



**ACTIVIN A DAN KALSIFIKASI VASKULER PADA CHRONIC KIDNEY DISEASE-
MINERAL BONE DISORDER (CKD-MBD)**

ORASI ILMIAH

**Disampaikan dalam Rapat Senat Terbuka Dies Natalis Fakultas Kedokteran Universitas
Lampung**

dr. Ade Yonata, S.Ked, MMolBiol, Sp.PD-KGH, FINASIM

KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN

UNIVERSITAS LAMPUNG

TAHUN 2020

Kata Pengantar

Yang Terhormat

Rektor Universitas Lampung

Ketua dan Sekretaris Senat Universitas Lampung

Para Wakil Rektor di Universitas Lampung

Para Ketua Lembaga di Universitas Lampung

Para Dekan dan Direktur Pascasarjana di Universitas Lampung

Para Kepala Biro di Universitas Lampung

Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Lampung

Para Kepala Dinas Kesehatan Kota/ Kabupaten Wahana Pendidikan FK Unila

Ketua IDI Provinsi Lampung

Ketua IDI Kota Bandar Lampung

Ketua IAKMI Provinsi Lampung

Ketua IAI Provinsi Lampung

Direktur dan Para Wakil Direktur RumahSakit Pendidikan Utama FK Unila (RSUD AM)

Para Direktur Rumah Sakit Pendidikan satelit dan afiliasi FK Unila

Para Direktur Perusahaan, Kepala Puskesmas dan Klinik Wahana Pendidikan FK Unila

Para Dekan Fakultas Kedokteran dari berbagai Perguruan Tinggi

Dekan dan Para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Para Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung periode sebelumnya

Ketua, Sekretaris dan Para Anggota Senat FK Unila

Ketua Komkordik FK Unila

Para Ketua dan Sekretaris Program Studi di FK Unila

Para Ketua Bagian dan Kepala Laboratorium di FK Unila

Kepala Bagian Tata Usaha dan Para Kasubag di FK Unila

Para Tenaga Pendidik dan Kependidikan FK Unila

Para Pimpinan Lembaga Kemahasiswaan dan Mahasiswa FK Unila

Serta Hadirin yang Berbahagia,

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarokaatuh,

Selamat Pagi dan Salam Sejahtera untuk Kita Semua, Tabik Pun...

Alhamdulillah, Puji dan Syukur kita panjatkan ke hadirat Allah SWT. Ridho-Nya menjadikan acara Rapat Senat Terbuka dalam rangka Dies Natalis Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang ke-18 hari ini dapat terselenggara. Untuk itu, sebelum pidato ilmiah ini disampaikan, mari mengucapkan Dirgahayu Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang ke-18, semoga Allah SWT memberikan kemampuan kepada Universitas Kebanggaan Provinsi Lampung ini untuk semakin berperan penting bagi kemanusiaan. Pidato ilmiah ini merupakan orasi ilmiah tentang peran activin A terhadap kalsifikasi vaskuler dalam kondisi *Chronic Kidney Disease- Mineral Bone Disorder* (CKD-MBD) serta potensinya sebagai *novel target-therapy* pada CKD-MBD.

Bandar Lampung, 3 November 2020

dr. Ade Yonata, S.Ked, MMolBiol, SpPD-KGH, FINASIM

Activin A dan Kalsifikasi Vaskuler Pada *Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder* (CKD-MBD)

I. Pendahuluan

Penyakit ginjal kronik (PGK) berhubungan dengan angka kematian yang tinggi terutama berhubungan dengan penyakit kardiovaskular. Faktor risiko penyakit kardiovaskular karena penyakit ginjal kronik bahkan melebihi diabetes mellitus tipe 2 dimana penyakit ginjal kronik ringan sampai sedang meningkatkan penyakit kardiovaskular sampai dengan 87%. Penyebab meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular berhubungan dengan gangguan mineral dan tulang yang terjadi pada penyakit ginjal kronik.^{1,2}

Istilah *Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder* (CKD-MBD) pertama kali dikutip pada tahun 2006 oleh *theKidneyDiseaseImproving Global Outcomes*(KDIGO). CKD-MBD terdiri dari perubahan kalsium serum, fosfat, *parathyroidhormone* (PTH), vitamin D, faktor pertumbuhan fibroblast 23 (FGF-23), serta *bone turn over*, mineralisasi dan kalsifikasi di luar tulang, terutama kalsifikasi vaskular.³

Patogenesis tradisional CKD-MBD yang klasik melibatkan PTH, kalsium, fosfat terhadap organ tulang, hormon paratiroid, ginjal, usus dan kalsifikasi di luar tulang. Pada CKD-MBD hipokalsemia akibat gangguan absorpsi kalsium dan hiperfosfatemia akibat gangguan ekskresi fosfat, akan menyebabkan stimulasi hormon hiperparatiroid menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. Kondisi hiperparatiroidisme sekunder menyebabkan peningkatan osteoklastogenesis di tulang untuk mencukupi kalsium darah. Namun pada kondisi lanjut, kadar PTH sangat meningkat, dan terjadi hiperkalsemia dan hiperfosfatemia. Kondisi hiperkalsemia menyebabkan deposisi kalsium pada vaskular, sementara kondisi hiperfosfatemia menyebabkan dedifferensiasi *vascular smooth muscle* menjadi osteoblast dan kemudian terjadi kalsifikasi vaskular.^{4,5}

