

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nefropati diabetik telah diketahui merupakan salah satu penyulit jangka panjang diabetes melitus (DM) yang berbahaya, yang dapat menyebabkan kegagalan ginjal tahap akhir (Markum dan Galastri, 2004). Nefropati diabetik merupakan penyebab utama timbulnya gagal ginjal kronis di dunia barat, sebanyak 43,8% penderita gagal ginjal kronik berasal dari penderita diabetes (Bathesda, 2007). Di Indonesia sendiri, nefropati diabetik merupakan penyebab kedua (17,54%) pasien menjalani hemodialisis pada tahun 2000 (Prodjosudjadi, 2006). Indonesia merupakan negara dengan frekuensi penyakit ginjal diabetik asimtomatik tertinggi di antara negara yang mengikuti studi DEMAND (*Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes*) di dunia (Soegondo *et al.*, 2009).

Salah satu jalur kondisi hiperglikemia menyebabkan nefropati adalah melalui jalur pembentukan AGE (Ohshiro *et al.*, 2005, Dronavalli *et al.*, 2008). Kondisi hiperglikemia jangka panjang pada penderita diabetes memicu terjadinya proses glikasi protein yang mengakibatkan terjadinya peningkatan AGE (*advanced glycation end product*) (Goh dan Cooper, 2008). AGE dibentuk melalui reaksi Maillard yang diawali oleh reaksi nonenzimatik antara gugus karbonil dari gula tereduksi dengan gugus amino pada protein (Goldin, 2006). Baik AGE di jaringan maupun AGE di sirkulasi berkontribusi dalam progresivitas nefropati diabetik (Forbes *et al.*, 2003; Bohlender *et al.*, 2004; Yamagishi dan Matsui, 2010).

Cross-link antara AGE dengan *extra cellular matrix* (ECM) ginjal menyebabkan kerusakan interaksi antar matrik dan antara matrik dengan sel yang memperburuk terjadinya glomerulosklerosis pada nefropati diabetik (Yamagishi

dan Matsui, 2010). Interaksi antara AGE dalam sirkulasi dengan *receptor for advanced glycation end product* (RAGE) pada sel mesangial, tubular, dan podosit akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler dan upregulasi dari faktor transkripsi *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) yang selanjutnya meningkatkan transkripsi faktor pertumbuhan *vascular endothel growth factor* (VEGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β), *connective tissue growth factor* (CTGF), molekul adesi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), sitokin inflamasi *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan RAGE sendiri, dan terutama TGF- β (*transforming growth factor*) sebagai mediator sentral fibrosis yang lebih jauh mengaktifasi kaskade apoptosis sel melalui aktivasi caspase 3 sebagai eksekutor apoptosis (Forbes *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2003; Bohlender *et al.*, 2004; Kanwar *et al.*, 2008; Yamagishi dan Matsui, 2010). Kesemuanya merupakan faktor yang memicu terjadinya nefropati pada diabetes melitus yang dimanifestasikan dengan hiperpermeabilitas dan hiperfiltrasi glomerulus, proteinuria, inflamasi, akumulasi ECM, penebalan *glomerular basement membrane* (GBM), ekspansi mesangial, apoptosis sel renal, hipertrofi glomerulus, glomerulosklerosis, dan tubulointerstitial fibrosis (Kanwar *et al.*, 2008; Yamagishi dan Matsui, 2010; Rohilla *et al.*, 2011).

Penggunaan agen terapi anti-AGE seperti aminoguanidin, piridoksamin, dan alagebrium harus dikonsumsi terus-menerus (Goldin *et al.*, 2006; Goh dan Cooper, 2008). Dari segi ekonomi hal ini tentu akan menambah biaya perawatan untuk mengontrol komplikasi vaskular diabetes seumur hidup, termasuk nefropati diabetik. Oleh karena itu, pendekatan terapi yang berefek jangka panjang perlu dikembangkan, salah satunya adalah dengan imunisasi.

