjadinya penebalan membrane basal gromerulus (GBM) yaitu fitur utama ditemukannya albuminuria diinduksi oleh diabetes melitus ( Tung., et al., 2018) . Podosit urin secara langsung sulit dilakukan, sehingga produk protein spesifik podosit digunakan dalam mendeteksi (J. Zhang et al., 2018).

Cedera Podosit dan penebalan GBM mengakibatkan terjadinya komplikasi diabetes melitus yaitu nefropati diabetik (ND). Nefropati diabetik (ND) adalah komplikasi DM yang paling umum dan serius (J. Zhang et al., 2018), yang sering dikaitkan dengan DMT2. Meningkatnya

insiden DMT2 mengakibatkan frekuensi nefropati diabetik juga ikut meningkat (X. X. Zhang et al., 2020b). Nefropati diabetik ditandai dengan adanya albuminuria, gangguan GFR atau keduanya (Sloan., 2019).

Secara umum, munculnya albuminuria telah digunakan untuk mendeteksi adanya nefropati diabetik. Podosituria adalah penanda lebih awal ND daripada albuminuria (Mukherjee., 2018) karena fungsi ginjal menurun pada sekitar sepertiga pasien diabetes melitus sebelum terjadinya albuminuria, yang membuatnya tidak memadai untuk memantau kejadian dan perkembangan ND (J. Zhang et al., 2018).

Salah satu studi dari Wang *et al* menunjukkan bahwa tingkat mRNA urin *synaptopodin* pada pasien diabetes lebih tinggi dibandingkan yang ditemukan pada subjek kontrol (Wang et al., 2007) serta studi dari Hara et., 2012 al yang menyatakan bahwa *synaptopodin* urin pada pasien diabetes melitus tipe 2 memiliki kadar yang lebih tinggi dibandingkan sampel kontrol bahkan sebelum terjadinya proteinuria (Hara et al., 2012). Hasil ini juga dibuktikan dengan biopsi ginjal yang menyatakan kadar *synaptopodin* berkorelasi positif dengan ekskresi albumin urin (J. Zhang et al., 2018).

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu “ Bagaimana kadar albumin urin dan

*synaptopodin* urin pada subjek diabetes melitus tipe 2 (DMT2) ?”.

### **C. TUJUAN PENELITIAN**

#### **1. Tujuan umum**

Menganalisis kadar albumin urin dan *synaptopodin* urin pada subjek diabetes mellitus tipe 2 (DMT2)

#### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar albumin urin dan *synaptopodin* urin pada subjek diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dan Non DM
- b. Mengetahui perbedaan kadar *synaptopodin* urin pada subjek DMT2 berdasarkan kelompok usia dan lama DM
- c. Mengetahui perbedaan kadar *synaptopodin* urin dengan dan tanpa nefropati diabetik pada subjek DMT2
- d. Menganalisis hubungan albumin urin dengan *synaptopodin* urin pada subjek DMT2
- e. Menganalisis *cut off*, sensitifitas dan spesifitas *synaptopodin* urin dalam mendiagnosis nefropati diabetik

### **D. MANFAAT PENELITIAN**

1. Menambah informasi pengetahuan dan referensi mengenai analisis kadar albumin urin dan *synaptopodin* urin dengan pada subjek diabetes mellitus tipe 2 (DMT2)
2. Memberikan informasi kepada masyarakat terkait fungsi

pemeriksaan albumin urin dan synaptopodin urin pada pasien DM

3. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan acuan penelitian selanjutnya terkait *synaptopodin* urin dan albumin urin.

#### **E. HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Kadar albumin urin lebih tinggi pada subjek DMT2
2. Kadar synaptopodin urin lebih tinggi pada subjek DMT2
3. Kadar synaptopodin urin lebih tinggi pada usia lansia
4. Kadar synaptopodin lebih tinggi pada durasi lama dm > 10 tahun
5. Kadar synaptopodin urin lebih tinggi pada subjek DMT2 dengan nefropati
6. Semakin tinggi kadar albumin urin semakin tinggi kadar synaptopodin urin

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTKA**

#### **A. DIABETES MELITUS ( DM )**

##### **1. Definisi**

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan yang dihadapi semua negara. Hal ini disebabkan meningkatnya kadar glukosa dalam darah yang berasal dari ketidakmampuan sel  $\beta$  (beta) di pankreas untuk produksi insulin yang cukup maupun tidak efektifnya pemanfaatan insulin oleh sel-sel dalam tubuh (Berbudi et al., 2019).

Diabetes melitus juga dikenal sebagai diabetes adalah gangguan metabolisme kompleks yang ditandai dengan hiperglikemia, suatu kondisi fisiologis abnormal yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang terus meningkat. Hiperglikemia dihasilkan dari ketidakmampuan, baik dalam sekresi insulin atau kerja insulin maupun keduanya dan bermanifestasi secara kronis (Banday et al., 2020).

Diabetes melitus adalah kondisi kesehatan kronis multi-faktorial yang mempengaruhi sebagian besar populasi dan menurut WHO jumlah orang dewasa yang akan hidup dengan diabetes akan mengalami peningkatan (Artasensi et al., 2020)

## 2. Epidemiologi

Laporan *World Health Organization* (WHO) tentang diabetes pada tahun 2019 menunjukkan bahwa sejak tahun 1980 sampai 2014 jumlah orang dewasa yang hidup dengan diabetes meningkat mendekati empat kali lipat menjadi 422 juta orang dewasa, dan diprediksikan akan mengalami peningkatan menjadi 693 juta pada tahun 2045 (Artasensi et al., 2020). *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksikan terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 yang setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama (Pusdatin, Kemenkes., 2020).

Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi diabetes di Indonesia pada tahun 2019 adalah 9% pada perempuan dan 9,65% pada laki-laki, selain itu prevalensi diabetes diprediksikan mengalami peningkatan seiring dengan bertambahnya usia penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada usia 65-79 tahun. Angka ini diperkirakan akan terus mengalami peningkatan (Pusdatin, Kemenkes., 2020).

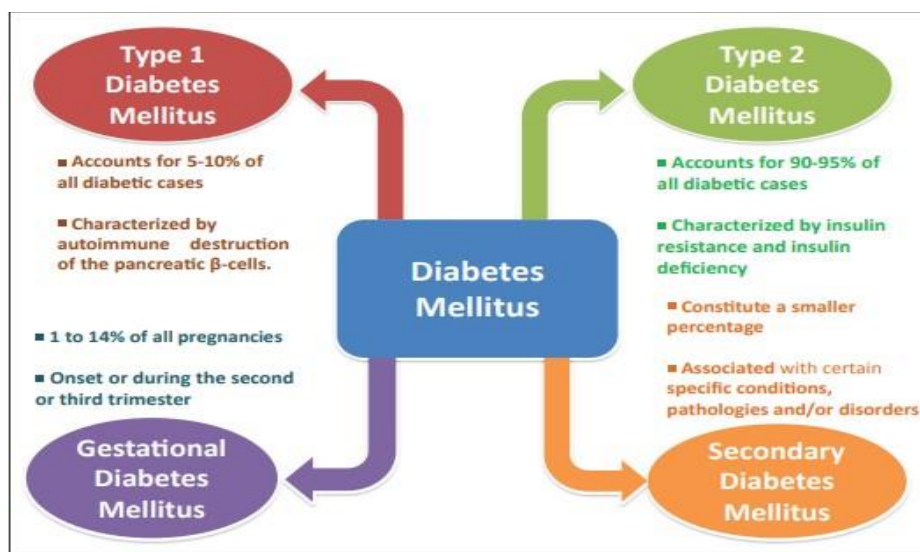
Menurut Pusdatin Kemenkes (2018), estimasi jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia pada tahun 2000 sebanyak 8,4 juta penduduk dan diperkirakan meningkat pada tahun 2030 yaitu 21,3 juta penduduk, sehingga menjadikan Indonesia berada pada urutan ke empat dunia setelah Amerika Serikat. Indonesia menjadi satu-



satunya negara di Asia Tenggara yang terdapat pada daftar 10 negara dengan jumlah penderita DM terbanyak, sehingga diprediksikan besarnya kontribusi Indonesia terhadap prevalensi kasus diabetes di Asia Tenggara (Pusdatin, Kemenkes., 2018).