Kalsifikasi vaskular pada PGK merupakan bagian dari CKD-MBD. Studi observasional melaporkan kalsifikasi vaskular terjadi hingga 25% dari pasien dengan PGK stadium 3 dan lebih dari 50% pada pasien dengan dialisis. Kalsifikasi vaskular dapat diukur dengan berbagai cara, salah satunya dengan pemeriksaan menggunakan echocardiografi mengukur *carotid intima media thickness* (cIMT)/ ketebalan tunika intima media carotis). Pengukuran cIMT dengan menggunakan echocardiografi memberikan keuntungan berupa mudah dikerjakan, noninvasif dan cukup sensitif untuk mengetahui kondisi kalsifikasi vaskular. Beberapa penelitian telah

menunjukkan adanya peningkatan cIMT pada populasi seperti diabetes mellitus maupun pasien PGK seiring peningkatan umur dan progresi PGK.⁶⁻⁸

Patogenesis CKD-MBD yang lebih modern semakin kompleks seiring dengan pengertian yang lebih mendalam akan konsep patogenesis tingkat molekular dan ditemukannya biomolekular-biolomelular baru yang diketahui ikut berperan dalam patogenesis PGK. Beberapa biomolekular seperti klotho, FGF-23, Wnt inhibitor seperti sclerostin dan DKK1, mulai diketahui peranannya dalam patogenesis CKD-MBD. Penelitian Agapova dkk tahun 2016 menunjukkan aktivasi sinyal ActRIIA pada model CKD tikus. ActRIIA merupakan suatu reseptor terhadap ligan-ligan protein famili TGF- β . Aktivasi ActRIIA meningkatkan kondisi kalsifikasi vaskular dan penghambatan sinyalnya dapat memulihkan kondisi kalsifikasi vaskular pada tikus CKD. Ligan utama dari reseptor ActRIIA adalah protein activin A yang diketahui juga meningkat pada PGK. Penelitian Agapovadkk merupakan penelitian yang memacu ketertarikan akan peran activin A sebagai biomolekular terbaru pada CKD-MBD.^{4,9}

Activin A merupakan salah satu biomolekular terbaru yang mulai diketahui peranannya pada CKD-MBD. Namun penelitian activin A pada CKD-MBD sangat terbatas. Sebagian besar baru meneliti pada tingkat invitro dan model tikus. Peranannya dalam CKD-MBD masih banyak belum dimengerti termasuk dalam kalsifikasi vaskular pada pasien PGK.

II. Patofisiologi gangguan mineral dan tulang pada penyakit ginjal kronik

Ginjal mempunyai peran sentral untuk mempertahankan kadar serum kalsium, fosfat melalui mekanisme reabsorpsi tubular. Hormon paratiroid, vitamin D seperti kalsitriol adalah faktor penting pada regulasi metabolisme kalsium dan fosfat. Faktor-faktor diatas juga berperan pada metabolisme tulang serta dapat menyebabkan gangguan vaskular.^{1,10}

Pada penyakit ginjal kronik sisa nefron yang ada berusaha beradaptasi terhadap penurunan fungsi ginjal atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) untuk mempertahankan homeostasis mineral. Untuk membantu homeostasis mineral tersebut osteosit, osteoblas dan osteoklas di tulang turut membantu. Seperti kita ketahui osteosit dan osteoblas mempunyai kemampuan untuk mengatur keseimbangan kalsium dan fosfat.¹ Osteosit juga mempengaruhi kontrol sistemik kalsium, fosfat dan kadar 1,25 (OH)₂D melalui produksi fibroblastgrowth factor-23 (FGF23). Ketidakseimbangan antara resorpsi dan formasi tulang akan membawa

gangguan pada volume tulang, mikroarsitektur, kekuatan atau homeostasis mineral. Untuk mencegah hal tersebut komunikasi antara sel sel tersebut harus berjalan baik satu sama lain serta dengan osteosit yaitu sel yang merupakan differensiasi dari osteoblas dan merupakan sel yang terbanyak di tulang serta merupakan pengatur utama dari tulang melalui proses remodelling tulang^{1, 10}

II.1 Osteodistrofi pada penyakit ginjal kronik (PGK)

Pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) dapat kehilangan volume atau peningkatan volume tulang tergantung keseimbangan tulang keseluruhan. Ketika keseimbangan tulang positif maka dapat terjadi osteosclerosis akan tetapi hal ini jarang terjadi karena penggunaan obat untuk hiperparatiroid sekunder. Ketika keseimbangan tulang negatif maka kedua tulang kortikal dan *cancellousbone* akan berkurang menimbulkan osteopenia atau osteoporosis. Ketika terjadi *highboneturn over renal osteodystrophy* dan osteitisfibrosa maka resorpsi tulang akan melebihi pembentukan tulang dan terjadi osteoporosis. Pada *low turn over renal osteodystrophy* terjadi penurunan formasi tulang dan resorpsi tulang, dimana resorpsi tulang masih melebihi formasi dan terjadi kehilangan massa tulang. Akibat kondisi resorpsi tulang yang berlebihan akan meningkatkan fosfat yang menstimulasi timbulnya kalsifikasi vaskular.^{4, 5}

II.2 Aksis ginjal tulang vaskular pada CKD-MBD

Berdasarkan penelitian penelitian terbaru tentang CKD-MBD didapatkan konsep aksis ginjal tulang vaskular. Kondisi penyakit ginjal kronik akan memproduksi faktor perbaikan ginjal yang bersirkulasi seperti DKK1, sclerostin dan activin-A yang dapat mempunyai efek sistemik terhadap tulang dan sistem kardiovaskular. Sinyal sinyal tersebut berasal dari program nephrogenesis yang teraktivasi kembali dalam rangka perbaikan ginjal. Contohnya reaktivasi jalur Wnt yang akan mengontrol proliferasi epitel tubular dan polaritas saat proses nephrogenesis akan menyebabkan fibrosis ginjal. Aktivasi jalur ini juga akan meningkatkan ekspresi turunannya seperti Wnt inhibitor yang berfungsi sebagai *negative feedback* kepada autoregulasi Wnt. Inhibitor Wnt ini adalah sclerostin, Dkk 1, solublefrizled protein, *Wnt modulator in surfaceectoderm* (Wise). Pada ginjal normal inhibitor Wnt tidak terlibat sebagai faktor yang

bersirkulasi, namun dalam kerusakan ginjal inhibitor Wnt dilepaskan ke sirkulasi sistemik dan dapat menghambat fungsi fisiologis Wnt pada jaringan luar ginjal.^{4,5}

