

# **KARYA AKHIR**

## **ANALISIS KADAR MATRIKS METALLOPROTEINASE 2 SERUM DAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

## **ANALYSIS OF MATRIX METALLOPROTEINASE-2 SERUM LEVELS AND ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**ST. SANDRAKARYATI SEREL**

**C085201009**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**



## TESIS

**ANALISIS KADAR MATRIKS METALLOPROTEINASE-2 SERUM DAN  
NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS  
PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

Disusun dan diajukan oleh:

**ST. SANDRAKARYATI SEREL  
NIM: C085201009**

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



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

Pembimbing Pendamping



**Dr. dr. Asvin Nurulita, M. Kes, Sp.PK(K)**  
NIP. 19780822 200803 2 001

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik



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



Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

**Prof.Dr.dr.Haeragi Rasyid, M. Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM**  
NIP.19680530 199603 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : St. Sandrakaryati Serel

Nomor Pokok. : C085201009

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,

  
St. Sandrakaryati Serel



## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “ANALISIS KADAR MATRIKS METALLOPROTEINASE-2 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 suami tercinta Darmawangsa Dahlan, S.STP, MAP atas segala pengertian, pengorbanan, kesabaran, doa, dan dukungan yang luar biasa dan tidak ternilai yang telah mengiringi penulis dalam menjalani pendidikan. Juga kepada ananda-ananda tersayang Muhammad Mahardika, Maharani Aqila, dan Muhammad Mahadirga, atas kesabaran dan pengorbanannya menunggu ibunda menempuh pendidikan. Semoga kebahagiaan senantiasa mengiringi perjalanan hidup kami.

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. dr. Asvin Nurulita, M. kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Komisi Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Penelitian dan Statistik, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, p. GK, FINASIM sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Uleng Bahrin, ), PhD sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah meluangkan waktu 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:

1. Guru Besar Departemen Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus Fakultas 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. Uleg 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. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta motivasi selama 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. dr. Asvin Nurulita, M. Kes, Sp.PK(K) 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. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit



oala 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 dan Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak beserta seluruh staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

16. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani Pendidikan.
17. Koordinator HUM-RC FK-UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penelitian penulis
18. Seluruh volunteer yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
19. 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.
20. Seluruh analis yang telah memberikan bantuan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
21. 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.
22. Terkhusus kepada keluarga besar penulis. Penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua Drs. H. Muh. Sere, SE, M.Si dan Dra Hj Mardiana, serta kedua mertua Drs. H. Muh Dahlan dan Hj. Mardiana, SKM; atas doa tulus, motivasi, ta berbagai dukungan moril yang sangat luar biasa dan tiada henti uk penulis. Semoga orang tua kami senantiasa diberi kesehatan dan ahagiaan oleh Allah SWT. Kepada saudara-saudara kami St. Selvi



Wildana, St. Merlyana & suami, St. Radiah Lestari & suami, Muhammad Akbar & istri, St. Annisa Serdianty, Hardyanti & suami; penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala bantuan dan dukungan yang tak ternilai harganya. Terkhusus kepada kakak kami tercinta, (Alm) Chaerul Susanto, yang merupakan salah satu motivator terbesar bagi penulis untuk melanjutkan pendidikan, yang senantiasa memberikan dukungan dan bantuan tanpa pamrih bagi penulis. Semoga Allah SWT melapangkan kuburnya dan menerima segala amal ibadahnya. Dan juga tak lupa ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada keluarga besar yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

23. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis

Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Aamiin aamiin aamiin Ya Rabbal Alaamiin.

Makassar, 29 Januari 2024

St. Sandrakaryati Serel



## ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insidens yang tinggi, seringkali menimbulkan masalah kesehatan serius. PGK dibedakan ke dalam lima stadium berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG), yang telah diterima secara luas sebagai indeks terbaik yang menggambarkan keseluruhan fungsi ginjal. Fibrosis ginjal dianggap sebagai hasil akhir dari semua PGK terlepas dari apapun etiologinya. Dalam proses ini, *matrix metalloproteinase-2* (MMP-2), memainkan peran penting.

Metode: Penelitian dengan desain *cross sectional* ini dilakukan pada 73 subjek yang terdiri dari berbagai stadium penyakit. Pemeriksaan kadar MMP-2 serum dan penghitungan eLFG dilakukan pada sampel subjek. Hasil penelitian dianalisa secara statistik.

Hasil: Subjek penelitian sebesar 73 sampel, lebih banyak pada laki-laki dibanding perempuan, dengan kelompok usia terbanyak 46-55 tahun, subjek terbanyak pada kelompok PGK stadium 5, dan komorbid terbanyak yaitu subjek PGK dengan komorbid hipertensi dan diabetes melitus. Tidak ada korelasi antara kadar MMP-2 dan nilai eLFG. ( $p > 0,05$ ). Nilai koefisien korelasi negatif hanya menunjukkan kecenderungan bahwa semakin tinggi kadar MMP-2, semakin rendah nilai eLFG. Hasil uji statistik tidak signifikan. Nilai mean MMP-2 ditemukan paling tinggi pada stadium 5 dan paling rendah pada stadium 3, namun tidak signifikan secara statistik. ( $p > 0,05$ )

Kesimpulan: Tidak terdapat korelasi antara kadar MMP-2 serum dengan nilai eLFG pada subjek PGK, hanya kecenderungan bahwa semakin tinggi kadar MMP-2 serum, maka makin rendah nilai eLFG. Tidak terdapat perbedaan kadar MMP-2 pada berbagai stadium PGK.

Kata Kunci: Penyakit Ginjal Kronis, estimasi Laju Filtrasi Glomerulus, Matriks Metalloproteinase-2



## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Chronic Kidney Disease (CKD) is a global public health problem with high prevalence and incidence, often causing serious health problems. CKD is differentiated into five stages based on glomerular filtration rate (GFR), which has been widely accepted as the best index that describes overall kidney function. Renal fibrosis is considered as the end result of CKD regardless of its etiology. In this process, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), plays an important role.

**METHOD:** This cross-sectional design study was conducted on 73 subjects consisting of various stages of disease. Examination of serum MMP-2 levels and eLFG calculations were carried out on samples. The research results were analyzed statistically.

**RESULTS:** The subjects were 73 samples, more men than women, with the largest age group 46-55 years, the most subjects in the CKD stage 5 group, and the most comorbid were hypertension and diabetes mellitus. There was no correlation between MMP-2 levels and eLFG values. ( $p>0.05$ ). The negative correlation coefficient value only shows a tendency that the higher the MMP-2 level, the lower the eLFG value. The statistical test results are not significant. The mean MMP-2 value was found highest at stage 5 and lowest at stage 3, but it was not statistically significant. ( $p>0.05$ )

**CONCLUSIONS:** There was no correlation between serum MMP-2 levels and eLFG values in CKD subjects, only a tendency that the higher the serum MMP-2 levels, the lower the eLFG values. There were no differences in MMP-2 levels at various stages of CKD.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, estimated Glomerular Filtration Rate, Matrix Metalloproteinase-2



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	5
1. Tujuan Umum.....	5
2. Tujuan Khusus .....	6
D. Hipotesis.....	6
E. Manfaat Penelitian .....	6
1. Manfaat Teoritis.....	6
2. Manfaat Praktis .....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
A. Penyakit Ginjal Kronis .....	7
1. Definisi .....	7
2. Klasifikasi .....	7
3. Epidemiologi.....	9
4. Etiologi .....	11
5. Patofisiologi.....	13
6. Diagnosis .....	21
	xi



7. Penatalaksanaan .....	22
8. Komplikasi.....	23
B. Matriks Metalloproteinase-2 .....	25
1. Klasifikasi MMP-2.....	26
2. Regulasi MMP-2.....	27
3. Peranan MMP-2 terhadap PGK .....	29
C. Laju Filtrasi Glomerulus.....	31
1. Definisi .....	31
2. Metode Penilaian eLFG.....	32
D. Hubungan MMP-2 dan eLFG .....	33
BAB III KERANGKA PENELITIAN .....	34
A. Kerangka Teori .....	34
B. Kerangka Konsep.....	35
BAB IV METODE PENELITIAN.....	36
A. Desain Penelitian.....	36
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	36
1. Tempat Penelitian .....	36
2. Waktu Penelitian .....	36
C. Populasi Penelitian.....	36
D. Cara Pengambilan Sampel.....	37
1. Sampel.....	37
2. Pengukuran Besar Sampel .....	37
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	37
1. Kriteria Inklusi.....	37
2. Kriteria Eksklusi.....	38
F. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	38
G. Teknik Pengumpulan Data .....	38
1. Alokasi Subjek.....	38
2. Pengumpulan Data .....	38
H. Prosedur Kerja Pemeriksaan MMP-2 .....	39



I.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	41
J.	Analisis Data .....	42
K.	Alur Penelitian .....	43
BAB V HASIL PENELITIAN .....		44
A.	Hasil Penelitian .....	44
1.	Karakteristik Subjek Penelitian .....	44
2.	Analisis Deskriptif Parameter .....	45
3.	Analissi Korelasi MMP-2 dengan eLFG.....	45
4.	Nilai MMP-2 menurut stadium PGK.....	46
B.	Pembahasan.....	47
C.	Keterbatasan Penelitian .....	51
D.	Ringkasan Hasil Penelitian .....	52
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....		53
A.	Kesimpulan .....	53
B.	Saran .....	53
DAFTAR PUSTAKA		



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Penyakit Ginjal Kronis. ....	7
Tabel 2. Stadium PGK berdasarkan nilai LFG.....	8
Tabel 3. Stadium PGK berdasarkan kategori albuminuria.....	8
Tabel 4. Klasifikasi MMP .....	26
Tabel 5. Karakteristik Subjek Penelitian.....	44
Tabel 6. Nilai Statistik Deskriptif Variabel.....	45
Tabel 7. Koefisien Korelasi MMP-2 dan eLFG.....	45
Tabel 8. Nilai MMP-2 menurut stadium.....	47



