

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang diakibatkan oleh gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.(Soelistijo et al., 2021) Di dunia setiap tahunnya tercatat sebanyak 2,6 juta kasus baru *Diabetic kidney disease* (DKD) dan diperkirakan akan semakin meningkat jumlahnya.(Deng et al., 2021) Pada tahun 2015, Indonesia menempati peringkat ke tujuh dunia di dunia untuk prevalensi penderita diabetes tertinggi di dunia, sebesar 10 juta.(Ismah et al., 2022) Insidensi DKD yang menyebabkan ESRD meningkat setiap tahunnya,(Gheith et al., 2016) sedangkan insidensi ESRD mengalami penurunan dari 81,6 kasus dalam 1.000 orang pada tahun 2015 menjadi 64 kasus dalam 1.000 orang selama tahun 2020.(Tuttle et al., 2022b) Menurut Federasi Diabetes Internasional (IDF) menyebutkan prevalensi penderita diabetes pada tahun 2021 mencapai angka 536,6 juta dan dapat diprediksikan hingga mencapai 783 juta pada tahun 2045.(Webber, 2013) Menurut IDF prevalensi diabetes tahun 2009 sd tahun 2017 terjadi peningkatan. Pada tahun 2009, diperkirakan ada 285 juta orang yang menderita diabetes(Resti and Cahyati, 2022), meningkat menjadi 366 juta pada tahun 2011(Webber, 2013), 382 juta pada tahun 2013, 415 juta pada tahun 2015,dan 425 juta pada tahun 2017(Resti and Cahyati, 2022). Sedangkan DKD terjadi pada 20-50% pasien diabetes.(Selby and Taal, 2020)

Mortalitas pasien dengan DKD di dunia adalah 31,1% pada pasien dengan diabetes melitus.(Afkarian et al., 2013) Mortalitas pasien dengan DKD di *United Kingdom* adalah 50,3 kematian dalam 1.000 orang setiap tahunnya.(González-Pérez et al., 2021) Mortalitas DKD di Singapura menurut penelitian yang dilakukan oleh clin et al adalah 64 kematian dalam 1.000 orang.(Ang et al., 2016) Mortalitas di United State terdapat mortalitas yang meningkat sebesar 33,6% dalam waktu untuk 20 tahun terakhir.(Mokdad et al., 2022) DKD merupakan penyebab utama terjadinya gagal ginjal. Sekitar 44% pasien baru dengan diagnosis gagal ginjal yang disebabkan diabetes melitus membutuhkan *renal replacement therapy*,(Afkarian et al., 2013) sedangkan di Indonesia sendiri tidak ada studi yang menunjukkan mortalitas pada pasien DKD secara spesifik.

Paragraf diatas menunjukkan tingginya insidensi, prevalensi, mortalitas dan morbiditas pada pasien DKD, dan diperkirakan akan terus meningkat. Oleh karena itu DKD ini merupakan suatu hal yang perlu diberikan perhatian khusus.

DKD ditandai dengan adanya penurunan fungsi ginjal dan albuminuria.(Kalantar-Zadeh et al., 2021) Pada DKD terjadi perubahan struktur dan fungsi renal(Wada and Makino, 2013). Terdapat peningkatan eksresi albumin dan penurunan laju filtrasi glomerulus pada DKD.(Tang and Yiu, 2020) Namun, pada *Non-albuminuric* DKD (NA-DKD) terdapat presentasi non-klasik dimana DKD muncul tanpa adanya albuminuria. *Non-albuminuric* DKD (NA-DKD) diduga dikarenakan oleh makroangiopati yang menyebabkan fibrosis interstitial dan lesi vascular. Pada NA-DKD fibrosis interstitial akibat makroangiopati ini tidak berhubungan (*independent*) dengan albuminuria.(D'Marco et al., 2022; Ekinci et al., 2013) Penelitian penelitian menyatakan gangguan renal pada NA-DKD tidak disebabkan oleh hiperglikemia atau mikroangiopati, namun kerentanan genetik, penuaan, dan arteriosclerosis.(Bhalla et al., 2013) Karena perbedaan tersebut maka penelitian ini berfokus pada DKD dengan albuminuria positif.

