

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetic kidney disease (DKD) terjadi pada 20-50% pasien diabetes dan merupakan faktor resiko mayor dari *End-Stage Renal Disease* (ESRD). (Selby and Taal, 2020) Di dunia setiap tahunnya tercatat sebanyak 2,6 juta kasus baru DKD dan diperkirakan akan semakin meningkat jumlahnya. (Deng et al., 2021) Insidensi DKD yang menyebabkan ESRD adalah 27,2% dari kasus DKD. (Hustrini et al., 2023) Insidensi DKD yang menyebabkan ESRD meningkat setiap tahunnya. (Gheith et al., 2016a) 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)

Prevalensi diabetes melitus usia dewasa di dunia pada tahun 2019 diperkirakan sebesar 9,3%, pada tahun 2021 sebesar 10,5% dan pada tahun 2045 diperkirakan naik menjadi 12,2%. (Sun et al., 2022) Prevalensi DKD di Indonesia menurut kemenkes pada tahun 2013 adalah 6,9%, (“Jumlah Penderita Diabetes Indonesia Terbesar Kelima di Dunia,” n.d.) dan pada tahun 2021 prevalensi DKD sebesar 10,6%. (Tanoey and Becher, 2021) Prevalensi DKD bervariasi di seluruh dunia. Prevalensi DKD di Malaysia sebesar 49%. Prevalensi di Rusia sebesar 9% dan prevalensi di Indonesia sebesar 4%. (Gheith et al., 2016b) N.

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) United States 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.

DKD merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan adanya albuminuria persisten, penurunan fungsi ginjal progresif, dan secara histologis menunjukkan pola tipikal penyakit glomerulus. (Kalantar-Zadeh et al., 2021) Pada DKD terjadi perubahan struktur dan fungsi ginjal. (Wada and Makino, 2013) Ciri patologi DKD secara struktur terdiri dari ekspansi mesangial glomerulus, penebalan membran basalis, hilangnya podosit, glomerulosklerosis nodular, dan kerusakan sel endothel. (Barrera-Chimal and Jaisser, 2020) Pada stadium awal DKD, terjadi hipertrofi tubulus, dan kemudian berkembang menjadi fibrosis interstitialis dengan atrofi tubulus. (Kikkawa et al., 2003)

Fibrosis dapat memperberat fungsi ginjal pada pasien DKD karena bila terjadi fibrosis pada jaringan ginjal akan terjadi penurunan fungsi filtrasi ginjal akibat kerusakan nefron, penurunan aliran darah ginjal akibat penekanan pada pembuluh darah oleh jaringan fibrosis, kedua hal tersebut pada akhirnya akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien. Oleh karena itu menjadi penting dilakukan diagnosis adanya fibrosis pada tahap awal agar mendapatkan tatalaksana yang tepat guna menyelamatkan ginjal pasien. Beberapa metode untuk mendiagnosis fibrosis pada ginjal dapat dilakukan, yaitu pemeriksaan biomarker, *magnetic resonance imaging* (MRI), *ultrasonography* (USG) dan *renal biopsy* (biopsi ginjal). (Berchtold et al., 2017a, 2017b; Mansour et al., 2017; Schnuelle, 2023) Biopsi ginjal merupakan pemeriksaan *golden standard* untuk menilai dan melihat fibrosis pada ginjal namun pemeriksaan ini bersifat invasif. (Berchtold et al., 2017b; Schnuelle, 2023) USG memiliki sensitivity 77,19% - 81% dan specificity 71% - 83%. (“Ultrasound-Based Tool May Help Differentiate Renal Fibrosis in Patients with Chronic Kidney Disease,” n.d.; “Ultrasound-Based Tool May Help Differentiate Renal Fibrosis in Patients with Chronic Kidney Disease,” n.d.; Yadav et al., 2023) MRI memiliki specificity 100% dan sensitivity 71% untuk mendiagnosis fibrosis. (“Ultrasound-Based Tool May Help Differentiate Renal Fibrosis in Patients with Chronic Kidney Disease,” n.d.)

