

TESIS

**KORELASI ANTARA KADAR PENTRAXIN-3 DAN MATRIX
METALOPROTEINASE-9 SERUM DENGAN NILAI
ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS**



AMELIA FITRIA DEWI

NBP: 1650302206

Pembimbing:

Pembimbing 1 : Dr. dr. Harnavi Harun, SpPD-KGH, FINASIM

Pembimbing 2 : dr. Drajad Priyono, SpPD-KGH, FINASIM

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**

2022

**KORELASI ANTARA KADAR PENTRAXIN-3 DAN MATRIX
METALOPROTEINASE-9 SERUM DENGAN NILAI
ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA
PASIEEN PENYAKIT GINJAL KRONIS**

Oleh

AMELIA FITRIA DEWI

Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar

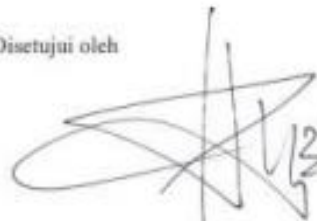
Spesialis Ilmu Penyakit Dalam

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disetujui oleh



Dr. dr. Harnavi Harun, SpPD-KGH, FINASIM
Pembimbing



dr. Drajat Priyono, SpPD-KGH, FINASIM
Pembimbing



Dr. dr. Raveinal, SpPD-KAI, FINASIM
KPS PPDS Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



Dr. dr. Najirman, SpPD-KR, FINASIM
Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
RSUP Dr. M. Djamil Padang

Lembar acc tampil



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS ANDALAS/ RSUP. Dr. M. DJAMIL PADANG
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1
ILMU PENYAKIT DALAM

Jl. Perintis Kemerdekaan Padang, Telp/Fax. (0751) 37771
Email : kpsppdsipd_fkunand@yahoo.com , Website : www.interne.fk.unand.ac.id



**KORELASI ANTARA KADAR PENTRAXIN-3 DAN MATRIX METALOPROTEINASE-9
SERUM DENGAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIS**

dr. Amelia Fitria Dewi
1650302206

Telah disetujui tampil Ujian Tesis Akhir Pada :

Hari : Rabu
Tanggal : 12 / Oktober / 2022

Disetujui :

Pembimbing I

Dr. dr. Harnavi Harun, SpPD - KGH, FINASIM

Pembimbing II

dr. Drajat Priyono, SpPD-KGH, FINASIM

Menyetujui KPS

Dr. dr. Raveinal, SpPD-KAI, FINASIM

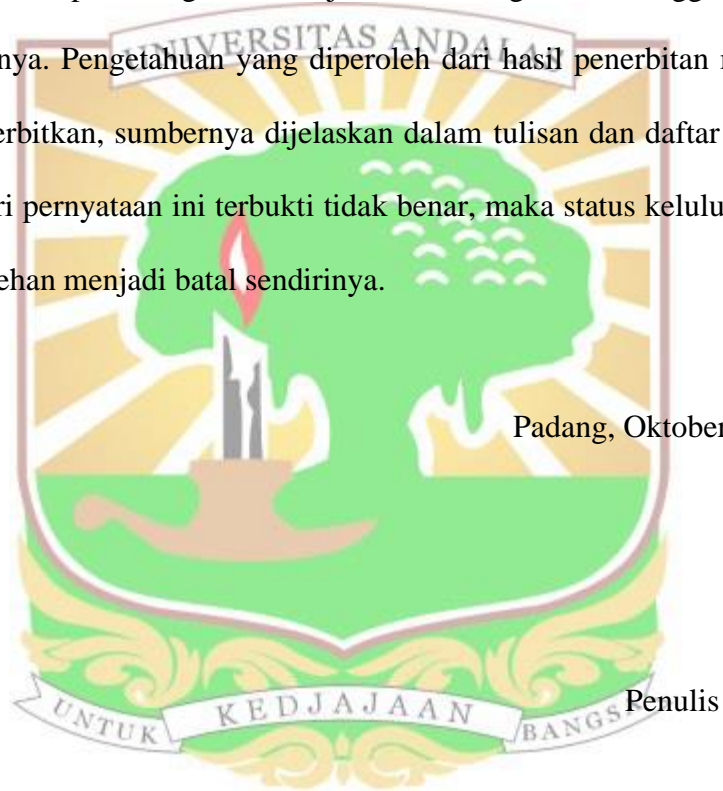
Pendajwalan oleh SPS

dr. Fauzar, SpPD-KP, FINASIM

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis yang saya tulis dengan judul **Korelasi antara Kadar *Pentraxin-3* dan *Matrix Metalloproteinase-9* Serum dengan Nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik** adalah pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di Perguruan Tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka. Jika di kemudian hari pernyataan ini terbukti tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya perolehan menjadi batal sendirinya.

Padang, Oktober 2022



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya maka penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tugas akhir dengan judul “**Korelasi antara Kadar *Pentraxin-3* dan *Matrix Metalloproteinase-9* Serum dengan Nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik**”. Selanjutnya sholawat serta salam tidak lupa kami haturkan kepada Nabi Muhammad SAW atas perjuangannya terhadap peradaban manusia.

Penelitian dan penyusunan tugas akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) 1, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Penulis menyadari tugas akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran untuk kesempurnaan penelitian ini.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak pembimbing Dr. dr. Harnavi Harun, SpPD-KGH, FINASIM dan dr. Drajad Priyono, SpPD-KGH, FINASIM yang telah banyak meluangkan waktu dan kesempatan untuk memberikan bimbingan, nasehat, dan dukungan moril baik selama persiapan, pelaksanaan hingga penyusunan tugas akhir ini.
2. Bapak Prof. dr Hanif, Sp.PD-KHOM (Alm) sebagai Founding Father bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, yang telah mengabdikan hidupnya untuk kemajuan pendidikan Ilmu Penyakit Dalam, khususnya bagi PDS-1.

3. Bapak Dr. dr. Raveinal, Sp.PD-KAI, FINASIM selaku Ketua Program Studi (KPS) PDS-1 Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, yang telah memberikan kesempatan, dukungan moril, nasehat dan arahan serta bimbingan selama penulis mengikuti PPDS ini.
4. Bapak Dr. dr. Najirman, Sp.PD-KR, FINASIM, selaku Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS dr. M. Djamil Padang, yang telah memberikan kesempatan, nasehat, dan dukungan moril dalam menyelesaikan PDS-1 ini.
5. Bapak Dr. dr. Afriwardi, Sp.KO, MA, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PDS-1 ini di bagian Ilmu Penyakit Dalam.
6. Bapak Dr. dr. Yusirwan Yusuf, Sp.B, Sp.BA(K), MARS, selaku Direktur Utama RS dr. M. Djamil Padang yang telah menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PDS-1 ini di bagian Ilmu Penyakit Dalam.
7. Para guru besar: Prof. dr. Julius, Sp.PD-KGEH (Alm); Prof. dr. Syafril Syahbuddin, Sp.PD-KEMD, FINASIM; Prof. Dr. dr. Saharman Leman, DTM&H, Sp.PD-KKV, FINASIM (Alm.); Prof. Dr. dr. Asman Manaf, Sp.PD- KEMD; Prof. dr. Nuzirwan Acang, DTM&H, Sp.PD-KHOM, FINASIM; Prof. dr. Zulkarnain Arsyad, Sp.PD-KP; Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, Sp.PD-KGEH, FINASIM dan Prof. Dr. dr. Eva Decroli, SpPD-KEMD, FINASIM yang telah mendidik dan membimbing serta memberikan inspirasi dan menjadi panutan bagi penulis.

8. Seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas: dr. Jusman Djafar, SpPD-KGH (Alm), dr. Sayan Wongso, SpPD-KR (Alm); dr. Asri, SpPD (Alm); dr. Syaiful Azmi, SpPD-KGH (Alm), dr. Yerizal Karani, SpPD, Sp.JP(K), FIHA; dr. Akmal M. Hanif, SpPD-KKV, MARS, FINASIM; Dr. dr. Irza Wahid, SpPD-KHOM, FINASIM; dr. Armen Ahmad, SpPD-KPTI, FINASIM; dr. Arnelis, SpPD-KGEH; dr. Syafrudin Tamar, SpPD-KKV, FINASIM; dr. Rose Dinda Martini, SpPD-KGer, FINASIM; Dr. dr. Arina Widya Murni, SpPD-KPsi, FINASIM; Dr. dr. Saptino Miro, SpPD- KGEH, FINASIM; dr. Fauzar, Sp.PDKP, FINASIM; dr. Eifel Faheri, SpPD-KHOM, FINASIM; dr. Rony Yuliwansyah, SpPD-KKV, FINASIM (Alm.); dr. Roza Kurniati, Sp.PD-KP, FINASIM; dr. Rudy Afriant, SpPD-KHOM, FINASIM; dr. Deka Viotra, SpPD-KGH; dr. Roza Mulyana, SpPD-KGer, FINASIM; dr. Taufik Rizkian Asir, SpPD-KKV, FINASIM; dr. Dinda Aprilia, SpPD-KEMD; Dr. dr. Dwitya Elvira, SpPD-KAI; dr. Fadrian, Sp.PD-KPTI, FINASIM; dr. Wahyudi, SpPD; dr. Eka Kurniawan, SpPD-KR; dr. Vesri Yoga, SpPD, MARS, FINASIM; dr. Rohayat Bilmahdi, SpPD, FINASIM; dr. Alexander Kam, SpPD; dr. Andry Kurniawan, Sp.PD, FINASIM; dr. Fandi Triansyah SpPD; dr. Widya Deli Satuti, SpPD dan staf pengajar di RS jejaring yang telah memberikan dukungan moril dan membimbing penulis selama mengikuti PDS-1 ini.
9. Bapak Dr. dr. Hafni Bachtiar, MPH yang telah membantu penulis dalam memberikan bimbingan statistik kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

10. Teman-teman sejawat dokter residen di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas atas bantuan dan kerja sama yang telah kita bina selama ini.
11. Rekan-rekan sekretariat Bagian Ilmu Penyakit Dalam dan Sekretariat PPDS Ilmu Penyakit Dalam yang telah membantu penulis dalam penelitian maupun selama pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
12. Rekan-rekan paramedis di Bangsal dan Poliklinik Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP dr. M. Djamil Padang atas kerja sama yang telah terbina selama ini.
13. Terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada orang tua tercinta: Ibunda Azwita dan ayahanda Syafhaini, SH (Alm) yang telah membesarkan dan mendidik dengan penuh kasih sayang, memberikan ajaran dan nasehat, serta dukungan yang tak terhingga pada penulis. Tiada ucapan terima kasih yang cukup untuk membalas segala doa, perjuangan dan pengorbanan beliau. Terima kasih juga untuk kakanda Fitra Fauziah, M.Farm, Apt; adinda Afdal Oktaviandi, S.Pt, dan Doni Fauzan serta keluarga besar atas doa dan dukungannya selama pendidikan PDS-1 ini. Teristimewa kepada yang tercinta suamiku Hanif Al Hakim, ST, MT dan anakku Fathiya Shaliha Zahin dan Nayaza Akifa Azkadina atas kasih sayang, pengertian, kesabaran, pengorbanan serta dukungannya yang sangat berarti selama penulis menjalani PDS-1 ini.
14. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu persatu.

Semoga semua bantuan dan dukungan Bapak, Ibu, sejawat, rekan-rekan,dan keluarga mendapat pahala di sisi Allah SWT. Aamiin Ya Rabbal'alamiin.

Padang, Oktober 2022



Penulis

ABSTRAK
KORELASI ANTARA KADAR PENTRAXIN 3 DAN MATRIX METALLOPROTEINASE 9 SERUM DENGAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS

Amelia Fitria Dewi, Harnavi Harun*, Drajad Priyono*

*Sub Bagian Ginjal Hipertensi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas/ RSUP Dr.M.Djamil Padang

Pendahuluan: Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung dalam waktu ≥ 3 bulan, yang salah satunya ditandai dengan penurunan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) < 60 ml/min/1,73m². Proses inflamasi berperan dalam proses profibrotik PGK, diawali dengan peningkatan ROS yang menstimulasi sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1, TGF- β , CRP, Pentraxin-3 (PTX3) maupun IL-6. PTX3 merupakan peptida yang termasuk kelompok *long pentraxin* yang diinduksi oleh IL-1 dan TNF α , namun memiliki sifat yang khas karena tidak terpengaruh oleh stimulasi IL-6. Pada ginjal, PTX-3 baik secara langsung ataupun tidak langsung berikatan dengan NO, dan menyebabkan degradasi *extracellular matrix* yang ditandai dengan peningkatan *matrix metalloproteinase 9* (MMP-9). Peningkatan PTX-3 dan MMP-9 pada fase akut bermanfaat pada proses *remodelling* ginjal, namun kondisi kronis malah menyebabkan perubahan *epitelial mesenchim transition* (EMT) atau perubahan struktur dan fungsi ginjal yang menyebabkan penumpukan jaringan kolagen yang sifatnya *irreversible* hingga berujung pada fibrosis ginjal. Sehingga peningkatan PTX-3 maupun MMP-9 menyebabkan PGK yang dinilai melalui eLFG menggunakan rumus CKD-EPI.

Metode: Penelitian ini adalah suatu penelitian observational analitik dengan pendekatan *cross sectinal study*. Subjek penelitian terdiri dari pasien PGK yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang berjumlah 30 sampel. Pada sampel dilakukan pemeriksaan kadar PTX-3 serum dan kadar MMP-9 serum serta nilai eLFG, kemudian dilakukan uji korelasi menggunakan SPSS 22.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan nilai median kadar PTX-3 serum, kadar MMP-9 serum dan nilai eLFG sebesar 4,46 (2,68 – 5,71) ng/ml; 201,338 (190,150 - 279,620) ng/ml, dan 6,00 (1 – 48) ml/min/1,73m². Dari hasil uji statistik menggunakan uji Spearman didapatkan korelasi yang bermakna ($p < 0,05$) dengan arah korelasi negatif dan kekuatan sangat kuat ($r = - 0,795$) antara kadar PTX-3 serum dengan nilai eLFG; korelasi negatif dan kekuatan sangat kuat ($r = - 0,746$) antara kadar MMP-9 serum dengan nilai eLFG; serta korelasi positif dan kekuatan sedang ($r = - 0,477$) antara kadar PTX-3 serum dengan kadar MMP-9 serum.

Kesimpulan: Kadar PTX-3 serum dan kadar MMP-9 serum meningkat dan nilai eLFG menurun pada pasien PGK. Terdapat korelasi negatif sangat kuat yang bermakna secara statistik antara kadar PTX-3 serum dan kadar MMP-9 serum dengan nilai eLFG pada pasien PGK. Korelasi negatif sedang yang bermakna secara statistik antara kadar PTX-3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien PGK.

Kata kunci

Penyakit Ginjal Kronis, kadar PTX-3 serum, kadar MMP-9 serum, nilai eLFG

ABSTRACT
CORRELATION BETWEEN SERUM PENTRAXIN 3 AND MATRIX METALLOPROTEINASE 9 LEVELS WITH ESTIMATION VALUE OF GLOMERULUS FILTRATION RATE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Amelia Fitria Dewi, Harnavi Harun*, Drajad Priyono*

*Sub-Division of Nephrology, Internal Medicine

Faculty of Medicine, Andalas University/ M.Djamil Hospital, Padang

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a structural or functional abnormality of the kidney that lasts for 3 months, which is marked by decrease value of estimation glomerular filtration rate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. The inflammatory process plays an assignment in the profibrotic process that causes CKD, starting with an increase in ROS that stimulates proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1, TGF- β , CRP, Pentraxin-3 (PTX3) and IL-6. PTX3 is a peptide inclusive to the long pentraxin group that is induced by IL-1 and TNF α , but has unique traits because it is not affected by IL-6 stimulation. In kidney, PTX-3 either directly or indirectly binds to NO, and causes ECM degradation which is shown by an increasing matrix metalloproteinase 9 (MMP-9). The increasing PTX-3 and MMP-9 in the acute phase is beneficial in the process of kidney remodeling, but chronic conditions could cause changes in the epithelial mesenchyme transition (EMT) that cause irreversible accumulation of collagen tissue that leads to kidney fibrosis. Hence the increasing PTX-3 and MMP-9 has a role in accelerating of CKD which can be assessed with eGFR using the CKD-EPI formula.

Methods: This research is an analytical observational study with a cross-sectional study approach. The research subjects consisted of CKD patients who met the criteria inclusion and exclusion of 30 samples. The sample was examined for serum PTX-3, serum MMP-9 and eGFR. The correlation test used SPSS 22.

Results: In this study, the median value of serum PTX-3, serum MMP-9 and eGFR were 4.46 (2.68-5.71) ng/ml; 201.338 (190.150-279.620) ng/ml; 6.00 (1-48) ml/min/1.73m². Using the Spearman test, there was a significant correlation ($p < 0.05$) were found with a negative correlation direction and very strong strength between serum PTX-3 and eGFR ($r -0.795$) and between serum MMP-9 and eGFR ($r -0.746$). A positive correlation and moderate strength ($r -0.477$) between serum PTX-3 and serum MMP-9.

Conclusions: Serum PTX-3 and MMP-9 increased and eGFR decreased in CKD patient. There is a very strong negative correlation which is statistically significant between serum PTX-3 and serum MMP-9 with eGFR in CKD patients, but a positive correlation between serum PTX-3 and serum MMP-9 in CKD patients.

Keywords : Chronic Kidney Disease, serum PTX-3, serum MMP-9, eGFR

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	8
1.3. Tujuan Penelitian	8
1.3.1 Tujuan Umum	8
1.3.2. Tujuan Khusus	9
1.4. Manfaat Penelitian	9
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1. Penyakit Ginjal kronis	11
2.1.1. Definisi Penyakit Ginjal Kronis	12
2.1.2. Klasifikasi dan Diagnosis Penyakit Ginjal Kronis	13
2.1.3. Etiologi Penyakit Ginjal Kronik	15
2.1.4. Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronik	15
2.2. Nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)	20
2.2.1. Definisi Laju Filtrasi Glomerulus	20
2.2.2. Metode Penilaian estimasi Laju Filtrasi Glomerulus	20
2.3. Pentraxin-3	22
2.3.1. Definisi Pentraxin-3	22
2.3.2. Struktur Pentraxin 3	24
2.3.3. Mekanisme kerja Pentraxin-3	26
2.3.4. Keadaan patologis yang berhubungan dengan Pentraxin-3	30

2.4. <i>Matrix metalloproteinase</i> -9	28
2.4.1. Definisi <i>Matrix metalloproteinase</i>	28
2.4.2. Struktur <i>Matrix Metalloproteinase</i> -9	29
2.4.3. Mekanisme kerja <i>matrix metalloproteinase</i> -9	32
2.4.4. Keadaan patologis yang berhubungan dengan <i>matrix metalloproteinase</i> -9	37
2.4.5. Peranan <i>matrix metalloproteinase</i> -9	38
2.5. Hubungan antara <i>Pentraxin-3</i> , <i>Matrix metalloproteinase-9</i> dan Nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus	39
2.5.1. Hubungan antara <i>Pentraxin-3</i> dengan nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus	39
2.5.2. Hubungan antara <i>Matrix Metalloproteinase-9</i> dengan nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus	40
2.6. Alat Ukur	50
BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	52
3.1. Kerangka Konseptual	52
3.2. Hipotesis Penelitian	55
BAB 4. METODE PENELITIAN	47
4.1. Desain Penelitian	47
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	47
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	47
4.4. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	48
4.5. Estimasi Besar Sampel Penelitian	48
4.6. Variabel Penelitian	49
4.7. Definisi Operasional Penelitian	49
4.8. Cara Kerja	52
4.9. Kerangka Penelitian	53
4.10. Analisis Data	53
4.11. Etika Penelitian	54

BAB 5. HASIL PENELITIAN	55
5.1. Karakteristik Dasar Penelitian	55
5.2. Rerata Kadar PTX-3 Serum pada pasien PGK	57
5.3. Rerata Kadar MMP-9 Serum pada pasien PGK	57
5.4. Rerata Nilai Estimasi LFG pada pasien PGK	58
5.5. Korelasi antara kadar Pentraxin 3 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis	58
5.6. Korelasi antara kadar MMP-9 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis	60
5.7. Korelasi antara kadar PTX-3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien penyakit ginjal kronis	61
BAB 6. PEMBAHASAN	63
6.1. Karakteristik Dasar Penelitian	63
6.2. Rerata Kadar PTX-3 Serum pada pasien PGK	66
6.3. Rerata Kadar MMP-9 Serum pada pasien PGK	69
6.4. Rerata Nilai Estimasi LFG pada pasien PGK	71
6.5. Korelasi antara kadar Pentraxin 3 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis	72
6.6. Korelasi antara kadar MMP-9 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis	76
6.7. Korelasi antara kadar PTX-3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien penyakit ginjal kronis	77
6.8. Keterbatasan Penelitian	78
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN	79
7.1. Kesimpulan	79
7.2. Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patofisiologi penyakit ginjal kronik	15
Gambar 2.2.	Mekanisme Patologis pada PGK	16
Gambar 2.3.	Keterlibatan sistem RAAS pada proses inflamasi	19
Gambar 2.4.	Peran PTX-3 pada kerusakan jaringan	23
Gambar 2.5.	Struktur Pentraxin 3	25
Gambar 2.6.	Keadaan patologis yang berhubungan dengan Pentraxin 3	27
Gambar 2.7.	Kelompok <i>matrix metalloproteinase</i>	31
Gambar 2.8.	Struktur <i>matrix metalloproteinase-9</i>	32
Gambar 2.9.	Ekspresi profil MMP/TIMP di ginjal	33
Gambar 2.10.	Skema aktivasi <i>matrix metalloproteinase</i>	34
Gambar 2.11.	Peranan MMP pada proses inflamasi ginjal	38
Gambar 2.12.	Peranan regulasi MMP/TIMP pada fibrosis ginjal	41
Gambar 3.1	Kerangka konseptual	41
Gambar 4.1.	Kerangka Penelitian	53
Gambar 5.1	Grafik Korelasi antara kadar Pentraxin 3 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis	59
Gambar 5.2	Grafik Korelasi antara kadar MMP-9 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis	60
Gambar 5.3	Grafik Korelasi antara kadar PTX-3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien penyakit ginjal kronis	61

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Kriteria Penyakit Ginjal Kronis	13
Tabel 2.2.	Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis berdasarkan LFG	14
Tabel 2.3.	Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis berdasarkan nilai albuminuria dan AER	14
Tabel 4.1	Jadwal Penelitian	47
Tabel 5.1	Karakteristik Dasar Penelitian	56
Tabel 5.2	Rerata Kadar PTX-3 Serum pada pasien PGK	57
Tabel 5.3	Rerata Kadar MMP-9 Serum pada pasien PGK	57
Tabel 5.4	Rerata nilai estimasi LFG pada pasien PGK	58



DAFTAR SINGKATAN

ADAM	: <i>Asymmetric Dimethylarginine</i>
ADAMTS	: <i>A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs</i>
AER	: <i>Albumin Excretion Rate</i>
AGEs	: <i>Advanced Glycation Products</i>
Ang	: <i>Angiotensin</i>
AP	: <i>Activator Protein</i>
AT1R	: <i>Angiotensin 1 Receptor</i>
Ca	: <i>Calcium</i>
CI	: <i>Confident Interval</i>
CK	: <i>Creatinine Kinase</i>
CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CXCL	: <i>Chemokine Motif Ligand</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
eLFG	: <i>estimasi ;aju filtrasi glomerulus</i>
EMT	: <i>Epithelial To Mesenchymal Transition</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
ERDS	: <i>End Stage Renal Disease</i>
FGF-2	: <i>Fibroblast Growth Factor 2</i>
HD	: <i>Hemodialisis</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HSPG	: <i>Heparin Sulfat Proteoglikan</i>
ICAM	: <i>Intracellular Adhesion Molecule</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IRR	: <i>Indonesian Renal Registry</i>