Pada tulang penyakit ginjal kronik akan mempengaruhi keseimbangan kalsium fosfat yang akan berkontribusi terhadap hipokalsemia dan hiperfosfatemia serta terdapat stimulasi osteosit dan peningkatan sekresi FGF23 seiring penurunan fungsi ginjal. Hipokalsemia, hiperparatiroid, peningkatan kadar FGF23 dan penurunan klotho akan berkontribusi terhadap hiperparatiroidisme dan defisiensi vitamin D di penyakit ginjal kronik dan berkaitan dengan risiko kardiovaskular. Secara spesifik faktor faktor yang berasal dari perbaikan ginjal berperan terhadap perubahan selular seperti disfungsi endotel, *endothelial to mesenchymal transition* (EndMT) dan transisi osteoblastik pada differensiasi *vascular smooth muscle cells* (VSMC).^{1,11}

III. Kalsifikasi vaskular pada penyakit ginjal kronik

III.1 Mekanisme hiperfosfatemia pada kalsifikasi vaskular

Pada penyakit ginjal kronik gangguan regulasi metabolisme kalsium fosfat merupakan faktor utama yang berperan terhadap terjadinya kalsifikasi vaskular. Peningkatan kalsium dan fosfat mempunyai efek langsung terhadap pada *vascular smooth muscle cells* (VSMC) selanjutnya akan menstimulasi diferensiasi osteogenic/chondrogenic, apoptosis, degradasi matriks ekstraselular.¹¹⁻¹³

Hiperfosfatemia merangsang sel endotel membentuk mikropartikel lalu mikropartikel tersebut akan dikeluarkan oleh sel endotel lalu terjadi peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS), peningkatan inflamasi dan menyebabkan proses apoptosis sel endotel. Pada penelitian dengan menggunakan kultur VSMC dengan kadar fosfat yang tinggi seperti 5 – 9,3 mg/dl akan menyebabkan kehilangan gen otot polos yang spesifik seperti *actin*, *smooth muscle myosin heavy chain*, *SM22* dan menyebabkan timbulnya fenotip osteo chondrogenic. Sehingga akan timbul osteogenic marker seperti alkaline phosphatase dan upregulasi *Cbfa1/Runx2* faktor transkripsi yang menyebabkan sintesis dari osteocalcin dan osteopontin. Penelitian juga memperlihatkan peran dari miRNA pada perubahan fenotip ini. Fosfat akan menyebabkan down regulasi miR145/143 yang berperan terhadap fenotip kontraktile VSMC dan upregulasi miR-223.¹¹⁻¹³

Beberapa peneliti menyatakan timbulnya kalsifikasi vaskular karena fosfat melibatkan peningkatan konsentrasi kalsium intraselular sebagai hasil perangsangan miR135a,

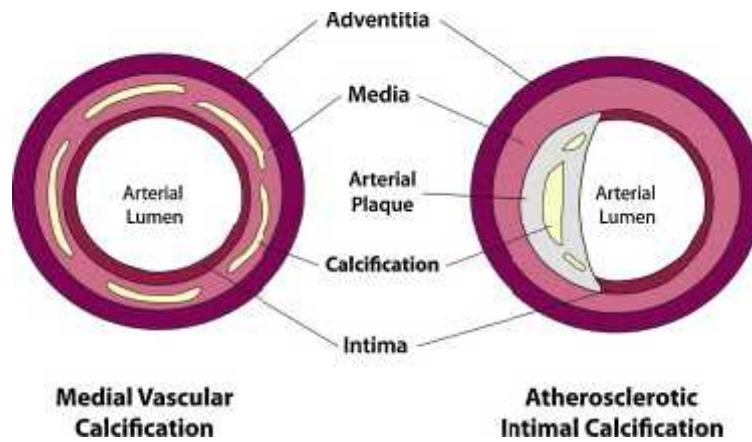
miR762, miR71 dan miR712 yang berakibat gangguan transporter yang berperan pada kalsium *efflux*. Fosfat juga akan merangsang dan mengakselerasi mineralisasi yang diinduksi peptida yang berasal dari elastin. Apakah terjadi degradasi elastin pada kalsifikasi vaskular masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Pada proses kalsifikasi ini juga terdapat pelepasan vesikel yang berisi kalsium/fosfat dan berisi annexinII dan IV membran protein yang memediasi kalsium influx dan mempunyai kemampuan untuk melakukan kalsifikasi ekstensif.¹¹⁻¹³

Fosfat juga akan merangsang apoptosis pada VSMC. Pada gilirannya apoptosis akan merangsang pelepasan *apoptotic bodies* yang berisi produk kalsium/fosfat dengan kemampuan kalsifikasi yang kuat. Integritas endotelial sangat penting untuk endotelial berfungsi secara normal. Penelitian memperlihatkan pada paparan fosfat yang tinggi menyebabkan kerusakan pada sel endotelial. Kadar fosfat tinggi juga menyebabkan meningkatnya produksi ROS pada sel endotelial menyebabkan kerusakan membran potensial di mitokondria dan terjadi apoptosis melalui jalur caspase. Meningkatnya ROS tersebut melalui NADPH aktivasi oksidasi. H₂O₂ dapat merangsang perubahan osteo chondrogenic VSMC melalui aktivasi Runx2.¹¹⁻¹³

