

**KORELASI KADAR *TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-1* SERUM
DENGAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA SUBJEK
PENYAKIT GINJAL KRONIK**

***CORRELATION OF SERUM *TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-1*
LEVELS WITH ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHRONIC
KIDNEY DISEASE SUBJECTS***

VEBRY SETYA PUTRI

C085222003



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2026

HASIL KARYA AKHIR

**KORELASI KADAR *TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-1* SERUM
DENGAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA SUBJEK
PENYAKIT GINJAL KRONIK**

***CORRELATION OF SERUM TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-1
LEVELS WITH ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE IN THE
SUBJECT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE***

**dr. VEBRY SETYA PUTRI
C085222003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**KORELASI KADAR *TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-1* SERUM
DENGAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA SUBJEK
PENYAKIT GINJAL *KRONIK***

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelas Spesialis

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan diajukan oleh

**VEBRY SETYA PUTRI
C085222003**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

HALAMAN PENGESAHAN**TESIS**

Korelasi kadar Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Serum dengan
Nilai Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Pada Subjek Penyakit Ginjal Kronik

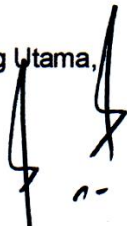
Vebry Setya Putri
C085222003

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Spesialis pada Rabu, 29 April 2026
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan pada

Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama,



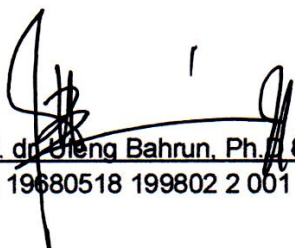
Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), MHPE
NIP. 19790905 200604 2 001

Pembimbing Pendamping,



dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)
NIP. 19630223 199003 2 003

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik,



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 19680503 199603 2 001

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, hasil tesis berjudul **“KORELASI KADAR TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-1 SERUM DENGAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA SUBJEK PENYAKIT GINJAL KRONIK”** adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), MHPE sebagai Pembimbing Utama, dan dr. Fitriani Mangarengi, Sp. PK(K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16 April 2026



VEBRY SETYA PUTRI

C085222003

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahiim, Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah Subhanahu wa ta'ala yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang karena atas Berkah dan Rahmat-Nya maka penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **"Korelasi Kadar *Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase-1* Serum dengan Nilai Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Pada Subjek Penyakit Ginjal Kronik"** sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Spesialis Patologi Klinik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi yang membangun dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Sehingga pada kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr.dr.Yuyun Widaningsih,M.Kes,Sp.PK(K),MHPE selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan dr.Fitri Mangarengi,Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris dan Pembimbing, Dr.dr.Andi Alfian Zainuddin,M.KM sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.GK,Sp.PD,K-GH,FINASIM, dr.Agus Alim Abdullah,Sp.PK(K) sebagai Anggota dan Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini. Penghargaan yang tinggi juga penulis sampaikan kepada Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dan Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah mengizinkan penulis untuk melaksanakan penelitian di Laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUMRC) RS Universitas Hasanuddin Makassar, dan kepada pimpinan Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo atas kesempatan untuk menggunakan fasilitas dan peralatan di Poliklinik dan Instalasi Rawat Inap Divisi Ginjal Hipertensi di RS Wahidin Sudirohusodo, dan Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Wahidin Sudirohusodo. Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, (Alm.) Prof.Dr.dr.Hardjoeno,Sp.PK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK UNHAS.
2. Guru sekaligus orang tua kami, Bapak dr.H.Ibrahim Abdul Samad,Sp.PK(K) dan Ibu dr.Hj.Adriani Badji,Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Bagian Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof.dr.Mansyur Arif,Ph.D,Sp.PK(K) dan Prof.dr.Uleng Bahrn,Sp.PK(K),Ph.D sebagai Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan dan dukungan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta motivator dalam proses perkuliahan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr.dr.Yuyun Widaningsih, M.Kes,Sp.PK(K),MHPE. Guru kami yang telah membimbing, mengajar, memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS saat ini, Prof.dr.Uleng Bahrn,Sp.PK(K),Ph.D. Guru sekaligus orang tua kami tercinta yang bijaksana, senantiasa membimbing, mengasahi dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat penulis supaya lebih maju dan dapat menyelesaikan pendidikan dengan tepat waktu.
6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, (Alm.) dr.Raehana Samad,M.Kes,Sp.PK(K). Guru kami yang telah membimbing, mengajar, memberikan banyak ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan dan kebaikan hatinya.

7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS saat ini, dr.Kartika Paramita,Sp.PK,MHPE. Guru sekaligus orang tua kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Dosen pembimbing akademik Prof.dr.Uleng Bahrin,Sp.PK(K),Ph.D sebagai pembimbing akademik sekaligus guru besar kami yang senantiasa membimbing dan telah bersedia untuk meluangkan waktu berdiskusi, memberikan masukan, yang selalu memantau penulis untuk selalu cepat dan tepat waktu dalam menyelesaikan tugas selama pendidikan dan selalu memberikan arahan serta nasihat selama penulis menjalani pendidikan.
9. Pembimbing metodologi penelitian Dr.dr.Andi Alfian Zainuddin,M.KM yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
10. Dosen-dosen penguji Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.GK,Sp.PD,K-GH, FINASIM dan dr.Agus Alim Abdullah,Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk berdiskusi, memberikan kami ilmu, saran dan masukan dalam penyempurnaan naskah karya akhir ini.
11. Semua guru, supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada tahap penyusunan karya akhir ini.
12. Direktur RS Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, Kepala Instalasi Laboratorium RS Dr. Tadjuddin Chalid, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Anak, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam, beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
14. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian.
15. Kepada seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
16. Kepada rekan-rekan sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada rekan sejawat angkatan periode Januari 2023 tersayang "Retikulosit": dr. Ayu, dr. Anya, dr. Mimi, dr. Sita, dr. Lara, dr. Iis, dr. Wana, dr. Putri, dr. Sofi, dr. Olfa, dr. Nova, dr. Dewi, dan dr. Riko yang telah berjuang bersama dengan berbagi suka dan duka selama masa pendidikan. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai kapanpun dan dimanapun.
17. Kak Fitri, Kak lin, Kak Ugi, Kak Ismi, dan Ibu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
18. Kepada rekan sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang tersayang terutama "Geng Taputar" dr.Uyha, dr.Billa, dr.Anya, dr.Ayu, dr.Mimi, dr.Sita, dan dr.Ningrum yang terus kebersamaan penulis hingga akhir proses pendidikan dan penyusunan tesis.
19. Kepada rekan-rekan analis yang turut membantu penulis dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini, Terima kasih banyak atas dukungannya.
20. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan yang sangat berarti kepada penulis selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, penulis ucapkan banyak terima kasih.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis haturkan teruntuk kepada kedua orang tua yang tercinta dan terkasih, Mamaku tersayang Dra. Hj. Femi Umar Hiola, Papaku terkasih Drs. H. Robin Herman Daud, M.Si serta Mertua Bapak H. Imran Bagu, SE, M.M dan Ibuk Hj. Zumran Hilipito, SE yang selalu memberikan segala nasihat dan pelajaran hidup, serta dukungan hingga penulis bisa sampai di tahap ini termasuk dukungan dan restunya untuk penulis berkesempatan melanjutkan pendidikan spesialisasi dan nasihat untuk selalu bertumbuh dan berkembang menjadi pribadi yang lebih baik. Ucapan terima kasih yang tulus dihaturkan teruntuk suami tercinta, terkasih dan tersayang dr. Asep Metrika dengan penuh kecintaan penulis atas segala kesabaran hatinya dan bantuan yang sangat luar biasa, dukungan moril, dukungan materi, pengorbanan, pengertian, kasih sayang, ridho dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan penulis dalam menempuh pendidikan spesialis. Ucapan terima kasih teruntuk Anandaku tercinta, terkasih dan tersayang Muhammad Kaysan Syafiq Andasri atas keikhlasan, kesabaran dan besar hatinya untuk selalu menunggu selama penulis menyelesaikan masa pendidikan sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan. Ucapan terima kasih kepada saudaraku tercinta dr. Sitty Amalia Daud, dr. Tirta Yuda, drg. Try Fuji Astuty, dan Adek Cahya Madinatul Ilmi Mahdiyah yang selama proses pendidikan banyak memberi dukungan, semangat dan bantuan moril yang tidak ternilai. Dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis haturkan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat, ridho dan doa tulus selama ini telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menyelesaikan pendidikan.

Terima kasih penulis sampaikan juga kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini, perkenalkan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja 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 mendatang.