### 3. Klasifikasi

Berdasarkan klasifikasi pada etiologi dan patogenesis penyakit yang berguna dalam penilaian klinis penyakit dan terapi yang diperlukan, diabetes dibagi menjadi empat kategori, antara lain : DMT1, DMT2, DM gestasional dan DM tipe lain. Klasifikasi tersebut ditunjukkan pada **Gambar 1**. (Banday et al., 2020)



Gambar 1. Klasifikasi DM (Banday et al., 2020)

#### 1) Diabetes melitus tipe 1 (DMT1)

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dikenal juga sebagai *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM) (Banday et al., 2020) disebabkan oleh gangguan sekresi insulin karena penghancuran

sel beta pankreas yang dimediasi secara imunologis dengan defisiensi insulin absolut. Adanya autoantibody pada diabetes merupakan prediktor kuat perkembangan DMT1 (Harreiter & Roden, 2019).

## 2) Diabetes melitus tipe 2 (DMT2)

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2), dikenal juga sebagai *non-insulin dependent diabetes melitus* (NIDDM) atau diabetes onset dewasa adalah penyakit metabolik yang memberikan kontribusi sekitar 90-95% dari semua kasus diabetes. DMT2 ini ditandai oleh dua penyebab utama terkait insulin yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel. Resistensi insulin terjadi akibat terganggunya jalur seluler yang menyebabkan terjadinya penurunan respon atau sensitivitas sel-sel di jaringan perifer, khususnya otot, hati, dan jaringan adipose terhadap insulin, yang dapat berkembang menjadi hiperglikemia (Banday *et al.*, 2020)

## 3) Diabetes melitus gestasional ( DMG )

Diabetes melitus gestasional (DMG) adalah gangguan metabolisme yang terjadi selama kehamilan. Prevalensinya meningkat dan korelasi dengan peningkatan obesitas pada ibu. Etiologi DMG cukup kompleks, dengan faktor genetik dan faktor lingkungan yang terlibat dalam studi mekanistik dan epidemiologi. Diabetes melitus gestasional menimbulkan resiko kesehatan

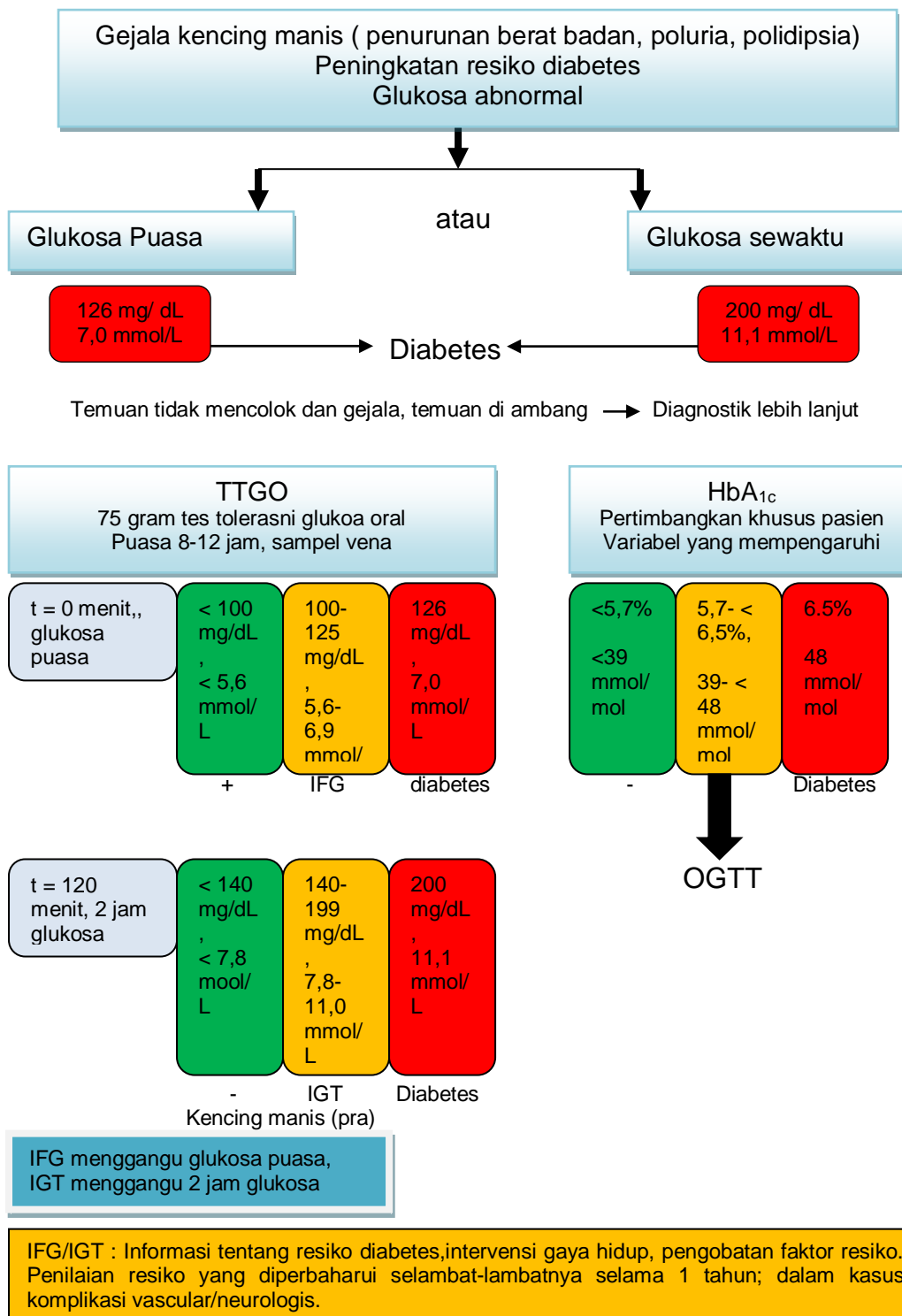
jangka pendek dan jangka panjang bagi ibu, serta perkembangan janin (Johns *et al.*, 2018).

#### 4) Diabetes melitus tipe lain

Diabetes melitus tipe lain merupakan jenis lain dari DMT1, DMT2 dan DMG, dengan angka kejadian yang lebih rendah. Jenis diabetes ini ditemukan terkait dengan beberapa kondisi spesifik, seperti cacat monogenik pada fungsi sel, kelainan genetik pada kerja insulin, endrokrinopati dan beberapa kondisi spesifik lainnya (Banday *et al.*, 2020).

### 4. Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus didasarkan atas kadar glukosa darah puasa, tes toleransi glukosa oral (OGTT) atau hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) (Harreiter & Roden, 2019). Pada pasien dengan gejala klasik pemeriksaan glukosa darah cukup untuk mendiagnosis diabetes. Mengetahui kadar glukosa darah sangat penting karena selain untuk memastikan gejala disebabkan oleh diabetes juga memberikan informasi keputusan hasil pemeriksaan (Care in Diabetes, 2021). Algoritma dalam mendiagnosis diabetes melitus ditunjukkan pada **Gambar 2**, gejala klasik diabetes melitus yaitu penurunan berat badan, poliuria dan polidipsia serta hasil laboratorium kadar GDP  $\geq$  126 mg/dL, TTGO  $\geq$  200 mg/ dL dan HbA<sub>1c</sub>  $>$  6,5% (Harreiter & Roden, 2019).



Gambar. 2 Algoritma Diagnosis Diabetes Melitus (Harreiter & Roden, 2019).

Setiap tes diagnostik diabetes melitus memiliki kelebihan dan kekurangan, kriteria tersebut ditunjukkan pada Tabel 1.