III.2 Kalsifikasi vaskular pada penyakit ginjal kronik

Berdasarkan lokasi kalsifikasi dibagi atas kalsifikasi dinding vaskular dan kalsifikasi katup jantung. Lebih lanjut kalsifikasi vaskular dibagi atas atherosclerosis dan arteriosclerosis. Proses ini bisa terjadi terpisah atau bersamaan. Pada pasien PGK kebanyakan terdapat keduanya bersamaan dan kadang saling *over lapping*.¹¹

1. *Atherosclerosis* yaitu peradangan, penebalan dan kalsifikasi dari tunika intima. Tunika intima terdiri dari sel endotel dan jaringan ikat subendotel. Atherosclerosis bersifat fokal dan berada di arteri berukuran medium seperti koroner epikardial, karotis, iliaka dan femoral.
2. *Arteriosclerosis atau Medial Arterial Calcification (MAC)* adalah penebalan, kekakuan, fibrosis dan kalsifikasi dari tunika media pada arteri yang berukuran media dan besar dan dapat menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri.



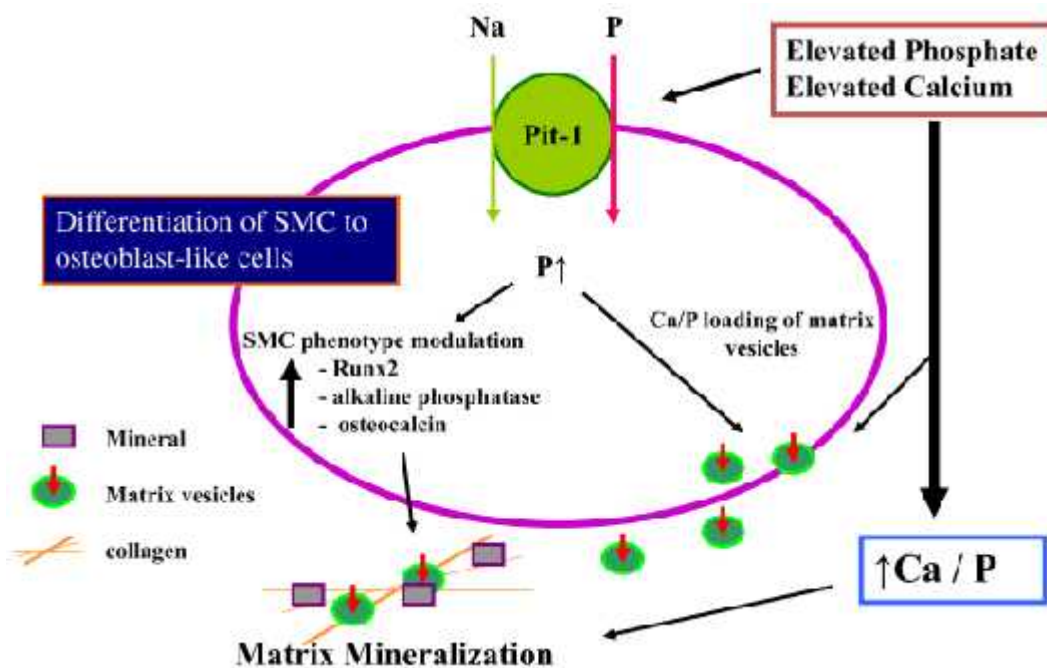
Gambar 1. Kalsifikasi intima dan media ¹⁴

Penelitian yang dilakukan untuk melihat atherosclerosis menggunakan pemeriksaan *cardiovascular imaging* baik untuk melihat *structure marker* maupun *functional marker*. Pemeriksaan *structural marker* menggunakan ultrasound carotis, *electron beam computed tomography* (EBCT) sedangkan pemeriksaan *functional* seperti flow mediated vasodilatation.¹⁵ Pemeriksaan *carotid intima media thickness* (cIMT) dengan B mode ultrasound sebagai surrogate marker dapat melihat plak pada karotis dan penebalan tunika intima media carotis. Perubahan struktur dapat mendeteksi atherosclerosis dengan melihat ukuran cIMT. Peningkatan cIMT berhubungan dengan factor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular, infark miokardium dan stroke. Keuntungan pemeriksaan cIMT adalah ukuran arteri karotis yang lebih besar, superfisial dan letaknya terisolasi dari struktur yang bergerak seperti jantung sehingga prosedur pemeriksaan lebih mudah dilakukan. Penelitian Roumeliotis dkk menunjukkan model Cox proportional hazard models didapatkan bahwa cIMT yang tinggi merupakan prediktor all-cause mortality dengan HR=2.9 (CI=1.03 – 7.99), p=0 .04.¹⁵⁻¹⁷

III.3 Perubahan osteogenik *vascular smooth muscle cells* pada penyakit ginjal kronik

