

KARYA AKHIR

**PENGARUH OBESITAS TERHADAP KADAR ENDOTHELIN-1
(ET-1) SERUM DAN EKSPRESINYA PADA GINJAL TIKUS
WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

***THE EFFECT OF OBESITY ON ENDOTHELIN-1 (ET-1) SERUM
AND ITS EXPRESSION ON THE KIDNEY OF WISTAR RATS
(*Rattus norvegicus*)***

HASLINDAH DAHLAN

C107216102



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

**PENGARUH OBESITAS TERHADAP KADAR ENDOTHELIN-1
(ET-1) SERUM DAN EKSPRESINYA PADA GINJAL
TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

***THE EFFECT OF OBESITY ON ENDOTHELIN-1 (ET-1) SERUM
AND ITS EXPRESSION ON THE KIDNEY OF WISTAR RATS
(*Rattus norvegicus*)***

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

HASLINDAH DAHLAN

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

TESIS

**PENGARUH OBESITAS TERHADAP KADAR ENDOTHELIN-1 (ET-1) SERUM
DAN EKSPRESINYA PADA GINJAL TIKUS WISTAR
(*Rattus norvegicus*)**

Disusun dan diajukan oleh :

HASLINDAH DAHLAN

Nomor Pokok : C107216102

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal Desember 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**MENYETUJUI
KOMISI PENASEHAT**

Ketua

dr. Muh. Husni Cangara, Ph.D., SpPA
Pembimbing Utama

Anggota

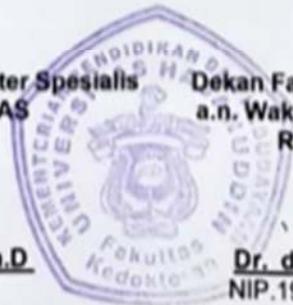
Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil., SpPA (K)
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran UNHAS

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Unhas
a.n. Wakil Dekan Bid.Akademik
Riset dan Inovasi

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP.19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : **HASLINDAH DAHLAN**

NIM : C 107 216 102

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi
Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Desember 2020

Yang menyatakan,



Haslindah Dahlan

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT, berkat rahmat dan karunian-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas Akhir sesuai dengan waktu yang telah ditentukan. Penulisan karya akhir ini dengan judul :

“PENGARUH OBESITAS TERHADAP KADAR ENDOTHELIN-1 (ET-1) SERUM DAN EKSPRESINYA PADA GINJAL TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)”

merupakan persyaratan dalam rangka menyelesaikan pendidikan dokter spesialis-1 ilmu Patologi Anatomi Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terlaksana tanpa bantuan dan motivasi dari berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Dr. Muhammad Husni Cangara, PhD, SpPA, DFM** sebagai pembimbing I dan **Dr. dr. Rina Masadah, SpPA(K), MPhil, DFM** sebagai pembimbing II dan kepada para penguji **Dr. dr. Irfan Idris, M.kes, dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)** dan **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin** yang telah memberikan masukan dan arahan sehingga penyusunan karya akhir ini sejak proposal hingga selesai dapat berjalan dengan baik.
2. Seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin khususnya **Prof. dr Syarifuddin Wahid, Ph.D (K). dr. Gunawan Arsyadi, SpPA(K), dr. Truly**

D.Djimahit, SpPA(K), dr. Djumadi Achmad, SpPA(K), Prof. Dr.dr. Johanna M. Kandouw, SpPA(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D.,SpPA(K), Sp.S, dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D., SpPA(K). dr Ni Ketut Sungowati, SpPA(K), Dr. dr. Gatot S. Lawrence, SpPA(K), FESC., Dr.dr Berti J.Nelwan, M.Sc, Sp.PA (K), dr. Juanita, M.Kes., Sp.PA, dr. Imeldy Prihatni, M.Kes SpPA(K), dr. Wahyuni, M.Kes Sp.PA, dr. Jeni Poniman, Sp.PA atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan tesis ini.

3. Rekan-rekan PPDS-1 Ilmu Patologi Anatomi atas bantuan, dukungan, dan kerjasamanya.
4. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Patologi Anatomi RS UNHAS, RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Laboratorium SDPM
5. Kepada keluarga saya, orang tua (**H. Dahlan dan Dahirah**), mertua (**Hj.Juhani**), suami (**Bambang Bakri**) dan anak-anak tercinta (**Yuri, Hiro dan Zidane**) yang telah memberikan dukungan dan doa, serta kesabaran selama penulis menjalani pendidikan sampai karya akhir ini dapat selesai.

Akhirnya, penulis berharap semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 15 Desember 2020



Haslindah Dahlan

ABSTRAK

Haslindah Dahlan. Pengaruh Obesitas Terhadap Kadar Endothelin-1 (ET-1) Serum dan Ekspresinya pada Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*).

(dibimbing oleh **Muhammad Husni Cangara** dan **Rina Masadah**)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara obesitas dengan peningkatan kadar ET-1 dalam serum serta bagaimana kadar dan ekspresi pada ginjal akibat menjadi faktor pemicu terjadinya cedera ginjal kronik. Tikus dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok obesitas ($n = 7$) diberikan diet tinggi lemak dan diet standar untuk kelompok kontrol ($n = 7$). Ekspresi protein ET-1 dan distribusinya dalam komponen ginjal diperiksa dengan pemeriksaan imunohistokimia. Serum darah ditentukan untuk ET-1 menggunakan metode ELISA. Ekspansi mesangial merupakan indikator untuk mengevaluasi derajat kerusakan glomerulus dengan Periodic Acid-Schiff (PAS stain). Indeks obesitas (Indeks Lee) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok obesitas dibandingkan pada kelompok kontrol ($p < 0,05$). Tidak ada hubungan antara obesitas dan peningkatan kadar serum. Ekspresi ET-1 di glomerulus, duktus kolektifus meduler, dan vasa recta secara signifikan lebih tinggi pada kelompok obesitas dibandingkan pada tikus kontrol, dan terdapat korelasi yang kuat dengan peningkatan ekspansi mesangial glomeruli menggunakan pewarnaan PAS jaringan ginjal ($r_s = 1$; $p < 0,001$). Data ini mengkonfirmasi peran ET-1 dalam memberikan perubahan pada tingkat kerusakan awal glomerulus, tetapi kadar serum gagal untuk mencerminkan ekspresi lokal pada tingkat jaringan.

Kata kunci: Endothelin-1; Obesitas; ekspansi mesangial; gagal ginjal kronik

ABSTRACT

Haslindah Dahlan. The Effect of Obesity on Endothelin-1 (ET-1) Serum Levels and Its Expression in the Kidneys of Wistar Rats (*Rattus norvegicus*). (supervised by **Muhammad Husni Cangara** and **Rina Masadah**)

The aims of this study to determine the correlation between obesity with increased levels of ET-1 in serum and how the levels and expression in the kidneys due to are as a triggering factor in chronic renal injury. Rats were divided into two groups. The obese group (n = 7) was given a high-fat diet and standard diet for the control group (n = 7). The expression of ET-1 protein and its distribution in renal components was examined by immunohistochemical examination. The blood serum was determined for ET-1 using the ELISA method. Mesangial expansion is an indicator to evaluate the degree of glomerular damage with Periodic Acid-Schiff (PAS stain). The obesity index (Lee Index) was significantly higher in the obese group than in the control group (p <0.05). There is no association between obesity and increased serum levels. Expression of ET-1 in the glomerulus, medullary collective duct, and vasa recta were significantly higher in the obese group than in control rats, and there was a strong correlation with increased mesangial expansion glomeruli using PAS staining of renal tissue (rs = 1; p <0.001). These data confirm the role of ET-1 in providing changes in the rate of early damage to the glomerulus, but serum levels fail to reflect local expression at the tissue level.

Keywords: Endothelin-1; Obesity, mesangial expansion; Chronic renal injury

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	ii
DAFTAR GAMBAR	iii
DAFTAR ISTILAH	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	5
I.3 Tujuan Penelitian.....	5
I.3.1 Tujuan Umum.....	5
I.3.2 Tujuan Khusus.....	6
I.4 Hipotesis.....	6
I.5 Manfaat Penelitian.....	7
I.5.1 Manfaat Akademis.....	7
I.5.2 Manfaat Praktis.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
II.1 Obesitas.....	9
II.1.1 Defenisi Obesitas.....	9
II.1.2 Etiologi Obesitas.....	11
II.2 Ginjal.....	13
II.2.1 Anatomi dan Histologi Ginjal.....	15
II.2.2 Mekanisme Cedera Ginjal Pada Obesitas.....	17
II.3 Endothelin.....	28
II.3.1 Biosintesis Endotelin-1.....	28
II.3.2 Hubungan Obesitas dan Endotelin-1.....	32
II.3.3 Endotelin Pada Ginjal Normal.....	35
II.3.4 Endotelin Pada Gangguan Ginjal.....	39
II.3.5 Endotelin pada ginjal obesitas.....	41
II.4 Kerangka Teori.....	43
BAB III KERANGKA KONSEP	44
III.1 Kerangka Konseptual.....	44
III.2 Variabel Penelitian.....	45
III.3 Defenisi Operasional.....	45
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	47

IV.1	Desain Penelitian.....	47
IV.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	47
IV.3	Populasi.....	47
IV.4	Sampel dan Besaran Sampel.....	48
IV.4.1	Kriteria Sampel.....	48
IV.4.2	Besaran Sampel.....	49
IV.5	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	50
IV.6	Prosedur Kerja.....	51
IV.6.1	Bahan Penelitian.....	51
IV.6.2	Persiapan Subjek Penelitian	51
IV.6.3	Terminasi (Sacrifice).....	54
IV.6.4	Pemeriksaan ELISA (berdasarkan prosedur Kit Elisa).....	54
IV.6.5	Pemeriksaan Immunohistokimia.....	55
IV.6.6	Pemeriksaan Histokimia PAS (<i>Periodic Acid Schiff</i>).....	59
IV.7	Alur Penelitian.....	60
IV.8	Pengolahan Data dan Analisa Data.....	62
BAB V	HASIL DAN PEMBAHASAN	64
V.1	Hasil Penelitian.....	64
V.1.1	Analisis Berat Badan dan Berat Ginjal Tikus Wistar.....	65
V.1.2	Analisis Hubungan Peningkatan Kadar ET-1 Serum dan Kadar ET-1 Ginjal (Korteks dan Medulla).....	69
V.1.3	Analisis Hubungan Ekspresi ET-1 Pada Ginjal Kanan.....	71
V.1.4	Analisis Korelasi Ekspresi ET-1 Glomerulus Dengan Derajat Kerusakan Glomerulus.....	80
V.2	Pembahasan.....	82
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	92
VI.1	Kesimpulan.....	92
VI.2	Saran.....	93
DAFTAR PUSTAKA		