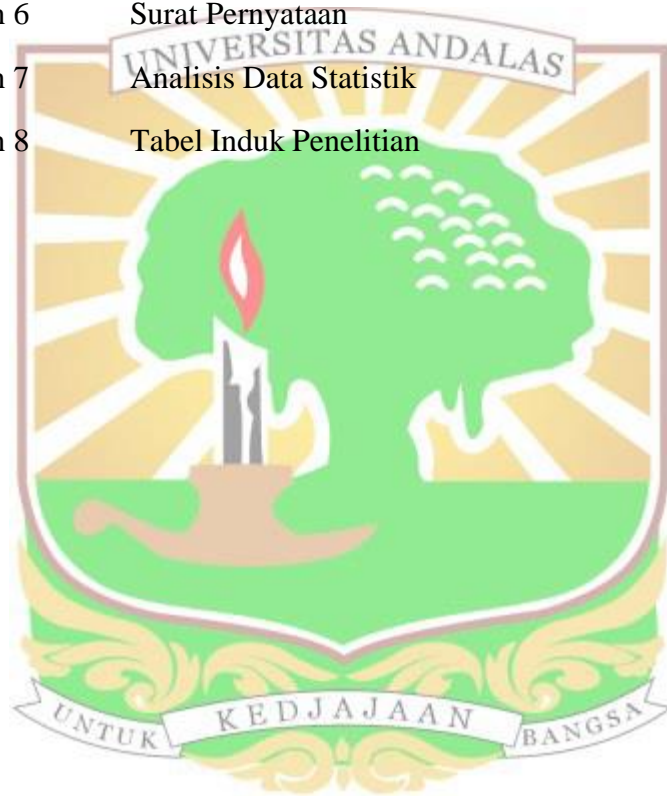
IS	: <i>Iodoxyl Sulfate</i>
ISK	: Infeksi Saluran Kemih
JNK	: <i>Jun N-terminal kinase</i>
KDIGO	: <i>The Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
LPS	: Lipopolisakarida
MBL	: <i>Mannose Binding Lectin</i>
MCP	: <i>Monosit Chemoattractant Protein</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemotactic Protein-1</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MT-1	: <i>Membrane Type-1</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NET	: <i>Neutrophil Extracellular Trap</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor Kappa</i>
NGAL	: <i>Neutrophil Gelatinase B-Associated Lipocalin</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
NSTEMI	: <i>Non-St-Segment Elevation Myocardial Infarction</i>
NT-proBNP	: <i>N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide</i>
OR	: <i>Odd Ratio</i>
ox-LDL	: <i>Oxidized Low Density Lipoprotein</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
pCS	: <i>P-Cresol Sulfate</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PERNEFRI	: Perhimpunan Nefrologi Indonesia
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
PI3k/ Akt	: <i>The Phosphoinositide-3-Kinase/Akt</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PRM	: <i>Pattern Recognition Molecules</i>

PTX-3	: Pentraxin 3
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosterone</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAP	: <i>Serum Amyloid P</i>
SIRT1	: Sirtuin1
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TAM	: <i>Tyro 3, Axl, Mer</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor Metalloproteinase</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrotizing Factor A</i>
TSG-14	: <i>Tumoral Necrosis Factor Inducible Gene-14</i>
UACR	: <i>Urine albumin creatinine ratio</i>
USG	: Ultrasonografi
VCAM	: <i>Vascular Cellular Adhesion Molecule</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
Zn	: Zinc



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Struktur Organisasi Penelitian
- Lampiran 2 *Ethical Clearance*
- Lampiran 3 Protokol Penelitian
- Lampiran 4 *Informed Consent* Penelitian
- Lampiran 5 *Curriculum Vitae*
- Lampiran 6 Surat Pernyataan
- Lampiran 7 Analisis Data Statistik
- Lampiran 8 Tabel Induk Penelitian



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung dalam waktu lebih dari 3 bulan. Kelainan struktur atau fungsi ginjal jika terdapat satu atau lebih kriteria berikut, yaitu albuminuria lebih dari 30 mg/24 jam, kelainan sedimentasi urin, kelainan elektrolit, kelainan yang ditemukan dari pemeriksaan histologi, kelainan struktur ginjal berdasarkan pemeriksaan pencitraan, riwayat transplantasi ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/menit/1,73m³. Proses penurunan fungsi ginjal yang terjadi akibat PGK bersifat progresif, *irreversibel* dan menimbulkan berbagai komplikasi serta meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.^{1,2}

Data Global Burden of Disease tahun 2017, PGK berada di peringkat keenam penyebab mortalitas terbanyak dengan prevalensi pasien PGK mencapai 697,5 juta pada berbagai tahapan PGK dan sebanyak 35,8 juta orang menjalani hemodialisis.³ Peningkatan prevalensi PGK yang mencapai PGK tahap akhir dan membutuhkan terapi pengganti ginjal. Saat ini sekitar 3 juta pasien yang menerima terapi pengganti ginjal, diperkirakan jumlahnya akan terus meningkat 50 hingga 100% pada tahun 2030.⁴ Data Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) dalam Program Indonesian Renal Registry (IRR) tahun 2018, melaporkan peningkatan insiden PGK hingga dua kali lipat dibandingkan tahun sebelumnya dan tercatat jumlah pasien baru PGK di Indonesia mencapai 66.433 pasien. Etiologi PGK terbanyak yakni hipertensi pada urutan pertama

(36%), diabetes melitus (DM) pada urutan kedua (28%), diikuti penyebab lain yaitu glomerulopati primer (10%), pielonefritis (3%), dan nefropati obstruksi (3%).⁵

Insiden pasien PGK di Sumatera Barat dilaporkan sebanyak 0,2% dari seluruh pasien PGK di Indonesia yang menjalani pengobatan dialisis peritoneal dan hemodialisis (HD) ataupun transplantasi ginjal.⁵ Berdasarkan data yang diperoleh dari rekam medik di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2016, dilaporkan sebanyak 2.937 pasien PGK rawat jalan dan 586 pasien PGK rawat inap. Jumlah ini terus meningkat hingga September tahun 2017, dilaporkan sebanyak 7.801 pasien PGK rawat jalan dan 911 pasien PGK yang menjalani rawat inap. Pasien PGK yang menjalani HD terus meningkat setiap tahunnya, sebanyak 2.107 pasien pada tahun 2016 menjadi 6.472 pasien pada tahun 2017.⁶

Secara klinis PGK terbagi dalam lima stadium berdasarkan nilai LFG dan kerusakan ginjal yang terjadi yaitu stadium 1, 2, 3a, 3b, 4 dan 5. Stadium 5 merupakan bentuk kegagalan total ginjal dalam menjalankan fungsi utama homeostasis metabolik dan membutuhkan terapi pengganti ginjal.⁷ Pada derajat awal, PGK belum menimbulkan gejala dan tanda, bahkan hingga LFG sebesar 60% pasien masih asimtomatik tapi sudah terjadi peningkatan kadar ureum dan kreatinin. Kelainan secara klinis dan laboratorium baru terlihat dengan jelas pada derajat 3 dan 4. Saat LFG semakin menurun, keluhan-keluhan seperti nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan berkurang dan penurunan berat badan mulai dirasakan pasien. Pasien mulai merasakan gejala dan tanda uremia yang nyata.^{6,8}

Peningkatan jumlah insidensi PGK, akibat berbagai etiologi terutama pada tahap *end stage renal disease* (ESRD) tetap akan menjadi masalah klinis utama, yang

membutuhkan perhatian penting untuk melakukan pencegahan dalam upaya menghambat progresifitas penyakit tersebut.^{6,8} Kelompok risiko tinggi PGK diantaranya adalah diabetes melitus (DM), hipertensi, penyakit jantung, penyakit ginjal struktural, penyakit sistemik, riwayat keluarga dengan PGK, usia tua, dan pengguna obat nefrotoksik atau secara oportunistik terdapat hematuria atau proteinuria.¹ Diluar faktor tersebut, terdapat faktor non tradisional yang ikut terlibat, yakni terdapat bukti peran inflamasi dan kerusakan vaskular pada PGK.⁹

Salah satu protein penanda inflamasi yang berperan dalam perkembangan PGK adalah *pentraxin-3* (PTX-3), yang memiliki kemiripan dengan penanda klasik yakni *C-reactive protein* (CRP) yang telah lebih dahulu digunakan. PTX-3 termasuk dalam kelompok long pentraxin, domain COOH-terminal yang memiliki kemiripan dengan kelompok short pentraxin. Berbeda dengan kelompok short pentraxin, yang sudah umum digunakan yaitu seperti CRP dan *serum amyloid P* (SAP), yang juga terdiri dari delapan asam amino pentraxin (HxCxS/TWxS). PTX-3 merupakan kelompok long pentraxin pertama yang diidentifikasi dapat menginduksi IL-1 dalam sel endotelial dan menstimulasi TNF- α dalam fibroblas. PTX-3 juga memiliki perbedaan dengan CRP karena sintesisnya tidak dipengaruhi respon hepatosit seperti stimulasi IL-6.¹³

Gen PTX-3 manusia terletak pada kromosom 3q25 dan diorganisasikan menjadi tiga kode ekson, yaitu kode pertama peptida (asam amino 1-17); kode kedua NH₂-terminal domain (asam amino 18-178), dan kode ketiga COOH-terminal *pentraxin like domain* (asam amino 179-381). Mekanisme terjadinya inflamasi vaskular dan disfungsi endotel melibatkan PTX-3, hingga kini terus dilakukan banyak studi mengenai keterlibatan beberapa jalur patogeniknya.¹⁴

Pentraxin-3 atau juga dikenal dengan nama *tumoral necrosis factor inducible gene-14* (TSG-14) adalah suatu penanda inflamasi baik fase akut dan kronis serta bagian dari respon imunitas bawaan. PTX-3 mengaktivasi komplemen dan berperan sebagai faktor kemokin pada proses inflamasi. PTX-3 pertama kali teridentifikasi berupa pola molekul larut yang diproduksi dengan cepat oleh beberapa jenis sel sebagai respon terhadap sinyal proinflamasi dan pengenalan imunitas bawaan terhadap patogen dan perbaikan cedera jaringan.^{13,15}

Kadar PTX-3 dalam darah pada kondisi normal sangat rendah, tetapi meningkat sangat cepat jika terjadi inflamasi. Berbagai mekanisme bertanggung jawab terhadap meningkatnya produksi PTX-3 pada PGK dengan mengaktifkan jalur pensinyalan yang berbeda, diantaranya aktivasi *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells* (NFκB) *signaling pathway* yang terikat pada reseptor IL-1 atau melalui aktivasi jalur P13K/Akt. PTX-3 ditemukan hampir di seluruh sel dan jaringan tubuh, terutama di sel endotel pembuluh darah, sedangkan jaringan tubuh yang juga mensintesis PTX-3 seperti paru, jantung, hati, sel otak dan ginjal yang meningkat tinggi saat terjadi kerusakan jaringan. Namun pada kerusakan sel endotel ginjal, peningkatan PTX-3 mempengaruhi semua sel ginjal yaitu sel vaskular ginjal, glomerulus, membran basal glomerulus, podosit dan tubulus ginjal. Efek pleiotropik PTX3 pada kondisi inflamasi kronis PGK menyebabkan sistem filtrasi glomerulus menurun sehingga terjadi mikroalbuminuria dan mengaktifkan makrofag melalui *toll like receptor* (TLR). Sintesis PTX-3 oleh ginjal dipicu akibat beberapa kondisi patologis diantaranya sitokin proinflamasi (TNF-α dan IL-1β), hipoksia, ROS, sitokin profibrotik, hiperglikemia, asidosis, maupun angiotensin II yang nantinya menginduksi regulasi berkelanjutan

(inflamasi kronik) sehingga terjadi penurunan kemampuan regenerasi sel dan fibrosis ginjal.^{16,17}

Fibrosis ginjal adalah akumulasi *extracellular matrix* (ECM) yang berlebihan di ginjal, terutama kolagen, yang berhubungan dengan hilangnya fungsi organ karena jaringan normal digantikan oleh jaringan parut.¹² Akumulasi miofibroblas, ditandai dengan peningkatan ekspresi α -smooth muscle actin (α -SMA), berkorelasi dengan progresifitas PGK. Semakin banyak studi menunjukkan bahwa PTX-3 menjadi perantara fibrosis ginjal dengan merangsang produksi sekaligus menghambat degradasi ECM, selain itu juga menginduksi transformasi sel epitel tubular menjadi miofibroblas melalui *epithelial to mesenchymal transition* (EMT).¹⁸ Penelitian oleh Sjoberg (2016), melaporkan bahwa peningkatan kadar PTX-3 serum berkorelasi terbalik dengan nilai LFG pada kelompok lanjut usia ($p < 0,001$) dan kadar PTX-3 serum memprediksi insiden PGK ($p < 0,05$).¹⁹

Peningkatan kadar PTX-3 akan menurunkan sintesis *nitrite oxide* (NO), menghambat proliferasi sel serta menghambat efek *fibroblas growth factor-2* (FGF-2) dan berinteraksi dengan *P-selectin*. PTX-3 juga meningkatkan sintesis *matrix metalloproteinase* (MMP) yang secara langsung dengan cara menghalangi sintesis NO dan berlanjut mengakibatkan peningkatan proteinuria dan mempercepat progresifitas PGK.²⁰ Homeostasis yang berperan dalam proses remodeling ECM diatur oleh MMP dan sekaligus menjadi suatu penanda spesifik pada fibrosis ginjal. MMP merupakan kelompok famili enzim endopeptidase yang mengandung *Zinc* dan berperan dalam proses remodeling ECM berdasarkan homeostasis antara MMP dan TIMP sebagai inhibitornya.²¹

Matrix metalloproteinase dibagi berdasarkan urutan asam amino utama dan spesifisitas substrat dalam beberapa kelompok meliputi kolagenase, gelatinase, *matrilysins*, *stromelysins*, dan MMP tipe membran. Gelatinase mencakup gelatinase A/ MMP-2 dan gelatinase B/ MMP-9, yang secara struktur terdiri dari tiga domain, yakni *zinc-containing catalytic domain*, *pro-peptide on the amino terminus*, *hinge domain* dan *hemopexin-like domain*. Peran gelatinase dalam mendegradasi ECM sekaligus akan mempengaruhi perkembangan progresifitas PGK. Ekspresi dan regulasinya berkaitan erat dengan aktivasi beberapa jalur pensinyalan, hipoksia jaringan dan perubahan struktur membran. Selain itu juga akan berinteraksi dengan TNF dan MCP, faktor pertumbuhan, serta stres oksidatif. MMP-9 atau gelatinase B yang bermanfaat secara biologi, imunologi dan pengobatan.²²

Salah satu MMP yang dihasilkan oleh sel nefron ginjal terutama pada bagian membran basalis glomerulus yaitu *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) adalah proteinase yang termasuk dalam kelompok kolagenase yang memiliki struktur fibronektin tipe II yang berfungsi untuk berikatan dengan gelatin dan memecah struktur gelatin, mengurai lebih lanjut fragmen kolagen yang telah didenaturasi oleh kolagenase interstitial. Regulator endogen utama MMP-9 ialah TIMP-1, yang diaktifkan melalui beberapa jalur sinyal.²¹

Pada tingkat glomerulus, infiltrasi sel inflamasi, pelepasan mediator inflamasi serta pelepasan ROS, meningkatkan sintesis dan aktivitas MMP-9. Awalnya sebagai mekanisme kompensasi untuk menurunkan sintesis kolagen berlebih dan mencegah perkembangan fibrosis ginjal. Namun, saat progresifitas PGK terus berlanjut aktivitas MMP-9 mulai berkurang yang dikaitkan dengan terjadinya *loss podocyte* dimana

podosit terlepas dari membran basalis. Kerusakan podosit dapat terjadi karena disfungsi *adhesion molecule*, penurunan densitas podosit, apoptosis sel akibat stress oksidatif. Akibatnya, terjadi akumulasi penumpukan komponen di ECM yang menyebabkan permeabilitas glomerulus meningkat, albuminuria dan penurunan LFG. Selanjutnya juga terjadi aktivasi transisi dari *epithel membrane transition* (EMT), dan proses apoptosis serta proliferasi yang menyebabkan foot processes dan slit diaphragm pada podosit yang berujung pada kondisi fibrosis ginjal.²³

Penelitian Qing Hua *et al* (2008), melaporkan bahwa MMP-9 berkorelasi positif dengan tingkat keparahan kerusakan glomerulus dan perkembangan PGK. Degradasi ECM ini akibat dari kondisi stres oksidatif sehingga terjadi disfungsi MMP dan TIMP.²⁴ Fornoni *et al* (2002) melakukan penelitian pada hewan coba yang memperlihatkan terdapat pengaruh genetik pada proses progresifitas glomerulosklerosis yang ditandai dengan adanya penurunan ekspresi MMP-9. Selain itu, juga terdapat polimorfisme promotor MMP-9 di sel mesangial ginjal dan MMP-9 dapat dijadikan salah satu penanda proses glomerulosklerosis.²⁵

Penelitian Moranne *et al* (2009), dalam penelitiannya menyatakan peningkatan kadar MMP-9 diperkirakan sekitar 30-50% pasien PGK stadium 4 dan 5.²⁶ Rodriguez-Sanchez *et al* (2019) menunjukkan peningkatan kadar MMP-9 dan TIMP-1 serum pada pasien hipertensi dengan penurunan LFG ($p < 0,01$ dan $p < 0,05$).¹² Beberapa penelitian hewan coba menunjukkan ekspresi MMP-9 terutama di glomerulus, tetapi juga di tubulus proksimal dan tubulus distal. Studi Catania (2007) melaporkan bahwa MMP terlibat dalam inisiasi dan perkembangan fibrosis ginjal dan PGK.²⁷ Studi Valente *et al* (2019) mendapatkan bahwa inflamasi yang terus menerus ditandai dengan peningkatan

kadar PTX-3 dan menyebabkan ketidakseimbangan antara MMP-9 dan TIMP-1 yang berujung pada fibrosis ginjal.²⁸

Banyak penelitian telah menghubungkan penyebab progresifitas PGK dan banyak penanda yang dipergunakan, namun masih sedikit yang menjelaskan patogenesis awal proses inflamasi pada PGK melalui penggunaan penanda PTX-3 dan MMP-9 yang dikaitkan dengan derajat kerusakan ginjal. Peran PTX-3 yang mengawali proses inflamasi yang dikaitkan dengan proses degradasi ECM melalui penanda MMP-9 menarik untuk dipahami, sehingga perburukan LFG pada pasien PGK dapat ditangani secara lebih komprehensif.²⁸

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui korelasi antara kadar *pentraxin-3* dan *matrix metalloproteinase-9* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat korelasi antara kadar *pentraxin-3* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis?
2. Apakah terdapat kadar *matrix metalloproteinase-9* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis?
3. Apakah terdapat korelasi antara kadar *pentraxin-3* serum dengan kadar *matrix metalloproteinase-9* serum pada pasien penyakit ginjal kronis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar *pentraxin-3* dan *matrix metalloproteinase-9* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar *pentraxin-3* serum pada pasien penyakit ginjal kronis.
2. Mengetahui rerata kadar *matrix metalloproteinase-9* serum pada pasien penyakit ginjal kronis.
3. Mengetahui rerata nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis.
4. Mengetahui korelasi antara kadar *pentraxin-3* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis.
5. Mengetahui korelasi antara kadar *matrix metalloproteinase-9* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis.
6. Mengetahui korelasi antara kadar *pentraxin-3* serum dengan kadar *matrix metalloproteinase-9* serum pada pasien penyakit ginjal kronis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan mengenai peranan kadar *pentraxin-3* dan *matrix metalloproteinase-9* serum pada pasien penyakit ginjal kronis.

1.4.2 Manfaat untuk klinisi

Penelitian ini menjadi salah satu pertimbangan bagi klinisi untuk melakukan pemeriksaan kadar *pentraxin-3* serum dan kadar *matrix metalloproteinase-9* serum sebagai suatu penanda prognostik pada pasien penyakit ginjal kronis.

1.4.3 Manfaat untuk kepentingan masyarakat

Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu alternatif pemeriksaan yang dianjurkan pada pasien penyakit ginjal kronis.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.1 Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronis menjadi masalah kesehatan global di seluruh dunia, dengan jumlah angka kejadiannya yang terus meningkat dan berdampak besar terhadap morbiditas, mortalitas serta sosial ekonomi masyarakat karena membutuhkan biaya perawatan yang tinggi. Berdasarkan data studi *Global Burden of Disease*, prevalensi PGK hingga tahun 2017 mencapai 697,5 juta pada berbagai tahapan PGK, sebanyak 35,8 juta orang menjalani hemodialisis. Angka kematian PGK tercatat sebanyak 1,2 juta orang dan berhubungan erat dengan penyakit kardiovaskular.³

Prevalensi PGK di Amerika Serikat hingga tahun 2018 yaitu sebanyak 13,5% orang dewasa atau sekitar 131.636 juta orang. Etiologi terbanyak disebabkan oleh hipertensi (92%), DM (49,7%), gagal jantung (27,7%) dan aterosklerosis (38,6%). Angka mortalitas pasien PGK sebesar 38,9 orang per 1.000 pasien per tahun. Beban biaya kesehatan semakin tinggi, diperkirakan untuk pasien PGK yang tidak dilakukan hemodialisis menghabiskan sekitar 23,8% dari total pengeluaran yaitu sekitar 70 juta per tahun.²⁹

Insiden PGK dilaporkan meningkat seiring bertambahnya usia. Beberapa dekade yang lalu, penyakit infeksi glomerulonefritis merupakan penyebab utama dari PGK. Namun saat ini dari berbagai penelitian disebutkan bahwa hipertensi dan diabetes merupakan dua penyebab utama dari PGK. Pada tahun 2018, dilaporkan angka mortalitas akibat PGK sebanyak 16.800 orang, dan sekitar 3.100 kasus baru PGK

(70%) menjalani rawatan di Australia atau dengan *incidence rate* sebesar 11 kasus per 100.000 penduduk. Penyebab utama PGK di antaranya DM (38%), glomerulonefritis (16%), hipertensi (13%) dan penyakit polistik ginjal (6,6%).³⁰

Peningkatan prevalensi PGK di seluruh dunia disertai dengan peningkatan pasien yang mencapai PGK tahap akhir dan membutuhkan terapi pengganti ginjal. Hingga saat ini, terdapat sekitar 3 juta pasien menerima terapi pengganti ginjal, yang diperkirakan jumlahnya akan terus meningkat 50 hingga 100% pada tahun 2030.⁴ Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan prevalensi PGK dengan usia ≥ 15 tahun mengalami peningkatan dari 2,0 per mil pada tahun 2013 menjadi 3,8 per mil pada tahun 2018. Proporsi penderita yang pernah atau sedang menjalani hemodialisis terbanyak yakni DKI Jakarta (38,71%) di urutan pertama, provinsi Bali sebagai urutan terbanyak kedua (37,04%) dan Sumatera Barat (15%).³¹

Berdasarkan data yang diperoleh dari rekam medik RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2016 dilaporkan sebanyak 2.937 pasien PGK rawat jalan dan 586 pasien PGK rawat inap. Jumlah ini terus meningkat hingga September tahun 2017, dilaporkan sebanyak 7.801 pasien PGK di rawat jalan dan 911 pasien PGK yang menjalani rawat inap. Pasien PGK yang menjalani HD terus meningkat setiap tahunnya, sebanyak 2.107 pasien pada tahun 2016 menjadi 6.472 pasien pada tahun 2017.⁶

2.1 Definisi Penyakit Ginjal Kronis

Penyakit ginjal kronis adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung dalam waktu >3 bulan ditandai dengan terdapatnya satu atau kriteria berikut ini yaitu albuminuria >30 mg/24 jam, kelainan sedimentasi urin, kelainan elektrolit, kelainan yang ditemukan dari pemeriksaan histologi, kelainan struktur

ginjal berdasarkan pemeriksaan pencitraan, riwayat transplantasi ginjal dan penurunan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) $<60 \text{ ml/menit/1,73m}^3$, seperti terlihat pada tabel 2.1.¹

Pada pasien dengan gagal ginjal kronik, klasifikasi stadium ditentukan oleh nilai eLFG, yaitu stadium yang lebih tinggi menunjukkan nilai laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Klasifikasi tersebut membagi PGK dalam lima stadium. Stadium 1 adalah kerusakan ginjal dengan fungsi ginjal yang masih normal, stadium 2 kerusakan ginjal dengan penurunan fungsi ginjal yang ringan, stadium 3 ditandai kerusakan ginjal dengan penurunan yang sedang fungsi ginjal, stadium 4 kerusakan ginjal dengan penurunan berat fungsi ginjal, dan stadium 5 atau dikenal dengan penyakit ginjal tahap akhir, yang mengharuskan pasien menjalani terapi pengganti ginjal.¹

2.1.2 Klasifikasi dan Diagnosis Penyakit Ginjal Kronis

Kriteria PGK ditandai oleh penanda kerusakan ginjal (satu atau lebih) dan penurunan LFG ($\text{LFG} <60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. seperti terlihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Kriteria Penyakit Ginjal Kronis¹

Kriteria PGK	Keterangan
Penanda kerusakan ginjal (satu atau lebih)	Albuminuria ($\text{AER} \geq 30 \text{ mg/ 24 jam}$; $\text{UACR} \geq 30 \text{ mg/g / 3 mg/mmol}$)
	Kelainan sedimen urin
	Kelainan elektrolit karena kelainan tubulus
	Kelainan pemeriksaan histologi
	Kelainan struktural (melalui pencitraan)
	Riwayat transplantasi ginjal
Penurunan LFG	$\text{LFG} <60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Penanda kerusakan ginjal adalah albuminuria, kelainan sedimen urin, kelainan elektrolit, kelainan sedimen urin, kelainan elektrolit, kelainan histologi, kelainan struktural dan riwayat transplantasi ginjal.¹

Tabel 2.2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis Berdasarkan LFG¹

Klasifikasi PGK	LFG (ml/min/1,73 m ²)	Deskripsi
G1	≥90	LFG normal atau tinggi
G2	60-80	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	PGK tahap akhir

Klasifikasi PGK berdasarkan nilai albuminuria dan *albumin excretion rate* (AER) tampak pada tabel dibawah ini (tabel. 2.2)