**Tabel 1. Kelebihan dan kekurangan tes diagnostik DM**

Parameter diagnostik	Keuntungan	Kekurangan
Glukosa darah puasa (GDP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standar yang ditetapkan</li> <li>• Cepat dan mudah</li> <li>• Sampel tunggal</li> <li>• Memprediksi komplikasi mikrovaskular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sampel tidak stabil</li> <li>• Puasa</li> <li>• Mencerminkan homeostatis glukosa pada satu waktu</li> </ul>
Tes toleransi glukosa oral (OGTT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standar yang ditetapkan</li> <li>• Memprediksi komplikasi mikrovaskuler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sampel tidak stabil</li> <li>• Tidak nyaman</li> <li>• Biaya mahal</li> </ul>
hemoglobin A <sub>1c</sub> (HbA <sub>1c</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nyaman</li> <li>• Sampel tunggal</li> <li>• Memprediksi komplikasi mikrovaskuler</li> <li>• Predictor yang lebih baik dari GDP atau OGTT</li> <li>• Menunjukkan konsentrasi glukosa jangka panjang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biaya mahal</li> <li>• Menyebabkan dalam berbagai kondisi medis, misalnya hemoglobinopati, defisiensi besi, anemia hemolitik, dll.</li> <li>• Standar uji yang divalidasi diperlukan</li> <li>• Tidak digunakan diagnostic pada anak-anak, wanita hamil sebagai bagian dari skrining rutin untuk diabetes gestasional, penderita cystic fibrosis.</li> </ul>

Sumber : (Punthakee et al., 2018)

## B. DIABETES MELITUS TIPE 2 (DMT2)

### 1. Definisi

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dikenal sebagai *non-insulin dependent diabetes melitus* (NIDDM) (Banday et al., 2020) merupakan salah satu gangguan metabolisme yang paling umum di seluruh dunia dan perkembangannya terutama disebabkan oleh kombinasi dua faktor utama yaitu gangguan sekresi insulin oleh sel pankreas dan ketidakmampuan jaringan sensitif untuk merespon insulin (Galicia-Garcia et al., 2020).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit yang ditandai dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Decroli.E., 2019), yang dari waktu ke waktu akan menyebabkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf (Galicia-Garcia et al., 2020).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu jenis diabetes dengan prevalensi tertinggi hampir 90% dari semua kasus diabetes, dan diprediksikan akan mengalami peningkatan (Berbudi et al., 2019). Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) berkembang sangat lambat dan tanpa gejala dengan hiperglikemia ringan yang terjadi selama bertahun-tahun, sehingga sebagian besar tidak terdiagnosis sampai muncul gejala klasik yang terkait dengan hiperglikemia berat seperti penurunan berat badan, penglihatan kabur, poliuria dan polidipsia pada stadium lanjut (Banday et al., 2020).

## 2. Patofisiologi

Patofisiologi utama yang menjadi dasar terjadinya DM2 adalah resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas .

### a. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah kondisi umum yang sering ditemukan pada orang-orang yang memiliki berat badan lebih atau obesitas ( Decroli. E., 2019) dan gaya hidup yang tidak baik (Valaiyapathi *et al.*, 2019). Resistensi insulin ini terjadi akibat terganggunya berbagai jalur seluler, yang menyebabkan terjadinya penurunan respon atau sensitivitas sel-sel di jaringan perifer khususnya otot rangka, hati dan jaringan adiposa terhadap insulin (Banday *et al.*, 2020). Gangguan kerja insulin pada jaringan ini sering mendahului perkembangan resistensi insulin sistemik, sehingga secara progresif mengarah pada DM2 (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Pada tahap awal penyakit, penurunan sensitivitas insulin memicu hiperfungsi sel untuk mencapai peningkatan kompensasi sekresi insulin untuk mempertahankan normoglikemia, semakin tinggi kadar insulin yang bersirkulasi (hiperinsulinemia) maka akan mencegah terjadinya hiperglikemia. Peningkatan sekresi insulin oleh sel secara bertahap tidak mampu mengkompensasi penurunan sensitivitas insulin secara memadai, sehingga terjadi DM2 (Banday *et al.*, 2020).

Resistensi insulin pada tingkat seluler, menunjukkan tidak adekuatnya kemampuan dari *insulin signaling* mulai dari pre reseptor, reseptor dan post reseptor. Faktor yang terlibat dalam patogenesis resistensi insulin secara molekuler, antara lain perubahan pada protein kinase B, mutasi protein *Insulin Receptor Substrate* (IRS), peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3 Kinase) dan protein kinase C ( Decroli. E., 2019).

b. Disfungsi sel  $\beta$  pankreas

Disfungsi sel secara tradisional dikaitkan dengan kematian sel (Galicia-Garcia *et al.*, 2020), namun dalam perjalanan penyakit DMT2 terjadi karena adanya penurunan fungsi sel  $\beta$  pankreas dan resistensi insulin lanjutan sehingga terjadi hiperglikemia kronik, yang memperburuk disfungsi sel  $\beta$  pankreas. Sel  $\beta$  pankreas merupakan salah satu sel yang sangat penting pada pankreas, disfungsi sel ini terjadi akibat kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan . Jumlah dan kualitas sel ini dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel  $\beta$  sendiri serta kegagalan mengkompensasi metabolik, proses apoptosis sel ( Decroli. E., 2019).

Dalam kondisi normal, sel  $\beta$  mengalami apoptosis sebesar 0,5% namun diimbangi dengan replikasi dan neogenesis, namun seiring bertambahnya usia jumlah sel  $\beta$  mengalami penurunan hal



ini dikarenakan proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis. Kondisi ini yang menjelaskan mengapa orang tua lebih rentan terhadap terjadinya DMT2 ( Decroli. E., 2019).). Beberapa teori yang mengarah pada disfungsi sel  $\beta$ , yaitu teori lipotoksisitas, glukotoksisitas dan glukolipotoksisitas (Galicia-Garcia et al., 2020).

Pada DMT2, sel  $\beta$  pankreas yang terpajan dengan hiperglikemia akan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS), peningkatan ROS yang berlebihan menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Hiperglikemia kronik adalah suatu keadaan yang menyebabkan berkurangnya sintesis dan sekresi insulin dan merusak sel  $\beta$  ( Decroli. E., 2019).

### 3. Faktor risiko

Faktor risiko DMT2 termasuk kombinasi yang cukup kompleks dari faktor Genetik, metabolisme dan lingkungan yang berkaitan satu sama lain berkontribusi terhadap pevalensinya. Kecenderungan individu yang menderita DMT2 karena faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (etnis, riwayat keluarga dan usia ) memiliki dasar genetik yang kuat, berdasarkan studi epidemiologi menunjukkan bahwa kasus DMT2 dapat dicegah dengan memperbaiki faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi (obesitas, aktivitas fisik yang rendah dan pola makan yang tidak sehat) (Galicia-Garcia et al., 2020).

Faktor risiko terkait dengan DMT2 adalah :

- a. Etnis dan Genetik

Insiden dan prevalensi DMT2 ditemukan sangat bervariasi tergantung dari etnis dan wilayah, yang ditunjukkan dengan tingkat insiden lebih tinggi pada orang Asia dibandingkan populasi kulit putih Amerika dan populasi kulit putih Inggris. Resiko tertinggi adalah populasi kulit hitam, faktor yang berkontribusi adalah gaya hidup modern, sosial ekonomi, dan kecenderungan genetik langsung. Riwayat keluarga memainkan peran penting dalam resiko pengembangan DMT2, beberapa studi asosiasi genom DMT2 telah menunjukkan sifat poligenik kompleks DMT2, dimana sebagian lokus meningkatkan resiko DMT2 melalui efek primer pada sekresi insulin dan sebagian kecil bertindak melalui pengurangan aksi insulin (Galicia-Garcia *et al.*, 2020). Apabila seseorang memiliki saudara kandung dengan penyakit DM dan mengalami nefropati akan memberikan kontribusi resiko empat hingga delapan kali lebih besar mengalami ND ( Marshal, *et al.*, 2017 )

b. Usia

Risiko terjadinya peningkatan DMT2 biasanya ditemukan pada orang dewasa dan manula, hal ini merupakan dampak dari peningkatan resistensi insulin karena pada usia ini terjadi penurunan progresif aktivitas fisik, masa otot berkurang dan berat badan bertambah. Penurunan fungsi sel  $\beta$  pankreas sebagai penghasil insulin semakin berkurang dengan

bertambahnya usia (Artasensi *et al.*, 2020).

