



**ANALISIS KADAR MINDIN URIN PADA PENDERITA  
DIABETES MELITUS TIPE 2**

**REGINA ANDINI MAULIDYA  
P062211023**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**ANALISIS KADAR MINDIN URIN PADA PENDERITA  
DIABETES MELITUS TIPE 2**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**REGINA ANDINI MAULIDYA  
P062211023**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**TESIS**

**ANALISIS KADAR MINDIN URIN PADA PENDERITA DIABETES  
MELITUS TIPE 2**

**REGINA ANDINI MAULIDYA  
P062211023**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal  
Agustus 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada  
Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Sekolah Pasca Sarjana  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

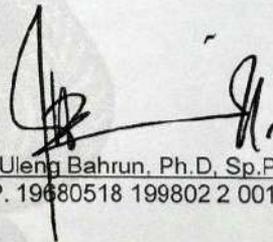
Mengesahkan:

Pembimbing Utama



DR. dr. Liong Boy Kurniawan, Sp.PK(K)  
NIP. 19840714 201012 1 008

Pembimbing Pendamping,



dr. Uleg Bahrun, Ph.D, Sp.PK(K)  
NIP. 19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi  
Biomedik,



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

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin,



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

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini menyatakan bahwa, tesis berjudul "Analisis Kadar Mindin Urin pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (DR. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K) dan dr. Uleng Bahrun Ph.D., Sp.PK(K). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan oleh penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal (Community Practitioner, Vol.21 Issue 5, DOI: 10.5281/zenodo.11184238) sebagai artikel dengan judul "Analysis of Urine Mindin Type 2 Diabetes Mellitus Patients". Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16 Agustus 2024



Regina Andini Maulidya

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah Puji Syukur kehadirat Allah SWT., yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas limpahan berkat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini yang berjudul **“ANALISIS MINDIN URIN PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2”** yang sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan studi di Program Studi Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan kritikan yang membangun dari segala pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan banyak terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K)** selaku Ketua Komisi Penasihat dan **dr. Uleng Bahrn., Ph.D., Sp.PK(K)** selaku Anggota Komisi Penasihat, serta kepada Tim Penguji tesis saya, **Dr. dr. Alfian Zainuddin., MKM., Dr. dr. Hasyim Kasim., Sp.PD-KGH., dan Dr. dr. Nurahmi., M.Kes, Sp.PK(K)**, yang telah memberi kesediaan waktu, saran serta bimbingan sejak masa perkuliahan hingga penyusunan hasil penelitian ini.

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

1. Orang tua tercinta Syamsul Bakhri AK, S.Pd.,M.Si, Nurlia Naim, S.Si.,M.kes, Hamsinah, S,Sos.,M.Ap, (alm) Abd Manaf Lantara dan kedua saudaraku Rezha Rizaldy Bhaswara dan Nurul Azizah atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi selama ini.
2. Kepala Laboratorium Patologi Klinik RS Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK(K) guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan

kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.

3. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan., M.Kes., Sp.PK(K) selaku pembimbing utama sekaligus ketua konsentrasi kimia klinik yang senantiasa memberikan bantuan, bimbingan, motivasi dan dukungan kepada penulis sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
4. dr. Uleng Bahrin, Ph.D., Sp.PK(K) selaku pembimbing damping yang senantiasa memberikan bantuan, bimbingan, motivasi dan dukungan kepada penulis sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
5. Semua Dosen dan Staf Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran serta bantuan selama penulis menjalani masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini.
6. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
7. Seluruh pasien yang telah bersedia dan meluangkan waktunya untuk menjadi responden dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.

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

Makassar, 16 Agustus 2024

**Regina Andini Maulidya**

Penulis

## ABSTRAK

REGINA ANDINI MAULIDYA. **Analisis Kadar Mindin Urin pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2** (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Uleng Bahrun).

Mindin merupakan protein matriks ekstraseluler yang disekresikan, memberikan spektrum efek yang luas pada sistem imun bawaan. Mindin dikaitkan dengan nefropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi dari diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Cedera podosit adalah peranan penting patologis ND, yang dapat melepaskan protein spesifik seperti mindin sebagai penanda kerusakan ginjal akibat DM. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kadar mindin urin pada penderita DMT2 dan non diabetes melitus (non-DM). Penelitian dengan desain potong lintang melibatkan 76 subjek yang terdiri dari 51 subjek DMT2 dan 25 non-DM. Kadar mindin diukur dengan metode ELISA. Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar mindin urin pada subjek DMT2 201,77 pg/mL lebih tinggi dibandingkan subjek non-DM 190,70 pg/mL, tetapi tidak bermakna secara statistik ( $p=0.128$ ). Dengan demikian, mindin dapat dijadikan sebagai prognostik kejadian ND pada penderita DMT2.

**Keywords:** Mindin Urin, Nefropati Diabetik, Diabetes Melitus Tipe 2

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

## ABSTRACT

REGINA ANDINI MAULIDYA. **Analysis of Urine Mindin Levels on Patient with Type 2 Diabetes Melitus** (supervised by Liong Boy Kurniawan and Uleng Bahrun).

Mindin, a secreted extracellular matrix protein, plays a crucial role in the innate immune system and is correlated to diabetic nephropathy (DN), a common complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Podocyte injury, a key pathological feature of DN, leads to the release of specific proteins such as mindin, which can serve as markers for diabetes-induced kidney damage. This study aimed to assess urinary mindin levels in patients with T2DM compared to non-diabetic individuals. Utilizing a cross-sectional design, the study included 76 subjects, with 51 having T2DM and 25 being non-diabetic. Mindin levels were quantified using the ELISA method. Results indicated that the mean urinary mindin level in T2DM subjects was 201.77 pg/mL, compared to 190.70 pg/mL in non-diabetic subjects, although the difference was not statistically significant ( $p=0.128$ ). Consequently, mindin may be considered as a potential prognostic marker for the incidence of DN in T2DM patients.

