

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR MATRIKS METALLOPROTEINASE 9 SERUM
DAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS
PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

***ANALYSIS OF THE LEVELS OF MATRIX
METALLOPROTEINASE 9 SERUM
AND ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE***

YARIANTI

C085201004



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



TESIS

ANALISIS KADAR MATRIKS METALLOPROTEINASE 9 SERUM DAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

Disusun dan diajukan oleh:

YARIANTI
NIM: C085201004

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 22 Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP.19790905 200604 2 001

dr. Ueng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP.19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

dr. Ueng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP.19680518 199802 2 001

Prof.Dr.dr.Haerani Rasvid,M.Kes,Sp.PD,KGH,Sp.GK,FINASIM
NIP.19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yarianti

Nomor Pokok. : C085201004

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, 22 Desember 2023

Yang menyatakan,



The signature is written in blue ink over a blue official stamp of the Faculty of Medicine, Unversitas Tadulako, and a yellow revenue stamp (Meterai Tempel) with the number 0035ALX081882966.

Yarianti



PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “ANALISIS KADAR MATRIKS METALLOPROTEINASE 9 SERUM DAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK” sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Pada kesempatan ini, pertama-tama penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua Titus Tialin Pagoga dan Yassinta Tiranda atas doa tulus, motivasi, serta berbagai dukungan moril yang sangat luar biasa dan tiada henti untuk penulis. Semoga kedua orang tua kami senantiasa diberi kesehatan dan kebahagiaan oleh Tuhan Yang Maha ESa.

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak luput dari kekurangan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Saya juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, saya menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), PhD sebagai Anggota Komisi Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:



ru Besar Departemen Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus
kultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK-UNHAS), Alm. Prof.

dr. Hardjoeno, Sp.PK(K) sebagai guru dan perintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK-UNHAS

2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat kepada penuli
3. Guru besar Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, sebagai guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K) guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberikan nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Ulung Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D, guru kami yang bijaksana dan senantiasa membimbing, mengajar, memberikan ilmu yang tidak ternilai, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi kepada penulis
6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberikan bimbingan dan masukan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru yang senantiasa memberikan ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018- 2021, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta motivasi dalam mengerjakan karya akhir ini.



9. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK (K) sebagai ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat serta memotivasi penulis sampai pada penyusunan karya akhir ini
10. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), PhD sebagai Anggota Komisi Penasihat / Sekretaris Pembimbing penelitian penulis, sekaligus Penasehat Akademik yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat serta motivasi penulis sampai pada penyusunan karya akhir ini
11. Semua guru (Supervisor) di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS vii yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
12. Pembimbing metodologi penelitian, Dr. dr. Burhanuddin, MS yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
13. Dosen penguji Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu dan bimbingan dalam penyempurnaan tesis ini
14. Dosen penguji Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu dan bimbingan dalam penyempurnaan tesis ini
15. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
16. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Direktur Unit Donor Darah PMI Kota Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam



1 Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak beserta seluruh staf
ig telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa
didikan.

17. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani Pendidikan.
18. Koordinator HUM-RC FK-UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penelitian penulis
19. Seluruh volunteer yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
20. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan (PCR Juli 2020) yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
21. Seluruh analis yang telah memberikan bantuan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
22. Tim admin Prodi Ilmu Patologi Klinik lantai 4 RSUH Gedung A: Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezky Nabila, SH, Indriaty S. Launtina, S.Si atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
23. Terkhusus kepada keluarga besar penulis. Kepada saudara-saudara kami Dwiwanti dan Srilius Tiranda; penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala bantuan dan dukungan yang tak ternilai harganya. Dan juga tak lupa ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada keluarga besar yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.
24. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis

Melalui kesempatan ini pula, perkenalkan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai dengan penyusunan tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan



bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 29 Januari 2024



Yarianti



ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan global dengan biaya kesehatan yang mahal. Penyakit ginjal kronik merupakan kondisi yang progresif dan mempengaruhi >10% populasi di dunia dengan jumlah >800 juta individu. Prevalensi PGK di Indonesia pada tahun 2018 berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hustrini et al yaitu 0,5%.

TUJUAN: Mengetahui korelasi Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) dan estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) pada Penyakit Ginjal Kronik (PGK).

METODE: Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* menggunakan data sekunder rekam medis dan data primer pasien mulai September 2023 di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) sebanyak 73 sampel.

HASIL: Hasil penelitian ini didapatkan median MMP-9 yaitu 387,10 ng/mL dan median eLFG yaitu 13,00 ml/min/1.73 m². Uji korelasi Spearman MMP-9 dengan eLFG didapatkan nilai $p > 0,05$ (0,739) menunjukkan tidak ada korelasi signifikan antara kedua variabel.

SIMPULAN: Tidak terdapat korelasi antara kadar MMP-9 dan nilai eLFG pada subjek PGK, namun terdapat kecenderungan bahwa semakin tinggi kadar MMP-9 serum, maka makin rendah nilai eLFG.

Kata kunci: PGK, MMP 9, eLFG



ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem with expensive health costs. Chronic kidney disease is a progressive condition and affects >10% of the world's population with >800 million individuals. The prevalence of CKD in Indonesia in 2018 based on research conducted by Hustrini et al is 0.5%.

OBJECTIVE: Determine the correlation of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Chronic Kidney Disease (CKD)..

METHOD: This study is a cross-sectional study using secondary data on medical records and primary data of patients starting September 2023 at RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) as many as 73 samples..

RESULTS: The results of this study found a median MMP-9 of 387.10 ng/mL and a median eGFR of 13.00 ml/min/1.73 m². The MMP-9 Spearman's correlation test with eGFR obtained a p value of > 0.05 (0.739) indicating no significant correlation between the two variables..

CONCLUSIONS: There is no correlation between MMP-9 levels and eGFR values in CKD subjects, only the tendency that the higher the serum MMP-9 levels, the lower the eGFR values.

Keywords: CKD, MMP 9, eGFR



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian	2
1. Tujuan Umum.....	2
2. Tujuan Khusus	3
D. Hipotesis Penelitian	3
E. Manfaat Penelitian	3
BAB II.TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Anatomi dan Fisiologi Ginjal	4
1. Anatomi Ginjal	4
2. Fisiologi Ginjal	5
B. Penyakit Ginjal Kronik.....	6
1. Definisi.....	6
2. Epidemiologi.....	7
3. Etiologi dan Faktor Resiko	7
4. Patogenesis.....	7
5. Diagnosis.....	10
6. Stadium Penyakit Ginjal Kronik	12
. Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus.....	13
. Matriks Metalloproteinase 9	14



BAB III. KERANGKA PENELITIAN	21
A. Kerangka Teori	21
B. Kerangka Konsep	22
Bab IV. METODE PENELITIAN	23
A. Desain Penelitian.....	23
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
C. Populasi Penelitian.....	23
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	23
E. Perkiraan Besar Sampel	24
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	24
G. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik.....	25
H. Cara Kerja.....	25
I. Prosedur Pemeriksaan Kadar MMP-9	25
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	28
K. Metode Analisis	29
L. Skema Alur Penelitian	30
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	33
A. Hasil Penelitian	33
B. Pembahasan	36
C. Keterbatasan Penelitian.....	45
D. Ringkasan Hasil Penelitian	45
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
A. Kesimpulan	47
B. Saran	47
DAFTAR PUSTAKA.....	44



DAFTAR TABEL

Nomor Urut	Halaman
1. Kriteria diagnostik PGK.....	10
2. Stadium PGK berdasarkan LFG	13
3. Stadium PGK berdasarkan albuminuria.....	13
4. Kelompok TIMPs	16
5. Karakteristik subyek penelitian.....	31
6. Nilai statistik deskriptif.....	32
7. Nilai MMP-9 menurut stadium PGK.....	33



