

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan kelainan struktur atau penurunan fungsi ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan, yang berdampak pada kesehatan. Kriteria penyakit ginjal kronik terpenuhi jika fungsi ginjal menurun yang dapat dinilai dengan menghitung Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dengan batasan $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dan disertai adanya 1 atau lebih dari kerusakan ginjal. Indikator kerusakan ginjal yaitu albuminuria (rasio albumin dengan kreatinin $\geq 30 \text{ mg/g}$),

kelainan sedimen urin, gangguan elektrolit atau kelainan lainnya akibat gangguan pada tubulus ginjal, kelainan patologis ginjal pada pemeriksaan histopatologis, kelainan struktural pada pencitraan dan riwayat transplantasi ginjal.¹

Prevalensi PGK telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir, secara global berdasarkan data dari *American Society of Nephrology*, *European Renal Association* dan *International Society of Nephrology* mengindikasikan bahwa lebih dari 850 juta orang menderita penyakit ginjal pada tahun 2021, dua kali lebih banyak daripada kejadian diabetes melitus (DM) 422 juta dan dua puluh kali lipat lebih banyak daripada penyakit kanker 42 juta. Prevalensi meningkat seiring dengan penambahan umur, seperti yang dilaporkan di Amerika Serikat kelompok usia 20-39 tahun sebanyak 5,6% sedangkan 44% pasien PGK berusia >70 tahun. Prevalensi PGK pada wanita lebih tinggi daripada pria dengan PGK stadium 1-4, 14,9% dan 12,3%.^{1,2}

Progresifitas dan prognosis PGK ditentukan dengan penurunan LFG dan peningkatan ekskresi albumin urin. Progresifitas PGK berhubungan dengan

morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Angka mortalitas akibat PGK meningkat dari tahun ke tahun. Tahun 1990 PGK merupakan penyebab kematian utama ke-19 di seluruh dunia, meningkat menjadi penyebab mortalitas ke 11 tahun 2019 dan diperkirakan menjadi penyebab kematian terbesar ke-5 pada tahun 2040.^{1,3-5}

Penyakit ginjal kronik ditandai dengan perkembangan glomerulosklerosis progresif, fibrosis interstitial dan atrofi tubular yang terjadi bersamaan dengan penurunan LFG. Hilangnya sel sel ginjal yang digantikan matriks ekstra seluler disebut dengan fibrosis ginjal merupakan tanda patognomonik pada penyakit ginjal kronik. Tingkat progresifitas keparahan PGK berkorelasi dengan besar atau luasnya fibrosis ginjal secara histologis. Semakin rendah LFG maka semakin luas fibrosis ginjal. Studi Josephy et al (2016) menyatakan bahwa fibrosis ginjal >50% terjadi pada 55% kelompok LFG < 15 ml/min, 52% kelompok LFG 15-29 ml/min dan 22% pada kelompok LFG 30-59 ml/min.⁶⁻⁸

Bukti yang jelas menyatakan bahwa stress oksidatif dan inflamasi menyebabkan terjadinya perubahan epigenom seperti asetilasi, metilasi DNA, RNA *interference* dan remodeling kromatin yang memediasi terjadinya fibrosis. Temuan ini penting dalam memahami progresifitas kerusakan ginjal dan menjadi peluang strategi terapeutik terbaru untuk menghambat laju progresifitas fibrosis ginjal lebih lanjut. Studi saat ini menunjukkan bahwa peran penting sirtuin (SIRT) sebagai enzim *nicotinamide* (NAD⁺) *dependent deacetylase* dalam katalisasi deasetilasi protein histon dan non histon yang secara signifikan dapat melakukan modulasi ekspresi gen terkait dengan penyakit. Sirtuin sebagai homolog *Silent Information Regulator* (Sir)2 merupakan enzim yang dapat ditemukan pada tempat berbeda di dalam sel. Saat ini telah dikenal SIRT1 sampai 7. Sirtuin-1 dapat ditemukan di

nukleus dan sitoplasma. Sirtuin-6 dan 7 terutama ditemukan di nukleus, SIRT2 di sitoplasma, sedangkan SIRT3, 4 dan 5 di mitokondria. Peran spesifik SIRT sesuai dengan lokasi subseluler masing-masing. Diantara SIRT1 sampai 7, SIRT1 paling banyak dipelajari, diekspresikan secara predominan di ginjal terutama di podosit dan sel tubulus ginjal dan telah terbukti sebagai master regulator dengan banyak protein target. Peran SIRT dalam menghambat gen pro fibrotik terutama dilakukan oleh SIRT1, 3 dan 6, namun saat ini diketahui yang berperan paling utama adalah SIRT1.^{6,9,10}