Hiperfosfatemia merangsang sekresi FGF23 dari osteosit dimana FGF23 akan menghambat aktivitas angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). Fungsi angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) yaitu mengkatalisis perubahan angiotensin II menjadi angiotensin (1 – 7). Akibat penghambatan FGF23 terhadap angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), maka angiotensin II tidak dirubah menjadi angiotensin (1 – 7) dan terjadi peningkatan angiotensin II. Peningkatan angiotensin II selanjutnya akan menyebabkan peningkatan produksi aldosteron. Fosfat dan

kalsium akan merangsang Na – Pico transporter serta aldosteron juga berkontribusi pada aktivasi Na – Picotransporter sehingga meningkatkan jumlah fosfat yang masuk ke dalam VSMC. Selanjutnya aldosteron juga akan meningkatkan terjadinya inflamasi melalui TNF- . Kedua proses oksidatif atau inflamasi akan meningkatkan kadar intraselular fosfat yang akan merangsang perubahan VSMC menjadi transdiferensiasi menjadi fenotip osteoblas. Secara keseluruhan pembuluh pembuluh darah yang berkalsifikasi lebih menunjukkan karakteristik formasi tulang daripada resorpsi tulang. Sel osteogenik juga dapat mensekresikan sclerostin dan FGF23.¹¹⁻¹³



Gambar 2. Hubungan kalsium dan fosfat pada kalsifikasi vaskular¹⁸

Posfat yang masuk dalam jumlah banyak kedalam intrasel dari *vascular smooth muscle cells* (VSMC) akan memodulasi peningkatan gen-gen yang terkait seperti runx2, alkaline posfatase dan osteocalcin yang pada akhirnya menyebabkan dediferensiasi/ perubahan fenotif *vascular smooth muscle cells* menjadi *osteoblast-likecell*, sementara kalsium yang meningkat juga akan meningkatkan proses mineralisasi matriks pada VSMC. Semua proses ini pada akhirnya menyebabkan kalsifikasi vaskular pada pasien penyakit ginjal kronik.¹⁸

IV. Peran Activin A Pada PGK

Activin A adalah anggota keluarga TGF yang pertama kali diidentifikasi pada akhir 1980-an sebagai penginduksi *follicle-stimulating hormone*. Sama halnya dengan anggota keluarga TGF lainnya, Activin A sangat dilestarikan dalam evolusi dan di seluruh dunia hewan dan mengatur berbagai proses biologis termasuk proliferasi sel, hematopoiesis, penyembuhan luka, dan fibrosis. Sinyal Activin A melalui reseptor activin tipe I (Alk2, 4, atau 7) dan tipe II (ActRII atau ActRIIB) dan berbagi dengan aktivasi kaskade Smad dari TGF. Peningkatan kadar Activin A bersirkulasi dilaporkan dalam kondisi inflamasi tertentu, seperti *inflammatory bowel disease* dan rheumatoid arthritis dan selama septikemia bakteri, infeksi hepatitis C, dan kondisi trauma.¹⁹

Activin A dibentuk sebagai homodimer dari inhibin b A -subunit yang dikodekan oleh gen *INHBA*, sedangkan activin B terbentuk dari inhibin b B-subunit yang dikodekan oleh gen *INHBB*. Sejauh ini, homodimerik A / A (activin-A) dan B / B (activin-B) dan heterodimer A / B (activin-AB) dimer telah dimurnikan dari banyak cairan biologis dan aktivitas biologisnya telah banyak diteliti, dengan activin-A menerima perhatian terbesar dari para ilmuwan sampai sekarang.^{20, 21}

Seperti kebanyakan anggota superfamili TGF b, activin A adalah dimer dua subunit identik yang terkait disulfida, dengan ikatan disulfida tambahan bagian dalam yang membentuk motif lipatan simpul sistein. Activin A disintesis sebagai protein prekursor dengan dimer terikat disulfida terdiri dari 402-426 asam amino, yang kemudian diproses menjadi protein bioaktif matang sekitar 25 kDa.²⁰

IV.1 Peran Activin A pada osteoklastogenesis

Pada kondisi penyakit ginjal kronis, kondisi CKD-MBD mulai terjadi di awal PGK yaitu PGK stage 2. CKD-MBD dimulai lebih awal pada PGK (stage 2) yang terdiri dari transisi / kalsifikasi osteoblastik vaskular, osteodistrofi, penurunan klotho dan peningkatan sekresi FGF23. Activin A meningkat dalam sirkulasi oleh PGK terkait dengan peningkatan ekspresi activin di ginjal. Activin A distimulasi oleh kondisi faktor-faktor yang menyertai inflamasi kronis seperti sitokin inflamasi dan stres oksidatif. Activin A disekresikan di ginjal oleh sel peritubular myofibroblast, *vascular smooth muscle cell*, serta oleh osteoblas dan osteoklas. Activin A

dandianggap memiliki peran mendasar dalam perkembangan kerangka embrionik dan homeostasis tulang postnatal.^{1, 22}

Dalam penelitian kultur sel telah menunjukkan bahwa activin A meningkatkan osteoclastogenesis. Penelitian secara *in vivo* ActR1IA-mF suatu antagonis activin A, merupakan domain ekstraseluler terlarut dari reseptor activin ActR1IA yang digabung dengan IgG2a-Fc tikus, diberikan pada model tikus osteoporosis dan telah mengungkapkan efek antiresorptif-anabolik ganda. Pemberian ActR1IA-mFc (antagonis activin A) ternyata meningkatkan massa tulang dan kekuatan tulang yang dihasilkan oleh penurunan proses osteoklastik dan penurunan resorpsi tulang ditambah peningkatan pembentukan tulang osteoblastik pada tikus-tikus ini. Penelitian lain menggunakan ACE-011, suatu perangkap ligand ActR1IA (penghambat reseptor activin ActR1I), juga diketahui memiliki efek antiresorptif-anabolik ganda yang sama pada monyet. ACE-011 suatu penghambat reseptor activin A juga merangsang pembentukan tulang osteoblastik dan menghambat resorpsi tulang osteoklastik pada tulang. Pemberian ACE-011 juga menghasilkan peningkatan marker pembentukan tulang osteoblastik dan penurunan marker resorpsi tulang osteoclastik pada wanita paskamenopause yang sehat. Konsisten dengan penelitian ini, penelitian Agapovadkk juga telah menunjukkan bahwa RAP-011, suatu perangkap ligan ActR1IA (penghambat reseptor activin ActR1IA) menghasilkan penurunan jumlah osteoklas positif-TRAP dan menurunkan resorpsi tulang osteoklas pada model tikus PGK diabetes dan model tikus sindrom alport. Kesemua peneitian tersebut menunjukkan pengaruh dan peran activin A dalam meningkatkan osteoclastogenesis pada model tikus PGK.^{23, 24}