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Status gizi untuk orang Indonesia.....	10
Tabel 2	Penghitungan indeks obesitas pada hewan coba.....	11
Tabel 3	Beberapa gangguan terhadap ginjal terkait obesitas.....	19
Tabel 4	Skor ekspresi pewarnaan PAS.....	60
Tabel 5	Deskripsi Kandungan gizi pakan tikus.....	64
Tabel 6	Perbandingan Index Lee antara kelompok <i>obese</i> dan kontrol.....	66
Tabel 7	Hubungan berat badan dengan berat ginjal pada kelompok <i>obese</i> dan kontrol.....	67
Tabel 8	Korelasi peningkatan berat badan dan berat ginjal.....	68
Tabel 9	Perbandingan kadar ET-1 pada korteks dan medulla	69
Tabel 10	Perbedaan kadar ET-1 serum dan ginjal pada tikus wistar <i>obese</i> dan kelompok kontrol.....	70
Tabel 11	Korelasi Kadar ET-1 Serum dengan Kadar ginjal.....	70
Tabel 12	Distribusi tingkatan ekspresi ET-1 pada korteks dan medulla.....	72
Tabel 13	Uji perbandingan skor ekspresi ET-1 ginjal	72
Tabel 14	Distribusi tingkatan ekspresi ET-1 pada komponen korteks ginjal	74
Tabel 15	Uji Perbandingan skor ekspresi IHK ET-1 komponen korteks ginjal.....	75
Tabel 16	Distribusi tingkatan ekspresi ET-1 komponen medulla ginjal.....	76
Tabel 16	Uji perbandingan Skor ekspresi IHK ET-1 komponen medulla ginjal.....	77
Tabel 18	Distribusi tingkatan ekspresi ET-1 pembuluh darah ginjal.....	79
Tabel 19	Uji perbandingan Skor ekspresi IHK ET-1 pada pembuluh darah ginjal	80
Tabel 20	Distribusi skor pewarnaan PAS.....	81
Tabel 21	Uji perbandingan Skor pewarnaan PAS.....	81
Tabel 22	Korelasi IHK ET-1 Glomerulus dan Pewarnaan PAS kelompok <i>obese</i>	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Keseimbangan Energi.....	12
Gambar 2	Obesitas, penyakit multifaktorial. Obesitas adalah penyakit kompleks yang terjadi dari interaksi berbagai faktor.....	13
Gambar 3	Struktur skematik ginjal.....	14
Gambar 4	Struktur glomerulus normal.....	15
Gambar 5	Kelainan hemodinamik dan faktor penunjang cedera ginjal terkait obesitas.....	24
Gambar 6	Patofisiologi hubungan antara obesitas dan penyakit ginjal.....	27
Gambar 7	Peranan ET-1 pada tipe reseptor yang berbeda pada otot	30
Gambar 8	Dinding arteri sehat dan disfungsi endothelial.....	31
Gambar 9	Sistem Endothelial pada glomerulus.....	36
Gambar 10	Efek ET-1 pada glomerulus.....	40
Gambar 11	Kerangka teori.....	43
Gambar 12	Kerangka konseptual.....	44
Gambar 13	Alur Penelitian.....	61
Gambar 14	Perbandingan stuktur tubuh tikus wistar.....	65
Gambar 15	Grafik perkembangan berat badan.....	66
Gambar 16	Perbandingan ekspresi korteks dan medulla.....	71
Gambar 17	Perbandingan skor ekspresi IHK ET-1 pada glomerulus.....	73
Gambar 18	Distribusi ekspresi ET-1 pada medulla renalis.....	76
Gambar 19	Distribusi ekspresi IHK ET-1 pada pembuluh darah	78
Gambar 20	Pewarnaan PAS glomerulus	80

DAFTAR ISTILAH

BMI	: Body Mass Index
CKD	: Chronic Kidney Disease
CBF	: Cortical Blood Flow
DAB	: 3,3'-Diaminobenzidine
ECE	: Endothelin converting <i>enzyme</i>
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ET-1	: Endothelin-1
ET _A R	: Endothelin A Receptor
ET _B R	: Endothelin A Receptor
HRP	: Horseradish Peroxidase
IHK	: Immunohistokimia
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IL	: Interleukins
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
mRNA	: Messenger Ribonucleic Acid
NEFA	: <i>Non-Esterified Fatty Acids</i>
NO	: Nitric Oxide
ORG	: <i>Obesity-Related Glomerulopathy</i>
PAS	: Periodic Acid–Schiff
PVAT	: Perivascular Adipose Tissue
RBF	: Renal Blood Flow
RAAS	: <i>Renin–Angiotensin–Aldosterone System</i>
ROS	: Reactive Oxygen Species
TNF-alpha	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Obesitas semakin menjadi persoalan kesehatan yang besar di seluruh dunia. Pada 2014, lebih dari 600 juta orang di seluruh dunia pada usia 18 tahun ke atas menderita obesitas. Obesitas bukan hanya masalah kosmetik, tetapi merupakan suatu penyakit kompleks multifaktor yang bertanggungjawab atas meningkatnya prevalensi penyakit kronik. Kelly dkk memproyeksikan bahwa prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas akan meningkat menjadi 58% secara global dari populasi orang dewasa dari tahun 2005 hingga tahun 2030 (Kelly, 2005; Uzogara 2017).

Di Indonesia sendiri, terjadi kecenderungan peningkatan jumlah penderita obesitas baik pada laki-laki maupun perempuan dalam populasi. Pada tahun 2013, terdapat 19,7% laki-laki menderita obesitas, dimana jumlah ini meningkat dari 2007 yaitu 13,9% meskipun terjadi penurunan pada tahun 2010 menjadi 7,8%. Serupa dengan hal itu, terdapat 32,9% perempuan menderita obesitas naik dua kali lipat dari tahun 2010 yang hanya 15,5% (Riskesmas, 2013). Pada tahun 2018 angka obesitas pada perempuan dewasa sebanyak 29,3% meskipun pada laki-laki dewasa terjadi sedikit penurunan menjadi 14,5% (Riskesmas, 2018).

Di Amerika Serikat, peningkatan obesitas dari tahun 1980 hingga 2000 bersamaan dengan peningkatan kejadian penyakit ginjal stadium akhir/End Stage Renal Disease (ERDS) hampir empat kali lipat. Oleh karenanya obesitas diyakini sebagai penyebab utama penyakit ginjal kronik/Chronic Kidney Disease (CKD), dengan perkiraan terbaru menunjukkan bahwa 24–33% dari semua penyakit ginjal disebabkan oleh obesitas. Baru-baru ini, sebuah meta-analisis dilakukan untuk menyelidiki hubungan obesitas dengan lebih banyak penyakit ginjal ringan CKD tahap 1–2. Hal ini semakin mendukung konsep bahwa obesitas bersifat langsung penyebab CKD (Nehus, 2018).

Pada individu yang mengalami obesitas terkait dengan perubahan hemodinamik, struktural dan histopatologis di ginjal, serta perubahan metabolik dan biokimia yang merupakan predisposisi penyakit ginjal (Sajeda, Kumar, Peera, & Raju, 2018). Peningkatan tekanan intraglomerular dapat merusak ginjal dan meningkatkan risiko mengembangkan ginjal kronis penyakit dalam jangka panjang. Insiden glomerulopati terkait obesitas meningkat sepuluh kali lipat dalam beberapa tahun terakhir (Lakkis & Weir, 2018).

Jaringan adiposa itu sendiri bukan hanya bekerja sebagai tempat penyimpanan sel lemak tapi sebagai organ endokrin yang mensekresi beberapa molekul bioaktif. Perubahan yang terjadi pada sel adiposa ini diduga kuat berkaitan dengan perubahan metabolik pada obesitas termasuk pada perubahan produksi Endothelin-1 (ET-1) (Eriksson et al., 2009).

Lebih dari 20 tahun yang lalu, Yanagisawa et al menemukan endothelin, zat vasokonstriktor paling kuat dan faktor pro-fibrotik pada manusia. Endothelin menjadi bagian integral dari patofisiologi ginjal dan kardiovaskular dan memberikan efek melalui jalur pensinyalan autokrin, parakrin, dan endokrin yang terkait dengan regulasi aldosteron, katekolamin, dan angiotensin. Di ginjal, ET-1 sangat penting untuk mempertahankan perfusi ginjal dan mengontrol tonus arteriol glomerulus dan hemodinamik. Diasumsikan bahwa ET-1 mempengaruhi perkembangan penyakit ginjal kronis (Dhaun, 2006; Rossi, 2018).

Peningkatan aktivitas ini juga diduga memiliki hubungan yang sangat kuat terhadap kontrol dari kerja ET-1 erat hubungannya sebagai agen vasokonstriktor (Weil *et al.*, 2011; Idris, Arsyad, Wardihan Sinrang, & Alwi, 2018). Namun hal yang menarik adalah ternyata ekspresi reseptor endotelin A (ET_AR) pada ginjal tikus *obese* lebih tinggi dibanding pada ventikel jantung seiring dengan peningkatan kadar endotelin sistemik (Idris et al., 2018; Kuc, Maguire, & Davenport, 2006). Hal tersebut memberikan isyarat peran penting ET-1 dalam mengatur fungsi ginjal.

Sejauh ini, telah tersedia berbagai macam antagonis selektif untuk ET_AR dan ET_BR serta non selektif ET_AR/ET_BR disetujui secara klinis indikasi untuk antagonis endotelin hanya hipertensi paru dan ulkus digital terkait scleroderma, namun untuk terapi masih dalam tahap uji klinis sementara CKD terkait obesitas masih kurang diungkapkan karena patofisiologis belum diketahui sepenuhnya (Schneider & Mann, 2014).

Walaupun peneliti-peneliti sebelumnya mengungkapkan hubungan peningkatan kadar ET-1 secara sistemik dengan peningkatan reseptor endotelin di ginjal, namun ekspresi ET-1 secara lokal khususnya pada ginjal itu sendiri masih sangat kurang dilaporkan sehingga hal inilah yang mendasari peneliti untuk melihat hubungan antara kadar dan ekspresi ET-1 pada ginjal pada tikus wistar obese dibandingkan dengan tikus wistar normal.

Secara global, beberapa eksperimen memberikan bukti manfaat pengurangan berat badan dan penggunaan *Angiotensin-converting enzyme* (ACE)-inhibitor dalam pengobatan CKD pada obesitas. Namun penghambatan sistem renin-angiotenin hanya dapat memberikan perlindungan parsial dari perkembangan penyakit ginjal. Sehingga pengembangan lebih lanjut dari antagonis endotelin untuk pasien dengan ginjal penyakit masih tetap menjadi harapan untuk masa depan (Kovesdy *et al.*, 2017; Kimura *et al.*, 2006).

Dari hasil penelitian ini diharapkan dengan melihat perbedaan ekspresi/kadar ET-1 dalam ginjal dan di serum dapat dijadikan acuan untuk melihat keterlibatan ET-1 pada patofisiologi ginjal pada pasien *obese* untuk mengembangkan strategi baru dalam pencegahan atau pengobatan pasien obesitas menderita penyakit ginjal untuk mengurangi angka kematian pasien dan meningkatkan kualitas hidup.

I.2 Rumusan Masalah

Uraian berbagai konsep dan fakta yang dinyatakan dalam latar belakang masalah di atas, penulis ingin mengetahui bagaimana peranan ET-1 sistemik (sirkulasi) dan lokal pada ginjal terkait obesitas dalam hubungannya dengan kelainan pada ginjal maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan obesitas dengan kadar ET-1 serum dan pada tikus wistar?
2. Apakah terdapat hubungan obesitas dengan kadar ET-1 ginjal pada tikus wistar?
3. Apakah terdapat kesesuaian kadar ET-1 serum dan ET-1 ginjal pada tikus wistar?
4. Apakah terdapat hubungan obesitas dengan ekspresi ET-1 ginjal?
5. Apakah terdapat hubungan obesitas dengan kerusakan pada ginjal?
6. Apakah terdapat kesesuaian antara ekspresi ET-1 dengan derajat kerusakan pada ginjal?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini menganalisa pengaruh Endothelin-1 secara sirkulasi dan secara lokal pada ginjal sebagai indikator disfungsi ginjal pada tikus wistar obese dibandingkan dengan tikus wistar normal.

I.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Mengukur dan membandingkan berat badan dan berat ginjal tikus wistar *obese* dan kontrol.
2. Menilai dan membandingkan kadar ET-1 pada serum tikus wistar *obese* dan tikus wistar kontrol.
3. Menilai dan membandingkan kadar ET-1 pada ginjal tikus wistar *obese* dan tikus wistar kontrol.
4. Menilai kesesuaian kadar ET-1 pada serum dan ginjal tikus wistar.
5. Menilai dan membandingkan skor ekspresi ET-1 pada ginjal tikus wistar *obese* dan tikus wistar kontrol.
6. Menilai dan membandingkan derajat kerusakan pada ginjal tikus wistar *obese* dan tikus wistar kontrol.
7. Menilai kesesuaian skor ekspresi ET-1 dengan derajat kerusakan pada ginjal tikus wistar.

I.4. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Terdapat perbedaan berat badan dan berat ginjal tikus wistar *obese* dan kontrol. Pada tikus wistar *obese* akan menunjukkan peningkatan yang bermakna dibanding tikus kontrol.
2. Terdapat hubungan peningkatan kadar ET-1 serum pada tikus wistar *obese* dibandingkan tikus wistar kontrol.