Tabel 2.3. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis Berdasarkan Nilai Albuminuria¹

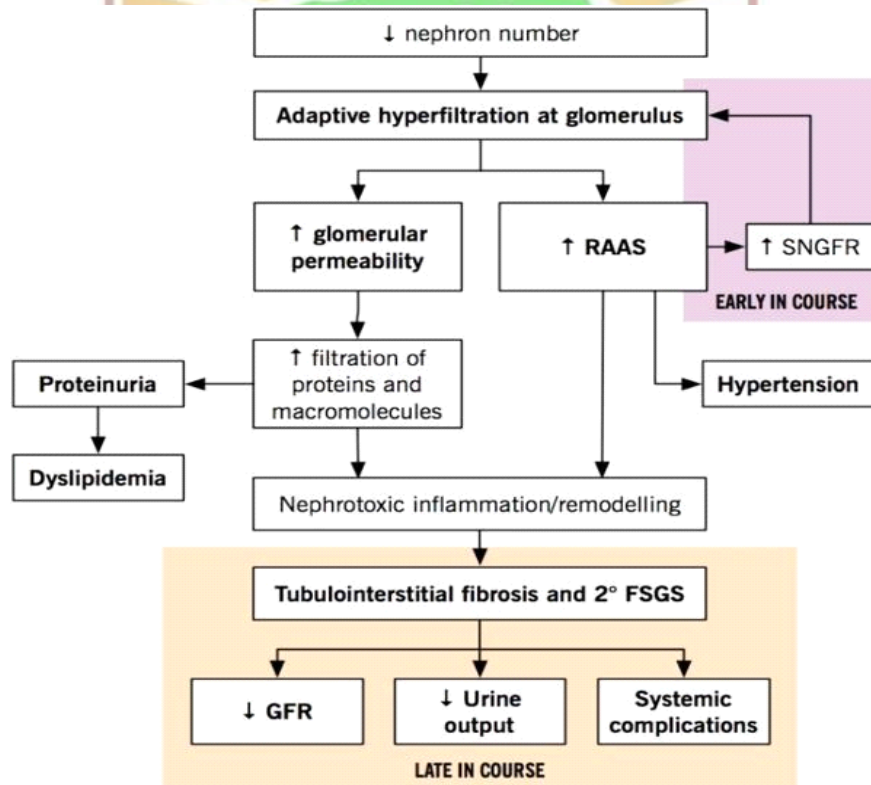
Kategori	Albuminuria	AER		Deskripsi
	(mg/ 24 jam)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal atau sedikit meningkat
A2	30-300	3-30	30-300	Peningkatan sedang
A3	>300	>30	>300	Peningkatan berat

2.1.3 Etiologi Penyakit Ginjal Kronis

Berdasarkan data yang dikumpulkan oleh *Indonesian Renal Registry (IRR)* tahun 2017, etiologi dari PGK yaitu hipertensi yang menempati urutan pertama sebanyak 36%, diabetes melitus di urutan kedua sebanyak 28% dan diikuti penyebab lain yaitu gloemerulopati primer 10%, pielonefritis 3% serta nefropati obstruksi 3%.⁵

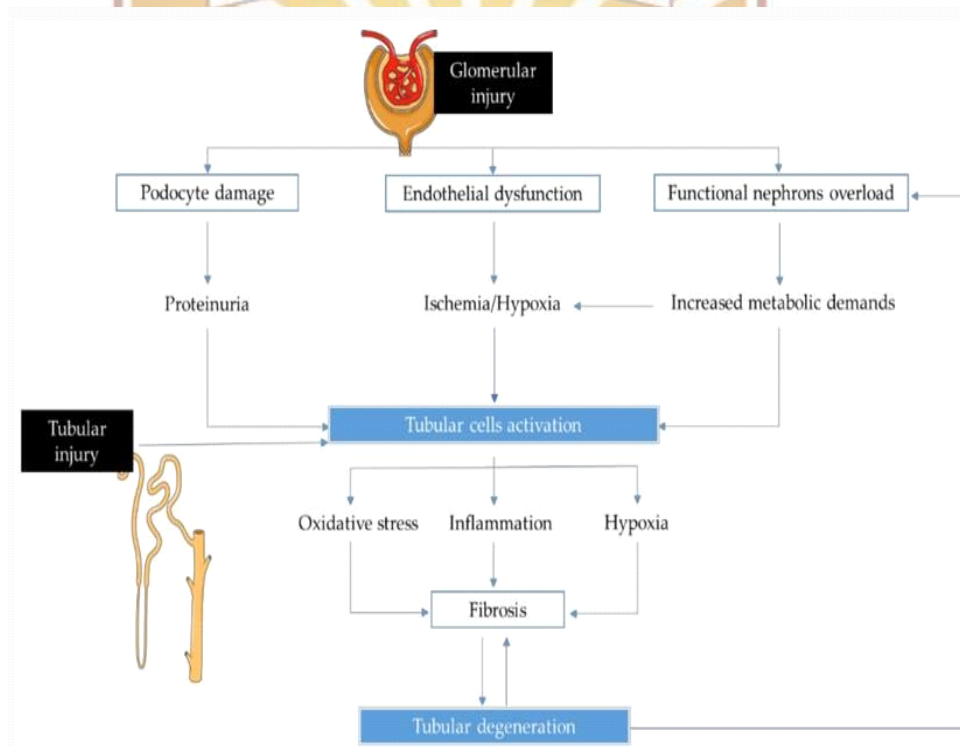
2.1.4 Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronik

Patofisiologi PGK awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, namun perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama.



Gambar 2.1. Patofisiologi PGK³²

Kerusakan struktur ginjal menyebabkan berkurangnya massa ginjal dan secara fungsional nefron yang tersisa melakukan upaya kompensasi yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan faktor pertumbuhan. Sehingga mengakibatkan peningkatan filtrasi, hingga peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa diikuti dengan penurunan fungsi nefron dan penurunan LFG. Proses ini dijelaskan pada gambar 2.1.⁸



Gambar 2.2. Mekanisme patologis pada PGK³⁴

Keterbatasan kemampuan regenerasi ginjal saat terjadi cedera menyebabkan respon maladaptif termasuk pengendapan akumulasi ECM khususnya kolagen di glomerulus dan tubulointerstitial ginjal. Secara patologis pada PGK, dilaporkan

terdapat perubahan glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointestitial yang mengakibatkan hilangnya struktur ginjal normal, fraksi kapiler mikrovaskular, hipoksia dan atrofi tubulus serta terus berkembang menjadi PGK tahap akhir, seperti terlihat pada gambar 2.2.^{33,34}

Penurunan fungsi ginjal menyebabkan produk akhir metabolisme protein tertimbun dalam darah, yang normalnya diekskresikan ke dalam urin. Akibatnya terjadi uremia dan mempengaruhi setiap sistem tubuh. Semakin banyak penumpukan produk akhir metabolisme protein, maka gejala yang timbul semakin berat dan menimbulkan berbagai komplikasi. Diantara komplikasi PGK adalah risiko penyakit kardiovaskuler, gangguan metabolisme mineral dan tulang, anemia, gangguan nutrisi, gangguan keseimbangan asam basa, sehingga terjadi asidosis metabolik.^{8,32}

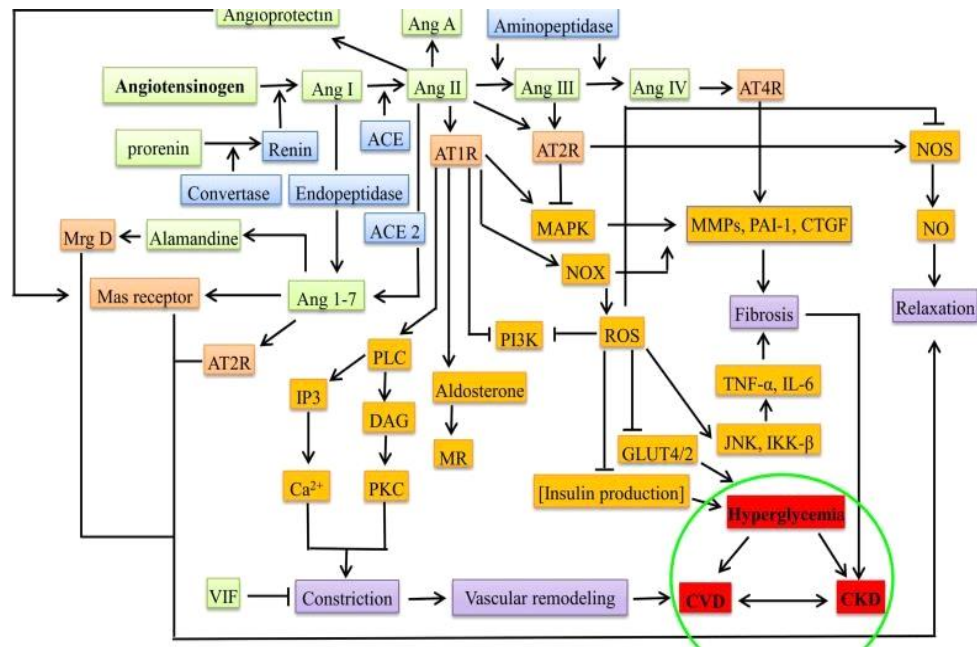
Inflamasi kronis pada pasien PGK terjadi akibat pelepasan sitokin, aktivasi sistem imunitas dan mediator inflamasi lainnya. Inflamasi pada PGK bersifat multifaktorial, seperti terlihat pada gambar 2.3.³⁷ Peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α menyebabkan munculnya keadaan *low-grade systemic inflammation* yang telah dikaitkan dengan patofisiologi dari PGK. Selain itu peningkatan kadar serum reaktan protein fase akut seperti CRP dan berbagai mediator inflamasi berupa sitokin, komplemen, prostaglandin dan leukotrien. Mediator inflamasi akan memodulasi fungsi endotel, molekul adhesi, dan migrasi interstitial sel imun seperti monosit, leukosit atau neutrophil sekaligus mengaktifkan fibroblas. Hal ini terjadi secara terus-menerus atau kronik hingga menimbulkan cedera ginjal berlanjut.³³

Protein fase akut selain CRP yang dapat digunakan sebagai suatu penanda inflamasi baik akut dan kronik ialah *pentraxin-3* (PTX-3). Penelitian Valente (2019), melaporkan peningkatan nilai PTX-3 pada pasien PGK, dan menjadi prediktor kematian pasien PGK yang lebih bermakna dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya seperti CRP, IL-6 dan TNF- α ($p < 0,001$).³⁶ Angiotensin (Ang)-II juga terlibat dalam patofisiologi inflamasi, dengan merangsang produksi molekul proinflamasi seperti NF- κ B oleh TLR-4, menjadi Ang III dan Ang IV melalui reseptor angiotensin (AT) 1 dan AT2. Selain itu Ang-II juga meningkatkan regulasi *vascular cellular adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intracellular adhesion molecule* (ICAM), NF κ B yang selanjutnya memproduksi kemokin seperti *monosit chemoattractant protein 1* (MCP-1).³⁷

Angiotensin II akan memproduksi ROS melalui *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) dengan merekrut sel T dan monosit di dinding pembuluh darah. Lee et al (2015) melaporkan bahwa terdapat aktivasi TAM (*Tyros 3, Axl, Mer*) *pathway* pada proses aterosklerosis dan trombosis. Ligan TAM (Gas-6, protein S) dan reseptornya diekspresikan melalui sistem imun bawaan, kemudian memproduksi sitokin proinflamasi yang akan menstimulasi TLR, dan mengaktivasi monosit serta makrofag pada kondisi kronis, seperti yang terlihat pada gambar^{2.3.37,38}

Gangguan nutrisi dan aktivitas fisik yang rendah menyebabkan resistensi insulin berupa pembentukan *Acetyl-CoA* akibat oksidasi glukosa dan asam lemak bebas yang nantinya bergabung dengan oksaloasetat memasuki siklus asam sitrat. Siklus ini akan menghasilkan NADH dalam jumlah berlebihan yang mengganggu transpor elektron dalam mitokondria yang berujung pada pembentukan ROS. Kondisi

hiperglikemia menyebabkan disfungsi endotel melalui proses aktivasi *NADPH oxidase* menghasilkan ROS; peningkatan aktivitas arginase yang melepaskan *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS); dan aktivasi jalur *polyol pathway* yang akan mengubah sorbitol dengan memanfaatkan NADPH dan mengaktifkan jalur sinyal NFkB.³⁹



Gambar 2.3. Keterlibatan sistem RAAS pada proses inflamasi PGK³⁷

Perubahan endotel menyebabkan terbentuknya *advanced glycation products* (AGEs) yang saling berikatan dengan ECM sehingga meningkatkan kekakuan pembuluh darah. AGEs dan reseptornya diekspresikan melalui monosit, sel endotel, dan sel otot polos, menghasilkan peningkatan LDL teroksidasi membentuk formasi foam cells menginduksi sitotoksitas, menjadi bagian awal dari proses inflamasi berupa aterosklerosis.⁴⁰

Keterlibatan antara faktor risiko tradisional (hipertensi, resistensi insulin/diabetes, dislipidemia) dan faktor risiko non tradisional (inflamasi dan stress

oksidatif) mempengaruhi perkembangan PGK. PGK stadium akhir digambarkan memiliki massa nefron yang hanya tinggal sekitar 10% dari massa nefron normal atau sekitar 200.000 nefron saja. Ditandai dengan nilai kreatinin dan kadar blood urea nitrogen (BUN) meningkat signifikan. Penyakit kardiovaskular dan DM merupakan faktor risiko PGK, yang secara patofisiologi melibatkan faktor endogen dan lingkungan yang sangat kompleks baik secara seluler dan molekuler melalui aktivasi beberapa jalur diantaranya hiperaktivitas *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS), retensi natrium, disfungsi endotel, dislipidemia, PI3k pathway, dan proses inflamasi yang berujung pada perubahan struktur ginjal dan pembuluh darah.^{39, 41}

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan pertahanan antioksidan (ROS) di dalam tubuh. Dalam perkembangan penyakit ginjal, stres oksidatif mendasari patogenesis aterosklerosis yang berujung pada fibrosis ginjal. Antioksidan dalam sel tubuh manusia yang bertindak sebagai sistem pertahanan terhadap stres oksidatif selain SOD diantaranya katalase, *glutathione peroksidase*, dan antioksidan non enzimatis. Antioksidan non enzimatis dikategorikan menjadi hidrofilik (vitamin C, asam urat, bilirubin, albumin, dan *flavonoid*) atau lipofilik (*alfa tocopherol*, *ubiquinol*, dan *carotein*).⁴² Antioksidan enzimatis dan nonenzimatis di dalam pembuluh darah menghasilkan kompleks NADPH, *xanthine oxidase*, *lipxygenase* dan *cyclooxygenase*. ROS merupakan sistem pertahanan, namun interaksinya dengan sejumlah molekul seperti protein, lipid, dan inti sel dapat berakibat negatif yang menimbulkan kerusakan sel baik secara fungsi dan struktural. Pada PGK, kerusakan ginjal dihubungkan akumulasi peningkatan stress oksidatif, *advanced oxidative*, dan *malonyldialdehyde*.⁴³

2.2. Nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG)

2.2.1 Definisi Nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG)

Nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) merupakan parameter dari penurunan fungsi ginjal. Pada PGK terjadi penurunan total nefron baik ukuran maupun jumlah, perubahan tubulointestinal, penebalan membran basal glomerulus dan peningkatan glomerulosklerosis. Perhitungan fungsi ginjal berperan penting dalam diagnosis dan manajemen permasalahan 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, permukaan area dinding kapiler glomerulus, dan permeabilitas untuk zat terlarut kecil dan air. Perhitungan LFG pada PGK dilakukan untuk membedakan kondisi sistemik yang terlokalisasi pada ginjal, seperti penyakit glomerulus dan sekaligus menentukan derajat klasifikasi kerusakan ginjal. Albuminuria juga mempengaruhi nilai laju filtrasi glomerulus yang secara independen mempengaruhi prognosis.⁴⁴

2.2.2 Metode Penilaian Nilai estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG)

Rumus *Cockrft and Gault* (CG) adalah yang pertama kali dimunculkan dan masih digunakan secara luas. Namun perhitungan menggunakan formula ini tidak memperhitungkan variabilitas yang menyebabkan perbedaan produksi kreatinin, sehingga pada kelompok obesitas atau edema sering hasil perhitungan dirasa tidak pas. Saat ini telah dikembangkan perhitungan rumus LFG dengan formula yang dikenal dengan nama *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Perhitungan menggunakan rumus ini lebih akurat dalam memperkirakan LFG baik

pada orang normal maupun dengan penurunan fungsi ginjal begitupun juga pada kelompok lanjut usia.⁴⁵

Diagnosis PGK ditegakkan berdasarkan pemeriksaan patologi dan penyebab etiologi PGK, yang dinilai berdasarkan nilai eLFG. Pengukuran nilai eLFG dengan menggunakan rumus CKD-EPI yaitu $141 \times \min(\text{kreatinin serum}/k,1)^\alpha \times \max(\text{kreatinin serum}/k,1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{umur}} \times 1,018$ jika wanita). Nilai k yaitu 0,7 jika wanita dan 0,9 jika laki-laki. Nilai α -0,329 untuk wanita dan -0,411 untuk laki-laki. Pemeriksaan lainnya yaitu pemeriksaan ultrasonografi (USG) ginjal dan untuk menegakkan diagnosis pasti PGK yakni dengan melakukan biopsi ginjal namun bersifat invasif.⁴⁵

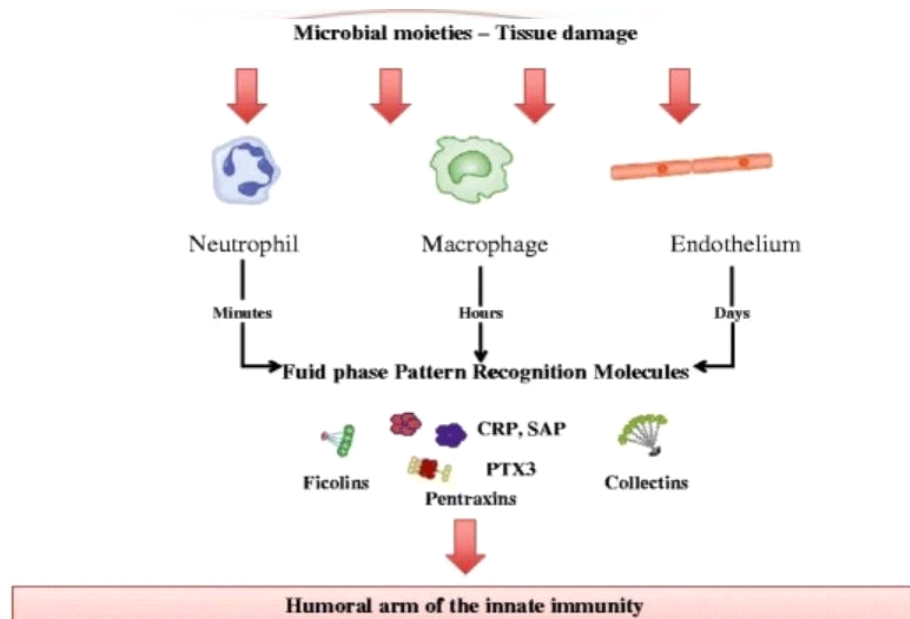
2.3 *Pentraxin-3*

2.3.1 Definisi *Pentraxin-3*

Pentraxin-3 adalah protein fase akut dan kronis yang merupakan subfamili *pentraxin* dan diekspresikan oleh berbagai sel, seperti monosit, sel endotelial, sel dendritik atau neutrofil selama proses inflamasi. Produksi *pentraxin 3* diinduksi oleh sitokin seperti interleukin-1, TNF- α dan TLR agonis, tetapi tidak oleh IL-6 atau interferon.⁴⁶

Pentraxin-3 merupakan bagian dari komponen imunitas bawaan. Sistem imun bawaan meliputi aktivasi humoral, yang mengaktifkan respon seluler dan fungsi efektor. Sistem humoral *pattern recognition molecules* (PRM) terdiri dari komponen komplemen, *mannose binding lectin* (MBL), protein surfaktan, ficolin dan kelompok *pentraxin*. Kelompok *pentraxin* terdiri dari *short pentraxin* dan *long pentraxin*. Protein CRP dan SAP, termasuk dalam kelompok *short pentraxin* yang diproduksi oleh

hepatosit pada fase akut dan merupakan salah satu penanda paling umum suatu peradangan yang sering dipergunakan dalam praktek klinis. *Long pentraxin* merupakan prototipe PRM, yang pertama kali teridentifikasi berupa pola molekul larut yang diproduksi dengan cepat oleh beberapa jenis sel sebagai respon terhadap sinyal proinflamasi dan pengenalan imunitas bawaan terhadap patogen (jamur, bakteri, virus) dan pada kerusakan jaringan, yang ditunjukkan pada gambar 2.4.^{47,48}



Gambar 2.4. Peran PTX-3 pada kerusakan jaringan⁴⁸

PTX-3 termasuk dalam kelompok subfamili long pentraxin, suatu protein yang sangat cepat dihasilkan oleh IL-1 sel endotel atau oleh TNF di fibroblas. PTX-3 juga dikenal dengan *tumoral necrosis factor inducible gene 14* (TSG-14), yang diidentifikasi pertama kali pada awal tahun 1990-an. Kadar PTX-3 manusia pada kondisi normal di bawah 0,3 mg/liter tetapi meningkat hingga seribu kali lipat dalam 48 jam selama fase respon akut. Berbeda dengan kadar SAP yang cenderung lebih stabil, dengan nilai normal 30-50 mg/liter bahkan selama fase akut.⁴⁹

2.3.2 Struktur *Pentraxin 3*

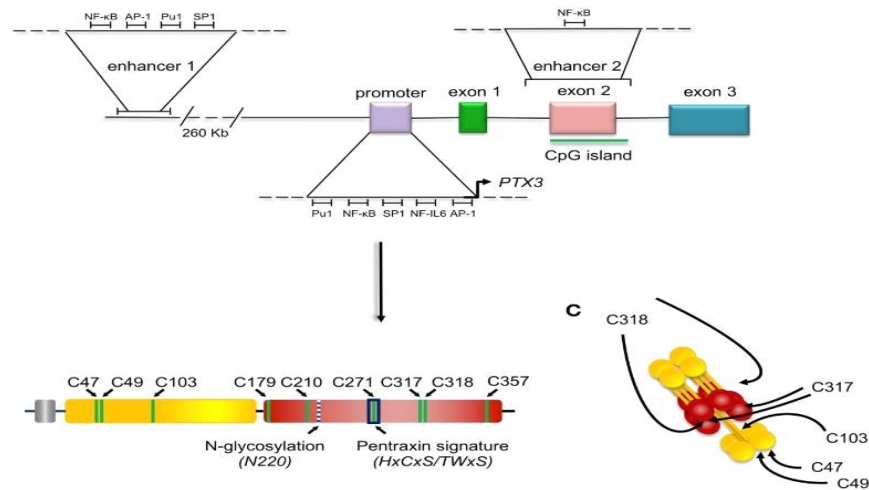
Gen PTX-3 manusia terletak pada kromosom 3q25 dan diorganisasikan menjadi tiga kode ekson, yaitu kode pertama peptida (asam amino 1-17); kode kedua *NH2-terminal domain* (asam amino 18-178), dan kode ketiga *COOH-terminal pentraxin domain* (asam amino 179- 381). Transkripsi PTX-3 akan mengaktifkan P13K/Akt *pathway* dan JNK *pathway* atau translokasi FUS/CHOP. Protein PTX-3 yang ditranskripsi adalah 381 asam amino rantai panjang dengan berat molekul sebesar 42 kDa dan terdiri dari gabungan domain asam amino rantai panjang termoplastik dan asam amino karboksi-terminal. Promotor PTX-3 mengandung beberapa situs pengikatan faktor transkripsi, termasuk PU1, NFκβ, SP-1 dan AP-1.¹⁶

Struktur domain karboksi-terminal PTX-3 berisi tanda kanonik (HxCxS / TWxS) dan dua sistein (Cys-210 dan Cys-271), dan 17% asam amino identik dengan *short pentraxin*), dengan berat molekul 45 kDa. Secara umum struktur PTX-3 memiliki kemiripan dengan *short pentraxin*, yang juga terdiri dari delapan protomer asam amino Pentraxin (HxCxS/TWxS) sebagai bentuk respon hati terhadap IL-6. Perbedaan khas PTX-3 yakni pada domain COOH-terminal.¹⁶ Struktur PTX-3 tampak pada gambar dibawah ini (gambar 2.5).