DKD adalah hasil dari peningkatan glukosa dalam darah yang berkepanjangan. Mekanisme patofisiologi dari DKD meliputi diantaranya adalah metabolisme, hemodinamik, dan inflamasi disertai fibrosis *pathway*. Metabolisme *pathway* merupakan proses yang terjadi karena penghambatan proses glycolysis sehingga meningkatkan glukosa pada darah. Hemodinamik *pathway* merupakan proses yang berperan pada RAAS yang berfungsi pada vasokonstriksi pembuluh darah. Inflamasi dan fibrosis *pathway* merupakan pathway yang berperan melalui aktivasi *innate immune sistem* dan *low grade inflammatory state* sebagai konsekuensi hiperglikemia yang kronis.(Cao and Cooper, 2011; Toth-Manikowski and Atta, 2015)

Hipoperfusi, atau berkurangnya aliran darah, memainkan peran penting dalam perkembangan DKD melalui hemodinamik *pathway*.(Sugahara et al., 2021) Hemodinamik *pathway* memiliki beberapa jalur, yaitu polyol *pathway*, hexosamine *pathway*, produksi dari advanced glycation end-product (AGEs) dan produksi dari reactive oxygen species (ROS).(Kim and Kim, 2022)

Pada polyol pathway, enzim aldose reduktase mengubah glukosa menjadi sorbitol, yang kemudian diubah menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase. Proses ini menghasilkan ketidakseimbangan oksidator antara NADH dan NAD⁺, yang menyebabkan stres oksidatif pada jaringan ginjal.(Matoba et al., 2020; Sinha and Nicholas, 2023) Selain itu, stres oksidatif yang dihasilkan oleh jalur polioliol dapat mengganggu autoregulasi aliran darah ginjal, yang menyebabkan hipoperfusi.(Thomas et al., 2015a) Autoregulasi yang bermasalah ini dapat meningkatkan tekanan intraglomerular, yang menyebabkan hiperfiltrasi, suatu ciri utama hemodinamik pathway pada DKD.(Kim and Kim, 2022; Mohandes et al., 2023a)

Hexosamine pathway berperan dalam jalur hemodinamik Diabetic Kidney Disease (DKD) dan berhubungan dengan hipoperfusi, suatu kondisi yang ditandai dengan berkurangnya aliran darah ke ginjal.(Cao and Cooper, 2011; Y. Li et al., 2023; Sinha and Nicholas, 2023; Thomas et al., 2015a; Vallon and Komers, 2011; Woodhams et al., 2021) Dalam kondisi normal, hanya sebagian kecil glukosa yang digunakan melalui jalur heksosamin. Namun, dalam kondisi hiperglikemik, seperti pada diabetes, aktivasi hexosamine pathway meningkat.(Vallon and Komers, 2011; Woodhams et al., 2021) *Pathway* ini bertanggung jawab untuk menghasilkan glukosamin-6-fosfat, yang mendorong pelepasan sitokin seperti TGF- β , ICAM-1, VCAM-1, TNF- α , dan CTG. Sitokin sitokin ini berperan dalam inflamasi, proliferasi sel, fibrosis dan renal hypoperfusi melalui melalui RAAS.(Sinha and Nicholas, 2023; Thomas et al., 2015a; Woodhams et al., 2021)

AGEs berkontribusi terhadap disfungsi vaskular dan endotel, inflamasi, dan stres oksidatif, yang semuanya terlibat dalam perubahan hemodinamik dan hipoperfusi yang terlihat pada DKD.(Sinha and Nicholas, 2023; Thomas et al., 2015a)

Hipoperfusi pada DKD berkaitan erat dengan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), gangguan autoregulasi, dan hiperperfusi. Faktor-faktor ini, dengan adanya diabetes, meningkatkan mekanisme patogenetik yang meliputi peningkatan kadar growth factors, hormon vasoaktif, sitokin, dan kemokin dalam ginjal.(Thomas et al., 2015a)