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Prognosis CKD. ....	9
Gambar 2. Hasil Riskedas 2018 Prevalensi PGK menurut provinsi.....	11
Gambar 3. Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronis.....	15
Gambar 4. Mediator molekuler dan <i>signaling pathway</i> pada perkembangan PGK. ....	21
Gambar 5. Ekspresi MMP-2 pada ginjal.....	27
Gambar 6. Aktivasi pro MMP2 dan MMP2 dari MT1-MMP .....	28
Gambar 7. Mekanisme kerusakan matriks ekstraseluler pada PGK.....	29



## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AER	<i>Albumin Excretion Rate</i>
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
AN	<i>Amyloid Nephropaty</i>
CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DN	<i>Diabetic Nephropaty</i>
ECM	<i>Extracellular Matrix</i>
eGFR	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent Assay</i>
Epo	Eritropoietin
ESRD	<i>End Stage Renal Disease</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
FSGS	<i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>
GBM	<i>Glomerulus Basalis Membrane</i>
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
HUMRC	<i>Hasanuddin University Medical Research Center</i>
IFN	<i>Interferon Gamma</i>
LFG	Laju Filtrasi Glomerulus
MCD	<i>Minimal Change Disease</i>
MCP	<i>Monocyte Chemoattractant Proteins</i>
MMP-2	Matriks Metalloproteinase-2
MPGN	<i>Membrane Proliferative Glomerulonefritis</i>
MT	<i>Membrane type</i>
PAF	<i>Platelet-Activating Factor</i>
	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
	Penyakit Ginjal Kronik
	Penyakit Tidak Menular



RAAS	<i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
RBC	<i>Red Blood Cell</i>
RRT	<i>Renal Replacement Therapy</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factors</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TIMP	<i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinases</i>
UPA	<i>Urokinase-type Plasminogen Activator</i>
$\alpha$ -SMA	<i><math>\alpha</math>-Smooth Muscle Actin</i>
WBC	<i>White Blood Cell</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insidens yang tinggi, seringkali menimbulkan masalah kesehatan serius. Proses penurunan fungsi ginjal yang terjadi akibat PGK bersifat progresif dan *irreversibel*, sehingga dianggap sebagai salah satu kontributor terbesar terhadap kejadian morbiditas dan mortalitas akibat penyakit tidak menular (PTM). Penyakit ginjal kronis merupakan beban yang sangat besar di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Salah satu target tujuan pembangunan berkelanjutan PBB yaitu mengurangi kematian dini akibat PTM hingga sepertiga pada tahun 2030. (Kemenkes RI, 2017).

Berdasarkan hasil *Global Burden of Disease* tahun 2010, terjadi peningkatan insidens PGK setiap tahunnya. Penyakit ginjal kronis merupakan penyebab kematian peringkat ke-27 di dunia tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010 (Kemenkes RI, 2017). Pada tahun 2017, diperkirakan kurang lebih 10% atau sekitar 843.6 juta penduduk di seluruh dunia terdiagnosis PGK dan jutaan pasien meninggal setiap tahunnya. Data tahun 2019 didapatkan kurang lebih 500.000 pasien PGK mengalami perburukan ke arah *End Stage Renal Disease* (ESRD) setiap tahun, dan tahun 2040 diperkirakan akan menjadi penyebab kematian ke-5 di seluruh dunia dengan proyeksi insiden kematian berkisar antara 2.2 hingga 4.0 juta kasus. (Badro *et al.*, 2023; Bikbov *et al.*, 2016; sdy *et al.*, 2022). Daerah-daerah seperti Afrika, Amerika, Asia Selatan, Asia Tenggara merupakan daerah dengan insidens tertinggi. alensi PGK meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia



lanjut dan dikaitkan dengan kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi (Kemenkes RI, 2017). Lebih dari dua juta penduduk di dunia mendapatkan perawatan dengan dialisis atau transplantasi ginjal. (Kovesdy *et al.*, 2022)

Angka prevalensi PGK di Indonesia pada tahun 2018 cukup tinggi yaitu mencapai 3.8 permil populasi menderita penyakit ginjal kronis yang terdiagnosis dokter. Prevalensi tertinggi terdapat pada provinsi Kalimantan utara yaitu sebanyak 6.4 permil sedangkan prevalensi terendah di Indonesia terdapat pada provinsi Sulawesi Barat pada angka 1.8 permil. Prevalensi gagal ginjal pada laki-laki (0.3%) lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (0.2%). Berdasarkan karakteristik umur, prevalensi tertinggi yaitu pada kategori usia di atas 75 tahun (0.6%), di mana mulai terjadi peningkatan pada usia 35 tahun ke atas, tersering pada usia 65-74 tahun. (Kemenkes RI, 2017; Riskesdas 2018; Hill, *et al.*, 2016). Data Pusat Pembiayaan dan Jaminan Kesehatan tahun 2012 menyebutkan total biaya hemodialisis sebesar 227 miliar rupiah per tahunnya, merupakan tindakan medis yang menyerap porsi terbesar dari biaya kesehatan yang ditanggung oleh PT. ASKES maupun jaminan asuransi lainnya. Pada tahun 2015, realisasi pembiayaan pelayanan kesehatan oleh BPJS sebanyak 2.78 triliun rupiah dihabiskan untuk penyakit ginjal, baik rawat inap maupun rawat jalan. Jumlah tersebut meningkat dibanding tahun 2014 yaitu sebesar 2.2 triliun rupiah. (Kemenkes RI, 2017)

Penyakit ginjal kronis didefinisikan sebagai adanya kerusakan pada struktur atau fungsi ginjal selama 3 bulan atau lebih. Kriteria kerusakan ginjal mencakup: 1) ditemukan satu atau lebih penanda kerusakan ginjal, yaitu albuminuria, kelainan pada sedimen urin, gangguan tubulus ginjal, rmalitas gambaran histologi ginjal, kerusakan ginjal berdasarkan hasil itraan atau radiologi, dan riwayat transplantasi ginjal; dan atau 2) ya penurunan laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 mL/menit/1,73 m2. durasi penyakit ginjal tidak jelas, pengulangan penilaian harus



dilakukan untuk membedakan PGK dari penyakit ginjal akut (termasuk *acute kidney injury/ AKI*) (KDIGO, 2012; Webster *et al.*, 2017).

Ginjal memiliki banyak fungsi antara lain fungsi ekskretoris, endokrin, dan fungsi metabolisme. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) adalah salah satu komponen dari fungsi ekskretoris, namun telah diterima secara luas sebagai indeks terbaik yang menggambarkan keseluruhan fungsi ginjal. Indeks LFG umumnya berkurang setelah adanya kerusakan struktural yang luas. Sebagian besar marker fungsi ginjal lainnya menurun secara paralel dengan nilai LFG pada PGK. Berdasarkan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), stadium PGK berdasarkan nilai LFG dapat dibedakan menjadi 5 stadium, mulai dari stadium 1 dengan nilai LFG normal hingga stadium 5 yaitu kategori gagal ginjal. Dapat disimpulkan bahwa semakin berat progresivitas penyakit, maka nilai LFG semakin rendah. (KDIGO 2012).

Penyakit ginjal kronis ditandai dengan kehilangan atau kerusakan parenkim ginjal yang persisten. Pengurangan ireversibel jumlah nefron fungsional menyebabkan ketidakmampuan ginjal untuk mempertahankan homeostasis selama rentang waktu beberapa minggu hingga bertahun-tahun. Tingkat kerusakan ginjal bervariasi antar masing-masing individu berdasarkan etiologi yang mendasarinya. Secara umum, perubahan kompleks yang terjadi pada PGK terdiri dari fibrosis interstitial, sklerosis glomerulus, kalsifikasi, dan kelainan vaskuler yang progresif. Masing-masing kompartemen ginjal (glomerulus, tubulointerstitium, dan vaskuler) memiliki berbagai jenis *extracellular matrix* (ECM), baik membran basal maupun membran non-basal (interstitial), yang strukturnya dapat dipengaruhi oleh fibrosis, sklerosis maupun kelainan patologis lain. (Bulow, 2019). Fibrosis ginjal dianggap sebagai hasil akhir dari semua PGK terlepas dari apapun etiologinya. (Meran *et al.*, 2011; Pei *et al.*, 2014).

Patogenesis fibrosis interstitial ginjal sangat kompleks, merupakan



kombinasi dari banyak faktor. Pada saat ginjal mengalami cedera, terjadi inflamasi yang menyebabkan infiltrasi berbagai sel imun. Pada proses ini, sel-sel yang cedera dan sel-sel inflamasi melepaskan sejumlah besar mediator inflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Monocyte Chemoattractant Proteins* (MCP), *Growth Factors* (GF), dan berbagai mediator inflamasi lainnya. Hal ini memperberat reaksi inflamasi di ginjal dan juga mengakibatkan aktivasi jalur pensinyalan sel yang relevan seperti *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β)/*Smad and Notch* yang mendukung perkembangan fibrosis. (Gonzalez *et al.*, 2013; Boor *et al.*, 2011). Pada akhirnya, hal ini akan menyebabkan akumulasi ECM yang berlebihan di ginjal terutama kolagen, yang berhubungan dengan hilangnya fungsi organ karena jaringan normal digantikan oleh jaringan parut. Dalam proses ini, *matrix metalloproteinase* (MMP), terutama gelatinase, memainkan peran penting. (Cheng *et al.*, 2018)

*Matrix metalloproteinase* (MMP) adalah suatu enzim proteolitik yang bekerja pada komponen protein ECM. Enzim ini disintesis sebagai zimogen dan diaktifkan menjadi bentuk fungsional pada autoproteolisis atau oleh protease lain. (Katari *et al.*, 2019). Enzim MMP-2 atau gelatinase A adalah anggota kedua dari *family* MMP, ditemukan di dalam komponen matriks ekstraseluler. Beberapa data terbaru mengemukakan peran penting dari MMP2 sebagai penanda *remodeling* yang merugikan dalam perkembangan penyakit ginjal. MMP-2 merupakan enzim endopeptidase yang efek kerjanya mampu mendegradasi semua komponen ECM, dan dianggap bertanggung jawab terhadap suatu *remodeling* patologis jaringan, termasuk organ ginjal. (Henriet *et al.*, 2019). Adanya *remodeling* patologis akibat aktivitas MMP-2 dianggap berkontribusi pada perlangsungan suatu PGK. (Helena *et al.*, 2016).