Klasifikasi usia menurut Depkes 2009, antara lain : Masa balita : 0-5 tahun; Masa kanak-kanak : 6-11 tahun; Masa remaja awal : 12-16 tahun; Masa remaja akhir : 17-25 tahun; Masa dewasa awal : 26- 35 tahun; Masa dewasa akhir : 36-45 tahun; Masa lansia awal : 46- 55 tahun ; Masa lansia akhir : 56-65 tahun ; Masa manula : > 65 tahun ( Al Amin, M., 2017).

c. Durasi Lama Diabetes mellitus (DM)

Durasi lama DM merupakan salah satu faktor resiko ND ( Marshal *et al.*, 2017). Paparan jaringan terhadap hiperglikemia kronis adalah faktor resiko nefropati diabetik ( Parchwani *et al.*, 2012). Pasien diabetes mellitus dengan durasi lama DM yang lebih lama memiliki resiko lebih besar untuk dapat berkembang kearah nefropati (Tziomalos *et al.*, 2015). Klasifikasi lama DM yaitu lama durasi pendek ( 1-5 tahun ), durasi sedang ( 6-10 tahun) dan durasi panjang ( > 10 tahun) ( Ertana, 2016).

d. Obesitas

Prevalensi DMT2 meningkat seiring dengan meningkatnya insiden obesitas di sebagian besar negara maju. Secara global, obesitas didefenisikan sebagai indeks masa tubuh (IMT)  $\geq 30$  kg/m<sub>2</sub> (Zheng *et al.*, 2018), yang merupakan faktor risiko terkuat untuk DMT2 dan dikaitkan dengan kelainan metabolisme yang mengakibatkan resistensi insulin (Galicia-

Garcia *et al.*, 2020).

e. Aktifitas fisik yang rendah

Aktifitas fisik yang rendah merupakan faktor risiko untuk DMT2 (Galicia-Garcia *et al.*, 2020), sehingga perlu adanya peningkatan aktifitas fisik yang merupakan komponen penting berbasis gaya hidup efektif dalam pencegahan DMT2. Aktifitas fisik intensitas sedang dan kuat bermanfaat untuk mencegah resistensi insulin, dibandingkan dengan aktifitas duduk yang berkaitan dengan peningkatan risiko DMT2 (Zheng *et al.*, 2018).

f. Merokok

Perokok memiliki risiko DMT2 45% lebih tinggi dari yang bukan perokok, hal ini dikaitkan dengan tingkat paparan asap rokok yang tinggi sehingga perokok lebih cenderung memiliki akumulasi lemak sentral daripada non-perokok dan merokok dapat menginduksi resistensi insulin (Zheng *et al.*, 2018).

g. Hipertensi

Hipertensi adalah kondisi yang selalu dikaitkan dengan resistensi insulin, sehingga meningkatkan risiko diabetes (Artasensi *et al.*, 2020).

#### 4. Komplikasi

Komplikasi diabetes melitus secara umum terbagi atas komplikasi makrovaskular dan komplikasi mikrovaskular (Zheng et al., 2018). Komplikasi ini dapat terjadi pada pasien DMT2 yang sudah lama menderita penyakit atau baru terdiagnosis (Soelistijo SA et al., 2021). Komplikasi makrovaskular mengenai organ jantung, otak dan pembuluh darah, sedangkan komplikasi mikrovaskular terkait mata, ginjal dan saraf. Komplikasi mata mengakibatkan retinopati dengan perkembangan menjadi kebutaan, komplikasi terkait ginjal menyebabkan nefropati dan potensi gagal ginjal dan komplikasi terkait saraf menyebabkan neuropati (Banday et al., 2020).

Komplikasi makrovaskuler karena adanya resistensi insulin, sedangkan komplikasi mikrovaskuler lebih disebabkan oleh hiperglikemia kronis. Kerusakan vaskuler diawali adanya disfungsi sel endotel akibat proses glikolisis dan stres oksidatif pada sel endotel. Pasien DMT2, disfungsi endotel selalu ditemukan dikarenakan hiperglikemia kronis menimbulkan terjadinya gangguan produksi dan aktifitas nitrit oksida (NO) yang mana sel endotel memiliki keterbatasan dalam memperbaiki diri (Decroli. E., 2019).

Komplikasi mikrovaskular pada pasien DMT2 memiliki persentase lebih besar yaitu 73% dibandingkan dengan komplikasi makrovaskular 27% berdasarkan studi observasional dari 28 negara di Asia, Afrika, Amerika Selatan dan Eropa. Resiko komplikasi makro

dan mikrovaskular pada pasien DM diperkirakan 10-20 kali lebih tinggi dan 2-4 kali lebih tinggi dibandingkan dengan orang tanpa DM (Zheng et al., 2018).

## **5. Tatalaksana**

Tujuan intervensi dalam mengobati pasien DMT2 adalah meningkatkan kualitas hidup pasien, yang dalam penatalaksananya meliputi tujuan jangka pendek dan jangka panjang. Tujuan jangka pendek yaitu mengurangi/menghilangkan keluhan dan tanda DM, sedangkan tujuan jangka panjang untuk mencegah dan menghambat terjadinya perkembangan komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular.

Penatalaksanaan awal dalam pengelolaan pasien DMT2 dapat dilakukan dengan terapi secara non farmakologis dan terapi farmakologis. Terapi non farmakologis antara lain melakukan pemeriksaan glukosa darah secara mandiri, meningkatkan pengetahuan terkait tatalaksana diabetes pada pasien dan melakukan latihan jasmani secara teratur untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang di dianjurkan antara lain berjalan kaki, bersepeda, dan berenang ( Decroli. E., 2019).

Glikemia dapat dikendalikan dengan terapi farmakologis, metformin merupakan farmakoterapi lini pertama dalam DMT2 yang

mengurangi kadar glukosa darah juga memiliki efek sensitivitas insulin pada jaringan hati, otot rangka, endotelium, jaringan adipose, dan ovarium. Metformin memiliki beberapa efek samping dari ringan hingga serius yang menyebabkan kurangnya kepatuhan sehingga merupakan terapi oral antidiabetes dengan kepatuhan terendah (Artasensi et al., 2020). Intervensi farmakologis lain yaitu obat hipoglikemik oral (OHO), obat golongan sulfonilurea, meglitinid, penghambat alfa glukosidase, obat golongan tiazolidinedion, dll . Efek samping dari masing-masing terapi farmakologis berbeda-beda, sehingga penggunaannya disesuaikan dengan tujuan tatalaksananya ( Decroli. E., 2019).

### C. NEFROPATI DIABETIK (ND)

Nefropati diabetik (ND) dikenal juga dengan penyakit ginjal diabetik ( Yhi-chin et al., 2017). Nefropati diabetik (ND) adalah komplikasi DM yang paling umum dan serius (J. Zhang et al., 2018), dan mempengaruhi sekitar 25% dari populasi diabetes (Faselis et al., 2019). ND merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronis dan penyakit ginjal stadium akhir, yang sering dikaitkan dengan DM2 ditandai dengan meningkatnya insiden DM2 frekuensi ND juga meningkat (X. X. Zhang et al., 2020). Nefropati diabetik ditandai dengan perkembangan proteinuria, yang diinduksi oleh apoptosis dan hilangnya fungsional podosit, diikuti oleh penurunan filtrasi glomerulus. Studi sebelumnya telah menetapkan bahwa gangguan integritas celah diafragma, hilangnya podosit dan penebalan membran basal glomerulus adalah fitur utama dari proteinuria yang diinduksi diabetes ( Tung,W.C., 2018).

Nefropati diabetik pada pasien DM dengan albuminuria persisten > 300mg/hari pada 2 dari 3 kali pemeriksaan dalam waktu 3-6 bulan dan penurunan GFR ( *glomerular filtration rate*) yang progresif dan hipertensi (Samsu. N, 2018). Perkembangan alami nefropati diabetik berbeda berdasarkan jenis DM dan adanya albuminuria, jika kadar glukosa darah tidak terkontrol maka 25-40% pada pasien DM1 dan 5-40% pada pasien DM2 akan berkembang menjadi nefropati diabetik (Papadopoulou-Marketou et al., 2017).



Menurut *American Diabetes Association (ADA)*, *screening* dan diagnosis ND yaitu pada pasien DMT2 *screening* harus dimulai ketika awal didiagnosis karena 7% pasien sudah memiliki mikroalbuminuria saat didiagnosis. Pada DMT1 direkomendasikan untuk melakukan *screening* pertama pada 5 tahun setelah diagnosis, namun prevalensi mikroalbuminuria sebelum 5 tahun mencapai 18% sehingga disarankan untuk melakukan *screening* sejak 1 tahun saat terdiagnosis (Samsu, N. 2018). Hiperglikemia, hipertensi, obesitas, merokok, ras, usia dan faktor genetik (Flyvbjerg, 2017) dan durasi lama menderita diabetes merupakan faktor resiko yang terkait dengan perkembangan ND (Koch, A.E., 2020).