Pada dasarnya, AGE yang terdiri atas berbagai macam protein terglifikasi memiliki sifat antigenik (Reddy *et al.*, 1995). Keberadaan AGE pada kondisi

diabetes *in vivo* bersifat imunogen yang dapat memicu terbentuknya autoantibodi (Baydanoff *et al.*, 1996). Aktivitas autoantibodi tersebut meningkat dengan meningkatnya durasi diabetes. Pasien gagal ginjal, baik yang disebabkan oleh diabetes maupun tidak, memiliki aktivitas autoantibodi terhadap AGE yang lebih tinggi dibandingkan orang normal ataupun pasien diabetes tanpa gagal ginjal (Shibayama *et al.*, 1999). Namun peran antibodi anti-AGE tersebut dalam nefropati diabetik masih belum jelas diketahui, bersifat protektif atau justru memperparah.

Salah satu bukti adanya respon imun humoral yang protektif terhadap antigen produk hasil metabolit ditunjukkan oleh antibodi anti-oxLDL (Vlassara dan Palace, 2002). Antibodi anti-oxLDL mampu melindungi dan menetralisasi immunogenitas oxLDL dengan adanya respon protektif antibodi sel T dependen pada kelinci dan mencit diimunisasi oxLDL (Palinski *et al.*, 1998). Selain itu, dibuktikan bahwa penurunan aterosklerosis berkorelasi dengan kandungan IgG anti-oxLDL (Zhou *et al.*, 2001). Hal ini menunjukkan bahwa anti-oxLDL sebagai antibodi memiliki efek protektif, namun peran anti-AGE sendiri masih perlu dikaji.

Jalur eliminasi AGE melalui endositosis makrofag, sel endotel liver, dan sel Kupfer meliputi berbagai reseptor *macrophage scavenging reseptor* (MSR), FcγRII-B2, CD36, SR-BI, RAGE dan reseptor MARCO (Stanton *et al.*, 1992; Enderman *et al.*, 1993; Bard *et al.*, 1998). Penelitian Turk, *et al.* (2001) menunjukkan antibodi anti-AGE mampu berikatan dengan AGE untuk membentuk imun kompleks (AGE-IC). Disebutkan bahwa terdapat korelasi penurunan kadar AGE serum saat kadar AGE-IC meningkat, padahal imun kompleks antara IgG dengan antigen akan dikenali oleh reseptor Fcγ pada makrofag sehingga akan meningkatkan kemampuan fagositosisnya (Skogh *et al.*, 1985). Dengan demikian terdapat kemungkinan bahwa peran antibodi anti-AGE yaitu menurunkan kadar AGE di sirkulasi yang berikutnya menurunkan terjadinya aktivasi signaling AGE pada patogenesis nefropati diabetik. Namun di sisi lain, dimungkinkan antibodi

anti-AGE dapat membentuk imun kompleks insoluble jika berikatan dengan AGE di jaringan yang diduga justru dapat merusak integritas membran basal glomerular dan berkontribusi dalam progresivitas kelainan mikrovaskular jika terakumulasi di glomerulus. Oleh karena itu, penelitian ini ditujukan untuk mengetahui bagaimana peran AGE dalam patomekanisme nefropati diabetik. Diharapkan dengan diketahuinya peran antibodi anti-AGE, maka peningkatan antibodi anti-AGE dapat dikembangkan menjadi kandidat vaksin pencegah maupun terapi berbasis imunologis pada nefropati diabetik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah efek imunisasi AGE (*advanced glycation end product*) dalam patogenesis nefropati diabetik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi efek imunisasi AGE (*advanced glycation end product*) dalam patogenesis nefropati diabetik.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengidentifikasi efek imunisasi antigen AGE-BSA terhadap kadar glukosa darah acak pada mencit model diabetes.
- 2) Mengidentifikasi efek imunisasi antigen AGE-BSA terhadap kadar proteinuria pada mencit model diabetes.
- 3) Mengidentifikasi efek imunisasi antigen AGE-BSA terhadap fungsional filtrasi ginjal yang ditunjukkan dengan penghitungan area membran filtrasi pada ginjal mencit model diabetes.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Menambah pemahaman tentang efek imunisasi AGE dalam patogenesis nefropati diabetik.

1.4.2 Manfaat Praktik

Hasil temuan peran imunisasi AGE dalam menurunkan AGE mampu menjadi pendekatan baru berbasis imunologi untuk mencegah maupun mengobati nefropati pada diabetes melitus.