**Keywords:** Urine Mindin, Diabetic Nephropathy, Type 2 Diabetes Melitus

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

## DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL -----	i
PERNYATAAN PENGAJUAN-----	ii
HALAMAN PENGESAHAN -----	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS-----	iv
UCAPAN TERIMA KASH-----	v
ABSTRAK-----	vii
ABSTRACK -----	viii
DAFTAR ISI -----	ix
DAFTAR TABEL -----	xi
DAFTAR GAMBAR -----	xii
DAFTAR SINGKATAN -----	xiii
BAB I PENDAHULUAN -----	1
A. Latar Belakang-----	1
B. Rumusan Masalah-----	2
C. Tujuan Penelitian -----	2
D. Manfaat Penelitian-----	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA -----	4
A. Diabetes Melitus Tipe 2 -----	4
B. Mindin -----	10
C. Hubungan Mindin Urin dengan Diabetes Melitu Tipe 2 -----	14
D. Kerangka Teori-----	17
E. Kerangka Konsep-----	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN -----	19
A. Desain Penelitian -----	19
B. Tempat dan Waktu Penelitian -----	19
C. Populasi dan Sampel Penelitian-----	19
D. Perkiraan Besaran Sampel -----	20

E. Kriteria Sampel -----	21
F. Izin Penelitian -----	21
G. Pengumpulan Sampel-----	21
H. Cara Kerja Mindin -----	21
I. Definisi Operasional-----	24
J. Alur Penelitian-----	26
K. Analisis Data -----	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN-----	28
A. Hasil Penelitian-----	28
B. Pembahasan -----	30
BAB V PENUTUP -----	33
A. Kesimpulan -----	33
B. Saran-----	33
DAFTAR PUSTAKA -----	34
LAMPIRAN -----	40

## DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1 Klasifikasi Diagnosis DM ( <i>ADA</i> )	7
Tabel 2 Karakteristik Responden Pada Subjek Penelitian DMT2 dan Non DM	28
Tabel 3 ACR dan HbA1c pada Subjek DM tipe 2	29
Tabel 4 Perbandingan Kadar Mindin pada Subjek Penelitian DM tipe 2 dan Non DM	29
Tabel 5 Kolerasi Kadar Mindin Urin dengan <i>Albumin Creatinin Ratio</i> Pada subjek DMT2	30

## DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1 Struktur Mindin-----	11
Gambar 2 Struktur GBM-----	12
Gambar 3 Proses <i>podocyte foot processes</i> -----	13

## DAFTAR SINGKATAN

---

Lambang/singkatan	Arti dan Keterangan
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
BAK	Buang Air Kecil
CKD	<i>Chronic kidney disease</i>
DM	Diabetes Melitus
ECM	<i>Extracellular Matrix</i>
EMT	Epitelial-mesenkim transdiferensiasi
ESKD	<i>End Stage Kidney Disease</i>
FS	<i>F-Spondin</i>
GBM	<i>Glomerular Basal Membrane</i>
GDPT	Glukosa Darah Puasa Terganggu
HG	High Glucose
HGP	<i>Hepatic glucose production</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
Int $\alpha$ 3	Integrin alfa 3
LPS	Lipopolisakarida
ND	Nefropati Diabetik
MBG	Membran Basal Glomerulus
NAG	<i>N-acetyl-<math>\beta</math>-D-glucosaminidase</i>
NIDDM	<i>Non insulin dependent diabetes melitus</i>
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PTM	Penyakit Tidak Menular
RI	Resistensi Insulin
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
TSR	Trombospondin type I repeat
WHO	<i>World Health Organization</i>
WT1	Wilms Tumor 1

---

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

*World Health Organization* (WHO) pada tahun 2010 mengemukakan bahwa 60% kematian semua umur di dunia penyebabnya adalah penyakit tidak menular (PTM). Diabetes melitus (DM) menduduki peringkat ke enam sebagai penyebab kematian. Sekitar 1,3 juta jiwa meninggal karena diabetes melitus dan 4% meninggal dunia sebelum usia 70 tahun. Diperkirakan pada tahun 2030 penyakit diabetes melitus menduduki urutan ke tujuh penyebab kematian di seluruh dunia. Secara umum negara yang berpenghasilan rendah menunjukkan angka prevalensi diabetes terendah sedangkan negara yang berpenghasilan menengah keatas menunjukkan prevalensi diabetes tertinggi di dunia (WHO, 2015)

Prevalensi diabetes di dunia diperkirakan sebesar 2,8% pada tahun 2020 dan meningkat pada tahun 2030 sebesar 4,4%. Jumlah kasus penderita diabetes diproyeksikan meningkat pada tahun 2020 sebesar 171 juta penduduk hingga mencapai 366 juta penduduk pada tahun 2030. Negara – negara di Asia berkontribusi sebesar >60% dari populasi diabetes di seluruh dunia (*Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 2011). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), prevalensi diabetes melitus di seluruh dunia sebesar 1,9% dan menjadikan diabetes melitus sebagai penyebab kematian pada urutan ke tujuh di seluruh dunia, sedangkan pada tahun 2012 angka kasus diabetes melitus di seluruh dunia sebanyak 371 juta jiwa penduduk, dengan proporsi kasus sebesar 95% dari populasi dunia yang mengalami diabetes melitus (Fatimah RN, 2015).

Di Indonesia, prevalensi penduduk yang berumur lebih dari 15 tahun yang menderita diabetes melitus pada tahun 2013 sebesar 6,9% dengan perkiraan jumlah kasus sebesar 13.191.564 juta penduduk. Sebanyak 30,4% kejadian telah terdiagnosis sebelumnya serta 73,7% belum terdiagnosis sebelumnya Indonesia dengan penduduk sekitar 210 juta jiwa, sebesar 10 juta jiwa menderita diabetes melitus. Hal tersebut membuat Indonesia menempati urutan ke 4 negara dengan kasus diabetes terbanyak setelah India, Cina, dan Amerika Serikat (Riskesdas, 2013).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu penyakit gangguan metabolik ditandai dengan terjadinya kenaikan glukosa darah akibat

penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas ataupun gangguan dari fungsi insulin atau disebut sebagai resistensi insulin (Departemen Kesehatan. 2005). Diabetes melitus tipe 2 tidak hanya disebabkan oleh kurangnya dari sekresi insulin, akan tetapi karena sel – sel sasaran insulin gagal atau tidak dapat merespon insulin secara normal (Bennett P, 2008).

Mindin (spondin2), protein sekretori yang terkait dengan perkembangan saraf dan kekebalan, merupakan anggota protein superfamili *trombospondin type 1 repeat* (TSR), dan memiliki glikosilasi unik *C-mannosylation* dalam strukturnya. Masih belum jelas apakah *C-mannosylation* memainkan peran fungsional dalam biosintesis mindin dalam sel. *C-mannosylation* memainkan peran fungsional dalam pengangkutan protein superfamili TSR dalam sel (Inay Y & Ihara Yoshito. 2020). Mindin merupakan protein *extracelullar matrix* (ECM) yang disekresikan, memberikan spektrum efek yang luas pada sistem imun *innate* (bawaan) (Wang LF, *et al.* 2018).