Ultrasonography (USG) mampu mengidentifikasi panjang ginjal, ketebalan dan echogenicity dari parenkim ginjal yang merupakan bagian penting untuk melihat struktur anatomi dari ginjal. (Ahmed et al., 2019) Pengukuran *renal velocity* dapat dikelompokkan menjadi *end diastolic velocity* (EDV), *peak systolic velocity* (PSV) dan Resistance Index (RI). (Ahmed et al., 2019; Gao et al., 2013) Penelitian yang dilakukan Shivashankara et al menunjukkan adanya hubungan antara perubahan grading pada renal parenchymal pada USG dengan eGFR. (Shivashankara et al., 2016) Grade 0 menunjukkan ukuran ginjal normal, ekogenitas kortikal lebih rendah dari pada limpa, dengan *diferensiasi cortico-medullary* yang baik. Grade 1 menunjukkan ukuran ginjal yang normal, ekogenitas kortikal yang sama dengan limpa, dengan *diferensiasi cortico-medullary* yang baik. Grade 2 menunjukkan ukuran ginjal normal, ekogenitas kortikal lebih dari limpa,

dan menurunnya *diferensiasi cortico-medullary*. Grade 3 menunjukkan penurunan ukuran ginjal, ekogenitas kortikal lebih dari limpa, dengan *diferensiasi cortico-medullary* yang buruk.(Shivashankara et al., 2016) Meskipun demikian USG dan MRI memiliki kelebihan dan kekurangan masing masing.

Pada DKD juga terjadi peningkatan eksresi albumin dan gangguan filtrasi glomerulus.(Sydney C. W. Tang and Yiu, 2020) Namun kadang terdapat juga presentasi non-klasik dimana DKD muncul tanpa adanya albuminuria. *Non-albuminuric* DKD (NA-DKD) dihipotesiskan disebabkan oleh makroangiopati yang menyebabkan fibrosis interstitial dan lesi vaskuler. Pada NA-DKD fibrosis interstitial akibat makroangiopati ini tidak menyebabkan albuminuria.(D'Marco et al., 2022; Ekinici et al., 2013) Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gangguan ginjal pada NA-DKD tidak disebabkan oleh hiperglikemia atau mikroangiopati, namun kerentanan genetik, penuaan, dan arteriosklerosis.(Bhalla et al., 2013) Karena perbedaan mekanisme patogenik tersebut, penelitian ini akan berfokus pada presentasi klasik DKD dengan albuminuria.

DKD merupakan komplikasi dari diabetes melitus sebagai hasil dari peningkatan glukosa darah yang berkepanjangan. Patofisiologi dari DKD meliputi beberapa mekanisme diantaranya adalah jalur metabolisme, jalur hemodinamik, dan jalur inflamasi disertai fibrosis. Pada jalur metabolisme terjadi penghambatan proses *glycolysis* sehingga meningkatkan glukosa pada darah. Jalur hemodinamik berperan dengan terjadinya vasokonstriksi arteriol efferent melalui aktivasi RAS system. Jalur inflamasi disertai fibrosis melalui aktivasi *innate immune sistem* dan *low grade inflammatory state* sebagai konsekuensi hiperglikemia yang kronis. (Cao and Cooper, 2011; Toth-Manikowski and Atta, 2015)

Jalur inflamasi disertai fibrosis memerankan peranan paling penting dalam patofisiologi DKD. Inflamasi pada DKD dikarakteristikan sebagai aktivasi dari sel sel imun yang menghasilkan sitokin pro inflamasi.(Donate-Correa et al., 2021) Beberapa mediator inflamasi berperan dalam perkembangan DKD, seperti molekul adhesi sel, *growth factor*, kemokin dan sitokin terkait inflamasi. Mediator inflamasi ini meningkat pada jaringan ginjal pasien dengan diabetes.(Duran-Salgado and Rubio-Guerra, 2014) Aktivasi dari sel imun menghasilkan banyak faktor profibrotik yang mempengaruhi kondisi lingkungan melalui efek parakrin dan dapat membuat fibroblast berdiferensiasi menjadi myofibroblast, myofibroblast merupakan sel yang berperan penting dalam proses fibrosis.(Meng, 2019)