Penulis



Vebry Setya Putri

ABSTRAK

Veby Setya Putri. **Korelasi kadar *tissue inhibitor of metalloproteinase-1* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada subjek penyakit ginjal kronik** (dibimbing oleh Yuyun Widaningsih dan Fitriani Mangarengi)

Latar belakang: Penyakit Ginjal Kronik menjadi masalah kesehatan global yang semakin meningkat prevalensinya serta sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus yang digunakan untuk menentukan stadium PGK dan memandu terapi tetapi memiliki sejumlah keterbatasan, seperti sensitivitas yang rendah dalam mendeteksi kerusakan ginjal tahap awal dan variasi yang cukup tinggi. Protein *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1* (TIMP-1) berperan penting dalam fibrosis ginjal dan menjadi salah satu biomarker potensial untuk PGK namun belum banyak diteliti.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi kadar TIMP-1 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada subjek dengan PGK.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 84 subjek PGK di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo. Data dikumpulkan dari Oktober 2025 hingga Desember 2025 yang terdiri dari 50 subjek laki-laki dan 34 subjek perempuan terdiagnosis PGK stadium 1 sampai stadium 5 (*End Stage Renal Disease*). Pemeriksaan TIMP-1 dengan metode ELISA dan eLFG menggunakan rumus CKD-EPI kreatinin. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji *Spearman*, *Kruskal-Wallis*, dan *Mann-Whitney* sesuai distribusi data.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa didominasi oleh usia 56-65 tahun (35.7%), jenis kelamin laki-laki 50 subjek (59.5%) dan stadium PGK yaitu stadium 5 sebanyak 24 subjek (28.6%). Rerata kadar TIMP-1 tertinggi pada subjek dengan stadium IIIA (22,94 ng/mL) dan terendah pada stadium I (10,07 ng/mL), dengan perbedaan bermakna antar stadium ($p=0,002$). Terdapat korelasi negatif antara kadar TIMP-1 dan eLFG ($r = -0,231$; $p = 0,035$), tetapi tidak bermakna terhadap stadium PGK ($p = 0,354$). Kadar TIMP-1 menunjukkan perbedaan bermakna berdasarkan kelompok usia. Analisis subkelompok menunjukkan bahwa korelasi negatif antara TIMP-1 dan eLFG paling kuat pada stadium IIIA.

Kesimpulan: Kadar TIMP-1 cenderung meningkat seiring progresivitas PGK dan berkorelasi negatif dengan nilai eLFG. TIMP-1 dapat dinilai sebagai suatu pemeriksaan tambahan untuk progresivitas PGK.

Kata Kunci: *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1* Serum, Nilai estimasi laju filtrasi glomerulus, Penyakit ginjal kronik

ABSTRACT

Veby Setya Putri. **Correlation of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels with estimated glomerular filtration rate in subjects with chronic kidney disease** (supervised by Yuyun Widaningsih and Fitriani Mangarengi)

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem with increasing prevalence and a significant cause of morbidity and mortality. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) is used to stage CKD and guide therapy, but it has several limitations, such as low sensitivity in detecting early kidney damage and significant variation. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1) plays a key role in kidney fibrosis and is a potential biomarker for CKD, but has not been widely studied.

Objective: This study aimed to analyze the correlation between serum TIMP-1 levels and estimated glomerular filtration rate in subjects with CKD.

Methods: This study is an analytical observational study with a cross-sectional design involving 84 CKD subjects from Wahidin Sudirohusodo Hospital. Data were collected through from October 2025 to December 2025 consisting of 50 male and 34 female with CKD ranging from stage 1 to stage 5 (End-Stage Renal Disease). TIMP-1 levels were measured using the ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method, and eGFR data calculated from serum creatinine values using the CKD-EPI creatinine formula. Statistical analysis was performed using the Spearman, Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney tests according to data distribution.

Results: The results showed that majority of subjects were aged 56–65 years (35.6%), with 50 male subjects (59.5%) and 34 subjects (28.6%) in CKD stage 5. The highest mean TIMP-1 levels were found in patients with stage IIIA (22.94 ng/mL) and the lowest in stage I (10.07 ng/mL), with significant differences between stages ($p = 0.002$). There was a weak negative correlation between TIMP-1 levels and eGFR ($r = -0.231$; $p = 0.035$), but not significantly with CKD stages. TIMP-1 levels also showed significant differences based on age groups. Subgroup analysis showed that the negative correlation between TIMP-1 and eGFR was strongest in stage IIIA.

Conclusion: TIMP-1 levels trend to increase with CKD progression and are negatively correlated with eGFR. TIMP-1 can be assessed as an additional biomarker for CKD progression.

Keywords: Serum Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1, estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease

Daftar Isi

Daftar Isi	x
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Singkatan	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.3.2 Tujuan Umum	2
1.3.3 Tujuan Khusus	2
1.4. Hipotesis	2
1.5. Manfaat Penelitian	2
1.5.2 Manfaat Teoritis	2
1.5.3 Manfaat Praktis	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
1.6. Penyakit Ginjal Kronik (PGK)	3
1.6.2 Definisi PGK	3
1.6.3 Etiologi PGK	3
1.6.4 Patofisiologi PGK	5
1.6.5 Klasifikasi Stadium PGK	7
1.7. Laju Filtrasi Glomerulus	7
1.7.2 Pengertian dan Perkembangan Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus	7
1.7.3 Metode Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus	8
1.7.4 Faktor yang mempengaruhi nilai eLFG	9
1.8. <i>Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase-1 (TIMP-1)</i>	10
1.8.2 Struktur dan Fungsi TIMP-1	10
1.8.3 Peran TIMP -1 dalam Fungsi Ginjal	11
1.8.4 <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1</i> Sebagai Biomarker PGK ..	13
1.9. Kerangka Teori	14
1.10. Kerangka Konsep	15
BAB III METODE PENELITIAN	16
1.11. Desain Penelitian	16

1.12. Tempat dan Waktu Penelitian	16
1.12.2 Tempat Penelitian.....	16
1.12.3 Waktu Penelitian	16
1.13. Populasi Penelitian.....	16
1.14. Sampel Penelitian	16
1.15. Perkiraan Besaran Sampel	16
1.16. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	17
1.16.2 Kriteria inklusi :	17
1.16.3 Kriteria eksklusi :	17
1.17. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	17
1.18. Teknik Pengumpulan Data	17
1.18.2 Alokasi Subjek.....	17
1.18.3 Cara Penelitian.....	17
1.18.4 Prosedur Pemeriksaan Kadar TIMP-1.....	18
1.19. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	20
1.20. Metode Analisis dan Pengolahan Data	21
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	23
4. 1. Hasil Penelitian.....	23
4.1. 1. Karakteristik Subjek Penelitian	23
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	34
5. 1. Kesimpulan	34
5. 2. Saran.....	34
DAFTAR PUSTAKA	35

Daftar Gambar

Gambar 1 struktur makroskopik dan mikroskopik ginjal manusia.....	5
Gambar 2 mekanisme fibrosis ginjal melalui transdiferensiasi epitel- mesenkimal	
Gambar 1 struktur makroskopik dan mikroskopik ginjal manusia	5
Gambar 2 mekanisme fibrosis ginjal melalui transdiferensiasi epitel-mesenkimal	6
Gambar 3 struktur TIMP-1 2D dan 3D memperlihatkan domain C-terminal dan N- terminal	
Gambar 2 mekanisme fibrosis ginjal melalui transdiferensiasi epitel- mesenkimal	6
Gambar 3 struktur TIMP-1 2D dan 3D memperlihatkan domain C-terminal dan N- terminal	10
Gambar 4 Biomarker cedera ginjal yang berasal dari glomerulus, tubulus, dan interstitium.	
Gambar 3 struktur TIMP-1 2D dan 3D memperlihatkan domain C- terminal dan N-terminal	10
Gambar 4 Biomarker cedera ginjal yang berasal dari glomerulus, tubulus, dan interstitium.	12
Gambar 5 Perbandingan TIMP-1 berdasarkan stadium PGK.....	25
Gambar 6 Korelasi TIMP-1 dengan Ureum	27
Gambar 7 Korelasi TIMP-1 dengan Ureum	28

Daftar Tabel

Tabel 3 Nilai rerata, median, minimal dan maksimal karakteristik penelitian	23
Tabel 4 Perbandingan kadar TIMP-1 serum dengan usia, jenis kelamin dan stadium PGK	24
Tabel 5 Perbandingan parameter laboratorium menurut jenis kelamin	25
Tabel 6 Perbandingan parameter laboratorium menurut stadium PGK	26
Tabel 7 Korelasi kadar TIMP-1 serum dengan nilai eLFG	27
Tabel 8 Korelasi kadar TIMP-1 serum dengan stadium PGK	28
Tabel 9 Korelasi kadar TIMP-1 serum dengan stadium PGK	28
Tabel 10 Korelasi kadar TIMP-1 serum dengan nilai eLFG berdasarkan usia	29

Daftar Singkatan

α -SMA	α -smooth muscle actin
ACR	Albumin-to-Creatinine Ratio
ADH	Anti Diuretik Hormone
ATP	Adenosin Triphospat Product
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DGF	Delayed Graft Function
ECM	Extracellllular Matrix
eLFG	estimasi <i>Glomerular Filtration Rate</i>
EMT	Epithelial-Mesenchymal Transition
ESKD	End-Stage Kidney Disease
ETC	Electron Transport Chain
FSGS	Focal Segmental Glomerosclerosis
FSP-1	Fibroblast-Specific Protein-1
GPx	Glutathione Peroxidase
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMP	Metalloproteinase
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PETIA	Particle-Enhanced Turbidimetric Assay
PGK	Penyakit Ginjal Kronik
ROS	Reactive Oxygen Species
TGF	Transforming Growth Factor
TIMP-1	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1
SOD	Superoxide Dismutase
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan kondisi progresif yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara bertahap yang bersifat persisten dan berlangsung dalam jangka waktu selama tiga bulan hingga dapat mencapai gagal ginjal stadium akhir (Mallamaci & Tripepi, 2024). Penyakit Ginjal Kronik menjadi masalah kesehatan global yang semakin meningkat prevalensinya, menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Salah satu parameter utama dalam menilai fungsi ginjal adalah nilai estimasi *Glomerular Filtration Rate* (eLFG) yang digunakan untuk menentukan stadium PGK dan memandu terapi. Pengukuran nilai eLFG berbasis kreatinin memiliki sejumlah keterbatasan, seperti sensitivitas yang rendah dalam mendeteksi kerusakan ginjal tahap awal dan variasi individual yang cukup tinggi (Provenzano et al., 2024).

