

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal diabetik (PGD) merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia termasuk Indonesia. Penyakit ginjal diabetik adalah suatu komplikasi diabetes melitus (DM) yang ditandai dengan adanya albuminuria menetap pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan, dimana bukti klinis paling dini dari penyakit ginjal diabetik adalah mikroalbuminuria (30-299 mg/24j atau 20-199 ug/i). Penyakit ginjal diabetik dapat disertai peningkatan tekanan darah dan menurunnya laju filtrasi glomerulus yang progresif. Penyakit ginjal diabetik dapat berakhir sebagai gagal ginjal dan menyebabkan pasien mendapatkan terapi pengganti ginjal.<sup>1</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO) prevalensi diabetes melitus akan meningkat di seluruh dunia pada milenium ketiga ini, termasuk negara Asia Tenggara, di antaranya Indonesia. Data dari WHO pada 54 negara, prevalensi PGD mempunyai rata-rata 55%.<sup>2</sup> Gheith *et al* (2016) dalam studi prevalensi mendapatkan bahwa diabetes melitus mengambil peran sebesar 40-65% sebagai penyebab utama stadium akhir penyakit ginjal kronik (PGK) di Amerika Serikat, Jepang dan Eropa.<sup>6</sup> Studi MAP (2005) yang meneliti prevalensi PGD dengan penanda mikroalbuminuria di 10 negara Asia mendapatkan prevalensi PGD 48,6%. Prevalensi PGD di Thailand dilaporkan sebesar 43%, di Filipina sebesar 30,7%, Singapura 48% dan Indonesia 36%.<sup>4</sup> *Indonesian Renal Registry* (2015) mendapatkan data bahwa DM menjadi etiologi terbesar kedua sebanyak 25%

setelah hipertensi, *IRR* juga mendapatkan data kejadian PGD di Sumatera Barat dengan persentase 28,6% dari semua kejadian PGK yang terdaftar pada unit dialisa.<sup>5</sup>

Data di Amerika Serikat menyatakan pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) yang menjalani terapi penggantian ginjal disebabkan oleh PGD, morbiditasnya 2-3 kali lebih tinggi dibanding pasien non diabetikum dengan penyakit ginjal stadium akhir. Prognosis yang buruk akan muncul apabila terjadi progresi PGD dan memburuknya fungsi ginjal yang cepat sehingga menyebabkan mortalitas 70 – 100 kali lebih tinggi dari pada populasi normal.<sup>7</sup>

Patogenesis terjadinya PGD karena hiperglikemia adalah adanya aktivasi jalur metabolik, peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan jalur hemodinamik. Jalur metabolik akibat hiperglikemia kronis akan menyebabkan glikosilasi nonenzimatik yang menyebabkan peningkatan dan penumpukan *advanced glycation end products* (AGEs). Selain itu terjadi juga aktivasi dari jalur pensinyalan seperti *diacylglycerol-protein kinase C* (DAG-PKC) *pathway* yang memiliki akibat patogenik melalui pengaruhnya terhadap peningkatan produksi *endothelial nitric oxide synthetase*, endotelin-1 (ET-1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *transforming growth factor beta* (TGF $\beta$ ), *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) dan *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-kB). *Polyol pathway* dimana terjadi peningkatan sorbitol dalam jaringan yang akan mengakibatkan berkurangnya kadar inositol yang menyebabkan gangguan osmolaritas membran basal dan *hexosamine pathway* akan menyebabkan peningkatan produksi faktor seperti PAI-1 dan TGF- $\beta$ 1. Akibat dari aktivasi dari jalur metabolik dan produksi mediator inflamasi tersebut

akan menyebabkan gangguan pada glomerulus dan tubulus yang akan berakhir kepada penurunan *glomerulus filtration rate* (GFR) dan proteinuria.<sup>10</sup>

Selain aktivasi jalur metabolik, aktivasi sitokin profibrotik dan jalur hemodinamik, ada jalur lain yang menyebabkan terjadinya PGD yaitu *cyclophilin A* (Cyp A). *Cyclophilin A* memiliki peranan dalam terjadinya fibrosis tubulointertitial. *Cyclophilin A* disekresi secara cepat dan langsung oleh sel mesangial dan *proximal tubular epithelial cell* (PTEC) setelah terjadinya hiperglikemia.<sup>34</sup>