Chang *et al* (2006) pada hasil penelitiannya menyatakan adanya asosiasi positif antara kadar MMP-2 dengan kreatinin serum pada pasien dibandingkan kelompok kontrol, dan marker ini dinilai berkontribusi



padapatogenesis PGK. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Nagano *et al* (2009) mengemukakan bahwa kadar serum MMP-2 memiliki korelasi positif dengan proteinuria dan IMT pada pasien dengan PGK, sehingga kadar MMP-2 serum dapat menjadi salah satu faktor risiko kerusakan ginjal dan aterosklerosis pada pasien PGK. Penelitian terbaru oleh Alallam *et al* (2022) menyimpulkan bahwa kadar MMP-2 meningkat secara signifikan pada pasien PGK dan lebih tinggi kadarnya pada pasien yang menjalani hemodialisis, sehingga MMP-2 dapat digunakan sebagai marker diagnostik PGK stadium 5. (Alallam *et al.*, 2022)

Beberapa penelitian termasuk yang disebutkan di atas, telah menghubungkan antara MMP-2 serum dengan beberapa marker lain, namun masih sedikit penelitian yang menjelaskan penggunaan MMP-2 yang dikaitkan dengan derajat kerusakan ginjal. Selain itu, penelitian yang membahas peranan *matriks metalloproteinase* (MMP-2) sebagai biomarker pada PGK masih jarang dilakukan di Indonesia, termasuk di kota Makassar. Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui korelasi antara MMP-2 dikaitkan dengan nilai GFR serum pada berbagai stadium kerusakan ginjal. Diharapkan dengan mengetahui progresivitas penyakit, penatalaksanaan terhadap pasien lebih komprehensif.

## B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

“Bagaimana hubungan MMP-2 serum dengan nilai eLFG pada Penyakit Ginjal Kronis?”



an Penelitian

ujuan Umum

engetahui bagaimana korelasi MMP-2 serum dengan nilai eLFG

pada Penyakit Ginjal Kronis.

## 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar MMP-2 serum dan nilai eLFG pada penderita PGK.
- b. Mengetahui korelasi antara kadar MMP-2 serum dengan nilai eLFG pada penderita PGK

## D. Hipotesis Penelitian

- a. Terdapat peningkatan kadar MMP-2 serum pada penderita PGK.
- b. Terdapat korelasi negatif antara kadar MMP-2 serum dan nilai LFG pada subjek penyakit ginjal kronis. Semakin tinggi kadar MMP-2 serum, semakin rendah nilai eLFG.

## E. Manfaat Penelitian

### 1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan pengetahuan yang baru, serta dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lanjutan terkait peranan MMP-2 pada pasien PGK.

### 2. Manfaat Ilmiah

Memberi informasi ilmiah mengenai kadar MMP-2 serum dan eLFG serta hubungan keduanya pada PGK.

### 3. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan para klinisi terkait MMP-2 serum dan nilai eLFG untuk menilai progresivitas PGK.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Penyakit Ginjal Kronis

##### 1. Definisi

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai adanya kerusakan pada struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung selama 3 bulan atau lebih. Kriteria kerusakan ginjal mencakup: 1) ditemukan satu atau lebih penanda kerusakan ginjal, yaitu albuminuria, kelainan pada sedimen urin, gangguan tubulus ginjal, abnormalitas gambaran histologi ginjal, kerusakan ginjal berdasarkan hasil pencitraan atau radiologi, dan riwayat transplantasi ginjal; dan atau 2) adanya penurunan laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> (Tabel 1). Jika durasi penyakit ginjal tidak diketahui jelas, pengulangan penilaian harus dilakukan untuk membedakan PGK dari penyakit ginjal akut (termasuk *acute kidney injury/ AKI*) (KDIGO, 2012)

Tabel 1. Kriteria Penyakit Ginjal Kronis

Penanda Kerusakan Ginjal	Albuminuria >30 mg/24 jam Abnormalitas sedimen urin Gangguan tubulus ginjal Abnormalitas histologi ginjal Abnormalitas pencitraan struktur ginjal Riwayat transplantasi ginjal
Penurunan GFR	< 60 mL/menit/1,73 m <sup>2</sup>

##### 2. Klasifikasi PGK berdasarkan stadium penyakit

Klasifikasi penyakit ginjal kronis menurut KDIGO pada tahun 2012 yaitu berdasarkan penyebab, derajat penurunan GFR, dan derajat ninuria. Klasifikasi penyakit ginjal kronis menurut KDIGO bertujuan untuk menentukan penatalaksanaan pasien, dan urgensi penanganan dari penyakit ginjal kronis tersebut. Kriteria pertama yang digunakan KDIGO



untuk menentukan urgensi penyakit ginjal kronis adalah Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) = *Glomerular Filtration Rate* (GFR), merupakan kemampuan glomerulus ginjal untuk memfiltrasi darah. Stadium PGK berdasarkan nilai LFG dapat dilihat pada tabel berikut. (KDIGO 2012).

Tabel 2. Stadium PGK berdasarkan nilai LFG

Kategori LFG	LFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Penilaian
G1	≥ 90	Normal
G2	60-89	Penurunan LFG ringan
G3a	45-59	Penurunan LFG ringan-sedang
G3b	30-44	Penurunan LFG sedang-berat
G4	15-29	Penurunan LFG berat
G5	< 15	Gagal ginjal

\*Keterangan: Apabila tidak ada bukti kerusakan ginjal, baik LFG kategori G1 maupun G2 tidak memenuhi kriteria PGK.

Selanjutnya dilakukan pengukuran albuminuria dan serum kreatinin untuk mengetahui kategori penyakit ginjal kronis berdasarkan rasio albuminuria dan serum kreatinin. Kategori menurut KDIGO 2012 dapat dilihat pada tabel 3 berikut. (KDIGO 2012)

Tabel 3. Stadium PGK berdasarkan kategori albuminuria

Kategori	AER	ACR		Penilaian
	(mg/24 jam)	mg/mmol	mg/g	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal/sedikit meningkat
A2	30-299	3-29	30-299	Peningkatan sedang
A3	≥ 300	> 30	≥ 300	Peningkatan berat

\*Singkatan: AER, *albumin excretion rate*; ACR, *albumin-to-creatinine ratio*;

\*Bila pengukuran albuminuria tidak tersedia, hasil strip reagen urin dapat dilakukan

### 3. Klasifikasi PGK berdasarkan prognosis



Beberapa variabel digunakan untuk memprediksi dampak yang ditimbulkan oleh PGK, di antaranya penyebab yang mendasari, nilai LFG, albuminuria, serta faktor-faktor risiko maupun komorbid yang

mendasarinya. Pada pasien PGK, prognosis penyakit dapat dilihat pada gambar 1 berikut: (KDIGO 2012)

**Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012**

				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Gambar 1. Klasifikasi Prognosis PGK  
(KDIGO 2012)

\*Keterangan

Hijau: risiko rendah (jika tidak ada penanda lain penyakit ginjal, tidak ada PGK)

Kuning: risiko sedang/ *moderate*

Jingga: risiko tinggi; Merah, risiko sangat tinggi.

#### 4. Epidemiologi

Prevalensi PGK meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi. Sekitar 1 dari 10 populasi global mengalami PGK pada stadium tertentu. Berdasarkan hasil *Global Burden of Disease* tahun 2010, PGK merupakan penyebab kematian peringkat ke-27 di dunia tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010 (Kemenkes RI, 2017). Pada tahun 2017, diperkirakan kurang lebih sepuluh persen atau sekitar 843,6 juta penduduk di seluruh dunia terdiagnosis PGK dan jutaan pasien meninggal per tahunnya. Data pada tahun 2019 kurang lebih 500.000 pasien PGK berkembang menjadi *End Stage Renal Disease* (ESRD) setiap tahun, dan



tahun 2040 diperkirakan akan menjadi penyebab kematian ke-5 di seluruh dunia dengan proyeksi insiden kematian berkisar antara 2,2 hingga 4,0 juta kasus. (Badro *et al.*, 2023; Bikbovet *et al.*, 2016; Kovesdy *et al.*, 2022). Daerah-daerah seperti Afrika, Amerika, Asia Selatan, dan Asia Tenggara merupakan daerah dengan insiden tertinggi penyakit ginjal kronis. (Kemenkes RI, 2017)

Data Pusat Pembiayaan dan Jaminan Kesehatan tahun 2012 menyebutkan total biaya hemodialisis sebesar 227 milyar rupiah merupakan tindakan medis yang menyerap porsi terbesar dari biaya kesehatan yang ditanggung oleh PT Askes maupun jaminan asuransi lainnya. Pada tahun 2015, realisasi pembiayaan pelayanan kesehatan oleh BPJS sebanyak 2,78 triliun rupiah dihabiskan untuk penyakit ginjal, baik rawat inap maupun rawat jalan, jumlah tersebut meningkat dari tahun 2014 sebesar 2,2 triliun rupiah. (Kemenkes RI, 2017)

Angka prevalensi tahun 2018 cukup tinggi yaitu mencapai 3.8 permil populasi Indonesia menderita penyakit ginjal kronis yang terdiagnosis dokter. Prevalensi tertinggi terdapat pada provinsi Kalimantan utara yaitu sebanyak 6.4 permil sedangkan prevalensi terendah di Indonesia terdapat pada provinsi Sulawesi Barat pada angka 1.8 permil. (Gambar 2). Prevalensi gagal ginjal pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (0,2%). Berdasarkan karakteristik umur prevalensi tertinggi pada kategori usia diatas 75 tahun (0,6%), di mana mulai terjadi peningkatan pada usia 35 tahun ke atas, tersering berada pada umur 65-74 tahun. (Kemenkes RI, 2017; Riskesdas 2018; Hill *et al.*, 2016)





Gambar 2. Hasil Riskesdas 2018 Prevalensi PGK menurut provinsi (Riskesdas 2018)

Kasus tertinggi PGK di Indonesia yaitu di Kalimantan Utara, Maluku, Sulawesi Utara, Gorontalo, Sulawesi Tenggara, NTB, Aceh, Jawa Barat, DKI Jakarta, Bali, dan Yogyakarta. Prevalensi tertinggi terdapat pada provinsi Kalimantan utara yaitu sebanyak 6.4 permil sedangkan prevalensi terendah terdapat pada provinsi Sulawesi Barat pada angka 1.8 permil. Penderita penyakit ginjal kronis tersering berada pada umur 65-74 tahun, lebih banyak terjadi pada laki-laki. (Riskesdas 2018; Hill, *et al.*, 2016).