Tahap perkembangan ND secara umum terbagi atas 5 fase antara lain fase 1 adalah hiperfiltrasi (albuminuria : < 30mg/ hari ; LFG : ↑ 20-50%), fase 2 disebut *silent phase* adalah normoalbuminuria (albuminuria : < 30mg/ hari ; LFG : normal / ↑), fase 3 adalah mikroalbuminuria (albuminuria : <30-300 mg/hari ; LFG Normal ; hipertensi : ↑), fase 4 disebut *overt nephropathy* adalah makroalbuminuria (albuminuria : > 300 mg/hari ; LFG ↓ 12-15 ml/ menit/ tahun; hipertensi : ↑), dan fase 5 adalah PGTA (Hipertensi : ↑ ; LFG : < 10-15 ml/menit). Perkembangan ND dapat lebih cepat terjadi jika kontrol glikemik yang buruk dan hipertensi yang berat (Samsu. N, 2018).

Patogenesis ND cukup kompleks (Papadopoulou-Marketou et

al., 2017) akibat kombinasi jalur metabolik dan hemodinamik. Jalur hemodinamik diperankan oleh sistem renin- angiotensin- aldosteron (SRAA) (Samsu. N, 2018). Sistem renin- angiotensin-aldosteron (SRAA) pada jalur hemodinamik memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit ginjal, dan telah ditunjukkan bahwa penghambat SRAA dapat menghambat perkembangan ND yang ditandai dengan penurunan proteinuria dan fungsi ginjal yang terpelihara secara baik ( Samsu, N. 2021) karena mempengaruhi infiltrasi dan inflamasi jaringan ginjal yang berperan dalam perkembangan ND ( Samsu, N. 2018).

Ang-II pada jalur hemodinamik berperan penting pada kerusakan podosit, perkembangan dan progresivitas PGD. Hiperglikemia meningkatkan produksi Ang-II oleh ginjal, terutama sel mesangial dan akan merangsang sekresi TGF- $\beta$  akibat adanya peningkatan sintesis dan penurunan degradasi protein matriks yang akhirnya terjadi akumulasi matriks. Peran lain Ang- II meningkatkan produksi ROS di ginjal melalui aktivasi NADPH *oxidase*, sehingga Ang-II merupakan molekul utama pada cedera ginjal ( Samsu, N. 2018).

Reseptor pro renin (RPR) ekspresinya meningkat pada ND, untuk membuktikannya penelitian dilakukan oleh Matavelli, *et al.* 2010 terkait efek pemberian valsartan dan penghambat reseptor pro renin (RPR) terhadap kadar Ang-II, TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$  secara lokal pada tikus diabetes. Hasil menunjukkan terdapat penurunan

albuminuria, TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$  secara bermakna dibandingkan tikus kontrol, namun Ang-II tidak dipengaruhi oleh penghambat RPR tetapi meningkat pada valsutran.

Oleh karena itu RPR terlibat dalam perkembangan ND melalui peningkatan produksi TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$  yang tidak bergantung dari efek Ang-II pada ginjal. Peran lain renin pada perkembangan ND melalui peningkatan ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada sel mesangial, sehingga renin dan reseptornya terlibat pada pathogenesis ND terutama dalam meningkatkan produksi elemen fibrotic ginjal dan sitokin inflamasi (Samsu, N. 2018).

Aldosteron adalah komponen dari SRAA dan mediator utama dalam progresivitas ND, yang berperan terhadap peradangan dan pembentukan matriks dan albuminuria, sehingga perannya sangat merugikan untuk itu diperlukan antagonis aldosteron adalah salah satu strategi pada tata laksana ND ( Samsu, N. 2018).

Pada jalur metabolik diperankan oleh beberapa faktor yang lebih kompleks antara lain *protein kinase C* (PKC), jalur poliol, *advanced-glycation end products* (AGEs). Aktivasi *Protein kinase C* (PKC), terlibat dalam ND hal ini dibuktikan pada penelitian Menne *et al.* 2014 pada hewan coba PKC- $\alpha$  dengan hiperglikemia menunjukkan tidak terdapat albuminuria pada tikus dengan PKC- $\alpha$  dengan hiperglikemia, penurunan VEGF dan ekspresi reseptornya menurun sedangkan TGF- $\beta$  tidak berpengaruh. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa

hipertofi glomerulus dan albuminuria diatur pada mekanisme yang berbeda. Pada tahun 2006 Oshiro et al. menyelidiki peran PKC- $\beta$  pada patogenesis ND menggunakan tikus tanpa PKC- $\beta$ , hasil menunjukkan bahwa aktivasi PKC- $\beta$  dapat menginduksi disfungsi ginjal melalui peningkatan ekspresi TGF- $\beta$ , VEGF ( Samsu, N. 2021).

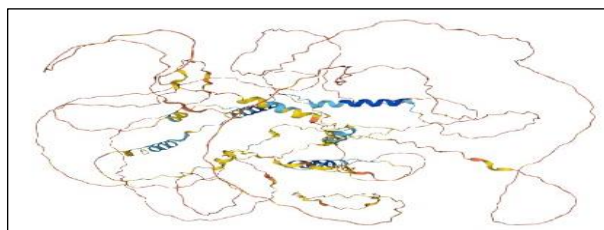
*Advanced-glycation end products* (AGEs) dengan reseptornya berpotensi mengaktifkan NADPH, yang memberikan kontribusi untuk peningkatan ROS di ginjal secara berlebihan. Penelitian oleh Simm et al terkait penggunaan sel line tubulus dalam melihat efek AGE terhadap jalur transduksi sinyal, hasil membuktikan bahwa AGE mengaktifkan PKC- $\alpha$  pada aktivasi NADPH oxidase dan NF $\kappa$ B yang kemudian akan memproduksi berbagai sitokin inflamasi dan ROS. Penelitian oleh Ruster et.al dalam menilai pengaruh AGE terhadap kultur podosit dan ekspresi p27 didapatkan hasil bahwa AGE menyebabkan berhentinya sirkulasi, hipertrofi dan nekrosis sel podosit ( Samsu, N. 2018).

Glukosa yang tidak terpakai dalam sitosol sel dialihkan ke jalur poliol yang melibatkan 2 reaksi enzimatik yaitu reduksi glukosa menjadi sorbitol oleh *aldose reductase* dan oksidase sorbitol menjadi fruktosa oleh sorbitol *dehydrogenase*. Reduksi glukosa menggunakan NADPH dan oksidasi glukosa meningkatkan NADPH, sehingga hasil akhir adanya peningkatan ROS. Pada kondisi hiperglikemia kronik, NADPH tereduksi akan meningkatkan produksi ROS melalui jalur

polio. Oleh karena itu, jalur polio dianggap sebagai sumber utama pembentukan ROS pada patogenesis ND ( Samsu, N. 2018).