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Anatomi Ginjal	4
2. Glomerular filtration barrier.....	5
3. Patogenesis PGK.....	9
4. Peran TIMP dalam regulasi matrix.....	15
5. Regulasi MMP oleh TIMP pada kondisi fisiologis dan patologis.....	15
6. MMP mediated pathway di ginjal	16
7. Regulasi aktivitas dan ekspresi MMP-9.....	17
8. Gambar skematik mediator selular yang terlibat dalam fibrosis ginjal.	18
9. Mekanisme kontribusi MMP-9 pada fibrosis ginjal.....	19
10. Korelasi MMP-9 dengan eLFG.....	33
11. Grafik nilai MMP-9 menurut stadium PGK.....	34



DAFTAR SINGKATAN

ACR	Albumin to Creatinine Ratio
ADAMs	A Disintegrin and Metalloproteinases
AKI	Acute Kidney Injury
Anti-GBM	Anti-Glomerular Basement Membrane
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Computed Tomography
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
ECM	Extracellular Matrix
eLFG	Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EnTM	Endothelial Transitional Matrix
ESKD	End Stage Kidney Disease
ETM	Epithelial Transitional Matrix
LFG	Laju Filtrasi Glomerulus
GN	Glomerulonephritis
HIV	Human Immunodeficiency Virus
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
NSAIDs	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMPs	Matrix Metalloproteinases
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MT-MMP	Membrane-Type Matrix Metalloproteinases
OD	Optical Density
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PGK	Penyakit Ginjal Kronik
PTC	Paratubular Capillary
SDMA	Symmetric Dimethylarginine
TGF	Transforming Growth Factor
TIMPs	Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
TMB	Tetramethyl-benzidine
TNF	Tumor Necrosis Factor



BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan global dengan biaya kesehatan yang mahal. Kondisi ini merupakan kondisi dengan fungsi ginjal yang semakin menurun seiring dengan bertambahnya usia serta dikaitkan dengan penyakit hipertensi, diabetes, obesitas dan gangguan ginjal lainnya. PGK ditandai dengan kerusakan ginjal dan penurunan fungsi ginjal. Kerusakan ginjal dapat dinilai melalui pemeriksaan pencitraan atau adanya proteinuria sedangkan penurunan fungsi ginjal dapat dinilai dari nilai Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) yang dapat dinilai berdasarkan kadar kreatinin serum. (Hill et al., 2016)

Penyakit ginjal kronik merupakan kondisi yang progresif dan mempengaruhi >10% populasi di dunia dengan jumlah >800 juta individu. PGK merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kesakitan yang prominent di abad ke 21. (Kovesdy, 2022) PGK biasanya bersifat insidius dan asimtomatik sampai penyakit ini berada pada tahap lebih lanjut. Penurunan fungsi ginjal bervariasi tergantung etiologi serta tindakan yang dilakukan, namun pada banyak kasus progresi penurunan fungsi ginjal biasanya berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun untuk sampai pada tahap gagal ginjal. (Kalantar-Zadeh et al., 2021)

Pemeriksaan PGK perlu dilakukan karena kebanyakan kasus bersifat asimtomatik. Tes fungsi ginjal yang dapat dilakukan seperti kadar kreatinin serum untuk estimasi LFG dan urine *albumin to creatinine ratio* (ACR). Tes fungsi ginjal direkomendasikan pada usia > 60 tahun atau pada individu dengan riwayat diabetes atau hipertensi serta pada individu dengan faktor resiko seperti penyakit autoimun, obesitas, batu ginjal, infeksi saluran kemih yang berulang, paparan pada obat-obatan tertentu seperti *idol Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) atau lithium. (Chen et al.,



angguan pada ginjal merupakan kondisi dengan perubahan

patologis yang bervariasi pada jaringan, struktur serta kompartemen dari ginjal. Namun proses gangguan ginjal pada umumnya merupakan proses yang kronik yang menyebabkan terjadinya fibrosis, disfungsi ginjal dan gagal ginjal. Patofisiologi proses gangguan ginjal merupakan proses yang bervariasi tergantung etiologi penyakit dan melibatkan *signalling pathways* yang bervariasi pula. *Matrix metalloproteinases* (MMPs) merupakan salah satu parameter yang diteliti dalam regulasi penyakit ginjal. Hasil penelitian menggambarkan peran metalloproteinases dalam *tissue remodelling*, respon inflamasi dan *proliferative signalling pathways*. (Wozniak et al., 2021) Terdapat setidaknya 28 MMPs yang telah teridentifikasi dan dikelompokkan dalam enam kelompok yaitu: collagenases (MMP-1, MMP-13), gelatinases (MMP-2, MMP-9), stromelysins (MMP-3, MMP-10), matrilysins (MMP-7, MMP-26), membrane-type MMPs, dan MMPs lainnya. (Yazgan et al., 2021)

Matrix metalloproteinases terutama kelompok gelatinase berperan dalam regulasi selular yang menyebabkan fibrosis. Pada kondisi normal, MMP-9 dihasilkan oleh sel epitel tubulus dan sel mesangial dalam kadar yang rendah. Pada proses progresi fibrosis ginjal, terjadi upregulasi MMP-9 yang menyebabkan deposisi matriks sehingga terjadi fibrosis. (Narula et al., 2017) Penelitian Dewi et al di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2022 menyimpulkan bahwa terdapat korelasi negatif yang bermakna secara statistik dengan koefisien korelasi sangat kuat antara kadar MMP-9 serum dengan nilai laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronik. (Dewi et al., 2022)

Penelitian MMP-9 pada pasien PGK di Makassar sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini untuk mengetahui korelasi antara kadar MMP-9 serum dikaitkan dengan nilai LFG pada berbagai stadium PGK.

B. Rumusan Masalah



Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan rumusan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana hubungan Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) dan

estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) pada Penyakit Ginjal Kronis (PGK)?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) dan estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) pada Penyakit Ginjal Kronik (PGK)

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar MMP-9 serum dan nilai eLFG pada PGK.
- b. Mengetahui korelasi antara kadar MMP-9 serum dengan eLFG pada PGK.

E. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat peningkatan kadar MMP-9 serum pada PGK.
2. Terdapat korelasi negatif antara kadar MMP-9 serum dengan nilai eLFG pasien PGK, yaitu semakin tinggi kadar MMP-9 serum, semakin rendah nilai eLFG.

F. Manfaat Penelitian

1. **Manfaat ilmiah:** Memberi informasi ilmiah mengenai kadar MMP-9 dan eLFG serta hubungan keduanya pada pasien PGK.
2. **Manfaat aplikasi:** Memberi informasi tentang peranan MMP-9 dan eLFG kepada klinisi untuk menilai progresifitas PGK.
3. **Manfaat untuk penelitian selanjutnya:** Menjadi bahan acuan dan pembandingan bagi penelitian selanjutnya dengan menggunakan biomarker PGK lainnya.