*Cyclophilin A* merupakan protein 18 k-Da 165-amino acid long cytosolic protein yang juga dikenal dengan *peptidylprolyl isomerase A* merupakan protein terdistribusi di hampir setiap bagian tubuh. *Cyclophilin A* memfasilitasi *protein folding* dan *protein trafficking*. *Cyclophilin A* juga bertindak sebagai reseptor selular untuk siklosporin A (CsA). *Cyclophilin A* adalah enzim yang pada manusia dikodekan oleh gen *peptidiprolyl isomerase A* (PPIA) pada kromosom 7. *Cyclophilin A* memiliki aktivitas *peptidilprolyl cis-transisomerase* (PPIAse), yang memiliki peranan dalam pelipatan protein, modulasi imun, *cell-signaling* dan aktivasi sel T. *Cyclophilin A* dapat meregulasi berbagai proses biologi seperti *intracellular signaling*, *transcription*, *inflammation* dan apoptosis.<sup>34</sup>

Pada kondisi PGD, hiperglikemia akan menyebabkan terjadinya sekresi Cyp A dari sel mesangial dan tubulus ginjal. Pada keadaan hiperglikemia, Cyp A paling tinggi disekresikan oleh sel *human kidney-2* (HK-2) dari PTEC, hal ini disebabkan karena ekspresi Cyp A berada pada tingkat yang relatif tinggi pada PTEC dibanding sel-sel ginjal lainnya. Selain dari tubular adanya perubahan

histologis dari sel mesangial pada PGD akan menyebabkan sekresi Cyp A dari sel *mesangial-13* (MES-13) pada mesangial. Hiperglikemia dan stres oksidatif akan langsung menstimulasi sel MES-13 dari mesangial untuk mesekresi Cyp A.<sup>36</sup>

Keadaan hiperglikemia dan stres oksidatif juga akan menstimulasi sel HK-2 pada PTEC untuk mesekresi Cyp A. *Cyclophilin A* yang sudah disekresi akan menyebabkan *cluster of differentiation 147* (CD147) akan berpindah kedalam membrana sel tubular dan akan dipersiapkan menjadi reseptor membran dari Cyp A itu sendiri. Ikatan dari Cyp A dan CD147 akan mengaktifasi p38 sebagai *phosphorylated* p38, yang nantinya akan menyebabkan reaksi *Epithelial Mesenchymal Transition* (EMT) melalui *phosphorylated-38 mitogen activated protein kinase* (p38 MAPK) *signaling pathway*. Hal tersebut akan memperberat kondisi PGD.<sup>37</sup>

Hiperglikemia juga akan menstimulasi sekresi TGFβ1. TGFβ1 ini terlibat dalam berbagai jalur *fibrotic* dan regulator yang dapat memodulasi differensiasi sel, proliferasi dan migrasi serta menginduksi produksi dari protein matriks ekstraseluler. Semua hal tadi akan berkontribusi dalam terjadinya glomerulosklerosis. Selain menyebabkan perubahan glomerulus, TGFβ1 juga akan menyebabkan *tubule degeneration* secara langsung dan tidak langsung pada PGD.<sup>37</sup>

Ekspresi Cyp A relatif tinggi di ginjal. Demeule *et al* (2000) dalam penelitiannya tentang hubungan antara Cyp A dengan *brush border membrane* pada ginjal melaporkan bahwa, Cyp A terkandung lebih banyak pada sel epitel tubular proksimal (PTECs) dibanding bagian lain jaringan ginjal.<sup>27</sup> *Cyclophilin A* juga terdeteksi pada plasma pasien diabetes serta disekresikan oleh monosit

sebagai respon atas hiperglikemia. Ramachandran *et al* (2012) dalam studinya mengatakan bahwa pada pasien DM tipe 2 pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan kadar Cyp A plasma. Hal ini mengindikasikan bahwa Cyp A dapat menjadi penanda potensial pada DM tipe 2.<sup>33</sup>

Cyclophilin A dapat di sekresikan dari *extracellular space* oleh *inflammatory cells*. Heinzmann *et al* (2015) dalam penelitiannya tentang pemakaian *cyclophilin A inhibitor* (MM284) menurunkan inflamasi dan remodeling pada tikus coba. Setelah 28 hari pemberian MM284, terlihat bahwa pemberian Cyp A inhibitor menurunkan *myocardial injury* dan fibrosis. Cyp A inhibitor bekerja dengan menghambat kerja *cyclophilin A* dalam migrasi dan adhesi monosit.<sup>70</sup>

Tsai *et al* (2015) merupakan studi pertama yang meneliti Cyp A urin sebagai penanda dini pada PGD. Dalam penelitian ini dilakukan penelitian *human studies*, *animal studies* dan *cell studies*. Pada *human studies* didapatkan konsentrasi Cyp A urin berkorelasi dengan perkembangan fungsi ginjal berdasarkan kadar albuminuria. Studi tersebut menunjukkan bahwa ketika konsentrasi Cyp A urin lebih dari 0,7250 ± 2 ng / ml, stadium 2 PGD dapat didiagnosis dengan sensitivitas 90,0% dan spesifisitas 72,7%. Hal tersebut menunjukkan bahwa penggunaan Cyp A urin untuk diagnosis *silent stage* PGD memiliki kekuatan diskriminatif yang cukup baik.<sup>34</sup>