Sirtuin-1 sebagai sensor status energi metabolik yang aktivitasnya diatur secara dinamis untuk merespons setiap perubahan dalam keadaan metabolisme seluler dan berperan sebagai anti stress oksidatif, anti apoptosis, anti inflamasi, anti kerusakan mitokondria dan anti fibrosis. Studi Harun et al (2023) menyatakan bahwa SIRT1 berkorelasi positif dengan LFG dan berkorelasi negatif dengan tingkat stress oksidatif. Studi Maeda et al (2011) menyatakan bahwa terdapat hubungan SIRT1 dengan proteinuria dan PGK. Studi yang lain Tang et al (2017) pada 628 pasien DM dengan PGK menunjukkan bahwa adanya hubungan SIRT1 dengan albuminuria dan terjadinya PGK. Studi Shao et al (2017) pada 495 pasien DM menunjukkan kadar SIRT1 serum menurun pada pasien DM secara signifikan dan berhubungan dengan peningkatan albuminuria.^{6,11-}

17

Sirtuin-1 sebagai regulator penting dalam berbagai proses seluler, termasuk peran pentingnya dalam menghambat progresifitas fibrosis ginjal. Defisiensi SIRT1 pada sel endotel meningkatkan kerusakan pada kapiler peritubular dan mengagravasi nefrosklerosis melalui penurunan aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP)¹⁴. Sirtuin-1 juga meregulasi fibrosis ginjal dengan melakukan deasetilasi

Smad4 dan menghambat ekspresi *Transforming Growth Factor* (TGF)- β 1 pada sel epitel tubulus ginjal. Aktivasi SIRT1 dalam mengurangi asetilasi Smad3 efektor hilir dari sinyal TGF- β 1 sehingga menghambat respon pro fibrotik TGF- β 1 *in vitro* dan *in vivo* seperti pada model hewan coba yang mengalami fibrosis ginjal.¹⁸⁻²⁰

Transforming Growth Factor- β 1 adalah anggota dari superfamili TGF- β , merupakan isoform yang paling banyak diekspresikan dan diteliti di antara tiga isoform TGF- β pada mamalia (TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3). Diantara TGF- β 1 dan TGF- β 2 maka TGF- β 1 yang afinitas ikatannya paling kuat dengan reseptor TGF- β dan selanjutnya mengaktifkan jalur Smad untuk produksi *extracellular matrix* (ECM). Sementara peran TGF- β 3 sampai saat ini sepenuhnya belum diketahui. Protein ini dihasilkan oleh sel inflamasi, sel epitel tubulus ginjal, fibroblas dan perisit, memiliki fungsi *pleiotropic* yang dapat bervariasi tergantung pada konteks seluler dan lingkungan mikro jaringan. Peran kunci TGF- β 1 sebagai master regulator fibrosis ginjal melalui aktivasi protein Smad. Mekanisme kerja TGF- β 1 menginduksi fosforilasi Smad2 dan Smad3, yang kemudian membentuk kompleks dengan Smad4 dan bertranslokasi ke nukleus untuk meningkatkan ekspresi gen pro fibrotik.²¹⁻²⁵

Kehilangan sel nefron dan terjadi akumulasi matriks ekstra seluler terutama oleh myofibroblas sebagai bentuk aktif dari fibroblas. Studi menunjukkan bahwa transduksi sinyal TGF- β 1/Smad3 menyebabkan terbentuknya *Macrophage Myofibroblast Transition* (MMT), sumber utama myofibroblas (>60%) yang terjadi secara lokal pada ginjal yang mengalami fibrosis. Selain itu, TGF- β 1 dapat menginduksi *Epithelial Mesenchymal Transition* (EMT) pada sel tubulus ginjal. Overreaktif pensinyalan Smad3 juga berhubungan dengan menurunnya ekspresi

Smad7 ginjal, sehingga terjadi ketidakseimbangan Smad3/Smad7 yang meningkatkan gen pro fibrotik dan proses MMT dan EMT.^{23,26}

Peran sentral TGF- β 1 dalam patogenesis PGK telah dijelaskan dalam beberapa studi. Studi Cao et al (2019) menyatakan bahwa TGF- β 1 dapat mempengaruhi perjalanan perkembangan PGK dan prognosis pasien. Perubahan patologis utama dari PGK adalah fibrosis interstitial ginjal dan glomerulosklerosis akibat aktivasi TGF- β 1. Selain itu, studi Badurdeen et al (2023) menyatakan bahwa pemeriksaan TGF- β 1 serum sebagai biomarker untuk mengidentifikasi fibrosis ginjal dan mengidentifikasi PGK dengan kelompok normal. Meskipun biopsi ginjal saat ini menjadi *gold standard* dalam menegakkan diagnosis, menilai lesi histopatologis, derajat fibrosis dan menentukan prognosis penyakit ginjal. Namun pemeriksaan TGF- β 1 serum dapat menjadi indikator yang dipercaya untuk menunjukkan keseluruhan fibrosis interstitial tubular dengan pemeriksaan yang tidak invasif daripada pemeriksaan biopsi ginjal. Biomarker pro fibrotik ini sangat erat kaitannya dengan progresifitas PGK.^{27,28}