Mindin dikaitkan dengan nefropati diabetik, cedera podosit, kolitis, asma, alergi, iskemia hati dan cedera reperfusi dan cedera otak iskemik. Di sisi lain, dilaporkan sebagai faktor pelindung terhadap obesitas, hipertrofi jantung, dan fibrosis (Dogan T *et al.* 2018).

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu “Bagaimanakah kadar mindin urin pada penderita diabetes melitus tipe 2 dan non diabetes melitus?”

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui kadar mindin urin pada penderita diabetes melitus tipe 2 dan non diabetes melitus.

## **2. Tujuan Khusus**

Tujuan khusus pada penelitian ini yaitu:

- a. Untuk mengetahui kadar mindin urin pada penderita diabetes melitus tipe 2.
- b. Untuk mengetahui kadar mindin urin pada penderita non diabetes melitus tipe 2.
- c. Untuk membandingkan kadar mindin urin pada penderita diabetes melitus tipe 2 dan non diabetes melitus.

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

### **1. Manfaat Praktis**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah pemahaman bagi tenaga medis khususnya Ahli Teknologi Laboratorium Medis mengenai mindin urin pada penderita diabetes melitus tipe 2.

### **2. Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi peneliti selanjutnya yang berhubungan dengan mindin urin pada penderita diabetes melitus tipe 2.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. DIABETES MELITUS TIPE 2

##### 1. Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang secara genetik serta klinis termasuk dalam heterogen, dengan manifestasi yaitu hilangnya toleransi pada karbohidrat, apabila sudah berkembang penuh secara klinis, maka diabetes melitus ditandai dengan adanya hiperglikemia puasa dan postprandial, penyakit vaskular angiopati serta aterosklerosis (Bennett, P. 2008). DM merupakan suatu kumpulan gejala yang muncul pada seseorang karena peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin yang progresif yang dilatar belakangi oleh resistensi insulin (Soegondo dkk, 2013).

Diabetes melitus adalah penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia serta gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak yang dikaitkan dengan kekurangan secara absolut ataupun relatif dari kerja dan sekresi insulin. (Buraerah, Hakim. 2010).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) diabetes melitus merupakan kelompok gangguan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. Hiperglikemia kronik berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dari beberapa organ tubu seperti mata, ginjal, serta saraf dan pembuluh darah. (*American Diabetes Association*. 2014). Jadi DM merupakan sekumpulan gejala yang ditandai dengan terjadi peningkatan kadar glukosa darah akibat dari defisiensi insulin baik relatif maupun absolut (Soegondo. 2013). Peningkatan dari jumlah kasus diabetes terjadi karena pertumbuhan populasi, urbanisasi, penuaan, peningkatan prevalensi obesitas, berkurangnya aktifitas fisik, serta perubahan gaya hidup (Riskesdas, 2013).

Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu penyakit hiperglikemik akibat insensivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin menurun hanya sedikit atau bahkan masih berada dalam rentang normal, karena insulin tetap dihasilkan oleh sel  $\beta$  pankreas, maka diabetes melitus tipe 2 disebut juga sebagai *non insulin dependent diabetes melitus* (NIDDM) (Slamet S, 2008). Diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2) merupakan jenis diabetes yang paling umum dari DM. Diabetes melitus tipe 2 terjadi pada saat tubuh tidak mampu memproduksi insulin yang cukup atau terjadi gangguan kemampuan insulin berproduksi. Pada DM Tipe 2 tubuh tidak

memproduksi insulin yang cukup sehingga sulit mempertahankan tingkat glukosa yang normal (Kerner & Bruckel, 2014)

## 2. Epidemiologi

Secara epidemiologi, pada tahun 2030 diperkirakan prevalensi diabetes melitus di Indonesia mencapai 21,3 juta penduduk. (Diabetes Care. 2004). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) pada tahun 2007, melaporkan bahwa proporsi penyebab kematian karena diabetes pada kelompok usia 45-54 tahun pada daerah perkotaan menduduki peringkat ke dua yaitu 14,7%, sedangkan daerah pedesaan menduduki peringkat ke enam yaitu 5,8%. Penyakit Tidak Menular sudah menjadi masalah kesehatan masyarakat, baik secara global, regional, maupun lokal, salah satu PTK yang banyak mendapat perhatian yakni diabetes melitus (Departemen Kesehatan, 2013).

Kejadian diabetes melitus tipe 2 lebih tinggi pada wanita dibandingkan pada laki – laki, karena wanita secara fisik memiliki peluang dalam peningkatan indeks massa tubuh (IMT) yang lebih besar dibandingkan laki – laki (Bennett P, 2008).

## 3. Patogenesis dan Patofisiologi

Diabetes melitus adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh karena kekurangan insulin secara relatif ataupun absolut. Terdapat 3 jalur yang dapat menyebabkan defisiensi insulin antara lain sebagai berikut:

- a. Sel – sel beta pankreas terjadi kerusakan karena pengaruh dari luar seperti virus, zat kimia, dan lain – lain.
- b. Penurunan atau desensitasi reseptor glukosa pada pankreas.
- c. Kerusakan atau desensitasi reseptor insulin pada jaringan perifer (Buraerah, Hakim., 2010)

Patogenesis diabetes melitus tipe 2 meliputi terjadinya resistensi insulin perifer, gangguan *hepatic glucose production* (HGP) dan penurunan fungsi sel beta yang pada akhirnya akan menuju ke kerusakan total sel beta. Pada stadium pradiabetes pertama timbul resistensi insulin (RI) yang kemudian disusul dengan peningkatan sekresi insulin untuk mengkompensasi resistensi insulin supaya kadar glukosa darah tetap dalam keadaan normal. Kelamaan sel beta tidak dapat lagi mengkompensasi resistensi

insulin sehingga kadar glukosa darah meningkat dan fungsi sel beta semakin menurun. Penurunan fungsi sel beta berlangsung secara progresif hingga akhirnya sama sekali tidak dapat lagi mensekresi insulin (Soegondo, 2013).