3. Terdapat hubungan peningkatan kadar ET-1 ginjal pada tikus wistar *obese* dibandingkan tikus wistar kontrol.
4. Terdapat kesesuaian peningkatan kadar ET-1 serum dan kadar ET-1 ginjal pada tikus wistar.
5. Terdapat hubungan ekspresi ET-1 pada ginjal pada tikus wistar *obese* dibandingkan tikus wistar kontrol.
6. Terdapat hubungan derajat kerusakan ginjal pada tikus wistar *obese* dibandingkan tikus wistar kontrol.
7. Terdapat kesesuaian peningkatan ekspresi ET-1 pada ginjal dan derajat kerusakan ginjal tikus wistar.

I.5 Manfaat Penelitian

I.5.1 Manfaat akademis

1. Jika pada penelitian ini terbukti bahwa peningkatan ekspresi kadar ET-1 pada ginjal tikus wistar obesitas, maka dapat memberikan kontribusi ilmiah berkaitan dengan kadar ET-1 sebagai pemicu terjadinya gangguan ginjal pada obesitas.
2. Dapat dijadikan dasar pengembangan berbagai reseptor spesifik dan antagonis non-spesifik terhadap ET_AR dan ET_BR serta upaya untuk mengidentifikasi obat yang menghambat sintesis endotelin mengarah pada pendekatan terapeutik dan preventif terhadap gangguan ginjal pada penderita yang mengalami obesitas.

I.5.2 Manfaat Praktis

Jika terbukti peningkatan ekspresi ET-1 yang disebabkan oleh obesitas maka ET-1 dapat dijadikan sebagai indikator disfungsi ginjal pada obesitas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Obesitas

II.1.1 Defenisi Obesitas

Obesitas adalah penumpukan lemak tubuh yang berlebihan yang menyebabkan gangguan kesehatan, kecacatan, peningkatan angka kesakitan dan kematian. Menurut WHO Obesitas merupakan sebuah penyakit kronik dengan karakteristik perubahan komposisi tubuh dengan gangguan kondisi medis yang kompleks yang dikarakteristikkan sebagai kelebihan akumulasi lemak yang abnormal sebagai hasil dari peningkatan energy makanan yang masuk dan menurunnya aktivitas fisik. *Body Mass Index* (BMI) atau Index Massa Tubuh (IMT) adalah salah satu metode yang paling populer untuk menilai obesitas (Uzogara, 2017). Indeks massa tubuh dapat dihitung dengan cara membagi berat badan (kg) dengan kuadrat tinggi badan (meter) atau dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$IMT = \frac{BB \text{ (kg)}}{TB^2 \text{ (meter)}}$$

Tabel 1. Status gizi untuk orang Indonesia

Status Gizi	Kategori	IMT
Kurus sekali	Kekurangan BB tingkat berat	<17,0
Kurus	Kekurangan BB tingkat ringan	<17,0-18,4
Normal	Normal	18,5-25,0
Gemuk	Kelebihan berat tingkat ringan	25,1-27,0
Obese	Kelebihan BB tingkat berat	>27

(Riskesdas, 2018)

Seseorang dikatakan menderita obesitas, jika memiliki IMT lebih dari atau sama dengan 30 kg/m². Untuk kriteria Asia Pasifik, seseorang dikategorikan sebagai *overweight* jika memiliki IMT 23-24,9 dan seseorang dikatakan obesitas jika memiliki IMT ≥ 25 . Sedangkan menurut Depkes RI, Seseorang dikategorikan *overweight* jika IMT > 25 dan obesitas jika IMT > 27 (Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan, 2018).

IMT sebagai faktor utama dari munculnya komplikasi masih menjadi perdebatan, distribusi lemak dan fungsi jaringan adiposa pada setiap individu memiliki peran penting dalam menyebabkan munculnya komplikasi. Padahal diketahui bahwa komplikasi dari obesitas seperti diabetes, hipertensi, penyakit jantung dll adalah disebabkan oleh kelebihan lemak bukan berat badan (Kadouh & Acosta, 2017).

Pada penelitian lain juga menunjukkan bahwa pengurangan secara signifikan massa lemak pada subkutan melalui *liposuction* tidak memperbaiki

sirkulasi metabolik dan parameter inflamasi, sedangkan pengurangan massa lemak visceral oleh *omentectomy* memiliki keuntungan signifikan dan efek jangka panjang pada sensitivitas insulin terhadap orang-orang yang obesitas (Kadouh & Acosta, 2017).

Pada penelitian pada hewan coba seperti tikus penghitungan indeks obesitas menggunakan beberapa cara antara lain *Röhrer index*, *Lee index*, dan *TM index* (Nesti, 2015).

Tabel.2 Penghitungan indeks obesitas pada hewan coba

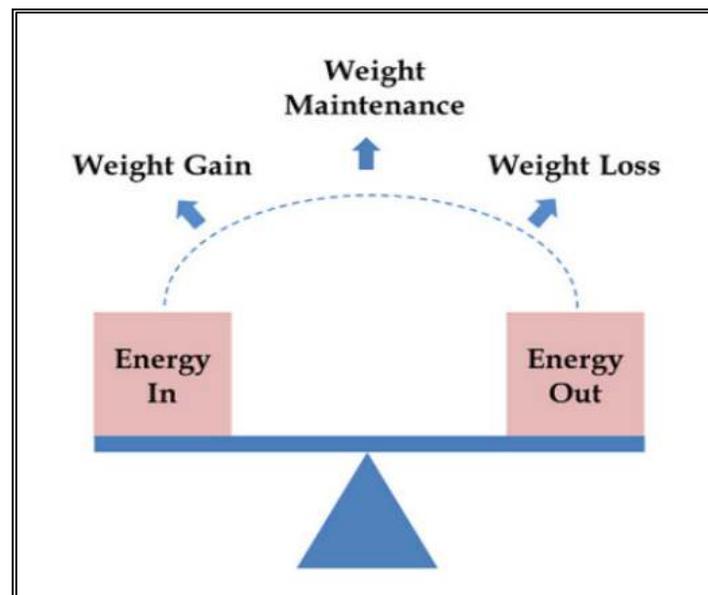
INDEKS	RUMUS
<i>Röhrer index</i>	$\{Body\ weight\ (g)/Naso-anal\ length\ (cm)^3\} \times 10^3$
<i>Lee index</i>	$\{Body\ weight\ (g)^{1/3}/Naso-anal\ length\ (cm)\} \times 10^3$
<i>TM index</i>	$Body\ weight\ (g)/Naso-anal\ length\ (cm)^{2.823} \times 10^3$

Indeks Lee dapat mencerminkan tingkat lemak tubuh pada hewan. Semua tikus dianalisis dan hasilnya menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam jaringan adiposa pada kelompok hyperlipidemia (Yang et al., 2018). Indeks lee untuk kategori *obese* pada tikus rat adalah >310 (Dita,2016).

II.1.2 Etiologi Obesitas

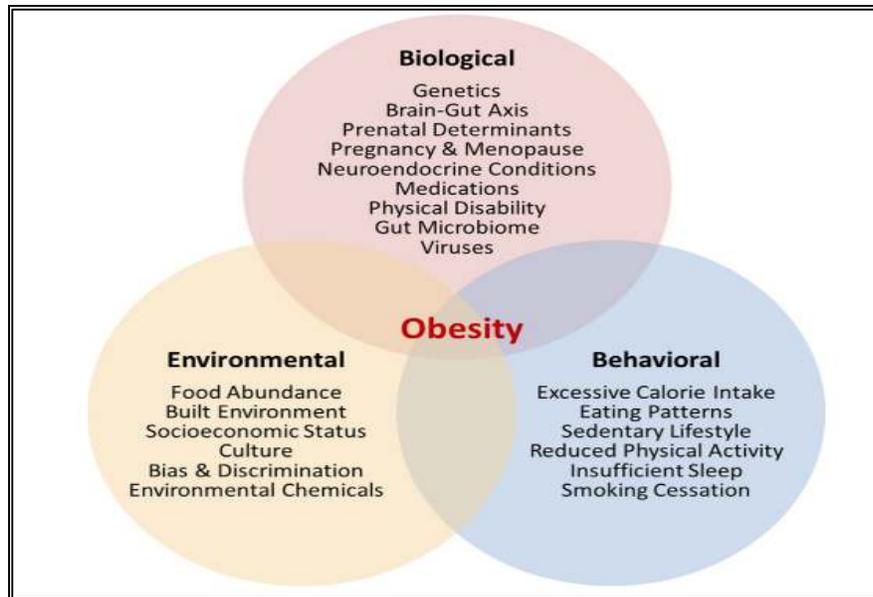
Keseimbangan energi ditentukan oleh energi yang masuk, energi yang keluar, dan energi yang disimpan. Energi diperoleh melalui makronutrien (karbohidrat, protein, lemak) yang terdapat dalam makanan. Energi dikeluarkan melalui tiga proses metabolik yaitu *basal metabolic rate* (BMR) atau laju metabolik basal, metabolisme yang terjadi untuk mencerna makanan,

dan metabolisme untuk aktifitas fisik yang merupakan faktor terpenting dalam pengeluaran energy (Kadouh & Acosta, 2017). Homeostasis energi tercapai ketika energi yang masuk seimbang dengan energi yang dikeluarkan yang dapat terlihat dari berat badan yang stabil (gambar 1).



Gambar 1: Keseimbangan Energi (Kadouh & Acosta 2017)

Meski konsumsi kalori melebihi kemampuan tubuh untuk mengeluarkan energi adalah kunci untuk penyimpanan kalori berlebih di adipose jaringan obesitas adalah penyakit yang heterogen di mana banyak faktor-faktor obesogenik biologis, lingkungan, dan perilaku berinteraksi untuk menghasilkan keadaan keseimbangan energi positif, selain faktor genetik, kejadian obesitas sangat dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan perilaku, khususnya meningkatnya konsumsi kalori dan menurunnya aktifitas fisik (Kadouh & Acosta 2017). Seperti yang diuraikan pada gambar 2.

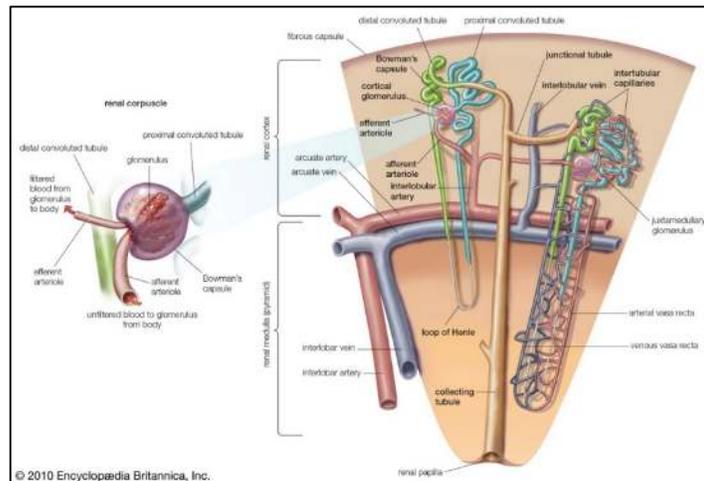


Gambar 2. Obesitas, penyakit multifaktorial. (H.C. Kadouh, A. Acosta,2017)

II.2 Ginjal

II.2.1 Anatomi dan Histologi Ginjal

Ginjal manusia terdiri dari 2 buah terletak di regio belakang rongga perut mulai dari tulang torakalis ke 13 (T13) hingga ke lumbal 3 (L3). Ginjal sebelah kanan letaknya lebih rendah dari sebelah kiri karena keberadaan organ hati. Berat ginjal: kurang lebih 150gr, panjang 11 cm, diameter 5-7cm dan tebal 3 cm: umumnya lebih besar pada pria. Setiap ginjal berbentuk kacang, dengan hilus cekung tempat ureter dan arteri renalis masuk. Ureter membelah dan membaginya menjadi beberapa kaliks mayor dan minor, di sekelilingnya terdapat sinus ginjal yang mengandung jaringan adiposa.



Gambar 3. Struktur skematik ginjal (Encyclopaedia Britannica, Inc).

