

**ANALISIS KADAR NEFRIN URIN DAN ALBUMINURIA
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

**ANALYSIS OF URINARY NEPHRIN LEVELS AND ALBUMINURIA IN
TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

SITTI RAHMA

C085191011



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

2023

**ANALISIS KADAR NEFRIN URIN DAN ALBUMINURIA
PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**SITTI RAHMA
C085191011**

Kepada

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

2023

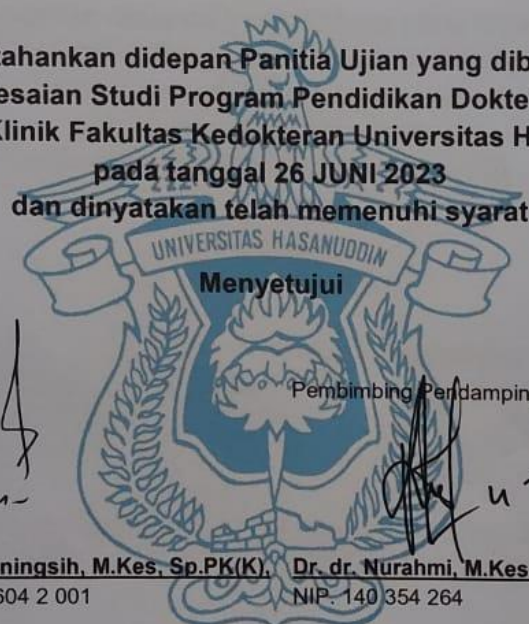
TESIS

**ANALISIS KADAR NEFRIN URIN DAN ALBUMINURIA PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh:

ST. RAHMA
NIM: C085191011

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 26 JUNI 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat



Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP. 140 354 264

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

dr. Uleed Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP.19680518 199802 2 001



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : SITTI RAHMA

Nomor Pokok : C085191011

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, Juni 2023

Yang menyatakan,


Sitti Rahma

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**ANALISIS KADAR NEFRIN URIN DAN ALBUMINURIA PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK (K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK (K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris. Pembimbing, Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Husaini Umar, SpPD, K-EMD sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

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

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik,

serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK, yang juga merupakan dosen pembimbing karya akhir penulis. Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan dan support kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat, semangat dan motivator serta memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D, yang juga merupakan dokter pembimbing akademik penulis, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat penulis supaya lebih maju.
6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana dan penuh dengan kesabaran yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat serta semangat.
7. Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK (K), sebagai dokter pembimbing karya akhir penulis. Guru kami yang penuh dengan kesabaran, selalu membimbing, mengarahkan, memberi nasehat dan motivasi selama pendidikan serta dengan sangat sabar memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
8. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.

9. Pembimbing metodologi Dr dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
10. Dosen-dosen penguji : Dr. dr. Husaini, Sp.PD-KGH dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
11. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
12. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
13. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
14. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
15. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku tersayang Ns1: dr. Rika, dr. Dina, dr. Anna, dr. Tata, dr. Erda, dr. Kery, dr. Stefy, dr. Eva, dr. Dian dan dr. Adel yang telah berjuang bersama dengan berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
16. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya sayangi dan banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.

17. Seluruh staf akademik atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
18. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Syamsuddin Husain, Ibunda Nurul Huda, Bapak dan ibu mertua atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih kepada saudara - saudara saya tercinta, yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada suami tercinta, Muhdar HM dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk keempat ananda tersayang Mursyid Abdillah, Munadhil Fawwaz, Hanun Zayyanah dan Hifza Farzanah, dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Kalian merupakan sumber inspirasi dan semangat terbesar bagi Mama.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang

telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Makassar, Juni 2023

Sitti Rahma

ABSTRAK

SITTI RAHMA. Analisis Kadar Nefrin Urin Dan Albuminuria Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (Dibimbing oleh Yuyun Widaningsih dan Nurahmi)

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia dan menjadi penyebab utama gagal ginjal. Nefropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular dari diabetes melitus (DM). Podosit adalah salah satu struktur dalam glomerulus yang membentuk *glomerular filtration barrier*. Podosit merupakan sel pertama yang mengalami dampak akibat DM. Salah satu ciri terjadinya cedera podosit (podositopati) adalah podosituria. Saat ini, penanda baru dan lebih spesifik untuk deteksi awal dan prediksi ND yang muncul di urin sebelum adanya mikroalbuminuria dievaluasi, dan studi umumnya difokuskan pada produk protein spesifik podosit karena sulit untuk mendeteksi podosit di urin secara langsung. Nefrin adalah protein spesifik podosit, merupakan protein membran yang membentuk *slit diaphragm*. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis kadar nefrin urin dan albuminuria pada penderita DM tipe 2.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel penderita DM tipe 2 sebanyak 40 sampel yang terdiri dari 15 normoalbuminuria, 13 mikroalbuminuria dan 12 makroalbuminuria. Nefrin urin diperiksa menggunakan metode ELISA dan albuminuria menggunakan UACR dengan sampel urin sewaktu. Data dianalisis secara statistik dengan uji *one way Anova, post hoc LSD* dan *Pearson correlation*.

Hasil penelitian didapatkan peningkatan kadar nefrin urin pada normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria, serta secara statistik bermakna ($p < 0,001$). Kadar nefrin urin berkorelasi positif lemah dengan kadar albumin urin ($p = 0,047$).

Kata kunci: DM tipe 2, Nefropati Diabetik, Nefrin Urin, Albuminuria

ABSTRACT

SITTI RAHMA. *Analysis of Urine Nephrin Level and albuminuria level in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (Supervised by Yuyun Widaningsih and Nurahmi)

Diabetes Mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia and is the main cause of kidney failure. Nephrin is one of the structures in the glomerulus that form the glomerular filtration barrier. Podocytes are the first cells affected in DM. One of the characteristics of podocyte injury (podocytopathy) is podocyturia. The diagnosis of podocytopathy can be made by detecting specific protein podocytes in the urine. Nephrin is a podocyte-specific protein, a membrane protein located in the foot processes, and also contributes to forming the slit diaphragm. The aim of this study was to analyze urine nephrin levels and albuminuria in type 2 DM patients.

This cross sectional study used a sample of type 2 diabetes mellitus patients. The number of samples in the study were 40 samples consisting of 15 normoalbuminuria, 13 microalbuminuria and 12 macroalbuminuria samples. Urine nephrin was examined using the ELISA method and albuminuria was examined using UACR. Data were analyzed statistically with one way Anova test and Pearson correlation test.

The results showed that there was a tendency to increase urine nephrin levels in normoalbuminuria, microalbuminuria and macroalbuminuria, and it was statistically significant ($p = < 0.001$). Urine nephrin level correlated with albuminuria ($p = 0.047$).

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, urine nephrin, albuminuria

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	iv
ABSTRAK	ix
ABSTRAC	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Melitus	7
2.2 Nefropati Diabetik	11
2.2.1 Definisi	11
2.2.2 Epidemiologi	11
2.2.3 Patogenesis	16
2.2.4 Klasifikasi Nefropati Diabetik	23
2.2.5 Diagnosis	25
2.3 Nefrin	28
2.4 Nefrin Pada Nefropati Diabetik	30
III. KERANGKA PENELITIAN	
3.1 Kerangka Teori	32
3.2 Kerangka Konsep	33

IV. METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian	34
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	34
4.3 Populasi Penelitian	34
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	34
4.5 Perkiraan Besar Sampel	34
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
4.7 Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	36
4.8 Cara Kerja	36
4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif Skema Alur Penelitian	43
4.10 Metode Analisis	44
4.11 Skema Alur Penelitian	45
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1 Hasil Penelitian	46
5.2 Pembahasan	52
5.3 Keterbatasan Penelitian	57
5.4 Ringkasan Hasil Penelitian	57
VI. PENUTUP	
6.1 Kesimpulan	58
6.2 Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	
Lampiran	

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	<i>The Egregious Eleven</i>	8
2.	Prevalensi ND dan Non-ND yang Bervariasi di Seluruh Dunia	13
3.	Faktor Risiko Perkembangan DKD akibat DM Tipe 2	16
4.	Morfologi Ginjal Normal dan Perubahan Struktural pada DM	17
5.	Jalur metabolik mikrosirkulasi ginjal	18
6.	Nefron pada Kondisi Normal dan Diabetik dengan Perubahan Hemodinamik Ginjal	22
7.	Ilustrasi dari penghalang filtrasi ginjal	29
8.	Pengenceran larutan standar	39
9.	Perbedaan kadar nefrin urin berdasarkan kategori kadar albumin 50 Urin	50
10.	Korelasi kadar nefrin urin dengan kadar albumin urin	52

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes	10
2. Faktor Risiko ND	15
3. Pengenceran larutan standar	38
4. Karakteristik subyek penelitian	46
5. Perbedaan faktor risiko ND berdasarkan kategori albumin urin	48
6. Perbedaan kadar nefrin urin berdasarkan kategori albumin urin	49
7. Korelasi kadar nefrin urin dengan albuminuria	51
8. Korelasi nefrin urin dengan albuminuria berdasarkan kelompok	51

DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>albumin creatinine ratio</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGE	: <i>Advanced Glycosylation End products</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
C	: <i>Celcius</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failure</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
EAU	: <i>Ekskresi Albumin Urin</i>
eGFR	: <i>Estimated Glomerular Filtration</i>
ELISA	: <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DKD	: <i>Diabetic Kidney Disease</i>
DHAP	: <i>Dihydroxyacetone Phosphate</i>
dL	: <i>Deciliter</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
ECM	: <i>extracellular matrix</i>
eGFR	: <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMT	: <i>Epithelial-Mesenchymal Transition</i>
ESRD	: <i>End-Stage-Renal Disease</i>
ET-1	: <i>Endotelin-1</i>
FKUH	: <i>Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin</i>
g	: <i>Gram</i>
GBM	: <i>Glomerular Basement Membrane</i>