Hiperglykemia - mediated overactivation sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) merupakan komponen utama dari perubahan hemodinamik pada DKD. RAAS memiliki dua jalur: jalur pressor, yang meliputi enzim pengubah angiotensin (ACE), angiotensin II, dan reseptor AT1, serta jalur penghambat (depressor), yang menghambat efek dari jalur pressor. Aktivasi overaktivasi jalur pressor menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan hipertensi sistemik dan glomerulus, yang memperburuk kerusakan ginjal.(Malek et al., 2021)

Angiotensin II berhubungan dengan endothelin, dengan cara menstimulus produksi dari endothelin 1 (ET-1).(Rossi et al., 1999a) ET-1 berkerja sebagai vasokonstriksi pembuluh darah, yang dapat meningkatkan tekanan intraglomerular.(Rossi et al., 1999b, 1999a)

Peningkatan angiotensin II, Aldosteron dan endotelin ini dapat meningkatkan faktor faktor inflamasi.(Tuttle et al., 2022a)

Pada DKD, terjadi gangguan pada autoregulasi aliran darah ginjal (renal blood flow/RBF), yang biasanya membantu mempertahankan aliran darah dan GFR yang relatif konstan meskipun terjadi fluktuasi tekanan darah sistemik. Gangguan ini disebabkan oleh perubahan respons miogenik arteriolar preglomerular dan mekanisme feedback tubuloglomerular. Respons miogenik melibatkan kontraksi arteriolar sebagai respons terhadap peningkatan tekanan, sementara feedback tubuloglomerular mengatur GFR berdasarkan konsentrasi natrium klorida yang berada di makula densa.(Jorge Rico-Fontalvo et al., 2022)

Diagnosis dari DKD dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dan imaging. DKD dikarakteristikan sebagai persisten albuminuria, penurunan *glomerular filtration rate* (GFR), meningkatnya tekanan darah.(Persson and Rossing, 2018) Pada klasik DKD, tanda klinis utama adalah meningkatnya albumin pada urin. (Persson and Rossing, 2018)

Beberapa teknik pencitraan telah digunakan untuk menilai perfusi ginjal pada DKD. Teknik-teknik ini memberikan gambaran yang penting mengenai perfusi ginjal, dan dapat menunjukkan perkembangan dan tingkat keparahan penyakit, diantaranya positron emission tomography (PET), spectral computed tomography (CT), Magnetic resonance Imaging dan ultrasonography.

PET telah digunakan untuk mempelajari perfusi ginjal pada pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK), termasuk pasien dengan DKD. Teknik ini melibatkan penggunaan radiofarmasi pemancar positron yang melacak perfusi ginjal. Deteksi sinyal PET menghasilkan gambar tiga dimensi, yang memberikan perkiraan perfusi ginjal. PET tidak memerlukan zat kontras dan jumlah radiasi pengion minimal, sehingga menjadikannya metode yang aman untuk menilai perfusi ginjal.(Langaa et al., 2021; Päivärinta et al., 2023)

CT Spektral telah digunakan untuk mendeteksi perubahan perfusi dini pada ginjal diabetes. Teknik ini memberikan wawasan tentang patofisiologi yang mendasari DKD, termasuk perubahan perfusi ginjal.(Zheng et al., 2023) CT menggunakan zat kontras untuk menilai perfusi pada ginjal, sedangkan zat kontras dapat memperberat fungsi ginjal pada pasien dengan DKD.(Grade et al., 2015)

