

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Prevalensi disfungsi ginjal atau *Chronic Kidney Disease* (CKD) bervariasi di berbagai negara dan kelompok populasi. CKD secara global diperkirakan lebih dari 10% dari populasi umum, yang berarti lebih dari 800 juta individu terpengaruh (Kovesdy, 2022). CKD mempengaruhi sekitar 15% dari populasi dewasa, atau sekitar 37 juta orang. Prevalensi CKD lebih tinggi pada individu yang lebih tua, dengan 38% pada mereka yang berusia 65 tahun atau lebih, 12% pada usia 45-64 tahun, dan 6% pada usia 18-44 tahun dan lebih umum pada wanita (14%) dibandingkan pria (12%).

Mortalitas akibat disfungsi ginjal, termasuk penyakit ginjal kronis (CKD) dan *End Stage Renal Disease* (ESRD), bervariasi di berbagai negara dan kelompok populasi. Pada tahun 2017, sekitar 1,2 juta orang meninggal akibat CKD secara global, dengan peningkatan 41,5% dalam tingkat kematian semua usia dari tahun 1990 hingga 2017. CKD menyebabkan 35,8 juta tahun hidup yang disesuaikan dengan disabilitas (DALYs) pada tahun 2017, dengan nefropati diabetik menyumbang hampir sepertiga dari DALYs tersebut (Bikbov et al., 2020). Diabetes dan hipertensi adalah penyebab utama CKD dan ESRD, yang secara signifikan meningkatkan risiko kematian pada pasien dengan kondisi ini (Rashidi et al., 2024).

Menurut International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas (2021) sekitar 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) memiliki penyakit diabetes, jumlah ini meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. (World Diabetes Day, 2024; International Diabetes Federation, 2021) Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) juga mendapat perhatian khusus terhadap peningkatan prevalensi diabetes dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014, dengan prevalensi peningkatan lebih cepat terdapat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. (World Health Organization, 2023) Prevalensi diabetes global pada tahun 2019 diperkirakan sebesar 9,3% (463 juta orang) dan diperkirakan akan meningkat menjadi 10,2% (578 juta) pada tahun 2030 serta 10,9% (700 juta) pada tahun 2045. (Pouya Saeedi and others, 2019) Prevalensi Diabetes Melitus di Indonesia sudah mendapatkan perhatian khusus, dikarenakan diberbagai penelitian dan laporan yang berdampak terhadap populasi. Menurut data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2018, prevalensi pasien DM di Indonesia yang berusia 15 tahun ke atas sekitar 2%, prevalensi ini lebih tinggi pada perempuan (2,4%) dibandingkan laki-laki (1,7%). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) juga memprediksi sekitar 6 % penyebab kematian semua umur di Indonesia pada tahun 2012 adalah penyakit diabetes. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia pada tahun 2013 dan 2018 telah melaporkan adanya peningkatan prevalensi nasional diabetes pada penduduk berusia 15 tahun ke atas dengan sebagian besar kasus terjadi pada kelompok usia di atas 45 tahun. Federasi Diabetes Internasional (IDF) dalam Atlas edisi ke-10 menyebutkan bahwa Indonesia menghadapi salah satu masalah kesehatan dimana pertumbuhan diabetes tercepat di abad ke-21. Pada tahun 2021, lebih dari setengah miliar orang di seluruh dunia hidup dengan diabetes, dengan proyeksi yang mengindikasikan peningkatan menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. (Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan, 2022 Agustus 05).

Mortalitas DM di dunia sebesar satu juta pasien dalam satu tahun. (Khan et al., 2020) Mortalitas DKD di dunia adalah 31,1% pada pasien dengan diabetes melitus. (Afkarian et al., 2013) Pasien DKD melakukan renal replacement therapy sebesar 44%, hal ini menyebabkan morbiditas yang tinggi. (Afkarian et al., 2013)