Kondisi PGK awalnya akan meningkatkan activin A. Activin A yang meningkat akan mengaktifkan fosforilasi smad2 dan secara sinergistik melalui jalur RANKL akan mengaktifkan cfos dan membentuk kompleks smad2/cfos. Selanjutnya akan terjadi acetilasi oleh protein CBP terhadap smad2 yang akan menyebabkan translokasi kompleks smad2/cfos ke dalam nukleus. Cfos pada kompleks smad2/cfos selanjutnya akan menempel pada daerah promoter gen NFATc1. NFATc1 merupakan protein faktor transkripsi yang mengatur pengaktifan protein-protein yang terkait osteoclastogenesis seperti TRAP, cathepsin, dan matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) sehingga terjadi peningkatan osteoclastogenesis. Salah satu efek lain dari peningkatan osteoclastogenesis ini selain pengurangan massa tulang adalah terjadinya hiperkalsemia dan

hiperfosfatemia yang selanjutnya memperberat kondisi CKD-MBD dengan adanya deposisi kalsium dan fosfat pada vaskular pasien PGK.^{24, 25}

IV.2 Peran Activin A pada kalsifikasi vaskular

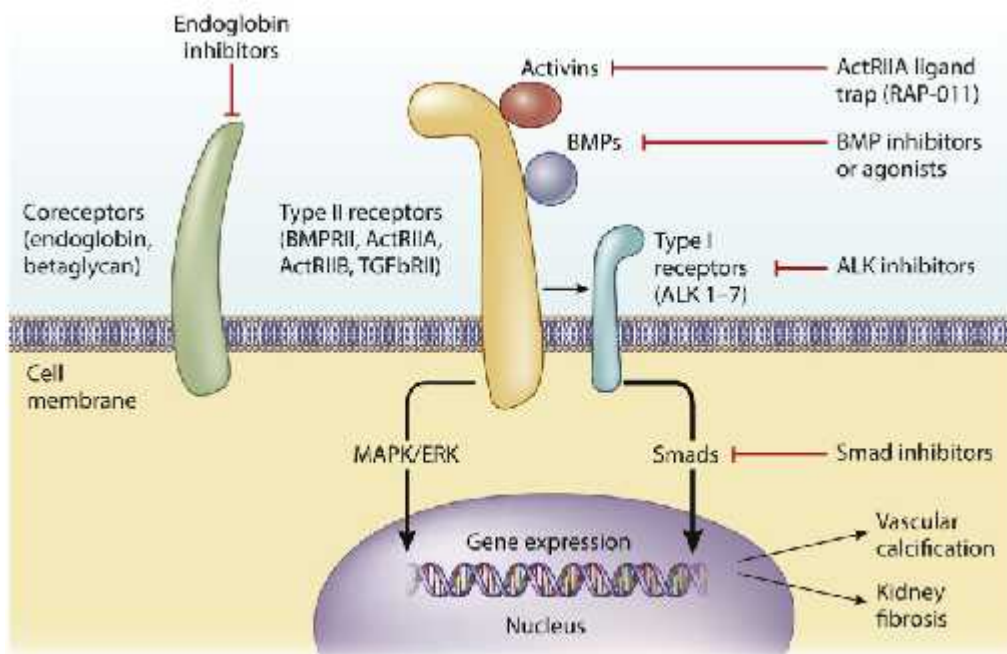
Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan PGK. Kalsifikasi vaskular adalah prediktor independen untuk mortalitas dan morbiditas pasien PGK dan kalsifikasi vaskular yang disebabkan oleh PGK lebih sering didapatkan daripada pada orang-orang pada usia yang sama dan gender tanpa PGK. Kalsifikasi vaskular diklasifikasikan menjadi dua tipe utama, kalsifikasi tunika intimal dan medial dimana kalsifikasi arteri lazim didapatkan pada penuaan dan pasien dengan PGK dan diabetes. Kalsifikasi intima arteri dikaitkan dengan ruptur plak dan infarkmiokard. Sebaliknya, kalsifikasi medial arteri menyebabkan kekakuan pembuluh darah, meningkatkan *pulse-wavevelocity*, mengurangi perfusi jantung, dan pada akhirnya hipertrofi ventrikel kiri dan gagal jantung. Hal yang paling penting adalah yaitu gagal jantung merupakan penyebab kematian kardiovaskular yang dominan pada pasien dengan PGK.^{4, 24}

Kalsifikasi pembuluh darah adalah proses yang sangat teratur yang menyerupai pembentukan tulang rangka. Beberapa faktor transkripsi terkait osteogenesis, seperti *Mshhomeobox 2 (Msx2)*, *Osx*, *Runx2* dan faktor transkripsi 4 (*ATF4*), diekspresikan baik dalam lapisan arteri medial terkalsifikasi maupun plak aterosklerotik. Namun, mekanisme molekuler dimana faktor transkripsi osteogenik mempromosikan diferensiasi osteogenik dari *vascular smooth muscle (VSMC)* atau menekan diferensiasi VSMC masih belum jelas.²⁴