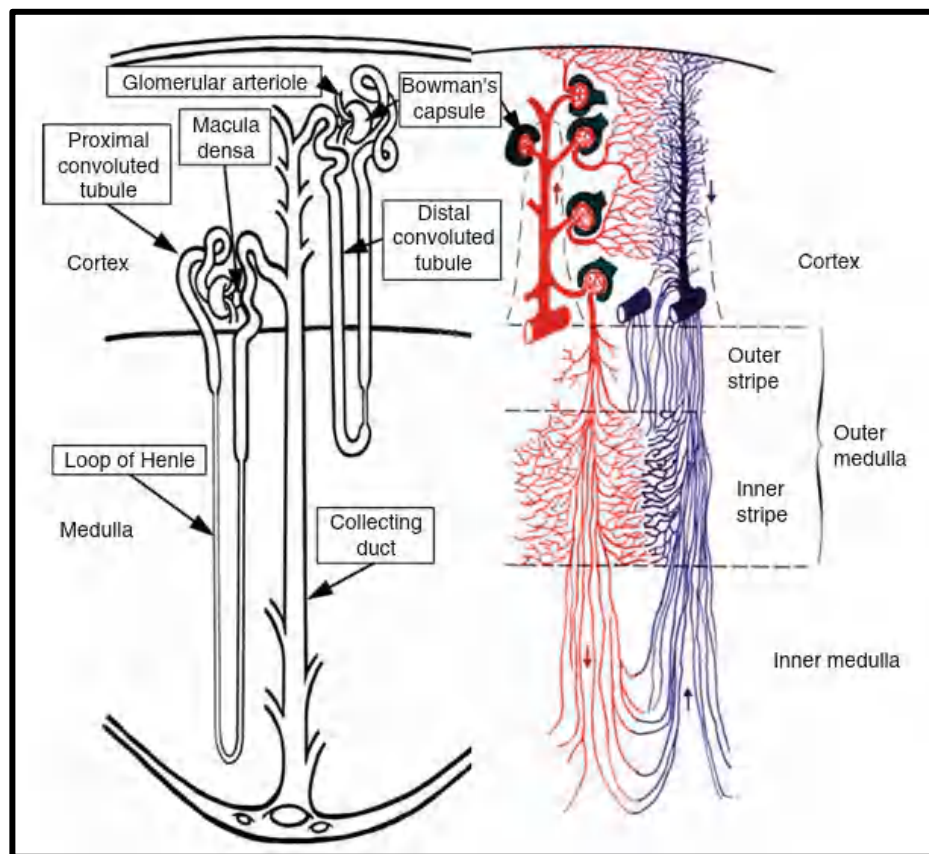
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi dan Fisiologi Ginjal

1. Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang kompleks. Komponen ginjal dibedakan menjadi Cortex dan Medulla. Tubulus ginjal dibedakan menjadi tubulus proksimal, tubulus distal, loop henle, dan tubulus kolektifus. Struktur anatomi ginjal dapat dilihat pada gambar 1. (Rayner, 2016)



Gambar 1. Anatomi ginjal. (Rayner, 2016))

2. Fisiologi Ginjal



Ginjal berperan dalam homeostasis melalui mekanisme pengaturan darah, cairan tubuh, elektrolit, keseimbangan asam basa, mineral serta hemoglobin. Namun fungsi utama ginjal adalah ekskresi produk

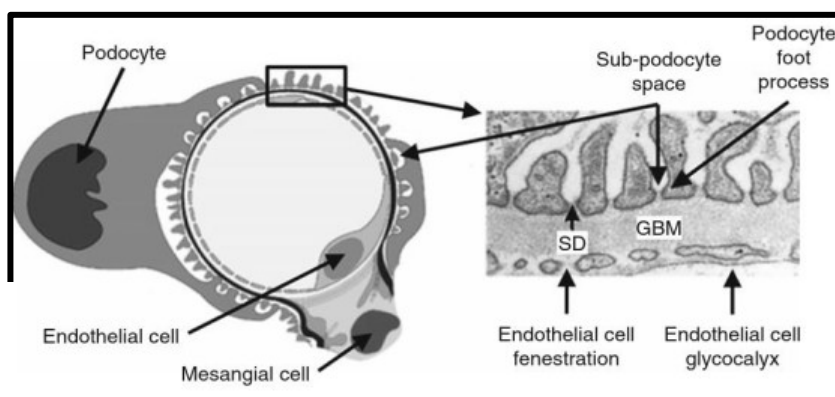
metabolisme yang sudah tidak dibutuhkan oleh tubuh melalui urine. (Rayner, 2016) Sekitar 200 liter cairan dari aliran darah ginjal yang terfiltrasi setiap harinya di ginjal. (Ogobuiro & Tuma, 2022) Mekanisme filtrasi ginjal terdiri dari:

a. Filtrasi glomerulus

Filtrasi glomerulus merupakan proses awal dalam produksi urine. Proses ini merupakan proses pasif yang menggunakan tekanan hidrostatik untuk mendorong cairan melalui membran tanpa menggunakan energi. Membran filtrasi terdiri tiga lapisan yaitu fenestrated endotelium, membran basalis dan podosit. Tekanan hidrostatik dari kapiler glomerulus merupakan tekanan filtrasi utama dengan tekanan 55 mmHg. Tekanan filtrasi lainnya yaitu tekanan osmotik koloid, namun tekanan ini merupakan tekanan nol karena biasanya tidak ada protein yang terdapat dalam kapsul glomerulus. Tekanan hidrostatik dan tekanan osmotik koloid di kapiler glomerulus yang kemudian berperan dalam LFG. (Ogobuiro & Tuma, 2022)

Filtrasi melalui *glomerular filtration barrier* terdiri dari 5 lapisan (Rayner, 2016) (Gambar 2) yaitu

1. Glycocalyx pada permukaan sel endotel
2. Fenestrasi pada sel endotel glomerulus
3. *Glomerular basement membrane*
4. Slit diaphragm diantara *foot-processes* dari podosit
5. *Sub-podocyte space* diantara slit diaphragm dan *podocyte cell body*



Gambar 2. *Glomerular filtration barrier.* (Rayner, 2016)



b. Reabsorpsi tubulus

Empat segmen tubulus berperan dalam proses reabsorpsi yaitu tubulus proksimal, loop henle, tubulus distal dan tubulus kolektivus. Proses ini me-reabsorpsi produk-produk seperti glukosa, asam amino, natrium dan air. (Ogobuiro & Tuma, 2022)

c. Sekresi tubulus

Sekresi tubulus berfungsi untuk membuang substans seperti obat-obatan dan metabolit yang terikat pada plasma protein. Proses ini juga mengelirasi substans yang tidak dibutuhkan butuh namun ter-reabsorpsi kembali secara pasif seperti urea dan asam urat. (Ogobuiro & Tuma, 2022)

B. Penyakit Ginjal Kronis

1. Definisi

Penyakit ginjal kronik merupakan kondisi yang ditandai dengan kerusakan ginjal atau penurunan fungsi ginjal setidaknya selama tiga bulan. Kerusakan ginjal dapat diketahui melalui pemeriksaan pencitraan, biopsi atau berdasarkan penanda klinis seperti peningkatan albuminuria, dinilai dari ACR >30 mg/g (3.4 mg/mMol) atau perubahan pada sedimen urine. Penurunan fungsi ginjal dapat diketahui melalui penurunan LFG yang biasanya dihitung menggunakan eLFG berdasarkan kadar kreatinin serum. (Wilson et al., 2021)

2. Epidemiologi

Prevalensi global PGK pada tahun 2017 yaitu 9,1% dengan jumlah kasus sekitar 700 juta kasus. Sejak tahun 1990, prevalensi PGK meningkat sebanyak 29,3%. PGK menyebabkan kematian global sebesar 4,6% pada tahun 2017 dan merupakan penyebab kematian nomor 12 secara global. Peningkatan kematian akibat PGK sejak tahun 1990 yaitu 41,5%. (Cockwell, 2020) Prevalensi PGK berdasarkan stadium yaitu 3,5% (stadium 1), 3,9% (stadium 2), 7,6% (stadium 3), 0,4% (stadium 4) dan 0,1% (stadium 5). Prevalensi PGK dilaporkan lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-



laki. (Kovesdy, 2022)

Prevalensi PGK di Indonesia pada tahun 2018 berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hustrini et al yaitu 0,5%. Hipertensi merupakan kondisi yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini yaitu 40,8%. Sedangkan komorbid yang lain cukup rendah seperti diabetes melitus 3,3%, penyakit jantung 2,6%, stroke 1,7% dan hepatitis 0,5%. (Hustrini et al., 2022)

3. Etiologi dan Faktor Risiko

Diabetes dan hipertensi merupakan penyebab utama PGK pada negara-negara *high-income* dan *middle income* serta pada beberapa negara *low-income*. Terdapat sebanyak 30-50% kasus diabetes pada PGK secara global dan angka ini diperkirakan akan meningkat 69% pada negara *high income* dan meningkat 20% pada negara *middle income* dan *low income* pada tahun 2030. PGK akibat glomerulonefritis lebih banyak ditemukan di Asia, India dan sub-Sahara Afrika. Penggunaan obat-obatan herbal di Asia dan Afrika dengan efek nefrotoksik juga telah banyak beredar di negara-negara *high-income*. Polusi lingkungan terhadap air akibat logam berat dan polusi terhadap tanah akibat komponen organik seperti pestisida juga dikaitkan dengan PGK pada daerah-daerah tertentu. Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) seperti yang banyak terdapat di sub-Sahara Afrika juga merupakan penyebab PGK. Terapi antiretroviral juga memberikan efek nefrotoksik. Infeksi hepatitis B dan hepatitis C juga dikaitkan dengan terjadinya PGK. (Webster et al., 2017)