Berbagai teknik MRI telah digunakan untuk menilai perfusi ginjal pada DKD. Arterial Spin Labelling (ASL) MRI merupakan pencitraan untuk menilai perfusi pada renal. Teknik-teknik ini dapat memberikan penilaian non-invasif terhadap perfusi ginjal dan aspek-aspek lain dari fungsi ginjal.(Friedli et al., 2023a; Päivärinta et al., 2023; Torreggiani et al., 2022) ASL MRI menggunakan darah sebagai pelacak yang dapat berdifusi secara bebas untuk mengukur perfusi ginjal dalam satuan fisiologis mL/100 g/menit. Prosesnya melibatkan pelabelan proton secara magnetis dalam darah arteri, memperoleh gambar setelah penundaan untuk memungkinkan darah berlabel mencapai ginjal, dan kemudian memproses gambar yang diperoleh dengan menggunakan model matematika untuk menghitung perfusi ginjal. ASL MRI telah diuji dengan metode acuan dan memiliki kemampuan hasil yang baik. Alat ini dapat mendeteksi perbedaan perfusi antara ginjal yang sehat dan ginjal yang sakit, baik pada penyakit ginjal kronis (CKD) maupun pada kondisi akut.(Friedli et al., 2023a; Mora-Gutiérrez et al., 2021, 2017a, 2017b; Päivärinta et al., 2023) MRI ASL pada beberapa tempat di Indonesia masih terbatas penggunaannya.

Ultrasonography, yaitu doppler ultrasound merupakan teknik non-invasive yang digunakan untuk menilai perfusi renal.(Schnell and Darmon, 2015) Renal perfusi pada USG doppler diukur menggunakan Renal Resistive Index (RRI). Perhitungan RRI diukur menggunakan End Diastolic Velocity (EDV) dan Peak Systolic Velocity (PSV).(Darmon et al., 2010)

Berdasarkan pemaparan pada paragraph diatas maka peneliti membawa USG doppler sebagai teknik pencitraan untuk menilai perfusi pada ginjal pasien.

Pemeriksaan laboratorium merupakan salah satu untuk mendiagnosis dan menilai keadaan perfusi pada ginjal. Beberapa biomarker yang berhubungan dengan perfusi pada renal diantaranya VEGF, CysC dan Endothelin.(Schrijvers et al., 2004a, 2004b; Zhao et al., 2022)

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) memiliki korelasi yang bermakna dengan perfusi ginjal dalam konteks fungsi dan penyakit ginjal. VEGF adalah mediator utama angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru, dan sangat penting untuk pemeliharaan mikrovaskular ginjal. Pada ginjal tikus yang mengalami perfusi terisolasi, pemberian VEGF telah terbukti meningkatkan aliran darah ginjal, yang mengindikasikan efek langsung pada perfusi ginjal.(Schrijvers et al., 2004b) Korelasi antara kadar VEGF plasma dan residu fungsi ginjal pada pasien dialisis peritoneal menunjukkan bahwa clearance VEGF ginjal penting, dan perubahan kadar VEGF dapat mencerminkan perubahan fungsi ginjal.(Schrijvers et al., 2004b)

Cystatin C (CysC) adalah protein yang disaring oleh ginjal dan kadarnya dalam darah dapat memberikan informasi tentang fungsi ginjal. Hal ini dianggap sebagai penanda yang lebih dapat dipercaya untuk glomerular filtration rate (GFR) daripada kreatinin, karena produksinya di dalam tubuh merupakan proses yang stabil yang tidak dipengaruhi oleh kondisi ginjal, peningkatan katabolisme protein, faktor diet, usia, atau massa otot.(Murty et al., 2013; Villa et al., 2005) Penelitian telah menunjukkan adanya korelasi antara kadar CysC serum dan perfusi mikrovaskular ginjal. Terdapat penelitian menemukan bahwa parameter perfusi mikrovaskular korteks ginjal berkorelasi positif dengan estimasi GFR, yang dapat dihitung berdasarkan kadar CysC serum.(Zhao et al., 2022) Kadar CysC memiliki kekurangan yaitu kadar dalam darah dipengaruhi oleh umur.(D. C. Chen et al., 2022)

Endothelin (ET), khususnya Endothelin-1 (ET-1), adalah salah satu vasokonstriktor ginjal yang paling ampuh dan memainkan peran penting dalam pengaturan *renal blood flow*, filtrasi glomerulus, transpor natrium dan air, serta keseimbangan asam-basa.(Guan et al., 2015) Pemberian infus ET-1 telah terbukti menurunkan aliran darah ginjal total dan aliran darah kortikal, sementara aliran darah meduler meningkat. Pengurangan perfusi kortikal yang diinduksi oleh ET-1 ini menunjukkan bahwa endothelin memiliki dampak yang signifikan

terhadap distribusi aliran darah di dalam ginjal, dengan efek yang lebih baik pada daerah kortikal, yang mengandung glomerulus dan sebagian besar tubulus ginjal.(Guan et al., 2015; Raina et al., 2020)