Fibrosis adalah proses patologis yang ditandai dengan akumulasi komponen matriks ekstraseluler (ECM) yang berlebihan, seperti kolagen dan fibronectin, yang menyebabkan jaringan parut dan pengerasan jaringan.(Antar et al., 2023; "Mechanisms of Fibrosis | Cell Signaling Technology," n.d.; Wynn, 2008a; Wynn and Ramalingam, 2012a) Fibrosis biasanya dipicu oleh berbagai rangsangan, termasuk infeksi yang menetap, reaksi autoimun, respons alergi, paparan bahan kimia, radiasi, dan cedera jaringan yang berulang.(Wynn, 2008a; Wynn and Ramalingam, 2012b) Setelah terjadi cedera maka terjadi proses inflamasi, yang melibatkan rekrutmen sel imun dimana sel imun ini mengeluarkan sitokin dan kemokin yang mengaktifkan beberapa jalur.(Antar et al., 2023; Wynn, 2008b) Sitokin dan kemokin ini mengaktifkan myofibroblast dengan cara mengubah fibroblast menjadi myofibroblast. Myofibroblast ketika aktif berperan dalam deposit yang berlebihan sejumlah komponen ECM, seperti kolagen dan fibronectin, yang mengganggu pembentukan jaringan normal dan menimbulkan jaringan parut serta disfungsi organ.(Wynn, 2008b; Wynn and Ramalingam, 2012a) Fibrosis terjadi karena ketidak seimbangan antara faktor profibrotik dengan faktor antifibrotik.(Mouawad and Feghali-Bostwick, 2023)

Faktor profibrotik adalah berbagai substansi yang berperan dalam fibrosis. Beberapa faktor profibrotik diantaranya TGF- β , MMP-9, TNF- α , CTGF, MAPK, β -catenin, PI3K, JAK dan KIM-1.(Garcia-Fernandez et al., 2020a; Mori et al., 2021; Y. Zhang et al., 2021) Faktor antifibrotik adalah substansi yang berperan dalam mencegah atau mengurangi fibrosis. Beberapa contoh faktor antifibrotik adalah endostatin (ES), matrix metalloproteinase family (MMP) dan cathepsin L (CTSL).(Mouawad and Feghali-Bostwick, 2023)

TGF- β merupakan sitokin terkait inflamasi yang sangat penting dalam perbaikan jaringan, mengaktifkan fibroblast dan produksi ECM.(Y. Zhang et al., 2021) TGF- β menstimulasi produksi protein matriks ekstraseluler (ECM).(Y. Zhang et al., 2021) TGF- β bekerja melalui dua pathway, yaitu *Smad-based* dan *non Smad-base* dimana kedua pathway ini akan mengaktifkan myofibroblast, yang meningkatkan produksi ECM.(Meng et al., 2016) Karena pentingnya sitokin TGF ini dalam proses inflamasi dan penyembuhan jaringan maka penelitian ini berfokus terutama dalam menilai kadar TGF baik sebelum maupun sesudah pemberian sel dendritik autolog.

MMP-9 merupakan faktor profibrotik dan antifibrotik yang berperan dalam patofisiologi dari fibrosis pada DKD. MMP-9 berperan dalam mendegradasi dan remodeling ECM.(Garcia-Fernandez et al., 2020b; Mouawad and Feghali-Bostwick, 2023; Zakiyanov et al., 2019) MMP-9 juga berperan dalam mengaktifasi

growth faktor, seperti TNF- α dan TGF- β .(Garcia-Fernandez et al., 2020a) Penelitian penelitian diatas menunjukkan bahwa MMP-9 dapat berupa faktor fibrotik dan antifibrotik dan MMP-9 juga berhubungan dengan fibrosis pada ginjal dengan TGF- β , maka dari itu penelitian ini menitikberatkan juga pada biomarker MMP-9.

Faktor inflamasi memegang peranan paling penting pada pasien DKD, salah satu yang paling berperan adalah sel dendritik (*dendritic cell*). *Dendritic cells* (DC) berperan penting dalam inflamasi karena kemampuannya untuk menjembatani respon *innate* dan *adaptive immune*.(Duran-Salgado and Rubio-Guerra, 2014; Garcia-Fernandez et al., 2020a; Meng, 2019; Y. Zhang et al., 2021) Pada saat terjadi kondisi inflamasi, DC mengalami berbagai perubahan fenotip, termasuk migrasi dan aktivasi.(Meng, 2019; Y. Zhang et al., 2021) DC mengenali patogen dan sinyal bahaya melalui reseptor dan mengaktifkan sinyal kaskade intraselluler dan melepaskan berbagai mediator dan sitokin untuk memulai *innate immune response*. DC juga berperan menerima, memproses dan mempresentasikan antigen ke limfosit T, mendorong aktivasi *adaptive immune respons*.(Wu et al., 2023)