4. Patogenesis

Mekanisme utama terjadinya PGK yaitu akibat disfungsi mikrovaskuler. Etiologi dan faktor resiko seperti hipertensi, dislipidemia dan merokok menyebabkan kerusakan endotelium pada glomerulus dan interstitium, yang menyebabkan infiltrasi makrofag serta sel inflamasi



Makrofag mengaktifasi sel mesangial di glomerulus dan abkan produksi matriks ekstraseluler. Matriks ekstraseluler ini yang n mengisi kapiler sehingga mengurangi filtrasi glomerulus dan

mengakibatkan menumpuknya toksin uremic. Glomerulosclerosis yang terjadi juga menyebabkan disfungsi podosit sehingga terjadi proteinuria. Akumulasi matrix ekstraseluler yang tidak terkontrol menyebabkan penurunan densitas kapiler serta menghambat oksigen dan nutrisi ke sel tubulus sehingga menyebabkan atrofi dan fibrosis tubulus. (Wilson et al., 2021)

Kerusakan pada ginjal dapat dibedakan menjadi kerusakan glomerulus dan kerusakan tubulointerstitial. Kerusakan glomerulus dapat diakibatkan oleh kelainan hereditas maupun kelainan yang didapat. Kelainan hereditas seperti Alport's syndrome atau hereditary nephritis, biasanya diturunkan dengan X-linked dominant trait. Kelainan glomerulus yang didapat biasanya diakibatkan oleh gangguan imun, metabolik atau stress mekanikal. Kelainan pada glomerulus dapat dibedakan menjadi tiga kelompok yaitu nonproliferatif, proliferatif dan heterogen. Kelompok nonproliferatif merupakan kelainan glomerulus tanpa inflamasi glomerulus dan tanpa deposisi imunoglobulin (*minimal change disease*, *idiopathic focal* dan *segmental glomerulosclerosis*) atau dengan deposisi imunoglobulin tapi tanpa inflamasi glomerulus (membranous nephropathy). Kelompok proliferatif merupakan kelainan glomerulus dengan deposisi imunoglobulin yang menyebabkan peningkatan selularitas (lupus nephritis, IgA nephropathy, anti-glomerular basement membrane (anti-GBM), post infectious glomerulonephritis (GN)) atau trauma glomerulus dan inflamasi tanpa deposisi imunoglobulin (pauci-immune glomerulonephritis). Kelompok heterogen merupakan kelainan glomerulus pada penyakit sistemik seperti kelainan glomerulus pada diabetes, amyloidosis dan paraproteinemia. (Matovinović, 2009)

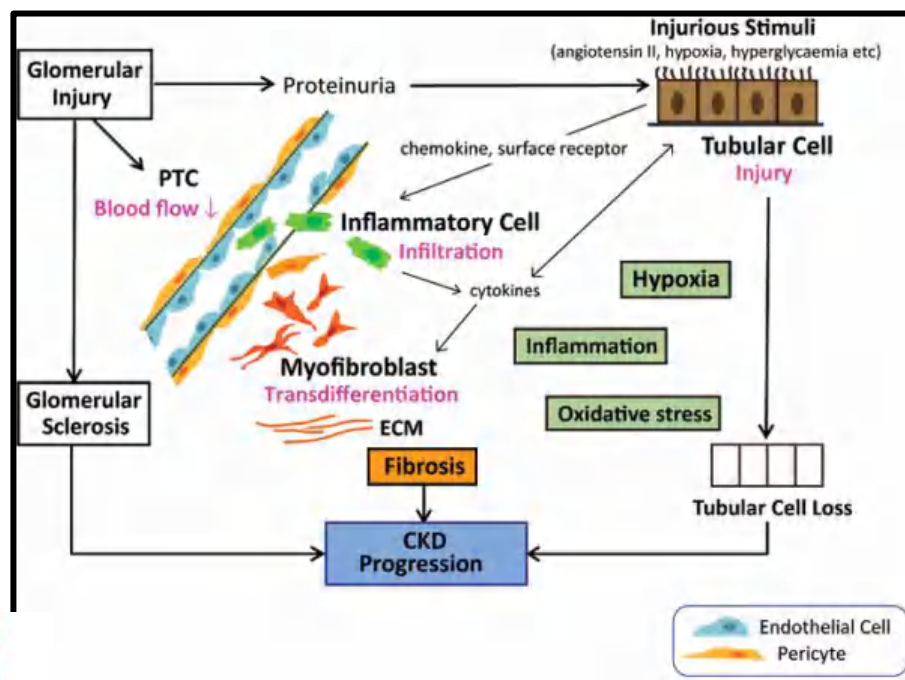
Kerusakan tubulointerstitial (tubulointerstitial fibrosis dan atrofi tubular) juga berperan penting dalam kerusakan ginjal sama seperti kerusakan glomerulus (glomerulosclerosis). Keparahan kerusakan



tubulointerstitial dikaitkan dengan gangguan fungsi ginjal yang kronik. Hal ini disebabkan karena 90% volume jaringan ginjal terdiri tubulus dan interstitium. Kerusakan tubulointerstitial ditandai dengan infiltrat sel

inflamasi, peningkatan fibroblast interstitial, akumulasi ECM serta tubular atrofi. Perkembangan tubular atrofi dikaitkan dengan proinflamasi, vasokonstriksi dan faktor profibrotik. Proteinuria juga dapat menyebabkan kerusakan tubulointerstitial melalui berbagai mekanisme seperti *direct tubular toxicity*, perubahan metabolisme epitel tubulus, menginduksi sintesis sitokin dan kemokin serta meningkatkan ekspresi molekul adhesi. (Matovinović, 2009)

Hipoksia tubulointerstitial, inflamasi dan stress oksidatif membentuk *vicious cycle* pada proses progresi PGK. Trauma glomerulus menyebabkan penurunan aliran darah pada *peritubular capillary* (PTC) yang menyebabkan hipoksia tubulointerstitial. Hipoksia dan proteinuria kemudian menyebabkan trauma tubulus yang merangsang produksi sitokin dan kemokin yang mempromosikan infiltrasi sel inflamasi ke dalam tubulointerstitium. Hipoksia, inflamasi dan stress oksidatif kemudian mempromosikan transdiferensiasi fibroblast, *renal erythropoietin-producing cell* atau pericytes menjadi *extracellular matrix-producing myofibroblast* (Gambar 3) (Nangaku et al., 2015)



3. Patogenesis PGK. (PTC: Paratubular Capillary; ECM: Extracellular Matrix; CKD: Chronic Kidney Disease) (Nangaku et al., 2015)



5. Diagnosis

Penyakit ginjal kronik dapat didiagnosis dengan salah satu kriteria diagnostik yang telah berlangsung setidaknya selama 3 bulan. (Fraser & Blakeman, 2016) Kriteria diagnostik tersebut dapat dilihat pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Kriteria diagnostik PGK (Fraser & Blakeman, 2016)