Studi oleh Agapova dkk memberikan perkembangan ilmiah yang cepat akan patofisiologi gangguan vaskular berdasarkan penyakit pembuluh darah PGK. Agapova dkk mengeksplorasi suatu jalur baru yang berpotensi penting pada patofisiologi pasien dengan gagal ginjal. Agapova dkk menunjukkan bahwa tingkat PGK dikaitkan dengan peningkatan activin A dalam sirkulasi dan ginjal (oleh peritubular myofibroblast). Mereka meneliti peran pensinyalan reseptor activinA (*ActRIIA*) dalam lesi vaskular yang disebabkan oleh PGK dengan menggunakan model tikus PGK. Pada studi ini perangkap ligan *ActRIIA* (ligan penghambat reseptor activin) *RAP-011* diberikan pada model tikus PGK. Mereka menemukan ekspresi reseptor activin *ActRIIA* aorta berkurang oleh PGK, dan bahwa pemberian *RAP-011* (penghambat reseptor activin *ActRIIA*) meningkatkan kontraktibilitas otot polos pembuluh darah,

meningkatkan ekspresi protein spesifik sel dalam aorta, penurunan transisi osteoblastik, dan penurunan kalsifikasi intima aterosklerotik. Mereka mendapatkan kondisi PGK meningkatkan ekspresi mRNA dari protein-protein osteogenik seperti runx2 dan alkalinephosphatase pada vaskular. Pemberian RAP-011, suatu Perangkap ligan ActRIIA (penghambat reseptor activin ActRIIA) menghambat dan mengembalikan semua proses ini. Mereka selanjutnya menunjukkan bahwa RAP-011 mengurangi level Dkk1 ginjal dan disirkulasi, serta mengkonfirmasi interaksi antara jalur BMP non-kanonik dan aktivitas Wnt yang juga dapat berpartisipasi dalam pencegahan kalsifikasi pembuluh darah. Selain itu, pemberian ligan penghambat reseptor activin ActRIIA (RAP-011) ini juga kembali meningkatkan ekspresi klotho ginjal, menurunkan fibrosis ginjal dan proteinuria, meskipun sudah tidak berpengaruh pada laju filtrasi glomerulus.⁹

26



Gambar 3. peranan activin A pada vaskular²⁶

Penelitian terbaru yang dilakukan Yonata, A dkk menunjukkan activin A merupakan faktor yang berperan pada penebalan carotid intima Media Thickness (cIMT) pada pasien PGK ($r = 0.449$; $p = 0.001$). Setelah analisa multivariat, didapatkan kadar fosfat serum, hipertrigliderida dan kadar activin A serum berkorelasi positif dengan diameter cIMT pada pasien PGK. Penelitian yang dilakukan Yonata, A dkk tersebut hingga saat ini merupakan penelitian

pertama di dunia yang mengeksplorasi hubungan kadar activin A dengan diameter cIMT pada pasien PGK.²⁷

V. Activin A sebagai target terapi baru pada CKD-MBD

Perkembangan penelitian peran activin A pada CKD-MBD meliputi pengaruhnya dalam meningkatkan osteoclastogenesis dan peningkatan kalsifikasi vaskular memang relatif baru dalam 10 tahun terakhir. Penelitian tersebut pun lebih banyak pada tingkat invitro dan hewan percobaan, belum banyak penelitian activin A pada kondisi PGK manusia. Hal ini menimbulkan harapan baru akan potensi activin A sebagai target terapi pada CKD-MBD.

Pemberian suatu perangkap ligan ActRIIA (ligan penghambat reseptor activin A) yaitu RAP-011 dicoba diberikan pada model tikus PGK. Penghambatan reseptor activinActRIIA ini diketahui menurunkan transisi osteoblastik pada sel vaskular menurunkan ekspresi gen osteogenik pada sel vaskular seperti runx2 yang akhirnya menurunkan kejadian kalsifikasi vaskular pada tikus.^{6, 9, 26}

Pemberian ActRIIA-mFc suatu antagonis activin A pada tikus, pemberianACE-011, suatu perangkap ligand ActRIIA (penghambat reseptor activinActRII), serta pemberian RAP-011, juga suatu Perangkap ligand ActRIIA (penghambat reseptor activinActRIIA) pada model tikus, semuanya menunjukkan efek perbaikan kerusakan tulang dan perbaikan kalsifikasi vaskular pada model tikus dengan PGK. Hambatan sinyal activin A pada tikus-tikus tersebut menunjukkan penurunan osteoclastogenesis dan perbaikan massa tulang.^{23, 24}

Penelitian-penelitian tersebut meningkatkan harapan akan model terapi baru pada kondisi CKD-MBD. Hingga saat ini penelitian penggunaan penghambat reseptor activin A pada kondisi CKF-MBD manusia belum ada. Penelitian activin A pada CKD-MBD ditingkat invitro dan hewan percobaan semakin meningkat. Untuk terapi activin receptor ligand trap ACE-011 baru diteliti pada kondisi anemia pasien penyakit ginjal kronis.²⁸ Diharapkan dalam waktu dekat peranan activin A pada CKD-MBD ditingkat molekular semakin banyak terkuat dan lebih jelas dan membuka jalan akan suatu terapi CKD-MBD pada manusia yang lebih baik dengan activin A sebagai target terapi.