Patofisiologi diabetes melitus tipe 2 disebabkan terjadinya gangguan metabolik yang progresif yakni resistensi insulin serta gangguan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Pada awalnya resistensi insulin (RI) menyebabkan kemampuan dari insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah menjadi terganggu, sehingga pankreas harus mensekresi insulin lebih banyak agar mengatasi kenaikan glukosa darah. Pada tahap tersebut, individu kemungkinan mengalami gangguan toleransi glukosa (tahap pradiabetes), akan tetapi belum memenuhi kriteria sebagai penderita diabetes melitus. Kondisi RI akan terus berlanjut dan semakin bertambah berat, sedangkan pankreas tidak dapat lagi secara terus menerus meningkatkan kemampuan sekresi insulin yang cukup untuk mengontrol glukosa darah. Terjadinya peningkatan produksi glukosa hati, sehingga penurunan pemakaian glukosa dan lemak oleh otot berperan dalam terjadinya hiperglikemia kronis saat puasa dan setelah makan. Oleh karena itu, sekresi insulin oleh beta pankreas akan menurun dan terjadi kenaikan kadar glukosa darah semakin bertambah berat. Perubahan dari proses toleransi glukosa, mulai dari kondisi normal, toleransi glukosa terganggu dan diabetes melitus tipe 2 dapat dilihat sebagai keadaan yang berkesinambungan (Soewondo, 2007; Nasution, LK., 2017).

#### **4. Diagnosis**

Beberapa keluhan yang terjadi pada penderita diabetes melitus. Tes diagnostik (Tabel 1) untuk penderita diabetes melitus yang dapat dipertimbangkan apabila muncul salah satu dari gejala umum dari diabetes, yaitu poluria, polidipsia, serta polifagia (Kerner and Bruckel, 2014).

##### **a. Polifagia**

Polifagia merupakan keadaan penderita merasa lapar atau nafsu makan meningkat, akan tetapi berat badan semakin menurun. Kondisi ini terjadi akibat glukosa dalam darah tidak mampu ditransfer ke sel dengan baik oleh insulin. Sel membutuhkan glukosa untuk menghasilkan energi, akibat dari

glukosa terjebak dalam darah, keadaan inilah yang memicu respon rasa lapar ke otak.

b. Polidipsia

Polidipsia merupakan keadaan penderita merasa haus yang sangat berlebih. Keadaan tersebut merupakan efek dari polifagia. Glukosa yang terjebak di dalam darah menyebabkan tingkat osmolaritas menjadi meningkat. Glukosa darah perlu untuk diencerkan, hal inilah yang menyebabkan respon haus ke otak.

c. Poliuria

Poliuria merupakan keadaan di mana penderita mengalami perasaan ingin buang air kecil (BAK) yang berlebihan. Kondisi tersebut terjadi ketika osmolaritas darah tinggi, sehingga perlu untuk dibuang ke ginjal. Apabila glukosa darah dibuang hal itu membutuhkan air untuk menurunkan osmolaritas dari glukosa darah, hal inilah yang memicu kejadian poliuria.

Tabel 1. Klasifikasi Diagnosis DM (*American Diabetic Association*)

<b>Tes Diagnosis</b>	<b>Nilai</b>
1. Gejala klasik DM + Kadar glukosa darah sewaktu	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
2. Gejala klasik DM + Kadar glukosa darah puasa	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
3. Kadar glukosa darah 2 jam PP TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gr glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

## 5. Komplikasi

Komplikasi dari diabetes melitus sangat luas, bahkan hampir mencakup semua organ tubuh. Salah satu komplikasi diabetes melitus yakni nefropati diabetik. Nefropati diabetik merupakan

gangguan dari fungsi ginjal karena kebocoran selaput penyaring darah. Kebocoran tersebut bisa menyebabkan lolosnya protein albumin masuk ke dalam urin. Terdapatnya albumin di dalam urin biasa disebut dengan albuminuria yaitu indikasi terjaidnya nefropati diabetik. Jika kadar albumin sudah diketahui sejak awal maka mampu segera dilakukan terapi. Pengobatan sejak dini dapat menunda bahkan menghentikan laju penyakit. Pengobatan meliputi kontrol tekanan darah. Tindakan tersebut dianggap sangat penting untuk melindungi fungsi ginjal. Selain itu dilakukan pula pengendalian kadar glukosa darah dan pembatasan asupan protein (Swastika MRD, 2007).

Secara umum komplikasi diabetes melitus terbagi menjadi 2 bagian yaitu sebagai berikut :

a. Komplikasi makrovaskular

Komplikasi makrovaskular merupakan komplikasi terhadap pembuluh darah arteri yang lebih besar, sehingga dapat menyebabkan aterosklerosis. Aterosklerosis dapat menyebabkan timbulnya beberapa penyakit seperti penyakit jantung koroner (PJK), penyakit pembuluh darah pada otak, serta penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi makrovaskular sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang pada umumnya menderita dislipidemia, hipertensi, dan kegemukan (Fowler, 2011; Antari & Esmond, 2017).

b. Komplikasi mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular utamanya terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 1. Hiperglikemia yang persisten serta pembentukan protein yang terglikasi dapat menyebabkan dinding pembuluh – pembuluh darah kecil. Hal tersebut yang mendukung timbulnya komplikasi – komplikasi mikrovaskular seperti retinopati, nefropati, dan neuropati (Fowler, 2011; Antari & Esmond, 2017).

## 6. Pencegahan

Pencegahan kejadian diabetes melitus terbagi menjadi empat bagian yaitu antara lain (Sujaya, I Nyoman., 2009; Fatimah, RN., 2015):

a. Pencegahan premordial

Pencegahan premordial merupakan upaya pencegahan dengan memberikan penyuluhan kepada masyarakat sehingga

dapat mencegah terjadinya penyakit dengan cara memperbaiki dari kebiasaan, gaya hidup, dan faktor risiko lainnya.

Pencegahan premodial pada penyakit diabetes melitus seperti menciptakan prakondisi sehingga masyarakat dapat merasa bahwa mengkonsumsi makanan kebarat – baratan merupakan pola makan yang kurang baik untuk tubuh, pola hidup yang santai atau kurang aktivitas serta obesitas tidak baik bagi kesehatan tubuh (Slamet S., 2008; Fatimah, RN. 2015).

b. Pencegahan primer

Pencegahan primer merupakan upaya pencegahan yang ditujukan pada individu yang termasuk kelompok risiko yang tinggi, yakni pada individu yang belum menderita diabetes melitus, akan tetapi berpotensi untuk menderita diabetes melitus, antara lain sebagai berikut:

- 1) Kelompok usia tua ( $\geq 45$  tahun)
- 2) Kegemukan atau *overweight* ( $IMT \geq 27$ )
- 3) Tekanan darah tinggi (140/90 mmHg)
- 4) Riwayat keluarga DM (genetik)
- 5) Riwayat melahirkan bayi baru lahir  $\geq 4000$  g
- 6) Dislipidemia (Trigliserida  $\geq 200$  mg/dL)
- 7) Pernah toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT)