Salah satu dari kriteria berikut telah berlangsung setidaknya 3 bulan
a Penurunan eLFG ($<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
b Satu atau lebih penanda kerusakan ginjal
Albuminuria (urinary ACR $\geq 30 \text{ mg/g}$ [3 mg/mmol])
Abnormalitas struktural (hasil pemeriksaan pencitraan)
Abnormalitas sedimen urine (hematuria, <i>red blood cell casts</i> , <i>white blood cell casts</i> , <i>oval fat bodies</i> atau <i>fatty casts</i> , <i>granular casts</i> dan <i>renal tubular epithelial cells</i>)
Abnormalitas elektrolit akibat gangguan tubulus
Abnormalitas histologis
Riwayat transplantasi ginjal

a. Manifestasi Klinis

Penyakit ginjal kronik biasanya ditemukan secara tidak sengaja pada saat pemeriksaan rutin dari profil kimia serum dan tes urine. Pasien dapat mengalami gejala seperti gross hematuria, foamy urine, nokturia, nyeri pinggang atau penurunan urine output. Pada PGK stadium lanjut, pasien dapat mengalami lemah, kurang nafsu makan, mual, muntah, penurunan berat badan, pruritus, sesak atau edema perifer. Pasien dengan kecurigaan PGK, perlu di evaluasi lebih lanjut terkait gejala yang kemungkinan menjadi penyebab sistemik (seperti hemoptisis, ruam, limfadenopati, neuropati, endangaran) atau adanya obstruksi urine (seperti urine hesitensi, frekuensi atau pengosongan kandung kemih yang tidak normal). Pasien juga perlu dievaluasi terkait faktor resiko PGK seperti paparan terhadap nefrotoksin (seperti NSAID), *phosphate-based*



bowel preparations, suplemen herbal, penggunaan antibiotik dan kemoterapi), riwayat nefrolitiasis atau infeksi saluran kemih yang berulang, riwayat keluarga dengan penyakit ginjal, komorbid yang menyertai (seperti hipertensi, diabetes, penyakit autoimun, infeksi kronis) serta faktor resiko genetik lainnya seperti sickle cell trait. (Chen et al., 2019)

Pemeriksaan fisik dapat dievaluasi terkait tanda-tanda volume depleksi akibat intake oral yang tidak baik, muntah, diare atau overdiuresis, sedangkan tanda *volume overload* dapat dikaitkan dengan gagal jantung dekompensasi, liver failure atau sindrom nefrotik. Pada pemeriksaan retina bila ditemukan *arterial-venous nicking* atau retinopathy dapat menunjukkan adanya hipertensi atau diabetes. Nyeri pinggang atau pembesaran ginjal dapat menunjukkan adanya uropati obstruktif, nefrolitiasis, pielonefritis atau *polycystic kidney disease*. Pada pemeriksaan kulit dapat ditemukan ruam (*systemic lupus erythematosus*, *acute interstitial nephritis*), palpable purpura (henoch-schonlein purpura, cryoglobulinemia, vasculitis), telangiectasis (scleroderma, fabry disease) atau *extensive sclerosis* (scleroderma). Pasien dengan PGK stadium lanjut dapat ditemukan pucat, ekskoriasi kulit, muscle wasting, asterixis, myoclonal jerks atau pericardial rub. (Chen et al., 2019; Webster et al., 2017)

b. Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan Darah Rutin

Anemia merupakan komplikasi yang paling sering ditemukan pada pasien PGK. Pada pemeriksaan awal anemia, perlu dilakukan pemeriksaan tambahan mengenai profil Fe. (Chen et al., 2019)

Mekanisme anemia pada PGK merupakan multifaktorial. Reduksi progresif kadar *endogenous erythropoietin* (EPO) mempunyai peran utama terjadinya anemia. Adapun faktor lain yang juga berkontribusi terjadinya anemia pada PGK yaitu defisiensi besi akibat kehilangan darah atau

an absorpsi besi, gangguan penyimpanan besi akibat peningkatan hepcidin, inflamasi sistemik akibat PGK dan komorbidnya, penurunan sumsum tulang terhadap EPO akibat toksin uremik, penurunan



umur sel darah merah serta defisiensi vitamin B12 dan defisiensi asam folat. (Portolés et al., 2021)

2 . Pemeriksaan Kimia Darah

Azotemia merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pasien PGK. Gangguan elektrolit ditemukan pada 3%-11% pasien PGK. Pada pasien PGK juga perlu dilakukan evaluasi terhadap hormon paratiroid. Sering ditemukan hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia serta defisiensi vitamin D sehingga sering pula ditemukan *mineral and bone disorders* pada pasien PGK. (Chen et al., 2019)

Reabsorpsi fosfat pada tubulus dipengaruhi oleh FGF23 dan hormon paratiroid. Kadar FGF23 meningkat setelah terjadi trauma pada ginjal dan meningkat secara progresif selama proses terjadinya PGK. Efek FGF23 pada ekskresi fosfat terbatas akibat proximal tubular klotho deficiency yang terjadi pada PGK, sehingga hormon paratiroid menjadi mekanisme adaptif yang utama dalam homeostasis fosfat. Pada PGK stadium 4-5, proses adaptif ini tidak lagi adekuat sehingga terjadi hiperfosfatemia meskipun hormon paratiroid dan FGF23 dalam kadar yang tinggi. Penurunan fungsi nefron dikombinasikan dengan hiperfosfatemia dan peningkatan FGF23 menyebabkan defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin ini kemudian menyebabkan penurunan absorpsi kalsium di usus sehingga terjadi hipokalsemia. (Hruska et al., 2015)

3. Urinalisis

Peningkatan permeabilitas glomerulus menyebabkan filtrasi makromolekul yang seharusnya tetap berada di sirkulasi. Proteinuria dikaitkan dengan peningkatan resiko *end stage kidney disease* (ESKD) dan kematian dini, sedangkan penurunan proteinuria dikaitkan dengan perlambatan progresi penyakit ginjal. (Webster et al., 2017)

Proteinuria merupakan suatu penanda adanya kerusakan ginjal. Gangguan filtrasi albumin oleh glomerulus dan gangguan reabsorpsi oleh

merupakan dua faktor yang menyebabkan terjadinya proteinuria. ria juga dapat menyebabkan akselerasi progresi *end-stage renal* melalui beberapa pathway, seperti induksi ekspresi *tubular*



chemokine dan aktivasi komplement yang menyebabkan infiltrasi sel inflamasi di interstitium ginjal dan berkontribusi pada fibrogenesis pada ginjal. (Gorriz & Martinez-Castelao, 2012)

c. Pemeriksaan Radiologi

Ultrasound ginjal merupakan teknik pencitraan lini pertama yang digunakan untuk evaluasi pasien dengan disfungsi ginjal. Penyakit ginjal yang telah berlangsung lama dapat ditemukan peningkatan echogenitas, yang dapat digunakan untuk membedakan dengan *acute kidney injury* (AKI). Pemeriksaan ultrasound juga dapat membedakan antara penyebab intrinsik penyakit ginjal atau terdapat penyakit obstruktif yang menyebabkan hidronefrosis. Teknik pencitraan lain seperti *computed tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) jarang dilakukan untuk diagnosis PGK. (Webster et al., 2017)

6. Stadium Penyakit Ginjal Kronik

Organisasi The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) membuat stadium PGK yang menggunakan *creatinin-based* eLFG dan albuminuria. Klasifikasi berdasarkan eLFG terdiri dari lima stadium (G1-G5) dapat dilihat pada Tabel 2 berikut. (Fraser & Blakeman, 2016)

Tabel 2. Stadium PGK berdasarkan LFG. (Ammirati, 2020)

Stadium	Nilai LFG (mL/min/1,73m ²)	Keterangan
I	>90	Normal
II	60-89	Penurunan LFG ringan
IIIA	45-59	Penurunan LFG ringan-sedang
IIIB	30-44	Penurunan LFG sedang-berat
IV	15-29	Penurunan LFG berat
V	<15	Gagal ginjal



Stadium PGK berdasarkan albuminuria terdiri dari tiga stadium (A1-A3) dapat dilihat pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Stadium PGK berdasarkan albuminuria. (Ammirati, 2020)

Stadium	Albuminuria (mg/24 jam)	ACR ratio (Mg/g)	Keterangan
A1	<30	<30	Normal atau sedikit meningkat
A2	30-300	30-300	Peningkatan sedang
A3	>300	>300	Peningkatan berat

C. Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus

Penilaian fungsi ginjal berperan dalam menentukan terapi yang tepat. Fungsi ginjal dapat dinilai berdasarkan LFG. Pengukuran LFG merupakan proses yang kompleks, namun LFG dapat diperkirakan melalui perhitungan eLFG berdasarkan kadar kreatinin seru, atau cystatin C. Kreatinin merupakan produk metabolisme dari creatine di otot, sedangkan cystatin C merupakan protein yang diproduksi oleh hampir seluruh sel dalam tubuh. LFG diukur dalam satuan mL/min dan biasanya menggunakan luas permukaan tubuh 1,73 m². Pada orang dewasa, nilai normal LFG yaitu 100 – 130 mL/min/1,73 m². (Elinder et al., 2013)

Estimated glomerular filtration rate dapat dihitung menggunakan beberapa formula seperti Cockcroft-Gault Formula, The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation, dan the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.