Pada *cell studies* dengan sel MES-13 dan HK-2 yang diberikan *high glucose treatment* dan  $H_2O_2$  *treatment* terjadi peningkatan ekspresi dari Cyp A. Hal ini menunjukkan bahwa hiperglikemia dan *stress oxidative* mempunyai peran dalam sekresi Cyp A. Kesimpulan dari penelitian Tsai yaitu Cyp A urin adalah

biomarker yang baik untuk deteksi PGD dini pada manusia dan dapat dilepaskan dari sel mesangial atau tubular ginjal serta memiliki peranan dalam patofisiologi PGD.<sup>34</sup>

Aktivasi dari berbagai jalur metabolik, jalur hemodinamik, peningkatan produksi sitokin prosklerotik serta adanya peranan dari Cyp A dalam mekanisme terjadinya PGD akan menyebabkan terjadinya perubahan histologis dan kerusakan pada glomerulus dan tubulus sehingga menyebabkan glomerulosklerosis, gangguan uptake albumin di tubular dan fibrosis tubulointertisial. Hal tersebut akan menyebabkan penurunan GFR dan peningkatan albuminuria.<sup>34</sup>

Perkembangan PGD stadium lanjut ditandai dengan peningkatan ekskresi protein secara progresif, terutama albumin, peningkatan tekanan darah sistemik dini dan berlanjut, dan penurunan laju filtrasi glomerulus, yang akhirnya menyebabkan *End Stage Renal Disease* (ESRD). Diketahui bahwa PGD dapat dideteksi sebelum terjadinya penurunan *glomerulus filtration rate* (GFR) pada kebanyakan pasien dengan mendeteksi jumlah albumin yang abnormal dalam urin.<sup>18</sup>

Bukti klinis paling dini dari penyakit ginjal diabetik adalah mikroalbuminuria (30-299 mg/24j atau 20-199 ug/i) yang disebut dengan *insipient nephropathy*. Tanpa intervensi khusus eksresi albumin akan meningkat sebesar 10-20 % pertahun sehingga akan menjadi *overt nephropathy* (>300 mg/24j atau >200ug/i) dalam waktu 10-15 tahun. Bila *overt nephropathy* telah terjadi, tanpa intervensi khusus, GFR akan menurun secara bertahap dalam beberapa tahun dengan variasi berbeda antar individu (2-20 ml/tahun) yang akan berakhir pada gagal ginjal terminal.<sup>13</sup>

Kelainan pada glomerular maupun tubular akan menyebabkan terjadinya albuminuria. Membrana basalis glomerulus terdiri dari komponen matriks ekstraseluler yang memfasilitasi aliran air plasma dan zat terlarut kecil namun membatasi aliran protein besar seperti albumin. Pada PGD terjadi akumulasi matriks ekstraseluler yang akan menyebabkan penebalan membrana basalis glomerulus. Penebalan membrana basalis glomerulus menyebabkan hilangnya sifat anionik dari membrana basalis glomerulus yang mengakibatkan permeabilitasnya meningkat dan terjadi albuminuria. Albuminuria akan meningkat bila tekanan intraglomeruler meningkat, misalnya pada latihan dan hipertensi.<sup>14</sup>

Pada glomerulus, podosit memiliki peran sebagai pengatur struktur dan fungsi glomerulus. Podosit merupakan lapisan terluar membran basalis glomerulus dan merupakan barier yang berhubungan langsung dengan kehilangan protein. Pada PGD terjadi *loss podosit* dimana podosit terlepas dari membrana basalis glomerulus. Selain membrana basalis glomerulus, podosit juga berperan dalam pengaturan permeabilitas. Hal ini akan menyebabkan peningkatan permeabilitas dari glomerulus dan menyebabkan albuminuria. Namun begitu, mekanisme kehilangan podosit pada PGD masih diperdebatkan. Adanya disfungsi adhesi mungkin berkontribusi dalam penurunan densitas podosit. Yang lain mungkin adanya fusi *foot process*, apoptosis dari podosit dan ketidakmampuan proliferasi podosit pada kondisi patologis. Semua hal tersebut disebabkan adanya aktivasi dari jalur metabolik pada PGD.<sup>15</sup>

Sel mesangial adalah sel yang terdapat pada glomerulus dan dipisahkan dari sel podosit oleh membrana basalis glomerulus. Bersama-sama dengan sel

podosit, sel mesangial menjaga integritas berkas glomerulus dan membentuk *stalk* (tangkai) yang mendukung loop kapiler. Sel mesangial memiliki fungsi mengatur ketegangan dinding dan aliran intrakapiler dan GFR pada masing-masing nefron.