GDP	: Glukosa Darah Puasa
GDPT	: Glukosa Darah Puasa Terganggu
GDS	: Glukosa Darah Sewaktu
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GLUT-1	: <i>Glucose Transporter-1</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
ISN	: <i>International Society of Nephrology</i>
ISK	: Infeksi Saluran Kemih
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
kD	: Kilodalton
kg	: Kilogram
L	: Liter
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MBG	: Membran Basalis Glomerulus
mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
m ²	: Meter Persegi
mg	: Miligram
ml	: Mililiter
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NAD ⁺	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
ND	: Nefropati Diabetik
NGSP	: <i>National Glycohaemaglobin Standardization Program</i>
ng	: Nanogram
nm	: Nanometer
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NOX	: <i>NADPH Oxidase</i>

PGK	: Penyakit Ginjal Kronis
PDGF-B	: <i>Platelet-Derived Growth Factor Subunit B</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>
RAGE	: <i>receptor for advanced glycation end product</i>
REG1A	: <i>Litostatin-1-alpha</i>
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RPM	: <i>Revolutions Per Minute</i>
RSPTN	: Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri
SD	: <i>Slit Diaphragm,</i>
TGF- β 1	: <i>Transforming Growth Factor- β1</i>
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor-Alpha
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
UACR	: <i>Urinary Albumin-To Creatinine Ratio</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
μ g	: Mikrogram
μ L	: Mikroliter

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Penyakit ini menjadi penyebab utama kebutaan, penyakit jantung dan gagal ginjal. Berdasarkan penyebabnya, DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe gestasional dan DM tipe spesifik yang disebabkan dari penyebab lain. Bentuk paling umum dari diabetes mellitus adalah diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2). Diabetes mellitus tipe 2 menurut *American Diabetes Association (ADA)* tahun 2022 merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang terjadi karena pankreas tidak mampu mensekresi insulin, gangguan kerja insulin, ataupun keduanya. Kriteria diagnosis DM tipe 2 menurut ADA 2022 adalah nilai glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL atau nilai glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) atau nilai glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau nilai HbA1c $\geq 6,5\%$. (ADA, 2022 ; PERKENI, 2021)

Organisasi *International Diabetes Federation (IDF)* memperkirakan DM akan meningkat seiring penambahan umur penduduk menjadi 19,9 % atau 111,2 juta orang pada umur 65 – 79 tahun. Angka diprediksi terus meningkat hingga mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045. Data riset kesehatan dasar (RISKESDAS) 2018 menjelaskan prevalensi DM nasional adalah sebesar 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terdiagnosis DM (Kementerian Kesehatan RI., 2020; PERKENI, 2021)

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang akan diderita seumur hidup sehingga progresifitas penyakit akan terus berjalan, pada suatu saat dapat menimbulkan komplikasi. Diabetes melitus yang tidak terkontrol akan

menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik, baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Manifestasi komplikasi makrovaskuler dapat berupa penyakit jantung koroner, trombosis serebral, dan ganggren. Penyakit akibat komplikasi mikrovaskuler yang dapat terjadi pada pasien diabetes yaitu retinopati, neuropati dan nefropati diabetik (Harie dkk., 2018)

Nefropati diabetik (ND) merupakan komplikasi mikrovaskuler penyakit diabetes melitus dengan karakteristik penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan terdapatnya albumin dalam urin (albuminuria). Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler utama dari DM yang berperan dalam peningkatan morbiditas dan mortalitas (Mohamed *et al.*, 2019). Nefropati diabetik merupakan penyebab utama *chronic kidney disease* (CKD) dan *end-stage-renal disease* (ESRD) di seluruh dunia (Zhang *et al.*, 2018).

Insiden rata-rata dari nefropati diabetik cukup tinggi (sekitar 3% per tahun) setelah 10 sampai 20 tahun onset diabetes. Salah satu penelitian mendapatkan insiden nefropati diabetik lebih banyak dibandingkan insiden komplikasi mikrovaskuler lainnya seperti retinopati dan neuropati (Saputri, 2020). Pengaruh ke pembuluh darah kecil di organ seperti ginjal, mata dan saraf biasanya dibutuhkan 15 tahun. Perkembangan penyakit ini terjadi dalam beberapa tahapan serta berhubungan dengan kontrol glikemik dan tekanan darah. Diperkirakan lebih dari 20% hingga 40% pasien diabetes akan berkembang menjadi penyakit ginjal kronis (PGK) tergantung pada populasi dengan jumlah signifikan yang berkembang menjadi ESRD yang membutuhkan terapi pengganti ginjal seperti transplantasi ginjal (Sulaiman, 2019). Terapi ini memiliki dampak ekonomi yang besar bagi penderita dan keluarga. Deteksi dini keterlibatan ginjal pada pasien DM tipe 2 penting untuk pengobatan yang efektif dan efisien serta memperlambat perkembangan penyakit menjadi ESRD (Kostovska *et al.*, 2020).

Mendiagnosis pasien DM yang mengarah ke proses ND sangat penting untuk dilakukan. Sejauh ini mikroalbuminuria dianggap sebagai *gold standart*

dalam deteksi dini ND meskipun merupakan penanda non spesifik yang secara bersamaan dapat hadir dalam kondisi patologis lain seperti infeksi saluran kemih, penyakit kardiovaskular, pada pasien non diabetes dan lain-lain (Kostovska *et al.*, 2020). Albuminuria telah menjadi salah satu biomarker yang dipakai untuk menyaring fungsi ginjal dan umumnya mencerminkan cedera glomerulus dan peningkatan permeabilitas glomerulus pada makromolekul, namun mungkin tidak terdeteksi di tahap awal. Albuminuria memiliki banyak keterbatasan seperti variabilitas yang lebih besar dan sensitivitas rendah, tidak dapat memprediksi hasil luaran ginjal dan juga tidak spesifik untuk ND. Ada beberapa biomarker kerusakan ginjal yang dapat membantu dalam deteksi dini ND (Thipsawat, 2021). Cedera glomerulus dianggap sebagai penyebab adanya albumin dalam urin, namun ditemukan 30 % pasien DM tipe 2 terjadi penurunan LFG (< 60 ml/menit) tanpa mengalami mikro atau makroalbuminuria dan retinopati. Keberadaan ND dengan kondisi normoalbuminuria telah membuat peluang untuk pengembangan biomarker awal untuk ND (Nada *et al.*, 2019 ; Samsu, 2018). Berdasarkan hal tersebut, perlu untuk menemukan biomarker baru yang lebih baik dan lebih efektif agar dapat mendeteksi dan mengintervensi ND lebih awal guna mencegah perkembangan CKD dan ESRD (Ngan *et al.*, 2019).

Nefropati diabetik menyebabkan perubahan patologis pada komponen struktural dan fungsional ginjal karena adanya cedera glomerulus dan tubulus sehingga terjadi hiperfiltrasi yang mengakibatkan terjadinya albuminuria. Patogenesis terjadinya ND diawali dengan kondisi hiperglikemia kronis yang mengaktifkan jalur metabolik, peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan aktivasi jalur hemodinamik. Kelainan di glomerulus dapat ditemukan di membran basalis, podosit, dan endotel kapiler. Terdapat tiga komponen yang menjadi barrier filtrasi glomerulus yaitu podosit, sel endotel kapiler dan membran basalis glomerulus. Pada membran basalis glomerulus terjadi penebalan dan terjadi penumpukan ECM (*extracellular matrix*) yang

mengakibatkan permeabilitasnya meningkat dan terjadi albuminuria. Pada sel mesangial terjadi peningkatan ukuran sel mesangial dan peningkatan ECM di mesangial sehingga menyebabkan terjadinya ekspansi mesangial disertai penebalan membran basalis glomerulus. Hal ini akan menyebabkan peningkatan permeabilitas di glomerulus dan menyebabkan albuminuria (Mardi, 2022).

Cedera pada podosit yaitu *loss podocyte* dimana podosit terlepas dari membran basalis yang terjadi karena disfungsi adesi, penurunan densitas podosit, dan apoptosis sel akibat stress oksidatif. Telah banyak studi menghasilkan informasi bahwa podosit glomerulus sebagai pemain kunci dalam patogenesis ND. Studi biopsi pada manusia telah membuktikan bahwa cedera podosit baik fungsional maupun struktural sudah terjadi pada fase sangat awal dari ND. Podosit yang terdapat pada glomerulus juga akan mengalami transisi menjadi podosit yang akan menyebabkan disfungsi dan pelepasan podosit, proses ini disebut *epithel membrane transition* (EMT). Aktivitas dari EMT menyebabkan kerusakan podosit, penurunan densitas podosit, apoptosis podosit dan pelepasan podosit. Proses-proses tersebut akan menyebabkan perubahan pada *foot processes* pada slit diaphragma podosit sehingga akan terjadi albuminuria. Beberapa protein yang menggambarkan kondisi podosit, seperti nefrin urin, *synaptopodin*, *podocalyxin* dan podocin mengalami peningkatan eksresi pada pasien ND (Benedictus, 2014).