Cockcroft-Gault Formula

$$\text{LFG} = (140 - \text{umur}) \times \text{berat badan (Kg)} \times [0,85 \text{ jika perempuan}] / 72 \times [\text{serum kreatinin (mg/dL)}]$$

The MDRD equation

$$\text{LFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{serum creatinin})^{-1,154} \times (\text{umur})^{-0,203} \times (0,742 \text{ jika perempuan}) \times (1,212 \text{ jika african american})$$



The CKD-EPI equation

$LFG = 141 \times \min (Scr/k, 1)^{\alpha} \times \max (Scr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{umur}} \times 1,018$ [jika perempuan] $\times 1,1159$ [jika ras hitam]

Scr : kreatinin serum dalam mg/dL

k : 0,7 untuk perempuan dan 0,9 untuk laki-laki

α : -0,329 untuk perempuan dan -0,411 untuk laki-laki

Min : minimum dari Scr/k atau 1

Max : maksimum dari Scr/k atau 1

D. Matriks Metalloproteinases - 9

Matrix metalloproteinases merupakan kelompok *zinc-requiring enzymes* yang terdiri dari interstitial collagenase, stromelysins, gelatinases, elastases dan *membrane-type matrix metalloproteinases* (MT-MMP). Kelompok enzim ini berperan dalam degradasi komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen dan elastin serta berperan dalam *tissue homeostasis* dan *tissue remodelling*. Selain berperan dalam *tissue remodelling*, MMPs juga berperan dalam regulasi molekul non-ECM seperti *growth factors*, *cell surface receptors*, *adhesion molecules*, sitokin dan kemokin. Aktivitas MMPs diregulasi oleh inhibitor endogen yang dikenal sebagai TIMPs. Ketidakseimbangan antara MMPs dan TIMPs dikaitkan dengan perubahan struktur pada kondisi *renal scarring*, fibrosis dan inflamasi. (Chang et al., 2006; Yazgan et al., 2021)

Tissue inhibitors of metalloproteinases dapat dikelompokkan menjadi empat kelompok yaitu TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 dan TIMP-4. Pada umumnya semua MMP diinhibisi oleh TIMP, namun untuk MMP-9 terutama diinhibisi oleh TIMP-1 (Tabel 4). (Zakiyanov et al., 2019) TIMP terdiri dari dua domain yaitu N-terminal dan C-terminal. Domain N-terminal biasa disebut dengan "*inhibitory domain*". (Cabral-Pacheco et al., 2020) Ekspresi

dan TIMP-1 berkaitan dengan proses fisiologis dan patologi si dan akumulasi ECM. MMP-9 dan pro-MMP-9 keduanya dapat engan TIMP-1. Pada umumnya sel mensekresikan MMP-9 dalam

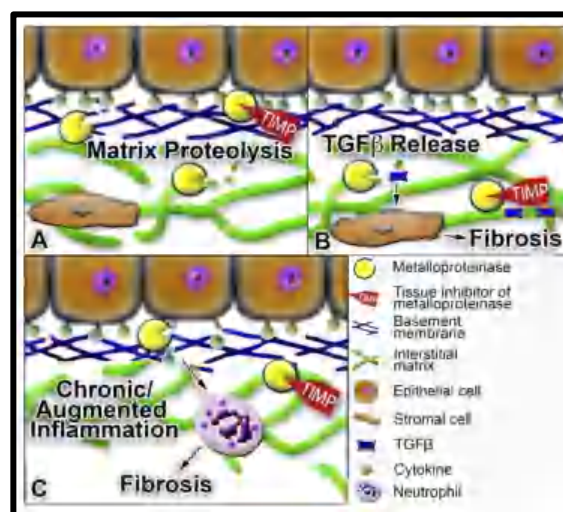


bentuk kompleks dengan TIMP-1. Interaksi antara pro-MMP-9 dan TIMP-1 dimediasi via domain C-terminal yang terdapat pada pro-MMP-9 dan TIMP-1, sedangkan domain N-terminal inhibitory pada TIMP-1 berfungsi untuk menghambat aktifitas MMP. (Roderfeld et al., 2007)

Tabel 4. Kelompok TIMPs (Zakiyanov et al., 2019)

Kelompok TIMP	Substrat	Deteksi pada ginjal
TIMP-1	Semua MMP, terutama MMP-9	Glomerulus dan tubulus
TIMP-2	Semua MMP, terutama MMP-2	Tubulus
TIMP-3	Semua MMP	Glomerulus dan tubulus
TIMP-4	Semua MMP	Tidak terdeteksi

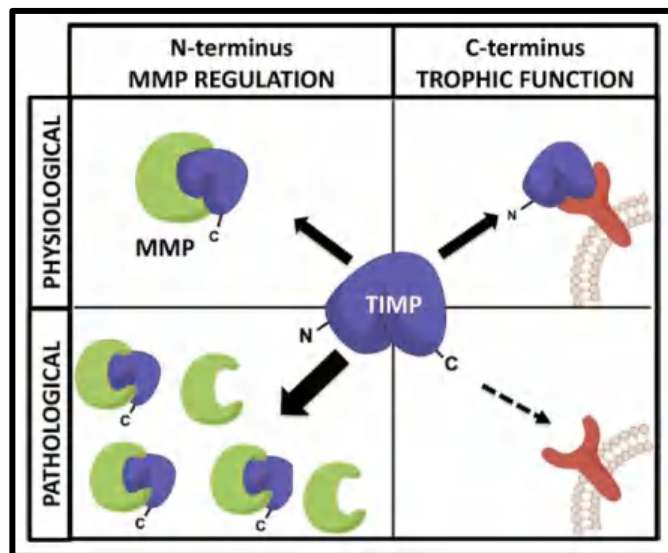
Tissue inhibitors of metalloproteinases memiliki beberapa peran dalam regulasi matrix yaitu (A) TIMP menghambat proteolisis ECM; (B) Inhibisi metalloproteinase oleh TIMP menghambat aktivasi TGF β sehingga mengurangi deposisi ECM; (C) Modulasi *cell-surface* sitokin dan reseptor sitokin oleh metalloproteinase dapat menyebabkan peningkatan inflamasi seperti kemotaksis neutrofil. Aktivitas TIMP dapat menghambat *shedding* dari *cell-surface* sitokin dan reseptor sitokin, sehingga secara tidak langsung meregulasi ECM melalui kontrol inflamasi (Gambar 4). (Arpino et al., 2015)



Gambar 4. Peran TIMP dalam regulasi matrix (Arpino et al., 2015)