2.3.3 Mekanisme kerja *Pentraxin-3*

Pentraxin 3 adalah respon fase akut dan kronis serta termasuk respon imun bawaan, yang menampilkan efek pleiotropik, dengan cepat dirangsang oleh beberapa rangsangan sel, terutama sel endotelial, leukosit dan sel dendritik dan mengaktifkan sitokin proinflamasi (IL-1 dan TNF-α) dan agonis TLR sebagai bentuk regulasi NF-

$\kappa\beta$ pada proses transkripsi PTX-3, selain juga menyebabkan aktivasi transkripsi activator protein-1 (AP-1). Ekspresi mRNA PTX-3 yang belum matang berada pada sel mieloid. PTX-3 sebagian lainnya terlokalisasi di dalam NET yang terbentuk oleh DNA dan berperan pada proses anti mikroba.⁵⁰



Gambar 2.5. Struktur *Pentraxin-3*¹⁶

PTX-3 juga meningkatkan pengikatan komplemen (C)1q dan deposisi C3 pada permukaan sel. Inflamasi, resolusi dan perbaikan jaringan, merupakan faktor penting perkembangan PGK. Namun disisi lain, disaat inflamasi terus terjadi seperti pada PGK, baik sitokin dan mediator inflamasi termasuk PTX-3 terus diproduksi dan sekaligus juga mengaktifkan jalur penghambatnya yaitu aktivasi TGF- β , diproduksi sesuai kebutuhan untuk respon imun. Selama penyembuhan, proses peradangan diaktifkan begitupun juga beberapa jalur penghambatan, termasuk aktivasi TGF- β .¹⁶

Fungsi fisiologis pentraxin berupa pengenalan dan berikatan dengan ligan yang berbeda, seperti komponen komplemen, P-selectin dan ECM. Mekanisme terjadinya

inflamasi vaskular dan disfungsi endotel melibatkan PTX-3, yang hingga kini terus dilakukan banyak studi mengenai keterlibatan beberapa jalur patogenik. Di dalam sel endotel, PTX-3 akan menurunkan sintesis nitric oxide (NO), menghambat proliferasi sel dan mengubah fungsinya. PTX-3 menghambat efek *fibroblas growth factor 2* (FGF2) dan berinteraksi dengan P-selectin. PTX-3 juga meningkatkan sintesis MMP yang secara langsung akan menghalangi sintesis NO.^{19,51}

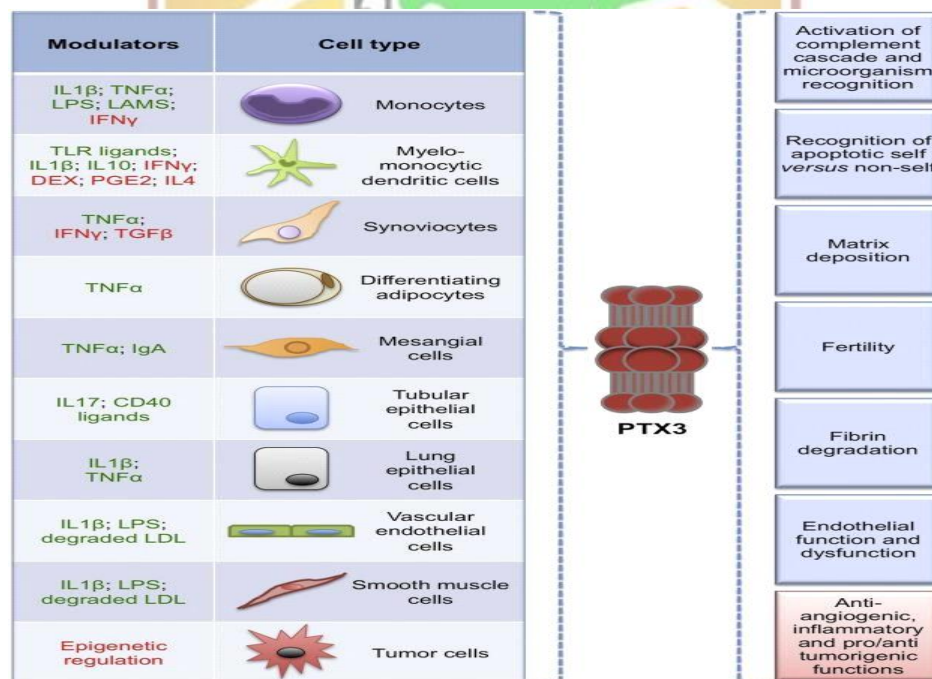
2.3.4 Keadaan Patologis yang berhubungan dengan peningkatan kadar PTX-3

Penelitian El-Senousy *et al* (2018), melaporkan bahwa PTX-3 berkorelasi positif dengan perkembangan progresifitas retinopati diabetik, penanda inflamasi CRP ($p < 0.05$) serta berkorelasi dengan penurunan LFG.⁵² Han *et al* (2005), mendapatkan peningkatan ekspresi PTX-3 setelah dilakukan injeksi lipopolisakarida (LPS) pada sel epitel alveolar paru mencit. Ekspresi PTX-3 secara signifikan dimodulasi oleh TNF- α dengan cara menghambat JNK *pathway*. PTX3 juga meningkat secara signifikan pada pasien dengan penyakit paru kronis serta berhubungan dengan tingkat keparahan penyakitnya ($p < 0,0001$).⁵³ Pada kasus liposarkoma, ekspresi PTX-3 sangat meningkat dibandingkan jaringan normal, yang diatur oleh faktor transkripsi fusi FUS/CHOP.⁵⁴

Hormon glukokortikoid memiliki perbedaan efek regulasi, menghambat produksi PTX-3 di sel mieloid, namun pada kondisi inflamasi di fibroblas dan sel endotel produksi PTX-3 meningkat. Pada sel non hematopoietik, reseptor glukokortikoid berfungsi sebagai ligan faktor transkripsi (*dimerization-dependent*) untuk menginduksi ekspresi PTX-3, sedangkan pada sel hemopoietik reseptor glukokortikoid akan mengganggu ekspresi PTX-3 (*dimerization-independent*) melalui aktivasi jalur NFkB dan *activator protein-1* (AP-1). Peningkatan kadar PTX- 3 telah

dibuktikan pada autoimun dan/atau inflamasi, seperti *unstable angina*, *percutaneous coronary intervention (PCI)*, *cardiopulmonary bypass*, penyakit arteri perifer, artritis, nefritis, diabetes autoimun, *inflammatory bowel disease*, dan *systemic lupus erythematosus (SLE)*.⁵⁵

Interferon- γ menghambat produksi PTX-3 di sel dendrit, monosit dan makrofag dengan cara mengurangi dan stabilitas transkripsi gen. IL-4, deksametason, 1α 25-dihidroksi vitamin D3, dan prostaglandin E2 juga mampu menghambat LPS menghasilkan PTX-3. Produksi PTX-3 juga dihasilkan dari beberapa aktivasi jalur sinyal yang berbeda.⁵⁶ Salio *et al* (2008) melaporkan regulasi PTX-3 mengaktifkan jalur NF κ B pada kondisi infark miokard akut dan reperfusi pada tikus percobaan. Aktivasi PTX-3 dapat terlihat pada gambar 2.6.^{57,58}



Gambar 2.6. Keadaan patologis yang berhubungan dengan PTX-3⁵⁸

Peran PTX-3 mengaktivasi dan mengatur kaskade komplemen yang berfungsi sebagai regulator inflamasi sebagai respon terhadap stimulasi oleh sitokin. Kedua, PTX-3 terlibat dalam pengaturan sistem kekebalan yang tidak hanya melindungi terhadap infeksi tertentu, tetapi juga terhadap perkembangan lesi aterosklerotik. Oleh karena itu, mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi, harus dilakukan sedini mungkin agar dapat dilakukan pencegahan bahkan pengobatan yang lebih cepat dengan harapan hidup yang lebih baik.⁵⁹ Suliman *et al* (2008) mendapatkan adanya hubungan antara peningkatan albuminuria dengan peningkatan kadar PTX- 3, VCAM-1 dan tekanan darah pada pasien PGK stadium akhir dengan DM tipe II.⁶⁰

Penelitian Matsui *et al* (2010) mendapatkan peningkatan lebih dari 3,01 ng/ml nilai PTX-3 pada pasien angina pektoralis tidak stabil dan *non-st-segment elevation myocardial infarction* (NSTEMI).⁶¹ Pada proses hemodialisis, terjadi aktivasi komplemen dan sel mononuklear, sehingga terjadi interaksi antara membran sel darah dengan fragmen transmembran LPS pada dializer, kondisi ini disebut juga endotoksinemia subklinis. Hal ini menandakan bahwa pada proses HD tetap terjadi proses inflamasi intradialisis. Penilaian kadar PTX-3 serum meningkat ($p < 0,001$) selama menit ke 30 dan terus meningkat pada menit ke 180, dibandingkan penanda lainnya (IL-6, TNF- α , dan CRP).⁶²

2.4 Matrix metalloproteinase -9

2.4.1 Definisi Matrix metalloproteinase

Matrix metalloproteinase (MMP) adalah suatu proteinase remodelling ECM yang termasuk dalam kelompok famili endopeptidase dengan mekanisme aksi mendegradasi komponen ECM. Aktivitas MMP melewati beberapa fase yakni

transkripsi dan sintesis gen zymogen non aktif; aktivasi zymogen paska translasi; dan interaksi MMP dan TIMP. Kelompok metalloproteinase diantaranya adalah *matrix metalloproteinase, a disintegrin and metalloproteinase* (ADAM) dan *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs* (ADAMTS). Pada vertebrata, MMP terdiri dari 28 anggota, yang sebanyak 23 diantaranya juga diekspresikan pada manusia dan 10 diantaranya diekspresikan melalui ginjal (MMP-1, -2, -3, -8, -9, -10, -11, -15, -16, -17, -24, -25, -26).^{22,63}

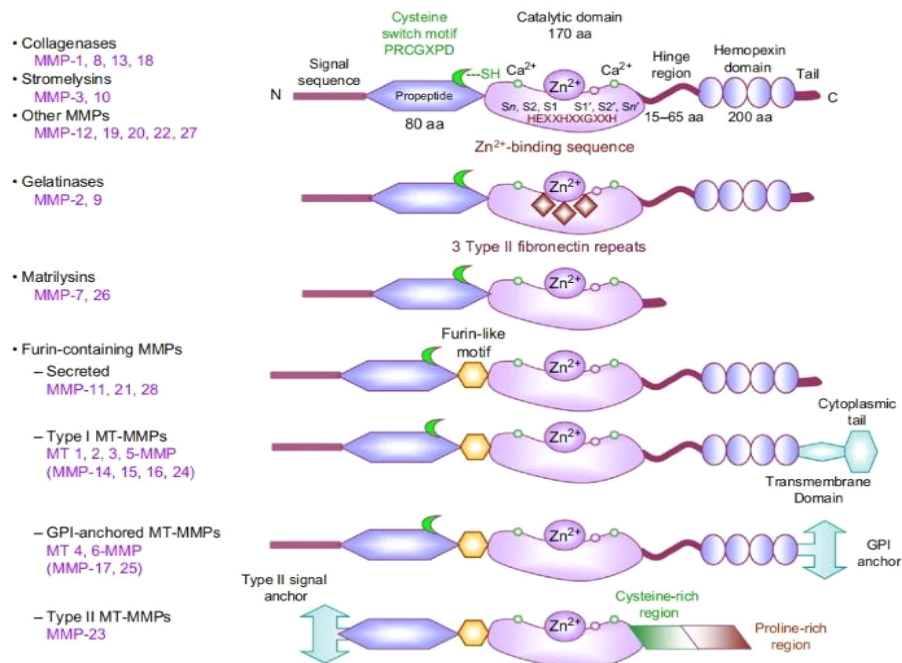
MMP-9 adalah protease yang termasuk dalam kelompok kolagenase yang memiliki struktur fibronektin tipe II yang berfungsi untuk berikatan dengan gelatin dan memecah struktur gelatin, mengurai lebih lanjut fragmen kolagen yang telah didenaturasi oleh kolagenase interstitial. Degradasi MMP menyebabkan pembentukan kembali jaringan akibat peradangan dan stres oksidatif sedangkan MMP akan dihambat agar tidak terbentuk penebalan intima dan perbaikan arteri ke arah luar. Salah satu proses *remodeling* ECM diatur oleh MMP-1, MMP-2, MMP-9 dan inhibitornya (TIMP-1 dan TIMP-2).⁶⁴

2.4.2 Struktur *Matrix metalloproteinase -9*

Pada tahun 1962, Gross dan Lapiere menemukan sebuah enzim yang mampu mendegradasi kolagen selama metamorfosis ekor kecebong. Enzim kolagenase berperan dalam perkembangan dan pertumbuhan normal pada amfibi dengan menjaga keseimbangan antara sintesis jaringan dan degradasi. Berdasarkan kesimpulan tersebut muncul konsep MMP yang diterapkan dalam berbagai penelitian termasuk homeostasis dan *remodeling* jaringan dalam kondisi patologis.⁶⁵

Aktivitas MMP juga berperan dalam regulasi perkembangan embrio, gangguan hemostasis jaringan, maupun fibrogenesis organ. Awalnya dianggap hanya mendegradasi protein ECM, namun MMP ternyata semakin dikenal mampu membelah berbagai macam substrat yang memiliki reseptor permukaan sel dan *adhesion molecule* hingga faktor pertumbuhan dan sitokin. Sehingga secara luas, MMP tidak hanya mengatur regulasi remodeling ECM, tetapi juga memiliki sifat biologis yakni proliferasi sel, migrasi dan diferensiasi sel, angiogenesis, dan apoptosis.²³ Ekspresi dan aktivasi enzim MMP tersebut diperlukan *Zink* (Zn) dan Kalsium (Ca) dimana memiliki mekanisme katalitik yang menggunakan Zn untuk mendegradasi komponen ECM. Perbedaan utama antara masing-masing MMP terletak pada kode substitusi (S1) yaitu kantong hidrofobik yang sangat penting ketika MMP berikatan dengan substrat tertentu.⁶⁶

Matrix metalloproteinase memiliki 4 bagian yang berbeda, yang terdiri dari *pro-peptide on the amino terminus*, *zinc-containing catalytic domain*, *hinge region* dan *hemopexin-like domain at the C-terminus*. Keseluruhan lengan tersebut nantinya akan berperan untuk pengenalan substrat makro molekul dan ikut berinteraksi dengan TIMP. Bagian pro-domain berikatan dengan kelompok sistein sulfhidril yang tidak berpasangan yang kemudian berinteraksi dengan bagian aktif Zn yang berfungsi mempertahankan enzim pada bentuk laten, terdiri dari 80 asam amino.⁶⁷ Gambar 2.7 berikut ini menunjukkan pembagian kelompok MMP.



Gambar 2.7. Kelompok *matrix metalloproteinase*⁶⁸

Bagian prodomain beberapa MMP memiliki kemampuan untuk mengenali enzim furin-like, dimana enzim hasil pemecahannya menghasilkan aktivasi MMP. Bagian katalis dari gelatinase terdiri dari tiga gelatin-binding fibronectin tipe II, hampir sekitar 170 asam amino. Bagian *hemopexin/ vitronectin* terlipat menjadi struktur baling-baling dengan empat bilah, terdiri dari sekitar 200 asam amino.⁶⁷

Matrix metalloproteinase dibagi berdasarkan urutan asam amino utama dan spesifisitas substrat dalam beberapa kelompok meliputi kolagenase, gelatinase, *matrilysin*, *stromelysin*, dan MMP tipe membran. Kolagenase meliputi MMP-1 (kolagen interstitial), MMP-8 yang disekresikan oleh neutrofil, dan MMP-13. Tipe kolagen ini dapat memecah kolagen yang berstruktur helix dan menghancurkan kolagen tipe I dan III. Kelompok kedua yaitu gelatinase yang terdiri dari MMP-2 dan MMP-9, mempunyai struktur fibronectin tipe II yang berfungsi untuk berikatan dengan

gelatin dan memecah struktur gelatin, mengurai lebih lanjut fragmen kolagen yang telah didenaturasi oleh kolagenase interstitial. Gelatinase juga memecah komponen membran basal dan proteoglikan. *Matrilysin* terdiri dari MMP-7 dan MMP-26, sedangkan MMP-3, MMP-10, dan MMP-11, yang dapat menghancurkan kolagen tipe IV, V, IX, X termasuk dalam kelompok stromelisin. MMP tipe membran (MMP-14, -15, -16, -17, -24, dan -25) memiliki furin pada strukturnya yang mampu mengaktivasi MMP di intraselular.^{63,68}

Struktur MMP-9 memiliki monomer, heterokomplek dan homomultimer yang berbeda dibandingkan MMP-2 atau gelatinase A. Monomer yang sangat fleksibel pada MMP-9 dikaitkan dengan peran enzim katalitik dan domain hemopexin, dan pada proses translokasi MMP-9, seperti terlihat pada gambar 2.8.



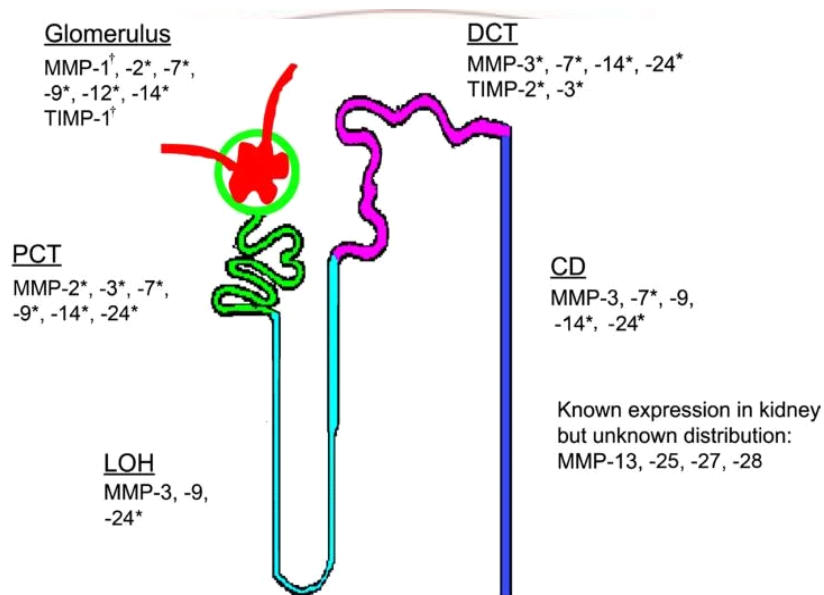
Gambar 2.8. Struktur MMP-9⁶⁹

2.4.3 Mekanisme kerja *matrix metalloproteinase -9*

2.4.3.1 Regulasi transkripsional

Regulasi MMP dapat diekspresikan dari beberapa tempat dan mengaktivasi *activating protein* (AP)-1, AP-2, PEA3, NF- κ B, Smad, dan faktor transkripsi STAT.

Peningkatan transkripsi MMP-9 fibroblas interstisial ginjal menunjukkan peningkatan *tissue plasminogen activator* (tPA) melalui sel permukaan jalur *LDL receptor-related protein 1* (LRP-1) dan Erk-1/2.²³ MMP disintesis dalam bentuk laten oleh fibroblas dan leukosit. Membran dan reseptor interselular akan mengaktifkan kaskade intraselular dan mensintesis MMP mRNA. Kemudian MMP mRNA dirubah dalam bentuk laten atau pro-MMP.⁷¹

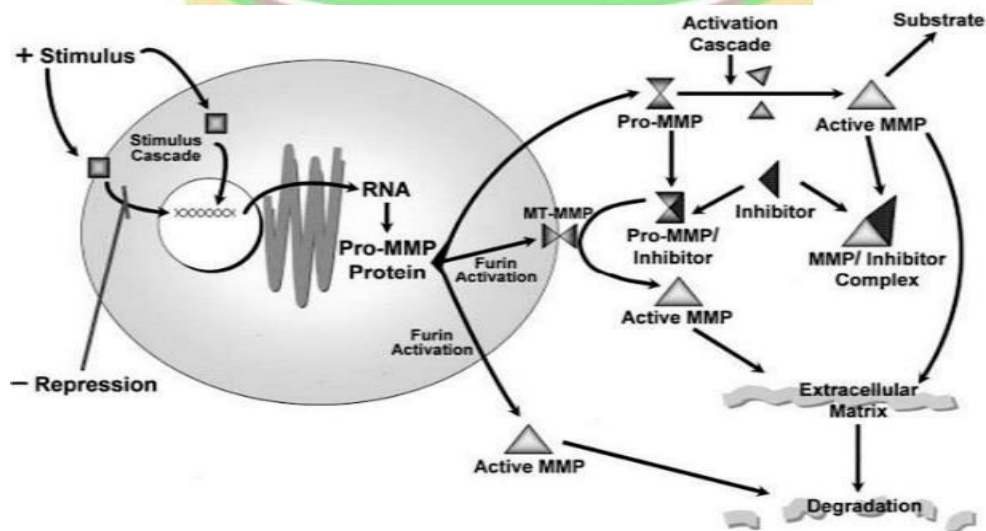


Gambar 2.9. Ekspresi profil MMP/TIMP di ginjal⁷²

Mayoritas pro-MMP, diproduksi dalam bentuk laten yang membutuhkan aktivasi di dalam ekstraselular oleh proteinase lain. Aktivasi ini dapat terjadi melalui MMP diantaranya MT-MMP dan proteoglikan (*heparin sulfate glycosaminoglycan*). Setelah MMP aktif, dapat mendegradasi ECM, kemudian juga berikatan dengan inhibitor MMP yaitu TIMP, sehingga terjadi inhibisi pada aktivitas MMP.^{68,70} Pada kondisi normal, produksi NO pembuluh darah yang sehat dapat menjaga ekspresi MMP. Respon hemodinamik pada perbaikan pembuluh darah yang dimediasi MMP

terjadi akibat interaksi antara nitrogen reaktif dan ROS yang menyebabkan stres oksidatif. Pasien PGK mengalami inflamasi kronis, dan penumpukan stres oksidatif, sehingga menurunkan jumlah NO, yang menyebabkan disfungsi endotel.⁷¹

Aktivasi MMP dan apoptosis *membrane type-1* MMP (MT1-MMP), juga dikenal sebagai MMP 14, disintesis sebagai enzim laten 63 kDa yang tidak aktif, kemudian dibawa ke membran sel dimana dilakukan pemotongan menjadi bentuk aktif 57 kDa. MMP-2 laten (pro-MMP sebagai proenzim 72 kDa, dan belum dapat diaktivasi menjadi bentuk aktif 68 kDa oleh pembelahan proteolitik. Aktivasi MMP-2 tersebut dimediasi oleh sel permukaan melibatkan MT1-MMP dan TIMP2. Kompleks proMMP-2/TIMP-2 terbentuk melalui C-terminal dari kedua protein, meninggalkan inhibitor N-terminal TIMP-2 secara bebas untuk mengikat MT1-MMP pada permukaan sel. ProMMP-2 diaktifkan oleh MT1-MMP di permukaan sel, yang bebas dari TIMP. Namun bila TIMP-2 sudah menghambat MT1-MMP, kompleks ini dapat bertindak sebagai reseptor untuk proMMP-2, hal ini dijelaskan pada gambar 2.10.^{72,73}



Gambar 2.10. Skema aktivasi *matrix metalloproteinase*⁷³

Faktor yang terkait dengan PGK dapat meningkatkan ekspresi MT1-MMP, MMP-2, dan MMP-3 dan menginduksi ekspresi MMP-9. MT1-MMP dan TIMP2 merupakan mediator utama dari proMMP-2 menjadi bentuk aktif sedangkan rendahnya konsentrasi TIMP2 akan menyebabkan berkurangnya inhibisi pada enzim yang teraktivasi. MMP-2 aktif dan MMP-3 serta berbagai protease lainnya akan mengaktifkan MMP-9. Beberapa bukti penelitian menunjukkan analisis imunohistokimia laboratorium bahwa gelatinase (MMP-2 dan MMP-9) secara khusus mendegradasi kolagen tipe IV pada membran basal.⁷³

2.4.3.2 Aktivasi *post-translasi*on

Matrix metalloproteinase disintesis sebagai zimogen inaktif yang dipertahankan oleh residu sistein yang berinteraksi dengan Zn dan mencegah molekul air bergabung dengan ion logam, sehingga protease menjadi tidak aktif, yang dikenal dengan "*cysteine switch*". Aktivasi dicapai melalui pembelahan proteolitik dari propeptida oleh tripsin, plasmin, atau beberapa MMP lainnya.²³ Secara khusus, MMP-9 akan berikatan dengan *neutrophil gelatinase B-associated lipocalin* (NGAL), yang mana kedua komponen ini sama-sama diekspresikan oleh neutrofil dan saling berinteraksi. Interaksi yang terbentuk mampu melindungi MMP-9 dari proses degradasi.⁵⁵

Pada kondisi normal, produksi NO pembuluh darah yang sehat dapat menjaga ekspresi MMP. Respon hemodinamik pada perbaikan pembuluh darah yang dimediasi MMP melalui jalur *cysteine switch*, terjadi akibat interaksi antara nitrogen reaktif dan ROS yang menyebabkan stres oksidatif. Selanjutnya menyebabkan disosiasi situs katalitik dan mengaktivasi enzim. Pada saat produksi oksidan lebih besar, enzim

menjadi tidak aktif, penyesuaian ini berkemungkinan untuk mencegah aktivitas yang berlebihan, namun mekanisme regulasi ini masih membutuhkan banyak penelitian.^{23,72}

