

INTISARI

Ketidakseimbangan antara Ekspresi Endothelin-1 dan eNOS Berhubungan dengan Cedera Tubulus pada Mencit dengan 5/6 Nefrektomi Subtotal

A.A.N Nata Baskara¹, Nur Arfian², Mansyur Romi²

¹Mahasiswa program sarjana kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Bagian Anatomi, Embryologi & Anthropologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Latar Belakang: Gagal ginjal kronis (GGK) adalah salah satu masalah kesehatan yang ditandai dengan fibrosis ginjal. Fibrosis ginjal dicirikan dengan cedera dan atrofi tubulus, serta fibrosis interstisial. Endothelin-1 (ET-1) dan eNOS diketahui memiliki peranan dalam GGK dan fibrosis ginjal, meskipun korelasinya dengan cedera tubulointerstisial belum diketahui dengan jelas.

Tujuan: Mengetahui peranan ET-1 dan eNOS sebagai penanda penurunan fungsi ginjal dan cedera tubulus pada mencit model gagal ginjal kronis.

Metode: Dilakukan 5/6 nefrektomi subtotal (SN) pada mencit galur Swiss untuk menginduksi GGK. Sham Operation (SO, n=5) tidak dilakukan 5/6 SN sebagai kontrol. Mencit diterminasi pada hari ke-7 (1N, n=5) dan hari ke-28 (4N, n=4) setelah operasi. Dilakukan pengukuran serum kreatinin untuk mengetahui fungsi ginjal. Skor cedera tubulus dihitung pada sediaan parafin dengan pewarnaan Periodic Acid Schiff (PAS). Pemeriksaan ekspresi prepro-ET-1 dan eNOS dilakukan dengan ekstraksi RNA, pembuatan cDNA, dan Reverse Transcriptase PCR (RT-PCR).

Hasil: Didapatkan peningkatan kreatinin serum dan cedera tubulus secara signifikan dari SO, 1N, dan 4N ($P < 0,05$). Analisis densitometri dari RT-PCR menunjukkan peningkatan ekspresi prepro-ET-1 pada 1N dan 4N ($p < 0,05$ vs SO). Sementara itu, terjadi peningkatan signifikan ekspresi eNOS pada 1N, kemudian diikuti penurunan signifikan pada 4N. Didapatkan korelasi positif signifikan pada ekspresi ET-1 dengan cedera tubulus ($r: 0.768; p < 0,05$), sedangkan korelasi negatif tidak signifikan pada ekspresi eNOS dan cedera tubulus ($r: -0.354; p > 0,05$).

Kesimpulan: eNOS diyakini memiliki peran sebagai penyeimbang peningkatan ekspresi ET-1 pada kondisi akut setelah SN. Namun mengalami kegagalan pada kondisi kronis. Keadaan ini menyebabkan perburukan fungsi ginjal dan cedera tubulus. Ketidakseimbangan antara ekspresi ET-1 dan eNOS pada model GGK memiliki peranan dalam peningkatan kerusakan ginjal.

Kata kunci: gagal ginjal kronis, endothelin-1, eNOS, nefrektomi subtotal, cedera tubulus

ABSTRACT

Imbalance between Endothelin-1 and eNOS Expression Associates with Tubular Injury in Mice with 5/6 Subtotal Nephrectomy

A.A.N Nata Baskara¹, Nur Arfian², Mansyur Romi²

¹Undergraduate student of Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

²Department of Anatomy, Embryology & Anthropology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

BACKGROUND: Chronic Kidney Diseases (CKD) is a major health problem that lead to kidney fibrosis. Kidney fibrosis is characterized by tubular injury and atrophy with interstitial fibrosis. Endothelin-1 (ET-1) and endothelial Nitrite Oxide Synthase (eNOS) have been known to play role in CKD and kidney fibrosis, although their correlation with tubulo-interstitial injury have not been understood clearly.

OBJECTIVE: The aim of this study is to elucidate potential role of ET-1 and eNOS as a marker of renal function attenuation and tubular injury in 5/6 Subtotal Nephrectomy as a CKD model in mice.

METHOD: We performed 5/6 Subtotal Nephrectomy (SN) in male Swiss Background mice to induce CKD. Sham operation (SO, n=5) procedure without nephrectomy was performed on mice as control. The mice were sacrificed in day 7 (1N, n=5) and day 28 (4N, n=4) after operation. We measured creatinine serum to assess renal function. Tubular injury score was quantified based on Periodic Acid Schiff (PAS) staining from paraffin slide. We performed RNA extraction, cDNA making and Reverse Transcriptase PCR (RT-PCR) to examine the expression of prepro-ET-1 and eNOS.

RESULT: Significant increase of serum creatinine and tubular injury from SO, 1N, and 4N were observed ($p < 0.05$). Densitometry analysis of RT-PCR revealed up regulation of prepro-ET-1 expression in 1N and 4N ($p < 0.05$ vs SO). Meanwhile, we found a significant increase of eNOS expression in 1N, and then it reduced significantly in 4N. We found significant parallel correlation between ET-1 and tubular injury expression ($r: 0.768; p < 0,05$), while insignificant inverse correlation between eNOS and tubular injury ($r: -0.354; p > 0.05$).

CONCLUSION: eNOS might play role as a counterbalance in the up regulation of ET-1 in acute condition after SN. However, it failed in chronic condition. These lead to deterioration of renal function and tubular injury. An imbalance between ET-1 and eNOS expression in chronic CKD model might play role in profound renal damage.

KEYWORDS: chronic kidney disease, endothelin-1, eNOS, subtotal nephrectomy, tubular injury