Protein nefrin spesifik terdapat di podosit. Nefrin adalah protein transmembran yang berlokasi di slit diafragma dan merupakan protein komponen utama penyusun slit diafragma podosit. Nefrin terdiri atas 1241 asam amino dengan berat molekul 185-200kDa. Protein ini berperan dalam adesi sel dengan sel matriks. Nefrin berinteraksi dengan jalur sinyal untuk mempertahankan integritas podosit. Pada ND terjadi *downregulation* dari nefrin yang memiliki sifat antiapoptosis. Nefrin yang terlepas akan keluar

melalui urin sehingga dapat dideteksi pada urin pasien. Koziolk, M. *et al.*, (2020) mendapatkan hasil penelitian bahwa nefrinuria ditemukan pada 100% pasien DM tipe 2 dan makroalbuminuria, pada 88% dengan mikroalbuminuria, serta 82% pasien dengan DM tipe 2 dan normoalbuminuria. Konsentrasi nefrin urin meningkat secara signifikan pada semua kelompok subjek dengan DM tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Nefrinuria secara statistik berkorelasi negatif dengan eGFR ($r = -0,54$). Analisis ROC menunjukkan bahwa nefrin memiliki probabilitas prediksi total 96% ND pada pasien dengan DM.

Berdasarkan latar belakang ini peneliti tertarik untuk melakukan penelitian analisis kadar nefrin sebagai penanda dini ND pada DM tipe 2.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Apakah ada perbedaan dan hubungan kadar nefrin urin dan albuminuria pada penderita diabetes melitus tipe 2 ?”

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Diketuinya perbedaan dan hubungan kadar nefrin urin dan albuminuria pada penderita diabetes melitus tipe 2

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Diketuinya kadar nefrin urin pada penderita DM tipe 2 dengan normoalbuminuria
- b. Diketuinya kadar nefrin urin pada penderita DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria
- c. Diketuinya kadar nefrin urin pada penderita DM tipe 2 dengan makroalbuminuria
- d. Diketuinya perbedaan kadar nefrin urin antara normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria pada penderita DM tipe 2

e. Diketuainya korelasi antara nefrin urin dengan albuminuria

1.4 HIPOTESA PENELITIAN

1. Ada perbedaan kadar nefrin urin pada penderita DM tipe 2 dengan normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria.
2. Ada korelasi antara nefrin urin dengan albuminuria. Makin tinggi kadar nefrin urin, maka makin tinggi pula kadar albumin urin.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan klinisi dalam penanganan DM tipe 2 yang mengarah ke komplikasi nefropati diabetik dengan adanya biomarker nefrin urin
2. Hasil penelitian ini dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan dan menjadi penambah informasi untuk penelitian selanjutnya tentang nefrin pada DM tipe 2.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh penderita DM Tipe 2 sebagai informasi mengenai pencegahan komplikasi terhadap penyakit ginjal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

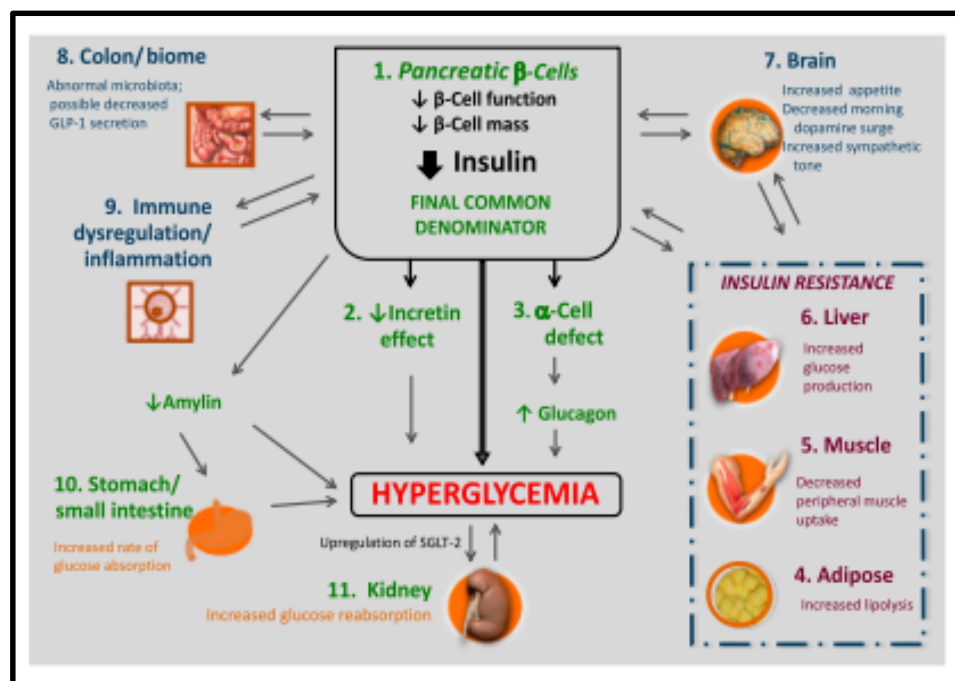
2.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang diakibatkan adanya kelainan sekresi insulin, kerja/sensitifitas insulin, maupun kedua-duanya. Berdasarkan penyebabnya DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelompok yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe spesifik yang disebabkan dari penyebab lain (PERKENI, 2021; ADA, 2022)

Organisasi *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. Badan kesehatan dunia WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi IDF juga menunjukkan bahwa pada tahun 2019 – 2030 terdapat kenaikan jumlah pasien DM dari 10,7 menjadi 13,7 juta pada tahun 2030. Laporan hasil RISKESDAS pada tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan menunjukkan peningkatan prevalensi DM menjadi 8,5 % (PERKENI, 2021).

Resistensi insulin pada sel otot dan sel hati disertai adanya kegagalan sel beta pankreas sehingga terjadi hiperglikemia telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang terlibat pada patofisiologi DM tipe 2 yaitu jaringan lemak (peningkatan proses lipolisis), gastrointestinal (defisiensi

inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Ditemukan tiga jalur patogenesis baru yang disebut *ominous octet* yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2. Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan bahwa tidak hanya otot, hepar dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis pasien DM tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan disebut sebagai the *egregious eleven* (Gambar 1) (PERKENI, 2021; Schwartz *et al.*, 2016).



Gambar 1. The *Egregious Eleven*, 11 organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM Tipe 2 (Schwartz *et al.*, 2016)

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena.

Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti :

- a. Keluhan klasik DM : poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (ADA, 2022)

Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 menurut PERKENI 2021 dan ADA 2020, ditegakkan melalui :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik, atau
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM menurut PERKENI 2021, digolongkan ke dalam kelompok prediabetes (Tabel 1) yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) :

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100 – 125 mg/dL dan

- pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam < 140 mg/dL;
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140 – 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL
 3. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
 4. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4%.

Tabel 1. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes (PERKENI, 2021)

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 Jam Setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

Komplikasi jangka panjang dari diabetes terutama terdiri dari dua jenis yaitu mikrovaskular dan makrovaskular. Hiperglikemia kronis dan predisposisi genetik akhirnya mempengaruhi mikrovaskuler, menyebabkan komplikasi terutama di ginjal, mata dan sistem saraf. Komplikasi mikrovaskular yaitu retinopati dengan potensi kehilangan penglihatan, nefropati yang menyebabkan gagal ginjal, neuropati perifer dengan risiko ulkus kaki dan amputasi. Komplikasi makrovaskular termasuk penyakit kardiovaskular dengan peningkatan insiden penyakit

kardiovaskular aterosklerotik, arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular (Faselis *et al.*, 2019).

2.2 Nefropati Diabetik

2.2.1 Definisi

Nefropati diabetik adalah salah satu komplikasi mikrovaskular diabetes. Nefropati diabetik didefinisikan sebagai tampilan klinis makroalbuminuria persisten atau mikroalbuminuria dan abnormalitas fungsi ginjal yang ditunjukkan oleh abnormalitas serum kreatinin. Hal ini dihitung dengan klirens kreatinin atau *glomerular filtration rate* (GFR) (Wahyuningsih *et al.*, 2019). Nefropati diabetik atau *Diabetic Kidney Disease* (DKD) adalah sindrom klinis yang ditandai dengan adanya albuminuria persisten (>300 mg/hari atau >200 g/menit) yang dikonfirmasi setidaknya pada 2 kali pemeriksaan dalam selang waktu 3-6 bulan, penurunan progresif LFG, dan peningkatan tekanan darah arteri (Batuman *et al.*, 2021). Nefropati diabetik merupakan penyebab paling utama terjadinya gagal ginjal stadium akhir. Didapatkannya albuminuria persisten pada kisaran 30 – 299 mg/24 jam merupakan tanda dini terjadinya ND pada DM tipe 2. Pasien yang disertai dengan albuminuria persisten pada kadar 30 – 299 mg/24 jam dan berubah menjadi albuminuria persisten pada kadar ≥ 300 mg/24 jam sering berlanjut menjadi gagal ginjal kronik stadium akhir (PERKENI, 2021).