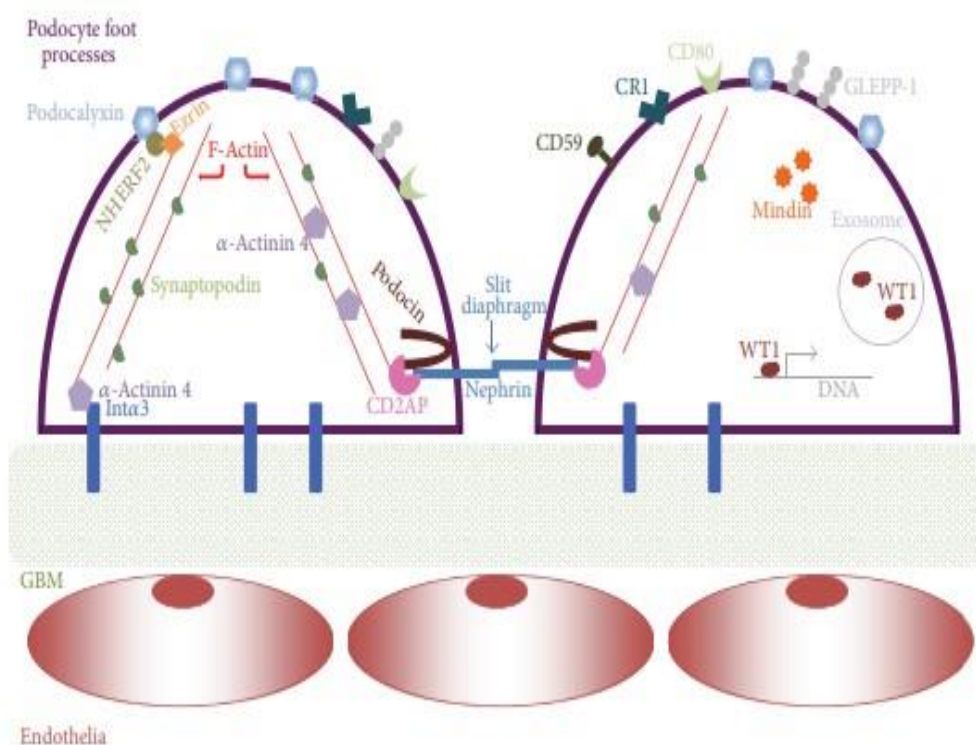
#### D. SYNAPTOPODIN

*Synaptopodin* dengan nomor akses *Gen Bank* : NM\_00109975.1) (Yap *et al.*, 2020) adalah protein terkait aktin kaya akan prolin dikodekan oleh gen SYNPO (Feng *et al.*, 2020). *Synaptopodin* merupakan salah satu protein yang dapat menggambarkan kondisi podosit dalam urin ( Decroli. E., 2019). Cedera podosit dapat menyebabkan pelepasan molekul yang berasal dari podosit ke dalam ruang kemih salah satunya adalah *synaptopodin* dan dapat berfungsi sebagai marker penyakit ginjal (Zeng & Szeto, 2021). *Synaptopodin* ditemukan dalam bentuk isoform 110 kDa di podosit ginjal dan isoform 100 kDa di neuron telensefalon (Yap *et al.*, 2020), terdapat dalam tiga isoform antara lain *synaptopodin-short* neuron ( Synpo-S; 690 asam amino), *synaptopodin-long* ginjal (Synpo-L; 901 asam amino) dan *synaptopodin* terpotong ( Synpo-T; 181 asam amino) (Ning *et al.*, 2020). Tidak lengkapnya isoform *synaptopodin* menunjukkan bahwa fenotip yang jelas pada podosit dalam kondisi fisiologi tidak ada (Ning *et al.*, 2021). Struktur *synaptopodin* ditunjukkan pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Struktur *Synaptopodin*  
(<https://www.uniprot.org/>, diakses 21 Mei 2022)

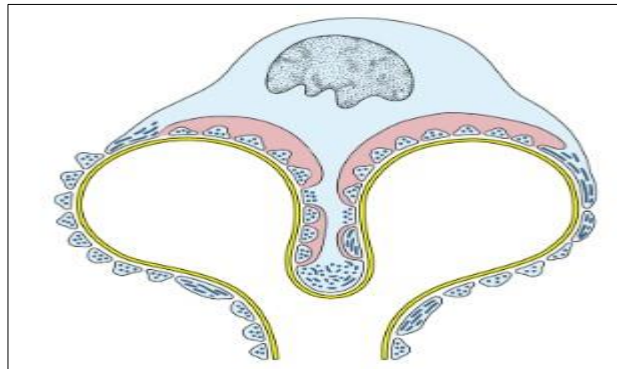
Pada Podosit, *synaptopodin* ditemukan berinteraksi dengan *actinin-4* (ACTN4) (Yu *et al.*, 2018) ditunjukkan pada **Gambar 4**, keduanya mengikat kerangka aktin dengan berinteraksi dengan *membrane guanylate kinase* (MAGUK) (Zeng & Szeto, 2021).



Gambar 4. *Synaptopodin* Pada Podosit Ginjal (Sekulic & Pichler Sekulic, 2013)

ACTN4 adalah protein sitoskeletal yang mengikat silang filament aktin (F-aktin) dan penopang struktural untuk podosit (Feng *et al.*, 2020). Hilangnya *synaptopodin* menyebabkan penurunan aktivitas RhoA, yang menunjukkan bahwa *synaptopodin* dapat dikeluarkan untuk pengembangan dan fungsi ginjal tetapi sangat penting untuk perlindungan podosit dari cedera yang melibatkan penataan ulang dan

gangguan sitoskeleton aktin (Ning et al., 2020). Struktur podosit di ginjal dapat ditunjukkan pada **Gambar 5**.



**Gambar 5.** Struktur Podosit di Ginjal ( Samsu, N. 2018)

Selain di ginjal, *synaptopodin* juga diekspresikan di otak dimana terikat dengan sitoskeleton aktin PSD dan duri dendritik dalam subset sinapsis telensefalik. Hal ini dibuktikan pada penelitian Peter et,al. 1997 yang menggunakan beberapa jaringan organ selain ginjal dan otak yaitu hati, jantung, paru-paru, otot rangka, kelenjar adrenal, testis, kelenjar ludah, lambung pankreas, limpa, usus halus dan usus besar. Berdasarkan hasil penelitiannya yang dilakukan dengan pewarnaan imunohistokimia serta analisis western blot menyatakan bahwa semua jaringan organ tidak menunjukkan reaktivitas *synaptopodin*, hanya terdapat pada jaringan ginjal dan otak (Mundel, P. et al., 1997).

*Synaptopodin* memiliki peran dalam otak sehingga mutasi yang meningkatkan kerentanan terhadap penyakit ginjal tidak ditoleransi di neuron. Mutasi yang mempengaruhi ekson 3 ( *Synpo-L*) tidak mempengaruhi neuron, tidak mempengaruhi podosit karena keduanya



merupakan domain pengikat aktin-4 yang melakukan perannya sebagai pengatur sitoskeleton aktin ( Ning,L. et al., 2020).

Pada tikus dewasa, *synaptopodin* diekspresikan di bulbus olfaktorius, korteks serebral, striatum, dan hipokampus namun tidak diekspresikan pada serebelum. Hubungan erat *synaptopodin* dengan alat tulang belakang menunjukkan bahwa *synaptopodin* merupakan komponen penting ( Deller, *et al.* 2003), karena diperlukan dalam pembentukan alat tulang belakang ( Deller, *et al.* 2006). Tikus yang kekurangan *synaptopodin* tidak memiliki alat tulang belakang dan menunjukkan defisit dalam plastisitas sinaptik ( Deller, *et al.* 2003).

Ekspresi *synaptopodin* urin menurun pada pasien ND, karena konsentrasi glukosa yang tinggi menekan ekspresi *synaptopodin* dalam podosit (Sanchez-Niño *et al.*, 2019). Satu studi dari Wang *et al* menunjukkan bahwa tingkat mRNA urin *synaptopodin* pada pasien ND lebih tinggi dibandingkan yang ditemukan pada subyek kontrol. Hasil ini juga dibuktikan dengan biopsi ginjal, selain itu *synaptopodin* berkorelasi positif dengan ekskresi albumin urin (J. Zhang *et al.*, 2018).

Secara klinis, penurunan ekspresi *synaptopodin* juga telah diamati pada focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) , nefropati terkait HIV (HIVAN), nefropati IgA dan sindrom idiopatik pada anak-anak. Tingkat *synaptopodin* telah terbukti berkorelasi dengan kaparahan penyakit dan respon terhadap pengobatan FSGS manusia

dan penyakit minimal change disease ( MCD ). *Synaptopodin* urin dan ekskresi mRNA telah juga digunakan dalam menilai penurunan fungsi ginjal dan penyakit glomerulus tertentu (Yu, S. M. W, 2018).

Berdasarkan studi Asanuma, et al. penurunan ekspresi *synaptopodin* dikaitkan dengan respon yang buruk terhadap terapi steroid pada MCD dan FSGS, dan terjadi juga pada nefropati terkait HIV, hal ini juga terjadi pada studi penelitian oleh Strivastava, et al. pada sindrom nefropati idiopatik pada anak-anak ekspresi *synaptopodin* menurun ( Wagrowska, M, et al. 2007).