Penyakit Ginjal Kronik merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat penyakit tidak menular. Berdasarkan *Global Burden of Disease Study* 2021, PGK menempati peringkat ke-12 sebagai penyebab kematian global, dengan lebih dari 1,2 juta kematian setiap tahunnya dengan diperkirakan 700 juta orang di seluruh dunia menderita PGK (Francis et al., 2024). Indonesia sekitar 12,5% populasi dewasa menderita PGK, dengan diabetes mellitus dan hipertensi sebagai faktor utama yang berkontribusi terhadap peningkatan kasus (Hustrini et al., 2022). Tingginya prevalensi penyakit ini, diperlukan pendekatan diagnostik yang lebih akurat untuk mendeteksi progresivitas PGK sejak dini dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

Perkembangan di bidang nefrologi dalam beberapa dekade terakhir telah mengarah pada identifikasi biomarker baru yang memberikan wawasan tambahan mengenai progresi PGK. Protein *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1* (TIMP-1) menjadi salah satu biomarker yang menarik perhatian karena perannya dalam menghambat aktivitas *Matrix Metalloproteinases* (MMPs). Protein ini berkontribusi dalam proses remodeling jaringan, fibrosis ginjal, dan inflamasi, yang merupakan faktor utama dalam progresivitas PGK (Papadopoulou-Marketou et al., 2021).

Metode penilaian fungsi ginjal saat ini masih bergantung pada kreatinin serum dan nilai eLFG yang memiliki beberapa keterbatasan, termasuk kurangnya sensitivitas dalam mendeteksi perubahan awal pada fungsi ginjal (Provenzano et al., 2024). Oleh karena itu, penelitian mengenai peran biomarker seperti TIMP-1 menjadi semakin relevan. Beberapa studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa kadar TIMP-1 meningkat pada subjek dengan fibrosis ginjal yang progresif, namun hubungan kuantitatif antara kadar TIMP-1 serum dengan nilai eLFG masih belum dapat disimpulkan secara konsisten (Kökény et al., 2022). Beberapa penelitian melaporkan adanya korelasi antara kadar TIMP-1 dan nilai eLFG (Papadopoulou-Marketou et al., 2021).

Hasil penelitian Behairy et al. (2025) menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara kadar TIMP-1 dan nilai eLFG pada subjek PGK, dengan nilai koefisien korelasi ($r = -0.45$ dan $P = 0.01$). Hal ini mengindikasikan bahwa semakin tinggi kadar TIMP-1 yang merupakan penanda aktivitas fibrosis dan inflamasi, maka fungsi ginjal cenderung semakin menurun, sebagaimana terlihat dalam penurunan nilai eLFG. Penemuan ini mendukung peran TIMP-1 sebagai biomarker dalam memprediksi progresivitas PGK, khususnya pada subjek yang mengalami komplikasi seperti *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (Mostafa et al., 2025).

Penelitian mengenai hubungan spesifik antara kadar TIMP-1 serum dan nilai eLFG di Indonesia masih sangat terbatas, padahal faktor genetik dan lingkungan dapat mempengaruhi progresi PGK secara signifikan (Mimura et al., 2025). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi korelasi antara kadar TIMP-1 serum dengan nilai eLFG pada subjek PGK.

Penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia terkait korelasi antara kadar TIMP-1 dan nilai eLFG pada subjek PGK, khususnya di Rumah Sakit Wahidin Makassar. Sehingga diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam bidang nefrologi dan laboratorium serta memiliki implikasi praktis dalam deteksi dini dan manajemen PGK yang lebih optimal. Jika korelasi antara kadar TIMP-1 serum dan nilai eLFG dapat dikonfirmasi, maka TIMP-1 berpotensi digunakan sebagai biomarker tambahan dalam sistem diagnostik PGK. Hal ini tidak hanya akan membantu klinisi dalam membuat keputusan terapi yang lebih tepat, tetapi juga dapat berkontribusi pada kebijakan kesehatan yang lebih presisi untuk mengurangi prevalensi PGK di tingkat nasional maupun global.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana korelasi kadar *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada subjek Penyakit Ginjal Kronik?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.2 Tujuan Umum

Menilai korelasi antara kadar TIMP-1 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada subjek dengan Penyakit Ginjal Kronik.

1.3.3 Tujuan Khusus

- Mengukur kadar TIMP-1 dalam serum pada subjek PGK.
- Mengukur nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada subjek PGK.
- Menganalisis korelasi antara kadar TIMP-1 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada subjek PGK.
- Menganalisis kadar TIMP-1 serum sebagai prediktor tingkat keparahan fibrosis ginjal pada subjek PGK.

1.4. Hipotesis

Terdapat korelasi antara kadar *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada subjek PGK. "Semakin tinggi kadar TIMP-1 serum, maka semakin rendah nilai eLFG pada subjek PGK."

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.2 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi ilmiah mengenai korelasi antara kadar TIMP-1 dan nilai eLFG, sehingga dapat menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya dengan menggunakan biomarker lainnya.

1.5.3 Manfaat Praktis

- Memberikan informasi tentang peranan kadar TIMP-1 sebagai marker tambahan dalam pemantauan PGK, memungkinkan deteksi dini dan intervensi yang lebih baik.
- Memberikan informasi kepada klinisi dalam mengembangkan strategi pengelolaan yang lebih baik untuk subjek PGK dengan fokus pada penggunaan TIMP-1 untuk memantau progresi penyakit dan menyesuaikan rencana perawatan secara akurat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.6. Penyakit Ginjal Kronik (PGK)

1.6.2 Definisi PGK

Penyakit Ginjal Kronik merupakan suatu kondisi medis yang ditandai dengan gangguan struktur atau fungsi ginjal yang bersifat persisten dan berlangsung dalam jangka waktu yang lama, yakni sekurang-kurangnya selama tiga bulan atau lebih. Gangguan ini dapat bersifat irreversible dan progresif, sehingga berdampak signifikan terhadap status kesehatan individu secara keseluruhan. Penyakit Ginjal Kronik bukan hanya sekadar penurunan fungsi ginjal, tetapi juga mencakup berbagai manifestasi patologis lain yang menunjukkan adanya kerusakan pada ginjal, baik secara anatomis maupun fungsional (Ba et al., 2021).

Secara klinis, PGK didefinisikan berdasarkan dua kriteria utama. Pertama, adanya penurunan laju filtrasi glomerulus hingga di bawah 60 mL/menit/1,73 m² yang berlangsung terus-menerus selama minimal tiga bulan. Laju filtrasi glomerulus merupakan indikator utama dalam menilai kemampuan ginjal untuk menyaring limbah metabolik dan kelebihan cairan dari dalam darah. Penurunan laju filtrasi glomerulus secara kronik menandakan penurunan kapasitas ginjal untuk menjalankan fungsinya secara optimal. Kedua, meskipun laju filtrasi glomerulus masih dalam kisaran normal, diagnosis PGK tetap dapat ditegakkan apabila terdapat bukti kerusakan ginjal yang bersifat persisten seperti albuminuria, abnormalitas sedimen urin, gangguan keseimbangan elektrolit, kelainan fungsi tubular ginjal, kelainan struktural ginjal, serta adanya riwayat transplantasi ginjal (Vaidya & Aeddula, 2025).

Menurut WHO dalam Tonelli et al., 2020 menyatakan pada tahun 2019, PGK menyebabkan 254.028 kematian di seluruh dunia, dengan rincian 131.008 kematian pada laki-laki dan 123.020 kematian pada perempuan. Angka kematian yang distandarkan berdasarkan usia untuk penyakit ginjal diperkirakan mencapai 15,6 kematian per 100.000 penduduk. Namun, angka ini bervariasi secara signifikan antar negara, dengan Nikaragua mencatatkan angka kematian tertinggi, yakni 73,9 kematian per 100.000 penduduk, sementara Kanada memiliki angka kematian terendah, yaitu 5,0 kematian per 100.000 penduduk. Secara umum, di sebagian besar negara, angka kematian akibat penyakit ginjal lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan.

Menurut data RISKESDAS (2023), Prevalensi PGK di Indonesia tercatat sebesar 2%, dan pada tahun 2024 mengalami kenaikan menjadi 3,8%. Berdasarkan data RISKESDAS (2024), kelompok usia di atas 75 tahun memiliki prevalensi PGK tertinggi, yaitu 0,6%, lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok usia lainnya. Prevalensi PGK pada laki-laki di Indonesia tercatat sebesar 0,3%, lebih tinggi dibandingkan Perempuan. Selain itu, prevalensi PGK di Indonesia sekitar 0,2% meningkat seiring bertambahnya usia. Peningkatan ini terlihat pada kelompok usia 33-44 tahun (0,3%), kelompok usia 45-54 tahun (0,4%), serta kelompok usia 55-74 tahun (0,5%). Provinsi dengan prevalensi PGK tertinggi adalah Kalimantan utara (0,64%), sementara terendah ada di Sulawesi Barat (0,18%).