2.2.2. Epidemiologi

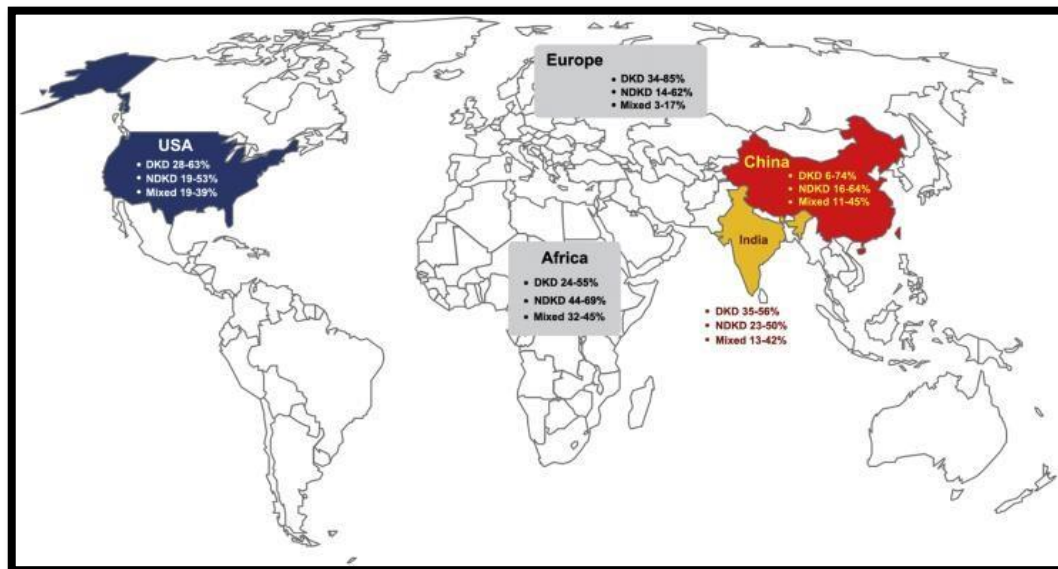
Nefropati diabetik merupakan penyebab utama penyakit gagal ginjal kronik di Indonesia. Nefropati diabetik menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada diabetes baik tipe 1 maupun tipe 2 serta meningkatkan risiko penyakit

kardiovaskuler terutama gagal jantung (Wahyuningsih *et al.*, 2019). Prevalensi diabetes secara global berkembang pesat, terutama di negara-negara berkembang. Dengan meningkatnya prevalensi diabetes, prevalensi ND juga diperkirakan akan meningkat jika tidak ada perbaikan klinis segera dalam strategi pencegahan ND (Samsu, 2021).

Prevalensi DM tipe 2 Selama beberapa dekade terakhir terus meningkat di seluruh dunia. *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017, memperkirakan terdapat 451 juta penderita diabetes di seluruh dunia dan jumlahnya diperkirakan akan meningkat menjadi 693 juta pada tahun 2045. Sekitar 90% pasien terdiagnosis DM tipe 2 dan hampir setengah dari pasien DM tipe 2 akhirnya berkembang menjadi penyakit ginjal kronis (Zheng *et al.*, 2018). Diantara populasi dengan usia 20-79 tahun, diperkirakan sebanyak 425 juta orang menderita diabetes. Sebanyak 50% tidak terdiagnosis dan sekitar 4,0 juta orang dilaporkan meninggal. Diabetes melitus diperkirakan menyumbang sebesar 14,5% kematian dari semua penyebab kematian global di antara orang-orang dalam rentang usia ini (Karuranga *et al.*, 2018). Prevalensi diabetes pada wanita diperkirakan sebesar 8,4%, yaitu sedikit lebih rendah dari prevalensi pada pria (9,1%). Tiga negara atau wilayah teratas dalam hal prevalensi diabetes adalah Cina, India, dan Amerika Serikat (Gambar 2) (Cho *et al.*, 2018).

Prevalensi keseluruhan mikroalbuminuria dan makroalbuminuria dilaporkan hampir 35 persen pada pasien dengan kedua jenis diabetes. Diantara pasien dengan DM tipe 2, penyakit ginjal kronis adalah satu-satunya komplikasi yang

insidennya tidak menurun meskipun didapat perbaikan dalam pengendalian diabetes selama 20 tahun terakhir. Penduduk asli Amerika, Hispanik (terutama Meksiko-Amerika), dan Afrika Amerika memiliki risiko lebih tinggi terkena ESRD daripada ras kulit putih non-Hispanik dengan DM tipe 2. Studi ini telah mengisyaratkan bahwa faktor genetika berperan dalam risiko perkembangan nefropati. Frekuensi kondisi yang relatif tinggi pada populasi yang berbeda secara genetik ini menunjukkan bahwa faktor sosial ekonomi seperti diet, kontrol hiperglikemia yang buruk, hipertensi, dan obesitas memiliki peran utama dalam perkembangan ND. Hal ini juga menunjukkan bahwa pengelompokan familial mungkin terjadi pada populasi ini (Batuman *et al.*, 2021; Varghese *et al.*, 2020).



Gambar 2. Prevalensi ND dan Non-ND yang Bervariasi di Seluruh Dunia (Fu *et al.*, 2019)

Nefropati diabetik jarang berkembang sebelum 10 tahun mengidap DM tipe 2. Insiden puncak biasanya ditemukan pada

pasien yang telah menderita diabetes selama 10-20 tahun. Usia rata-rata pasien yang mencapai penyakit ginjal stadium akhir adalah sekitar 60 tahun, meskipun secara umum, kejadian ND lebih tinggi di antara orang tua yang telah menderita diabetes tipe 2 pada waktu yang lebih lama, peran usia sebagai faktor perkembangan penyakit ginjal diabetes masih tidak jelas. Laporan di Pima Indian pada pasien dengan DM tipe 2 menunjukkan timbulnya diabetes pada usia yang lebih muda dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk berkembangnya penyakit ginjal stadium akhir (Batuman *et al.*, 2016).

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa etnis, riwayat keluarga, diabetes gestasional, tekanan darah tinggi, dislipidemia, obesitas dan resistensi insulin merupakan faktor risiko utama terjadinya DKD atau ND. Faktor risiko lainnya yang diduga termasuk peningkatan kadar hemoglobin glikosilasi (HbA1c), peningkatan tekanan sistolik, proteinuria dan merokok (Sulaiman, 2019). Adanya beberapa faktor risiko klinis yang tidak dapat diprediksi seperti kesulitan dalam manajemen penyakit per individu, keragaman latar belakang genetik, kelainan struktur ginjal, dan aktivasi yang tidak sesuai dari jalur sinyal intraseluler menentukan kompleksitas sindrom multi organ ini (Fu *et al.*, 2019). Riwayat keluarga hipertensi dan kejadian kardiovaskular pada kerabat tingkat pertama (*first degree relatives*) juga merupakan faktor risiko kuat berkembangnya ND (Varghese *et al.*, 2020).

Studi *genome wide transcriptome* dan *high-throughput technologies* menunjukkan adanya aktivasi jalur sinyal inflamasi dan stres oksidatif pada faktor genetik. Bukti menunjukkan bahwa mekanisme epigenetik seperti metilasi DNA, RNA *noncoding*, dan modifikasi histon juga memainkan peran penting dalam

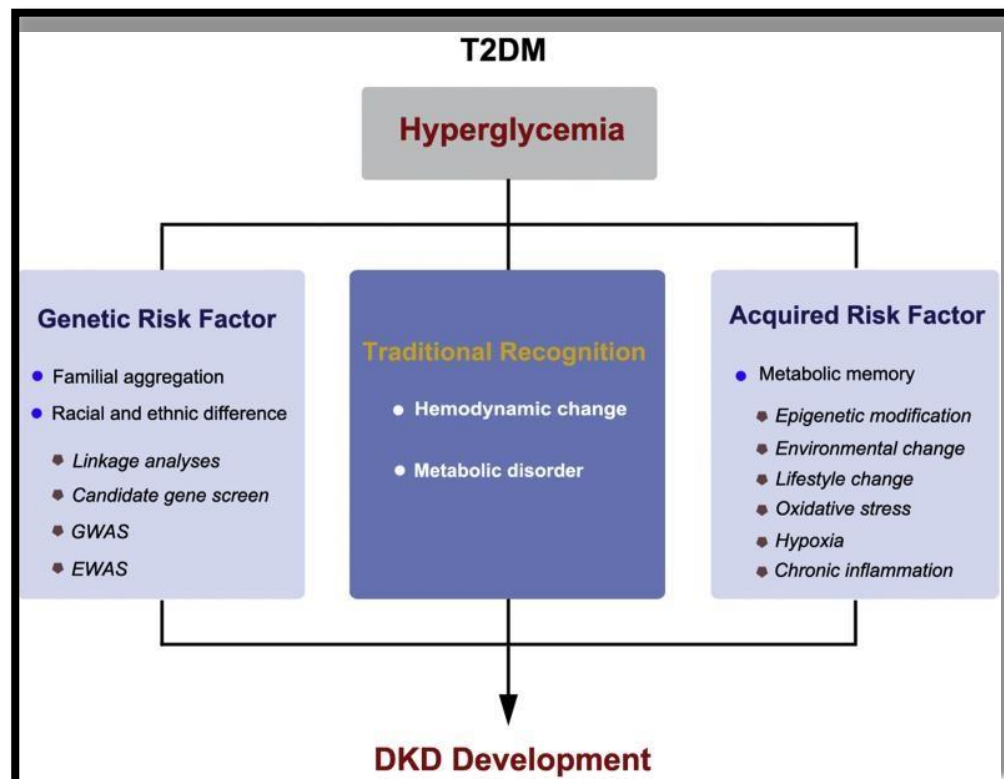
patogenesis ND, dengan demikian, sitokin *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) dan polimorfisme promotor gen beta interleukin-1 (IL-1) telah dikaitkan dengan kejadian ND pada individu dengan diabetes (Sulaiman, 2019). Faktor risiko ND secara konseptual dapat diklasifikasikan sebagai faktor kerentanan (misalnya, usia, jenis kelamin, ras/etnis, dan riwayat keluarga), faktor inisiasi (misalnya, hiperglikemia dan (*Acute Kidney Injury* (AKI))), dan faktor progresifitas (misalnya, hipertensi, faktor diet, dan obesitas) (Tabel 2)

Tabel 2. Faktor Risiko ND (Alicic et al.,2017)

Risk Factor	Susceptibility	Initiation	Progression
Demographic			
Older age	+		
Sex (men)	+		
Race/ethnicity (black, American Indian, Hispanic, Asian/Pacific Islanders)	+		+
Hereditary			
Family history of DKD	+		
Genetic kidney disease		+	
Systemic conditions			
Hyperglycemia	+	+	+
Obesity	+	+	+
Hypertension	+		+
Kidney injuries			
AKI		+	+
Toxins		+	+
Smoking	+		+
Dietary factors			
High protein intake	+		+

Heterogenitas pada onset dan perkembangan ND tercermin dalam kurangnya kesesuaian antara ukuran kontrol glikemik, derajat albuminuria, tingkat penurunan fungsi ginjal, dan luaran klinis jangka panjang. Pada beberapa tahun terakhir, semakin banyak bukti telah menunjukkan faktor-faktor yang diturunkan bersama dengan faktor yang didapat dari 'memori metabolik' memainkan peran rumit dalam

perkembangan DKD yang diinduksi DM tipe 2 (Gambar 3) (Fu *et al.*, 2019).