2.4.3.3 *Tissue Inhibitor Metalloproteinase (TIMP)*

Aktivitas MMP diatur secara natural oleh inhibitor endogen yang dikenal dengan nama TIMP. TIMP terdiri dari empat protease inhibitor yaitu TIMP 1, TIMP-2, TIMP-3, dan TIMP-4, baik dalam bentuk glikosilasi atau tidak terlikosilasi yang berikatan pada bagian *catalytic* dan *hemopexin*. TIMP berukuran 21 hingga 29 kDa yang terdiri dari *N-terminal oligosaccharide/oligonucleotide binding* lipatan asam amino 125, 5 *beta-barrels* dan *C-terminal portion* yang terdiri dari 60 asam amino dengan rantai panjang beta.⁷⁴ Domain *N-terminal* berinteraksi kuat dengan domain *catalytic* MMP. Dalam beberapa kasus, domain *C-terminal* dapat lebih meningkatkan interaksi MMP/TIMP. Selain itu, TIMP juga dapat berinteraksi membentuk kompleks dengan pro-gelatinase.⁷⁵

Faktor yang terkait dengan PGK dapat meningkatkan ekspresi MT1-MMP, MMP-2, dan MMP-3 dan menginduksi ekspresi MMP-9. MT1-MMP dan TIMP2 merupakan mediator utama dari proMMP-2 menjadi bentuk aktif sedangkan rendahnya konsentrasi TIMP2 akan menyebabkan berkurangnya inhibisi pada enzim yang teraktivasi. MMP-2 aktif dan MMP-3, dan berbagai protease lainnya akan mengaktifkan MMP-9. Beberapa bukti menunjukkan dari sebuah tinjauan literatur dan analisis imunohistokimia laboratorium bahwa gelatinase (MMP-2 dan MMP-9) secara khusus mendegradasi kolagen tipe IV pada membran basalis ginjal. Peningkatan mRNA dan protein TIMP dilaporkan pada manusia dan hewan pada beberapa kondisi penyakit ginjal, sehingga disarankan TIMP dapat menjadi penanda awal penyakit

ginjal. MMP-2 dan MMP-9 terlibat dalam proses proteolisis kolagen tipe 4 pada stadium awal nefropati diabetikum.⁷³

2.4.4. Keadaan patologis yang berhubungan dengan MMP-9

Dalam studi lain dilaporkan bahwa terdapat peningkatan konsentrasi plasma MMP-8, MMP-9, MMP-8/TIMP-1 dan MMP-9/TIMP-1 pada wanita gemuk dibandingkan wanita kurus dan korelasinya dengan obesitas.⁷⁴ Peningkatan MMP-9/TIMP-1 dikaitkan dengan penyembuhan ulkus diabetik pada kaki.⁷⁵ TIMP-1 telah digunakan dalam terapi gen pada sistem pengiriman virus dan plasmid. Hibridisasi TIMP-1 ke reseptor urokinase menurunkan pembentukan neointimal dalam kultur vena.^{76,77}

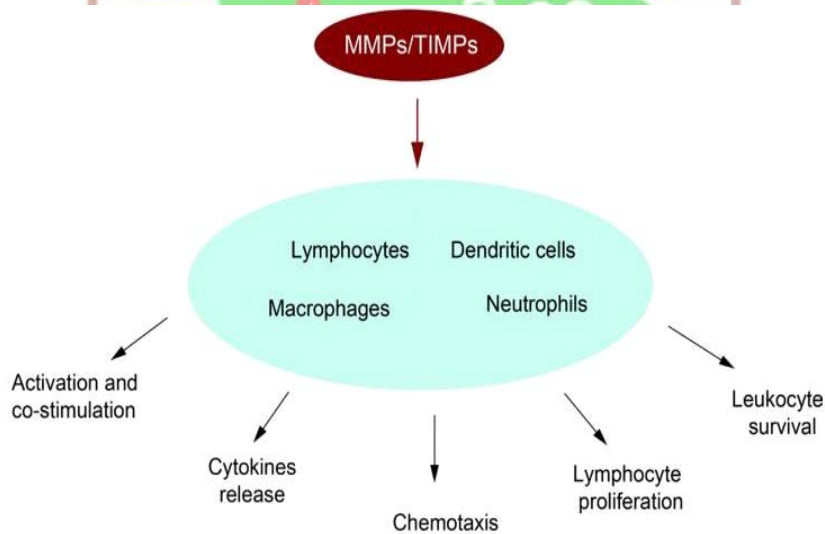
TIMP-4 mengurangi ekspresi MMP-2 pada model tikus dengan cedera iskemia-reperfusion infark miokard. Selain itu, isolasi monosit dari aneurisma aorta perut terbukti memiliki kapasitas yang lebih besar untuk transmigrasi dan adhesi sel endotel bersamaan dengan peningkatan MMP-9 dan penurunan tingkat TIMP-4.^{78,79} Aktivitas MMP yang tidak teratur telah diamati pada sejumlah penyakit termasuk aterosklerosis, fibrosis, emfisema, dan PPOK.⁶⁵ Kontribusi MMP pada kondisi patologi pembuluh darah seperti pada aterosklerosis, perkembangan lesi restenosis, pelebaran aneurisma, kegagalan transplantasi diamati secara *in vitro* dan pemeriksaan histologi pada pembuluh darah manusia. Sel endotel dan sel otot polos yang menunjukkan peningkatan produksi MMP terutama MMP-2, TIMP-1 dan TIMP-2.⁸⁰

Penelitian Fassett (2014), mendapatkan bahwa pada pasien yang menjalani terapi pengganti ginjal terjadi percepatan terbentuknya aterosklerosis sehingga meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas akibat kardiovaskular. Proses

aterosklerosis berhubungan dengan kekakuan arteri, disfungsi endotel, peningkatan stres oksidatif dan inflamasi. Kadar PTX-3 lebih bervariasi dibandingkan CRP, dan kadar PTX-3 selama 3 bulan selalu tinggi, dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. Namun, saat ini, peran PTX-3 pada tahap awal PGK belum sepenuhnya dimengerti.⁷⁶

2.4.5 Peranan matrix metalloproteinase-9

Matrix metalloproteinase memainkan peranan penting dalam respon inflamasi sel dan proses kemotaksis. Kerusakan sel endotel oleh patogen atau radikal bebas menyebabkan respon inflamasi melalui *adhesion molecule* leukosit dan transmigrasi ke dinding sel, terlihat pada gambar dibawah ini (gambar 2.11).⁶⁷



Gambar 2.11. Peran MMP pada proses inflamasi ginjal²³

Akibatnya, regulasi peptidase ECM menjadi aktif dan menyebabkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, perubahan ikatanprotein antar sel, kebocoran pembuluh darah, gangguan elastin, gangguan kolagen dan disfungsi vaskular.⁸⁰

2.5 Hubungan antara *pentraxin-3*, *matrix metalloproteinase-9* dan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus

2.5.1 Hubungan antara *pentraxin-3* dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus

Pasien dengan PGK menunjukkan peningkatan kadar PTX-3 plasma yang erat hubungannya dengan derajat keparahan kerusakan ginjal. Selain itu tingginya nilai PTX-3 berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular, sehingga PTX-3 dapat menjadi suatu nilai prediksi kematian pada pasien PGK. Penelitian Sjoberg *et al* (2016) melaporkan konsentrasi serum PTX-3 yang tinggi dikaitkan dengan LFG yang lebih rendah pada komunitas kelompok lanjut usia dengan nilai *odd ratio* (OR) -0,16; 95% *confident interval* (CI); -0,23- -0,10; $p < 0,001$) dan dapat menjadi penanda mortalitas terkait kardiovaskular pada pasien PGK. Pada analisis longitudinal, PTX-3 yang lebih tinggi memprediksi kejadian PGK, terdapat hubungan antara perubahan PTX-3 dan perubahan LFG lebih dari 5 tahun (OR 1,21; 95%CI; 1,01-1,45; $p < 0,05$). Namun pada penelitian ini, tidak terdapat adanya hubungan antara nilai PTX-3 dan albuminuria.¹⁹

Beberapa mekanisme yang terlibat pada peningkatan PTX-3 fase kronik fibrosis ginjal yakni melalui aktivasi MMP dengan atau tanpa melalui sintesis NO, yang menyebabkan (1) aktivasi dan migrasi sel progenitor dan fibroblas, (2) perbaikan ECM dengan *remodeling* vaskular dan (3) disfungsi endotel. PTX-3 mengubah sintesis NO dengan cara mengurangi sinyal NO pada pembuluh darah dan meningkatkan produksi MMP mengaktifkan NF κ B atau dengan mengurangi stabilitas mRNA MMP. Efek stimulasi PTX-3 dalam menginhibisi NO lebih menonjol pada ekspresi MMP-2 dan MMP-9 terutama pada sel endotel melalui pengikatan p53.¹⁹ Studi eksperimental

dan klinis menunjukkan PTX-3 yang terutama berasal dari sel endotel terlibat dalam perkembangan PGK dan komplikasi vaskular. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan PTX-3 pada respons inflamasi sistemik, bertanggung jawab terhadap perkembangan PGK dengan komorbiditas DMT2 dan CVD.⁷⁷

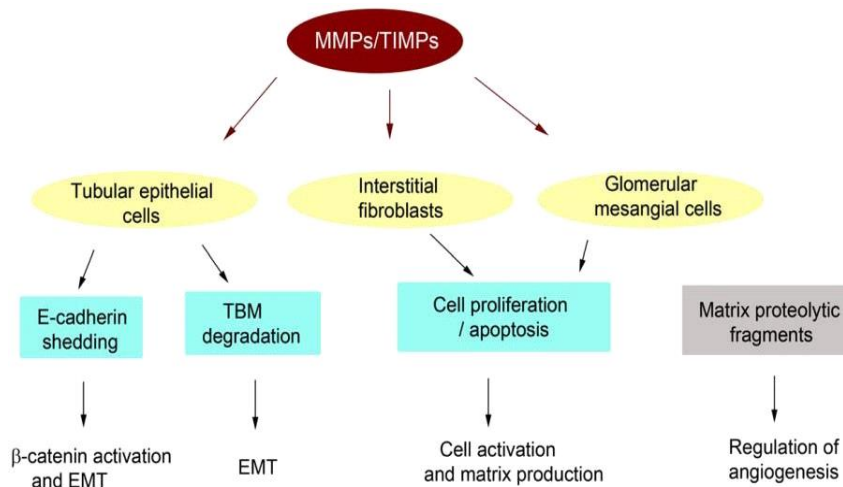
2.5.2 Hubungan antara *matrix metalloproteinase-9* dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus

Efek stimulasi PTX-3 dalam menghambat NO lebih menonjol pada ekspresi MMP-2 dan MMP-9 terutama pada sel endotel melalui pengikatan p53. MMP-9 berinteraksi dengan *guanylyl-cyclase* yang menyebabkan pengurangan enzim proteolitik MMP-9 sehingga menyebabkan gangguan stabilisasi molekul RNA.¹⁹ Penelitian Chai *et al* (2008), melaporkan ekspresi berlebihan TIMP-1 yang meningkatkan ICAM-1 di epitel tubulus proksimal.⁷⁸

Peran MMP-9 pada proses awal inflamasi bersifat antifibrotik pada PGK. Salah satunya pada proses degradasi kolagen melalui proses kemotaksis neutrofil, menyebabkan terjadinya interaksi antara komponen ECM dan MMP yang memodulasi faktor pertumbuhan dan reseptornya (TGF- β , FGF-R1); *adhesion molecule* (*integrin* dan *cadherin*); sitokin dan kemokin.²¹ MMP juga akan membelah *E-cadherin*, kemudian mengatur regulasi sel dendritik maupun reseptor *E-cadherin*, CD103 (α E β 7-integrin).²³

Perubahan sel epitelial menjadi fibroblast atau miofibroblas secara fenotip dikenal dengan nama EMT. Meskipun peranan EMT pada fibrosis ginjal masih kontroversial, tetapi banyak penelitian eksperimental yang menyebutkan bahwa MMP merupakan regulasi utama EMT. MMP-9 dapat memediasi EMT dan meningkatkan

kapasitas migrasi sel epitel ginjal.²³ Penelitian Zheng *et al* (2009) menyebutkan bahwa MMP-9 dapat menginduksi EMT dalam kultur sel tubulus ginjal melalui pembelahan *E-cadherin* yang menyebabkan aktivasi β -catenin.⁷² Peran regulasi MMP/TIMP pada fibrosis ginjal terlihat seperti gambar dibawah ini.



Gambar 2.12. Peran regulasi MMP/ TIMP pada fibrosis ginjal⁷²

Salah satu peran MMP lainnya yaitu ketelibatan MMP dalam regulasi proliferasi sel dan apoptosis. Modulasi proliferasi sel melalui mekanisme tidak langsung, pada saat MMP-9 membelah membran protein prekursor dan melepaskan EGF-like ligand, dan berikatan dengan reseptor EGF. Selain itu, MMP-9 akan menyebabkan fungsi TIMP-1 menjadi terhambat, sehingga terjadi proliferasi fibroblast. Secara umum, fungsi MMP akan diinhibisi oleh TIMP, agar siklus sel menjadi istirahat dan terjadi proses apoptosis yang bertujuan untuk melindungi sel mesangial ginjal. Modulasi apoptosis terjadi melalui mekanisme *ectodomain shedding*. Dalam hal apoptosis, beberapa MMP cara kerja yang berbeda, seperti MMP-1 melokalisasi mitokondria dan inti sel dan mengganggu *small-interfering RNA* (siRNA) yang peka

terhadap apoptosis; MMP-3 saat translokasi inti sel merangsang apoptosis melalui aktivitas katalitiknya.²³ Namun, Bengatta, *et al* (2009) pada penelitiannya menyebutkan bahwa pada kasus kerusakan ginjal akut, MMP-9 malah sebaliknya, berperan melindungi ginjal dari proses apoptosis melalui *soluble stem cell factor* (SCF), melalui ikatan *c-kit tyrosine kinase receptor*.⁷⁹ *Matrix metalloproteinase* pada awalnya bersifat protektif melalui antagonisme akumulasi ECM. Produksi MMP-2 meningkat terutama di sel mesangial ginjal saat terkena komponen ECM(kolagen 1, vitonektin, fifibronektin). Peningkatan ekspresi MMP-2 yang tinggi memiliki kapasitas proliferaatif yang lebih tinggi untuk memproduksi α -SMA dan kolagen. Hal ini selanjutnya menyebabkan produksi ECM meningkat dan menyebabkan akumulasi ECM di ginjal.²³

Akumulasi ECM yang berlebihan dan terus menerus pada PGK menimbulkan gangguan keseimbangan antara MMP dan TIMP. Peningkatan kerja TIMP ternyata ternyata juga malah memicu proses fibrosis menyebabkan peningkatan fibroblas. Degradasi ECM pada membran basalis terdiri dari kolagen tipe IV dan laminin oleh MMP 2, -7, -9, yang menimbulkan efek merugikan pada integritas parenkim ginjal, yang berlanjut menjadi fibrosis.²³

TIMP-1 adalah regulator endogen utama MMP-9, yang diaktifkan melalui beberapa jalur sinyal. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa inflamasi yang terus menerus ditandai dengan peningkatan kadar PTX-3 dan menyebabkan ketidakseimbangan antara MMP-9 dan TIMP-1 yang berujung pada fibrosis ginjal. Selain itu, studi *in vitro* menunjukkan bahwa PTX-3 berkontribusi pada fibrosis ginjal melalui diferensiasi monosit menjadi fibroblas dan meningkatkan regulasi transisi

epitel ke mesenkim. Pada sisi lain, PTX-3 terbukti berperan pada imunitas bawaan dalam jaringan dan perbaikan jaringan di lingkungan asam terjadi dalam kondisi seperti hipoksia dan peran protektif PTX-3 selama kerusakan ginjal. Pada pasien HD didapatkan korelasi kuat antara kadar PTX-3 dan TIMP-1, namun masih belum jelas efek spesifik PTX-3 dalam perkembangan kondisi komorbiditas ini pada pasien dialisis.²³

2.6 Alat Ukur

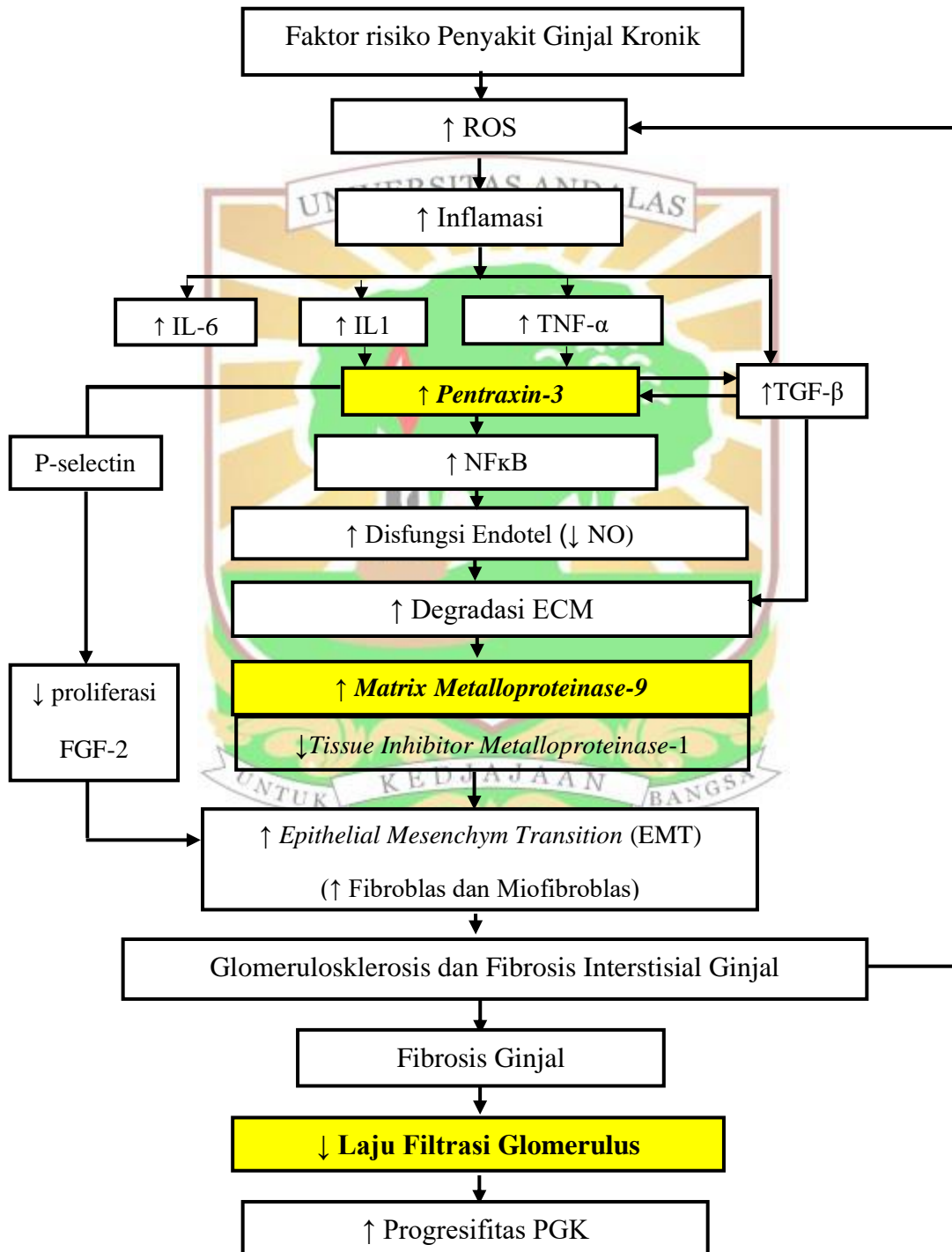
Metode yang digunakan dalam pemeriksaan kadar PTX-3 serum yaitu dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) menggunakan reagen *bioassay technology lab*. Sampel untuk pengukuran PTX-3 diperoleh dari pengambilan darah vena disimpan dalam tabung EDTA, kemudian dilakukan sentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 4000 rpm dan disimpan pada suhu $\leq -20^{\circ}\text{C}$ sampai dilakukan pengujian. Kadar PTX-3 serum pada kelompok normal adalah 0,15-0,33 ng/ml.⁸¹

Kadar MMP-9 serum dihitung dengan menggunakan metode ELISA dengan satuan ukuran ng/mL. Reagen yang digunakan human MMP-9 *Kit*. Sampel darah disimpan dalam tabung *serum separator tube* (SST) kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Kadar MMP-9 serum pada kelompok normal adalah 59,8-100,4 ng/ml.⁸²

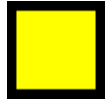
BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan :



: Variabel yang diperiksa

Keterangan Kerangka Konseptual:

Mekanisme perkembangan progresifitas PGK dipengaruhi oleh faktor risiko tradisional dan faktor non tradisional yang menimbulkan respon inflamasi.⁴¹ Proses inflamasi dipengaruhi oleh ketidakseimbangan antara oksidan dengan antioksidan dan menyebabkan terbentuknya akumulasi *reactive oxidative species*. Hal ini akan memicu respon imun bawaan yang mengaktifkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α dan PTX-3. Sintesis PTX-3 oleh ginjal dipicu akibat beberapa kondisi patologis diantaranya sitokin proinflamasi (TNF- α dan IL-1 β), hipoksia, ROS, sitokin profibrotik, hiperglikemia, dislipidemia, asidosis, maupun angiotensin II yang nantinya menginduksi regulasi berkelanjutan (inflamasi kronik) sehingga terjadi penurunan kemampuan regenerasi sel dan fibrosis ginjal.¹⁶

Peningkatan ROS dan mediator inflamasi akan menurunkan sintesis *nitrite oxide*, menghambat proliferasi sel serta menghambat efek *fibroblas growth factor-2* dan berinteraksi dengan *P-selectin*. PTX-3 juga meningkatkan sintesis MMP yang secara langsung dengan cara menghalangi sintesis NO serta mengaktifkan jalur pensinyalan yang berbeda, diantaranya aktivasi *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells* (NF κ B) *signaling pathway*. Pada akhirnya terjadi hiperaktivitas NF κ β menginduksi protein ECM, terutama kolagen.¹⁷

Homeostasis yang berperan dalam proses remodeling *extracellular matrix* diatur oleh MMP dan TIMP sebagai inhibitorynya. MMP-9, termasuk dalam kelompok

famili enzim endopeptidase yang mengandung *Zinc*. MMP-9 akan mendegradasi fragmen kolagen ginjal. Interaksi PTX-3 dan MMP/ TIMP, selanjutnya akan meningkatkan *epithelial mesenchym transition* yang menyebabkan perubahan sel epitelial menjadi fibroblas dan miofibroblas dan berlanjut menyebabkan proses apoptosis, yang mana proses ini merupakan suatu efek yang merugikan pada ginjal dan akhirnya jatuh pada kondisi fibrosis ginjal yang progresifitasnya ditandai oleh penurunan laju filtrasi glomerulus maupun albuminuria.^{21,72}

Nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) merupakan parameter dari penurunan fungsi ginjal. Pada PGK terjadi penurunan total nefron baik ukuran maupun jumlah, perubahan tubulointestitial, penebalan membran basal glomerulus dan peningkatan glomerulosklerosis. Perhitungan LFG pada PGK dilakukan untuk membedakan kondisi sistemik yang terlokalisasi pada ginjal, sekaligus menentukan derajat klasifikasi kerusakan ginjal.⁴⁴

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat korelasi negatif antara kadar *pentraxin-3* dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis.
2. Terdapat korelasi negatif antara kadar *matrix metalloproteinase-9* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis.
3. Terdapat korelasi positif antara kadar *pentraxin-3* serum dengan kadar *matrix metalloproteinase-9* serum pada pasien penyakit ginjal kronis.

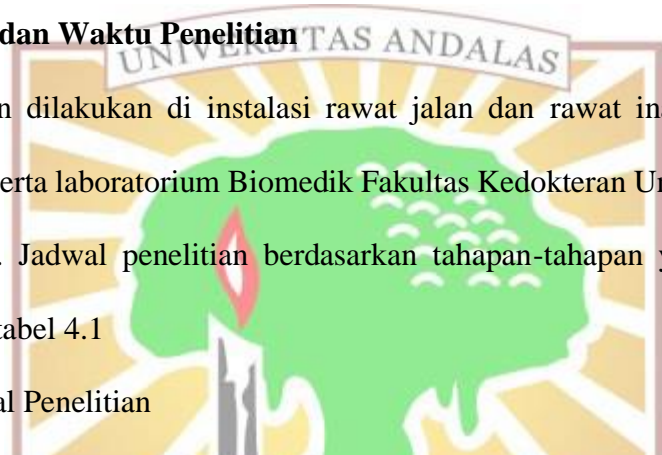
BAB 4
METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah suatu penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*, yaitu variabel dependen dan independen yang diperiksa secara bersamaan.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di instalasi rawat jalan dan rawat inap RSUP Dr. M. Djamil Padang serta laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas selama 6 bulan. Jadwal penelitian berdasarkan tahapan-tahapan yang akan dilalui tercantum pada tabel 4.1



Tabel 4.1 Jadwal Penelitian

Kegiatan	Bulan I	Bulan II	Bulan III	Bulan IV	Bulan V	Bulan VI
Persiapan	x	x				
Pengumpulan Data		x	x	x	x	
Analisis Data					x	x
Penulisan Hasil					x	x

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi

Populasi penelitian adalah pasien penyakit ginjal kronis di instalasi rawat jalan dan rawat inap RSUP. Dr. M Djamil Padang.