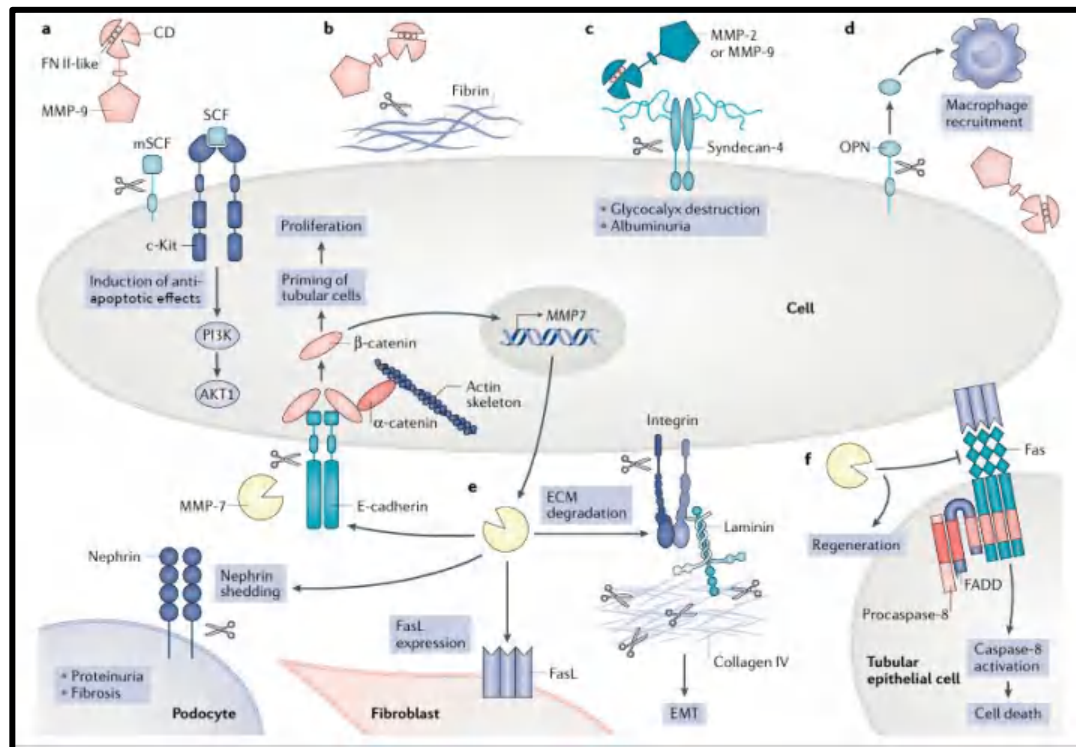
Regulasi MMP oleh TIMP dalam kondisi fisiologis, berada pada keseimbangan homeostasis antara produksi MMP dan ekspresi TIMP. Pada kondisi patologis, peningkatan ekspresi MMP meningkatkan *MMP-mediated proteolysis*, yang juga menyebabkan deplesi ketersediaan TIMP (Gambar 5). (Moore & Crocker, 2012)



Gambar 5. Regulasi MMP oleh TIMP pada kondisi fisiologis dan patologis (Moore & Crocker, 2012)

Kelompok MMPs diklasifikasikan berdasarkan *sequence homology* dan *substrate specificity* menjadi enam kelompok yaitu collagenases (MMP-1, MMP-13), gelatinases (MMP-2, MMP-9), stromelysins (MMP-3, MMP-10), matrilysins (MMP-7, MMP-26), *membrane-type* MMPs, dan MMPs lainnya. (Yazgan et al., 2021) Matrix metalloproteinase 1-3, 7, 9, dan 12-14 diekspresikan di glomerulus ginjal, namun dapat pula dijumpai pada segmen nefron lainnya. Ditemukan adanya disregulasi gen MMPs pada kasus patologis ginjal seperti *acute kidney injury* (AKI), lupus nephritis, glomerulonefritis, *diabetic kidney disease* serta *chronic allograft nephropathy*. Ekspresi MMPs pada kondisi ini telah diteliti untuk dijadikan terapan potensial. MMP-2, MMP-7 dan MMP-9 dikaitkan proses *harmful protective signalling pathways* di ginjal (Gambar 6). (Wozniak et al.,

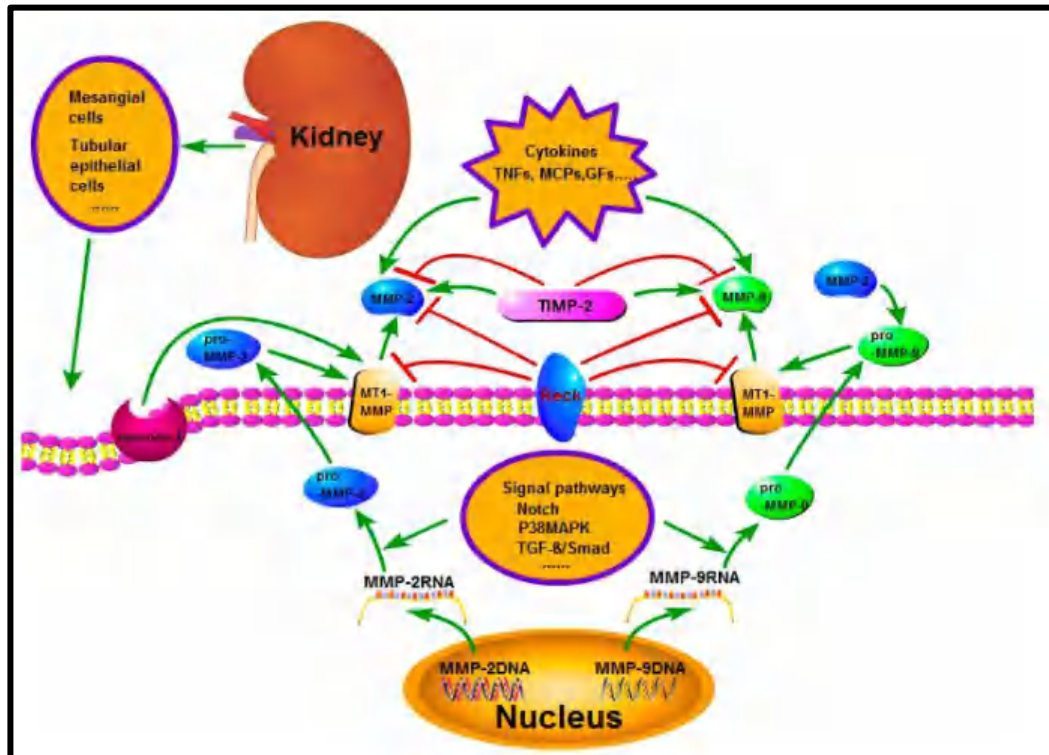




Gambar 6. MMP mediated pathway di ginjal (Wozniak et al., 2021)

Sel mesangial, sel epitel tubulus dan sel lainnya di ginjal dapat menghasilkan MMP-9, namun dalam kadar yang rendah. Pada proses fibrosis ginjal, produksi MMP-9 meningkat akibat aktivitas dan interaksi beberapa *cell signalling pathways* yang abnormal. Seperti aktivasi *TGF-beta/Smad signal pathway* serta aktivasi P38MAPK dan *Notch signal pathway* akan meningkatkan ekspresi MMP-9 (Gambar 7). Pada saat terjadi trauma ginjal, maka sel-sel yang mengalami trauma serta sel-sel inflamasi di ginjal akan mensekresikan sitokin-sitokin pro-inflamasi dan pro-fibrotik, yang kemudian akan mempromosikan terjadinya fibrosis interstitial ginjal. Sementara itu, juga terjadi peningkatan aktivitas MMP-9 yang meningkatkan deposisi ECM. (Cheng et al., 2017)