Sejak dini seharusnya sudah ditanamkan tentang pentingnya olahraga yang teratur, pola dan jenis makanan yang sehat, menjaga bentuk tubuh atau tidak terlalu gemuk (Slamet S., 2008; Fatimah, RN. 2015).

c. Pencegahan sekunder

Pencegahan sekunder merupakan upaya pencegahan atau menghambat adanya penyulit dengan tindakan mendeteksi secara dini dan memberikan pengobatan sejak awal penyakit timbul. Dalam pengelolaan penderita diabetes melitus, sejak dini sudah semestinya diwaspadai dan sebisa mungkin dapat dicegah kemungkinan terjadinya penyulit menahun. Pilar utama pengelolaan diabetes melitus adalah sebagai berikut:

- 1) Penyuluhan
- 2) Perencanaan makanan
- 3) Latihan jasmani
- 4) Obat hipoglikemik

d. Pencegahan tersier

Pencegahan tersier merupakan upaya pencegahan terjadinya kecacatan yang lebih lanjut dan dapat merehabilitasi penderita sedini mungkin, sebelum kecacatan tersebut menetap. Pelayanan kesehatan yang holistik serta terintegrasi sangat diperlukan, terutama pada rumah sakit rujukan (Slamet S., 2008; Fatimah, RN. 2015).

## **B. MINDIN**

### **1. Definisi**

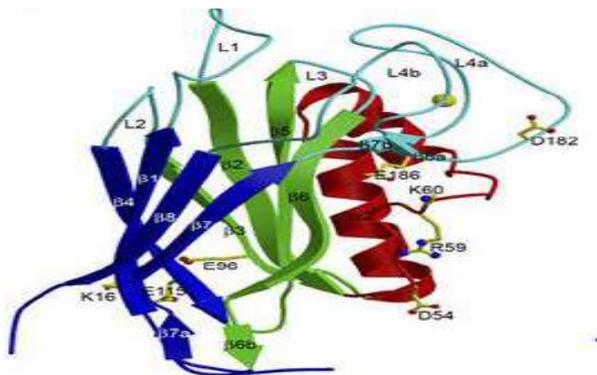
Mindin (juga disebut spondin 2, SPON2) adalah anggota keluarga mindin-/F-spondin dari protein matriks ekstraseluler (ECM) yang disekresikan. Protein ini awalnya diidentifikasi pada ikan zebra dan secara selektif diekspresikan dalam lamina basal (S, Higashijima *et al.*, 1997). Mindin adalah protein yang disekresikan yang mendorong adhesi dan pertumbuhan neuron embrionik hipokampus *in vitro* (Y, Feinstein., 1999). Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa mindin sangat penting untuk inisiasi respon imun bawaan dan mewakili molekul pengenalan pola yang unik di ECM (YW, He., 2004). Selanjutnya, mindin dilaporkan berfungsi sebagai ligan integrin (W, Jia., 2005). Integrin juga merupakan molekul kunci untuk cedera podosit. Oleh karena itu, kami fokus pada ekspresi mindin di glomeruli dan menentukan apakah peningkatan mindin pada urin dikaitkan dengan perkembangan diabetes melitus (Murokashi M, *et al.* 2010).

Dalam pewarnaan imunohistokimia, protein mindin terutama terlokalisasi di podosit karena ekspresi WT1 (*Wilms Tumor 1*) terbatas pada podosit di glomeruli dewasa. Analisis *western blot* menunjukkan bahwa tingkat ekspresi protein mindin di glomeruli kelompok tinggi kalori pada mencit usia 20 minggu juga secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok diet standar (Murokashi M, *et al.*, 2010)

### **2. Struktur Molekul Mindin**

Mindin adalah protein matriks ekstraseluler (ECM) yang sangat terkonservasi yang banyak diekspresikan di limpa dan kelenjar getah bening (YW He, *et al.* 2004). Ini adalah anggota keluarga mindin-F-spondin (FS) dari protein ECM yang disekresikan

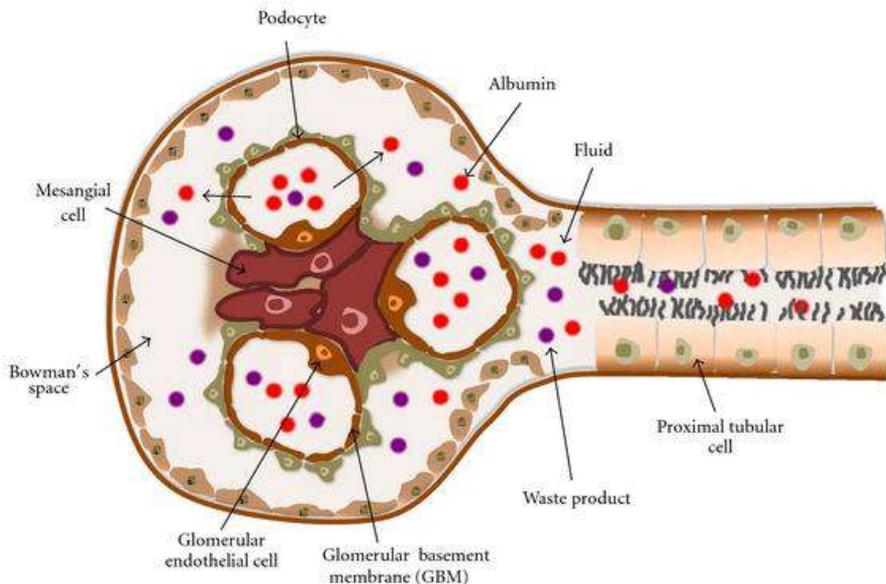
yang juga mencakup FS mamalia, mindin *zebrafish* 1 dan mindin 2, dan *Drosophila* M-spondin. Mindin awalnya diidentifikasi pada *zebrafish* dan diamati terakumulasi secara selektif di lamina basal. Selanjutnya, gen penyandi tikus dan mindin manusia dikloning. Mouse Spon2 cDNA mengkodekan kerangka baca terbuka dari 330 asam amino dengan massa molekul terhitung 36 kDa. Mindin tikus adalah protein yang disekresikan yang mendorong adhesi dan pertumbuhan neuron embrionik hipokampus *in vitro*. Semua anggota keluarga mindin-FS berbagi tiga domain struktural. Dua domain, FS1 dan FS2 (untuk F-spondin), unik untuk keluarga ini. Domain ketiga, disebut thrombospondin-type 1 repeats (TSRs), ditemukan dalam kelompok besar protein termasuk trombospondin, famili semaphoring 5, dan famili protein ADAM (disintegrin dan metalloproteinase). Struktur kristal dari domain FS dari mindin manusia ditunjukkan sebagai domain yang memediasi pengikatan integrin (Y Li, *et al.* 2009). Mindin juga berfungsi sebagai molekul pengenalan pola untuk mikroba patogen (YW, He *et al.*, 2004) dan sebagai ligan integrin untuk perekrutan sel inflamasi dan priming sel T (Z, Li *et al.*, 2009). Struktur Spondin 2 (mindin) dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Mindin (Li Yili & Cao *et al.* 2009)