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

4.4.1 Kriteria Inklusi

Pasien yang terdiagnosis penyakit ginjal kronis stadium 3 sampai stadium 5 yang berusia 18-65 tahun dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

4.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien PGK yang telah mendapat terapi pengganti ginjal.
2. Pasien PGK dengan penyakit diabetes mellitus tipe 2
3. Pasien PGK yang menggunakan obat-obatan nefrotoksik
4. Pasien PGK dengan sepsis
5. Pasien PGK dengan keganasan
6. Pasien PGK dengan penyakit autoimun
7. Pasien PGK dengan sirosis hepatitis
8. Pasien PGK dengan penyakit paru obstruktif kronik
9. Pasien PGK dengan sindroma koroner akut

4.5 Estimasi Besar Sampel Penelitian

Pemilihan sampel dipilih secara *consecutive sampling*. Besar sampel ditetapkan dengan rumus :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln (1+r) / (1-r)} \right]^2 + 3$$

Keterangan :

n : Besar sampel penelitian

$Z\alpha$: Tingkat kemaknaan ($\alpha=0,05$, $Z\alpha=1,960$)

$Z\beta$: Power penelitian ($\beta=0,2$, $Z\beta=0,842$)

r : Perkiraan koefisien relatif (0,5)

\ln : Nilai yang didapatkan dari tabel \ln yang besarnya tergantung nilai r . Nilai $\ln 3$ ($r = 0,5$) adalah 1,0986

Nilai r yang menghubungkan kadar PTX-3 serum, kadar MMP-9 serum dan nilai estimasi LFG pada pasien PGK tidak ditemukan, sehingga nilai r pada penelitian ini yaitu 0,5. Dengan menggunakan rumus diatas didapatkan jumlah sampel minimal sebesar 29,020 orang dan dibulatkan menjadi 30 orang.

4.6 Variabel

4.6.1 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar PTX-3 serum dan kadar MMP-9 serum.

4.6.2 Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah nilai estimasi laju filtrasi glomerulus.

4.7 Definisi Operasional

1. Pasien penyakit ginjal kronis adalah pasien PGK dengan LFG dibawah $60 \text{ ml/menit}/1.7\text{m}^2$ (stadium 3-5) dan USG ginjal sesuai dengan gambaran PGK.
2. Umur adalah umur saat dilakukan penelitian (tahun).

3. Kadar *pentraxin-3* adalah kadar PTX-3 serum pasien yang diperiksa dengan menggunakan metode ELISA. Rentang kadar PTX-3 serum normal adalah 0,15-0,33 ng/ml.⁸¹
4. Kadar *matrix metalloproteinase-9* adalah kadar MMP-9 serum pasien yang diperiksa menggunakan metode ELISA. Rentang kadar MMP-9 serum normal adalah 59,8-100,4 ng/ml.⁸²
5. Nilai estimasi laju filtrasi glomerulus adalah perhitungan LFG pasien yang diperiksa menggunakan rumus CKD-EPI sebagai berikut:

Rumus perhitungan nilai eLFG:

$$141 \times \min(\text{kreatinin serum}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{kreatinin serum}/k, 1)^{-1,209}$$

$$\times 0,993^{\text{umur}} (\times 1,018 \text{ jika wanita})$$

Nilai k yaitu 0,7 jika wanita dan 0,9 jika laki-laki.

Nilai α -0,329 untuk wanita dan -0,411 untuk laki-laki.

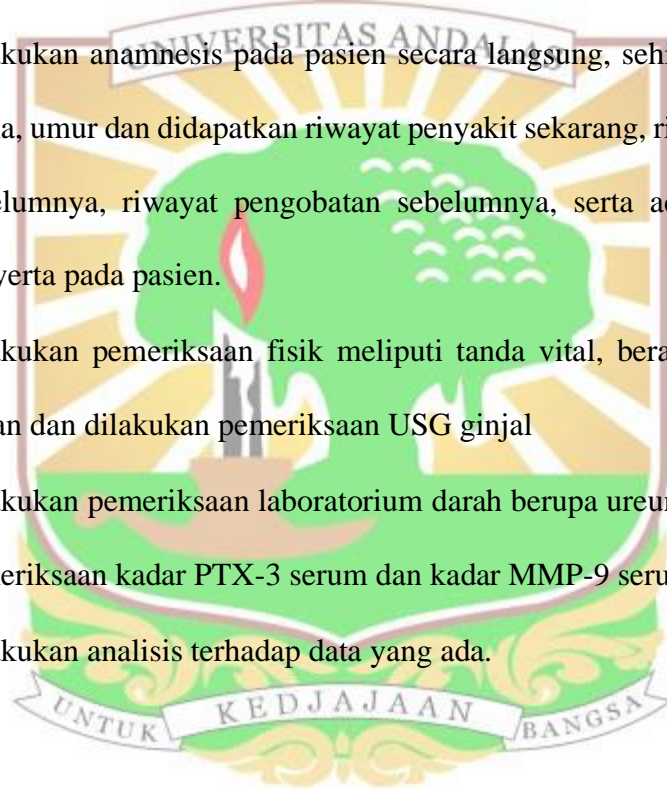
6. Penyakit PGK dengan diabetes mellitus tipe 2 adalah pasien yang telah pernah di diagnosis DM tipe 2 sebelumnya oleh dokter atau pasien yang saat dilakukan skrining memiliki kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl atau gula darah puasa ≥ 126 mg/dl.
7. Pasien PGK yang mendapatkan obat-obat nefrotoksik adalah pasien yang mendapatkan obat- obatan seperti OAINS, aminoglikosida dan kontras dalam dosis toksik bagi ginjal

8. Pasien PGK dengan sepsis adalah sindrom penyakit akibat infeksi yang mengancam jiwa yang ditandai dengan gangguan fungsi organ akibat regulasi respon tubuh yang terganggu. Diagnosis ditegakkan dengan ditemukannya 2 dari 3 parameter sepsis berdasarkan skor qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) yaitu frekuensi pernafasan > 22 kali/menit, tekanan darah sistolik < 100 mmHg, gangguan status mental akut.
9. Pasien PGK dengan keganasan adalah pasien dengan penyakit tumor atau kanker ganas yang ditegakkan secara klinis dan laboratorium atau pernah didiagnosis menderita penyakit keganasan oleh dokter.
10. Pasien dengan penyakit autoimun adalah pasien penyakit yang terjadi karena gangguan respon sistem kekebalan tubuh, yang diketahui dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium seperti lupus eritomatosus sistemik dan artritis rematoid berdasarkan kriteria ACR atau pernah didiagnosis menderita penyakit autoimun oleh dokter.
11. Pasien PGK dengan sirosis hepatis adalah pasien yang pernah didiagnosis sirosis hepatis, atau terpenuhinya 5 dari 7 kriteria Soebandiri Soebandono.
12. Pasien PGK dengan penyakit paru obstruksi kronik adalah penyakit paru kronik yang ditandai oleh hambatan aliran udara di saluran napas yang bersifat progresif non-reversibel atau reversibel parsial, yang ditegakkan dengan anamnesa dan pemeriksaan klinis.

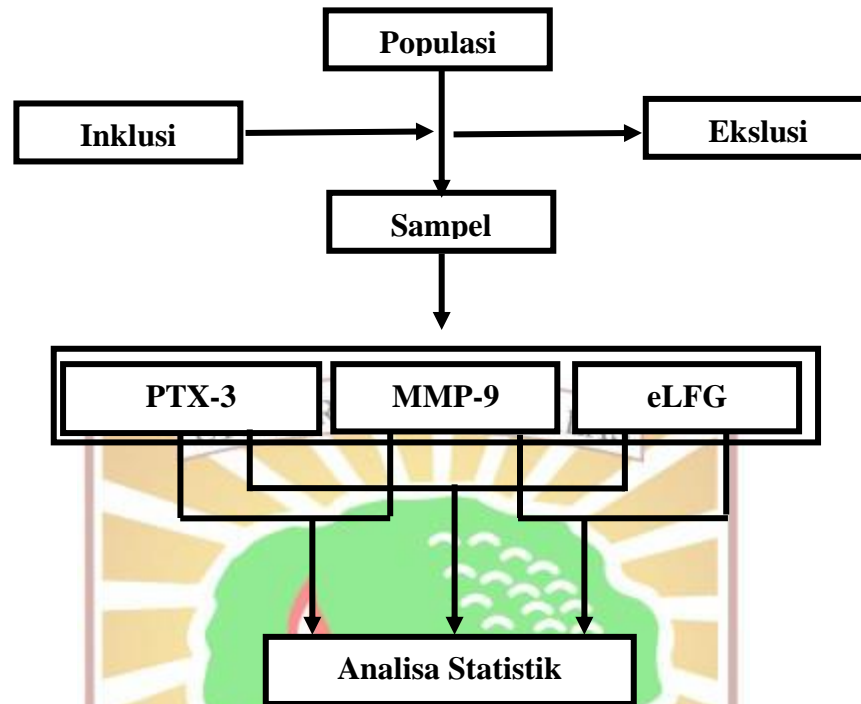
13. Pasien dengan sindrom koroner akut adalah pasien yang didiagnosis klinis dengan angina tipikal/atipikal, kelainan EKG atau peningkatan enzim troponin I , termasuk STEMI atau NSTEMI dan UAP.

4.8 Cara Kerja

1. Semua pasien yang memenuhi syarat diminta kesediaannya secara sukarela mengisi form persetujuan.
2. Dilakukan anamnesis pada pasien secara langsung, sehingga diketahui nama, umur dan didapatkan riwayat penyakit sekarang, riwayat penyakit sebelumnya, riwayat pengobatan sebelumnya, serta adanya penyakit penyerta pada pasien.
3. Dilakukan pemeriksaan fisik meliputi tanda vital, berat badan, tinggi badan dan dilakukan pemeriksaan USG ginjal
4. Dilakukan pemeriksaan laboratorium darah berupa ureum kreatinin dan pemeriksaan kadar PTX-3 serum dan kadar MMP-9 serum
5. Dilakukan analisis terhadap data yang ada.



4.9 Kerangka Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

4.10 Analisis Data

Dilakukan analisis deskriptif terhadap data dasar yang meliputi karakteristik penderita dan pemeriksaan laboratorium. Data yang bersifat numerik ditampilkan dalam bentuk rerata dan standar deviasi. Variabel kategorik dinyatakan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Pada data numerik dilakukan uji normalitas menggunakan uji Saphiro-Wilk (data kurang dari 50). Data tidak terdistribusi normal, sehingga dilakukan transformasi. Kemudian dilakukan pengujian uji normalitas data, data tetap tidak terdistribusi normal, sehingga dilanjutkan dengan uji nonparametrik.

Dilakukan analisis korelasi antara kadar PTX-3 serum, MMP-9 serum dan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus yang dinyatakan dalam koefisien korelasi Pearson, bila data terdistribusi normal, atau uji korelasi Spearman bila data tidak terdistribusi normal. Korelasi mutlak akan memberikan nilai $r=1$, sangat kuat (0,8-1,0); kuat (0,6-0,799); sedang (0,40-0,599); dan lemah (0,0-0,399). Arah korelasi positif menunjukkan semakin besar nilai variabel bebas maka semakin besar pula nilai variabel lainnya. Sedangkan korelasi negatif menunjukkan semakin besar nilai satu variabel, maka semakin kecil nilai variabel lainnya. Data diolah dengan SPSS 22.0, dihitung nilai kemaknaannya, bermakna jika $p < 0.05$.

4.11 Etika Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah mendapat kelayakan etik (*ethical clearance*) dari komite etik penelitian. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi penelitian diberi penjelasan tentang tujuan dan perlakuan yang akan diberikan di dalam penelitian ini. Setelah subjek memahaminya dan setuju, maka diminta mengisi dan menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti penelitian (*informed consent*). Subjek penelitian bebas untuk menolak ikut serta dalam penelitian apabila tidak setuju. Seluruh biaya penelitian dan biaya lain yang timbul akibat penelitian ditanggung oleh peneliti.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 30 orang pasien PGK yang menganalisis korelasi antara kadar *pentraxin-3* serum dan kadar *matrix metalloproteinase-9* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus di instalasi rawat inap dan rawat jalan RSUP Dr. M. Djamil Padang. Subjek penelitian adalah pasien PGK yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta setuju mengikuti penelitian.

5.1 Karakteristik Dasar Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik dari 30 orang pasien penyakit ginjal kronik seperti terlihat pada tabel 5.1. Karakteristik dasar penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, tekanan darah, kadar ureum, kadar kreatinin, dan stadium PGK. Analisis deskriptif dilakukan terhadap data primer yang meliputi karakteristik pasien dan pemeriksaan laboratorium.

Penelitian ini terdiri dari 15 (50%) laki-laki dan 15 (50%) perempuan, dengan nilai rerata usia dari data karakteristik yaitu 47,90 (13,348) tahun. Berdasarkan kelompok usia, sebagian besar subjek (43.3%) berusia 56-65 tahun dan 23.3% pada rentang usia 36-45 tahun. Rerata tekanan darah sistolik adalah 154.33 (13.35) mmHg dan tekanan darah diastolik 93 (4,66) mmHg. Rerata kadar ureum adalah 180,77 (101,90) mg/dl dan rerata kadar kreatinin sebesar 10,58 (8,24) mg/dl. (Tabel 5.1)

Tabel 5.1 Karakteristik dasar penelitian

Karakteristik	n (%)	Mean (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	15 (50%)	
Perempuan	15 (50%)	
Usia (Tahun)		
18-25	3 (10%)	47,90 (13,348)
26-35	2 (6.7%)	
36-45	7 (23.3%)	
46-55	5 (16.7%)	
56-65	13 (43.3%)	
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)		
140-159 mmHg	21 (70%)	154.33 (13.348)
≥ 160 mmHg	9 (30%)	
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)		
90-99 mmHg	21 (70%)	93 (4,661)
≥ 100 mmHg	9 (30%)	
Stadium PGK (ml/ min/1.73 m ²)		
Stadium 3A (40-59)	1 (3.3%)	
Stadium 3B (30-44)	5 (16.7%)	
Stadium 4 (15-29)	3 (10%)	
Stadium 5 (<15)	5 (70%)	

5.2 Rerata kadar PTX-3 pada pasien PGK

Hasil uji normalitas kadar PTX3 serum pada pasien gagal ginjal kronis menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk pada penelitian ini didapatkan data tidak terdistribusi normal. Kemudian dilakukan transformasi dan menunjukkan data tidak terdistribusi normal, sehingga dilanjutkan dengan uji nonparametrik.

Tabel 5.2 Rerata kadar PTX-3 serum pada pasien gagal ginjal kronis

Variabel	n	Median (min-mak)
Pentraxin 3 serum (ng/ml)	30	4,46 (2.68 – 5.71)

Pada tabel 5.2 dapat diperoleh nilai median kadar PTX-3 serum pada penelitian ini adalah 4,46 ng/ml, dengan nilai minimum sebesar 2.68 ng/ml dan nilai maksimum sebesar 5.71 ng/ml.

5.3 Rerata kadar MMP-9 serum pada pasien penyakit ginjal kronis

Hasil uji normalitas *Shapiro Wilk* menunjukkan kadar MMP-9 serum pada penelitian ini tidak terdistribusi normal. Kemudian dilakukan transformasi dan menunjukkan data tidak terdistribusi normal, sehingga dilanjutkan dengan uji nonparametrik.

Tabel 5.3. Rerata kadar MMP-9 serum pada pasien gagal ginjal kronis

Variabel	n	Median (min-max)
MMP-9 serum (ng/ml)	30	201,338 (190,150 - 279,620)

Pada tabel 5.3 penelitian, didapatkan nilai median kadar MMP-9 serum pada penelitian ini adalah 201,338 ng/ml. Nilai kadar MMP-9 serum terendah 190,150 ng/ml dan nilai tertinggi adalah 279,620 ng/ml.

5.4 Rerata nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis

Hasil uji normalitas *Shapiro Wilk* menunjukkan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada penelitian ini tidak terdistribusi normal. Kemudian dilakukan transformasi dan menunjukkan data tidak terdistribusi normal, sehingga dilanjutkan dengan uji nonparametrik.

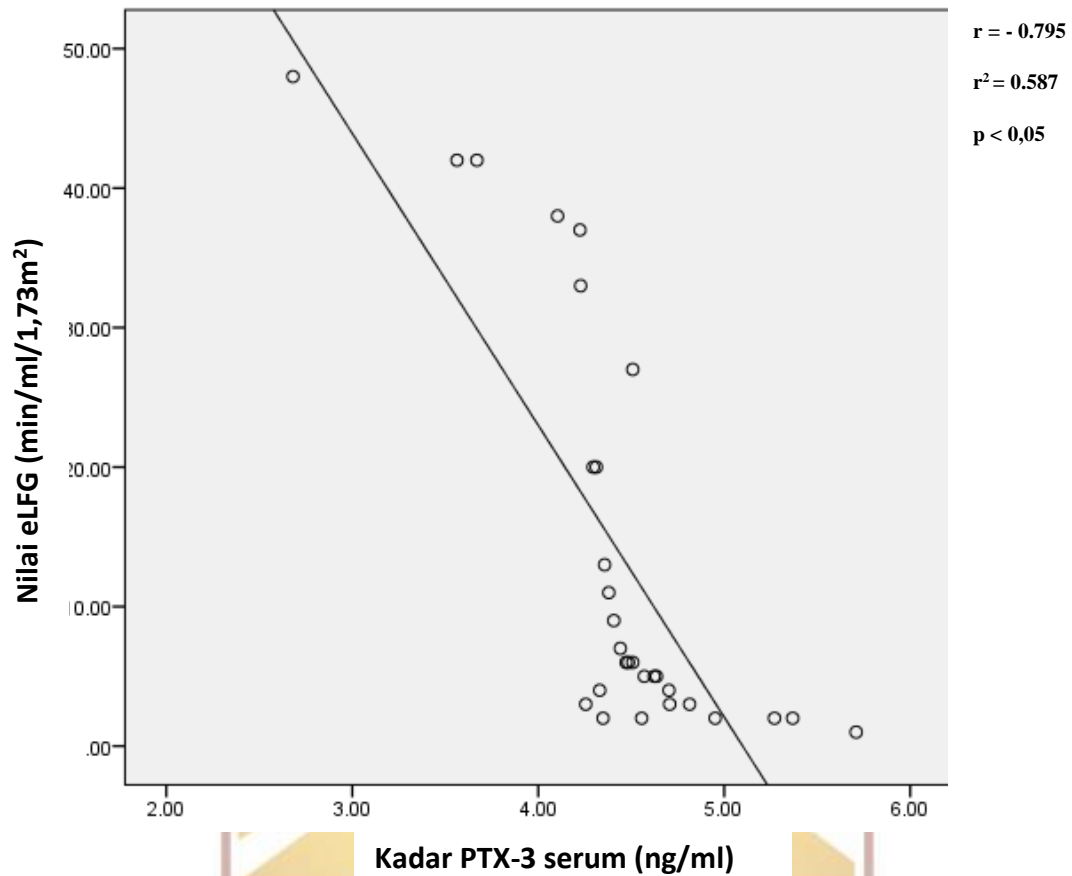
Tabel 5.4. Rerata nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis

Variabel	n	Median (min-max)
Nilai estimasi LFG (ml/min/1,73m ²)	30	6,00 (1 – 48)

Pada tabel 5.4 dapat diperoleh nilai median untuk nilai eLFG pada pasien penyakit ginjal kronis adalah 6,00 ml/min/1,73m². Nilai minimum eLFG sebesar 1 ml/min/1,73m² dan nilai maksimum eLFG sebesar 48 ml/min/1,73m².

5.5 Korelasi antara kadar Pentraxin 3 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis

Pada hasil penelitian ini dilakukan penilaian korelasi antara kadar PTX3 serum dengan nilai eLFG. Pada uji normalitas data menggunakan uji Saphiro-Wilk, menunjukkan data tidak terdistribusi normal. Sehingga, analisis korelasi yang digunakan adalah uji korelasi Spearman, dengan derajat kepercayaan <0,05.

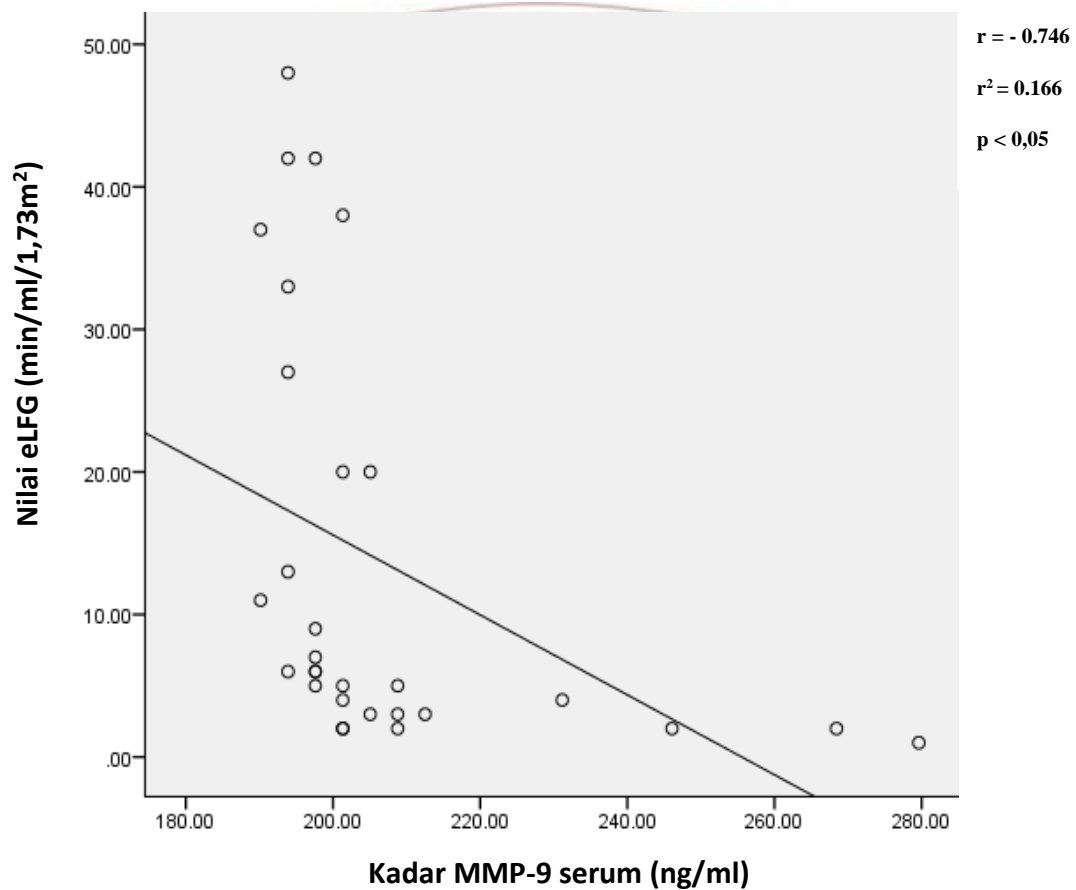


Gambar 5.1. Grafik kadar kadar PTX3 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien PGK

Pada gambar 5.1 diatas dapat dilihat bahwa semakin tinggi kadar PTX-3 serum maka semakin rendah nilai eLFG pada pasien PGK (arah korelasi negatif). Hasil analisis menunjukkan terdapat korelasi yang sangat kuat antara kadar PTX3 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien PGK ($r = -0.795$) dengan arah korelasi negatif yang secara statistik bermakna ($p < 0,05$) dan r^2 sebesar 0,587 yang artinya kadar PTX3 mempengaruhi nilai LFG sebesar 58,7 %.

5.6 Korelasi antara kadar MMP-9 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis

Pada hasil penelitian ini dilakukan penilaian korelasi antara kadar MMP-9 dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien PGK. Pada data dilakukan uji normalitas menggunakan uji Saphiro-Wilk dan menunjukkan data tidak terdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji korelasi Spearman.