1.6.3 Etiologi PGK

Etiologi PGK sangat beragam dan menunjukkan kompleksitas dari faktor-faktor penyebab yang dapat memperburuk gangguan struktur maupun fungsi ginjal secara kronik. Secara umum, penyebab PGK dapat diklasifikasikan dalam beberapa kelompok besar berdasarkan mekanisme patofisiologis dan latar belakang penyakit yang mendasarinya pada Tabel 1. (Hustrini et al., 2024)

Tabel 1. Etiologi Penyakit Ginjal Kronik	
1. Penyakit Ginjal Primer	a. Glomerulonefritis kronik b. Nefropati IgA c. Glomerulosklerosis fokal segmental (FSGS)
2. Penyakit Ginjal Sekunder	a. Nefropati diabetik (komplikasi diabetes melitus tipe 1 dan 2) b. Nefropati hipertensif c. Lupus nefritis (pada lupus eritematosus sistemik)
3. Obstruksi Saluran Kemih Kronik	a. Batu ginjal bilateral b. Hipertrofi prostat jinak atau kanker prostat c. Kelainan kongenital (seperti obstruksi ureteropelvik)
4. Penyakit Keturunan dan Kongenital	a. Penyakit ginjal polikistik autosomal dominan b. Sindrom Alport
5. Penyakit Vaskular Ginjal	a. Nefrosklerosis akibat aterosklerosis b. Vaskulitis sistemik

Pertama, penyakit ginjal primer merupakan penyebab langsung dari kerusakan ginjal yang berasal dari jaringan ginjal, terutama glomerulus. Kondisi ini meliputi glomerulonefritis kronik, yaitu peradangan jangka panjang pada glomerulus yang menyebabkan kerusakan progresif; nefropati IgA, yang merupakan akumulasi imunoglobulin A di glomerulus dan memicu peradangan; serta *Focal Segmental Glomerularsclerorsis* (FSGS) yakni kondisi sebagian glomerulus mengalami pengerasan yang berdampak pada penurunan fungsi filtrasi ginjal secara bertahap (Garland et al., 2023).

Kedua, PGK dapat disebabkan akibat dari penyakit ginjal sekunder, yaitu kerusakan ginjal yang disebabkan oleh penyakit sistemik lain. Contohnya adalah nefropati diabetik, komplikasi yang umum terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2, yang ditandai oleh kerusakan pembuluh darah kecil di ginjal akibat hiperglikemia kronik (Agarwal, 2021). Selain itu, nefropati hipertensif merupakan akibat dari tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol dalam jangka panjang dan menyebabkan kerusakan pembuluh darah ginjal. Penyakit autoimun seperti SLE dapat menyebabkan lupus nefritis, yakni peradangan ginjal akibat deposisi kompleks imun di glomerulus (Ameer et al., 2022).

Ketiga, obstruksi saluran kemih kronik menjadi salah satu etiologi penting PGK karena hambatan aliran urin yang berkepanjangan dapat meningkatkan tekanan di dalam ginjal dan menyebabkan kerusakan struktural. Obstruksi ini dapat disebabkan oleh batu ginjal bilateral, hipertrofi prostat jinak maupun kanker prostat, serta kelainan kongenital, seperti obstruksi pada ureteropelvik yang menghambat aliran urin sejak lahir (Mañas et al., 2024).

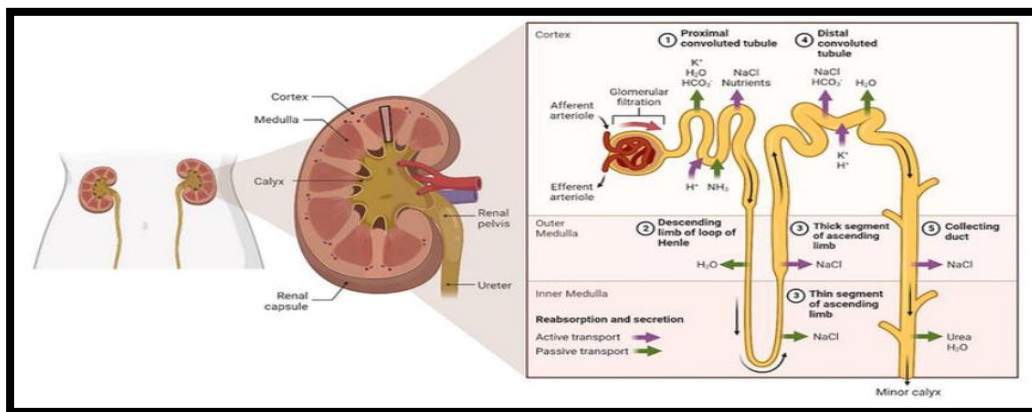
Selanjutnya, terdapat penyebab yang bersifat kongenital yaitu kelainan genetik yang secara langsung mempengaruhi struktur dan fungsi ginjal. Contohnya adalah penyakit ginjal polikistik autosomal dominan, terbentuknya kista-kista multipel dalam jaringan ginjal menyebabkan penurunan fungsi secara progresif. Sindrom Alport, yaitu gangguan genetik yang memengaruhi membran basal glomerulus, juga dapat menyebabkan PGK, disertai kelainan pendengaran dan penglihatan (Watson et al., 2025).

Terakhir, penyakit vaskular ginjal juga menjadi factor etiologi PGK. Nefrosklerosis merupakan pengerasan pembuluh darah kecil akibat aterosklerosis, dapat mengurangi aliran darah ke ginjal dan merusak jaringan ginjal secara bertahap. Kondisi vaskulitis sistemik, yaitu peradangan pembuluh darah yang dapat merusak vaskularisasi ginjal (Düsing et al., 2021).

1.6.4 Patofisiologi PGK

Struktur makroskopik dan mikroskopik ginjal manusia, menekankan peran nefron sebagai unit fungsional utama dalam proses pembentukan urin melalui mekanisme filtrasi glomerular, reabsorpsi, sekresi, dan ekskresi (Gambar 1). Proses dimulai di korteks ginjal, tempat darah dari arterioler aferen difiltrasi di glomerulus, menghasilkan filtrat primer yang mengalir ke tubulus kontortus proksimal untuk reabsorpsi aktif natrium klorida (NaCl), bikarbonat (HCO_3^-), air, dan nutrisi, serta sekresi zat sisa seperti ion hidrogen (H^+) dan amonia (NH_4^+). Filtrat kemudian melewati lengkung Henle di medula yang terdiri dari segmen desenden yang permeabel terhadap air dan segmen asenden yang impermeabel terhadap air tetapi aktif mereabsorpsi NaCl , menciptakan gradien osmotik penting untuk konsentrasi urin. Selanjutnya, filtrat masuk ke tubulus kontortus distal di korteks untuk regulasi lanjutan keseimbangan asam-basa dan elektrolit melalui sekresi K^+ dan H^+ serta reabsorpsi HCO_3^- . Akhirnya, filtrat mencapai duktus kolektivus yang melintasi medula dalam, tempat reabsorpsi akhir NaCl dan urea terjadi di bawah pengaruh Antidiuretic Hormone (ADH), memungkinkan pembentukan urin pekat sebelum dialirkan ke kaliks minor, pelvis renalis, ureter, dan dikeluarkan dari tubuh. Seluruh rangkaian proses ini berlangsung melalui transport aktif dan pasif, serta sangat vital dalam mempertahankan homeostasis cairan, elektrolit, tekanan darah, dan pH tubuh (Series & Alerts, 2024).

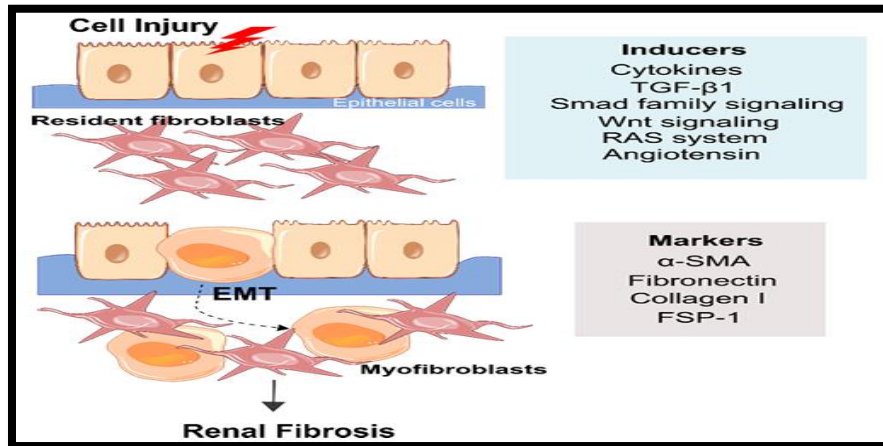
Patofisiologi PGK merupakan hasil interaksi kompleks antara proses inflamasi kronik, stres oksidatif, disfungsi metabolik, serta kerusakan dan disfungsi mitokondria yang mengakibatkan kehilangan struktur dan fungsi nefron secara bertahap. Awal dari proses ini adalah cedera berulang atau persisten pada sel-sel ginjal, baik glomerulus maupun tubulus, yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti hipertensi, diabetes melitus, infeksi, nefrotoksin, maupun iskemia. Cedera tersebut menimbulkan aktivasi sel-sel tubular dan sel imun untuk memproduksi berbagai mediator profibrotik, di antaranya yang paling berperan adalah



Gambar 1 struktur makroskopik dan mikroskopik ginjal manusia

Transforming Growth Factor-beta 1 (Braga et al., 2022).