Kapiler glomerulus dilapisi oleh endotel berfenestrasi, yang berhubungan erat dengan membran basal glomerulus (GBM). Juga terkait dengan GBM adalah lapisan epitel viseral yang terdiri dari podosit. Podosit terdiri dari badan sel dan proses yang memungkinkan untuk membungkus proyek seperti jari tentang kapiler glomerulus. Di antara proses kaki podosit adalah ruang yang dibentangkan oleh celah diafragma agar tidak masuk ke ultrafiltrat. Bahan/cairan yang melewati endotel, GBM, dan diafragma podosit/celah masuk ke dalam ruang bowman, dan cairan

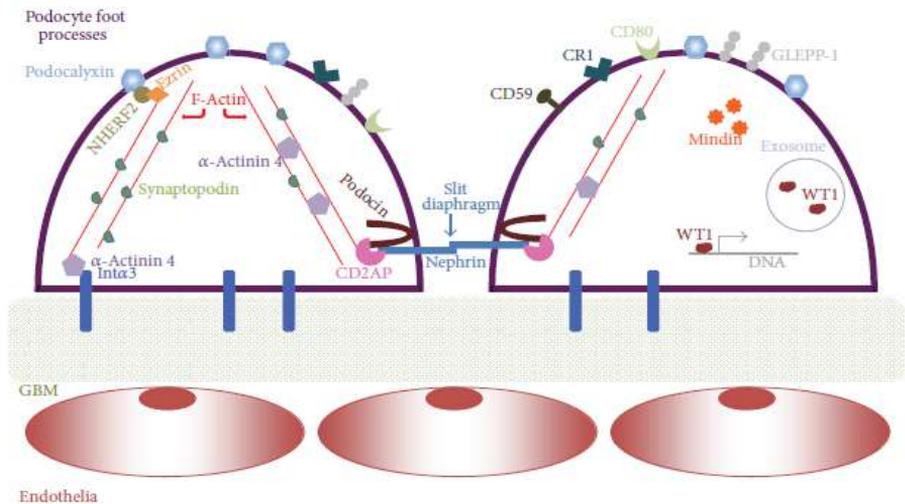
pada titik ini disebut ultrafiltrasi. Ultrafiltrat dari sini melewati panjang nefron dan saluran kemih. Podosit yang terletak di sisi kiri kapiler yang ditunjukkan (Gambar 2) diperlihatkan dalam keadaan normal dan sehat: terdapat prosesus kaki dengan diafragma celah yang berkembang di antaranya. Sebaliknya, sisi kanan kapiler menunjukkan podosit dari fenotipe yang terluka (2) ada penipisan (manifestasi lain dari podosit yang terluka tidak digambarkan, tetapi dapat dibaca di koran), dan kadang-kadang podosit dapat melepaskannya nanti sehingga dapat ditemukan dalam urin (Sekulic, Miroslav & Sekulic, Simona Pichler. 2013).



Gambar 2. Struktur GBM (Tanaka, Yuki *et al.* 2012)

Podosit terletak di atas membran basal glomerulus (GBM) dan ditambatkannya sebagian oleh integrin alfa 3 ( $Int\alpha 3$ ). Diafragma celah diilustrasikan dengan nefrin dari prosesus kaki yang berdekatan yang berinteraksi dan membentuk struktur "seperti ritsleting". Sitoskeleton aktin (terdiri dari F-aktin) menyatukan permukaan apikal, lateral, dan basal dari prosesus kaki: protein membran (podocalyxin, nephrin, integrin alfa 3, dll.) melalui protein adaptor (CD2AP, -aktinin 4, dll.) berinteraksi dengan aktin sehingga dapat memodulasinya. Protein tumor Wilms 1 (WT1) telah diidentifikasi sebagai faktor transkripsi dan juga terlokalisasi dalam eksosom. Mindin telah dilokalisasi di dalam glomeruli, khususnya

pada podosit proses ini ditunjukkan pada Gambar 3 (Sekulic, Miroslav & Sekulic, Simona Pichler. 2013).



Gambar 3. Proses *podocyte foot processes* (Sekulic, *et al.* 2013)

### 3. Peran Mindin dalam Penyakit Radang

Berdasarkan penelitian He, *et al* penelitiannya mengukur konsentrasi serum TNF dan IL-6 sebagai sitokin pada tikus yang terjadi defisiensi mindin yang diobati dengan lipopolisakarida (LPS) (YW, He *et al.*, 2004). Konsentrasi serum sitokin pada tikus yang kekurangan mindin hanya sedikit meningkat setelah pemberian obat LPS. Makrofag dan sel mast dari tikus yang kekurangan mindin menunjukkan respons yang berkurang terhadap rangsangan spektrum mikroba yang luas. Mindin mengenali LPS melalui domain TSR-nya. Mindin juga berfungsi sebagai opsonin untuk fagositosis makrofag bakteri. Y, Li *et al* melaporkan bahwa tikus yang kekurangan mindin dapat membersihkan virus influenza yang mati, sedangkan makrofag yang kekurangan mindin menunjukkan gangguan aktivasi setelah infeksi influenza. Jadi, mindin adalah molekul pengenalan pola yang sangat penting untuk memulai respon imun bawaan seperti *Toll-like receptor 4* (TLR4) (W, Jia *et al.*, 2008)

## C. HUBUNGAN MINDIN URIN DENGAN DIABETES MELITUS TIPE2

Nefropati diabetik adalah penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir (ESKD) di Amerika Serikat, Jepang, dan sebagian besar Eropa (N. Ismali, *et al.* 1999) Hampir 30% pasien diabetes mengalami nefropati diabetik meskipun glukosa darah dan/atau kontrol tekanan darahnya ketat. Penelitian dalam beberapa tahun terakhir menunjukkan bahwa peradangan dan sitokin inflamasi merupakan penentu dalam pengembangan komplikasi diabetes mikrovaskular seperti neuropati, retinopati, dan nefropati. Mindin telah dipelajari sebagai faktor penting dalam respon imun (Murokashi M, *et al.*, 2011). Nefropati diabetik (DN) telah menjadi penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir di seluruh dunia (Ritz dkk, 1999; Chang YP *et al.*, 2017). Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa populasi orang dengan penyakit ginjal kronis yang berhubungan dengan diabetes di Cina meningkat, dan diperkirakan jumlahnya adalah 24,3 juta (Zhang dkk, 2016).