Tinjauan sistemik Mansour et al (2017) dari 3681 studi terkait biomarker yang dapat dipercaya untuk mengidentifikasi fibrosis ginjal dan prediktor perburukan fungsi ginjal, menunjukkan bahwa terdapat sembilan biomarker dengan koefisien korelasi fibrosis pada biopsi ginjal $r > 0,40$ atau AUC $> 0,65$. Performa biomarker tiga tertinggi yaitu TGF- β 1, *matrix metalloproteinase* (MMP)-2 dan *Monocyte Chemoattractant Protein* (MCP)-1. Diantara tiga biomarker tersebut, pemeriksaan TGF- β 1 menunjukkan korelasi paling kuat dengan fibrosis yang ditunjukkan dengan pemeriksaan biopsi ginjal.²⁹

Studi Nguyen et al (2021) menyatakan bahwa konsentrasi TGF- β 1 pada pasien PGK lebih tinggi daripada kontrol dan konsentrasi TGF- β 1 meningkat seiring dengan kenaikan stadium PGK dari 1 sampai 5. Studi Bharti et al (2023) juga menyatakan bahwa tingginya TGF- β 1 serum pada PGK berkorelasi signifikan dengan fungsi ginjal dan derajat kerusakan tubulointersisial pada pemeriksaan histopatologis. Selain itu, dari studi Campion et al (2017) menyatakan bahwa pemeriksaan serum TGF- β 1 sebagai biomarker fibrosis ginjal dan dapat menjadi prediktor progresifitas PGK. Sehingga pemeriksaan TGF- β 1 dapat dijadikan pemeriksaan yang terpercaya untuk menilai fibrosis ginjal terutama pada fibrosis tubulointersisial.³⁰⁻³³

Pemahaman mengenai interaksi antara SIRT1 dan fibrosis ginjal membuka peluang terapeutik terbaru dalam penanganan PGK. Pembahasan mengenai SIRT1 terus berkembang dengan dilakukannya penelitian pada manusia. Beberapa penelitian dilakukan dengan mengukur kadar SIRT1 serum pada manusia dengan menggunakan metode Elisa. Perbedaan gradien konsentrasi menyebabkan adanya *flow* enzim intrasel keluar sel sehingga terjadi difusi pasif melalui membran sel. Sehingga ketika konsentrasi enzim intrasel rendah karena produksi yang menurun atau degradasi yang meningkat maka akan diinterpretasikan dengan rendahnya kadar enzim tersebut dalam serum.³⁴

Bukti eksperimental dari berbagai organisme model penyakit, termasuk fibrosis ginjal, menunjukkan terdapat hubungan dengan aktivasi SIRT1. Studi-studi ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi atau aktivitas SIRT1, baik melalui intervensi genetik maupun farmakologis, dapat mengurangi deposisi kolagen, menghambat dibentuknya matriks ekstra seluler dan meningkatkan fungsi organ

secara keseluruhan. Studi Amelia et al (2023) pada hewan coba salah satunya menunjukkan bahwa probiotik dadiah dapat mengaktivasi SIRT1 dan selanjutnya mencegah fibrosis pada jaringan ginjal. Pemberian dadiah, bakteri asam laktat dan *bacteriocin* menunjukkan ekspresi SIRT1 yang lebih tinggi daripada kontrol dan menurunkan fibrosis intersisial ginjal. Studi Harun et al (2020) juga menyatakan efek dadiah dalam meningkatkan antioksidan dan menurunkan derajat fibrosis intersisial ginjal.^{18,35-39}

Temuan-temuan ini menunjukkan potensi SIRT1 sebagai target terapeutik yang menjanjikan untuk pengembangan strategi anti fibrotik baru. Namun, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk sepenuhnya memahami kompleksitas regulasi SIRT1 dan mengoptimalkan pendekatannya dalam penatalaksanaan PGK. Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini untuk mengetahui korelasi kadar sirtuin-1 serum dengan kadar TGF- β 1 pada pasien PGK.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi kadar sirtuin-1 serum dengan kadar TGF- β 1 pada pasien penyakit ginjal kronik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar sirtuin-1 serum dengan kadar TGF- β 1 pada pasien penyakit ginjal kronik.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar sirtuin-1 serum pada pasien penyakit ginjal kronik.

2. Mengetahui kadar *Transforming Growth Factor-β1* serum pada pasien penyakit ginjal kronik.
3. Mengetahui korelasi kadar sirtuin-1 serum dengan kadar *Transforming Growth Factor-β1* serum pada pasien penyakit ginjal kronik.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai korelasi kadar sirtuin-1 serum dengan kadar *Transforming Growth Factor-β1* serum pada pasien penyakit ginjal kronik.
2. Penelitian ini menjadi tambahan evaluasi untuk pemeriksaan sirtuin-1 serum sebagai biomarker potensial progresifitas penyakit ginjal kronik.
3. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan terkait sirtuin-1 dan peluang pengembangan strategi terapi yang menargetkan jalur sirtuin-1/ *Transforming Growth Factor-β1* sebagai terapi tambahan untuk memperlambat progresifitas penyakit ginjal kronik.