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

Immature dendritic cell (iDC) dapat berdiferensiasi menjadi *tolerogenic* mDC dan *stimulatory* mDC tergantung maturasi sinyal yang menstimulasi iDC.(Chistiakov et al., 2015; Domogalla et al., 2017) Sinyal yang menstimulasi 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 proinflamasi 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)

DC memiliki hubungan yang kompleks dengan superfamily sitokin TGF- β .(Esebanmen and Langridge, 2017; Seeger et al., 2015a, 2015b; Stolfi et al., 2020; Worthington et al., 2012a) TGF- β dapat bekerja dua cara yaitu meningkatkan dan menghambat respon *DC-mediated immune*.(Worthington et al., 2012b) Dalam konteks *regulatory T cells* (Tregs), produksi TGF- β oleh DC mendorong diferensiasi Tregs yang dapat diinduksi (iTregs). Proses ini merupakan bagian dari peran aktif DCs dalam menjaga toleransi kekebalan dalam kondisi kondisi yang stabil.(Jotwani et al., 2010)

DC juga memiliki hubungan dengan sitokin *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9), MMP-9 terbukti penting untuk migrasi sel dendritik.(He et al., 2018; Jotwani et al., 2010; Ratzinger et al., 2002; Vermaelen et al., 2003; Yen et al., 2008) Pada inflamasi, MMP-9 diregulasi dalam sel dendritik dan regulasi ini diperlukan untuk migrasi dan kemotaksis sebagai respon terhadap kemokin. (Vermaelen et al., 2003; Yen et al., 2008) Sebagai contoh, prostaglandin E₂ (PGE₂) secara signifikan meningkatkan ekspresi MMP-9 dalam sel dendritik, menginduksi MMP-9 yang disekresikan dan yang terikat membran, yang pada gilirannya penting untuk migrasi sel dendritik. (Yen et al., 2008)

Pada paragraph diatas menunjukkan adanya hubungan antara DC dengan TGF- β dan MMP-9. DC juga berperan dalam proses inflamasi dan proses anti inflamasi, hal tersebut tergantung stimulus yang medasarinya. Oleh karena itu peneliti berpendapat bahwa DC autolog dapat berpengaruh terhadap proses inflamasi kronis yang disertai fibrosis pada pasien DKD dan dapat memperbaiki fungsi ginjal.

Sel dendritik autolog adalah terapi yang dikenal juga sebagai vaksinasi sel dendritik berupa imunoterapi yang menggunakan DC pasien untuk menstimulasi respon imun. DC merupakan sel imun yang memiliki peranan paling penting dalam inisiasi respon imun.(Bernal-Estévez et al., 2021a; Fucikova et al., 2022; Hu et al., 2022; Liao et al., 2023; Lotze et al., 2008; Samy and Brennan, 2018) Walaupun begitu penggunaan terapi sel dendritik autolog terutama untuk menghentikan proses fibrosis pada jaringan belum banyak diketahui. Kebanyakan penelitian mengenai terapi sel dendritik autolog berfokus pada kanker, alergi dan juga penyakit autoimun.(Bernal-Estévez et al., 2021b, 2021c; de Goeje et al., 2018; Hilkens et al., 2010; Konduri et al., 2019; Mansilla et al., 2023; Markov et al., 2019; Najafi and Mortezaee, 2023; Passeri et al., 2021; Santos et al., 2020a; Seeger et al., 2015c) Terdapat beberapa penelitian mengenai *vaccination based immunotherapy* pada pasien fibrosis paru dan jantung, namun masih terbatas dan peneliti belum menemukan penelitian