Disfungsi ginjal dan diabetes melitus terdapat hubungan yang menyebabkan suatu penyakit lebih berat, yang salah satunya penyebab utama penyakit ginjal kronis (CKD) dan End Stage Renal Disease (ESRD). Banyak mekanisme kerusakan ginjal disebabkan oleh diabetes. Kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia), yang dapat merusak pembuluh darah kecil di ginjal. Kerusakan ini mengganggu kemampuan ginjal untuk menyaring darah dengan baik, menyebabkan protein (albumin) bocor ke dalam urine, yang dikenal sebagai albuminuria (Merker et al., 2018). Hipertensi, termasuk penyebab tersering

pada penderita diabetes yang merusak pembuluh darah di ginjal. Tekanan darah tinggi dapat mempercepat kerusakan ginjal dan memperburuk kondisi yang sudah ada (de Boer et al., 2020). Diabetes juga dapat merusak saraf yang mengontrol kandung kemih, menyebabkan retensi urin dan infeksi saluran kemih, yang pada akhirnya dapat merusak ginjal.

Sekitar 20-40% penderita diabetes akan mengembangkan penyakit ginjal diabetik (diabetic nephropathy) (Alicic et al., 2017). Diabetes adalah penyebab utama ESRD, dengan sekitar 30% penderita diabetes tipe 1 dan 10-40% penderita diabetes tipe 2 akhirnya mengalami gagal ginjal (Varghese & Jialal, 2023). Faktor risiko utama untuk pengembangan penyakit ginjal diabetik meliputi kontrol gula darah yang buruk, hipertensi, durasi diabetes yang lama, obesitas, merokok, dan riwayat keluarga dengan penyakit ginjal atau diabetes.

Diabetic Kidney Disease (DKD) kumpulan gejala-gejala klinis yang ditandai dengan adanya albuminuria persisten, penurunan fungsi ginjal progresif, dan secara histologis memperlihatkan penyakit glomerulus. (Kalantar-Zadeh et al., 2021) Pada Diabetic Kidney Disease (DKD) terjadi perubahan struktur dan fungsi ginjal. (Wada and Makino, 2013) Ciri patologis Diabetic Kidney Disease (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). Penyakit ini ditandai dengan kerusakan ginjal yang progresif yang ditandai peningkatan albuminuria (adanya albumin dalam urin), penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), peningkatan tekanan darah, dan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular. (Frederik Persson and Peter Rossing, 2018) DKD juga didefinisikan sebagai peningkatan albuminuria yang terus-menerus dengan rasio albumin-kreatinin (ACR) lebih besar dari 300 mg/g yang dikonfirmasi pada setidaknya dua dari tiga sampel, atau penurunan GFR menjadi kurang dari 60 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>, yang sering kali disertai dengan adanya retinopati diabetik dan tidak adanya tanda-tanda penyakit ginjal lainnya. (Persson and Rossing ; Merlin C. Thomas and others, 2015) Kondisi ini penyebab utama End Stage Renal Disease (ESRD) secara global dengan jumlah pasien diabetes mencapai 25% hingga 45% dari seluruh pasien End Stage Renal Disease (ESRD). (Persson and Rossing). Diagnosis fibrosis pada tahap awal dapat tatalaksana yang tepat guna menyelamatkan ginjal pasien. Metode untuk mendiagnosis fibrosis pada ginjal yang 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 juga memiliki kelebihan dan kekurangan masing masing. Berdasarkan pemaparan diatas penelitian ini akan menggunakan imaging berupa USG sebagai diagnosis penunjang fibrosis pada pasien Diabetic Kidney Disease (DKD).

Patogenesis DKD dikarenakan peningkatan kadar glukosa darah yang berkepanjangan. Sitokin inflamasi dan growth factor (GF) memiliki peranan yang sangat penting dalam perkembangan DKD. (Cao & Cooper, 2011; Toth-Manikowski & Atta, 2015) Beberapa sitokin inflamasi diantaranya TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, VCAM dan IL-1 $\beta$ , sitokin sitokin ini meningkat pada pasien DKD.(Alicic et al., 2018) GF seperti VEGF dan endothelin memiliki peranan dalam disfungsi vascular pada pasien DKD.(Hanefeld et al., 2016).