## 5. Etiologi

Penyebab PGK seringkali sulit diidentifikasi tetapi umumnya diklasifikasikan berdasarkan ada tidaknya penyakit sistemik dan lokasi kelainan anatomi. Beberapa penyakit dapat mendasari terjadinya PGK, antara lain penyakit ginjal akibat diabetes (*diabetic kidney disease*), penyakit ginjal polikistik, penyakit tubulointerstisial, pielonefritis, hipertensi tidak terkontrol, obstruksi traktus urinarius, lesi herediter, gangguan arteri, infeksi, obat-obatan atau agen toksik. Diabetes dan hipertensi merupakan penyebab tersering. (Webster *et al.*, 2017)



Berdasarkan lokasi anatomi, PGK dapat terjadi akibat proses prerenal (penurunan tekanan perfusi ginjal), renal (kelainan vaskuler, glomerulus, atau tubulus interstitial), atau postrenal (obstruktif). Adapun etiologi dari masing- masing kategori dapat bervariasi: (Vaidya *et.al*, 2022; Webster *et al*, 2017; Yang *et al.*, 2020)

## 1. Pre-Renal

Terjadi pada pasien dengan gagal jantung kronis atau sirosis dengan perfusi ginjal yang terus menurun, meningkatkan kecenderungan untuk beberapa episode cedera ginjal intrinsik, seperti nekrosis tubular akut. Hal ini menyebabkan hilangnya fungsi ginjal secara progresif dari waktu ke waktu.

## 2. Renal

- a. Penyakit vaskular yang paling umum adalah nefrosklerosis, menyebabkan kerusakan kronis pada vaskuler renal, glomerulus, dan tubulointerstitial. Penyakit vaskuler ginjal lainnya adalah stenosis arteri renalis atau displasia fibromuskuler kronis yang menyebabkan nefropati iskemik, ditandai dengan glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstitial
- b. Kelainan glomerulus, disebabkan oleh nefritik atau nefrotik. Pola nefritik ditunjukkan oleh mikroskopis urin abnormal dengan sel darah merah (RBC) dan sel darah merah dismorfik, terkadang sel darah putih (WBC), dan derajat proteinuria yang bervariasi. Penyebab paling umum adalah glomerulonefritis pasca streptokokus (GNAPS), endokarditis infeksi, *shunt nephritis*, nefropati IgA, nefritis lupus, dan vasculitis. Pola nefrotik ditandai dengan proteinuria (>3,5 gram per 24 jam). Dapat disebabkan oleh glomerulosklerosis segmental fokal, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis membranoproliferatif), nefropati diabetik, dan amiloidosis.



c. Penyakit tubulointerstitial kronis, penyebab tersering adalah penyakit ginjal polikistik.

### 3. Post-Renal

Adanya penyakit prostat, nefrolitiasis atau tumor abdomen/pelvis dengan efek massa pada ureter merupakan penyebab tersering.

Faktor risiko terjadinya PGK adalah riwayat keluarga dengan penyakit ginjal, hipertensi, diabetes, penyakit autoimun, usia lanjut, stadium akhir, *acute kidney disease*, dan kerusakan struktur ginjal baik dengan LFG yang normal atau menurun. Faktor sosiodemografi juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko PGK, antara lain ras kulit hitam, pendidikan rendah, ekonomi menengah ke bawah, dan gizi kurang. (Webster *et al.*, 2017)

### 6. Patofisiologi

Terdapat beberapa mekanisme yang mendasari terjadinya penyakit ginjal kronis. Pertama, laju aliran darah ginjal sekitar 400 ml/100gr jaringan permenit jauh lebih besar daripada organ vaskular lain yang memiliki perfusi baik seperti jantung, hati, dan otak. Sebagai konsekuensinya, jaringan ginjal dapat terpapar sejumlah besar agen atau zat sirkulasi yang berpotensi berbahaya. Kedua, filtrasi glomerulus bergantung pada tekanan intra dan transglomerular yang cukup tinggi (bahkan dalam kondisi fisiologis), membuat kapiler glomerulus rentan terhadap cedera hemodinamik, berbeda dengan lapisan kapiler lainnya. Dapat disimpulkan, hipertensi glomerulus dan hiperfiltrasi merupakan kontributor utama perkembangan penyakit ginjal kronis. Berikutnya, membran filtrasi glomerulus memiliki molekul bermuatan negatif yang berfungsi sebagai penghambat makromolekul anionik. Oleh karena adanya gangguan pada barrier elektrostatis ini, seperti yang terjadi

beberapa kasus cedera glomerulus, protein plasma mendapatkan ke filtrat glomerulus. (Meran, *et al.* 2011)

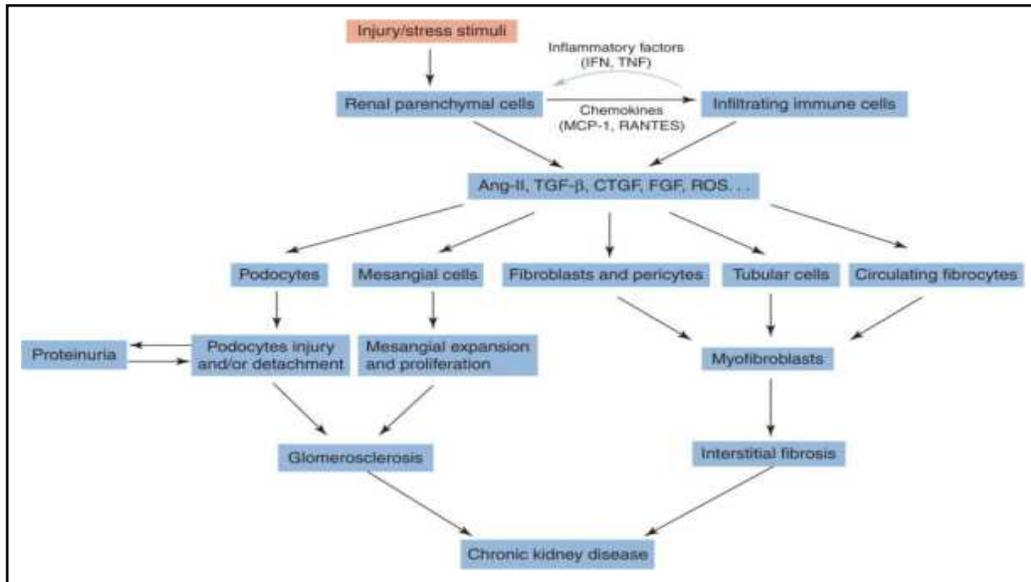
Ginjal normal mengandung sekitar 1 juta nefron, yang masing-masing



berkontribusi terhadap laju filtrasi glomerulus total. Pada saat terjadi *injury*, ginjal memiliki kemampuan bawaan untuk mempertahankan LFG meskipun nefron mengalami kerusakan progresif, karena nefron sehat yang tersisa memanifestasikan hiperfiltrasi dan hipertrofi kompensasi. Kemampuan beradaptasi nefron ini memungkinkan klirens normal zat terlarut plasma secara terus menerus. Kadar substansi plasma seperti ureum dan kreatinin mulai menunjukkan peningkatan yang terukur apabila LFG total menurun 50%. Hiperfiltrasi dan hipertrofi pada nefron yang masih sehat, meskipun bermanfaat, dihipotesiskan sebagai penyebab utama disfungsi ginjal progresif. Peningkatan tekanan kapiler glomerulus dapat merusak kapiler, awalnya menyebabkan glomerulosklerosis fokal dan segmental sekunder dan pada akhirnya menjadi glomerulosklerosis global. (Meran *et al.*, 2011; Pei *et al.*, 2014).

Penyakit ginjal progresif ditandai dengan perubahan morfologis yang terdiri dari inflamasi, glomerulosklerosis, atrofi tubular, fibrosis tubulointerstitial, dan penipisan kapiler (Gambar 3). Proses patologis utama suatu PGK yaitu adanya fibrosis renal. Fibrosis ditandai dengan akumulasi *extracellular matrix* (ECM) yang berlebihan di ginjal, terutama kolagen, yang berhubungan dengan hilangnya fungsi organ karena jaringan normal digantikan oleh jaringan parut. Patogenesis fibrosis renal termasuk glomerulosklerosis dan fibrosis interstitial adalah proses progresif yang pada akhirnya mengarah pada gagal ginjal stadium akhir, suatu kondisi patologis yang memerlukan terapi *renal replacement* (misalnya dialisis atau transplantasi). (Yang *et al.*, 2020; Gonzales *et al.*, 2013).





Gambar 3. Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronis  
(Yang, *et al.*, 2020; Gonzales 2013)

a. Glomerulosklerosis

Setiap glomerulus normal terdiri dari sekumpulan pembuluh darah kecil yang disebut kapiler, terletak di dalam kapsula Bowman. Di antara kapiler glomerulus ini terdapat sel mesangial, yang membentuk struktur medial dinding kapiler dan menjaga integritas kapiler glomerulus. Sel-sel endotel yang melapisi kapiler secara unik memiliki banyak pori-pori juga disebut sel endotel berfenestrasi. Membran basalis glomerulus (GBM) yang memisahkan sel endotel berfenestrasi dari podosit adalah lapisan lamina basal glomerulus. Podosit, GBM dan sel endotel merupakan *barrier* filtrasi glomerulus. Disfungsi *barrier* filtrasi glomerulus dan ekspansi atau proliferasi sel mesangial berkontribusi pada perkembangan glomerulosklerosis. (Yang 2020)



Glomerulosklerosis ditandai dengan peningkatan akumulasi matriks gial dan kerusakan kapiler glomerulus. Di bawah pengaruh berbagai

faktor risiko (seperti hipertensi, dislipidemia, dan/atau deposit kompleks imun), sel-sel inflamasi teraktivasi dan diikuti oleh pelepasan beberapa sitokin dan kemokin, yang merekrut monosit, limfosit, neutrofil, dan berbagai sel inflamasi lainnya untuk bermigrasi dan berakumulasi ke daerah lesi. Sel-sel infiltrasi ini bersama dengan sel-sel intrinsik akan melepaskan berbagai sitokin dan *growth factor*, termasuk angiotensin, *transforming growth factor*  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), *platelet derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *tumor necrosis factor* (TNF), dan *interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ) yang menginduksi kerusakan kapiler, hilangnya podosit, dan aktivasi sel epitel parietal. Proses akhir adalah fibrogenesis, terbentuk komponen ECM baru untuk menggantikan jaringan yang rusak, sehingga terjadi *remodeling* pada jaringan. (Yang *et al.*, 2020; Pei *et al.*, 2014).

