

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan endokrin yang umum bagi kalangan masyarakat global, dengan jumlah kasus yang terus meningkat setiap tahun. Di setiap kelompok umur, terdapat enam per seratus orang yang mengidap DM. Berdasarkan data dari Global Burden of Disease, tercatat bahwa selama tiga dekade terakhir, jumlah orang dengan DM telah naik sekitar 90%, mencapai angka 529 juta pada tahun 2021. Prediksi menunjukkan bahwa dalam tiga dekade mendatang, hampir 10% dari populasi dunia, atau sekitar 1.31 miliar orang, akan memiliki kondisi ini pada tahun 2050 (Ong et al., 2023).

Di tahun 2019, jumlah individu dengan diabetes mellitus (DM) di Indonesia tercatat sebanyak 10 juta orang. Angka ini merupakan 12% dari total kasus DM di Asia Tenggara dan 2% dari total global pada waktu yang sama. Dengan tren yang terus meningkat, diperkirakan bahwa kasus DM di Indonesia akan naik sekitar 60% sampai tahun 2045 (Saeedi et al., 2019).

Pasien dengan Diabetes Mellitus (DM) berisiko tinggi terkena komplikasi kronis, baik mikrovaskular maupun makrovaskular. Secara keseluruhan, sekitar 57,3% dari pasien DM menghadapi komplikasi mikrovaskular, sedangkan 42,7% di antaranya menderita komplikasi makrovaskular (Clark et al., 2019). Komplikasi mikrovaskular yang sering terjadi pada DM adalah penyakit ginjal diabetik (DKD). Berdasarkan penelitian Global Burden of Disease, sekitar 27% pasien DM terdiagnosis dengan DKD, yang juga menyumbang kira-kira 40% dari total kasus penyakit ginjal kronis (PGK) (James et al., 2018). Selanjutnya di Indonesia sendiri, sebagai peringkat kedua penyakit dasar penyebab PGK stadium 5 setelah hipertensi, DKD dialami oleh 28% pasien PGK stadium 5 (Pernefri, 2018). Selanjutnya, pasien DKD memiliki risiko kematian dalam 10 tahun sebesar 4 kali populasi tanpa DKD (Afkarian et al., 2013). Disamping itu biaya penanganan penyakit gagal ginjal cukup tinggi sebesar 10% dari keseluruhan biaya untuk penyakit katastropik yang mencapai Rp1,78 triliun pada tahun 2021 dan akan terus meningkat tiap tahunnya (Nurtandhee, 2023).

DKD adalah diagnosis pada ginjal yang mengalami perubahan fungsi dan struktur spesifik sebagai akibat dari kondisi DM. DKD diawali dengan adanya hiperfiltrasi, mikroalbuminuria dan hipertensi serta berkembang menjadi penyakit ginjal diabetes atau Diabetic kidney disease. Mogensen membagi Diabetic Kidney Disease dalam 5 tahapan yaitu tahap 1, hipertrofi dan hiperfiltrasi, tahap 2 adanya perubahan histopatologis berupa penebalan membran basalis dan peningkatan matriks mesangium, tahap 3 mulai adanya mikroalbuminuria yang nyata dan umumnya sudah mulai terdapat peningkatan tekanan darah, tahap 4 ditandai adanya proteinuria yang persisten, umumnya komplikasi klinis sudah nyata seperti retinopati, neuropati, dislipidemia, tahap 5 dengan adanya penurunan laju filtrasi glomerulus secara kronik progresif (Mogensen, 2004).

Hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan mikrovaskuler dan meningkatkan demand oksigen jaringan. (Horton and Barrett, 2021) Kondisi hipoksia muncul saat terjadi ketidakseimbangan antara delivery oksigen dan

demand oksigen. Faktor tersebut dalam ginjal dilihat pada perfusi ginjal dan aliran darah per massa jaringan yang menggambarkan delivery oksigen. Sedangkan reabsorpsi natrium menggambarkan tingkat demand oksigen.(Ku et al., 2021) Keseimbangan antara kedua proses ini dapat terganggu akibat adanya kondisi hiperglikemia pada DM. Meningkatnya demand oksigen merupakan luaran dari adanya hiperfiltrasi glomerulus dan upregulasi dari *sodium-glucose co-transporters* (SGLT). Kerusakan jaringan akibat kondisi hipoksia ini menjadi awal terjadinya kerusakan lanjutan dan memperburuk kerusakan kapiler dan inflamasi *low-grade*.(Hesp et al., 2020)

Kondisi inflamasi *low-grade* yang berkepanjangan pada DM menyebabkan pelepasan *reactive oxygen species* (ROS) dan mediator inflamasi.(Umanath and Lewis, 2018) Secara patologis, ginjal pasien DKD akan mengalami perubahan seperti penumpukan matriks ekstrasel pada mensangium, penebalan membran basal glomerulus, kerusakan podosit, hingga berujung pada fibrosis interstisial dan glomerulosklerosis. Hal ini berlanjut menyebabkan perubahan-perubahan pada glomerulus dengan manifestasi klinis berupa proteinuria dan hipertensi(Sinha and Nicholas, 2023).

Molekul adhesi seperti ICAM memiliki peran penting terhadap progresi DKD. Fungsi utama ICAM sebagai mediator adheesi dari leukosit didukung dengan bukti adanya infiltrasi leukosit pada setiap derajat perkembangan DKD(Wu et al., 2011). Peningkatan ekspresi biomarker ini memiliki korelasi dengan albuminuria yang menjadi dasar diagnosis DKD(Astrup et al., 2008). Hal ini dikarenakan ICAM memiliki peran dalam memulai infiltrasi makrofag dan mencetuskan inflamasi parenkim ginjal(Karimi et al., 2018).