Berdasarkan penelitian B. Guleng, *et al* menunjukkan bahwa ekspresi mRNA mindin diregulasi selama peradangan yang diinduksi dekstran sulfat natrium dan juga diregulasi oleh stimulasi in vitro CpG-ODN. Selain itu, mindin menginduksi faktor nuklir- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Aktivasi promotor dengan cara yang dimediasi TLR-9 (B. Guleng, *et al.* 2010)

Berbeda dengan reaksi imun sebagai respons terhadap infeksi akut atau peradangan, proses imun pada penyakit kronis seperti nefropati diabetik dapat menjadi proses yang sulit dideteksi. Urine mudah dilakukan pemeriksaan, dan oleh karena itu, sebagai media diagnostik memungkinkan deteksi biomarker yang noninvasif. Dengan 70% protein urin berasal dari ginjal dan saluran kemih, dan 30% disaring oleh ginjal, biomarker urin kemungkinan besar terkait dengan disfungsi ginjal atau perubahan sistemik (S. Decramer, *et al.* 2008).

Albuminuria telah digunakan sebagai penanda diagnostik yang berguna secara klinis untuk memprediksi nefropati diabetik, tetapi sensitivitas dan spesifitas albuminuria tidak cukup tinggi untuk mendeteksi tahap awal dari nefropati diabetik (Murakoshi M. 2010). Pada perubahan struktural yang signifikan pada tahap mikroalbuminuria dapat dideteksi pada pasien diabetes tipe 2. Oleh karena itu, perlu dikembangkan pengukuran yang lebih sensitif untuk mendeteksi stadium awal cedera ginjal pada pasien dengan nefropati diabetik. Penanda inflamasi harus menjadi biomarker yang berguna untuk diagnosis atau pemantauan komplikasi diabetes, terutama penyakit ginjal. Hasil akhir yang Murokashi M, *et al* dapatkan yakni mindin bisa

menjadi biomarker awal perkembangan nefropati diabetik. (Murokashi M, *et al.* 2010)

Seperti disebutkan di atas, data *microarray* Murokashi M, *et al* menyarankan hubungan antara mindin dan nefropati diabetik. B. Guleng *et al* fokus pada ekspresi mindin di glomeruli dan berusaha untuk menentukan apakah peningkatan mindin urin dikaitkan dengan perkembangan nefropati diabetik (Murokashi M, *et al.* 2011)

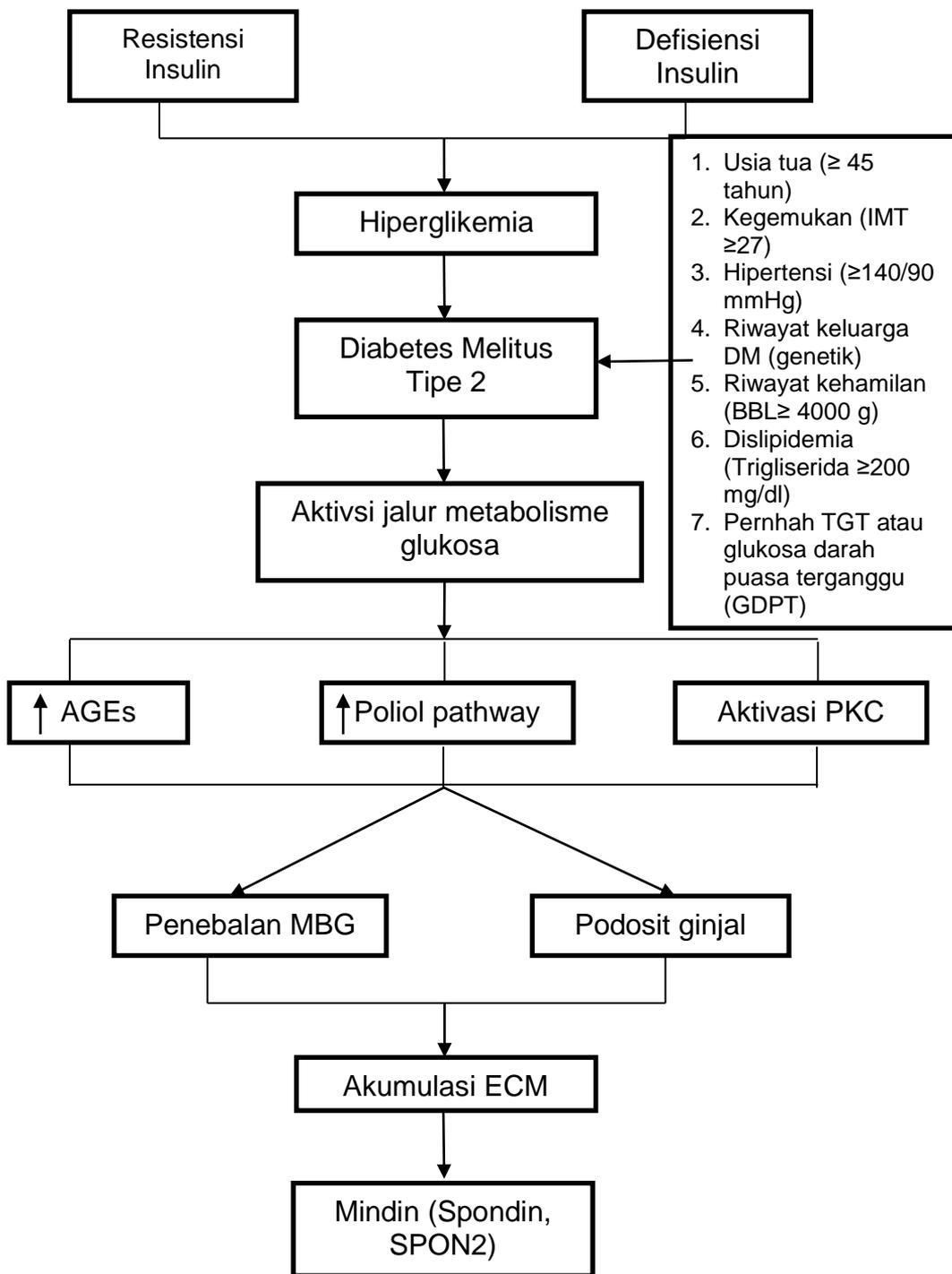
Untuk menentukan apakah stimulasi *high glucose* (HG) meningkatkan produksi protein mindin, Murokashi M, *et al* memeriksa kultur podosit yang diinkubasi dalam HG. Mindin terdeteksi dalam supernatan kultur podosit karena merupakan protein yang disekresikan. Kadar mindin urin lebih tinggi pada pasien dengan DM Tipe 2 dibandingkan pada individu yang sehat dan meningkat secara bertahap dengan perkembangan ND, namun, kadar tersebut pada pasien diabetes dengan normoalbuminuria rendah (<10 mg/g) tidak berbeda bila dibandingkan dengan individu sehat dengan normoalbuminuria rendah. Kadar mindin urin pada pasien dengan DM Tipe 2 secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan IgA nefropati meskipun tingkat albuminuria yang sama ( $p = 0,05$ ). Mindin urin dapat dideteksi baik pada individu sehat maupun pada pasien dengan DM Tipe 2 dan ND, dan kadarnya meningkat sebanding dengan kadar albuminuria. Studi ini memberikan bukti pertama bahwa mindin diekresikan dalam urin pada pasien dengan DM Tipe 2 dan ND. Mindin mungkin terkait dengan cedera podosit pada pasien dengan DM Tipe 2 dan ND (Murokashi M, *et al.*, 2011).