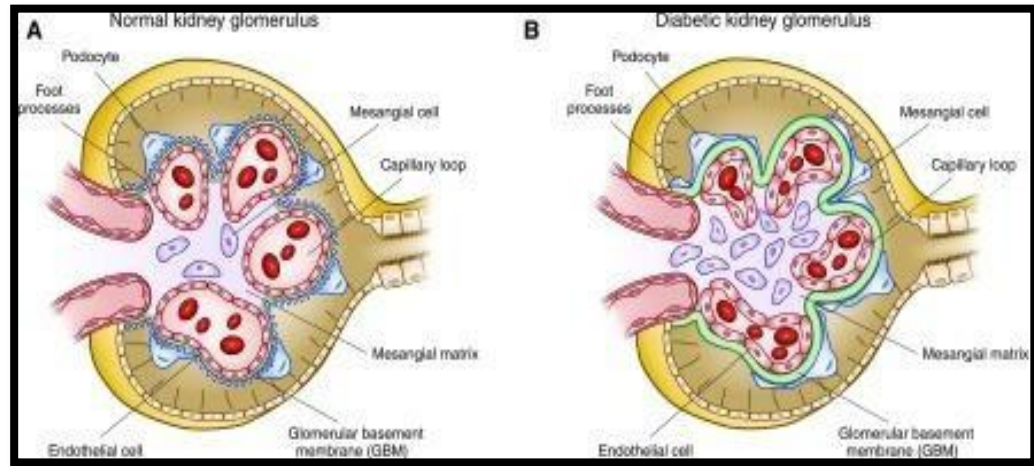


Gambar 3. Faktor Risiko Perkembangan DKD akibat DM Tipe 2 (Fu *et al.*, 2019)

2.2.3 Patogenesis

Perkembangan ND dikaitkan dengan banyak perubahan dalam struktur beberapa kompartemen ginjal. Perubahan paling awal yang terjadi adalah adanya penebalan membran basal glomerulus. Hal ini bersamaan terjadi dengan penebalan membran basal kapiler dan tubular. Perubahan lain yang terjadi pada glomerulus termasuk hilangnya fenestrasi endotel, ekspansi matriks mesangial, dan disertai hilangnya podosit (Gambar 4). Nefropati diabetik adalah hasil dari interaksi antara faktor

metabolik dan hemodinamik dalam mikrosirkulasi ginjal (Alicic *et al*, 2017).



Gambar 4. Morfologi Ginjal Normal dan Perubahan Struktural pada ND (Alicic *et al.*, 2017)

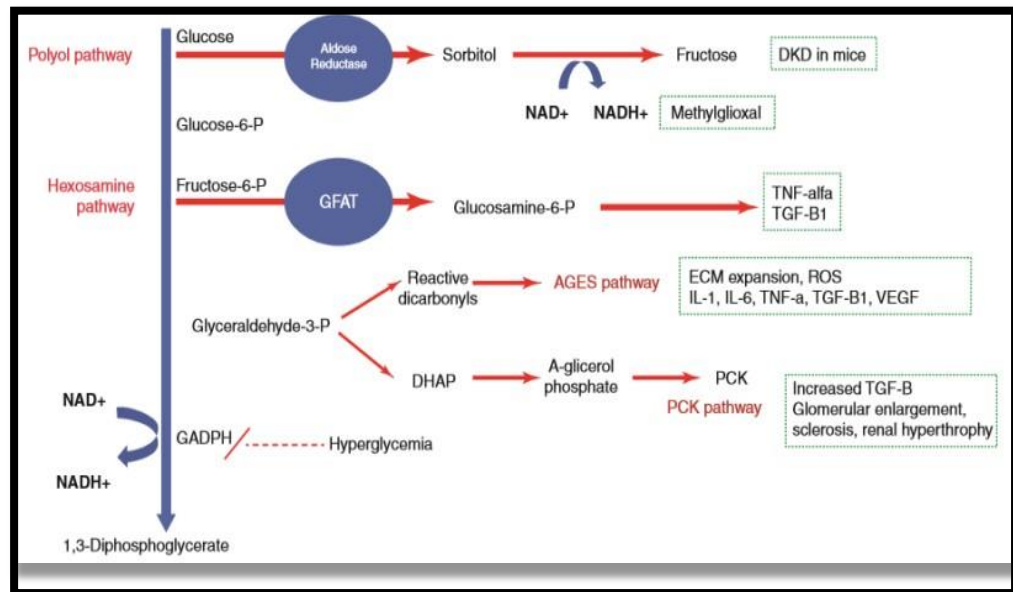
a. Jalur metabolik mikrosirkulasi ginjal

Glukosa memasuki sel glomerulus difasilitasi oleh *glucose transporter* (GLUT), terutama GLUT1 yang mengakibatkan aktivasi beberapa mekanisme (Gambar 5) seperti *polyol pathway*, *hexosamine pathway*, *Protein Kinase C (PKC) pathway* dan penumpukan zat yang disebut sebagai *advanced glycation endproducts* (AGEs) (Garza-Garcia *et al.*, 2019).

1) Jalur polioliol (*polyol pathway*)

Jalur polioliol pada metabolisme glukosa menjadi aktif saat kadar glukosa intrasel meningkat. Enzim pertama pada jalur ini adalah aldosa reduktase yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol menggunakan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) sebagai kofaktor. Afinitas

aldosa reduktase untuk peningkatan glukosa pada kondisi hiperglikemik menyebabkan sorbitol berakumulasi dan menggunakan lebih banyak NADPH. Aktivasi enzim aldosa reduktase memudahkan timbulnya kerusakan sel. (Decroli, 2019).



Gambar 5. Jalur Metabolik Mikrosirkulasi Ginjal (Garza-Garcia *et al.*, 2019)

Aktivasi jalur polioli akan meningkatkan kadar sorbitol dan fruktosa. Sorbitol dan fruktosa merupakan agen glikosilasi yang berperan dalam pembentukan AGEs. Penggunaan yang berlebihan NADPH akibat overaktivitas aldosa reduktase menyebabkan berkurangnya kofaktor yang tersedia untuk proses metabolisme seluler dan enzim. Hal ini akan mengurangi kapabilitas sel untuk merespon stres oksidatif, sehingga terjadi peningkatan aktivitas mekanisme kompensasi seperti aktivitas *glucose monophosphate shunt*, penyedia NADPH seluler. Selain itu, penggunaan NAD+ oleh sorbitol dehydrogenase menyebabkan peningkatan rasio

NADPH/NAD yang diartikan sebagai kondisi pseudohipoksia. Penurunan NADPH dapat mengurangi reduksi glutathione pada sel yang mengalami stress oksidatif. Namun hiperglikemia kronis meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan menyebabkan konsumsi NADPH yang berlebihan dalam jalur poliol yang menghambat berkurangnya *glutathione* (GSH), substrat penting untuk aktivitas antioksidan seluler yang dimediasi *glutathione-peroxidase*, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan fungsinya sebagai antioksidan (Decroli, 2019). Penurunan kadar GSH diperkirakan berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif intraseluler yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan stres sel dan apoptosis

2) Jalur heksosamin

Akumulasi berlebihan dari metabolit glikolisis akan mengaktivasi jalur heksosamin. Pada kondisi normal 1-3% glukosa memasuki jalur ini. Pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan pembentukan ROS sehingga terjadi akumulasi metabolit teroksidasi (Decroli, 2019).

Fruktosa-6-fosfat diubah menjadi glukosamin-6-fosfat oleh fruktosa-6- fosfat aminotransferase. Glucosamine-6-fosfat kemudian digunakan sebagai substrat untuk meningkatkan transkripsi sitokin inflamasi yaitu *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan mengubah *transforming growth factor- β 1* (TGF- β 1). Peningkatan kadar TGF- β 1 diketahui meningkatkan komponen matriks mesangial dan

meningkatkan hipertrofi sel ginjal (Garza-Garcia *et al.*, 2019).