TNF- $\alpha$  berperan penting dalam patogenesis DKD melalui mekanisme inflamasi dan kerusakan ginjal. Tingginya kadar TNF- $\alpha$  dan reseptornya dapat digunakan sebagai biomarker untuk memprediksi progresi DKD dan sebagai target potensial untuk terapi. TNF- $\alpha$  adalah sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam menginduksi inflamasi, kematian sel apoptotik, dan modulasi imun. TNF- $\alpha$  meningkatkan ekspresi molekul inflamasi lainnya seperti IL-6 dan IL-17A, yang berperan pada kerusakan ginjal pada pasien diabetes (Varghese & Jialal, 2023). TNF- $\alpha$  pada kerusakan ginjal melalui beberapa mekanisme, termasuk retensi natrium, hipertrofi ginjal, dan peningkatan permeabilitas endotelial yang mengarah pada penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) (Donate-Correa et al., 2020a). TNF- $\alpha$  juga meningkatkan stres oksidatif dan fibrosis ginjal, yang memperburuk kerusakan ginjal pada pasien dengan DKD.

VCAM-1 berperan penting dalam proses inflamasi dan kerusakan ginjal pada DKD. Peningkatan ekspresi dan kadar VCAM-1 berkorelasi dengan derajat keparahan DKD, sehingga VCAM-1 berpotensi sebagai biomarker dan target terapi untuk mengatasi penyakit ini. Peningkatan ekspresi VCAM-1 terutama terjadi pada sel endotel dan sel yang bermigrasi ke jaringan interstisial ginjal, berkontribusi pada inflamasi interstisial pada DKD (Ina et al., 1999) (Clausen et al., 2000). Kadar VCAM-1 dalam sirkulasi darah meningkat pada pasien diabetes tipe 1 dan tipe 2 dengan mikroalbuminuria dan nefropati (Liu et al., 2015). VCAM-1 berperan dalam migrasi dan infiltrasi sel-sel inflamasi seperti leukosit ke dalam jaringan ginjal pada DKD (Shikata & Makino, 2013). Ekspresi VCAM-1 meningkat akibat hiperglikemia, stres oksidatif, dan sitokin pro-inflamasi yang merupakan faktor pemicu DKD.

TNF- $\alpha$  dan VCAM-1 memiliki peran penting dalam proses inflamasi dan kerusakan ginjal pada DKD. Inhibisi jalur TNF- $\alpha$  dapat mengurangi ekspresi VCAM-1 dan infiltrasi sel inflamasi, menjadikannya sebagai target terapi potensial untuk mengatasi perkembangan DKD. TNF- $\alpha$  merupakan sitokin pro-inflamasi utama yang dapat menginduksi ekspresi VCAM-1 pada sel endotel dan sel ginjal lainnya seperti sel mesangial dan sel tubulus (Md Dom et al., 2021). Hiperglikemia, AGEs, dan faktor lain pada kondisi diabetes dapat mengaktifkan TNF- $\alpha$ , yang kemudian meningkatkan ekspresi VCAM-1 di ginjal (Sun & Kanwar, 2015). Peningkatan ekspresi VCAM-1 pada sel endotel ginjal memfasilitasi adhesi dan infiltrasi sel-sel inflamasi seperti monosit dan leukosit ke dalam jaringan ginjal (Xu et al., 2023). Infiltrasi sel inflamasi ini berperan pada kerusakan ginjal dan perkembangan DKD (Taguchi et al., 2021). Kadar VCAM-1 dalam sirkulasi darah meningkat pada pasien DKD dan berhubungan positif dengan peningkatan albuminuria serta berhubungan negatif dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) (Rico-Fontalvo et al., 2022). Peningkatan VCAM-1 dikaitkan dengan progresi kerusakan ginjal dan penurunan fungsi ginjal pada DKD (DARIA & PERTSEVA, 2019).

DKD didiagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dan pencitraan. Pemeriksaan laboratorium dan pencitraan sebagai peranan penting dalam menegakkan diagnosis DKD. Pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan DKD diantaranya laju filtrasi glomerulus, albumin dalam urin. (Kalantar-Zadeh et al., 2021) Pemeriksaan pencitraan untuk menegakkan diagnosis DKD diantaranya

ultrasonography (USG), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) dan positron emission tomography (PET). (Berchtold et al., 2017a, 2017b; Mansour et al., 2017; Schnuelle, 2023).

Ultrasonography (USG) dapat 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. Berdasarkan pemaparan diatas penelitian ini akan menggunakan imaging berupa USG sebagai diagnosis penunjang fibrosis pada pasien DKD.