Pada paragraph diatas membahas mengenai biomarker biomarker yang berpengaruh pada perfusi renal pada pasien DKD. Berdasarkan hal tersebut peneliti mengambil biomarker VEGF dan endothelin untuk menilai perfusi renal pada pasien DKD.

Pada perfusi renal terdapat peran inflamasi. Salah satu sel yang berperan adalah *dendritic cell* (DC). Oleh karena itu peneliti selanjutnya membahas mengenai DC.

Dendritic cells (DC) memiliki kemampuan untuk menjembatani respon *innate* dan *adaptive immune* dalam konteks inflamasi.(Duran-Salgado and Rubio-Guerra, 2014; Garcia-Fernandez et al., 2020; Meng, 2019; Y. Zhang et al., 2021) Saat terjadi inflamasi, DC mengalami perubahan fenotipe, termasuk migrasi dan aktivasi.(Meng, 2019; Y. Zhang et al., 2021) DC mengenali pathogen dan sinyal bahaya melalui reseptor dan mengaktifkan sinyal kaskade intraselluler dan melepaskan mediator mediator dan sitokin untuk memulai *innate immune response*. DC berperan sebagai *antigen presenting cell* ke limfosit T, sehingga mengaktifasi *adaptive immune respons*.(Wu et al., 2023)

DC memiliki dua macam bentuk yaitu imature dendritic cells (iDC) dan mmature dendritic cells (mDC). iDC terutama berperan dalam mempresentasikan antigen. iDC dapat memfagosit untuk partikel asing atau patogen.(Kim and Kim, 2019a) iDC berperan dalam menurunkan co-stimulatory molecules, menurunkan *MHC II expression*, menurunkan *secretion of pro inflammatory cytokines*, menurunkan glycolysis berbeda dengan mDC yang memiliki peran yang berbanding terbalik.(Mair and Prlic, 2018; Patente et al., 2019)

iDC berdiferensiasi menjadi tolerogenic mDC dan stimulatory mDC tergantung maturasi sinyal yang menstimulasi iDC.(Chistiakov et al., 2015; Domogalla et al., 2017) Sinyal yang menstimuli iDC menjadi tolerogenic mDC berupa stimulus tolerogenic, yaitu TGF- β , IL-10, PGE₂ dll. Sedangkan untuk menjadi stimulatory mDC berupa proinflammatory stimuli, yaitu PAMPs, DAMPs, sitokin inflamasi dan kemokin.(Chistiakov et al., 2015) Stimulatory dendritic cell berperan sebagai sinyal antigenik atau proinflamasi, yang berperan penting untuk memulai dan meregulasi respon imun.(Hubo et al., 2013; Kalantari et al., 2011) Tolerogenic mDC berperan dalam antiinflamasi dengan cara menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan sitokin antiinflamasi.(Hu and Wan, 2011; Kalantari et al., 2011)

VEGF memiliki hubungan dengan DC. VEGF dapat menghambat fungsi DC melalui reseptor 2-RhoA-cofilin1, yang merupakan *antigen presenting cells*.(Laxmanan et al., 2005; Long et al., 2019) VEGF menghambat maturasi dari DC.(Gabrilovich et al., 1996; Ribatti, 2022) DC berperan sebagai penghasil dari VEGF.(Salvi et al., 2016) VEGF pada DKD berperan sebagai angiogenesis dan inflamasi.(Jeong et al., 2020; Kleibert et al., 2023)

Pada paragraph diatas menunjukkan hubungan DC dengan VEGF dalam respon inflamasi. iDC yang mengalami maturasi menjadi tolerogenic mDC, berperan sebagai anti inflamasi. Oleh karena itu peneliti berpendapat bahwa DC autolog dapat berpengaruh terhadap inflamasi pasien DKD, hal ini diharapkan peneliti dapat memperbaiki perfusi renal dan fungsi ginjal.