Transforming Growth Factor-beta 1 merupakan sitokin utama yang memediasi terjadinya fibrosis ginjal melalui aktivasi proses transdiferensiasi epitel menjadi mesenkim atau *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT). Proses ini, sel-sel epitel tubulus mengalami kehilangan polaritas dan koneksi antarsel, kemudian mengekspresikan marker mesenkimal seperti α -smooth muscle actin (α -SMA), vimentin, dan Fibroblast-Specific Protein-1 (FSP-1), serta meningkatkan sintesis komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe I dan III serta fibronectin. Hasil akhirnya adalah terbentuknya miofibroblas aktif yang merupakan aktor utama dalam produksi berlebihan matriks ekstraseluler (Gambar 2). Akumulasi matriks ini akan mengisi ruang interstisial ginjal, menyebabkan penebalan dan penurunan elastisitas jaringan, serta menekan struktur tubulus dan kapiler peritubular, sehingga mempercepat kehilangan nefron fungsional (Braga et al., 2022).



Gambar 4 mekanisme fibrosis ginjal melalui transdiferensiasi epitel-

Selain EMT, peran mitokondria sebagai organel penghasil energi dalam fisiologi ginjal. Pada ginjal, khususnya sel-sel tubulus proksimal, memiliki kebutuhan energi yang sangat tinggi karena tugasnya dalam reabsorpsi glukosa, ion, dan air yang memerlukan transport aktif. Energi ini utamanya diperoleh dari proses fosforilasi oksidatif dalam mitokondria melalui *Electron Transport Chain* (ETC). Pada PGK, terjadi gangguan fungsi mitokondria yang ditandai dengan penurunan aktivitas kompleks I dan III ETC, yang tidak hanya menyebabkan penurunan produksi adenosin trifosfat (ATP), tetapi juga menghasilkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Akumulasi ROS ini menciptakan stres oksidatif, merusak lipid membran, protein struktural, dan DNA mitokondria, sehingga memperburuk kerusakan sel ginjal dan mempercepat apoptosis sel tubular serta kerusakan endotel vascular (Braga et al., 2022).

Stres oksidatif menjadi salah satu mekanisme utama yang mendorong progresivitas PGK. Ketidakseimbangan antara ROS dan sistem antioksidan endogen seperti superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), dan katalase menyebabkan kerusakan oksidatif yang luas. ROS juga mengaktifkan berbagai jalur pensinyalan proinflamasi seperti NF-κB dan jalur RAS (renin-angiotensin system), yang kemudian memperkuat sinyal profibrotik TGF-β/Smad dan Wnt/β-catenin. Kondisi ini menciptakan lingkaran merah antara inflamasi kronik, stres oksidatif, dan fibrosis, yang menyebabkan progresi kerusakan ginjal semakin cepat. Di sisi lain, hipoperfusi akibat fibrosis interstisial memperburuk hipoksia jaringan ginjal, yang selanjutnya menstimulasi ekspresi Hypoxia-Inducible Factor (HIF) dan mempercepat jalur fibrogenik (Braga et al., 2022).

Pada keadaan hipoksia dan disfungsi mitokondria, sel-sel ginjal akan mengalami perubahan preferensi metabolik dari fosforilasi oksidatif menjadi glikolisis anaerob. Meskipun mekanisme ini bersifat adaptif untuk mempertahankan produksi ATP, namun dalam jangka panjang justru memperburuk akumulasi asam laktat dan menyebabkan asidosis lokal. Adapun akumulasi lipid akibat gangguan β-oksidasi asam lemak menyebabkan lipotoksitas, yang menambah beban stres metabolik pada sel tubulus dan glomerulus. Hal ini sering ditemukan pada subjek dengan diabetes melitus, peningkatan kadar glukosa dan asam lemak bebas dalam darah memperparah disfungsi mitokondria serta mempercepat kerusakan podosit dan barrier glomerulus (Braga et al., 2022).

Secara keseluruhan, proses di atas menyebabkan hilangnya unit nefron secara bertahap. Penurunan jumlah nefron menyebabkan hiperfiltrasi pada nefron yang tersisa sebagai mekanisme kompensasi, namun dalam jangka panjang menyebabkan hipertensi intraglomerular yang justru mempercepat glomerulosklerosis dan tubulointerstitial fibrosis. Seiring berjalannya waktu, fungsi ginjal menurun drastis, hingga mencapai stadium akhir dan subjek memerlukan terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal (Braga et al., 2022).

1.6.5 Klasifikasi Stadium PGK

Klasifikasi penyakit ginjal kronik (PGK) menurut *Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024* berdasarkan klasifikasi CGA, yakni singkatan dari *Cause* (penyebab), *Glomerular Filtration Rate* (GFR), dan Albuminuria. Klasifikasi ini bertujuan untuk mengidentifikasi derajat keparahan dan risiko komplikasi pada individu dengan PGK, serta menjadi dasar dalam tatalaksana yang lebih terarah (Stevens et al., 2024).

Komponen pertama dalam sistem CGA adalah penyebab yaitu identifikasi etiologi dari penyakit ginjal kronik, seperti glomerulonefritis, nefropati diabetik, hipertensi nefrosklerotik, atau penyakit ginjal hereditas seperti polycystic kidney disease. Pemahaman terhadap penyebab dasar sangat penting untuk menentukan pendekatan terapeutic yang sesuai dan menghindari progresivitas penyakit (Stevens et al., 2024).

Komponen kedua adalah kategori GFR yaitu estimasi laju filtrasi glomerulus sebagai indikator fungsi ginjal. KDIGO 2024 mengklasifikasikan GFR ke dalam enam kategori: G1 (≥ 90 ml/menit/1,73 m²) sebagai normal atau tinggi; G2 (60–89 ml/menit/1,73 m²) sebagai penurunan ringan; G3a (45–59 ml/menit/1,73 m²) sebagai penurunan ringan hingga sedang; G3b (30–44 ml/menit/1,73 m²) sebagai penurunan sedang hingga berat; G4 (15–29 ml/menit/1,73 m²) sebagai penurunan berat; dan G5 (< 15 ml/menit/1,73 m²) yang mengindikasikan gagal ginjal. Perlu dicatat bahwa kategori G1 dan G2 tidak memenuhi kriteria PGK apabila tidak disertai dengan bukti kerusakan ginjal lainnya (Stevens et al., 2024).

Komponen ketiga adalah kategori albuminuria yang diukur melalui *Albumin-to-Creatinine Ratio* (ACR). Albuminuria diklasifikasikan menjadi tiga kategori: A1 (< 30 mg/g) sebagai normal hingga sedikit meningkat; A2 (30–300 mg/g) sebagai peningkatan sedang; dan A3 (> 300 mg/g) sebagai peningkatan berat. Albuminuria berperan sebagai penanda penting terhadap risiko progresi penyakit ginjal dan komplikasi kardiovaskular (Stevens et al., 2024).

Kombinasi ketiga komponen ini memberikan stratifikasi risiko terhadap komplikasi PGK, termasuk progresi menuju *End-Stage Kidney Disease* (ESKD), kejadian kardiovaskular, dan mortalitas. KDIGO menyajikan sistem pewarnaan (warna hijau hingga merah) untuk menandai tingkat risiko, hijau menunjukkan risiko rendah dan merah menunjukkan risiko sangat tinggi (Stevens et al., 2024).

1.7. Laju Filtrasi Glomerulus

1.7.2 Pengertian dan Perkembangan Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus

Laju Filtrasi Glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR) merupakan indikator utama dalam menilai fungsi ginjal seseorang. *Glomerular Filtration Rate* menunjukkan jumlah darah yang disaring oleh glomerulus ginjal setiap menitnya, sehingga menjadi parameter penting dalam deteksi dini, klasifikasi, dan pengelolaan penyakit ginjal kronik. Pengukuran GFR dilakukan dengan menggunakan penanda eksogen seperti inulin, Tc-DPTA, Cr-EDTA, iothalamate, atau iothexol melalui metode infus intravena dan pengambilan sampel darah serta urin secara berulang. Namun, karena metode ini bersifat invasif dan tidak efisien untuk penggunaan klinis rutin, maka dilakukan estimasi GFR melalui pengukuran biomarker endogen seperti kreatinin dan cystatin C yang lebih praktis dan dapat diterapkan di berbagai fasilitas pelayanan Kesehatan (Speeckaert et al., 2021).

Perkembangan estimasi GFR menurut Sejarah dimulai pada tahun 1926 ketika Paul Brandt Rehberg pertama kali memperkenalkan metode perhitungan GFR melalui pemberian kreatinin eksogen. Ia menyatakan bahwa kreatinin tidak disekresikan oleh tubulus ginjal dalam kondisi fisiologis normal. Namun, pada tahun 1935, Shannon dan Smith menemukan bahwa kreatinin ternyata turut dikeluarkan melalui sekresi tubular, sehingga inulin dianggap sebagai

penanda yang lebih akurat untuk mengukur GFR. Sejak saat itu, penelitian mengenai metode estimasi GFR terus berkembang, hingga pada tahun 1976 Donald W. Cockcroft dan M. Henry Gault memperkenalkan rumus prediksi creatinine clearance pertama dari konsentrasi kreatinin serum pada laki-laki dewasa, yang dikenal Cockcroft-Gault Formula (Speeckaert et al., 2021).