Cedera podosit adalah manifestasi utama dari glomerulopati proteinuria, termasuk glomerulosklerosis segmental fokal (FSGS), *minimal changes disease* (MCD), glomerulonefritis proliferatif membran (MPGN), nefropati amiloid (AN), dan nefropati diabetik (DN). Empat mekanisme utama yang menyebabkan cedera pada podosit: perubahan GBM atau interaksinya dengan podosit, perubahan molekuler pada celah diafragma atau gangguan pada strukturnya, disfungsi sitoskeleton aktin podosit, dan perubahan muatan permukaan negatif pada podosit. Bila terjadi cedera, podosit akan mengalami hipertrofi, diferensiasi, dan apoptosis. Respons adaptif podosit ini bergantung pada keparahan dan durasi cedera. (Yang *et al.*, 2020; Pei *et al.*, 2014; Gonzales *et al.*, 2013).

Akumulasi kompleks imun mesangial disertai aktivasi komplemen dan produksi mediator inflamasi seperti prostanooids; *platelet-activating factor* (PAF); *reactive oxygen species* (ROS); sitokin-sitokin meliputi IL-6, TNF- $\alpha$ , dan kemokin. Sebagai respon terhadap deposit kompleks imun ini, mesangial teraktivasi dan menghasilkan mediator-mediator inflamasi, kemokin, sitokin, dan *growth factor* (sel mesangial, FGF, PDGF, dan



TGF- $\beta$ ). Kemudian terjadi proliferasi sel mesangial dan ekspansi matriks ekstraseluler. Produksi mediator proinflamasi oleh sel mesangial yang terus menerus menimbulkan interaksi antar mediator, mengubah barrier endotel, memungkinkan lebih banyak makromolekul memasuki mesangium, yang pada akhirnya menyebabkan adhesi leukosit, aktivasi, dan ekstravasasi. Akhirnya, sejumlah mediator inflamasi yang diproduksi oleh sel mesangial (sebagai respons terhadap deposisi kompleks imun) dan oleh sel leukosit yang menginfiltrasi juga dapat mengubah permeabilitas glomerulus dengan mempengaruhi fungsi podosit, merupakan mekanisme terjadinya proteinuria. (Yang *et al.*, 2020; Pei *et al.*, 2014; Gonzales *et al.*, 2013)

Sel mesangial selain diaktifkan oleh kompleks imun, juga dapat teraktivasi oleh produk akhir glikasi lanjut melalui pengikatan reseptornya di sel mesangial pada pasien diabetes mellitus. Berbagai *growth factor* dan perubahan komponen matriks juga dapat disebabkan oleh hipertensi glomerulus pada tahap awal diabetes, meskipun tanpa adanya hipertensi sistemik. Terjadi hipertrofi sel mesangial, proliferasi, dan akumulasi matriks mesangial. Akhirnya, aktivasi sel mesangial oleh hiperglikemia dan gejala sekuel yang disebutkan di atas juga menghasilkan kemokin yang terlibat dalam infiltrasi leukosit, sehingga memicu respons proapoptotik dan profibrotik destruktif. Akibatnya, sel mesangial secara signifikan berpartisipasi dalam inisiasi dan perkembangan glomerulopati diabetik. (Yang *et al.*, 2020; Pei *et al.*, 2014; Gonzales *et al.*, 2013)

Hipertensi sistemik berpengaruh pada glomerulus, menyebabkan hipertensi glomerulus dan berujung cedera glomerulus. Hipertensi intraglomerular yang berkelanjutan ini menyebabkan vasokonstriksi arteriol dan meningkatkan produksi matriks mesangial sehingga terjadi aterosklerosis akibat akumulasi ECM. Proses ini dimediasi oleh TGF- $\beta$  sebagai faktor utama, dengan kontribusi angiotensin II, PDGF, CSF dan lain-lain. Faktor lain meskipun jarang adalah adanya cacat herediter yang



menyebabkan sebagian kecil kerusakan glomerulus. Prototipe penyakit glomerulus yang diturunkan adalah sindrom Alport atau nefritis hereditas, biasanya diturunkan sebagai sifat dominan terkait-X. Pada bentuk klasik terdapat mutasi pada gen COL4A5 yang mengkodekan rantai  $\alpha 5$  kolagen tipe IV yang terletak pada kromosom X. Akibatnya, GBM menjadi ireguler dengan lapisan longitudinal, menebal, dan mengalami glomerulosklerosis progresif dan gagal ginjal. (Yang *et al.*, 2020; Pei *et al.* 2014; Gonzales *et al.*, 2013)

#### b. Fibrosis interstitial

Fibrosis menggambarkan terjadi kegagalan penyembuhan lesi akibat cedera yang terjadi pada ginjal, ditandai dengan pengendapan ECM yang berlebihan di kompartemen interstitial. Hampir semua jenis sel bertanggung jawab atas patogenesis fibrosis. Aktivitas seluler dan molekuler utama terdiri dari infiltrasi sel inflamasi, aktivasi fibroblast dan perkembangan myofibroblast, pembentukan dan akumulasi ECM, dan atrofi tubular. Proses fibrosis interstitial ginjal dapat secara garis besar dibagi menjadi empat fase: (Vaidya *et al.*, 2022; Gonzalez *et al.*, 2013)

- 1) Infiltrasi sel imun. Setelah cedera berlanjut (misal proteinuria, konsentrasi glukosa yang tinggi, atau hipoksemia), sel-sel ginjal yang rusak melepaskan faktor kemotaktik yang memberikan sinyal ke sel-sel imun untuk menginfiltrasi daerah lesi. Sel-sel inflamasi yang berperan terdiri dari monosit/ makrofag dan limfosit, khususnya limfosit T. Sel-sel inflamasi ini menghasilkan sitokin profibrotik.
- 2) Sitokin profibrotik. Infiltrasi sel inflamasi menghasilkan berbagai senyawa termasuk ROS dan protein seperti MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-1, TGF- $\beta$ 1, *connective tissue growth factor* (CTGF), *fibroblast growth factor-2*(FGF-2), dan angiotensin II, memperparah cedera sel. Serangkaian peristiwa ini menginduksi fibroblas dan jenis sel lainnya, termasuk sel epitel tubular, *icytes*, dan sel endotel kemudian menginduksi produksi sejumlah besar komponen ECM.



- 3) Fibroblas berproliferasi dan menjadi aktif mengikuti infiltrasi sel inflamasi ke dalam ruang tubulointerstitial. Untuk mengekspresikan aktin otot polos  $\alpha$ , fibroblast harus diaktifkan oleh sitokin (kebanyakan berasal dari makrofag yang teraktivasi), kemudian mengubah fenotipnya, dan berpindah dari fibroblast ke myofibroblast. Mitogen penting untuk fibroblas ginjal adalah PDGF dan bFGF-2. Miofibroblast yang teraktivasi juga menghasilkan dan menginduksi deposisi ECM yang berlebihan di interstitium ginjal, sehingga terjadi apoptosis dan atrofi tubulus.
- 4) Over-generasi matriks ekstraseluler dan defek degradasinya bertanggung jawab terhadap menurunnya fungsi ginjal. Pada tahap awal fibrosis interstitial ginjal, fibrosis mungkin reversibel karena matriks ekstraseluler rentan terhadap proteolisis. Meskipun demikian, saat cedera berlanjut dan fibrosis berkembang, ikatan silang dengan jaringan transglutaminase dan lisil oksidase diduga memodifikasi matriks pada tahap akhir fibrosis ginjal, yang pada akhirnya menyebabkan matriks menjadi kaku dan sangat resisten terhadap proteolisis. Deposisi berlebihan dari ECM berperan pada penghancuran parenkim renal, penipisan mikrovaskular, dan hilangnya fungsi renal.

c. Faktor lain yang berperan pada proses perlangsungan penyakit

1) *Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)*

Ginjal memiliki semua komponen RAAS, dan pembentukan Angiotensin II (AngII) di ginjal tidak bergantung pada RAAS yang bersirkulasi. Angiotensin II bekerja melalui reseptor AT1 mengaktifkan komponen lokal RAAS, memediasi hipertensi intraglomerular yang berkontribusi terhadap kerusakan endotel glomerulus, podosit, dan sel mesangial (Gambar 3). Selain itu, aldosteron dan Ang II melakukan sejumlah fungsi lain hemodinamik yang berperan dalam patogenesis PGK, termasuk efek pada inflamasi, produksi ECM, disfungsi endotel, dan pembentukan DS.