Analisis perbandingan kandungan mindin dan *N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase* (NAG) urin pasien ND dan pasien DM dengan hasil kandungan mindin dan NAG urin pasien ND dengan stadium *chronic kidney disease* (CKD1), stadium CKD2, stadium CKD3 dan stadium CKD4 secara signifikan lebih tinggi daripada pasien DM. Analisis kandungan mindin dan NAG dalam urin pasien ND stadium CKD, semakin tinggi stadium CKD, maka semakin tinggi kandungan mindin dan NAG dalam urin. Mindin dan NAG dalam urin pasien ND mulai meningkat dari stadium CKD1, yang berhubungan erat dengan kejadian apoptosis sel dan cedera stres oksidatif, dan dapat membantu secara dini diagnosis penyakit. (Wang, Qiang. 2016).

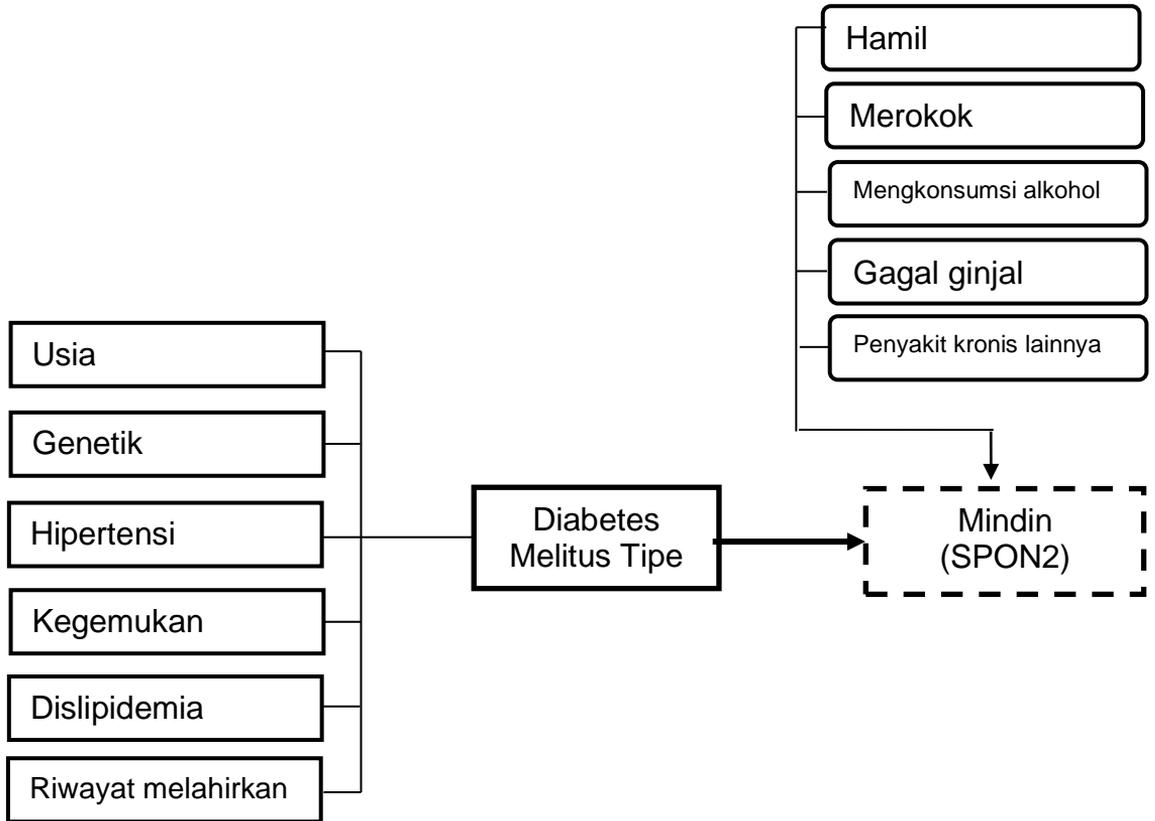
Cedera podosit memainkan peran penting dalam mekanisme patologis DN. Tanda-tanda khas podositopati adalah hipertrofi podosit, *foot process effect*, epitelial-mesenkim transdiferensiasi (EMT), pelepasan dari membran basal glomerulus dan apoptosis (Dai H, *et al.*,

2017; Liapis H, *et al.*, 2013). Tahap awal DN ditandai dengan penurunan progresif jumlah podosit, hilangnya prosesus kaki mereka, pelepasan podosit melalui urin, dan kerusakan diafragma celah filtrasi, yang menyebabkan proteinuria (Weil EJ *et al.*, 2012). Oleh karena itu, keberadaan podosit dan protein spesifiknya dalam urin dapat dianggap sebagai penanda potensial dalam deteksi dini DN. Saat ini, penanda baru untuk deteksi dini DN sedang dievaluasi dan sebagian besar penelitian difokuskan pada protein spesifik podosit seperti podocalyxin, nephrin, synaptopodin, podocin, mindin, dll (Fishea T., 2015; Gluhovschi C., 2016).

## D. KERANGKA TEORI



## E. KERANGKA KONSEP



= variabel bebas



= variabel terikat



= variabel perancu