Kemajuan signifikan terjadi pada tahun 1979 saat H. Löfberg dan A. Grubb menemukan protein cystatin C dalam cairan biologis manusia. Mereka menyimpulkan bahwa cystatin C difiltrasi oleh glomerulus dan mengalami metabolisme di sel tubulus ginjal sebagai biomarker fungsi ginjal. Pengukuran cystatin C semakin praktis sejak dikembangkan metode Particle-Enhanced Turbidimetric Assay (PETIA) pada tahun 1994. Kemudian pada tahun 1999, Levey et al. mengembangkan rumus Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) yang memungkinkan prediksi GFR lebih akurat dibanding metode sebelumnya, dengan memanfaatkan data kreatinin serum dari 1600 subjek (Speeckaert et al., 2021).

Perkembangan selanjutnya tahun 2009 ketika Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) memperkenalkan rumus estimasi GFR baru berbasis kreatinin, yang lebih akurat dibandingkan MDRD. Pada tahun 2012, rumus gabungan kreatinin dan cystatin C tanpa mempertimbangkan ras diperkenalkan oleh Inker et al. (Speeckaert et al., 2021)

Selanjutnya, pada tahun 2014, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) di Inggris merekomendasikan penggunaan cystatin C sebagai metode konfirmasi atau eksklusi terhadap diagnosis PGK pada subjek dengan eLFG 45–59 mL/min/1.73 m² yang menetap selama lebih dari 90 hari. Lembaga kesehatan seperti Beth Israel Deaconess Medical Center bahkan menjadi pelopor dalam pelaporan eLFG sebagai rentang nilai yang mencakup hasil tanpa penyesuaian ras pada tahun 2017. Puncaknya, pada tahun 2020, National Kidney Foundation dan American Society of Nephrology membentuk gugus tugas bersama untuk mengevaluasi kembali penggunaan ras dalam perhitungan nilai eLFG dan dampaknya terhadap diagnosis serta manajemen penyakit ginjal. (Speeckaert et al., 2021)

1.7.3 Metode Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus

Estimasi *Glomerular Filtration Rate* digunakan dalam praktik klinis sebagai metode tidak invasif dan efisien untuk memperkirakan fungsi filtrasi glomerulus, karena pengukuran langsung GFR menggunakan inulin atau radioisotop bersifat kompleks dan tidak praktis. Beberapa rumus estimasi eLFG yang umum digunakan meliputi :

1. Rumus Cockcroft-Gault

Rumus Cockcroft-Gault merupakan salah satu metode yang digunakan untuk memperkirakan nilai eLFG, khususnya pada orang dewasa. Rumus ini mempertimbangkan variabel yaitu berat badan, usia, jenis kelamin, dan kadar kreatinin serum (Sandhu et al., 2025).

$$eGFR = \frac{(140 - \text{Usia}) \times \text{Berat Badan(kg)}}{72 \times \text{Kreatinin Serum(mg/dL)}} \times 0.85(\text{untuk perempuan})$$

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

Rumus ini menggunakan beberapa variabel penting, yaitu usia, jenis kelamin, ras, dan kadar kreatinin serum. GFR diperkirakan dengan mengalikan 186 dengan hasil pangkat negatif 1,154 dari kadar kreatinin serum (dalam satuan mg/dL), dikalikan dengan usia subjek berpangkat negatif 0,203. Selanjutnya, hasil tersebut dikalikan dengan 0,742 jika subjek berjenis kelamin perempuan, dan dikalikan dengan 1,212 jika subjek berasal dari ras kulit hitam (Bella et al., 2024).

$$\begin{aligned} \text{MDRD eGFR} = & 186 \times [\text{Plasma Creatinine } (\mu\text{mol/L}) \times 0.0011312]^{-1.154} \\ & \times [\text{age (years)}]^{-0.203} \\ & \times [0.742 \text{ if female}] \times [1.212 \text{ if black}] \end{aligned}$$

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

Rumus CKD-EPI merupakan pengembangan dari rumus MDRD yang dirancang untuk memberikan nilai eLFG dengan akurasi yang lebih baik, terutama pada subjek dengan GFR di atas 60 mL/min/1,73 m². Rumus ini direkomendasikan KDIGO sebagai standar penilaian eLFG karena tingkat keakuratannya lebih tinggi di berbagai rentang fungsi ginjal (Chen & Shi, 2024).

Rumus CKD-EPI menghitung GFR berdasarkan nilai kreatinin serum, usia, jenis kelamin, dan ras, dengan pendekatan yang lebih kompleks dibanding MDRD. Formula ini menggunakan konstanta berbeda tergantung pada jenis kelamin dan ras, serta membedakan perhitungan berdasarkan apakah nilai kreatinin serum berada di bawah atau di atas ambang tertentu (0,7 mg/dL untuk perempuan dan 0,9 mg/dL untuk laki-laki). (Chen & Shi, 2024)

CKD-EPI eGFR;

Female with Creatinine < 62 µmol/L; use eGFR = $144 \times (\text{Cr}/61.6)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Female with Creatinine > 62 µmol/L; use eGFR = $144 \times (\text{Cr}/61.6)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Male with Creatinine < 80 µmol/L; use eGFR = $141 \times (\text{Cr}/79.2)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Male with Creatinine > 80 µmol/L; use eGFR = $141 \times (\text{Cr}/79.2)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

$$\text{eGFR} = 133 \times (\text{Cystatin C})^{-1.328} \times 0.996^{\text{Usia}} \times 0.932(\text{untuk perempuan})$$

4. Cystatin C

Cystatin C merupakan metode alternatif yang menggunakan konsentrasi Cystatin C dalam darah sebagai biomarker filtrasi ginjal, yang dianggap lebih stabil dan tidak terlalu dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti massa otot, jenis kelamin, atau usia, dibandingkan dengan kreatinin serum. Cystatin C adalah protein kecil yang diproduksi secara konstan dan disaring sepenuhnya oleh glomerulus tanpa disekresi kembali, sehingga menjadikannya indikator yang sensitif terhadap perubahan fungsi ginjal. Cystatin C dapat digunakan secara mandiri, namun juga dapat dikombinasikan dengan kreatinin serum untuk meningkatkan akurasi estimasi, terutama pada subjek dengan kondisi yang dapat memengaruhi kadar kreatinin (Roy et al., 2023).

Laki-laki:

Kadar kreatinin ≤ 0,9 mg/dL:

$$(\text{Kreatinin}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{umur}} \times 141$$

Kadar kreatinin > 0,9 mg/dL:

$$(\text{Kreatinin}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{umur}} \times 144$$

Perempuan:

Kadar kreatinin ≤ 0,7 mg/dL:

$$(\text{Kreatinin}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{umur}} \times 144$$

Kadar kreatinin > 0,7 mg/dL:

$$(\text{Kreatinin}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{umur}} \times 144$$

1.7.4 Faktor yang mempengaruhi nilai eLFG

Nilai eLFG dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis dan patologis, baik yang berkaitan dengan kadar kreatinin maupun non-kreatinin:

1. Faktor Fisiologis

Faktor fisiologis memiliki peran penting dalam mempengaruhi nilai eLFG pada individu. Usia merupakan faktor dominan, eLFG cenderung mengalami penurunan secara alami seiring dengan proses penuaan, meskipun tanpa adanya penyakit ginjal yang mendasari. Jenis kelamin juga memengaruhi nilai eLFG, laki-laki umumnya memiliki nilai eLFG lebih tinggi dibandingkan perempuan, karena massa otot yang lebih besar menghasilkan lebih banyak kreatinin. Massa otot menjadi penentu penting; peningkatan massa otot dapat menyebabkan kadar kreatinin serum meningkat, yang dapat menurunkan nilai eLFG meskipun fungsi ginjal sebenarnya normal.

Sebaliknya, pada individu dengan malnutrisi atau kehilangan massa otot, kadar kreatinin bisa menurun sehingga memberikan gambaran nilai eLFG yang “normal palsu”. Selain itu, asupan protein yang tinggi juga dapat meningkatkan produksi kreatinin endogen, yang turut mempengaruhi nilai eLFG (Kaufman et al., 2024).

2. Faktor Patologis

Faktor patologis merupakan penyebab utama penurunan laju filtrasi glomerulus, baik secara akut maupun kronik. Penyakit ginjal akut maupun kronik secara langsung mengganggu fungsi filtrasi nefron, sehingga menyebabkan penurunan signifikan pada nilai eLFG. Selain itu, obstruksi pada saluran kemih, seperti akibat batu ginjal atau hipertrofi prostat, dapat menghambat aliran urin dan menimbulkan peningkatan tekanan intrarenal, yang pada akhirnya menurunkan efisiensi filtrasi glomerulus. Berbagai penyakit sistemik, seperti diabetes melitus, hipertensi, dan lupus eritematosus sistemik, juga memiliki dampak besar terhadap fungsi ginjal. Kondisi tersebut dapat menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional pada nefron secara progresif, mempercepat penurunan nilai eLFG, dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit ginjal kronik stadium lanjut. Identifikasi dan penanganan dini terhadap faktor patologis sangat penting dalam upaya mempertahankan fungsi ginjal yang optimal (Mallamaci & Tripepi, 2024).