## 2) *Transforming Growth Factor $\beta$* (TGF- $\beta$ )

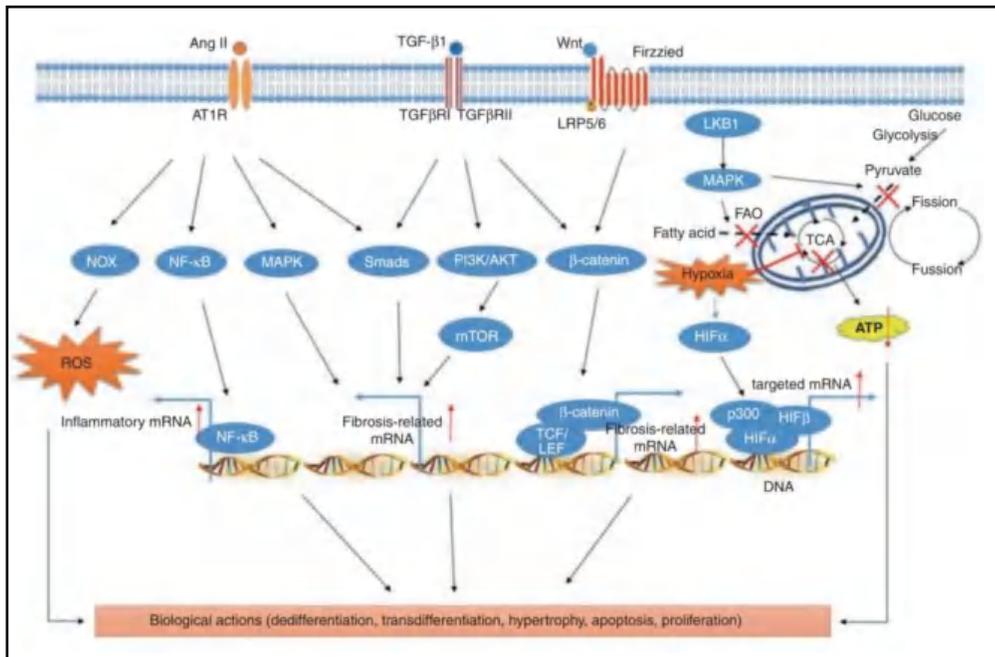
*Transforming Growth Factor  $\beta$*  menunjukkan efek profibrotik selama fibrosis interstitial melalui beberapa mekanisme. Sel-sel ginjal yang rusak dapat bertransdiferensiasi menjadi myofibroblast di bawah aksi TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$ 1 secara langsung mempromosikan pembentukan ECM, termasuk fibronektin dan kolagen tipe I, melalui jalur SMAD3. Selain itu, TGF- $\beta$ 1 menghambat degradasi ECM melalui penghambatan MMPs tetapi menginduksi TIMPs. Terakhir, TGF  $\beta$ 1 secara langsung memberikan efek pada berbagai sel renal untuk melakukan fungsi yang berbeda; misalnya, menginduksi proliferasi fibroblast untuk menghasilkan lebih banyak matriks, juga menginduksi apoptosis sel epitel tubular. Efek ini menyebabkan fibrosis interstitial renal yang lebih parah. (Meng *et al.*, 2015)

## 3) *Wnt Signaling*

Banyak ligan Wnt bertindak melalui jalur Wnt kanonik, namun ligan  $\beta$ -catenin adalah mediator kunci. Kaskade Wnt- $\beta$ -catenin dormant pada ginjal dewasa yang sehat dan teraktivasi bila ada cedera. Aktivasi yang menyimpang dari pensinyalan Wnt- $\beta$ -catenin dikaitkan dengan proteinuria, penurunan fungsi ginjal, dan fibrosis ginjal pada berbagai bentuk PGK.

Berdasarkan penjelasan di atas, patofisiologi PGK sebagian besar terjadi akibat proses primer, tetapi jalur umum ada di hampir semua subset penyakit ginjal. Mekanisme patofisiologi PGK yang telah disebutkan secara aktif berpartisipasi dalam perkembangan dan progresivitas PGK (Gambar 4).





Gambar 4. Mediator molekuler dan *signaling pathway* pada perkembangan PGK (Ren, J., Dai, C. 2020)

## 7. Diagnosis

Diagnosis PGK dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis yang mengarah ke kerusakan ginjal progresif dalam selang waktu >3 bulan, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Diagnosis yaitu berdasarkan evaluasi terhadap tingkat kronisitas penyakit, penyebab, nilai LFG, albuminuria, dan progresivitas penyakit. (KDIGO 2012)

### 1) Kronisitas penyakit

Individu dengan LFG <60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> atau dengan adanya penanda kerusakan ginjal (berdasarkan kriteria diagnosis PGK), perlu meninjau riwayat penyakit terdahulu dan pengukuran LFG sebelumnya untuk menentukan perjalanan penyakit. Apabila durasi penyakit lebih dari 3 bulan, maka diagnosis PGK dapat ditegakkan. Jika tidak dapat konfirmasi, maka diagnosis PGK belum tegak. Perlu pemeriksaan penunjang untuk membedakan dengan penyakit ginjal akut (termasuk *acute*



*kidney injury/AKI*).

2) Evaluasi penyebab

Evaluasi klinis, termasuk riwayat pribadi dan keluarga, faktor sosial dan lingkungan, penggunaan obat-obatan. Pemeriksaan fisik, tindakan laboratorium, pencitraan, dan diagnosis patologis dapat membantu menentukan penyebab PGK.

3) Penilaian LFG

Dianjurkan pemeriksaan kreatinin serum (SCr) dan pengukuran *estimated* LFG (eLFG) sebagai *assessment* awal pasien. Dapat dilakukan tes tambahan seperti pemeriksaan *cystatin C* atau pengukuran klirens untuk konfirmasi apabila dalam keadaan tertentu eLFG berdasarkan kreatinin serum (eLFG *creat*) kurang akurat. Penggunaan persamaan eLFG $_{creat}$  lebih disarankan daripada mengandalkan konsentrasi kreatinin serum saja. Pada orang dewasa, lebih dianjurkan pengukuran eLFG $_{creat}$  berdasarkan persamaan CKD-EPI 2009.

Pada individu dewasa dengan eLFG $_{creat}$  45–59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> sementara penanda kerusakan ginjal lain tidak ditemukan, disarankan untuk dilakukan pengukuran *cystatin* serum. Bila eLFG $_{cys}$ /eLFG $_{creat-cys}$  <60 ml/mnt/1,73 m<sup>2</sup>, maka diagnosis PGK terkonfirmasi. Jika tidak, diagnosis tidak dapat ditegakkan.

4) Evaluasi albuminuria

Disarankan menggunakan sampel urin pagi hari untuk *assessment* awal adanya proteinuria. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah rasio albumin-kreatinin urin (ACR), rasio protein-kreatinin urin (PCR), dan urinalisis dengan strip reagen untuk pengukuran protein total baik secara manual maupun otomatis.



talaksanaan (KDIGO 2012)  
watan pasien PGK meliputi:

- a. Memperlambat progresivitas penyakit;
- b. Mengatasi komplikasi lain seperti anemia, kelainan tulang, gangguan hidroelektrolitik, asidosis metabolik, dan penyakit kardiovaskular;
- c. Mempersiapkan pasien untuk terapi *renal replacement* (RRT);
- d. Menerapkan multidisiplin tim pada semua tingkatan pengobatan, khususnya nutrisi, keperawatan, psikologi, dan bantuan sosial.

Manajemen terapi pada PGK disesuaikan dengan kondisi patologis yang mendasarinya. Pasien dengan hipertensi diperlukan terapi antihipertensi yang mencakup *ACE inhibitor* atau *angiotensin receptor blocker*. Tekanan darah ditargetkan sistolik kurang dari 130 mmHg dan diastolik kurang dari 80 mmHg. Target kontrol glikemik harus dicapai dengan aman dan mengikuti *Canadian Diabetes Association Guidelines* dengan hemoglobin A1c <7.0%, glukosa plasma puasa 4-7 mmol/L. Monitoring proteinuria dilakukan pada semua pasien dengan risiko tinggi penyakit ginjal (pasien dengan diabetes, hipertensi, penyakit vaskuler, penyakit autoimun, eLFG 100mg/mmol atau rasio albumin terhadap kreatinin >60 mg/mmol dianggap sebagai batas untuk menunjukkan adanya resiko peningkatan yang tinggi. (KDIGO 2012; Webster *et al.*, 2017)

Pasien dengan eLFG <20mL/min/m<sup>2</sup> memerlukan transplantasi ginjal jika ada tanda berikut: gejala uremia, komplikasi metabolik refraktori (hiperkalemia asidosis), volume berlebih (edema atau hipertensi resisten), dan penurunan status gizi (serum albumin, indeks massa tubuh). Transplantasi ginjal tidak boleh dilakukan sampai LFG <20 mL/min/m<sup>2</sup> dan terdapat bukti perkembangan kerusakan ginjal dan *irreversible* 6-12 bulan sebelumnya. (KDIGO 2012; Webster *et al.*, 2017)



plikasi

omplikasi yang dapat ditimbulkan oleh adanya kerusakan  
f fungsi ginjal akibat PGK di antaranya:

1. Anemia, sebagai akibat ketidakmampuan ginjal dalam memproduksi eritropoietin (Epo), yang berperan dalam proses pembentukan sel darah merah. Epo dihasilkan oleh fibroblast interstisial ginjal. Adanya atrofi tubular yang berujung ke fibrosis tubulointerstisial, mengakibatkan sintesis Epo terganggu. Selain itu, anemia dapat timbul akibat defisiensi besi, asam folat, dan B12.
2. Kelainan pada tulang. Osteodistrofi ginjal adalah spektrum perubahan histologis yang terjadi pada struktur tulang pasien PGK. Ginjal adalah tempat utama untuk ekskresi fosfat dan hidroksilasi vitamin D. Pasien PGK mengalami hiperfosfatemia akibat kadar vitamin D yang tidak adekuat karena penurunan sintesisnya dari jaringan parut parenkim. Selain itu, ekskresi fosfat ginjal berkurang. Bersama-sama, kedua proses tersebut menyebabkan kadar kalsium serum turun sehingga terjadi peningkatan sekresi hormon paratiroid (hiperparatiroidisme sekunder). Hormon paratiroid memiliki efek fosfat. Hal ini juga meningkatkan kadar kalsium dengan meningkatkan resorpsi tulang dan mempromosikan 1- $\alpha$ -hidroksilasi dari 25-hidroksi vitamin D yang disintesis oleh hati (efek terbatas karena berkurangnya cadangan ginjal dari jaringan parut).
3. Risiko penyakit kardiovaskuler. Akibat penurunan fungsi ginjal, fungsi penyaringan limbah dan toksin dalam darah tidak efektif. Retensi cairan dalam vaskuler berisiko hipertensi.
4. Dislipidemia. Pasien dengan PGK mengalami penurunan aktivitas lipoprotein lipase dan lipase trigliserida hepar. Hal ini mengganggu *uptake* protein trigliserida, apolipoprotein B oleh hepar dan jaringan perifer, menghasilkan peningkatan lipoprotein aterogenik ini di dalam sirkulasi.
5. Malnutrisi. Dalam proses perkembangan PGK, kebutuhan nutrisi berubah metabolisme protein, air, garam, kalium, dan fosfor terpengaruh. bahan ini menyebabkan pembentukan energi yang tidak efektif tipun asupan protein dan substrat karbohidrat adekuat. Dalam



manifestasi yang lebih ekstrim, perubahan dalam penggunaan nutrisi ini menyebabkan “nutrisi mal uremik”, sebuah sindrom yang berbeda dari malnutrisi yang disebabkan oleh asupan nutrisi yang tidak memadai. Asupan nutrisi yang tidak adekuat dan penggunaan nutrisi yang tidak efektif dapat menyebabkan gangguan nutrisi pada pasien penyakit ginjal kronis.