Sel mesangial menghasilkan *growth factor* dan protein lain yang berperan dalam fungsi fisiologis podosit. Pada kondisi PGD fungsi dari mesangial terganggu sehingga memiliki efek terhadap fungsi fisiologis dari podosit. Selain itu akibat peningkatan ukuran sel mesangial dan peningkatan matriks mesangial pada PGD, akan menyebabkan terjadinya ekspansi mesangial dan penebalan membrana basalis glomerulus. Hal ini akan menyebabkan peningkatan permeabilitas di glomerulus dan menyebabkan albuminuria.<sup>15</sup>

Pada PGD akan terjadi peningkatan aktivasi dari *renin-angiotensin-aldosteron system* (RAAS) dan sistem endothelin. Aktivasi RAAS mempromosikan disfungsi endotel, peradangan, dan aktivasi TGF $\beta$ 1 dan *connective tissues growth factor* (CTGF). Pada tahap akhir *pathway* ini akan menyebabkan akumulasi *connective tissue* yang berlebihan sehingga menyebabkan fibrosis atau jaringan parut pada ginjal. Angiotensin 2 yang berikatan dengan reseptornya dapat menyebabkan hipertensi sistemik dan intraglomerular. Bersama dengan *upregulation VEGF* akan menyebabkan albuminuria secara langsung dan tidak langsung.<sup>10</sup>

Selain itu saat ini ditemukan peranan Cyp A pada PGD, dimana Cyp A dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal sejak dini. Hiperglikemia akan menstimulasi sel MES-13 dari mesangial dan sel HK-2 dari PTEC untuk mensekresi Cyp A. *Cyclophilin A* yang sudah disekresi akan menyebabkan CD147 akan berpindah ke dalam membrana sel tubular dan akan dipersiapkan menjadi



reseptor membran dari CypA itu sendiri. Ikatan dari CypA dan CD147 akan mengaktivasi *phosphorylated 38* (p38), yang nantinya akan menyebabkan reaksi *Epithelial Mesenchymal Transition* (EMT) melalui *p38 MAPK signaling pathway*. Terjadinya reaksi EMT nantinya akan menyebabkan glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointertitial.<sup>37</sup>

Reaksi EMT menyebabkan transisi dari sel-sel ginjal menjadi *matrix-generating fibroblast* sehingga menjadi sumber utama myofibroblast pada ginjal. Hal ini akan menyebabkan perubahan sifat mesenkimal dari sel epitel ginjal khususnya pada PTEC dan podosit. Pada tubulus EMT akan menyebabkan terjadinya fibrosis tubulointertitial yang akan menyebabkan *uptake* albumin di tubulus akan terganggu sehingga dapat menyebabkan terjadinya albuminuria.<sup>16</sup>

Podosit yang terdapat pada glomerulus juga akan mengalami transisi menjadi podosit yang akan menyebabkan disfungsi dan pelepasan podosit. Aktivasi dari EMT ini pada podosit akan terjadi *injury* pada podosit, penurunan podosit *density*, apoptosis podosit dan podosit *detachment*. Proses-proses tersebut akan menyebabkan perubahan pada *foot processes* dan *slit diaphragm* pada podosit sehingga akan terjadi albuminuria.<sup>17</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dilakukan penelitian tentang korelasi antara *cyclophilin A* dengan albumin di dalam urin pada pasien penyakit ginjal diabetik, sehingga dapat mengetahui peranan *cyclophilin A* pada proses kerusakan ginjal pada penyakit ginjal diabetik.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar *cyclophilin A* dengan albumin di dalam urin pada pasien penyakit ginjal diabetik?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum :

Mengetahui hubungan antara *cyclophilin A* dengan albumin di dalam urin pada penyakit ginjal diabetik.

### 1.3.2 Tujuan khusus :

1. Mengetahui kadar *cyclophilin A* urin pada pasien dengan penyakit ginjal diabetik.
2. Mengetahui kadar albumin urin pada pasien dengan penyakit ginjal diabetik.
3. Mengetahui korelasi antara *cyclophilin A* dengan albumin di dalam urin pada penyakit ginjal diabetik.

## 1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi antara *cyclophilin A* dengan albumin di dalam urin pada penyakit ginjal diabetik.
2. Penelitian ini diharapkan memberikan sumbangan bagi para klinisi untuk dapat mempertimbangkan pemberian *cyclophilin A* inhibitor pada penyakit ginjal diabetik.