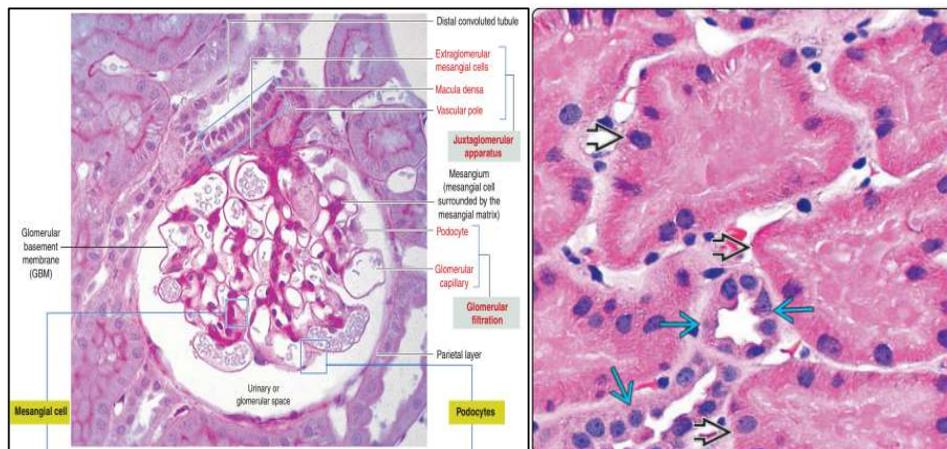
Setiap ginjal mengandung sekitar 1 juta unit fungsional yang disebut nefron. Setiap nefron berasal dari korteks, di sel-sel ginjal yang mengelilingi seberkas kecil kapiler glomerulus. Perpanjangan dari sel adalah tubulus proksimal berbelit-belit panjang yang mengarah ke pendek tubulus lurus proksimal yang memasuki medula luar. Tubulus ini terus membentuk tubulus descendens tipis dari lengkung Henle nefron di medula. Lengkung Henle berakhir dengan tubulus yang tebal, tubulus lurus yang memasukkan kembali korteks dan berakhir di daerah makula densa yang menebal di mana ia menghubungi arteriol yang memasuki glomerulus. (Lindberg&Lamps, 2018).

Komponen dari 1 unit nefron terdiri dari :

- **Glomerulus** : Glomerulus terdiri dari tiga komponen sel (gambar4):

1. Podosit, lapisan visceral kapsul dari Bowman.
2. Sel-sel endotel fenestrasi, melapisi kapiler glomerulus.
3. Sel-sel mesangial, tertanam di dalam mesangial matriks.

Mesangium menunjuk pada gabungan sel mesangial-kompleks matriks mesangial. Dalam keadaan normal daerah mesangial biasanya memiliki <3 inti per wilayah dalam ketebalan 2 μm .



Gambar 4. Struktur glomerulus (kanan) dan tubulus normal (kiri), (tanda panah tebal (tubulus proksimal, panah tipis tubulus distal) (Lindberg&Lamps, 2018).

Yang harus diperhatikan adalah glomerulosklerosis global (nonpatologis):

Pada usia <40 tahun, biasanya <10% dari glomeruli (rata-rata:2,5%) adalah sklerotik.

1. Pada usia >40 tahun ($\frac{1}{2}$ dari usia - 10) = persentase global glomerulosklerosis dianggap normal. (Lindberg&Lamps, 2018)
2. Tubulus proksimal : terdiri dari sel epitel berbentuk kubus sederhana dengan sitoplasma acidophilic yang jelas dengan brush border (microvilli).

- **Lingkaran Henle (loop of henle)** terdiri dari yang berikut: 1. Proksimal Straight Tubule; 2. Descending Thin Limb masing2 terdiri dari epitel skuamosa sederhana sel-sel beberapa mikrovili; 3. Ascending Thin Limb terdiri dari sel epitel skuamosa sederhana. 4. Distal Straight Tubule (DST)

tidak memiliki mikrovili. Di wilayah arteriol aferen dan eferen, yang DST mengandung sel khusus yang disebut sel makula densa.

- ***Tubule Convoluta Distal (TCD)***: terdiri dari sel epitel kuboid sederhana dan tidak memiliki mikrovili.
- ***Duktus Pengumpul (Collecting Duct/CD)***: dibagi menjadi kortikal dan meduler. Sel-sel utama ditemukan pada saluran pengumpul kortikal dan meduler dan perubahan ukuran dari epitel kolumnar sederhana

- ***Vaskular ginjal***: Arteri renal bercabang menjadi lima arteri segmental. Arteri segmental bercabang menjadi 5 sampai 11 arteri interlobar. Arteri interlobar bercabang ke arteri arkuata, yang berjalan di sepanjang dasar piramid ginjal di persimpangan kortikomedula. Arteri arcuate bercabang ke arteri interlobular. Setiap arteriol aferen membentuk lapisan kapiler yang disebut glomerulus ginjal, yang dialirkan ke arteriol eferen.

Arteri eferen memiliki dua cabang: Pembentukan Kapsul Kapiler Peritubular Kortikal dan pembentukan Vasa Recta.

- ***Jaringan Interstitial***: pada korteks ginjal terdiri dari sel fagositik dan sel fibroblast-like cell. Eritropoietin dihasilkan oleh sel fibroblast like cell. Keadaan non patologis sebagai berikut :
 1. Interstitium lebih menonjol pada medula ginjal jadi sulit menilai fibrosis interstitial di wilayah ini
 2. Matriks ekstraseluler yang meningkat di daerah perivaskular dapat dikelirukan untuk fibrosis interstitial.

II.2.2 Mekanisme Cedera Ginjal Pada Obesitas

Obesitas berpotensi menyebabkan penurunan harapan hidup secara keseluruhan. Ginjal dapat menunjukkan gangguan kesehatan yang terkait dengan obesitas. Obesitas menyebabkan berbagai perubahan struktural, hemodinamik, dan metabolisme di ginjal. Sebagian besar kemungkinan merupakan respons kompensasi terhadap peningkatan kebutuhan metabolik sistemik akibat kegemukan. Obesitas tidak hanya meningkatkan risiko perkembangan penyakit ginjal yang sudah ada tetapi juga merupakan faktor risiko independen dari cedera ginjal. (Tsuboi, Okabayashi, Shimizu, & Yokoo, 2017).

Patofisiologi penyakit ginjal terkait obesitas dapat multifaktorial, dan beberapa jalur cedera ginjal telah diungkapkan (Nehus, 2018).

- Pertama, faktor hemodinamik seperti hipertensi dan hiperfiltrasi dapat berkontribusi terhadap glomerulomegali dan stres podosit, akhirnya mengarah ke glomerulosklerosis.
- Kedua, efek metabolik – termasuk peradangan, resistensi insulin, dan disregulasi adipokin dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi struktur dan fungsi ginjal.
- Ketiga, kerusakan ginjal kronis dapat disebabkan oleh ginjal lipotoksitas, yang melibatkan akumulasi intraseluler asam lemak bebas (FFA) dan trigliserida di sel glomerulus dan tubulointerstitial ginjal.

- Keempat, yang menarik belakangan ini adalah interaksi di antaranya peradangan, akumulasi lipid, dan cedera mitokondria dalam patogenesis terkait obesitas penyakit ginjal.

Sindrom metabolik merupakan konsekuensi utama dari obesitas. Sindrom metabolik didefinisikan sebagai keberadaan setidaknya tiga dari kriteria berikut, dengan atau tanpa diabetes: obesitas sentral (lingkar pinggang pada pria >99 cm dan pada wanita >88 cm), hipertrigliseridemia (150 mg / dl), kolesterol HDL rendah (pria 40mg / dl, wanita 50 mg / dl), glukosa puasa tinggi (110 mg / dl), dan hipertensi (130/85 mmHg) (Uzogara, 2017).

Fitur sentral dari metabolisme sindrom adalah resistensi insulin, yang menghasilkan hiperglikemia dan hiper-insulinemia, dan akhirnya mengarah pada pengembangan diabetes. Resistensi aksi insulin, hadir dalam *CKD*, mengurangi aktivitas lipoprotein lipase, yang mungkin terlibat dalam patofisiologi dislipidemia pada *CKD* (Uzogara, 2017). Peradangan kronis adalah fitur lain dari sindrom metabolisme yang bersama dengan resistensi insulin, menghasilkan kompleks kelainan metabolisme (Syndr, Maria, & Gene, 2016).

Obesitas berhubungan dengan perubahan hemodinamik, struktural dan histopatologis pada ginjal, serta metabolisme dan perubahan biokimiawi yang mempengaruhi ginjal penyakit, bahkan ketika tes konvensional fungsi ginjal normal. Obesitas mempengaruhi perkembangan penyakit ginjal kronik/*Chronic Kidney Disease (CKD)*, dengan predisposisi menjadi diabetes nefropati, nefrosklerosis hipertensi, dan fokal dan segmental

glomerulosklerosis. Saat ini diketahui bahwa jaringan adiposa bukan hanya reservoir lemak, tetapi dinamis jaringan yang terlibat dalam produksi "adipokin", seperti leptin, adiponektin, tumor necrosis factor- α , protein-1 kemoattractant monosit, mentransformasikannya faktor pertumbuhan- β dan angiotensin-II (Lakkis & Weir, 2018).

Berikut ini beberapa gangguan pada ginjal terkait overweight, obesitas dan gangguan metabolisme diuraikan dalam tabel 3:

Tabel 3. Beberapa Gangguan terhadap ginjal terkait obesitas

Perubahan hemodinamik/fisiologis	Peningkatan <i>Effective plasmatic flow</i> Peningkatan GFR Peningkatan Fraksi filtrasi Albuminuria/proteinuria
Perubahan Anatomi	Peningkatan berat ginjal Peningkatan glomerular surface Glomerulomegali Peningkatan membrana basalis Ekspansi mesangial proliferasi mesangial Penurunan jumlah podosit per glomerulus Peningkatan panjang prosesus podosit
Patologi	Peningkatan jumlah glomerulosklerosis Obesity-associated glomerulopathy/FSGS
CKD/Glomerulopathy	Diabetic Nephropathy Hipertensi Nephrosklerosis FSGS IgA nephropathy
Komplikasi urologi lainnya	Peningkatan insiden karsinoma renalis Peningkatan insiden nephrolithiasis Peningkatan komplikasi transplantasi ginjal
End stage renal disease (ESRD)	Peningkatan ESRD

* GFR: Glomerular Filtration Rate; FSGS = *Focal and segmental glomerulosclerosis*. (Kopple & Feroze, 2011).

Beberapa perubahan ginjal dalam obesitas atau gangguan ginjal terkait obesitas antara lain :

a. Berat ginjal

Pada studi otopsi orang dewasa menunjukkan ginjal itu berat badan meningkat dengan meningkatnya indeks massa tubuh (BMI). Berat ginjal dari otopsi individu yang obesitas telah ditemukan secara signifikan lebih besar daripada orang-orang dari kontrol berat badan normal. Meskipun mekanisme peningkatan berat ginjal pada obesitas adalah tidak diketahui, ini mungkin berhubungan dengan hipertrofi kompensasi nefron individu, sebagai akibat dari peningkatan fungsi tubular dan glomerular yang terkait dengan kegemukan. Selain itu, intraseluler atau ekstraseluler akumulasi komponen cairan dan lipid mungkin berkontribusi pada peningkatan berat ginjal obesitas (Tsuboi, et al, 2017).

b. Hipertrofi glomerulus dan tubulus

Pada individu yang obesitas, ukuran glomerulus lebih besar, bahkan tanpa adanya penyakit ginjal yang jelas atau cedera. Hipertrofi glomerulus pada obesitas mungkin terjadi sebagian besar disebabkan oleh perubahan kompensasi yang menyertai hiperfiltrasi glomerulus. Glomerular hiperfiltrasi dapat dikurangi pada subjek obesitas dengan penurunan berat badan, tetapi belum dijelaskan apakah ukuran glomerular berkurang selama periode "mundur" (perbaikan fungsi filtrasi glomerulus). Meskipun peningkatan ukuran glomerulus yang ditemukan pada subjek obesitas mungkin disebabkan oleh sebagian peningkatan jumlah kapiler glomerulus, tidak ada penelitian sebelumnya yang secara langsung menguji ini hipotesis pada manusia. Sebuah studi sampel biopsi dari proteinurik pasien obesitas menemukan

bahwa luas penampang sel epitel tubulus proksimal 33% lebih besar, dan lumen tubulus proksimal 54% lebih besar, dibandingkan pada pasien nonobese proteinurik (Tobar et al., 2013).