## B. Matriks Metalloproteinase-2

### 1. Klasifikasi

Matriks metalloproteinase diklasifikasikan berdasarkan struktur, fungsi, dan selektivitas substratnya menjadi enam kelompok: Kolagenase (MMP-1, MMP-8 dan MMP-13), yang mendegradasi *native collagen* dengan kemungkinan fungsi antifibrotik; Gelatinase (MMP-2 dan MMP-9), yang fungsinya mendegradasi kolagen yang terdenaturasi, kolagen tipe IV pada membrana basalis, dan beberapa kemokin; Stromelisin (MMP-3, MMP-10, MMP-11 dan MMP-19), yang mendegradasi sejumlah zat seperti fibronektin, laminin tetapi tidak mampu mendegradasi *native collagen*; Matrilysins (MMP-7 dan MMP-26) bertindak dengan mengurangi komponen ECM (laminin dan entaktin); MMP tipe-membran (MMP-14, -15, -16, -17, -24, dan -25), yang bekerja pada membran sel; dan MMP lain yang spesifik untuk jaringan atau sel (Tabel 4). (Henriet *et al.*, 2019; Bulow *et al.*, 2019; Olmo *et al.*, 2016)

Semua MMP awalnya disintesis sebagai proenzim yang tidak aktif yang disebut *zymogen* atau pro-MMP. Proses aktivasi *zymogen* berperan penting pada degradasi komponen matriks ekstraseluler (ECM). Seperti yang dijelaskan pada paragraf sebelumnya, berdasarkan selektivitas substratnya, MMP mendegradasi beberapa komponen ECM termasuk kolagen, gelatin, elastin, laminin, fibronektin, dan kasein. (Cheng *et al.*, 2017; Henriet *et al.*, 2016). Aktivitas MMP dimodulasi oleh serangkaian enzim



yang dikenal disebut *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMP). *Tissue inhibitors of metalloproteinases* berperan baik dalam aktivasi maupun inhibisi aktivitas MMP serta mengatur beberapa fungsi seluler seperti proliferasi sel, apoptosis, dan angiogenesis. (Cheng *et al.*, 2017; Katari *et al.*, 2019)

Tabel 4. Klasifikasi MMP (Henriet *et al.*, 2019)

Group	MMP	Substrate(s)
<b>Collagenases</b>		
Interstitial collagenase	MMP-1	Collagen types I, II, III, VII, and X
Neutrophil collagenase	MMP-8	Collagen types I, II, III, VII, and X
Collagenase-3	MMP-13	Collagen types I, II, III, VII, and X
<b>Gelatinases</b>		
Gelatinase A	MMP-2	Gelatin types I, IV, V, and X; laminin V
Gelatinase B	MMP-9	Gelatin types I, IV, V, and X; laminin V
<b>Stromelysins</b>		
Stromelysin-1	MMP-3	Collagen types III, IV, IX, and X; gelatin; pro-MMP-1; laminin; and proteoglycan
Matrilysin	MMP-7	Gelatin, fibronectin and pro-MMP-1
Stromelysin-2	MMP-10	Collagen types III, IV, IX, and X; gelatin, pro-MMP-1; laminin; and proteoglycan
Stromelysin-3	MMP-11	$\alpha$ -1-antiprotease
Metalloelastase	MMP-12	Elastin
<b>Membrane-type (MT) MMPs</b>		
MT1-MMP	MMP-14	Pro-MMP-2, gelatin, and collagens
MT2-MMP	MMP-15	Pro-MMP-2
MT3-MMP	MMP-16	Pro-MMP-2
MT4-MMP	MMP-17	Not known
<b>Nonclassified MMPs</b>		
RASI-1	MMP-18/19	Not known
Enamelysin	MMP-20	Not known
	MMP-23/24	Not known

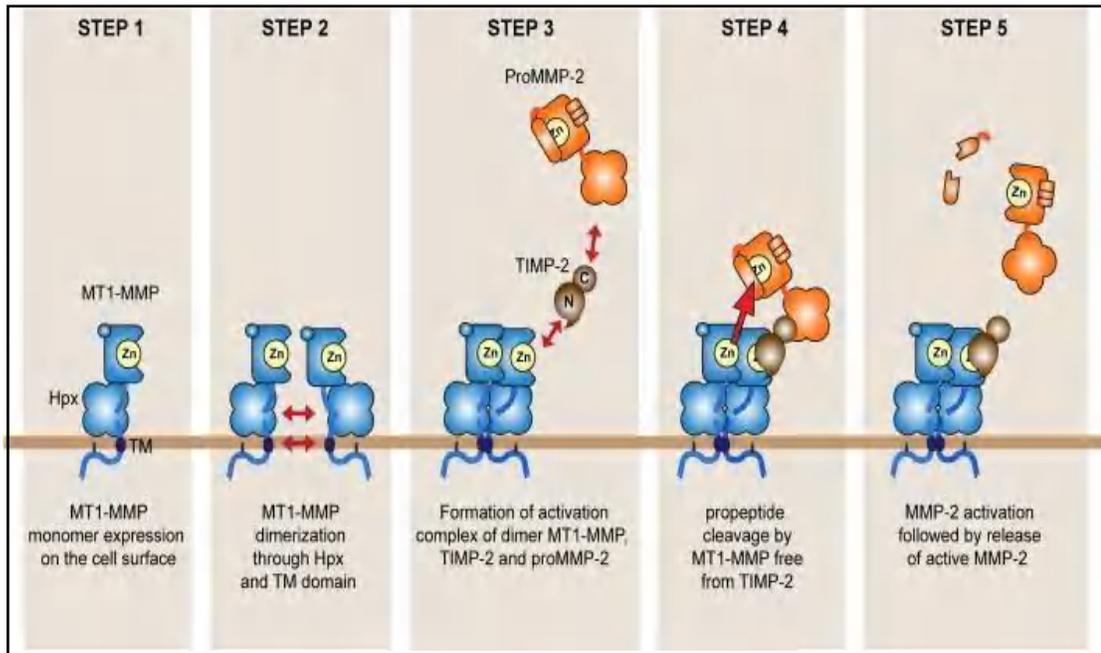




biologis. Zat yang dapat mengaktifkan zimogen proMMP, misalnya plasmin, berperan penting dalam proses fibrosis interstitial ginjal. Contoh lain adalah *Urokinase-type Plasminogen Activator* (UPA), yang upregulasinya dikaitkan dengan perkembangan fibrosis interstitial ginjal, dan juga diketahui mengaktifkan pro-MMP. Selain itu, *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP) juga berperan penting dalam aktivasi pro-MMP.

*Family* TIMP mencakup empat jenis, yaitu TIMP-1 hingga TIMP-4. *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* memiliki efek ganda pada MMP yang saling bertolak belakang. Di satu sisi, TIMP dapat menghambat aktivasi MMP; di sisi lain juga dapat menginduksi aktivasi MMP. Sebagai contoh, TIMP-2 tidak hanya menghambat aktivitas MMP-2, tetapi juga diperlukan untuk aktivasi MMP-2 namun pada konsentrasi rendah. *Membran type matrixmetalloproteinase* (MT-MMPs), salah satu dari enam sub tipe MMP, juga memainkan peran penting dalam aktivasi pro-MMP. Diketahui bahwa mediasi TIMP-2 dapat menyebabkan kombinasi antara MT1-MMP (MMP-14) dan pro-MMP-2 membentuk kompleks-proMMP-2/TIMP-2/MT1-MMP pada membran. Dengan demikian, dengan cara ini, pro-MMP-2 dapat diaktifkan sebagai MMP-2 (Gambar 6). Selain itu, MT1-MMP dan TIMP-2 juga memainkan peran serupa dalam aktivasi pro-MMP-9 ke MMP 9. MMP-2 juga dapat mempromosikan pro-MMP-9 ke MMP-9. (Webster, *et al.*, 2017; Itoh & Yoshifumi, 2015; Cheng *et al.*, 2017)