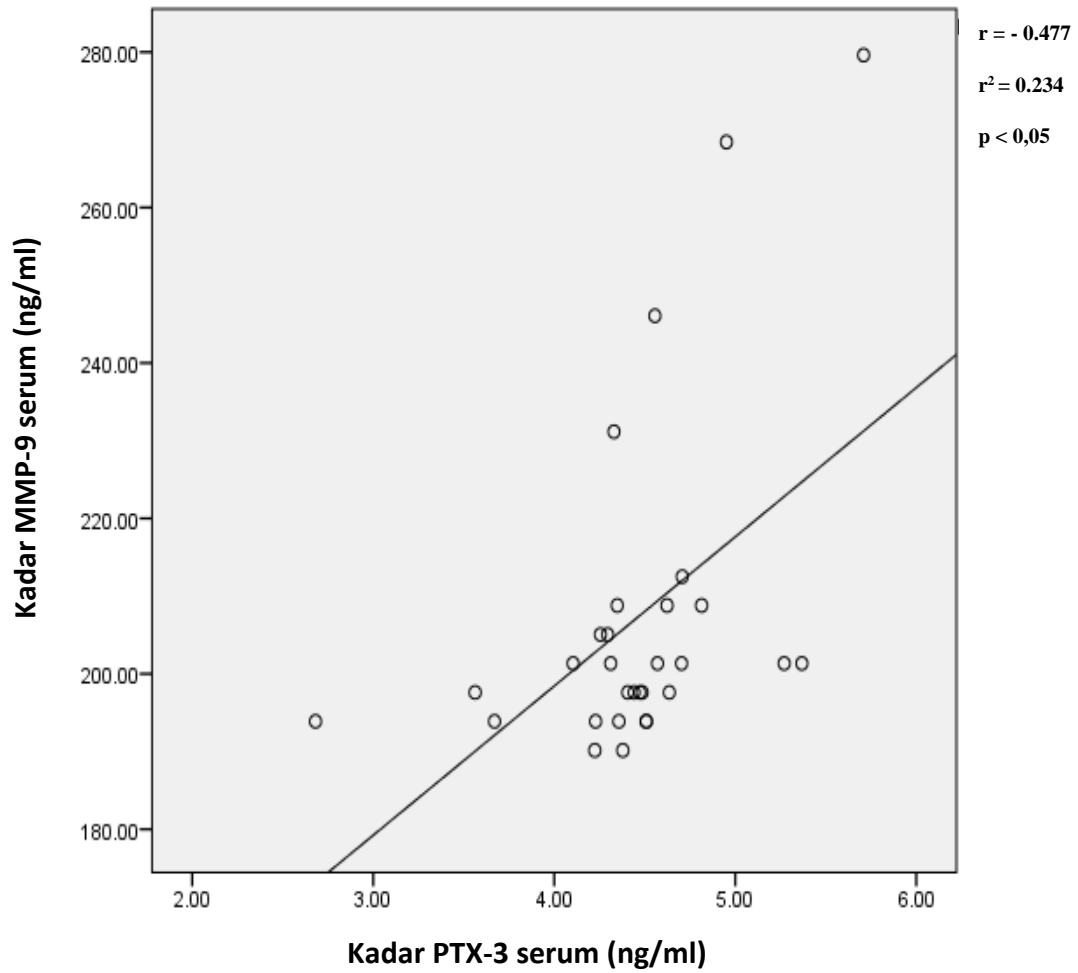


Gambar 5.2 Grafik kadar MMP-9 serum dengan nilai eLFG pada pasien PGK

Pada gambar 5.2 diatas dapat dilihat bahwa semakin tinggi kadar MMP-9 serum maka semakin rendah nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien PGK (arah

korelasi negatif). Hasil analisis menunjukkan terdapat korelasi yang sangat kuat antara kadar MMP-9 serum dengan LFG pada pasien PGK ($r = - 0.746$) dengan arah korelasi negatif yang secara statistik bermakna ($p < 0,05$).

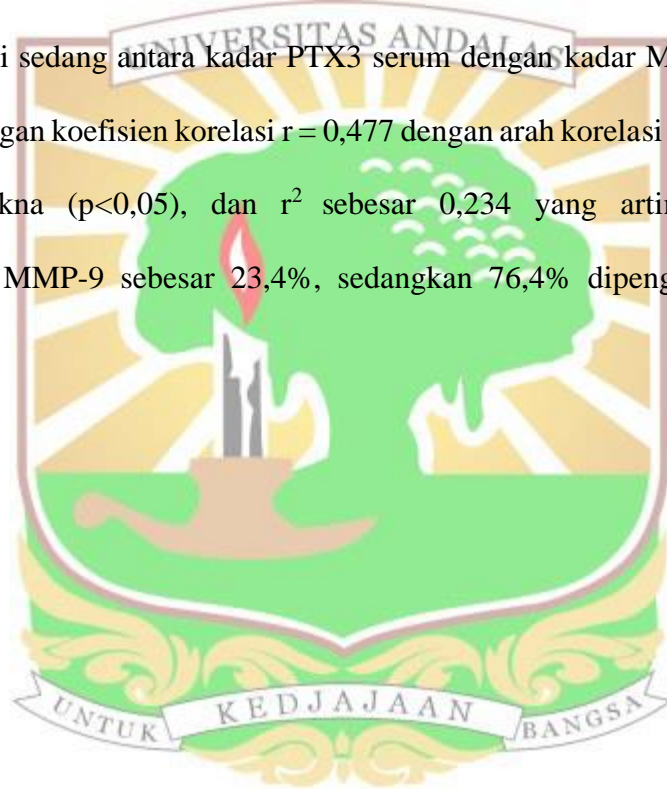
5.7 Korelasi antara kadar PTX-3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien gagal ginjal kronis



Gambar 5.3 Grafik kadar PTX-3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien PGK

Pada hasil penelitian ini dilakukan penilaian korelasi antara kadar PTX3 serum dengan kadar MMP-9 serum. Pada data dilakukan uji normalitas menggunakan uji Saphiro-Wilk dan menunjukkan data tidak terdistribusi normal, sehingga dilanjutkan dengan penilaian korelasi menggunakan uji Spearman.

Pada Gambar 5.3 dapat dilihat bahwa semakin tinggi kadar PTX3 serum, maka semakin tinggi pula kadar MMP-9 serum pada pasien PGK. Hasil analisis menunjukkan terdapat korelasi sedang antara kadar PTX3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien PGK dengan koefisien korelasi $r = 0,477$ dengan arah korelasi positif yang secara statistik bermakna ($p < 0,05$), dan r^2 sebesar 0,234 yang artinya kadar PTX3 mempengaruhi MMP-9 sebesar 23,4%, sedangkan 76,4% dipengaruhi oleh faktor lainnya.



BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan terhadap 30 orang subjek pasien penyakit ginjal kronik. Penelitian dilakukan untuk mengetahui korelasi antara kadar *pentraxin-3* dan *matrix metalloproteinase-9* serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus. Subjek penelitian yang dipilih adalah pasien PGK stadium 3 hingga stadium 5 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

6.1 Karakteristik dasar penelitian

Penelitian ini dilakukan terhadap 30 sampel pasien PGK, didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 15 orang (50%) dan perempuan sebanyak 15 orang (50%). Penelitian ini sedikit mirip dengan penelitian Ariani (2021) yang memperoleh hasil perbandingan pasien PGK berdasarkan jenis kelamin yaitu 17 orang (56,7%) laki-laki dan 13 orang (43,3%) perempuan.⁸³ Liu *et al* (2021) melakukan studi kohort dengan jumlah populasi PGK yang lebih banyak, didapatkan jumlah pasien wanita lebih banyak yakni 71.509 orang (55,23%) dan pasien PGK laki-laki sebanyak 57.977 orang (44,73%).⁸⁴

Penelitian Mihai *et al* (2019), mendapatkan jumlah pasien PGK laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan perbedaan sebesar 40 orang (71,43%) laki-laki dan 16 orang (28,57%) perempuan.⁸⁵ Begitu juga dengan laporan IRR tahun 2018, pasien PGK laki-laki dilaporkan sedikit lebih banyak dibandingkan pasien perempuan, dengan perbandingan laki-laki 36.976 orang (57%) dan 27.608 orang perempuan (43%).⁵ Penelitian Xu *et al* (2015) melaporkan bahwa jumlah pasien PGK laki-laki

lebih banyak dibandingkan perempuan, dengan perbandingan 104 orang (59,10%) laki-laki dan 72 orang (40,90%) perempuan.¹² Penelitian lain yang dilakukan oleh Chang *et al* (2016) juga mendapatkan sampel laki-laki 100 orang (54,35%) lebih banyak dari perempuan 84 orang (45,65%).⁸⁰ Perbedaan karakteristik dasar berdasarkan jenis kelamin, dikarenakan perbedaan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Studi yang dilakukan Golberg (2016) menyebutkan bahwa hormon seks memegang peranan penting dalam mekanisme biologis terhadap peningkatan prevalensi dan karakteristik PGK. Pada penelitiannya menggunakan hewan coba, menunjukkan bahwa terdapat pengaruh buruk testosteron dan efek protektif hormon estrogen terhadap kerusakan ginjal. Baik sel tubulus proksimal dan podosit mengalami peningkatan apoptosis akibat proses induksi testosteron, yang menyebabkan proses fibrosis ginjal meningkat, sedangkan hormon estrogen diamati menghambat proses tersebut.⁸⁶

Rerata usia pada penelitian ini adalah 47,90 (13,35) tahun. Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar subjek berusia 56-65 (43,3%) tahun dan usia 36-45 tahun (23,3%). Penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian oleh Ariani (2021) dengan usia rerata usia pasien 41,47 (12,50) tahun.⁸³ Dubey *et al* (2018) mendapatkan rerata umur 50,12 (11,6) tahun.⁸⁷ Penelitian lain dengan jumlah sampel lebih besar (n = 176 pasien), yang dilakukan oleh Xu *et al* (2015) didapatkan rerata usia kelompok PGK stadium 3, 4 dan 5 sebesar 50,5 (14,1) tahun; 48,2 (18,3) tahun dan 49,8 (17,6) tahun.¹²

Penelitian Tong *et al* (2007), mendapatkan nilai rerata usia sebesar 55 (13,00) tahun dengan rician sebagai berikut (1) kelompok kontrol 62 (11,00) tahun; (2) kelompok PGK stadium 3 dan 4 dengan nilai rerata 59 (14,00) tahun; dan (3) kelompok

PGK stadium 5 sebesar 53 (12,00) tahun.⁸⁸ Perbedaan rerata umur yang lebih tinggi dibandingkan penelitian ini, juga dilaporkan oleh Krzanowski *et al* (2017), dengan nilai rerata usia pada pasien PGK sebesar 59 (16) tahun.⁸⁹ Begitu juga pada penelitian Chang *et al* (2016) sebesar 59,18 (14,48) tahun.⁸⁰ Perbedaan rerata ini, disebabkan perbedaan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Usia adalah faktor risiko untuk terjadinya PGK. Perubahan struktur dan fungsi ginjal akan memburuk seiring dengan bertambahnya usia, bahkan pada individu yang sehat, seperti pada vaskularisasi ginjal, proses filtrasi dan fungsi tubulointertisial. Selain itu, juga dikaitkan dengan peningkatan prevalensi etiologi PGK seperti diabetes dan hipertensi yang juga semakin meningkat seiring dengan peningkatan usia.⁹⁰

Hasil rerata tekanan darah sistolik adalah 154.33 mmHg (13.348) dan tekanan darah diastolik 93 mmHg (4.661). Menurut *Joint National Committee* (JNC) VIII, kriteria hipertensi dimulai ketika TDS ≥ 140 mmHg dan TDD ≥ 90 mmHg.⁹¹ Penelitian ini hampir serupa dengan penelitian Rodríguez-Sánchez *et al* (2019) didapatkan rerata TDS 141 (30,2) mmHg dan rerata TDD 85,8 (16,9) mmHg.¹³ Penelitian Liu *et al* (2017) dalam penelitiannya mendapatkan nilai rerata TDS 139 (19,80) mmHg dan TDD 77,3 (9,9) mmHg.⁸⁴ Gursu M *et al* (2014) mendapatkan rerata TDS 133 (14) mmHg dan rerata TDD 81,6 (12) mmHg.⁹² Perbedaan ini disebabkan karena perbedaan jumlah sampel dan kriteria eksklusi yang berbeda.

Penelitian Sarnak *et al* (2003) menunjukkan bahwa pada penurunan LFG < 60 ml/min/1,73m² merupakan faktor risiko peningkatan angka kejadian penyakit kardiovaskular baik berupa kasus baru ataupun kasus berulang, sehingga membutuhkan evaluasi dan pengobatan lebih lanjut.⁹³ Hal ini sesuai dengan data dari

IRR tahun 2017 yang menempatkan hipertensi sebagai etiologi urutan pertama pada pasien PGK sebesar 36%.⁵ Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar ureum 180,77 (101,90) mg/dl dan rerata kadar kreatinin 10,59 (8,24) mg/dl. Penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Nasution SA (2019), mendapatkan rerata kadar ureum sebesar 145,53 (32,51) mg/dl dan rerata kadar kreatinin 3,36 (0,82) mg/ dl.⁹⁴ Pada penelitian Ariani, didapatkan nilai rerata kadar kreatinin yang lebih tinggi sebesar 249,50 (113,99) mg/dl dan rerata kreatinin 13,70 (8,2) mg/dl.⁸³ Dubey *et al* (2018) mendapatkan nilai rerata ureum 56 mg/dl dan rerata kadar kreatinin 2,6 mg/ dl.⁸⁷ Perbedaan rerata ini disebabkan oleh perbedaan kriteria inklusi dan eksklusi pada sampel penelitian.

Berdasarkan dari stadium PGK pada penelitian ini, ditemukan stadium 3A sebanyak 1 orang (3.3%), stadium 3B sebanyak 5 orang (16.7%), stadium sebanyak 4 orang (10%), dan stadium 5 sebanyak 21 orang (70%). Pada penelitian ini, pasien dengan stadium 5 lebih banyak dibandingkan stadium 3 dan 4. Hal ini dikarenakan pasien pada kondisi PGK tahap akhir atau stadium 5, memiliki keluhan secara klinis yang mendorong pasien untuk mencari pengobatan. Sehingga lebih banyak ditemui di rawat jalan maupun rawat inap dibandingkan dengan pasien PGK stadium 3A, 3B maupun 4.

6.2 Rerata kadar Pentraxin 3 serum pada pasien penyakit ginjal kronik

Pentraxin-3 (PTX-3) adalah protein fase akut dan kronis yang termasuk dalam subfamili *pentraxin* dan berperan pada proses inflamasi PGK. PTX-3 diaktivasi oleh IL-1, TNF- α , tetapi tidak oleh IL-6 atau interferon. PTX-3 juga diekspresikan dan

dilepaskan dari sel endotel, yang pada kondisi kronis PGK berhubungan dengan fibrosis ginjal.⁴⁶

Nilai normal PTX-3 adalah 0,15 - 0,33 ng/ml. Adapun pada penelitian ini didapatkan rerata nilai PTX-3 adalah 4,45 ng/ml. Nilai median PTX-3 sebesar 4,46 ng/ml, dengan kadar minimum 2,68 ng/ml dan kadar maksimum 5,71 ng/ml. Kadar PTX-3 pada pasien PGK dalam penelitian ini lebih tinggi dan bermakna bila dibandingkan dengan rerata nilai normal ($p < 0,05$).

Penelitian Yamasaki *et al* (2009) melakukan penilaian kadar PTX-3 pada populasi normal di Jepang sebanyak 1.749 orang, menggunakan reagen R&D *system ELISA kit*, didapatkan nilai rerata PTX-3 yang lebih rendah pada perempuan dibandingkan laki-laki. Kadar PTX-3 serum pada perempuan sebesar 1,87 (1,81-1,94) ng/ml dan kadar PTX-3 pada laki-laki sebesar 2,12 (2,05-2,19) ng/ml. Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar PTX-3 serum pada populasi normal baik laki-laki maupun perempuan.⁹⁵

Penelitian yang dilakukan Suliman *et al* (2008) mendapatkan nilai rerata kadar PTX-3 (R&D *system ELISA kit*) sebesar 1,32 (0,14-2,75) ng/ml pada kontrol normal dan membuktikan terdapat peningkatan kadar PTX-3 serum pada kelompok PGK dengan median kadar PTX-3 10,6 (2,4-7,5) ng/ml.⁶⁰ Hal ini senada dengan penelitian yang dilakukan Oglio *et al* (2016) didapatkan rerata kadar PTX-3 yang meningkat pada pasien PGK yakni 2,4 (0,6) ng/ml.⁹⁶

Perbandingan antara beberapa kelompok dilakukan oleh El Sabai *et al* (2016), didapatkan nilai median kadar PTX-3 serum antara kelompok kontrol normal, kelompok PGK yang belum menjalani HD, dan kelompok pasien PGK yang menjalani

HD sebagai berikut 0,4 (0,3-0,5) ng/ml; 0,8 (0,6-1,5) ng/ml; dan 2,3 (0,9 - 33) ng/ml. Hasil ini menjelaskan bahwa kadar PTX-3 dapat digunakan sebagai sebuah penanda awal untuk mengidentifikasi peningkatan morbiditas pada pasien baik yang telah menjalani HD maupun PGK yang baru dikenal.⁹⁷ Perbedaan nilai normal pada beberapa penelitian disebabkan oleh perbedaan reagen PTX-3 ELISA yang berbeda.

Penelitian Nasution (2019) menilai kadar PTX-3 serum didapatkan rerata nilai median 5,92 (1,81-18,97) ng/ml.⁹⁴ Penelitian Wardoyo, dkk (2021) mendapatkan nilai median yang lebih rendah 0,93 (0,05-4,65) ng/ml, dan juga menggunakan nilai *cut off* kadar PTX-3 serum sebesar 2,3 ng/ml.⁹⁸ Penelitian Sjoberg, *et al* (2012) melakukan perbandingan nilai PTX3 serum terhadap pasien yang menjalani HD sebelum dan 4 jam setelah HD, didapatkan nilai rerata sebesar 5,8 (3,9-8,1) ng/ml dan 8,4 (6,4-10,5) ng/ml, dengan $p < 0,001$.²⁸ Penelitian Gursu *et al* (2014) melaporkan nilai rerata kadar PTX-3 serum pada pasien yang belum menjalani HD 1,29 (2,36) ng/ml, dibandingkan dengan PTX3 serum pasien HD nilai rerata yang jauh lebih tinggi yaitu 3,58 (4,29) ng/dl.⁹²

Penelitian Tong *et al* (2007) mendapatkan rerata kadar PTX3 serum pada beberapa kelompok kontrol normal, PGK stadium 3 dan 4, serta kelompok PGK stadium 5 sebesar 1,8 (0,1-9,2) ng/ml; 2,2 (0,4-16) dan 5,7 (0,9-64,3).⁸⁸ Perbedaan rerata kadar PTX3 serum pada ini disebabkan oleh perbedaan kriteria inklusi dan eksklusi dan perlakuan yang berbeda pada sampel penelitian. Dari beberapa penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa kadar PTX-3 serum meningkat pada pasien PGK dimana keadaan tersebut senada dengan penelitian ini.

6.3. Rerata Kadar MMP-9 serum pada pasien penyakit ginjal kronik

Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) adalah proteinase yang termasuk dalam kelompok kolagenase yang memiliki struktur fibronektin tipe II yang berfungsi untuk berikatan dengan gelatin dan memecah struktur gelatin, mengurai lebih lanjut fragmen kolagen yang telah didenaturasi oleh kolagenase interstitial. Nilai MMP-9 berperan pada proses remodeling ECM, yang pada awal kerusakan ginjal berperan sebagai antifibrotik namun lama-kelamaan akan merusak struktur ginjal dan menyebabkan peningkatan kolagen yang memicu progresifitas PGK.^{22,63}

Nilai normal kadar MMP-9 serum adalah 59,8 - 100,4 ng/ml. Adapun rerata kadar MMP-9 serum pada penelitian ini adalah 207,053 (21,60) ng/ml. Hasil penelitian ini mendapatkan nilai median MMP-9 serum sebesar 201,338 ng/ml, dengan kadar minimum 190,150 ng/ml dan kadar maksimum 279,620 ng/ml. Hasil penelitian ini menunjukkan rerata kadar MMP-9 serum yang lebih tinggi pada pasien PGK dibandingkan rerata nilai normal ($p < 0,05$).

Hasil pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Miljković *et al* (2017) yang juga melaporkan nilai MMP-9 meningkat sebesar 376 (275 – 515) ng/ml pada pasien PGK yang belum HD, dan pada kelompok PGK yang mendapat perlakuan HD didapatkan nilai MMP-9 sebesar 304 (236 -392) ng/ml.⁹⁹ Penelitian Pawlak *et al* (2004) melakukan penilaian pada populasi PGK. Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara peningkatan faktor non tradisional (faktor inflamasi yang ditandai dengan stres oksidatif) dengan kondisi toksin uremia pada pasien PGK terhadap peningkatan kejadian aterosklerosis. MMP dan TIMP secara

bersamaan meningkatkan ROS melalui aktivasi jalur ekstrinsik koagulasi. Didapatkan nilai MMP-9 pada pasien PGK sebesar 274 (161 – 520) ng/ml.¹⁰⁰

Hasil penelitian berbeda dengan penelitian yang dilakukan Chang *et al* (2006) melaporkan perbedaan nilai rerata MMP-9 serum pada pasien PGK (n =60) dan kelompok kontrol (n = 40) yakni 79,04 (6,41) ng/ml dan 109,41 (8,03) ng/ml. Penurunan rerata MMP-9 berhubungan dengan penurunan potensi antifibrotik pada pasien PGK dengan komorbid diabetes. Perbedaan nilai rerata MMP-9 ini kemungkinan disebabkan karena perbedaan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.⁸⁰

Kemungkinan lain yang dapat mempengaruhi kadar MMP-9 serum pada penelitian ini adalah hipertensi dislipidemia, serta obesitas yang juga merupakan penyebab kerusakan endotel vaskular ginjal. Hipertensi berkaitan erat dengan PGK yang menjadi penyebab terjadinya glomerulosklerosis, fibrosis interstisial dan aterosklerosis. MMP-9 pada proses akut berperan dalam remodeling vaskular baik di jantung maupun ginjal, yang mengaktifkan jalur sistem kardiorrenal. Namun degradasi ECM yang menyebabkan perubahan kondisi EMT berupa peningkatan kolagen/ jaringan parut pada kondisi fibrosis ginjal.¹³ Selain itu, terdapat adanya peranan genetik pada seseorang yang tidak sama satu sama lain sehingga orang- orang tersebut memiliki kecenderungan mengalami proses glomerulosklerosis.²⁵ Peningkatan rerata kadar MMP-9 serum pada penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian terdahulu, yang menunjukkan terjadinya fibrosis ginjal pada pasien PGK.

6.4. Rerata nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronik

Rerata nilai eLFG pada penelitian ini adalah 13,60 (14,85) ml/min/1,73m². Hasil penelitian ini mendapatkan median nilai LFG 6,00 ml/min/1,73m², dengan kadar minimum 1 ml/min/1,73m² dan kadar maksimum 48 ml/min/1,73m². Dubey *et al* (2018) mendapatkan nilai median eLFG sebesar 29,2 (27 - 31,3) ml/min/1,73m².⁸⁷ Penelitian ini berbeda dengan yang dilakukan oleh Ariani (2021), yang mendapatkan rerata nilai LFG lebih rendah yaitu 6,53 ml/min/1,73m².⁸³ Liu *et al* (2021) mendapatkan rerata eLFG sebesar 24,6%.⁸⁴

Formula yang pertama kali untuk memperkirakan nilai estimasi LFG berdasarkan kreatinin diusulkan oleh Effersoe pada tahun 1957. Kemudian disusul oleh dua formula yang paling populer sampai dengan tahun 2009 adalah formula *Cockcroft Gault* (CG) diusulkan oleh Cockcroft dan Gault pada tahun 1976 dan *The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* diusulkan oleh Levey *et al* pada tahun 1999. Konsorsium mengusulkan penggunaan formula baru, yakni formula CKD-EPI kreatinin, yang mempunyai nilai bias yang lebih rendah dibandingkan MDRD. Penelitian Dewi YP (2014) mendapatakan bahwa terdapat korelasi kuat antara eLFG CKD-EPI dengan *creatinin clearance test* (CCT) ($r = 0,621$; $p < 0,01$), dengan nilai rerata LFG (73 ± 37 ml/min) dan memiliki nilai bias yang paling rendah dibandingkan dengan penggunaan formula lain.⁹⁹

Penilaian LFG memiliki korelasi dengan kerusakan ginjal dan menggambarkan keseluruhan kapasitas fungsional ginjal, dari glomerulus sampai kapsul bowman pada nefron kedua ginjal. Teknik konvensional untuk menghitung LFG menggunakan

prinsip pembersihan ginjal diantaranya kadar kreatinin, cystatin C, inulin atau zat kontra maupun dengan menghitung rasio urin dengan konsentrasi plasma. Metode yang mudah untuk digunakan dalam sehari-hari adalah dengan memperkirakan nilai estimasi LFG.⁹⁰ Formulasi perhitungan LFG baru yaitu *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), perhitungan ini lebih akurat dalam memperkirakan LFG baik pada orang normal maupun dengan penurunan fungsi ginjal.¹⁰⁰

6.5 Korelasi antara kadar PTX3 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronik

Pada penelitian-penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya peningkatan kadar PTX-3 serum pada pasien PGK. Demikian juga telah banyak hasil penelitian yang menunjukkan penurunan nilai eLFG pada pasien PGK. Pada penelitian ini didapatkan hasil analisis menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara kadar PTX3 dengan LFG pada pasien PGK ($p < 0,05$) dengan arah korelasi negatif dan kekuatan korelasi sangat kuat ($r = - 0,795$). Dapat disimpulkan bahwa peningkatan PTX3 pada pasien PGK menyebabkan penurunan nilai eLFG.