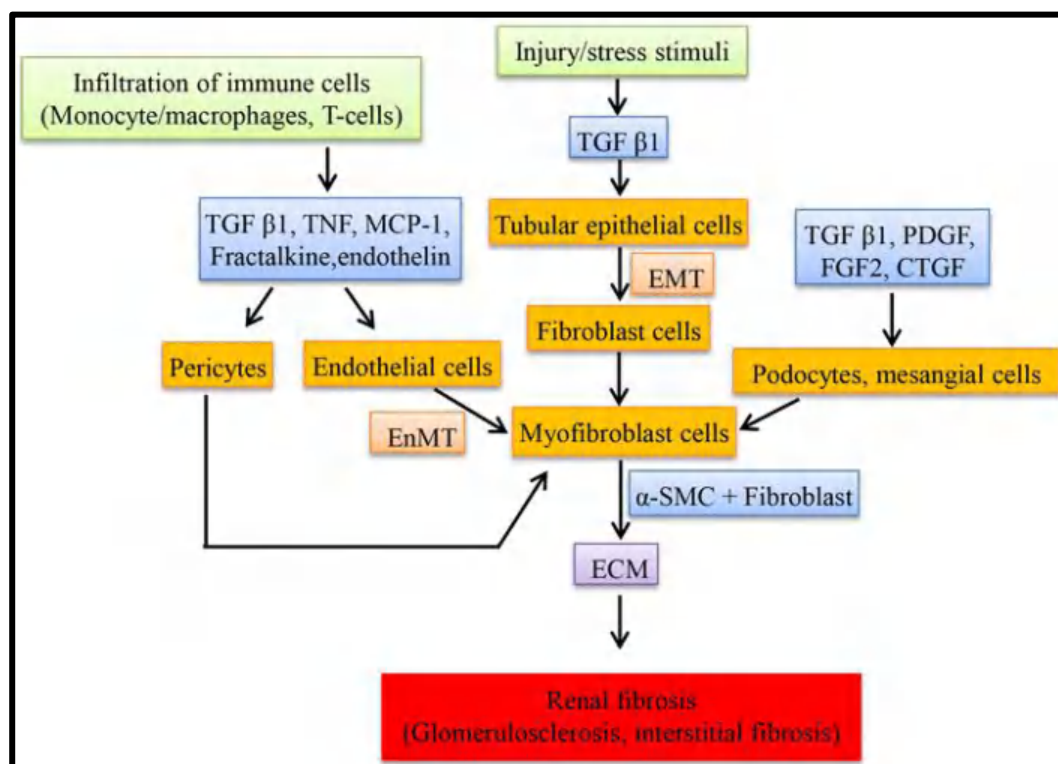




Gambar 7. Regulasi aktivitas dan ekspresi MMP-9 (Cheng et al., 2017)

Fibrosis ginjal merupakan kondisi yang ditandai dengan akumulasi dan deposisi ECM yang berlebihan. Respon inflamasi pada PGK menunjukkan adanya infiltrasi makrofag dan sitokin yang kemudian diikuti dengan produksi *transforming growth factor* β (TGF- β) yang pada akhirnya menyebabkan transdiferensiasi sel interstitial menjadi myofibroblast. Myofibroblast ini memproduksi protein ECM seperti kolagen dan fibronektin yang menyebabkan terjadinya pembentukan jaringan ikat (Gambar 8). Myofibroblast merupakan sel efektor utama yang terlibat dalam tissue remodelling dan fibrosis. Makrofag menginduksi tubular cell EMT melalui sekresi MMPs terutama MMP-9. Sitokin TGF-beta1 merupakan sitokin yang mengaktivasi myofibroblast. TGF-beta1 teraktivasi bila terdapat stimulus stress seperti hipoksia, RAAS dan stres oksidatif (Gambar 9). (Gajjala et al., 2015; Zhao, 2013)



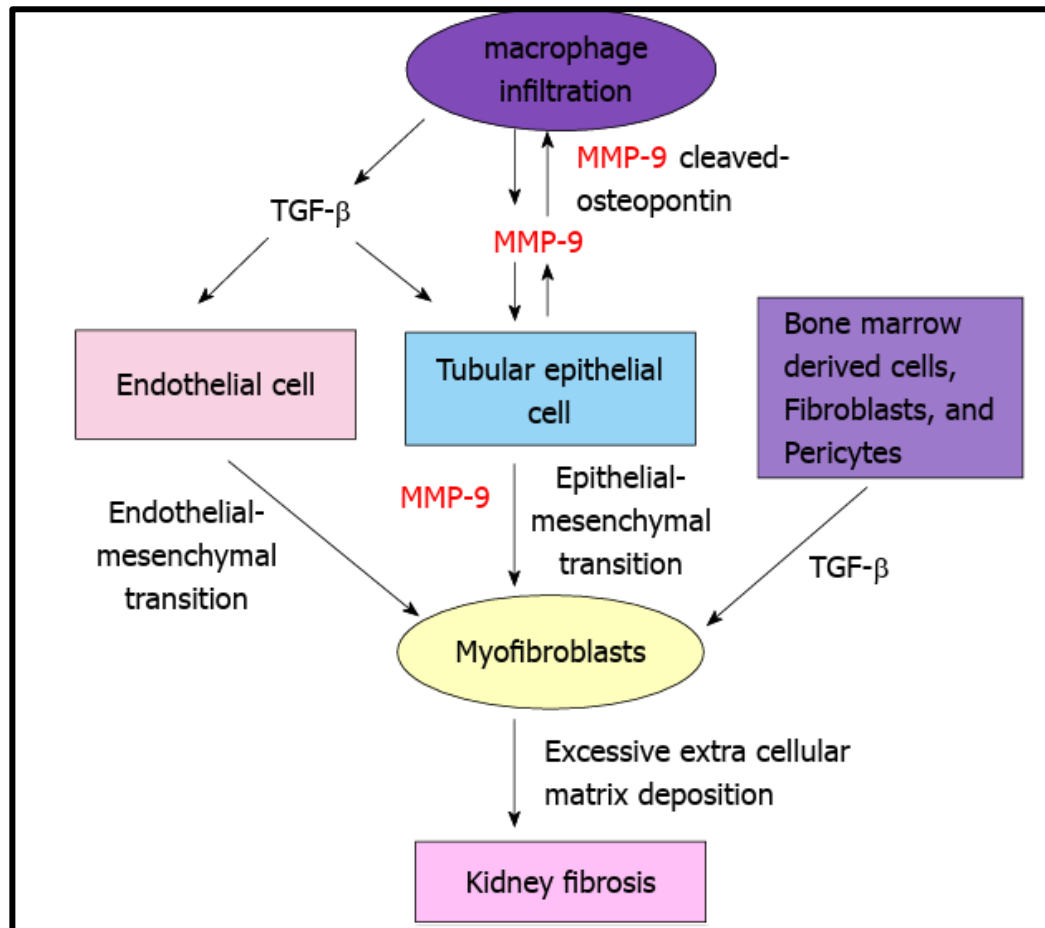


Gambar 8. Gambar skematik mediator selular yang terlibat dalam fibrosis ginjal. (TGF: *Transforming Growth Factor*; TNF: *Tumor Necrosis Factor*; MCP: *Monocyte Chemoattractant Protein*; PDGF: *Platelet Derived Growth Factor*; CTGF: *Connective Tissue Growth Factor*; EnMT: *Endothelial Myofibroblast Transition*; EMT: *Epithelial Myofibroblast Transition*; ECM: *Extracellular Matrix*) (Gajjala et al., 2015)

Penelitian pada PGK dan sel endotel glomerulus menunjukkan hubungan antara kerusakan endothelial glycocalyx dengan penurunan filtrasi glomerulus, mikroalbuminuria dan disfungsi endotel. Penelitian mengidentifikasi symmetric dimethylarginine (SDMA) sebagai mediator yang penting pada degradasi glycolax di pasien gagal ginjal. Berdasarkan penelitian in vitro SDMA-treated endothelial cells, ditemukan Toll-like receptor 2-dependent upregulation of MMP-9 dalam sel ini dan peranan MMP-9 dalam degradasi glycolax. Penelitian lain menunjukkan terapi 3 minggu dengan specific inhibitor terhadap MMP-2 dan MMP-9 baiki glycolax glomerulus dan mengurangi permeabilitas lus dan albuminuris pada tikus. Mekanisme proteksi ini diidentifikasi



sebagai penurunan produksi MMP-2 dan atau MMP-9 oleh syndecan-4, yang merupakan komponen utama glycocalyx. (Wozniak et al., 2021)



Gambar 9. Mekanisme kontribusi MMP-9 pada fibrosis ginjal PGK (TGF: *Transforming Growth Factor*; MMP: *Matrix Metalloproteinase*) (Zhao, 2013)