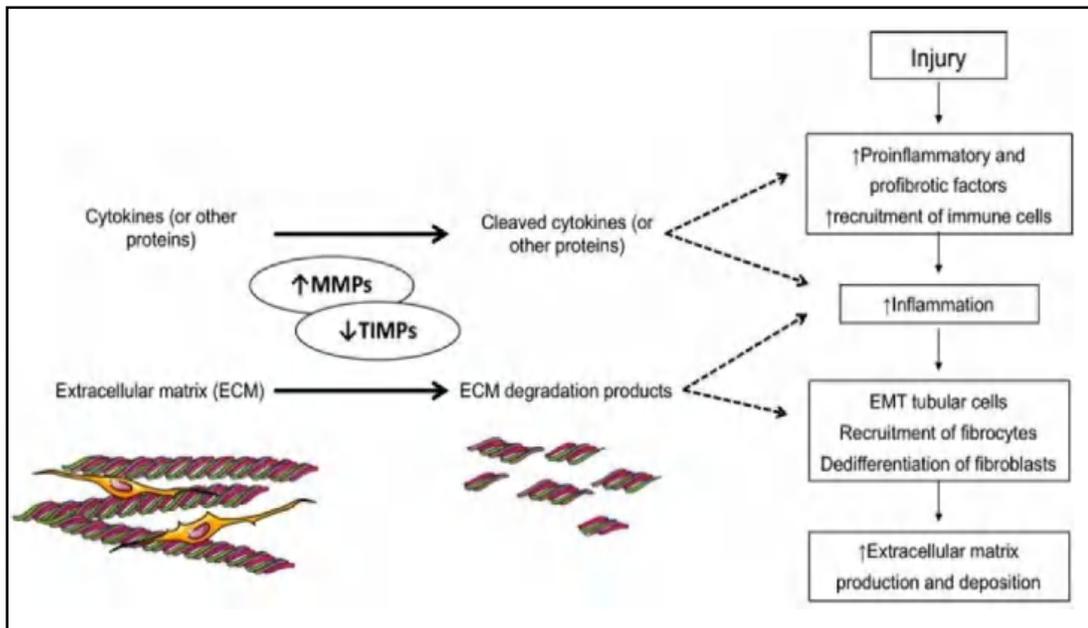


Gambar 6. Aktivasi pro MMP2 dan MMP2 dari MT1-MMP (Webster, *et al.*, 2017; Itoh & Yoshifumi, 2015; Cheng *et al.*, 2017)

### 3. Peranan MMP-2 pada perlangsungan PGK

Saat ginjal mengalami cedera yang terjadi pada stadium awal PGK, baik sel-sel yang mengalami cedera maupun sel-sel inflamasi akan melepaskan berbagai macam sitokin-sitokin proinflamasi dan profibrotik, yang makin memperberat terjadinya suatu fibrosis interstisial. Adanya pelepasan sitokin-sitokin akan menginduksi upregulasi dari MMP-2 dan menyebabkan kerusakan pada membrana basalis glomerulus, terjadi transformasi fenotop pada sel epitel tubuler renal, dan pada akhirnya terjadi deposisi matriks ekstraseluler (ECM). Secara umum, hubungan sitokin-sitokin proinflamasi dan MMP dalam menyebabkan kerusakan ginjal dapat dilihat pada gambar 7 berikut. (Olmo *et al.*, 2016; Cheng *et al.*, 2017; Iet *et al.*, 2019, Fernandez *et al.*, 2020)





Gambar 7. Mekanisme kerusakan matriks ekstraseluler pada PGK (Fernandez, et al., 2020)

Adanya sitokin-sitokin proinflamasi yang dilepaskan selama cedera pada ginjal, termasuk  $TNF\ \alpha$  dan  $TNF\ \beta$ , memegang peranan penting pada perkembangan PGK.  $TNF\ \alpha$  tidak hanya menginduksi ekspresi MMP-2, namun juga mempromosikan aktivasi pro-MMP-2 dan juga meningkatkan aktivitas MMP-2. Sebaliknya, adanya inhibisi pada MMP-2, juga akan menghambat konversi dari pro  $TNF\ \alpha$  menjadi  $TNF\ \alpha$ . Hal ini menunjukkan ada hubungan timbal balik kedua marker tersebut dan dianggap berkontribusi penting pada perlangsungan PGK. (Henriet *et al.*, 2019; Fernandez *et al.*, 2020)

Peranan stress oksidatif pada perlangsungan PGK juga memegang peran penting, stress oksidatif ini sering dikaitkan dengan fil. Progresivitas PGK dikaitkan dengan adanya proses degeneratif fibrosis pada jaringan, mengakibatkan akumulasi netrofil, yang akan fagosit debris jaringan. Selama proses fagositosis oleh netrofil,



kebutuhan oksigen akan meningkat, dan bagian dari molekul oksigen di bawah reaksi katalitik NADPH dan NADH oksidase akan berubah menjadi radikal bebas oksigen yang menginduksi stress oksidatif. Hal ini semakin memperburuk cedera inflamasi pada PGK. Dengan perkembangan PGK, fibrosis interstitial ginjal semakin diperparah, yang selanjutnya menghambat difusi oksigen, akhirnya menyebabkan hipoksia berat. Hipoksia semakin memperburuk OS, sehingga membentuk lingkaran setan, yang akhirnya mengarah pada eksaserbasi fibrosis lebih lanjut. (Henriet *et al.*, 2019)

### C. Laju Filtrasi Glomerulus

#### 1. Definisi

Nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) merupakan parameter yang memberikan gambaran fungsi ginjal. Pada PGK terjadi penurunan total nefron baik ukuran maupun jumlahnya, perubahan struktur tubulointerstisial, penebalan membran basalis glomerulus dan glomerulosklerosis. Perhitungan LFG berperan penting dalam diagnosis dan manajemen penyakit-penyakit pada ginjal. Dilakukan dengan menilai rerata fungsi substansi dari glomerulus hingga kapsul bowman oleh kedua nefron ginjal selama periode tertentu.

Nilai eLFG ditentukan oleh tekanan filtrasi glomerulus, permukaan dinding kapiler glomerulus, dan permeabilitas untuk zat terlarut. Berdasarkan *National Kidney Foundation*, nilai LFG normal berkisar antar 90-120 mL/menit/1.73m<sup>2</sup>. Perhitungan eLFG pada PGK dilakukan untuk menentukan stadium kerusakan ginjal. Stadium kerusakan ginjal dibedakan menjadi 5 berdasarkan nilai LFGnya; stadium 1 dengan nilai LFG normal, stadium 2 dengan penurunan LFG ringan, stadium 3 penurunan LFG ng-berat, stadium 4 penurunan LFG berat, dan stadium 5 dengan LFG ginjal yang memerlukan terapi hemodialisis. Adanya penurunan LFG



telah dijadikan sebagai salah satu kriteria diagnostik PGK. (KDIGO 2012)

## 2. Metode Penilaian eLFG

Besarnya eLFG sama dengan klirens suatu bahan yang difiltrasi secara bebas oleh glomerulus, tidak direabsorpsi dan tidak disekresi oleh tubulus ginjal. Beberapa rumus yang digunakan untuk memperkirakan eLFG melalui kadar kreatinin serum adalah: (Cockcroft, 1976; Levey, 2009; Manjunat 2001)

### 1. Rumus *Cockroft-Gault*

$$\text{eLFG (ml/mnt)} : \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan (kg)} \times 1,73 \times (0,85 \text{ jika wanita})}{72 \times \text{kreatinin serum (mg/dl)}}$$

### 2. Rumus *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* :

$$\text{eLFG (ml/mnt/1,73m}^2) = 186 \times (\text{kreatinin serum})^{-1,154} \times (\text{umur})^{-0,203} \times (0,742) \times (1,210)$$

### 3. Rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinin*

$$\begin{aligned} \text{eLFG (ml/menit/1,73m}^2) \\ = 141 \times \min(\text{SCr/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr/k}, 1)^{-1,209} \times (0,993)^{(\text{usia})} [x \\ 1,018 \text{ (bila wanita)}] [x 1,159 \text{ (ras negro)}] \end{aligned}$$

$\alpha$ : ketepatan untuk wanita (-0,329) dan untuk pria (-0,411)

k : ketetapan wanita (0,7) dan pria (0,9)

min: nilai minimal dari sCr/k atau 1 maks:

nilai maksimal sCr/k atau 1

### 4. Rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Cystatin C*

$$\begin{aligned} \text{LFG (ml/menit/1,73m}^2) \\ = 133 \times \min(\text{SCysC}/0,8, 1) - 0,499 \times \max(\text{SCysC}/0,8, 1) - 1,328 \times \\ (0,996)^{(\text{usia})} [x 0,932 \text{ (bila wanita)}] \end{aligned}$$



erhitungan eLFG pada anak ditentukan dengan Rumus *Schwartz*

$$\text{eLFG} = (k \times \text{TB} / \text{Serum kreatinin (mg/dL)})$$

K : konstanta (nilai konstanta berdasarkan usia dan jenis kelamin)  
Neonatus – 1 tahun  $k=0,33$  (prematur);  $0,45$  (aterm)  
Anak usia 1-13 tahun  $k=0,55$   
Anak perempuan  $>13$  tahun  $k=0,55$   
Anak laki-laki  $>13$  tahun  $k=0,70$   
TB: tinggi badan (cm)

#### D. Hubungan antara MMP-2 dan LFG

Secara umum, perubahan kompleks yang terjadi pada PGK terdiri dari fibrosis interstisial progresif, sklerosis glomerulus, kelainan vaskuler, dan kalsifikasi. Masing-masing kompartemen ginjal (glomerulus, tubulointerstitium, dan vaskuler) memiliki berbagai jenis matriks ekstraseluler (ECM), baik membran basal maupun membran non-basal (interstitial), yang strukturnya dapat dipengaruhi oleh fibrosis, sklerosis maupun kelainan patologis lain. Fibrosis ginjal dianggap sebagai hasil akhir dari semua PGK terlepas dari apapun etiologinya. (Vaidya *et.al*, 2022; Webster *et al*, 2017; Yang *et al.*, 2020; Gonzales *et al.*, 2013)

Enzim MMP-2 atau gelatinase A ditemukan di dalam komponen matriksekstraseluler, efek kerjanya mampu mendegradasi semua komponen ECM, dan dianggap bertanggung jawab terhadap suatu *remodeling* patologis jaringan, termasuk organ ginjal. Adanya akumulasi ECM yang berlebihan di ginjal terutama kolagen, berhubungan dengan hilangnya fungsi organ karena jaringan normal digantikan oleh jaringan parut. Akumulasi miofibroblas, ditandai dengan peningkatan ekspresi  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), berkorelasi dengan progresifitas PGK. Penghancuran parenkim renal, penipisan mikrovaskular, dan berkurangnya fungsi nefron secara progresif dapat dinilai dengan pengukuran laju filtrasi glomerulus yang merupakan parameter dari penurunan fungsi ginjal. Pada PGK, semakin berat dan luas kerusakan struktural dan fungsional nefron, akan berdampak pada laju filtrasi glomerulus yang makin menurun. Adanya kadar MMP-2 serum yang tinggi dan LFG yang rendah memberikan gambaran memberatnya stadium PGK.

