

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Prevalensi diabetes melitus (DM) di dunia pada tahun 2019 diperkirakan mencapai 463 juta orang, dan diproyeksikan meningkat menjadi 578 juta pada tahun 2030 dan 10,9% 700 juta pada tahun 2045.(Saeedi et al., 2019) Prevalensi DM di Indonesia adalah 19,5 juta orang dan Indonesia menduduki peringkat kelima terbesar di dunia. (*Jumlah Penderita Diabetes Indonesia Terbesar Kelima Di Dunia*, n.d.) Prevalensi diabetic kidney disease (DKD) di Indonesia sebanyak 4%.(Gheith et al., 2016)

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)

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- α , IL-6, IL-10 dan IL-1 β , 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)

IL-10 adalah sitokin antiinflamasi, yang berperan penting dalam memodulasi respons imun pada berbagai penyakit, termasuk DKD. Patofisiologi IL-10 pada DKD melibatkan beberapa mekanisme yang berkontribusi pada efek perlindungan terhadap kerusakan ginjal. IL-10 dikenal karena kemampuannya untuk menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IFN- γ , yang terlibat dalam proses inflamasi DKD. IL-10 memengaruhi fungsi berbagai sel imun, termasuk makrofag, sel T, dan sel dendritik. IL-10 mendorong perkembangan fenotipe anti-inflamasi pada makrofag dan mengatur respons sel T, yang sangat penting untuk mengendalikan peradangan dan mencegah kerusakan berlebihan yang diperantarai oleh kekebalan pada jaringan ginjal.(Fathy et al., 2019; Ramesh et al., 2014; Varsha et al., 2017)

Endothelin memainkan peran penting dalam patofisiologi DKD melalui berbagai mekanisme yang berkontribusi terhadap kerusakan ginjal. Beberapa peran endothelin meliputi vasokonstriksi, perubahan hemodinamik, protein urin serta kerusakan glomerulus dan disfungsi endothel.(Ito et al., 2022; Raina et al., 2020)

Kedua paragraph diatas menjelaskan peranan biomarker terhadap pasien DKD. Oleh karena penelitian ini membawa endothelin dan IL-10 sebagai biomarker.

DKD didiagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dan pencitraan. Pemeriksaan laboratorium dan pencitraan memainkan 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)

PET merupakan salah satu pencitraan untuk menilai perfusi pada ginjal, namun PET menggunakan radiofarmasi terhadap pasien. (Langaa et al., 2021; Päivärinta et al., 2023) CT menggunakan kontras untuk menilai perfusi pada ginjal, hal ini dapat memperberat fungsi ginjal pasien DKD. (Grade et al., 2015; W. Zheng et al., 2023) USG merupakan jenis pencitraan untuk menilai perfusi pada ginjal, namun pemeriksaan USG merupakan pencitraan yang tergantung operator. MRI DTI merupakan salah satu jenis pencitraan MRI untuk menilai perfusi pada ginjal, tidak menggunakan kontras dan radiasi pada pasien. (Borrelli et al., 2019; Gaudiano et al., 2013; Palmucci et al., 2015)

Magnetic Resonance Imaging Diffusion Tensor Imaging (MRI DTI) adalah jenis MRI untuk menilai perfusi pada ginjal. Terdapat dua parameter untuk menilai perfusi ginjal, diantaranya *fractional anisotropy* (FA) dan *apparent diffusion coefficient* (ADC). FA mengukur derajat anisotropi atau preferensi arah difusi air, yang dapat mengindikasikan integritas jaringan ginjal. ADC memberikan ukuran difusi keseluruhan di dalam jaringan, yang mencerminkan kepadatan dan struktur jaringan. (Borrelli et al., 2019; Gaudiano et al., 2013; Palmucci et al., 2015)

Penelitian yang dilakukan oleh Fu G dkk menunjukkan tidak ada hubungan FA dengan IL 10. (Fu et al., 2019). Hubungan ADC dengan IL 10 secara teoritis peran IL-10 dalam memodulasi peradangan secara teoritis dapat tercermin dalam pengukuran ADC, yang sensitif terhadap perubahan kepadatan dan integritas jaringan yang disebabkan oleh peradangan. (Z. Wang et al., 2020) Namun belum terdapat penelitian yang menghubungkan FA dan ADC pada MRI DTI dengan IL 10 pada DKD secara spesifik.

Hubungan antara FA, ADC, dan endotelin pada DKD kemungkinan besar terjadi melalui proses patofisiologis endotelin terhadap integritas dan fungsi jaringan ginjal. Peningkatan kadar endothelin, yang terkait dengan memburuknya DKD, dapat memengaruhi parameter DTI karena kerusakan pada ginjal. (Anguiano et al., 2015; L. Lu et al., 2011; Mora-Gutiérrez et al., 2021a; Panduranga et al., 2022)

Berdasarkan pemaparan pada paragraph diatas pada penelitian ini membawa MRI DTI sebagai pencitraan untuk menilai perfusi pada ginjal.

Peran inflamasi pada terjadinya DKD memiliki peranan penting. Sel imun yang berperan dalam perkembangan DKD adalah sel dendritik. Sel dendritik merupakan sel imun yang berperan sebagai penghubung antara sistem innate dan adaptif. (Duran-Salgado & Rubio-Guerra, 2014; Garcia-Fernandez et al., 2020; Meng, 2019; Y. Zhang et al., 2021) Sel dendritik ini merupakan *antigen presenting cell* (APC) dapat berperan sebagai pencetus inflamasi dan anti inflamasi. (M. K. Kim & Kim, 2019a) dendritik sel dapat berdiferensiasi menjadi tolerogenic

dendritik sel tergantung stimulus yang mendasari. Tolerogenic dendritik sel merupakan jenis dendritik sel yang bersifat sebagai anti inflamasi. (Chistiakov et al., 2015)

Autolog dendritik cell autolog merupakan jenis DC untuk menstimulasikan 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; Sobecki 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 pemaparan diatas maka penelitian ini meneliti dendritik sel autolog pada pasien DKD dengan membandingkan IL 10, endothelin dan parameter MRI DTI sebelum dan sesudah pemberian.