Tinjauan Pustaka

1. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone*. 2017;100:80-6.
2. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, Nysten E, Mottl A, Cohen RM, et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2015;87(3):649-59.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130.
4. Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(4):303-9.
5. Elder G. Pathophysiology of CKD-MBD. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2011;10:1-15.
6. Ruderman I, Holt SG, Hewitson TD, Smith ER, Toussaint ND. Current and potential therapeutic strategies for the management of vascular calcification in patients with chronic kidney disease including those on dialysis. *Semin Dial*. 2018;31(5):487-99.
7. Tiwari D. Study Of Carotid Intima Media Thickness In Patients Of Chronic Kidney Disease *Natl J Integr Res Med* 2015; 6(6): 11-14. 2015;6(6).
8. Kuo CS, Lu YW, Hsu CY, Chang CC, Chou RH, Liu LK, et al. Increased activin A levels in prediabetes and association with carotid intima-media thickness: a cross-sectional analysis from I-Lan Longitudinal Aging Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):9957.
9. Agapova OA, Fang Y, Sugatani T, Seifert ME, Hruska KA. Ligand trap for the activin type IIA receptor protects against vascular disease and renal fibrosis in mice with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;89(6):1231-43.
10. Seifert ME, Hruska KA. The Kidney-Vascular-Bone Axis in the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Transplantation*. 2016;100(3):497-505.
11. Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC. Vascular calcification and renal bone disorders. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:637065.
12. Gross P, Six I, Kamel S, Massy ZA. Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: beyond vascular calcification. *Circ J*. 2014;78(10):2339-46.
13. Lau WL, Pai A, Moe SM, Giachelli CM. Direct effects of phosphate on vascular cell function. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(2):105-12.
14. Binder M, Roberts CA. Calcified structures associated with human skeletal remains: Possible atherosclerosis affecting the population buried at Amara West, Sudan (1300-800BC). *Int J Paleopathol*. 2014;6:20-9.
15. Yuniza. Korelasi antara tebal dinding tunika intima media karotis dengan kadar serum INF alfa, IL17 dan derajat keparahan pada pasien lupus eritematosus sistemik di RSMH Palembang.[Tesis]. Palembang : Universitas Sriwijaya ; 2017 : 40-45 [Tesis]. Palembang: Universitas Sriwijaya; 2017.
16. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1025-38.
17. Roumeliotis A, Roumeliotis S, Panagoutsos S, Theodoridis M, Argyriou C, Tavridou A, et al. Carotid intima-media thickness is an independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular morbidity in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2019;41(1):131-8.

18. Nitta K, Ogawa T. Vascular calcification in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol.* 2015;185:156-67.
19. Sozzani S, Musso T. The yin and yang of Activin A. *Blood.* 2011;117(19):5013-5.
20. Hedger MP, Winnall WR, Phillips DJ, de Kretser DM. The regulation and functions of activin and follistatin in inflammation and immunity. *Vitam Horm.* 2011;85:255-97.
21. Sideras P, Apostolou E, Stavropoulos A, Sountoulidis A, Gavriil A, Apostolidou A, et al. Activin, neutrophils, and inflammation: just coincidence? *Semin Immunopathol.* 2013;35(4):481-99.
22. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int.* 2014;85(1):142-50.
23. Williams MJ, Sugatani T, Agapova OA, Fang Y, Gaut JP, Faugere MC, et al. The activin receptor is stimulated in the skeleton, vasculature, heart, and kidney during chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(1):147-58.
24. Sugatani T. Systemic Activation of Activin A Signaling Causes Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
25. Kim JH, Kim N. Regulation of NFATc1 in Osteoclast Differentiation. *J Bone Metab.* 2014;21(4):233-41.
26. Massy ZA, Drueke TB. Activin receptor IIA ligand trap in chronic kidney disease: 1 drug to prevent 2 complications-or even more? *Kidney Int.* 2016;89(6):1180-2.
27. Yonata A, Ali Z, Indrajaya T, Effendi I, Suhaimi N, Suprapti S, et al. The Association Between Activin A Serum Level and Carotid Intima-media Thickness in Chronic Kidney Disease 2020.
28. Celgene. A Phase 2a Study To Evaluate The Pharmacokinetics, Safety, Efficacy, Tolerability, And Pharmacodynamics of Sotatercept (ACE-011) for the Correction of Anemia in Subjects With End-stage Renal Disease on Hemodialysis2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01146574>.

Daftar Riwayat Hidup



Nama : dr. Ade Yonata, S.Ked, MMolBiol, SpPD-KGH, FINASIM
TTL : Baturaja, 11 April 1979.
Pekerjaan : Dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
(2005 – Sekarang).
NIP/NIDN : 197904112005011004/ 0011047904
Email : ade.yonata@fk.unila.ac.id

I. Keluarga

Ayah : Parodji Kori
Ibu : Romza
Istri : dr. Nurul Islamy, S.Ked, Mkes, SpOG
Anak : 1. Quinsha Arumi Azka
2. M. Athar Khalifa

II. Pendidikan/ Fellowship/ Training

S1 : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang(1997-2003).
S2 : Master of Molecular Biology, The University of Queensland, Brisbane, Australia
(2007-2008).
Spesialis Penyakit Dalam : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta (2009-2014).
Subspesialis/ Konsultan Ginjal-Hipertensi : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya,
Palembang (2017-2020).

FINASIM: Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) : (2016)

Hemodialisa Training : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta (2016).

Renal Vascular Doppler Ultrasound Training : Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada,
Yogyakarta (2016).

International Society of Nephrology/Japanese Society of Nephrology CME Course (Grant):
Nagoya, Japan (2019)

III.Organisasi Profesi:

- Ikatan Dokter Indonesia (IDI)
- Perhimpunan Biokimia Dan Biologi Molekuler Indonesia (PBBMI)
- Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)
- Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri)
- Internasional Society of Nephrology (ISN)