3) Jalur protein kinase-C (PKC)

Hiperglikemia menyebabkan *dihydroacetone phosphate* (DHAP) dan akhirnya *diacylglycerol* (DAG). Elemen terakhir ini berkontribusi pada aktivasi PKC, yang pada gilirannya mengatur prostaglandin E2 dan nitrat oksida dalam arteriol aferen yang mengarah ke vasodilatasi dan meningkatkan angiotensin II melalui arteriol eferen yang berakhir dengan vasokonstriksi. Fenomena vaskular ini meningkatkan tekanan glomerulus dan sesuai dengan apa yang dikenal sebagai hiperfiltrasi glomerulus (Garza-Garcia *et al.*, 2019).

Protein kinase-C juga memediasi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang mengarah pada peningkatan permeabilitas MBG dan menginduksi *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) dan TGF- β 1 yang mendukung deposisi matriks ekstraseluler dan penebalan MBG (Garza-Garcia *et al.*, 2019).

4) Pembentukan *Advanced Glycation End Product*

Hiperglikemia menyebabkan glukosa dapat bereaksi melalui proses non enzimatis dengan asam amino bebas dan menghasilkan AGEs. Peningkatan AGEs menyebabkan kerusakan pada glomerulus. Interaksi yang terjadi antara AGEs ekstraseluler dengan *receptor for advanced glycation end product* (RAGE) akan meningkatkan produksi ROS intraseluler dan *up regulation* faktor transkripsi dan produknya, misalnya VEGF, dll (Huang & Khardori, 2017).

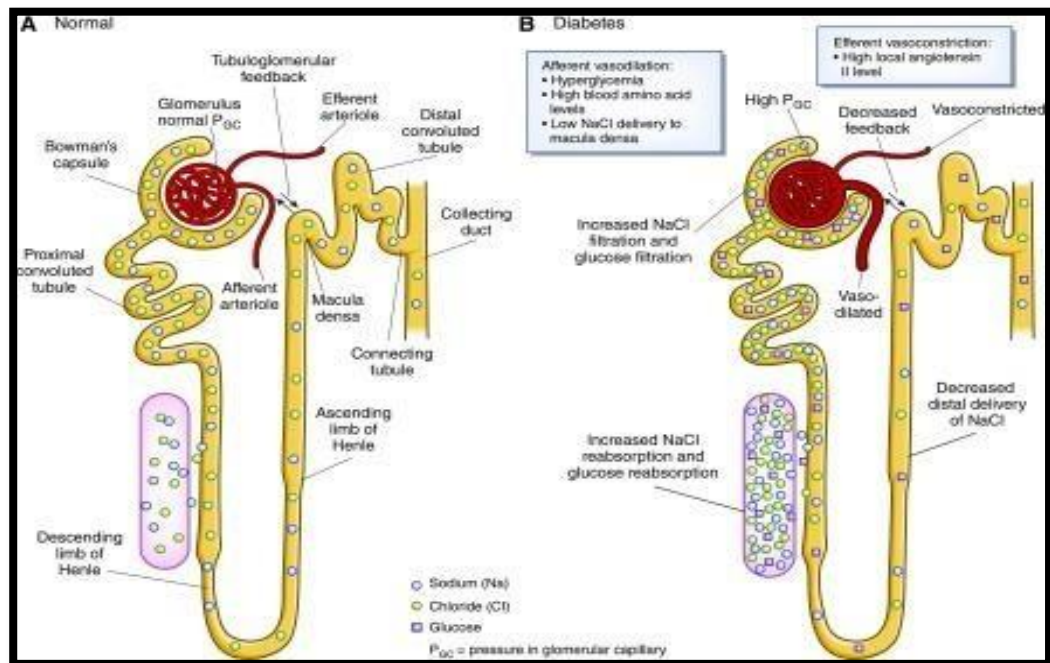
Advanced glycation end products merusak sel dengan memodifikasi atau merusak fungsi protein intraseluler dan ekstraseluler. Selain itu juga dapat mengikat berbagai reseptor proinflamasi yang kemudian mengaktifkan produksi sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α , *growth factor* seperti TGF- β 1, VEGF, *platelet-derived growth factor* B (PDGF-B), CTGF dan peningkatan ROS. Akumulasi AGEs pada protein di mesangial akan mengakibatkan terjadinya *cross linked* yang juga menangkap makromolekul di sekitarnya dan mampu mengubah struktur dan sifat kolagen matriks protein. Adanya penimbunan ini dalam jangka panjang akan merusak membran basalis dan mesangium yang akhirnya akan merusak seluruh glomerulus (Garza-Garcia *et al*, 2019).

b. Jalur hemodinamik

Perubahan metabolik kritis menyebabkan gangguan hemodinamik ginjal serta meningkatkan inflamasi dan fibrosis pada fase awal diabetes, termasuk timbulnya hiperaminoasidemia, menginisiasi hiperfiltrasi dan hiperperfusi glomerulus, serta hiperglikemia (Gambar 6). Resistensi arteriol preglomerulus dan pascaglomerulus serta resistensi tekanan darah sistemik menentukan resistensi kapiler glomerulus. Kombinasi hipertensi sistemik dan dilatasi (penurunan resistensi) arteriol aferen atau kontraksi arteriol eferen akan menyebabkan hipertensi glomerulus. Peningkatan resistensi vascular intrarenal akan menyebabkan kerusakan glomerulus. Dalam keadaan normal, tonus vaskular diatur oleh produksi vasokonstriktor (endotelin, angiotensin II, prostaglandin H₂, *platelet activating factor*, *platelet derived growth factor*) dan mediator

vasodilator seperti *endothelium derived relaxing factor* atau *nitric oxide* dan prostasiklin.

Mekanisme yang mendasari hiperfiltrasi glomerulus adalah akibat peningkatan reabsorpsi glukosa pada tubulus proksimal melalui *sodium–glucose cotransporter 2*, yang akan menurunkan pengiriman zat terlarut distal, khususnya natrium klorida, ke makula densa. Penurunan yang dihasilkan akibat umpan balik tubuloglomerular dapat menyebabkan dilatasi arteriol aferen untuk meningkatkan perfusi glomerulus. Sementara secara bersamaan, produksi lokal angiotensin II yang tinggi pada arteriol eferen menghasilkan kondisi vasokonstriksi. Efek keseluruhannya adalah tekanan intraglomerulus yang tinggi disertai adanya hiperfiltrasi glomerulus (Tuttle, 2017; Heerspink *et al.*, 2016).



Gambar 6. Nefron pada Kondisi Normal dan Diabetik dengan Perubahan Hemodinamik Ginjal (Alicic *et al.*, 2017)

Aktivasi *Renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), terutama melalui angiotensin II dan endotelin-1, menghasilkan efek vasokonstriksi pada arteriol eferen dan mengarah ke fenomena hiperfiltrasi yang dikenal luas. Seiring dengan efek hemodinamik ini, kedua molekul meningkatkan hipertrofi dan proliferasi sel mesangial, deposisi matriks ekstraseluler, hipertensi, disfungsi endotel, inflamasi, dan fibrosis (Alper, 2014; Garza-Garcia *et al.*, 2019).

2.2.4 Klasifikasi Nefropati Diabetik

Klasifikasi Nefropati diabetik telah digambarkan secara rinci oleh Mogensen menjadi 5 tahap bergantung pada evaluasi fungsional penyakit ginjal yang berdasarkan pada pengukuran eGFR dan albuminuria (Garza-Garcia *et al.*, 2019; Brownlee *et al.*, 2016).

1. Tahap 1 (*Hiperfiltration Hypertrophy Stage*)

Tahap *Hiperfiltration Hypertrophy* ditemukan eGFR normal atau meningkat 20-50%. Peningkatan filtrasi akan disertai hipertrofi ginjal. Albuminuria persisten belum timbul secara nyata. Tahap ini masih *reversible*, berlangsung antara 0-2 tahun sejak awal diagnosis DM ditegakkan.

2. Tahap 2 (*Silent Stage*)

Tahap *Silent* didapatkan eGFR normal atau meningkat dan ekskresi abumin masih normal. Tahap ini terjadi setelah 2-5 tahun diagnosis DM ditegakkan. Pada tahap ini mulai ditemukan perubahan struktur glomerulus, termasuk penebalan membran basalis glomerulus (MBG) dan ekspansi mesangial, namun belum ditemukan manifestasi klinis.

3. Tahap 3 (*Incipient diabetic nephropathy*)

Tahap *incipient diabetic nephropathy* terjadi antara 5-15 tahun setelah diagnosis DM ditegakkan, atau ditandai dengan meningkatnya ekskresi albumin di urin (mikroalbuminuria persisten) yang berkisar antara 30-300 gram/24 jam. Tekanan darah ditemukan meningkat. Secara histologis didapatkan peningkatan ketebalan MBG dan volume mesangium fraksional dalam glomerulus (El Din *et al.*, 2017).

4. Tahap 4 (*Overt diabetic nephropathy*)

Tahap *Overt diabetic nephropathy* merupakan tahap nefropati yang sudah lanjut yang berlangsung sekitar 10-20 tahun setelah DM terjadi. Pada tahap ini terjadi proteinuria yang menetap disertai hipertensi. Ekskresi albumin dalam urin umumnya > 300 mg/24 jam. Tahap ini dapat dijumpai komplikasi mikro/makrovaskular lain seperti retinopati, neuropati, dislipidemia dan sindrom nefrotik (Garza-Garcia *et al.*, 2019).

5. Tahap 5 (*End Stage Renal Disease*)

Tahap *End Stage Renal Disease* ditemukan eGFR sudah sedemikian rendah sehingga penderita menunjukkan tanda sindrom uremik dan memerlukan tindakan khusus seperti dialisis dan cangkok ginjal. Tahap ini di mulai di atas 20-30 tahun setelah onset DM ditegakkan (Garza-Garcia *et al.*, 2019).