3. Faktor Laboratorium dan Ras

Faktor laboratorium dan ras berkontribusi dalam menentukan nilai eLFG. Salah satu parameter laboratorium utama yang digunakan dalam berbagai rumus eLFG adalah kadar kreatinin serum, yang sangat sensitif terhadap perubahan fungsi ginjal dan secara langsung memengaruhi hasil perhitungan. Nilai kreatinin ini tidak hanya dipengaruhi oleh fungsi ginjal, tetapi juga oleh faktor lain seperti massa otot, diet, dan hidrasi, sehingga interpretasinya harus dilakukan dengan tepat. Selain itu, faktor ras atau etnis juga diakomodasi dalam beberapa rumus estimasi eLFG, seperti rumus MDRD yang menyertakan koreksi khusus untuk individu beretnis Afrika-Amerika. Koreksi ini didasarkan pada temuan bahwa populasi tersebut secara umum memiliki metabolisme kreatinin dan massa otot yang lebih tinggi, sehingga dapat menghasilkan kadar kreatinin yang berbeda meskipun dengan fungsi ginjal yang sama. Pertimbangan terhadap faktor laboratorium dan ras sangat penting untuk memperoleh nilai eLFG yang lebih akurat dan representatif terhadap kondisi fisiologis pada subjek. (Alkhaqani, 2021)

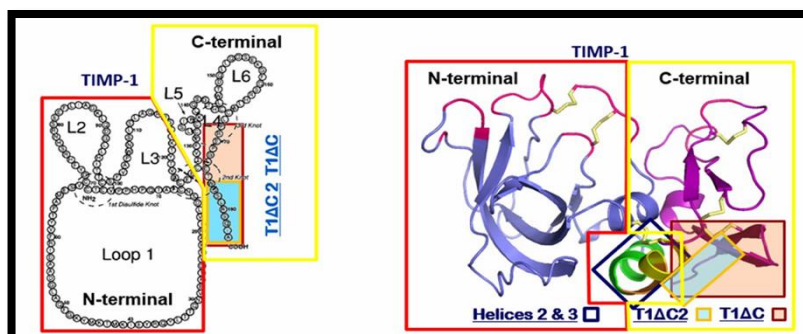
1.8. Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase-1 (TIMP-1)

1.8.2 Struktur dan Fungsi TIMP-1

1.8.2.1. Struktur

Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase-1 adalah protein penghambat metalloproteinase yang terdiri dari dua domain utama, yaitu domain N-terminal dan domain C-terminal (Gambar 3).

Struktur TIMP-1 telah dikaji dalam berbagai studi kristalografi untuk memahami interaksi dengan metalloproteinase. Domain N-terminal TIMP-1 memiliki bentuk seperti baji dan berfungsi



Gambar 7 struktur TIMP-1 2D dan 3D memperlihatkan domain C-terminal

sebagai penghambat aktif terhadap enzim MMP. Bagian ini tersusun atas beberapa loop struktural yang membantu proses pengikatan ke area katalitik MMP. Domain ini berinteraksi dengan MMP dengan cara menstabilkan kompleks enzim-inhibitor melalui pengikatan ion seng (Zn^{2+}) pada bagian aktif MMP (Warner et al., 2020)

Beberapa karakteristik utama domain N-terminal:

- Mengandung loop 1, loop 2, dan loop 3 yang membentuk struktur baji.
- Memiliki residu kritis yang berinteraksi dengan Zn^{2+} dalam sisi aktif MMP.
- Bertanggung jawab atas fungsi penghambatan enzimatik terhadap metalloproteinase.

Domain C-terminal TIMP-1 memiliki peran penting dalam interaksi dengan protein lain yang terlibat dalam regulasi sinyal intraseluler (Warner et al., 2020).

Karakteristik utama domain C-terminal:

- Terdiri dari loop 4, loop 5, dan loop 6.
- Berperan dalam interaksi non-enzimatik
- Memiliki dua heliks utama (Helix 2 dan Helix 3) yang penting untuk stabilitas struktur.
- Penghapusan sebagian dari C-terminal dapat mengganggu fungsi TIMP-1 sebagai molekul pensinyalan.

1.8.2.2. Fungsi:

Protein TIMP-1 adalah inhibitor jaringan dari metalloproteinase yang memiliki berbagai fungsi biologis yang berhubungan dengan regulasi aktivitas enzim MMPs dan berbagai mekanisme seluler. Berikut adalah beberapa fungsi utama TIMP-1 (Qin et al., 2021) :

a. Inhibitor Metalloproteinase

Protein TIMP-1 berfungsi menghambat aktivitas MMPs, yang bertanggung jawab atas degradasi matriks ekstraseluler (ECM). Ini penting dalam mengontrol proses remodeling jaringan, perbaikan luka, dan mencegah degradasi matriks ekstraseluler yang berlebihan.

b. Regulasi Invasivitas dan Metastasis Sel Kanker

Protein TIMP-1 memiliki peran dalam menghambat invasi dan metastasis sel kanker dengan mencegah degradasi matriks ekstraseluler yang diperlukan untuk penyebaran sel kanker. Namun, Sekresi TIMP-1 yang lebih tinggi ini dapat memfasilitasi migrasi sel kanker melalui aktivasi jalur sinyal seperti CD63/FAK/PI3K/Akt yang mendorong peningkatan adhesi, mobilitas, dan resistensi terhadap apoptosis.

c. Pengaruh terhadap Proliferasi dan Apoptosis Sel

Protein TIMP-1 dapat bertindak sebagai faktor pertumbuhan bagi beberapa jenis sel, termasuk sel kanker, dengan mengaktifkan jalur sinyal tertentu seperti jalur PI3K/AKT dan MAPK. Selain itu, TIMP-1 memiliki kemampuan untuk menghambat apoptosis (kematian sel terprogram), yang dapat berkontribusi pada kelangsungan hidup sel kanker.

d. Peran dalam Angiogenesis

Protein TIMP-1 dapat mempengaruhi angiogenesis melalui regulasi ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru, baik dalam kondisi normal maupun patologis seperti kanker.

1.8.3 Peran TIMP -1 dalam Fungsi Ginjal

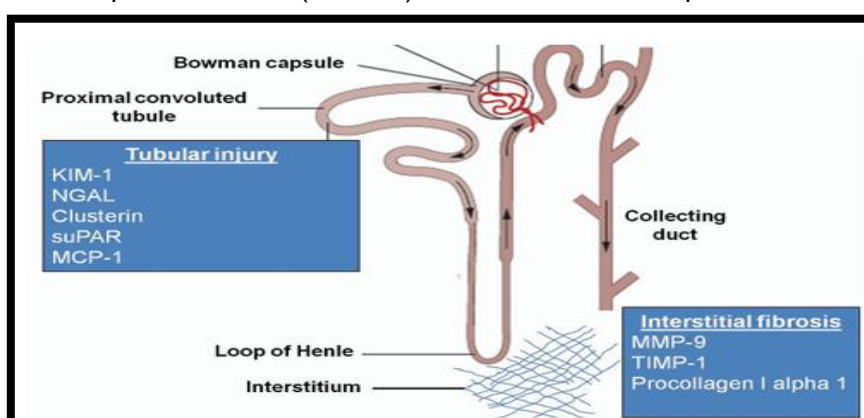
Protein TIMP-1 adalah protein yang berperan sebagai penghambat enzim MMPs, yang bertanggung jawab dalam degradasi matriks ekstraseluler. Pada konteks fungsi ginjal, TIMP-1 memiliki beberapa peran penting pada fungsi ginjal, terutama dalam pemeliharaan jaringan ginjal, regulasi fibrosis, dan progresi penyakit ginjal (Wang et al., 2024).

a. Peran TIMP-1 dalam Fibrosis Ginjal

Protein TIMP-1 berperan penting dalam fibrosis ginjal dengan mengatur keseimbangan antara aktivitas metalloproteinase dan akumulasi matriks ekstraseluler. Pada PGK, peningkatan TIMP-1 terjadi pada tahap lanjut sebagai respons terhadap peningkatan MMP, yang berkontribusi pada proses fibrotik dengan menghambat degradasi matriks ekstraseluler. Selain itu, TIMP-1 memiliki efek anti-apoptotik, baik melalui mekanisme langsung (reseptor-termediasi) maupun tidak langsung (inhibisi MMP), yang dapat memperburuk fibrosis dengan mencegah eliminasi sel yang rusak. Disrupsi keseimbangan MMP/TIMP-1 berkontribusi terhadap remodeling jaringan, peradangan kronik, dan transisi epitelial-mesenkimal (EMT), yang mempercepat progresi fibrosis ginjal (Mostafa et al., 2025).

b. *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1* sebagai Biomarker Cedera Ginjal

Biomarker cedera ginjal mencakup berbagai molekul yang dapat digunakan untuk mendeteksi dan memprediksi perkembangan penyakit ginjal. Beberapa biomarker utama yang telah diteliti meliputi *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) dan *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), yang berperan dalam mendeteksi cedera tubulus ginjal akibat berbagai faktor seperti iskemia dan toksisitas obat. *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) terlibat dalam peradangan interstitial dan fibrosis ginjal, sedangkan *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1* (TIMP-1) berkontribusi dalam proses remodeling matriks



Gambar 10 Biomarker cedera ginjal yang berasal dari glomerulus, tubulus, dan interstitium.

ekstraseluler yang mempengaruhi fibrosis ginjal. Clusterin (CLU) dan Procollagen I Alpha 1 juga dikaji dalam kaitannya dengan fibrosis tubulointerstitial, serta *soluble urokinase plasminogen activator receptor* (suPAR) yang berpotensi sebagai indikator risiko penyakit ginjal progresif (Mimura et al., 2025).