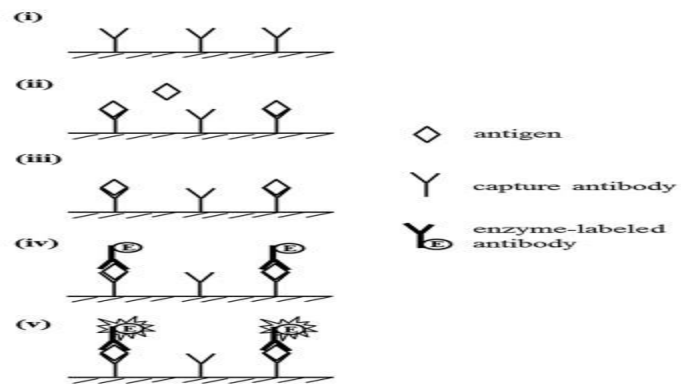
Selain itu penurunan ekspresi *synaptopodin* juga terjadi pada wanita preeklamsia, hal ini dibuktikan pada studi Garovic D.V., 2007 terhadap jaringan ginjal wanita yang mengalami preeklamsia menunjukkan dalam keadaan hipoksia, plasenta pada preeklamsia melepaskan sFlt-1 yang mengikat dan menetralkan VEGF yang bersirkulasi. VEGF yang bebas berkontribusi pada patogenesis preeklamsia dengan cara ganda yaitu menyebabkan disfungsi endotel yang menyebabkan hipertensi dan menurunkan regulasi protein diafragma celah yang menghasilkan proteinuria (Garovic D.V., 2007). Pada penelitian Ning, L 2021 terkait kekurangan *synaptopodin* pada model tikus dari sindrom alport menunjukkan bahwa penurunan ekspresi *synaptopodin* memperburuk cedera podosit dan meningkatkan hilangnya podosit pada tikus alport, ini menunjukkan tidak adanya *synaptopodin* melemahkan pergeseran myosin IIA dari

badan sel podosit dan FP kke aktin dekat GBM di area pendataran. Synaptopodin melindungi podosit dari efek cedera dengan membantu melawan pelepasan dari GMB (Ning, L 2021).

Metode yang dapat digunakan dalam mendeteksi *synaptopodin* antara lain ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) dan PCR (*polymerase chain reaction*) (Zeng & Szeto, 2021). Prinsip umum ELISA didasarkan pada konsep reaksi antigen-antibodi, yang mewakili interaksi kimia antara antibodi dan antigen. Respon imun spesifik memainkan peran penting dalam melindungi tubuh dari penyerang seperti patogen dan racun. Oleh karena itu, dengan memanfaatkan reaksi ini, ELISA memungkinkan analisis kuantitatif/kualitatif antigen yang sangat sensitif dan selektif termasuk protein, peptida, asam nukleat, hormon, herbisida dan metabolit sekunder tumbuhan (Sakamoto *et al.*, 2018).

Kelebihan dari metode ELISA antara lain (i) prosedur sederhana, (ii) spesifitas dan sensitivitas tinggi, (iii) efisien tinggi, (iv) secara umum aman dan ramah lingkungan, sedangkan kelemahan sebagai berikut (i) mahal, (ii) ketidakstabilan antibody (Sakamoto *et al.*, 2018). Jenis Elisa ada beberapa salah satunya adalah sandwich ELISA, jenis ini digunakan dalam mendeteksi *synaptopodin* urin (Kit, 2013). Pada sistem sandwich ELISA ini, antigen target dideteksi melalui penahan antara dua antibodi, yang mengenali epitop yang berbeda atau yang disebut dengan sistem sandwich yang ditunjukkan pada Gambar 6.

(Sakamoto *et al.*, 2018).



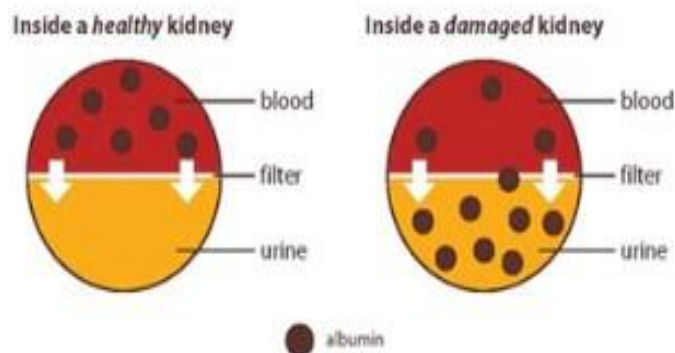
Gambar 6. Sistem Sandwich ELISA (Sakamoto *et al.*, 2018)

## E. ALBUMIN URIN

Albumin Urin adalah tanda penyakit ginjal, dimana terdapat banyak albumin di dalam urin . Albumin merupakan anionic, 585-asam amino, rantai polipeptida tunggal dengan MW B67 kDa yang ada dalam plasma dengan konsentrasi normal 35-50 mg/mL ( Christensen, I et al., 2013).. Fungsi utama albumin adalah untuk mempertahankan tekanan onkotik plasma melalui permukaan bermuatan negatif dan sifat koloidnya, memberikan nutrisi pada sel tubulus ginjal, dan berfungsi sebagai antioksidan. Hepatosit menghasilkan sekitar 10-15 g albumin setiap hari, yang diatur oleh tekanan koloid interstisial. Albumin keluar dari darah dan diserap kembali oleh sistem limfatik dengan kecepatan 4,5% per jam ( Prasad,M. R. et al., 2022).

Albumin adalah protein plasma yang melimpah dan eksresi urine ditentukan oleh gabungan dari filtrasi glomerulus dan tubulus ginjal. Disfungsi dari kedua proses ini dapat mengakibatkan peningkatan ekskresi albumin, cedera glomerulus serta kerusakan tubulus yang menyebabkan albuminuria ( Christensen, I et al., 2013).

Albuminuria tidak hanya menunjukkan kerusakan ginjal akut atau kronis tetapi juga penanda perkembangan penyakit ginjal kronis ( Christensen, I et al., 2013). Ginjal yang sehat tidak membiarkan albumin keluar dari darah ke dalam urin, sebaliknya ginjal yang rusak memungkinkan beberapa albumin keluar ke urin ditunjukkan pada Gambar 7.



Gambar 7. Ilustrasi Ginjal sehat dan Ginjal Rusak

Ada banyak hambatan untuk albumin dalam sistem filtrasi glomerulus nefron. Pada pH fisiologis, dinding kapiler glomerulus dan sel endotel menolak albumin, karena semuanya bermuatan negatif. Membran basal glomerulus (GBM) adalah sistem berpori, tetapi biasanya pintu keluar ini terlalu kecil untuk memungkinkan lewatnya albumin. Selain itu, kompleks megalincubulin mendegradasi albumin di nefron, khususnya tubulus kontortus proksimal. Fungsi dasarnya adalah untuk mengawetkan asam amino untuk penggunaan lebih lanjut tetapi juga merupakan metode lain untuk membatasi lewatnya albumin. Melalui disfungsi penghalang filtrasi GBM, albumin dapat disekresikan ke dalam urin, dan jumlah yang ada penting ( Prasad,M. R. et al., 2022).

Secara umum, albuminuria terbagi atas 3 kategori yaitu normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria (KDIGO, 2013). Disebut mikroalbuminuria jika laju ekskresi albumin persisten antara 30-300 mg/g, makroalbuminuria jika laju ekskresi albumin >

300mg/g, dan normoalbuminuria jika laju ekskresi albumin < 30 mg/g ( Samsu, N. 2018). Nilai ini berasal dari studi yang mengevaluasi orang dewasa tetapi juga dapat diterapkan pada populasi anak-anak ( Prasad,M. R. et al., 2022).

Pengukuran kandungan albumin urin memainkan peran sentral dalam setiap pemeriksaan diagnostik untuk penyakit ginjal . Sensivitas tinggi konsentrasi albumin urin diukur dengan menggunakan metode imunoturbidimetri, prinsip metode ini adalah antibodi anti-albumin bereaksi dengan antigen dalam sampel membentuk ikatan kompleks antigen-antibodi yang di ukur secara turbidimetri ( Bokenkamp.,A. 2020). Tingkat albumin urin yang tetap sama atau turun mungkin berarti bahwa pengobatan berhasil. Pengobatan yang menurunkan kadar albumin urin dapat menurunkan kemungkinan penyakit ginjal berkembang menjadi gagal ginjal ( NIDDK., 2022).

## F. HUBUNGAN ALBUMINURIA DENGAN SYNAPTOPODIN

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat kelalaian sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Jika kadar glukosa yang tinggi akan menyebabkan komplikasi pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal dan saraf (Galicia-Garcia et al., 2020). Nefropati diabetik (ND) adalah salah satu komplikasi mikrovaskular terkait ginjal (Politano et al., 2020). Perkembangan alami ND ditandai dengan ditemukannya albuminuria, jika kadar glukosa tinggi maka 5-40% pada pasien DMT2 akan berkembang menjadi nefropati diabetik (Papadopoulou-Marketou et al., 2017b). Pada tahap awal penyakit albuminuria biasanya memiliki jumlah kecil tetapi berdasarkan progresifitas penyakit dapat menjadi persisten dan jumlahnya besar (Samsu. N, 2018) sehingga dijadikan sebagai prediktor evaluasi dan pemantauan fungsi ginjal (J. Zhang et al., 2018).