Pada penelitian lain menunjukkan bahwa obesitas dikaitkan dengan peningkatan berat ginjal sekitar 40% berupa peningkatan ukuran glomerulus bersama dengan cedera podosit dan perluasan mesangium, dan pada obesitas yang berkelanjutan mengakibatkan sklerosis mesangial (Nehus, 2018). Pemeriksaan ginjal tikus *obese* menunjukkan vakuolisasi sitoplasma epitel lapisan tubular, penebalan membran basement glomerulus dan proses menyatunya kaki podosit (Mohamed WS & Ashour AS, 2016).

Gambaran klinik pada ORG (Obesity Related Glomerulopathy), meski tidak adanya penurunan protein serum kadar, bahkan di hadapan kemih yang relatif tinggi ekskresi protein, adalah karakteristik, mekanismenya di balik ini masih belum jelas. Kehadiran penuh sindrom nefrotik tidak biasa pada ORG. Karena itu pasien ORG jarang menunjukkan gejala yang jelas seperti edema. Temuan klinis lainnya yang umumnya dikaitkan dengan ORG adalah hipertensi dan dislipidemia. Gambaran klinis yang tipikal adalah gangguan ginjal proteinurik stabil atau progresif lambat, tetapi hasil jangka panjang termasuk perkembangan untuk penyakit ginjal stadium akhir pada 10% hingga 33% pasien didiagnosis dengan ORG. Faktor yang terkait dengan perkembangan termasuk usia yang lebih tua, disfungsi ginjal, dan lebih besar proteinuria saat presentasi, serta proteinuria yang lebih hemat waktu selama masa tindak lanjut (Tsuboi, Okabayashi, Shimizu, & Yokoo, 2017).

Gambaran histopatologi pada ORG, mayoritas memiliki lesi glomerular, termasuk glomerulomegali, hipertrofi podosit, peningkatan matriks mesangial dan proliferasi sel mesangial (Hunley, Ma, & Kon, 2011). Sampai saat ini, tidak ada konsensus tentang definisi kuantitatif glomerulomegali dalam ORG. Sebuah studi morfometrik menemukan itu berarti volume glomerulus pada pasien ORG dengan fungsi ginjal yang diawetkan adalah sekitar 3 kali lipat yang terlihat pada subyek kontrol. Glomerulomegali adalah gambaran histopatologis primer yang membedakan ORG dari FSGS primer serta pasien obesitas dengan penyakit ginjal lainnya. Peningkatan ukuran glomerulus mungkin merupakan manifestasi dari proses yang mempromosikan proliferasi sel dan sintesis matriks. Selain itu, hubungan glomerulomegali dan sklerosis mungkin terjadi mencerminkan kapasitas terbatas podosit dewasa untuk membelah. Memang glomerulomegali dengan ORG disertai dengan penurunan 45% dalam kepadatan *podocyte*. Penebalan glomerular basement membrane (GBM) yang sebelumnya dianggap sebagai manifestasi awal dari hiperglikemia dan nefropati diabetik, mungkin merupakan temuan patologis tambahan yang terkait dengan obesitas (Hunley et al., 2011).

Kapiler glomerulus ORG pasien tampaknya meningkat jumlahnya, menunjukkan *de novo* pembentukan *microvessels*. Ekspresi faktor pemicu pertumbuhan kapiler, seperti pembuluh darah faktor pertumbuhan endotel (VEGF), meningkat di jaringan glomerulus pasien ORG, mendukung ide ini. Kepadatan glomerulus (jumlah glomerulus perunit area kortikal ginjal)

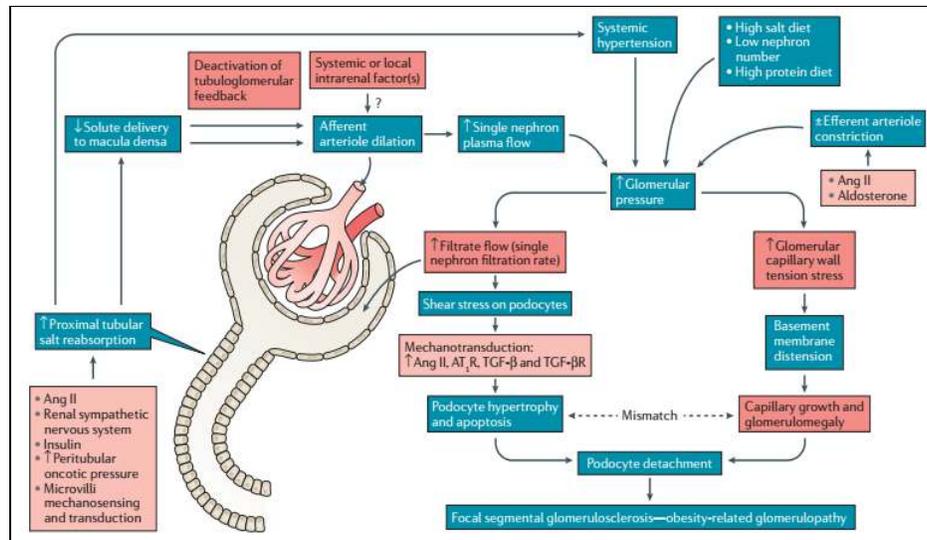
ditemukan lebih rendah dalam spesimen biopsi pasien ORG versus subyek kontrol.

Lesi FSGS tidak diamati pada semua kasus ORG, dan mungkin mewakili perbedaan dalam tingkat obesitas atau gangguan ginjal. Di antara sub tipe FSGS, ORG menunjukkan dominasi varian perihilar. Dipercayai demikian ini mencerminkan beban tekanan yang berlebihan pada vascular kutub glomeruli, karena hemodinamik ginjal kelainan obesitas. Glomerula yang diinduksi oleh obesitas dengan glomerulomegali dapat menyebabkan podosit glomerulus membesar menutupi permukaan area glomerulus kemudian terjadi pengurangan relatif dalam bidang pelapisan podosit glomerulus pada permukaan glomerulus ditemukan pada pasien dengan ORG (Tabel 4). Ini dapat menyebabkan perubahan fungsi podosit dan hilangnya selektivitas protein, perlengketan podosit, dan penggantian oleh deposisi matriks, yang mengarah ke FSGS (Nehus, 2018).

c. Perubahan hemodinamik

Seperti diketahui bahwa terjadinya perubahan hemodinamik intrarenal adalah karakteristik dari obesitas. Overload dari tubular ginjal pada obesitas ditandai dengan peningkatan fraksi filtrasi (GFR/RPF) dan dapat menstimulasi natrium dan air reabsorpsi dalam tubulus proksimal, menghasilkan penurunan resistensi pembuluh darah pre-glomerular melalui mekanisme umpan balik tubuloglomerular. Terlihat pada gambar 5 : Pelebaran arteriol aferen glomerulus mengarah lebih lanjut ke peningkatan GFR (hiperfiltrasi glomerulus). Meski asal mula lingkaran setan seperti itu

peningkatan reabsorpsi garam dalam tubulus dan hiperfiltrasi glomerulus masih belum jelas, seperti perubahan dalam hemodinamik ginjal mungkin merupakan yang paling penting dasar patofisiologis untuk kelainan ginjal pada obesitas.



Gambar 5. Kelainan hemodinamik dan faktor penunjang cedera ginjal terkait obesitas. AT1R: reseptor angiotensin II tipe 1; TGF β : *transforming growth factor β* ; TGF- β R: reseptor TGF- β (D'Agati et al., 2016)

Perubahan hemodinamik pada obesitas. Dilatasi primer arteriol aferen dan penyempitan variable arteriol eferen melalui aktivasi angiotensin II (Ang II) dan aldosteron berkontribusi terhadap peningkatan nefron tunggal aliran plasma, tekanan hidrostatik intrakapiler glomerulus, dan laju filtrasi. Penggerak utama arteriol aferen dilatasi tidak diketahui, tetapi penonaktifan umpan balik tubuloglomerular melalui peningkatan reabsorpsi garam tubulus proksimal. Sejumlah faktor, termasuk Ang II, simpatis ginjal sistem saraf, insulin, peningkatan tekanan onkotik postglomerular karena peningkatan fraksi filtrasi, dan mekanosensor laju aliran tubular, memediasi peningkatan

reabsorpsi natrium tubular. Peningkatan filtrate aliran (laju filtrasi nefron tunggal) pada gilirannya mempromosikan ketegangan regangan dinding kapiler glomerulus, glomerulomegali, dan stres podocyte maladaptif yang menyebabkan glomerulopati terkait obesitas dan fokal segmental glomerulosklerosis (D'Agati et al., 2016).

d. Metabolisme glukosa

Ginjal memainkan peran penting dalam regulasi homeostasis glukosa melalui pemanfaatan glukosa, glukoneogenesis, dan reabsorpsi glukosa. Di antaranya, ginjal reabsorpsi glukosa adalah kontributor utama homeostasis glukosa di ginjal. Reabsorpsi glukosa tubular ginjal dapat ditingkatkan melalui peningkatan ekspresi SGLT-2 (Nehus, 2018).

e. Adiposa – Penyebab Inflamasi

Obesitas adalah kondisi peradangan kronis tingkat rendah, di mana jaringan adiposa berfungsi sebagai sumber sitokin inflamasi. Jaringan adiposa viseral menghasilkan lebih sedikit adiponektin dan lebih banyak sitokin pro-inflamasi, termasuk Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6), yang dapat menginduksi insulin resistensi dan mempromosikan disfungsi endotel. Adiposit dapat memfasilitasi vaskulogenesis secara lokal dan di organ distal dengan mengeluarkan faktor angiogenik belajar menggunakan tikus Zucker obesitas, peningkatan yang signifikan dalam kepadatan mikrovaskuler kortikal dan meduler dikembangkan secara paralel dengan peradangan intrarenal, mengurangi kapasitas autoregulasi, dan mempromosikan

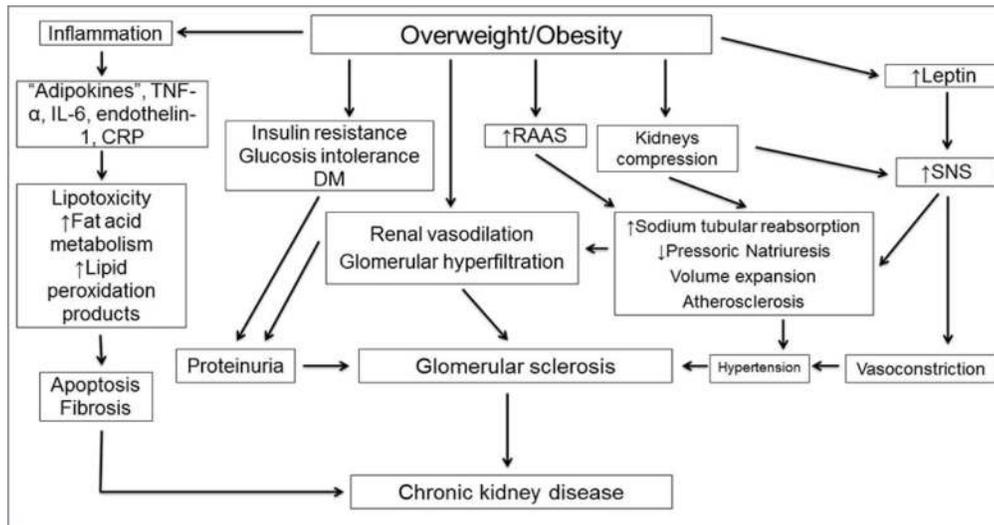
perubahan arteriolosklerotik ireversibel yang selanjutnya mempromosikan hipertensi glomerulus dan hiperfiltrasi (Eriksson et al., 2009).

f. Peningkatan Sensifitas Terhadap Garam

Perubahan hemodinamik ginjal ditemukan pada obesitas terkait erat dengan peningkatan sensitivitas garam. Bahkan, dibandingkan dengan subyek kurus, subyek obesitas lebih banyak kemungkinan menderita hipertensi dan proteinuria yang peka terhadap garam dari asupan garam yang berlebihan. Satu mekanisme penting yaitu peningkatan sensitivitas garam obesitas melalui aktivasi intrarenal renin angiotensin aldosterone system (RAAS). Aktivasi saraf simpatis ginjal juga dapat terjadi terlibat dalam peningkatan reabsorpsi garam terlihat pada obesitas (Nehus, 2018).

g. Aktifasi RAAS

Jaringan adiposa diketahui mengandung semua komponen sistem RAAS, dan aktivasi sistem ini terjadi dalam jaringan adiposa obesitas. Produksi faktor angiotensinogen, aldosteron, dan aldosteron-stimulating meningkat pada adiposit obesitas. Konsentrasi aldosteron plasma pada subjek obesitas tinggi, berkorelasi dengan massa lemak visceral, dan menurun berdasarkan beratnya kerugian. Dengan demikian, aktivasi sistem RAAS intrarenal, terutama melibatkan aldosteron atau reseptornya, kemungkinan memainkan peran utama dalam pengembangan proteinurik ginjal cedera yang berhubungan dengan obesitas (Silva Junior & Matos, 2016).