Berdasarkan beberapa teori, peraturan pemerintah, dan perhimpunan yang dipaparkan diatas, hal tersebut yang menjadi alasan perlu dikembangkan solusi lain. Salah satu solusinya adalah dengan pemberian sel dendritik autolog, namun terapi dendritik autolog saat ini pada beberapa pedoman masih belum sependapat untuk dijadikan baku emas terapi. Berbagai penelitian sel dendritik autolog pada manusia telah dilakukan baik diluar maupun didalam negri. Oleh sebab itu penelitian ini mengambil sampel manusia.

1.2 Rumusan Masalah

DKD adalah suatu keadaan penurunan fungsi ginjal yang diakibatkan hiperglikemia kronis. Penurunan fungsi ginjal ini mengakibatkan meningkatnya morbiditas dan mortalitas. Sehingga hal tersebut memerlukan perhatian khusus. Hipoperfusi merupakan tanda adanya penurunan fungsi ginjal. Hipoperfusi ini dapat didiagnosis melalui pemeriksaan laboratorium dan pencitraan. Pemeriksaan laboratorium untuk menilai perfusi meliputi GFR, albuminuria, dan biomarker lain seperti VEGF dan endothelin. Teknik pencitraan untuk menilai perfusi renal yaitu USG doppler, PET, MRI ASL dan CT Scan. USG doppler merupakan teknik untuk menilai perfusi renal yang non invasive, tidak memerlukan kontras dan tidak ada radiasi. Pada hipoperfusi renal terdapat peran inflamasi. Oleh karena itu diperlukan terapi antiinflamasi

pada pasien DKD. Terapi antiinflamasi pada pasien DKD dapat berupa dendritik sel autolog. Selain itu pada pasien DKD juga memerlukan penatalaksanaan yang komprehensif seperti perubahan gaya hidup, medikamentosa. Terapi sel dendritik autolog merupakan pengobatan masa depan yang berperan dalam imunoterapi. Uji klinik dan klinik menunjukkan hasil yang baik, namun secara praktis belum menjadi standar emas di berbagai pedoman perhimpunan untuk pengobatan pada pasien DKD. Sel dendritik autolog memiliki peranan sebagai antiinflamasi melalui peran tolerogenik mDC. Efek antiinflamasi ini diharapkan dapat menghambat inflamasi yang terjadi pada hipoperfusi renal. Biomarker VEGF, endothelin dan pencitraan USG doppler pada ginjal akan dinilai untuk membandingkan sebelum dan sesudah diberikan perlakuan. Apakah terdapat perbedaan VEGF, endothelin dan pencitraan USG doppler pada ginjal sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang dan rumusan masalah diatas, maka dapat disimpulkan bahwa tujuan riset ini adalah sebagai berikut :

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan perfusi sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog pada pasien *diabetic kidney disease*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan perfusi sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog pada pasien *diabetic kidney disease* menggunakan biomarker serum VEGF.
2. Menganalisis perbedaan perfusi sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog pada pasien *diabetic kidney disease* menggunakan biomarker serum endothelin.
3. Menganalisis perbedaan RI dan PI sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog pada pasien dengan *diabetic kidney disease* menggunakan ultrasonography doppler.

1.4 Kegunaan Penelitian

1.4.1 Kegunaan Teoritis

1. Hasil penelitian diharapkan memberikan sumbangan ilmu pengetahuan kedokteran tentang manfaat pemberian sel dendritik autolog pada pasien dengan diagnosis *diabetic kidney disease*.
2. Hasil penelitian ini diharapkan sebagai sumbangan ilmu kedokteran sehingga dapat dijadikan acuan dalam pengobatan masa depan.

1.4.2 Kegunaan Praktis

Hasil penelitian pemberian sel dendritik autolog menjadi dasar untuk penelitian lanjutan pada pasien dengan *diabetic kidney disease*.