

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF LOW PROTEIN DIET ON ENDOTHELIN A RECEPTOR AND ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE mRNA EXPRESSION IN UNILATERAL URETERAL OBSTRUCTION MICE MODEL

**Background.** Prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) is sharply increasing in recent decades: affecting more than 10% of the adult population and its progression remains a global clinical challenge. The CKD progression is thought to involve molecular pathways such as ETAR and eNOS, which play a role in vascular regulation. People with Protein-Energy-Malnutrition (PEM) have been shown to have significant alterations in renal hemodynamics and renal concentration capacity, which worsen the progression of CKD.

**Objective.** The purpose of this study is to elucidate the role of low protein diet to renovascular regulation marked by vascular remodeling through ETAR and eNOS modulation in mice with unilateral ureteral obstruction (UUO)

**Method.** Male Swiss-Webster mice (n=20, 3 months old, weighted 30-40 g) were divided into four groups: sham-operated (SO), UUO with normal diet, 20% protein content before UUO (UUO), UUO with 10% (UUO10%) and UUO with 12% (UUO12%) casein diet for 1 month before UUO. Termination was done at day 7, and the obstructed kidney was harvested for paraffin making and cDNA extraction. The expression of ETAR and eNOS was examined using RT-PCR.

**Results.** Compared to SO, UUO group showed higher ETAR ( $0.08 \pm 0.10$  vs.  $0.95 \pm 0.15$ ;  $p > 0.05$ ) and eNOS ( $0.81 \pm 0.33$  vs.  $1.06 \pm 0.39$ ;  $p > 0.05$ ) mRNA expression. While compared to UUO10% and UUO12% group, expression of ETAR ( $0.95 \pm 0.16$  vs.  $1.05 \pm 0.15$ ;  $0.95 \pm 0.16$  vs.  $1.04 \pm 0.21$ ;  $p > 0.05$ ) and eNOS ( $1.06 \pm 0.39$  vs.  $1.15 \pm 0.51$ ;  $1.06 \pm 0.39$  vs.  $1.10 \pm 0.10$ ;  $p > 0.05$ ) are higher compared to UUO group with normal diet.

**Conclusion.** There is higher expression of ETAR and eNOS mRNA in low protein diet with unilateral ureteral obstruction but not statistically significant.

**Keywords:** CKD, vascular remodeling, ETAR, eNOS

## INTISARI

### PENGARUH DIET RENDAH PROTEIN TERHADAP EKSPRESI mRNA ENDOTHELIN A RECEPTOR DAN ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE PADA MENCIT DENGAN UNILATERAL URETERAL OBSTRUCTION

**Latar Belakang.** Prevalensi gagal ginjal kronis (*Chronic kidney disease/CKD*) meningkat tajam pada beberapa dekade terakhir dan mengenai lebih dari 10% populasi dewasa. Progresifitas dari CKD saat ini menjadi tantangan klinis secara global. Progresifitas CKD diperkirakan melibatkan jalur molekular seperti ETAR dan eNOS yang berperan dalam regulasi vaskular. Akibat kekurangan energi protein memperlihatkan perubahan yang signifikan terhadap hemodinamik ginjal dan konsentrasi kapasitas ginjal yang akan memperburuk progresifitas dari CKD.

**Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran diet rendah protein dalam regulasi renovaskular dengan remodeling vasa melalui modulasi ETAR dan eNOS pada mencit dengan *Unilateral Ureteral Obstruction* (UUO).

**Metode.** Mencit jantan galur *Swiss Webster* (n=20, usia 3 bulan, berat 30-40 g) dibagi dalam 4 kelompok yaitu kontrol (SO), UUO dengan diet normal yang mengandung 20% protein, UUO dengan makanan mengandung 10% (UUO10%) dan 12% kasein (UUO12%) yang diberikan selama 1 bulan sebelum UUO. Pada hari ke-7, mencit diterminasi kemudian dilakukan pengambilan sampel untuk ekstraksi cDNA dan blok parafin. Ekspresi ETAR dan eNOS dinilai menggunakan RT-PCR.

**Hasil.** Perbandingan kelompok SO dengan kelompok UUO menunjukkan ekspresi mRNA ETAR ( $0.08 \pm 0.10$  vs.  $0.95 \pm 0.15$ ;  $p > 0.05$ ) dan eNOS ( $0.81 \pm 0.33$  vs.  $1.06 \pm 0.39$ ;  $p > 0.05$ ) yang lebih tinggi begitu juga perbandingan antara kelompok UUO10 % dan UUO12%, ekspresi mRNA ETAR ( $0.95 \pm 0.16$  vs.  $1.05 \pm 0.15$ ;  $0.95 \pm 0.16$  vs.  $1.04 \pm 0.21$ ;  $p > 0.05$ ) dan mRNA eNOS ( $1.06 \pm 0.39$  vs.  $1.15 \pm 0.51$ ;  $1.06 \pm 0.39$  vs.  $1.10 \pm 0.10$ ;  $p > 0.05$ ) lebih tinggi dibandingkan dengan UUO dengan diet normal.

**Kesimpulan.** Terdapat peningkatan konsentrasi mRNA ETAR dan eNOS pada mencit diet rendah protein dengan UUO tetapi tidak bermakna secara statistik.

**Kata kunci:** CKD, remodeling vascular, ETAR, eNOS