Selanjutnya, infiltrasi makrofag dan inflamasi yang terjadi akan menyebabkan serangkaian proses patofisiologis dan menstimulasi aktivasi jalur pensinyalan TGF- β . Sitokin ini akan menyebabkan akumulasi dari ECM. Akumulasi ECM dan penurunan degradasinya akan menjadi salah satu penyebab terjadinya fibrosis(Zhao et al., 2020a).

Perubahan struktur pada ginjal seperti fibrosis dapat dinilai secara radiologis dengan baik memanfaatkan MRI. Secara kualitatif, modalitas MRI berupa *diffusion wighted magnetic resonance imaging* (DW-MRI) akan menghasilkan *apparent diffusion coefficient* (ADC). Modalitas ini sudah terbukti untuk mengidentifikasi kerusakan mikrovaskuler ginjal pada stadium awal. Fibrosis pada parenkim ginjal akan menghasilkan nilai ADC yang lebih rendah daripada kondisi normal (Çakmak et al., 2014a).

Saat ini, terapi yang ada sudah terbukti menurunkan laju progresi DKD. Obat tertua dan paling sering digunakan dalam terapi DKD adalah *renin angiotensin system* (RAS) *inhibitor*. Obat golongan ini sudah terbukti menurunkan laju progresi DKD dan menghambat keparahan mikroalbuminuria. Namun, masih belum cukup baik untuk mencegah perkembangan mikroalbuminuria pada pasien DM dengan tekanan darah normal dan tanpa adanya mikroalbuminuria. Golongan lain seperti SGLT2 inhibitor yang memiliki efek protektif pada ginjal dan memperbaiki hipoksia juga sudah sering digunakan.(Dongwei et al., 2021) Meskipun demikian, kombinasi RAS *inhibitor* dan SGLT2 *inhibitor* pun masih belum cukup untuk mencegah terjadinya DKD dan menghentikan progresinya.(Matoba et al., 2019) Maka dari itu,

pentingnya dikembangkan terapi terkini sebagai terapi adjuvan untuk mencegah DKD dan menghentikan progresinya dengan target terapi berfokus pada patogenesis DKD yaitu inflamasi kronis berderajat rendah.

Sel dendritik (DC) merupakan bagian dari sistem imun bawaan yang bertugas mempresentasikan antigen dari patogen untuk memunculkan atau menekan respon imun. Potensi DC autolog telah diteliti sebagai agen anti inflamasi. Telah banyak penelitian yang menunjukkan DC autolog pada penyakit-penyakit seperti radang sendi, penyakit ginjal, dan penyakit autoimun. (Bell et al., 2017; Kassianos et al., 2012; Sampangi et al., 2015a) Oleh karena itu terdapat potensi dari DC autolog dengan sifat anti inflamasinya untuk menekan inflamasi pada ginjal dengan DKD dan mencegah kerusakan struktur dan fungsi ginjal lebih lanjut.

1.2 Rumusan masalah

Tatalaksana DKD hingga saat ini memiliki fokus pada perlambatan progresi dari kerusakan fungsi ginjal. Hingga saat ini masih ditelusuri tatalaksana DKD dengan target pada patogenesisnya berupa inflamasi kronis berderajat rendah. Imunoterapi sel dendritik autolog yang memiliki sifat anti-inflamasi diharapkan dapat menghentikan progresi kerusakan ginjal (fibrosis) atau bahkan memperbaiki fungsi ginjal pasien DKD. Terdapat parameter radiologis dan labratoris yang dapat menggambarkan progresi kerusakan ginjal (fibrosis) secara kualitatif dan kuantitatif. Secara radiologis dapat menggunakan DW-MRI dan ADC sedangkan parameter laboratoris dengan melihat tingkat ekspresi biomarker molekul adhesi sel darah putih dan biomarker fibrosis. Sehingga rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah terdapat perubahan gambaran DW-MRI dan ADC pada pasien DKD setelah diberikan imunoterapi sel dendritik serta korelasinya terhadap ekspresi ICAM dan TGF- β ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perubahan ADC, ekspresi ICAM, dan TGF- β pada pasien DKD setelah pemberian imunoterapi sel dendritik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perubahan nilai ADC setelah pemberian imunoterapi sel dendritik.
2. Menganalisis perubahan ekspresi ICAM setelah pemberian imunoterapi sel dendritik.
3. Menganalisis perubahan ekspresi TGF- β setelah pemberian imunoterapi sel dendritik.
4. Menganalisis korelasi perubahan nilai ADC terhadap ekspresi ICAM dan TGF- β .

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Hasil temuan dari studi ini akan berkontribusi pada bidang ilmu kedokteran dengan menyediakan wawasan tentang efektivitas penggunaan sel dendritik autolog pada individu yang menderita *diabetic kidney disease*.

2. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi penting bagi ilmu kedokteran, yang nantinya dapat dijadikan sebagai panduan dalam terapi di masa yang akan datang.

1.4.2 Manfaat Praktis

Temuan dari studi ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk studi lanjutan mengenai aplikasi sel dendritik autolog pada pasien yang mengalami penyakit ginjal diabetik *diabetic kidney disease*.