2.2.5 Diagnosis

a. Manifestasi klinis

Awal perjalanan pasien dengan penyakit ND sering tidak menunjukkan gejala. Pasien sering terdiagnosa selama dilakukan skrining, yaitu ditemukan adanya kadar kreatinin 30 hingga 300 mg/g dan/atau adanya penurunan eGFR berkelanjutan di bawah 60 ml/menit per 1,73 m². Setelah nefropati terjadi, biasanya pasien datang dengan gejala kelelahan, urin berbusa (protein urin lebih besar dari 3,5 g per hari), serta edema pedis akibat vaskular perifer terkait hipertensi, penyakit arteri koroner, dan retinopati diabetik (Varghese *et al.*, 2020). Pada saat dilakukan pemeriksaan fisik, temuan fisik yang terkait dengan diabetes melitus jangka panjang yang mengarah pada perkembangan DKD meliputi hal berikut ini (Batuman *et al.*, 2021)

- 1) Hipertensi
- 2) Penyakit oklusi vaskular perifer (penurunan nadi perifer, bruit karotis)
- 3) Bukti adanya neuropati diabetik berupa penurunan sensasi halus dan penurunan refleks tendon
- 4) Bukti bunyi jantung keempat saat pemeriksaan auskultasi jantung
- 5) Ulkus kulit/osteomyelitis yang tidak sembuh-sembuh

b. Pemeriksaan Laboratorium

1) Pemeriksaan Glukosa

Kriteria diagnosis DM berdasarkan PERKENI 2021 dan ADA 2022:

- a) Pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP) \geq 126 mg/dL.
Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau;
- b) Pemeriksaan glukosa darah \geq 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 g, atau

- c) Pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS) \geq 200 mg/dL dengan keluhan klasik (Polifagia, polidipsi atau poliuria), atau
- d) Pemeriksaan HbA1C \geq 6,5%, dengan menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang terstandarisasi oleh NGSP.

2) Pemeriksaan Albuminuria

Nefropati diabetik didiagnosis dengan adanya albuminuria persisten pada dua atau lebih pemeriksaan urinalisis, yang mana dilakukan setidaknya berjarak antara 3 hingga 6 bulan dengan menggunakan sampel urin pagi hari. Albuminuria persisten adalah adanya albumin pada urin yang lebih besar dari 300 mg selama 24 jam atau lebih besar dari 200 mikrogram per menit. Albuminuria yang meningkat sedang adalah ketika laju ekskresi albumin urin antara 30 hingga 300 mg selama 24 jam. Hal ini merupakan penanda awal nefropati diabetik. Sangat penting untuk menyingkirkan infeksi saluran kemih (ISK) sebagai penyebab albuminuria melalui pemeriksaan urinalisis (Varghese *et al.*, 2020).

International Society of Nephrology (ISN) menganjurkan penggunaan *albumin creatinine ratio* (ACR) untuk penilaian proteinuria serta sebagai sarana pemantauan. Pemeriksaan ACR umumnya digunakan sebagai pengganti pemeriksaan kadar albumin urin 24 jam karena sulitnya pengumpulan urin selama 24 jam. Pemeriksaan ACR menggunakan urin sewaktu. Metode pemeriksaan ACR dengan urin sewaktu memiliki kelebihan yaitu tidak memerlukan waktu lama dalam pengambilan sampel, cukup akurat menggambarkan ekskresi albumin rata-rata karena dapat mengoreksi variasi hasil pemeriksaan, lebih memudahkan dan nyaman bagi pasien sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam melakukan pemeriksaan. Pemeriksaan ACR

memiliki kelemahan karena membutuhkan pemeriksaan secara serial untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat (Decroli & Eva, 2019). Nilai normal ACR urin adalah kurang dari 30 mg/g, peningkatan ekskresi albumin urin didefinisikan jika hasil ACR lebih dari atau sama dengan 30 mg/g. Variabilitas biologis yang tinggi >20% antara pengukuran, sehingga 2 dari 3 spesimen ACR urin yang dikumpulkan dalam periode 3-6 bulan harus abnormal sebelum mempertimbangkan pasien memiliki albuminuria yang tinggi (ADA, 2022).

3) Pemeriksaan *Estimated Glomerular Filtration* (eGFR)

Estimated Glomerular Filtration (eGFR) adalah perhitungan berdasarkan hasil tes kreatinin serum bersama dengan variabel lain seperti usia, jenis kelamin, dan ras, tergantung pada persamaan yang digunakan. *Estimated Glomerular Filtration* berguna untuk menentukan stadium dan memantau perkembangan CKD (Fried & Carlton, 2019).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) merekomendasikan perhitungan eGFR menggunakan *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Gosmanova *et al.*, 2014). Persamaan CKD-EPI adalah eGFR yang umumnya digunakan secara rutin oleh laboratorium dengan serum kreatinin dan kalkulator eGFR yang tersedia *online*, eGFR < 60 mL/menit/1,73 m² dianggap abnormal meskipun optimal ambang batas untuk diagnosis klinis masih diperdebatkan pada orang dewasa yang lebih tua.

c. Pemeriksaan histopatologi

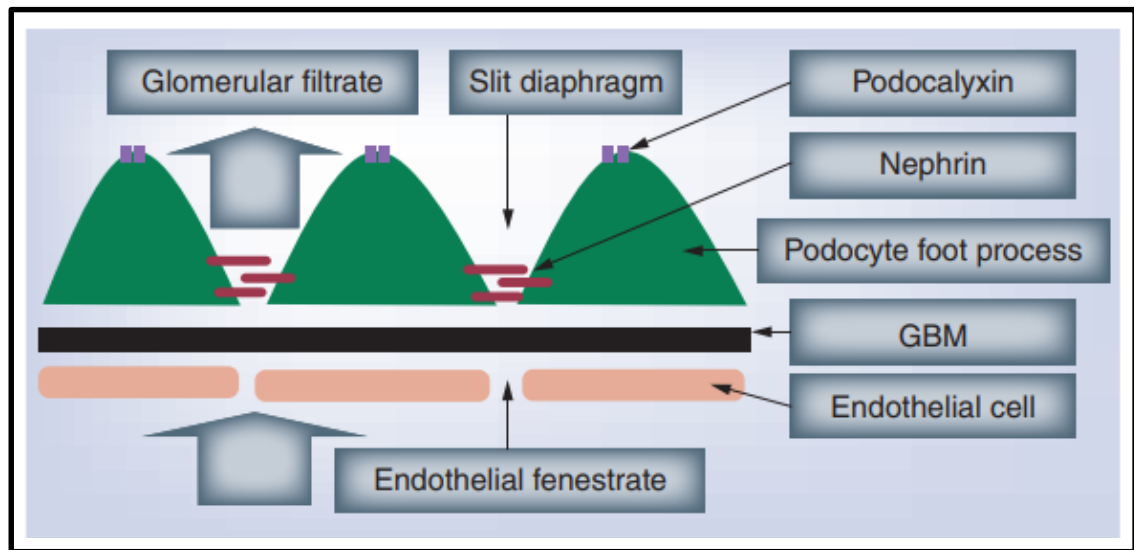
Biopsi ginjal merupakan *gold standart* diagnosis ND, risiko perdarahan harus dipertimbangkan dengan hati-hati pada pasien yang menderita hipertensi, disfungsi ginjal, atau anemia (Qi *et al.*, 2017). Manifestasi patologis ND adalah glomerulosklerosis dengan penebalan membran basalis di glomerulus dan ekspansi mesangial serta peningkatan penimbunan mesangial (Alicic *et al.*, 2017).

Perubahan dini yang terjadi pada ginjal diabetik adalah hiperfiltrasi di glomerulus, hipertrofi glomerulus, peningkatan ekskresi albumin urin (EAU), peningkatan ketebalan membran basal, ekspansi mesangial dengan penimbunan protein-protein MES seperti kolagen tipe I dan tipe V, fibronektin, Periostin, *Tenascin-C*, serta mukopolisakarida asam (Alicic *et al.*, 2017). Nefropati diabetik lanjut ditandai dengan proteinuria, penurunan fungsi ginjal, penurunan bersihan kreatinin, glomerulosklerosis dan fibrosis interstisial (Alicic *et al.*, 2017).