mengenai sel dendritik autolog pada pasien dengan DKD.(Lu and El-Hashash, 2019; Santos et al., 2020b, 2020c; Serrano-Mollar, 2018; Sobecki et al., 2022a; van Geffen et al., 2021) Sel dendritik autolog juga sudah digunakan sebagai vaksin untuk covid 19.(Golchin, 2021; Jonny et al., 2023, 2022; Nistor et al., 2022a; Wang et al., 2023; Wei and Hui, 2022; Xu et al., 2023) Vaksin ini dibuat dengan mengekstraksi monosit dari darah pasien lalu dilakukan kultur di laboratorium menghasilkan sel dendritik. Sel dendritik kemudian dipaparkan dengan S-protein pada SARS-CoV-2, lalu diinjeksikan kembali ke dalam tubuh pasien dan menstimulasi respon imun spesifik.(Nistor et al., 2022a) Fase tiga *clinical trial* telah dilakukan pada penggunaan sel dendritik autolog ini dan menunjukkan toleransi dan keamanan yang baik.(Jonny et al., 2023; Nistor et al., 2022a) Oleh karena itu penelitian ini akan menelusuri mengenai pengaruh terapi sel dendritik autolog pada manusia dengan melihat sitokin terkait inflamasi dan kecepatan aliran darah ginjal pada pasien DKD.

Peraturan mengenai sel dendritik autolog di Indonesia dibahas pada peraturan permenkes nomor 32 tahun 2018, undang undang nomor 17 tahun 2023 pasal 135 dan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 18 tahun 2020 tentang pedoman penilaian obat berbasis sel manusia.(“Peraturan BPOM No. 18 Tahun 2022,” n.d.; “Permenkes No. 32 Tahun 2018,” n.d.; “UU No. 17 Tahun 2023,” n.d.)

Peran sel dendritik autolog sebagai terapi ajuvan diabetes melitus belum dijadikan *guidelines* baik oleh perhimpunan internasional maupun nasional, seperti *American Diabetes association* (ADA), *American Association of Clinical Endocrinologist* (AAACE) dan Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI),(Committee, 2022; “Diabetes Guidelines and Algorithms | American Association of Clinical Endocrinology,” n.d.; Endokrinologi Indonesia PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE, n.d.) namun terdapat beberapa penelitian tentang sel dendritik autolog yang dipublikasi oleh ADA yang meneliti sel dendritik autolog pada diabetes melitus.

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 sel dendritik autolog saat ini pada beberapa pedoman masih belum 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

Fibrosis pada diabetic kidney disease (DKD) adalah suatu keadaan fibrogenesis pada ginjal yang disebabkan oleh cedera kronis. Fibrosis pada ginjal ini dapat menurunkan fungsi filtrasi ginjal, penurunan aliran darah ginjal akibat tekanan oleh jaringan fibrosis, sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien. Berdasarkan alasan tersebut diperlukan penatalaksanaan yang komprehensif seperti perubahan gaya hidup, medikamentosa dan terapi imun yaitu terapi sel dendritik autolog. Terapi sel dendritik autolog merupakan pengobatan masa depan yang berperan dalam imunoterapi. Uji preklinik dan klinik menunjukkan hasil yang baik, namun secara praktis belum menjadi standar emas di berbagai pedoman perhimpunan untuk pengobatan fibrosis pada pasien DKD. Sel dendritik autolog mempunyai efek proinflamasi dan antiinflamasi tergantung stimulus yang mengaktifkan *immature dendritic cell*. *Immature dendritic cell* (iDC) ini dapat berdiferensiasi menjadi *tolerogenic mature dendritic cell* (TmDC), yang berperan sebagai antiinflamasi, sehingga hal tersebut dapat menyebabkan penyembuhan jaringan yang fisiologis dan memperbaiki fungsi ginjal pada pasien. Komponen TGF- β , MMP-9 pada serum dan EDV dengan PSV pada USG dinilai untuk membandingkan sebelum dan sesudah diberikan perlakuan. Apakah terdapat perbedaan TGF- β , MMP-9 pada serum dan EDV dengan PSV pada USG sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog pada pasien *diabetic kidney disease*?

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 eGFR, albuminuria, TGF- β , MMP-9 dan USG doppler sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog pada pasien *diabetic kidney disease*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog pada pasien *diabetic kidney disease* menggunakan biomarker terkait inflamasi TGF- β .

2. Menganalisis perbedaan sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog pada pasien *diabetic kidney disease* menggunakan biomarker terkait inflamasi MMP-9.
3. Menganalisis perbedaan kecepatan aliran darah ginjal sebelum dan sesudah pemberian sel dendritik autolog pada pasien dengan *diabetic kidney disease* menggunakan ultrasonography doppler.

1.4 Manfaat 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 kerusakan ginjal karena DKD.

1.4.2 Kegunaan Praktis

Hasil penelitian pemberian sel dendritik autolog menjadi dasar untuk penelitian lanjutan pada pasien dengan DKD.