Gambar 6. Patofisiologi hubungan antara obesitas dan penyakit ginjal.
(Silva Junior & Matos, 2016)

h. Deposisi Komponen Lipid

Akumulasi komponen lemak dalam sel, awalnya sebagai fungsi vital untuk menghemat energi intraseluler, adalah meningkat pada obesitas. Sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa tingkat akumulasi trigliserida di korteks ginjal manusia berkorelasi dengan BMI. Meskipun deposisi trigliserida diamati pada glomerulus dan sel tubular, sebagian besar ditemukan pada proksimal sel tubulus (Hunley et al., 2011).

Sel-sel lipid dapat secara langsung melukai sel parenkim ginjal. Sel mesangial manusia terpapar LDL, LDL teroksidasi (ox-LDL), dan LDL terglifikasi secara dramatis meningkatkan sintesis matriks mesangial, fibronectin dan laminin. Bagian lipid juga menstimulasi produksi faktor penghambat migrasi makrofag dan peningkatan ekspresi / pelepasan aktivator inflamasi, CD40 dan IL-6. Lipid juga secara langsung merusak podosit.

Penyebab akumulasi ox-LDL menyebabkan redistribusi dan hilangnya nefrin serta apoptosis podosit dengan mengurangi fosforilasi Akt, jalur utama untuk kelangsungan hidup sel. Jalur metabolisme tambahan, resistensi insulin yang diinduksi asam lemak dalam podosit tampaknya mewakili perhubungan baru di mana kelainan lipid dan metabolisme glukosa yang berubah dapat berinteraksi langsung dengan menumbuhkan nefropati (Hunley et al.,2011).

Pada penelitian Hunley dkk menunjukkan bahwa obesitas adalah faktor risiko independen untuk perkembangan dan progresifitas kerusakan ginjal. Sementara terapi saat ini ditujukan untuk memperlambat kerusakan ginjal progresif termasuk pengurangan berat badan dan bergantung pada penghambatan sistem renin-angiotensin, pendekatan tersebut kemungkinan akan dilengkapi dengan intervensi yang ditujukan pada target spesifik obesitas termasuk sitokin yang digerakkan oleh adiposit dan faktor inflamasi (Hunley et al., 2011).

II.3 Endothelin

II.3.1 Biosintesis Endotelin 1

Pertama kali diidentifikasi oleh Yanasigawa dkk pada tahun 1988 dengan isolasi peptida endotelin dari sel endotel, diikuti oleh penemuan reseptornya segera setelah itu telah menghasilkan kemajuan pengetahuan yang luar biasa, keduanya dalam ilmu dasar serta dalam kedokteran klinis di mana pengobatan baru sekarang tersedia. Selama lebih dari sepuluh tahun endothelin antagonis telah menjadi bagian dari terapeutik dokter yang merawat hipertensi arteri paru dan pengembangan baru target terapi terus

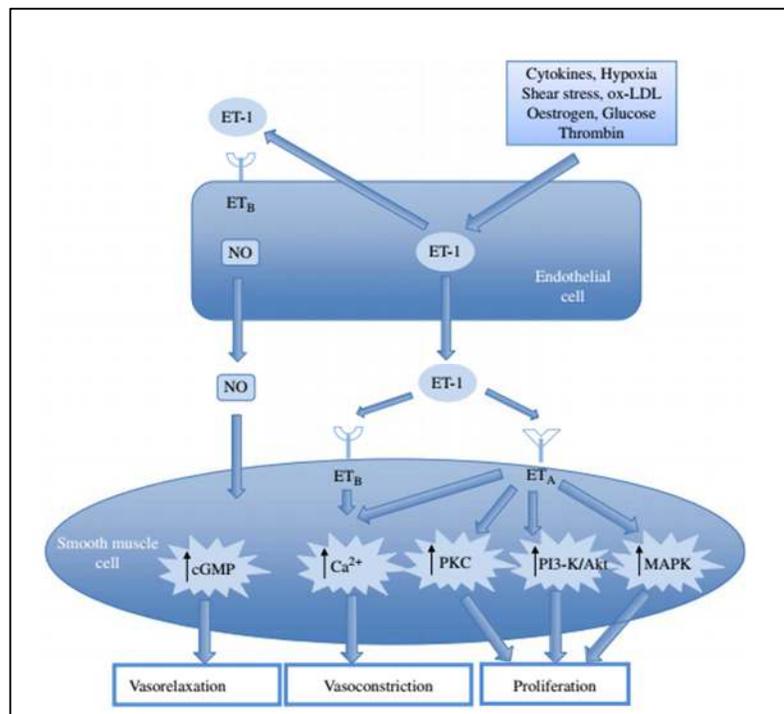
berlanjut. Diharapkan dalam beberapa dekade ke depan studi klinis yang dirancang dengan baik menggunakan endothelin antagonis reseptor pada dosis yang tepat dan pada pasien yang tepat untuk indikasi terapi yang tepat mungkin mengungkapkan cara baru yang mengganggu kerja endotelin dapat meningkatkan kesehatan dan memperpanjang hidup (Barton & Schiffrin, 2014).

Endothelin terdiri dari tiga kelompok isopeptida yaitu Endothelin-1, Endothelin-2, dan Endothelin-3 yang memiliki tipe karakteristik rantai peptida 21 asam amino homolog dan mirip secara struktural (Chester & Yacoub, 2014). Gen-gen dari ET-1, ET-2, dan ET-3 berlokasi pada kromosom yang berbeda, dimana gen ET-1 berada pada kromosom 6, gen ET-2 pada kromosom 1, dan gen ET-3 pada gen 20 (Kawanabe & Nauli 2011).

ET-1 dari sel endothel secara dominan dilepaskan menuju otot polos vaskular yang diduga merupakan sebuah cara parakrin. ET-1 juga diproduksi oleh sel-sel lain yang ikut serta seperti lekosit, makrofag, sel otot polos vascular dan sel epicardial, sintesa ini diregulasi dalam cara autokrin. Pada ginjal, ET-1 diproduksi oleh epitel glomerulus, sel mesangial, tubulus renalis dan sel duktus kolektivus regio medulla. Medula ginjal tidak hanya merupakan situs penting generasi ET-1 tetapi juga mengandung konsentrasi imunoreaktif ET-1 tertinggi dari semua organ (Dhaun, Goddard, & Webb, 2006).

Pada awal ditemukannya, ET-1 dikenal sebagai agen vasokonstriktor yang kuat dan dapat meningkatkan tekanan darah. Sifat vasoaktif dari ET-1 ini telah diketahui perannya dalam hipertensi. Namun, penelitian selanjutnya

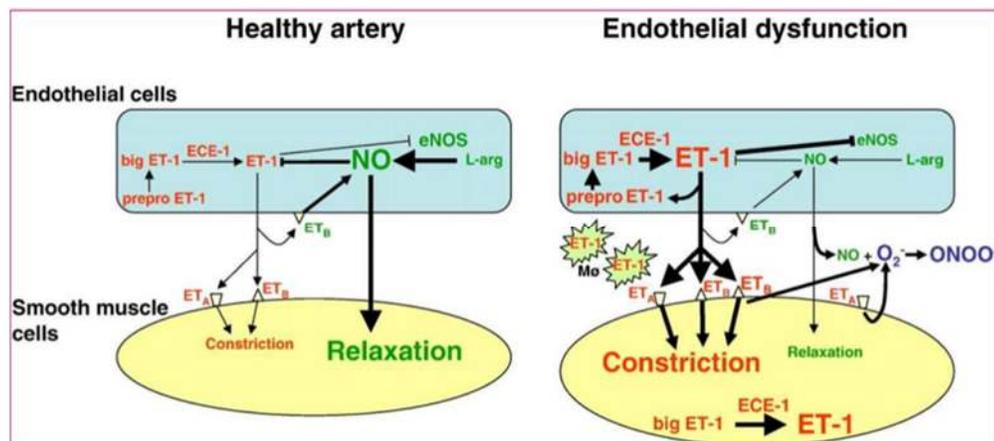
telah menjelaskan berbagai peran fisiologis yang penting lainnya dari ET-1, seperti pada fungsi neurologis, fisiologi paru, transport electron dan cairan, penyakit autoimun dan biologi kanker (Kawanabe&Nauli, 2016).



Gambar 7: Peranan ET-1 pada tipe reseptor yang berbeda pada otot polos pembuluh darah. (NO: Nitric oxide; cGMP, cyclic guanosin monophosphate; Ca²⁺, calcium ions; PKC, Protein Kinase C; PI₃-K, phosphatidylinositol; Akt-Protein kinase-B; MAPK, mitogen activated protein Kinase. (Kohan et. all)

ET-1 disintesis dalam sel endotel manusia dengan jalur sekretori ganda. ET-1 terus dilepaskan dari vesikel kecil dari jalur konstitutif untuk berinteraksi dengan reseptor ET untuk berkontribusi pada agen vasomotor. ET-1 juga dilepaskan dari jalur yang diatur sebagai respons terhadap rangsangan eksternal dari tubuh Weibel-Palade yang unik untuk sel endotel. Dalam pembuluh darah manusia, ET-1 dilepaskan secara abluminal dari sel-sel endotel, berinteraksi terutama dengan reseptor ETA pada otot polos yang

mendasarinya, dengan populasi kecil reseptor ETB juga memediasi penyempitan di beberapa tempat tetapi tidak semua pembuluh. Pada hewan, vasokonstriksi bisa melalui ETB atau campuran keduanya tergantung pada vaskular bed. Kompleks ET-1/ETA mengalami internalisasi ke endosom sebelum didaur ulang reseptor ke permukaan sel dan menyediakan mekanisme di mana antagonis ETA dapat membalikkan respons ET-1. Beberapa ET-1 juga dapat berinteraksi dengan reseptor ETB endotelial secara otokrin dan membatasi respons konstriktor dengan melepaskan vasodilator seperti oksida nitrat. Kompleks ET-1/ETB diinternalisasi dan diturunkan ke lisosom; akibatnya antagonis ETB tidak dapat menggantikan ligan terikat reseptor.



Gambar 8. Dinding Arteri Sehat dan Disfungsi Endotel (Böhm dan Pernow 2007)

Endothelin-1 (ET-1) ditranskripsikan dan diterjemahkan sebagai prepro-ET-1. Endopeptidase dibasic-pair-specific membelah prepro-ET-1 untuk membentuk pro-ET-1 atau big ET-1. Prekursor besar ET-1 selanjutnya dibelah oleh enzim pengubah endothelin (ECE) menjadi peptida vaso-aktif ET-

1. Gen endothelin mengkode sejumlah 203 asam amino yang dikenal sebagai preproendotelin-1. Prepro-ET-1 akan dipecah menjadi big ET-1 yang menyisakan 38 asam amino oleh furin-like endopeptidase (furin convertase). Big ET-1 belum aktif secara biologi. Mereka selanjutnya akan dimodifikasi oleh salah satu dari ET converting enzyme (ECE) menjadi bentuk ET-1 yang hanya memiliki 21 peptida asam amino (Kohan, Rossi, Inscho, & Pollock, 2011).

II.3.2 Hubungan Obesitas dan Endothelin-1

Selain adiposit matang yang diisi lipid, jaringan adiposa juga terdiri dari berbagai stroma sel, termasuk fibroblas, sel endotel dan berbagai sel imun. Adiposit manusia mengekspresikan banyak sitokin dan kemokin yang fungsional secara biologis. Namun, proses utama dalam urutan yang menuju peradangan kronis pada jaringan adiposa adalah disfungsi metabolik adiposit, diikuti oleh perekrutan dan aktivasi makrofag jaringan adipose.