Protein TIMP-1 berperan sebagai biomarker dalam transplantasi ginjal, khususnya dalam memprediksi pemulihan organ dari *Delayed Graft Function* (DGF) setelah transplantasi ginjal. Peningkatan kadar serum TIMP-1 pada hari pertama dan kedua pasca-transplantasi dikaitkan dengan kebutuhan hemodialisis akibat DGF, peningkatan ≥ 150 ng/ml dibandingkan kadar sebelum transplantasi dapat menjadi ambang batas prediksi. Protein TIMP-1 juga menggambarkan tingkat kerusakan jaringan akibat iskemia/reperfusi serta remodeling matriks ekstraseluler, yang berperan dalam proses regenerasi ginjal pasca-transplantasi. Korelasi antara kadar puncak TIMP-1 dengan durasi dialisis pasca-transplantasi menunjukkan bahwa pengukuran TIMP-1 dapat digunakan sebagai metode non-invasif untuk menilai kondisi ginjal yang ditransplantasikan (Mostafa et al., 2025).

1.8.4 *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1* Sebagai Biomarker PGK

1.8.4.1. Peningkatan Ekspresi TIMP-1 dan Progresi PGK

Biomarker cedera ginjal dapat dikategorikan menjadi dua kelompok utama, yaitu biomarker cedera tubulus dan biomarker fibrosis interstisial (Gambar 4). Cedera tubulus ditandai dengan peningkatan beberapa biomarker, seperti KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*) yang berperan dalam regenerasi sel tubulus, NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) yang berfungsi sebagai indikator stres oksidatif dan inflamasi, serta Clusterin, suPAR (*Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor*), dan MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*) yang berkontribusi terhadap proses inflamasi dan disfungsi tubulus. (Wang et al., 2024)

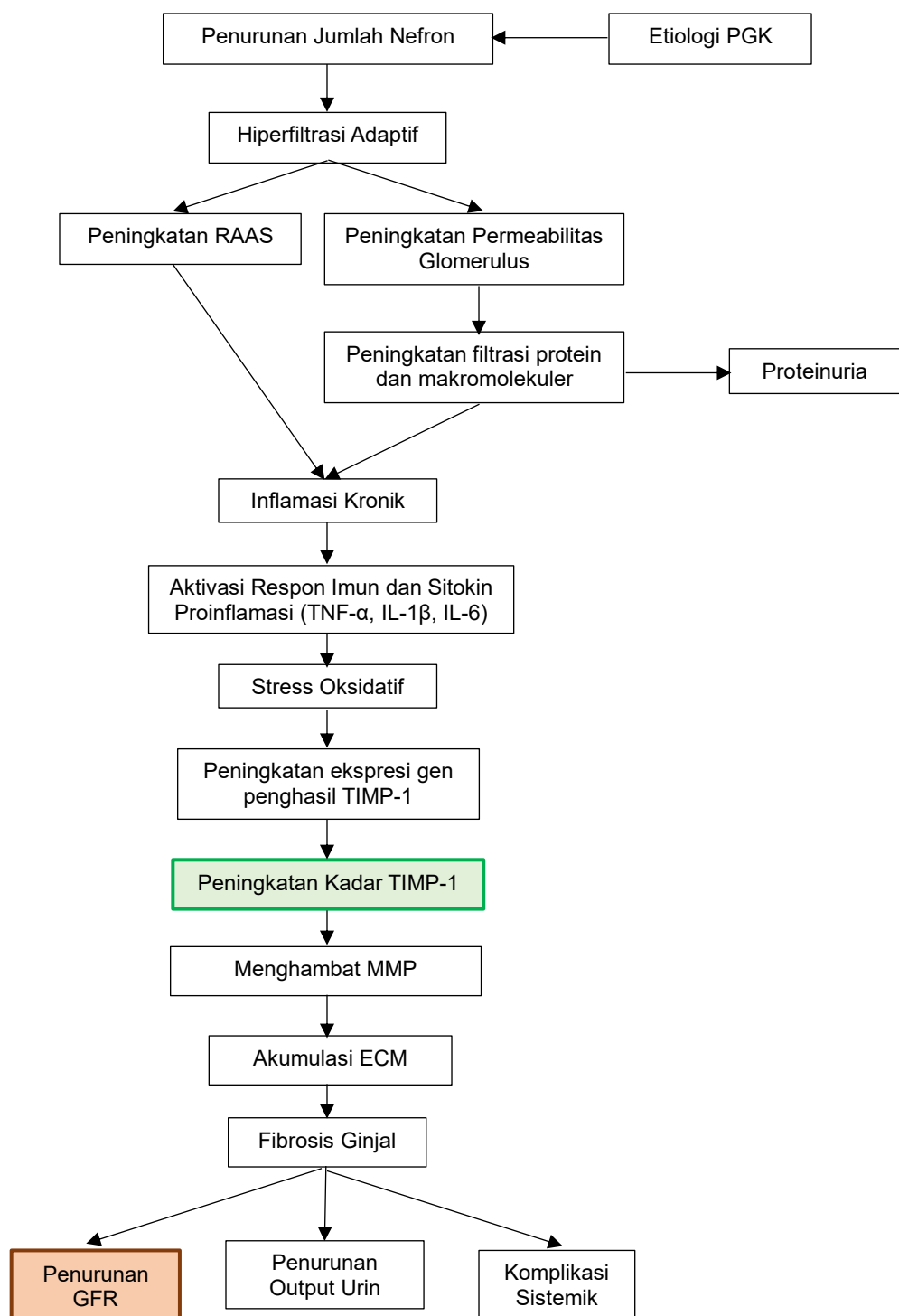
Fibrosis interstisial dikaitkan dengan peningkatan biomarker seperti MMP-9 (*Matrix Metalloproteinase-9*) yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler, TIMP-1 (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1*) yang menghambat aktivitas MMPs dan memicu akumulasi jaringan fibrotik, serta Procollagen I alpha 1, yang mencerminkan peningkatan sintesis kolagen dan progresi fibrosis ginjal. Peningkatan biomarker-biomarker ini dapat digunakan sebagai indikator awal dalam mendeteksi dan memantau progresivitas PGK ((Ntrinias et al., 2019; Wang et al., 2024). Studi experimental hewan oleh Kökény et.al (2022) menunjukkan bahwa ekspresi TIMP-1 yang sangat tinggi pada tikus CBAXB6-TGF β menurunkan aktivitas MMP-9 yang merupakan enzim dalam degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler, sehingga mempercepat akumulasi komponen matriks dan mempercepat progresi fibrosis ginjal.

1.8.4.2. Hubungan TIMP-1 dengan nilai eLFG

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa subjek dengan kadar TIMP-1 yang tinggi lebih rentan mengalami penurunan fungsi ginjal lebih cepat dibandingkan mereka dengan kadar TIMP-1 yang lebih rendah. Hasil penelitian Behairy et al. (2025) menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara kadar TIMP-1 dan eLFG pada subjek PGK, dengan nilai koefisien korelasi $r = -0.45$ dan $P = 0.01$. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin tinggi kadar TIMP-1 yang merupakan penanda aktivitas fibrosis dan inflamasi, maka fungsi ginjal cenderung semakin menurun, sebagaimana tercermin dalam penurunan nilai eLFG (Mostafa et al., 2025).

Namun, Studi oleh Enoksen et al (2022) menunjukkan hasil yang berbeda bahwa MMP-7 berhubungan erat dengan percepatan penurunan eLFG dan kejadian PGK, sementara MMP-2 dan TIMP-1 tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan penurunan fungsi ginjal (Enoksen et al., 2022).

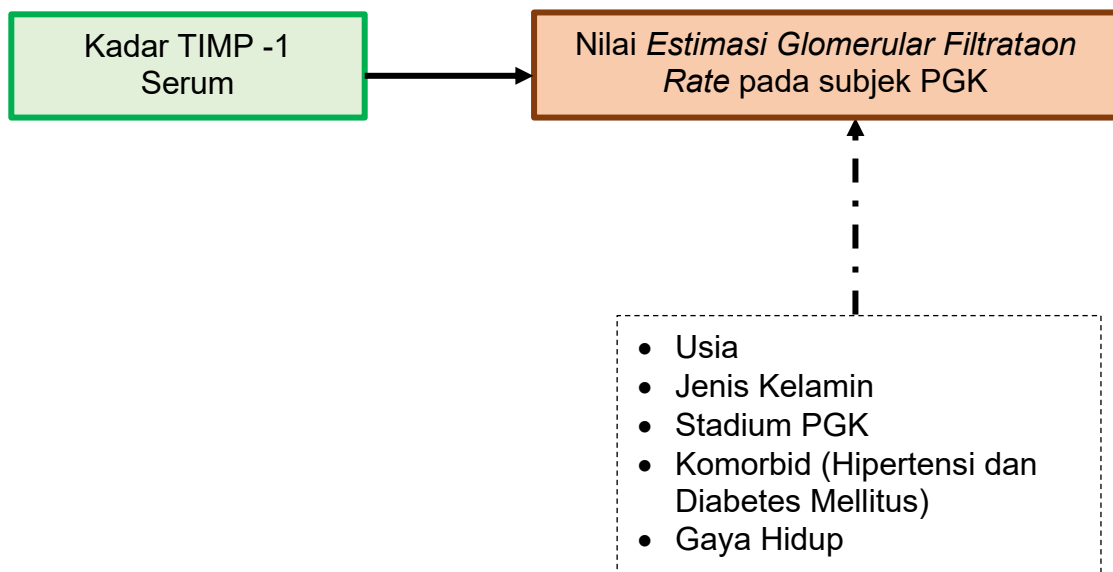
1.9. Kerangka Teori



Keterangan :

- Menyebabkan
- Variabel Independen
- Variabel Dependen

1.10. Kerangka Konsep



Keterangan :

-  Variabel Independen
-  Variabel Dependen
-  Variabel Perancu