Albuminuria pada diabetes terjadi akibat defek pada barrier filtrasi. Glomerulus adalah struktur yang menunjang fungsi fisiologis dan interaksi kerjasama dari beberapa tipe sel yaitu sel endothelia, sel mesangial, sel podosit, dan membran basal glomerulus (MBG) (Samsu. N, 2018). Podosit adalah salah satu sel yang ada pada glomerulus berperan penting pada patogenesis penyakit-penyakit glomerulus seperti nefropati diabetik, karena cedera yang terjadi pada podosit merupakan awal dari kelainan glomerulus yang lebih lanjut

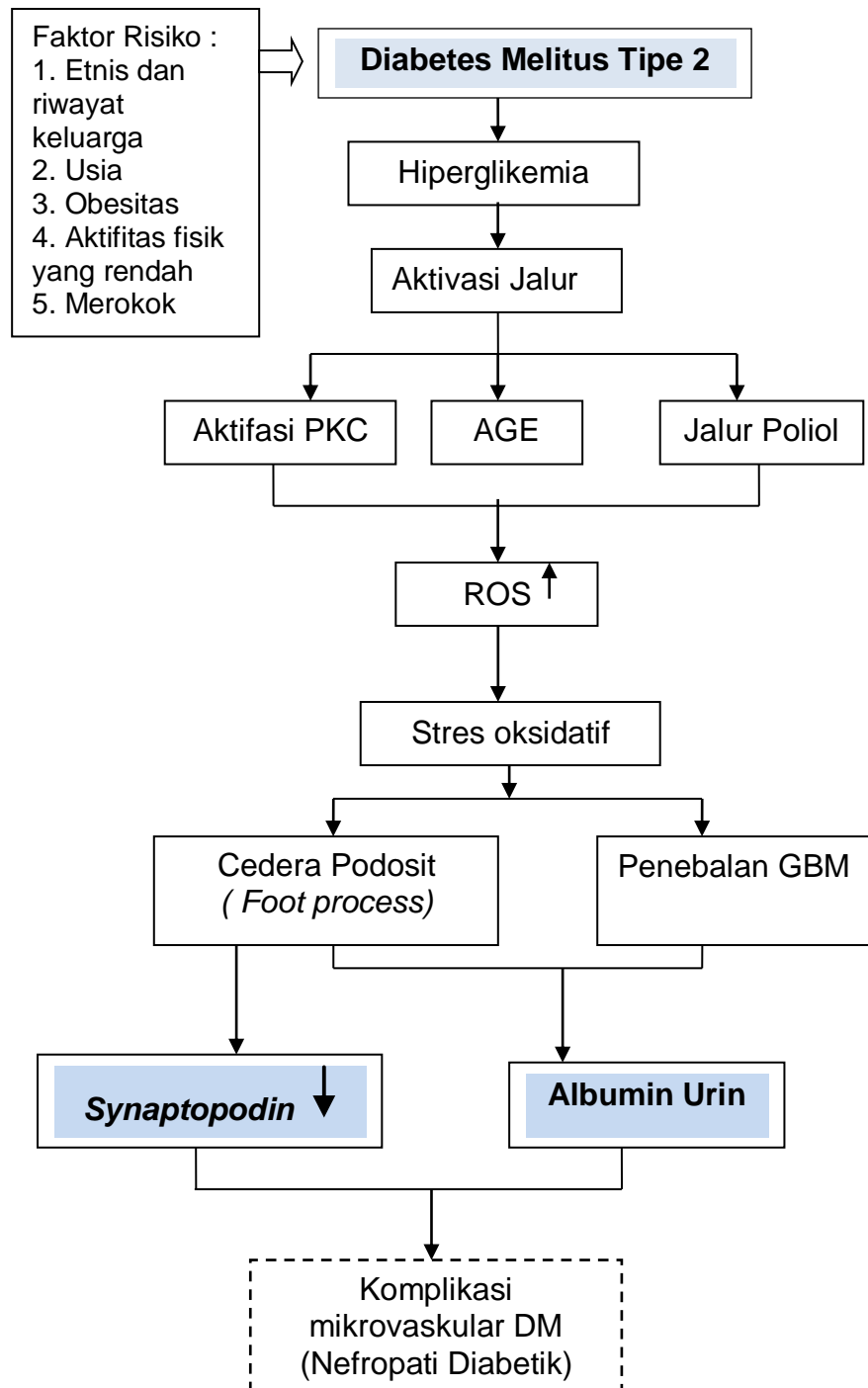


(Samsu. N, 2018). Cedera pada podosit mrnghasilkan 3 proses patologis yang saling terikat, yaitu perubahan morfologi, apoptosis dan pelepasan (Zeng & Szeto, 2021).

Cedera podosit menyebabkan penurunan jumlah podosit dan hilangnya *foot process* (FP) yang menyebabkan penebalan MBG sering terjadi pada tahap awal ND karena apoptosis atau pendataran FP, sehingga podosit urin dan produk protein spesifiknya dapat dijadikan sebagai marker potensial cedera podosit (J. Zhang et al., 2018). Hilangnya *foot process* (FP) dan penebalan MBG merupakan fitur utama menyebabkan proteinuria yang diinduksi diabetes (Tung et al., 2018).

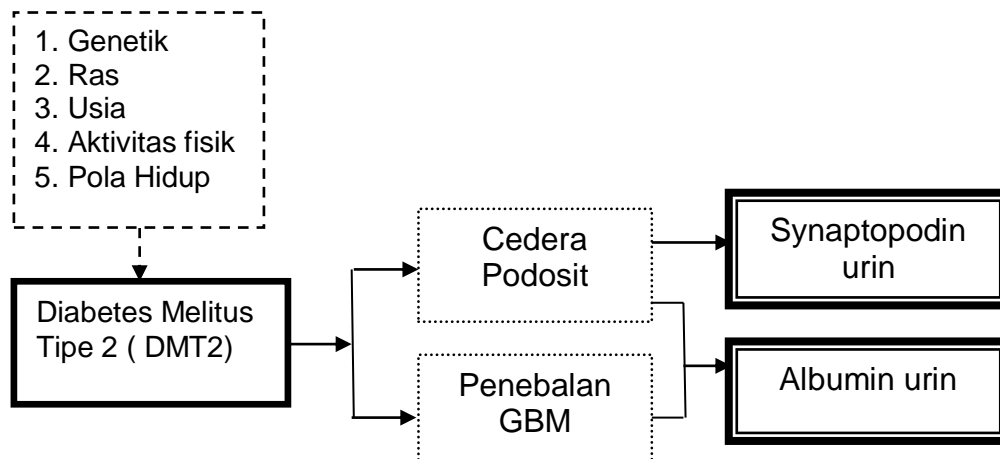
*Synaptopodin* merupakan salah satu protein yang dapat menggambarkan kondisi podosit dalam urin (Decroli. E., 2019), karena mengatur sitoskeleton aktin (Feng e at , 2020). Sitoskeleton aktin merupakan tulang punggung podosit yang berperan terhadap fungsi podosit yang normal (Samsu. N., 2018). Kadar *synaptopodin* menurun pada pasien ND, karena kadar glukosa darah yang tinggi dan tidak terkontrol sehingga menekan ekspresi *synaptopodin* dalam podosit (Sanchez-Niño et al., 2019). Pada pasien ND *synaptopodin* berkolerasi dengan ekskresi albumin urin hal ini dibuktikan dengan biopsi ginjal, dan tingkat mRNA urin *synaptopodin* pada pasien ND lebih tinggi dibandingkan yang ditemukan dengan subyek kontrol sehat (J. Zhang et al., 2018)

## F. KERANGKA TEORI

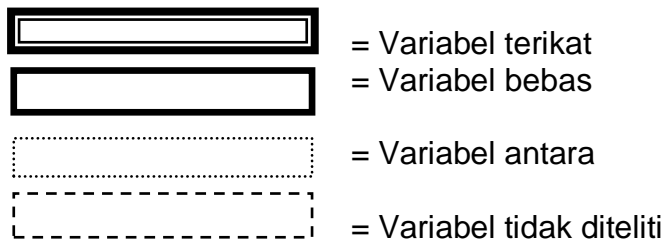


Gambar. 8 Kerangka Teori

## G. KERANGKA KONSEP



Keterangan :



**Gambar 9. Kerangka Konsep**