Analisis ekspresi seluruh genom menunjukkan bahwa dari terdapat 50 hormon, 156 gen yang ekspresi meningkat (*upregulated*) pada jaringan adiposa perivaskular manusia, 59 dikaitkan dengan angiogenesis, biologi vaskular, atau peradangan sedangkan dari 166 gen yang ekspresinya menurun (*downregulated*), 21 berhubungan dengan biologi vaskular dan peradangan. Secara konsisten, obesitas manusia menunjukkan jaringan adiposa perivaskular dihubungkan dengan peningkatan tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), dan peningkatan ekspresi vaskular endothelin-1 (ET-1).

Belakangan berkontribusi ketidakseimbangan terhadap ET-1/ Nitrat Oksida (NO) dengan menghambat pelepasan NO (Engin, 2017).

Proses jangka panjang dari obesitas dengan ET-1 menghasilkan peningkatan lipolisis yang signifikan, ini tampaknya dimediasi melalui aktivasi reseptor ETA, menunjukkan efek spesifik reseptor lain dari ET-1. Sebagai tambahan, ekspresi protein reseptor ETA meningkat pada subkutan jaringan adiposa pada obesitas, mungkin melalui mekanisme pasca transkripsional. Sebuah peningkatan efek ET-1 bisa menjadi mekanisme yang berkontribusi terhadap peningkatan lipolisis basal pada obesitas manusia (Eriksson et al., 2009).

Pada obesitas, terdapat peningkatan aktivitas dari sel adiposa untuk mensekresi mediator-mediator inflamasi yang dapat meningkatkan produksi ET-1 seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6 (Blüher 2013). Perivascular adiposa tissue (PVAT) telah diketahui memiliki peran yang penting terhadap peningkatan kadar ET-1. Pada kondisi sehat, PVAT mensekresi adiponektin yang akan merangsang pembentukan NO pada sel endotel. Namun sebaliknya pada obesitas, PVAT justru melepaskan mediator-mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang akan mengaktivasi sistem ET-1 sehingga akan menyebabkan vasokonstriksi dan juga merangsang produksi TNF- α (Virdis, 2016). Selain itu, TNF- α bersama dengan *non-esterified fatty acid* (NEFA) yang juga merupakan molekul adipokin berperan penting terhadap terjadinya resistensi insulin pada obesitas, dimana NEFA melemahkan PI3-kinase dan TNF- α menghambat fosforilasi IRS-1, yang pada gilirannya ikut berpartisipasi dalam

meningkatkan kadar insulin plasma (Tesauro & Cardillo 2011). Ferri C. dkk (1995) menemukan bahwa insulin merangsang sel endotel untuk mensekresi ET-1 pada percobaan in vitro dan in vivo. Serupa dengan itu, penelitian yang dilakukan Oliver, J.F.dkk, transkripsinya (1991) menunjukkan bahwa insulin dapat meningkatkan ekspresi gen ET-1 dengan meningkatkan kecepatan. Sebenarnya pada kondisi fisiologis, insulin tetap dapat meningkatkan kadar ET-1 plasma seperti yang dilaporkan oleh cardillo dkk, dimana penginfusan insulin pada subjek sehat diikuti oleh peningkatan kadar ET-1. Tetapi, selain ET-1, bioavailabilitas NO juga meningkat setelah pemberian insulin. Hal tersebut menunjukkan bahwa terjadi keseimbangan yang akan menghasilkan respon hemodinamik yang netral antara vasodilatasi dan vasokonstriksi. Namun, pada keadaan obesitas, keseimbangan tersebut terganggu dan menyebabkan peningkatan ET-1 tetapi dengan penurunan NO (Tesauro & Cardillo 2011; Viridis, 2016).

Telah banyak penelitian menyatakan terdapat adanya hubungan sistem renin-angiotensin–aldosterone dan ET-1 pada obesitas dimana sel-sel adiposa telah diketahui mensekresi angiotensinogen, sebuah molekul precursor dari angiotensin-II. Selanjutnya angiotensin II menginduksi ekspresi dari mRNA preproendotelin-1. Selain meningkatkan produksi ET-1, angiotensin II juga meningkatkan afinitas antara ET-1 dan ETAR pada sel otot polos vaskular (Barton et al., 2012). Peningkatan kadar LDL dan oxLDL pada obesitas juga memiliki peran dalam meningkatkan produksi ET-1 dengan merangsang produksi ET-1. Hal tersebut diperkuat dalam penelitian lain yang

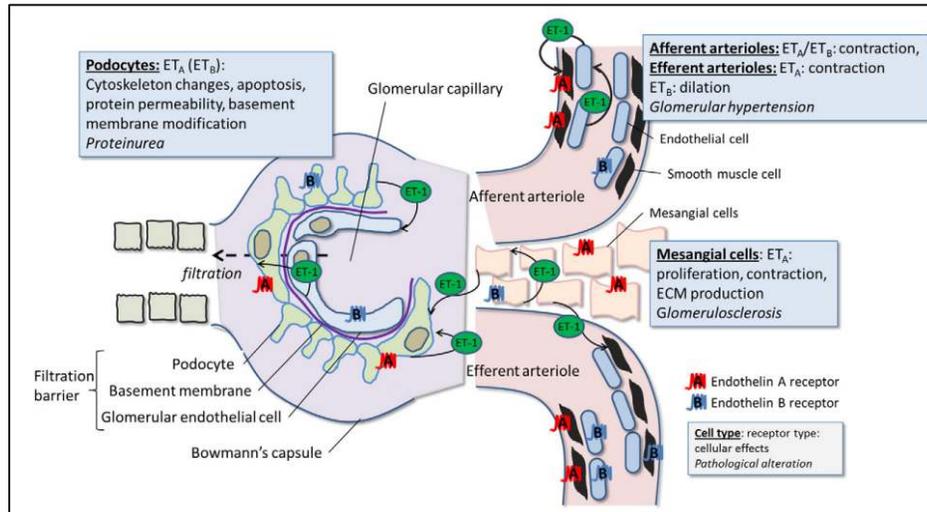
menyatakan bahwa pemberian statin, berdasarkan durasi dan dosisnya, dapat menurunkan secara signifikan kadar ET-1 plasma (Boulanger et al. 1992; Sahebkar et al. 2015).

Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan antioksidan tubuh. ROS merupakan molekul yang tidak stabil dan memiliki efek oksidatif yang sangat kuat terhadap zat-zat penyusun sel seperti protein, lemak, dan DNA sehingga dapat merusak berbagai fungsi sel. Akumulasi lemak terbukti meningkatkan aktivitas ROS (Matsuda & Shimomura 2013). Peningkatan produksi ROS juga dikaitkan dengan produksi ET-1 dengan menstimulasi ekspresi gen ET-1 di sel endotel (Cheng et al. 2001). Penelitian lain, menunjukkan bahwa ROS dapat meningkatkan sintesis dari ET-1 baik pada sel otot polos vaskuler maupun di sel endotel melalui aktivasi dari promotor preproET-1 dan peningkatan konsentrasi mRNA. Selain pada sel endotel, ROS juga dapat menstimulasi produksi ET-1 pada sel mesangial manusia (Dhaun, Webb, and Kluth. 2012).

III.3.3 Endotelin Pada Ginjal Normal

Sebagian besar segmen nefron dapat menghasilkan dan mengikat endotelin. Untuk lebih memahami fungsi ET-1 dalam fisiologi ginjal, Herman dkk menganalisa ekspresi vaskular dan glomerulus ET-1 pada ginjal manusia normal. Analisis IHK menunjukkan ET-1 sangat banyak terekspresi dalam endotel pada *capillary loops* glomeruli, arteriole afferent dan efferent, glomerulus vena, dan kapiler peritubuler. Pewarnaan ET-1 kurang menonjol

pada endotel ginjal pembuluh darah arteri, sebaliknya pada sistem vena ginjal muncul menjadi positif difuse untuk ET-1 di endotelium. Yang menarik adalah ekspresi ET-1 bersifat segmental dan tidak ada pada semua kapiler dalam glomerulus tunggal, menunjukkan bahwa sekresi ET-1 dalam endotel glomerulus sangat erat dan diatur secara lokal. Meskipun ET-1 jarang terdeteksi di mesangium ginjal normal dan otot polos pembuluh darah (Herman et al., 2019).



Gambar 9. Sistem endothelial pada glomerulus (Vignon-Zellweger, Heiden, Miyauchi, & Emoto, 2012)

Imunoreaktivitas ET-1 juga berlokalisasi ke tubulus proksimal dan distal serta saluran pengumpul di ginjal manusia (*Collecting Duct (CD)*). Dengan demikian sekresi ET-1 oleh kapiler peritubular atau oleh epitel tubular itu sendiri akan menjadi suatu sinyal parakrin atau otokrin yang mengatur penanganan natrium atau air. Dalam CD meduler bagian dalam (Inner Medullary Collecting Duct) menghasilkan jumlah terbesar ET-1 dibanding sel-sel lain di seluruh tubuh penghasil ET-1, diikuti oleh CD medullary luar

menyusul CD kortikal (CCD). Medula dalam ginjal kemungkinan memiliki lebih banyak ET-1 daripada bagian ginjal lainnya (Herman *et al.*, 2019 ; Kohan, 2013).

Studi autoradiografi ginjal manusia menunjukkan bahwa pengikatan endothelin adalah yang terbesar di medula ginjal, dengan tingkat pengikatan yang lebih rendah diamati di korteks. Rasio dari Reseptor ETA ke ETB serupa di korteks manusia dan medula, bervariasi dari 1: 2 hingga 20:80 tergantung pada teknik yang digunakan untuk mengukur reseptor. Secara umum, reseptor ini distribusinya serupa di antara berbagai spesies mamalia (Kuc, Maguire, & Davenport, 2006b).

Sistem endotelin lokal di ginjal memainkan peran penting dalam kontrol darah tekanan melalui efeknya pada ekskresi Na⁺ ginjal dan air. Di ginjal yang sehat, endotelin dianggap bertindak sebagai agen diuretik dan natriuretik, efek yang dimediasi dominan melalui reseptor ETB. Tiga mekanisme utama dianggap berkontribusi pada natriuretik dan efek diuretik dari endotelin. Antara lain:

1. Endotelin menghambat transportasi Na⁺ dan Cl⁻ di beberapa segmen tubular, yang semuanya dominan mengekspresikan reseptor ETB. Cairan dan transportasi bikarbonat dalam tubulus proksimal dihambat oleh endotelin, setidaknya sebagian melalui penekanan aktivitas Na⁺/K⁺ + ATPase. Endothelin terbukti menghambat Cl⁻ reabsorpsi dari tungkai naik kortikal dan meduler, yang tampaknya dimediasi, setidaknya di medula, oleh reseptor ETB, mekanisme tanpa mediasi. Ada juga bukti

bahwa endotelin menghambat aktivitas $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ dalam saluran pengumpul, efek melibatkan metabolit siklooksigenase.

2. Endotelin terbukti menghambat reabsorpsi air yang diinduksi vasopresin oleh saluran pengumpul melalui ET_BR yang dimediasi reseptor penghambatan akumulasi adenosin monofosfat siklik (cAMP), meskipun baru-baru ini studi menunjukkan bahwa reseptor ETA terletak pada saluran pengumpul, meskipun hadir dalam jumlah yang lebih kecil lebih banyak daripada reseptor ET_B , entah bagaimana dapat meningkatkan kepekaan saluran pembuluh terhadap vasopressin. Akhirnya, aktivasi reseptor ET_B meningkatkan aliran darah meduler ginjal melalui NO dan vasodilator cyclooxygenase metabolit, suatu mekanisme hemodinamik yang dipikirkan mempromosikan natriuresis. Peningkatan ET_B tergantung aliran darah meduler mungkin diasumsikan bahkan lebih penting lagi selama asupan garam tinggi karena tikus mempertahankan diet tinggi garam menampilkan peningkatan peningkatan aliran darah meduler yang bergantung pada reseptor ET_B big ET-1 . Sistem endotelin yang berfungsi secara fungsional tampaknya penting untuk meningkat ekskresi natrium dengan tepat dan mempertahankan tekanan darah normal selama peningkatan asupan garam diet. Ini akan dibahas lebih lanjut di bawah ini, sebagai disfungsi dari ini sistem adalah salah satu kemungkinan penyebab hipertensi sensitif garam.