Faktor inflamasi berperan paling penting pada pasien DKD terhadap fibrosis, merupakan salah satu yang paling berperan adalah 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 fenotipe, termasuk migrasi dan aktivasi. (Meng, 2019; Y. Zhang et al., 2021) DC mengenali patogen dan sinyal bahaya melalui reseptor dan mengaktifkan sinyal kaskade intrasellular dan melepaskan mediator - 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).

Dendritik cell autolog salah satu jenis DC untuk menstimulasi respon imun. DC autolog sudah digunakan pada kanker, alergi, penyakit autoimun, covid-19 dan fibrosis paru disertai jantung. (Bernal-Estévez et al., 2021a, 2021b; de Goeje et al., 2018; Golchin, 2021; Hilkens et al., 2010; Jonny et al., 2022, 2023; Konduri et al., 2019; Q. Lu & El-Hashash, 2019; Mansilla et al., 2023; Markov et al., 2019; Najafi & Mortezaee, 2023; Nistor et al., 2022; Passeri et al., 2021; Santos et al., 2020a, 2020b; Seeger et al., 2015; Sobocki et al., 2022; van Geffen et al., 2021; J. Wei & Hui, 2022; Xu et al., 2023) DC autolog 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., 2022) 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., 2022)

Berdasarkan diatas maka penelitian ini meneliti dendritik sel autolog pada pasien DKD dengan membandingkan TNF- $\alpha$ , VCAM-1 dan parameter USG sebelum dan sesudah pemberian.

## **1.2 Rumusan Masalah**

TNF- $\alpha$  dan VCAM-1 memiliki peran penting dalam proses inflamasi dan kerusakan ginjal pada DKD. Inhibisi jalur TNF- $\alpha$  dapat mengurangi ekspresi VCAM-1 dan infiltrasi sel inflamasi, menjadikannya sebagai target terapi potensial untuk mengatasi perkembangan DKD. TNF- $\alpha$  merupakan sitokin pro-inflamasi utama yang dapat menginduksi ekspresi VCAM-1 pada sel endotel dan sel ginjal lainnya seperti sel mesangial dan sel tubulus. Hiperglikemia, AGEs, dan faktor lain pada kondisi diabetes dapat mengaktifkan TNF- $\alpha$ , yang kemudian meningkatkan ekspresi VCAM-1 di ginjal. Peningkatan ekspresi VCAM-1 pada sel endotel ginjal memfasilitasi adhesi dan infiltrasi sel-sel inflamasi seperti monosit dan

leukosit ke dalam jaringan ginjal. Infiltrasi sel inflamasi ini berperan pada kerusakan ginjal dan perkembangan DKD. Kadar VCAM-1 dalam sirkulasi darah meningkat pada pasien DKD dan berhubungan positif dengan peningkatan albuminuria serta berhubungan negatif dengan laju filtrasi glomerulus (GFR). Peningkatan VCAM-1 dikaitkan dengan progresi kerusakan ginjal dan penurunan fungsi ginjal pada DKD. Penelitian ini meneliti bagaimana dendritik sel autolog pada pasien DKD dengan membandingkan TNF- $\alpha$ , VCAM-1 dan parameter USG sebelum dan sesudah pemberian.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

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

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Meneliti bagaimana dendritik sel autolog pada pasien DKD dengan membandingkan TNF- $\alpha$ , VCAM-1 dan parameter USG sebelum dan sesudah pemberian.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis perbedaan sebelum dan sesudah terapi sel dendritik autolog pada pasien *diabetic kidney disease* dengan membandingkan TNF- $\alpha$ , VCAM-1 dan parameter USG
2. Menganalisis hubungan antara perubahan grading pada renal parenchymal pada USG dengan eGFR.

### **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 penanganan pasien DKD dengan membandingkan TNF- $\alpha$ , VCAM-1 dan parameter USG sebelum dan sesudah pemberian.

#### **1.4.2 Kegunaan Praktis**

Hasil penelitian dendritik sel autolog pada pasien DKD dengan membandingkan TNF- $\alpha$ , VCAM-1 dan parameter USG sebelum dan sesudah pemberian menjadi dasar untuk penelitian lanjutan pada pasien dengan inflamasi ginjal karena DKD.