2.3 Nefrin

Dinding kapiler glomerulus memiliki desain unik yang memfasilitasi fungsinya. Dinding ini terdiri dari tiga lapisan yaitu; endotelium fenestrasi, membran basal glomerulus (MBG) dan epitel yang dibentuk oleh podosit. Nefrin adalah protein transmembran integral dari superfamili imunoglobulin, merupakan protein yang pertama kali diidentifikasi di slit diafragma pada tahun 1998. Nefrin merupakan protein terkait podosit yang memainkan peran penting dalam mempertahankan integritas struktural dan fungsional penghalang filtrasi ginjal. Nefrin diekspresikan meluas pada aspek lateral slit diafragma dan merupakan komponen utama dari slit diafragma yang

tanpanya fungsi glomerulus terganggu. Nefrin menghambat filtrasi molekul - molekul besar ke dalam saluran kemih. Nefrin berinteraksi dengan banyak protein podosit dan protein celah diafragma lainnya dan juga memediasi jalur pensinyalan sel dalam podosit (Akankwasa *et al.*, 2018) ; (Li and He, 2015)



Gambar 7. Ilustrasi Dari Penghalang Filtrasi Ginjal (Akankwasa *et al.*, 2018)

Molekul Nefrin diyakini berinteraksi dalam celah melalui interaksi homofilik dan heterofilik dengan nefrin yang lainnya dan dengan protein keluarga *Neph* membentuk substruktur berpori di SD. Nefrin mRNA pertama kali terdeteksi pada badan berbentuk S selama perkembangan ginjal sampai akhir. Nefrin mRNA juga menunjukkan pola penyambungan khas yang tampaknya diatur secara berbeda dalam berbagai entitas penyakit. Nefrin mRNA memiliki regulasi yang sangat unik oleh antisense alami mRNA dan regulasi dua arah dengan molekul yang terkait dengan filtrin. Nefrin adalah protein transmembran dengan 1.241 residu dan berat molekul yang dihitung 135 kD tanpa modifikasi pascatranslasi. Nefrin terdiri dari sebuah domain ekstraseluler yang

mengandung delapan modul seperti IgG dan satu motif mirip fibronektin tipe III, satu domain transmembran tunggal dan domain intraseluler pendek yang mengandung sembilan tirosin. Domain seperti IgG adalah tipe C2 yang biasanya ditemukan pada protein yang berpartisipasi dalam interaksi sel-sel dan interaksi sel-matriks. Nefrin memiliki dua sistein residu di setiap domain mirip IgG, yang dapat membentuk jembatan disulfida antara molekul nefrin atau dengan protein lain yang mengarah ke interaksi homofilik nefrin. Molekul atau interaksi heterofilik nefrin dengan yang lain dengan protein SD (Li and He, 2015)

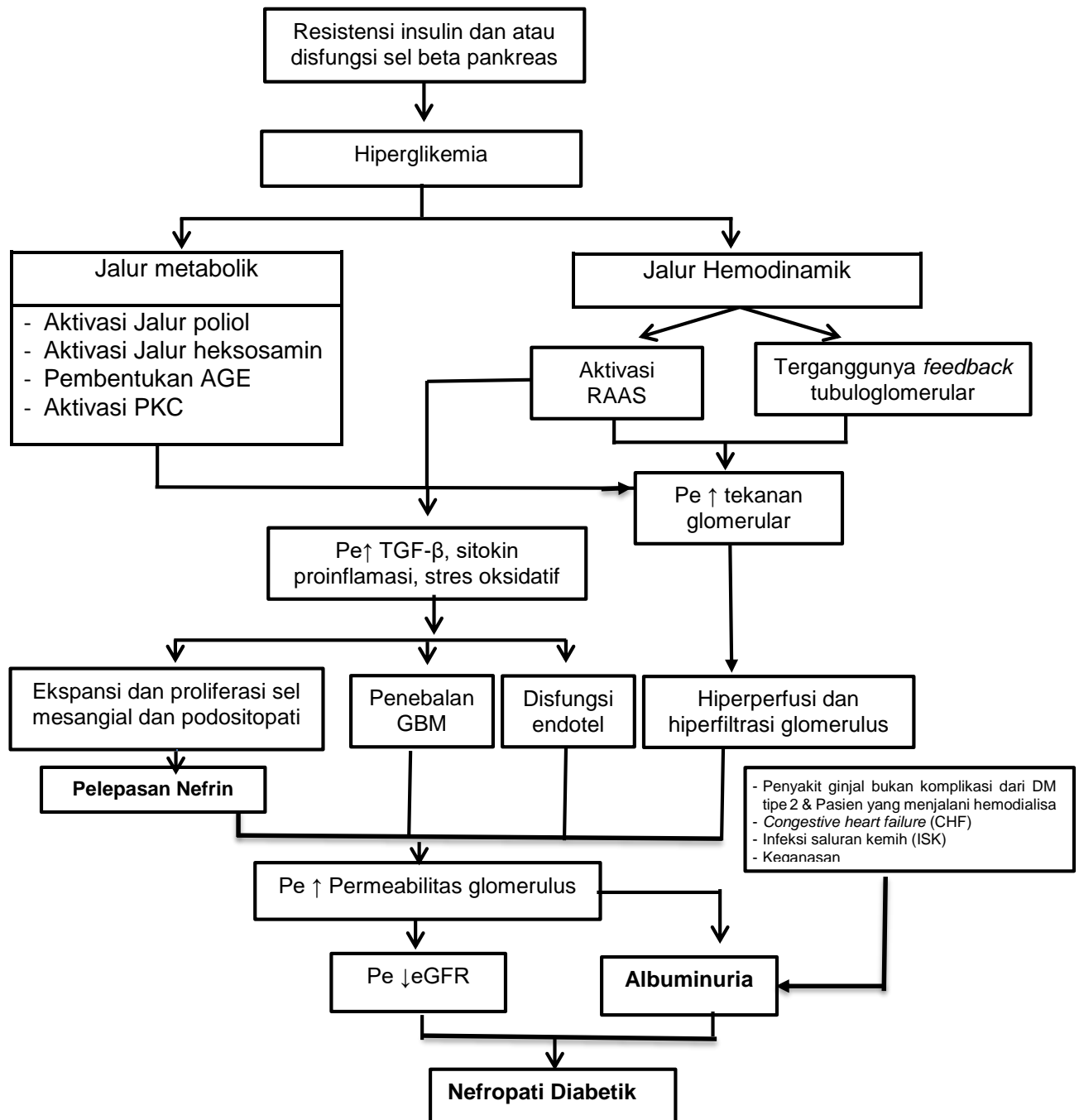
2.4 Nefrin pada Nefropati Diabetik

Salah satu komplikasi utama dari DM adalah nefropati diabetik yang menjadi penyebab utama dari gagal ginjal stadium akhir. Nefropati diabetik ditandai dengan peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap protein, penebalan membran basal glomerulus yang menyebabkan fibrosis ginjal, dan akumulasi matriks ekstraseluler yang berlebihan di mesangium. Baik sel mesangial dan podosit memainkan peran penting dalam patogenesis perubahan ini. Penelitian terbaru telah menyoroti kedua mediator dan molekul pensinyalan intraseluler yang mana glukosa tinggi dan terjadi inflamasi menginduksi deposisi matriks ekstraseluler yang abnormal. Lebih jauh lagi, mekanisme beberapa jalur kerusakan akibat hiperglikemia dan hipertensi dapat terjadi pada tingkat sel. Penemuan nefrin, molekul kunci dari celah diafragma, telah menekankan pentingnya podosit dalam mempertahankan penghalang selektif ukuran glomerulus. Nefrin yang hilang pada kedua studi eksperimental nefropati diabetik dan tentang podosit yang dibiopsi telah menunjukkan bahwa hal ini relevan dengan diabetes, seperti glukosa tinggi, AGE, angiotensin II, dan inflamasi, memiliki efek yang merusak kelangsungan hidup podosit (Gruden *et al.*, 2015)

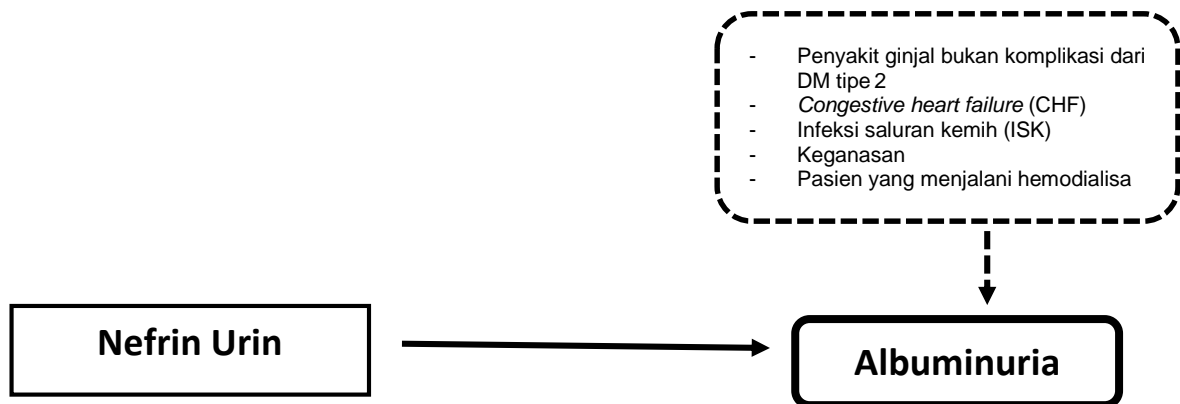
ACE inhibitor dan *Angiotensin Receptor Blocker*, yang memodulasi *Renin-Angiotensin System* (RAS), sudah dikenal mengurangi proteinuria. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa agen-agen tersebut dapat menormalkan penurunan ekspresi nefrin pada penelitian model-model diabetes baik pada kadar mRNA maupun protein. Penelitian-penelitian yang menggunakan ramipril ataupun valsartan dapat menormalkan perubahan struktural, seperti pelebaran foot process podosit dan penebalan GBM. Agen-agen yang memodifikasi RAAS juga dapat memodifikasi redistribusi ZO-1 spesifik. Podosit mengekspresikan baik reseptor-reseptor angiotensin II tipe 1 dan tipe 2 serta sudah diketahui bahwa angiotensin II menyebabkan peningkatan cAMP dan pengaturan ulang dari sitoskeleton aktin dari podosit, yang dinormalkan dengan memblok kedua reseptor secara simultan. Stimulasi podosit yang dikulturkan dengan angiotensin II atau albumin yang terglikasi telah terbukti menyebabkan penurunan ekspresi nefrin (Benedictus, 2014).

BAB III KERANGKA PENELITIAN




3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan :

-  : Variabel Bebas
-  : Variabel Terikat
-  : Variabel Perancu