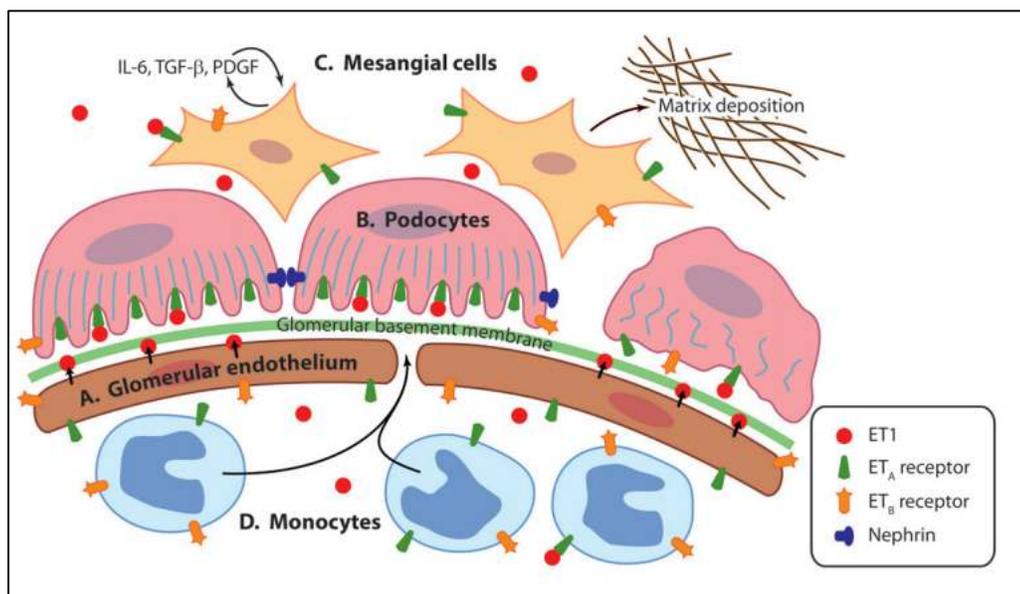
3. Obesitas pada tikus dikaitkan dengan aktivasi spesifik komponen jaringan ginjal dan pembuluh darah RAS pada tingkat aktivitas enzim dan reseptor, masing-masing. (Barton et al., 2012).

Fungsi parakrin menunjukkan ET-1 dan hormon anti-diuretik (ADH) memiliki berlawanan efek dalam kontrol regulasi garam dan air dalam nefron. ET-1 dapat meningkatkan aliran darah di medula ginjal, berkaitan dengan NO yang dihasilkan oleh sel ekstraseluler. Sekresi ET-1 dari IMCD adalah peningkatan osmolaritas akibat kehilangan cairan interstitial. Efek utama sekresi ET-1 di medula ginjal melalui ET_BR dari *vasa recta* untuk menghasilkan cukup NO untuk memblokir reabsorpsi natrium. Di lain pihak peningkatan aliran darah pada *vasa recta* disebabkan oleh peningkatan tekanan darah sistemik dapat menjadi signal primer untuk aktifitas eNOS kapiler (Kotelevtsev & Webb, 2001).

II.3.4 Endotelin Pada Gangguan Ginjal

ET-1 adalah pengatur penting fungsi ginjal dalam keadaan fisiologis dan patologis. Aktivasi abnormal sistem endotelin ginjal dapat mencetuskan perkembangan CKD. Peran ET-1 dalam mengatur tekanan darah dan hemodinamik ginjal sudah dibuktikan namun efek parakrin ET-1 yang cenderung menjadi penting dalam pengembangan dan perkembangan CKD kurang dipahami dengan jelas. Produksi ET-1 ginjal meningkat pada sebagian besar penyebab cedera ginjal. Sel-sel endotel glomerulus adalah mungkin sumber utama ET-1 yang diturunkan dari ginjal dan ini dapat mempengaruhi sejumlah tipe sel lokal, termasuk podosit, sel mesangial, sel endotel

glomerulus lainnya dan sel-sel inflamasi. Data yang tersedia saat ini menunjukkan bahwa sebagian besar efek patologis dari ET-1, setidaknya dalam ginjal, dimediasi melalui reseptor ETA. Pada podocytes, ET-1 menyebabkan perubahan sitoskeleton aktin, proses kaki pengurangan dan kehilangan protein seperti nephrin yang mempertahankan diafragma celah. Ini berkontribusi pada pengembangan proteinuria, penanda kuat perkembangan penyakit ginjal. ET-1 mengaktifkan sel mesangial untuk melepaskan proinflamasi dan sitokin profibrotik yang akhirnya merangsang proliferasi sel dan meningkatkan produksi protein matriks yang dapat menyebabkan sklerosis glomerulus. ET-1 juga bersifat kemoatraktan terhadap leukosit termasuk makrofag, yang menginfiltrasi glomerulus atau interstitium dan selanjutnya dapat berkontribusi pada peradangan ginjal (Dhaun et al., 2012).



Gambar 10. Efek ET-1 pada glomerulus. (A) ET-1 disekresikan pada permukaan abluminal sel endotel glomerulus. (B) ET-1 menyebabkan kontraksi podocyte sitoskeleton aktin dan hilangnya celah protein diafragma seperti nephrin. (C) Sel mesangial diaktifkan untuk menghasilkan sitokin proinflamasi dan protein matriks. (D)

ET-1 bertindak sebagai kemoatraktan terhadap monosit (Dhaun, Webb, and Kluth. 2012).

Peran patogenik dari sistem endotelin dalam penyakit ginjal kronis terbukti secara eksperimental antara lain : (Riaz, Wolden, Gelblum, & Eric, 2016)

- Nefropati diabetik: Diabetes tetap menjadi penyebab utama CKD; prevalensi nefropati diabetik adalah cenderung meningkat karena pandemi obesitas. Sejumlah faktor berkontribusi terhadap peningkatan produksi ET-1 ginjal pada nefropati diabetik, akan tetapi hiperglikemia adalah yang paling penting penginduksi yang kuat dari produksi ET-1. Pada podosit, keduanya hiperglikemia dan endotelin menyebabkan pembongkaran sitoskeleton aktin podosit, apoptosis, dan penipisan podosit.
- Nefropati hipertensi: dikaitkan dengan peningkatan produksi ET-1 ginjal.
- Fokal segmental glomerulosklerosis: Pada manusia dan tikus, penuaan dikaitkan dengan spontan pengembangan FSGS dan FSGS primer, saat ini dikaitkan mekanisme yang berhubungan dengan autophagy.

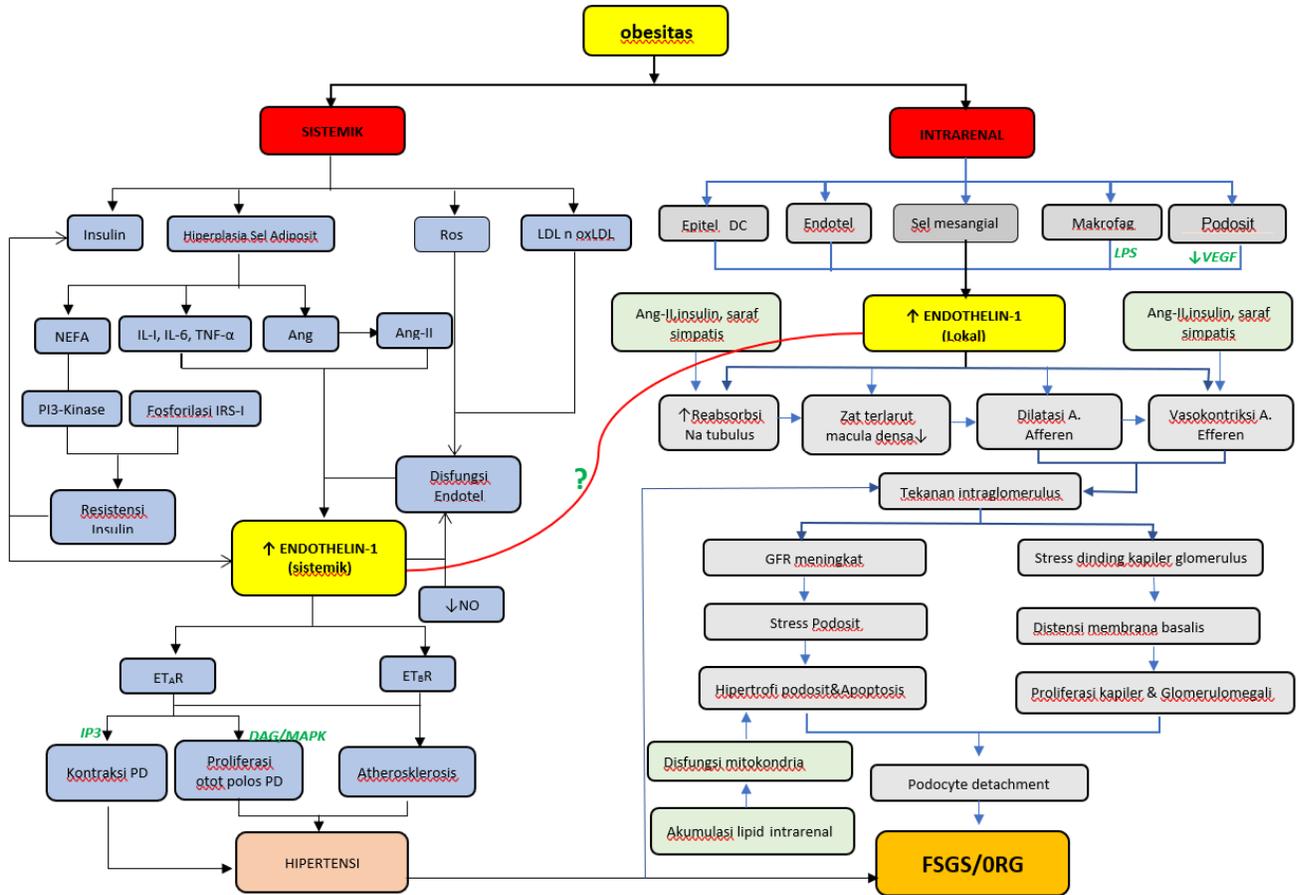
II.3.5 Endotelin pada ginjal obesitas

Penelitian Irfan dkk mengungkapkan bahwa tingkat sirkulasi ET-1 dan ekspresi ETA / ETB dalam ginjal meningkat pada tikus dewasa yang obese. Data ini mendukung bahwa obesitas merangsang disregulasi dalam pembuluh

ginjal melalui sistem endotelin-1 dan reseptornya. Peningkatan regulasi ETA pada pembuluh darah ginjal menyebabkan vasokonstriksi parah yang mengurangi aliran darah ke ginjal dan meningkatkan regulasi ETB untuk melebarkan pembuluh darah untuk meningkatkan aliran darah untuk meminimalkan efek merugikan (Idris et al., 2018).

Obesitas menyebabkan disregulasi pembuluh darah dan mulai di medula ginjal dibandingkan dengan pembuluh ventrikel. Peningkatan ekspresi ETA / ETB adalah penanda untuk mengurangi aliran darah dan dapat membahayakan jaringan ginjal. Meskipun temuan ini harus ditafsirkan dengan cermat tetapi penelitian ini mengungkapkan bahwa disregulasi pembuluh ginjal pada obesitas bisa menjadi tanda awal dari penyakit yang berkembang. Data ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa sirkulasi ET-1 meningkat di ginjal dari kondisi obesitas (Barton et al., 2000). Fungsi lain dari ET-1 dan reseptornya ET_AR / ET_BR dalam ginjal adalah untuk menghambat reabsorpsi Na untuk mengatur tekanan darah normal. Hiperlipidemia pada tikus obese dapat berbahaya bagi sel-sel endotelial terutama untuk ginjal melalui stimulasi ET-1 dan ET_AR / ET_BR (Barton et al., 2000).

II.4 Kerangka Teori



Gambar 11. Kerangka teori