Pentraxin-3 berperan dalam mekanisme immunoregulator inflamasi akut dan kronis kerusakan ginjal. Secara normal, kadar PTX3 dapat terdeteksi, namun hanya terdeteksi sangat rendah baik di serum maupun jaringan. Tetapi nilai PTX3 meningkat akibat stimulasi inflamasi.⁶⁰ Penelitian Dai *et al* (2017) menyatakan bahwa penyebab inflamasi pada PGK bersifat multifaktorial, salah satunya akibat ketidakseimbangan antara peningkatan produksi inflamasi seperti akibat stress oksidatif, asidosis, overload cairan, infeksi dan komorbiditas seperti hipertensi yang akan menyebabkan penurunan LFG. Pada kondisi kronis atau dikenal dengan *chronic low grade inflammation*

memiliki peranan penting sejak awal inisiasi hingga fibrosis ginjal.¹⁰¹ Penelitian lain yang membahas korelasi antara PTX-3 dengan eLFG yaitu Suliman *et al* pada tahun 2008. Suliman melaporkan adanya korelasi antara PTX-3 dengan LFG ($r = - 0.23$ dan $p < 0.05$).⁶⁰

Nilai *r square* (r^2) pada penelitian ini sebesar 0,587 yang artinya kadar PTX-3 serum mempengaruhi nilai LFG sebesar 58,7%, sedangkan lainnya dipengaruhi oleh faktor lainnya. Kadar PTX3 serum dipengaruhi oleh faktor-faktor yang mempengaruhi aktivasi faktor inflamasi, diantaranya infeksi, iskemik, autoimun, keganasan, cedera jaringan, yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar PTX3.⁵⁹

Penelitian oleh Sjoberg (2016), melaporkan bahwa peningkatan kadar PTX-3 serum berkorelasi terbalik dengan nilai LFG pada kelompok lanjut usia ($p < 0,001$) dan kadar PTX-3 serum memprediksi insiden PGK lima tahun kedepan ($p < 0,05$).⁶² Penelitian Hung *et al* (2016) menggunakan rekombinan PTX3 yang dilihat pada sel epitel proksimal tubulus pada hewan coba mencit, didapatkan peningkatan kadar PTX3 yang diinduksi oleh migrasi sel melalui mekanisme upregulasi EMT pada jalur JNK-*dependent*.¹⁸ Tong *et al* (2007), melaporkan bahwa terdapat korelasi negatif antara kadar PTX3 serum dengan nilai estimasi LFG ($r = - 0.42$; $p < 0.0001$), dan juga didapatkan korelasi positif antara kadar PTX3 serum dengan penanda inflamasi lainnya seperti CRP, IL-6, TNF- α , fibrinogen dan *soluble* VCAM-1 ($p < 0.001$). Peningkatan ekspresi PTX-3 dan sejumlah penanda inflamasi ini, dapat menjelaskan proses fibrosis ginjal diantaranya berupa cedera vaskular, trombogenesis dan iskemik yang terjadi pada sel endotelial pasien PGK.⁸⁸

Mekanisme yang mendasari peran PTX-3 pada penurunan LFG memang masih belum jelas; namun beberapa mekanisme berikut dapat menjelaskan peningkatan kadar PTX-3. Pertama, PTX-3 mengaktifasi dan mengatur kaskade komplemen yang berfungsi sebagai regulator inflamasi sebagai respon terhadap stimulasi oleh sitokin. Kedua, PTX-3 terlibat dalam pengaturan sistem kekebalan yang tidak hanya melindungi terhadap infeksi tertentu, tetapi juga terhadap perkembangan lesi aterosklerotik.¹⁰¹

Berdasarkan hasil penelitian ini dan beberapa penelitian terdahulu dibandingkan dengan teori, peneliti menemukan bahwa semakin meningkat kadar PTX-3 serum pada pasien PGK, maka akan terjadi penurunan nilai eLFG secara signifikan.

6.6 Korelasi antara kadar MMP-9 serum dengan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pada pasien penyakit ginjal kronik

Pada penelitian-penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya peningkatan kadar MMP-9 serum pada pasien PGK. Demikain juga telah banyak hasil penelitian yang menunjukkan penurunan nilai eLFG pada pasien PGK. Pada penelitian ini, didapatkan hasil analisis menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara kadar MMP-9 serum dengan nilai eLFG pada pasien PGK ($p < 0,05$) dengan arah korelasi negatif dan kekuatan korelasi sangat kuat ($r = -0,746$). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan MMP-9 pada pasien PGK menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus. Nilai r^2 pada penelitian ini sebesar 0,166 yang artinya kadar MMP-9 serum mempengaruhi nilai LFG sebesar 16,6%, sedangkan lainnya dipengaruhi oleh

faktor lainnya. Hal ini dapat diterangkan secara statistik disebabkan karena data tidak terdistribusi normal.

Penelitian lain yang membahas korelasi antara serum kreatinin dengan MMP-9 dilakukan oleh Chang *et al* pada tahun 2005. Chang melaporkan pada 60 pasien PGK didapatkan adanya korelasi antara serum kreatinin dengan MMP-9 ($r = -0,344$, $p < 0,007$), dengan nilai analisis regresi linier ($Y = -4,873X + 111,1034$).⁸⁰

Rodríguez-Sánchez *et al* (2019) melaporkan terdapat korelasi antara aktivitas MMP-9 serum dengan penurunan fungsi ginjal pada pasien hipertensi yang memiliki gangguan fungsi. Pada kelompok LFG 90-60 ml/min/1,73 m² didapatkan nilai $r = -0,471$ dengan $p < 0,006$ bermakna signifikan. Sedangkan pada kelompok LFG 60-30 ml/min/1,73 m² nilai korelasi koefisien sebesar $r = -0,441$ dengan $p < 0,012$. Data ini menjelaskan bahwa peningkatan kadar MMP-9 lebih tinggi dibandingkan inhibitorynya TIMP-1, sebagai penyebab progresifitas PGK dan terlihat bahwa peningkatan MMP-9 terjadi sejak tahap awal PGK.¹³ Penelitian García-Tejeda *et al* (2018) menyatakan terdapat hubungan antara MMP-9 urin dengan penurunan nilai LFG dengan ($r = -0,205$, $p = 0,07$).¹⁰²

Penelitian Zheng *et al* (2009) menyebutkan bahwa MMP-9 menginduksi kerusakan EMT saat dilakukan pengamatan pada kultur sel tubulus ginjal, melalui pembelahan *E-cadherin* yang menyebabkan aktivasi β -catenin.⁷² Penelitian invitro yang dilakukan Tan *et al* (2010) dilaporkan peningkatan MMP-9 yang disekresi makrofag, dapat meningkatkan EMT sel tubulus dan berperan besar pada fibrosis ginjal.¹⁰³ Penelitian hewan coba dilakukan Kui *et al* pada tahun 2013, menilai perbedaan ekspresi MMP-9 pada sel tubulus ginjal hewan mencit yang telah diinhibisi

aktivitas MMP-9, didapatkan peningkatan EMT dan renal fibrosis yang lebih signifikan dibandingkan yang tidak diinhibisi. Penelitian ini menjelaskan peran MMP-9 dalam proses fibrosis ginjal.¹⁰⁴

Peningkatan produksi MMP-9 disebabkan oleh beberapa faktor lain diantaranya akibat stress oksidatif, komorbiditas seperti hipertensi yang akan menyebabkan penurunan LFG maupun faktor genetik. Fornoni *et al* (2002) melakukan penelitian pada hewan coba yang memperlihatkan terdapat pengaruh genetik pada proses progresifitas glomerulosklerosis yang ditandai dengan adanya penurunan ekspresi MMP-9. Selain itu, juga terdapat polimorfisme promotor MMP-9 di sel mesangial ginjal dan MMP-9 dapat dijadikan salah satu penanda proses glomerulosklerosis.²⁵

Penelitian Liu *et al* (2006) pada perlakuan hewan coba (tikus) yang diinjeksi *puromycin aminonucleoside* (PAN) untuk mendapatkan kondisi glomerulosklerosis fokal, didapatkan peningkatan ekspresi pro-MMP9 di daerah interstisial glomerulus dibandingkan tikus kontrol dinilai secara imunohistokimia (148 ± 42 % kontrol, $p < 0,05$), sedangkan *active*-MMP 9 mengalami penurunan (59 ± 27 % kontrol).⁸⁴

Hasil penelitian berbeda dilaporkan oleh Li *et al* (2014) yang melakukan perlakuan pada tikus diabetes setelah diinduksi dengan *streptozotocin* kemudian diamati secara *in vitro*, didapatkan peningkatan albuminuria, hipertrofi glomerulus dan penebalan membran basalis glomerulus disertai peningkatan produksi MMP-9. Namun, *knockout* MMP-9 pada tikus diabetes secara signifikan melemahkan perubahan kondisi nefropati, dimana ekspresi endogen MMP-9 yang berlebihan menginduksi diferensiasi sel podosit, sehingga mengganggu integritas sel podosit, meningkatkan permeabilitas albumin dan sintesis protein ECM. Didapatkan

peningkatan MMP-9 pada pasien diabetes terjadi jauh lebih awal daripada mikroalbuminuria, sehingga MMP-9 tampaknya berperan dalam perkembangan awal PGK, khususnya yang disebabkan oleh nefropati diabetikum.¹⁰⁵

Penelitian ini menunjukkan pentingnya pemeriksaan kadar MMP-9 serum dan penilaian eLFG pada pasien PGK dan menyokong pengembangan terapi yang mampu mencegah proses fibrosis ginjal pada pasien PGK.

6.7 Korelasi antara kadar PTX3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien penyakit ginjal kronik

Pada penelitian-penelitian sebelumnya telah menunjukkan adanya peningkatan kadar PTX-3 serum pada pasien PGK. Demikain juga telah banyak hasil penelitian yang menunjukkan peningkatan kadar MMP-9 serum pada pasien PGK. Namun sejauh ini, belum ada penelitian yang menghubungkan secara langsung antara kadar PTX3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien PGK. Sehingga penulis belum menemukan penelitian pembandingan untuk penelitian ini.

Hasil analisis data menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara kadar PTX3 dengan kadar MMP-9 pada pasien PGK ($p < 0,05$) dengan arah korelasi positif dan kekuatan korelasi sedang ($r = 0,477$). Hal ini menunjukkan semakin meningkat kadar PTX-3 serum maka semakin meningkat kadar MMP-9 serum pada pasien PGK. Nilai r^2 pada penelitian ini sebesar 0,234 yang artinya kadar PTX-3 serum mempengaruhi nilai LFG sebesar 23,4 %, sedangkan lainnya dipengaruhi oleh faktor lainnya.

Peningkatan penanda fibrosis ginjal ini diantaranya dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor genetik, inflamasi, penyakit komorbid maupun hormonal. Sintesis

PTX-3 oleh ginjal dipicu akibat beberapa kondisi patologis diantaranya sitokin proinflamasi (TNF- α dan IL-1 β), hipoksia, ROS, sitokin profibrotik, hiperglikemia, asidosis, maupun angiotensin II yang nantinya menginduksi regulasi berkelanjutan (inflamasi kronik) sehingga terjadi penurunan kemampuan regenerasi sel dan fibrosis ginjal. PTX-3 berinteraksi dengan MMP baik secara langsung atau tidak langsung melalui NO, yang akan menyebabkan aktivasi dan migrasi sel progenitor dan fibroblas, diikuti perbaikan ECM melalui *remodeling* vaskular dan disfungsi endotel. PTX-3 mengubah sintesis NO dengan cara mengurangi sinyal NO pada pembuluh darah dan meningkatkan produksi MMP-9 dengan mengaktifkan NF- κ B atau dengan mengurangi stabilitas mRNA MMP.^{16,17,20}

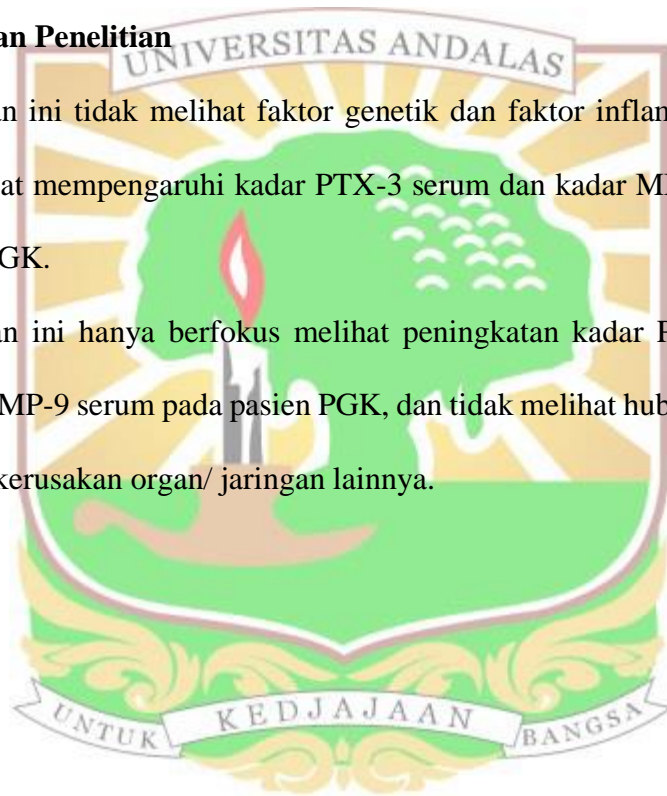
Penelitian yang hampir mirip dengan penelitian ini dilaporkan Ma *et al* (2014), menilai hubungan antara PTX-3 dengan CRP dan MMP-9 pada pasien dengan sindroma koroner akut, dan membuktikan bahwa terdapat korelasi positif antara PTX-3 dan MMP-9 dan bermakna signifikan ($p < 0,05$). Faktor yang berperan penting pada kondisi inflamasi ini adalah proses aterosclerosis, yang menyebabkan aktivasi PTX-3 pada sel otot polos melalui lipoprotein aterogenik dan faktor jaringan sel endotelial serta aktivasi monosit yang menyebabkan terbentuknya plaque aterosclerosis. Plaque aterosclerosis memicu degradasi ECM, yang selanjutnya dapat memicu rupture plaque sebagai penyebab thrombus pada infark miokard.¹⁰⁵

Mekanisme kompensasi untuk menurunkan sintesis kolagen berlebih dan mencegah perkembangan fibrosis ginjal. Namun, saat progresifitas PGK terus berlanjut aktivitas MMP-9 yang dikaitkan dengan terjadinya *loss podocyte* dimana podosit terlepas dari membran basalis. Kerusakan podosit dapat terjadi karena disfungsi

adhesion molecule, penurunan densitas podosit, apoptosis sel akibat stress oksidatif. Akibatnya, terjadi akumulasi penumpukan komponen di ECM yang menyebabkan permeabilitas glomerulus meningkat, albuminuria dan penurunan LFG. Selanjutnya juga terjadi aktivasi transisi dari *epithel membrane transition* (EMT), dan proses apoptosis serta proliferasi yang menyebabkan *foot processes* dan *slit diaphragm* pada podosit yang menyebabkan fibrosis ginjal.²³

6.8 Keterbatasan Penelitian

1. Penelitian ini tidak melihat faktor genetik dan faktor inflamasi lainnya yang juga dapat mempengaruhi kadar PTX-3 serum dan kadar MMP-9 serum pada pasien PGK.
2. Penelitian ini hanya berfokus melihat peningkatan kadar PTX-3 serum dan kadar MMP-9 serum pada pasien PGK, dan tidak melihat hubungannya dengan kondisi kerusakan organ/ jaringan lainnya.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Rerata kadar PTX3 serum pada pasien penyakit ginjal kronis dengan nilai median 4.46 (2,68 – 5,71) ng/ml.
2. Rerata kadar MMP-9 serum pada pasien penyakit ginjal kronis dengan nilai median 201,338 (190,150 – 279,620) ng/ml.
3. Rerata nilai estimasi laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis dengan nilai median 6,00 (1 -48) ml/min/1,73m².
4. Terdapat korelasi negatif yang bermakna secara statistik dengan koefisien korelasi sangat kuat antara kadar PTX3 serum dengan nilai laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis.
5. Terdapat korelasi negatif yang bermakna secara statistik dengan koefisien korelasi sangat kuat antara kadar MMP-9 serum dengan nilai laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronis.
6. Terdapat korelasi positif yang bermakna secara statistik dengan koefisien korelasi sedang antara kadar PTX3 serum dengan kadar MMP-9 serum pada pasien penyakit ginjal kronis.

7.2 Saran

1. Disarankan pemeriksaan kadar PTX-3 serum dan kadar MMP-9 serum sebagai salah satu diantara penanda inflamasi yang dapat digunakan untuk menilai progresifitas PGK.

2. Disarankan penelitian selanjutnya yang melibatkan berbagai faktor lain yang mempengaruhi kadar PTX3 serum dan kadar MMP-9 serum pada pasien penyakit ginjal kronis.



DAFTAR PUSTAKA

1. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int suppl.* 2013;3(1):1–50.
2. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Boehm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation.* 2021;143(11):1157–72.
3. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709–33.
4. Bello AK, McIsaac M, Okpechi IG, Johnson DW, Jha V, Harris DC, et al. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in North America and the Caribbean. *Kidney int suppl.* 2021;11(2):66–76.
5. Indonesia PN. 11th Report of Indonesian renal registry 2018. Jakarta: Perhimpunan Nefrologi Indonesia. 2018.
6. Instalasi Rekam Medik RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Data rekam medik penyakit ginjal kronis 2015 - September 2017, bagian rawat jalan dan rawat inap RSUP Dr. M. Djamil Padang. 2017.
7. Hill NR, Samuel T F, Jason L O, Jennifer A H, Christopher, O’Callaghan Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease A systemic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2016;1–18
8. Ketut S. Penyakit Ginjal Kronik. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Internal Publishing. 2009;1035–40
9. Simona Mihai EC, Ionela Daniela Popescu A-ME, Laura Georgiana Necula GA, Tanase C. Inflammation and Chronic Kidney Disease: Current Approaches and Recent Advances. *Rev Phys Technol.* 2018;32:137–44.

10. Sørensen J, Subhi Y, Molbeck CR, Nielsen MK, Sørensen TL. Plasma levels of matrix metalloprotease MMP-9 and tissue inhibitor TIMP-1 in caucasian patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Vis*. 2020;4(2):1–8.
11. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:35–40.
12. Xu G, Luo K, Liu H, Huang T, Fang X, Tu W. The progress of inflammation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Renal Failure*. 2015;37(1):45–9.
13. Rodríguez-Sánchez E, Navarro-García JA, Aceves-Ripoll J, Álvarez-Llamas G, Segura J, Barderas MG, et al. Association between renal dysfunction and metalloproteinase MMP-9 activity in hypertensive patients. *Nefrologia*. 2019;39(2):184–91.
14. Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, Inforzato A, Mantovani A. PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer. *Physiol Rev*. 2018;98(2):623–39.
15. Presta M, Camozzi M, Salvatori G, Rusnati M. Role of the soluble pattern recognition receptor PTX3 in vascular biology. *J Cell Mol Med*. 2007;11(4):723–38.
16. Doni A, Stravalaci M, Inforzato A, Magrini E, Mantovani A, Garlanda C, et al. The long pentraxin PTX3 as a link between innate immunity, tissue remodeling, and cancer. *Front Immunol*. 2019;10:1–13.
17. Small D, Coombes J, Bennet, Johnson, Gobe. Oxidative stress, antioxidant therapies and chronic kidney disease. *J Asian Pasific Soc Nephrol*. 2012;17:311–21.
18. Hung TW, Tsai JP, Lin SH, Lee CH, Hsieh YH, Chang HR. Pentraxin 3 Activates JNK Signaling and Regulates the Epithelial-To-Mesenchymal Transition in Renal Fibrosis. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(5):1029–38.
19. Sjöberg B, Qureshi AR, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lind L, Larsson A, et al. Association between levels of pentraxin 3 and incidence of chronic kidney disease in the elderly. *J Intern Med*. 2016;279(2):173–9.

20. Zlibut A, Bocsan IC, Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction. Vol. 91, *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier; 2019. 163–179.
21. Bieniaś B, Sikora P. Urinary metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases as potential early biomarkers for renal fibrosis in children with nephrotic syndrome. *Med US*. 2018;97(8).
22. Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: Evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta - Protein Struct Mol Enzymol*. 2000;1477(12):267–83.
23. Tan RJ, Liu Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2012;302(11).
24. Qing-Hua G, Ju-Ming L, Chang-Yu P, Zhao-Hui L, Xiao-Man Z, Yi-Ming M. The kidney expression of matrix metalloproteinase-9 in the diabetic nephropathy of Kkay mice. *J Diabetes Complications*. 2008;22(6):408–12.
25. Fornoni A, Wang Y, Lenz O, Striker LJ, Striker GE. Association of a decreased number of repeats in the matrix metalloproteinase-9 promoter with glomerulosclerosis susceptibility in mice. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(8):2068–76.
26. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa J, Haymann JP, et al. Timing of onset of ckd-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;164–71.
27. Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiologies. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2007;292(3):200-20.
28. Sjöberg B, Qureshi AR, Anderstam B, Alvestrand A, Bárány P. Pentraxin 3, a sensitive early marker of hemodialysis-induced inflammation. *Blood Purif*. 2013;34(3–4):290–7.
29. Bowe B, Xie Y, Li T, Mokdad AH, Xian H. Changes in the US burden of chronic kidney disease from 2002 to 2016: an analysis of the global burden of disease study. *JAMA*. 2018
30. Raghavan R, Eknayan G. What is chronic kidney disease? *Manag Chronic*

- Kidney Dis. 2014;(3):3–13.
31. Kemenentrian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil riset kesehatan dasar tahun 2018. Vol. 53, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. 1689–1699.
 32. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care Clin Off Pract.* 2008;35(2):329–44.
 33. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015; a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459–544.
 34. Lousa I, Reis F, Beirão I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. New potential biomarkers for chronic kidney disease management- a review of the literature. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):1–37.
 35. Culleton BF, Hemmelgarn BR. Is chronic kidney disease a cardiovascular disease risk factor. *Semin Dial.* 2003;16(2):95–100.
 36. Valente MJ, Rocha S, Coimbra S, Catarino C, Rocha-Pereira P, Bronze-Da-Rocha E, et al. Long pentraxin 3 as a broader biomarker for multiple risk factors in end-stage renal disease: Association with all-cause mortality. *Mediator Inflamm.* 2019;2019–2030.
 37. Inforzato A, Jaillon S, Moalli F, Barbati E, Bonavita E, Bottazzi B, et al. The long pentraxin PTX3 at the crossroads between innate immunity and tissue remodelling. *Tissue Antigens.* 2011;77(4):271–82.
 38. Lee IJ, Hilliard BA, Ulas M, Yu D, Vangala C, Rao S, et al. Monocyte and plasma expression of TAM ligand and receptor in renal failure: Links to unregulated immunity and chronic inflammation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;158(2):231–41.
 39. Gajjala PR, Sanati M, Jankowski J. Cellular and molecular mechanisms of chronic kidney disease with diabetes mellitus and cardiovascular diseases as its comorbidities. *Front Immunol.* 2015;6(2):1–15.
 40. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: A dynamic

- balance. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(10):709–21.
41. Cobo G, Jankowska M, Stenvinkel P, Lindholm B. Inflammation in Chronic Kidney Disease. Fourth Edition *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. Elsevier; 2019. 208–223.
 42. Kuo, Ko-Lin. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther*. 2018;4:1–9.
 43. Cachofeiro V, Goicochea M, De Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int*. 2008;74:S4–9.
 44. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD. Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. *Am J Med*. 2016;129(2):153–162.
 45. Vinodh Kumar B, Mohan T. Retrospective comparison of estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and cockcroft-gault with 24 hour urine creatinine clearance. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(5):9–12.
 46. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: From C- reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol*. 2008;28(1):1–13.
 47. Porte R, Davoudian S, Asgari F, Parente R, Mantovani A, Garlanda C, et al. The long pentraxin PTX3 as a humoral innate immunity functional player and biomarker of infections and sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:1–11.
 48. Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Semin Immunopathol*. 2013;35(4):377–94.
 49. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol*. 2005;23(8):337–66.
 50. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: Pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:157–83.

51. Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina V, et al. Long Pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:925–931.
52. El-Senousy FM, Elwakeel EM, Mohamed RE. Study of Pentraxin-3 as an early marker of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Res.* 2018;7(3):41–9.
53. Han B, Mura M, Andrade CF, Okutani D, Lodyga M, Dos Santos CC, et al. TNFalpha- induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK. *J Immunol.* 2005 Dec;175(12):8303–11.
54. Willeke F, Assad A, Findeisen P, Schromm E, Grobholz R, von Gerstenbergk B, et al. Overexpression of a member of the pentraxin family (PTX3) in human soft tissue liposarcoma. *Eur J Cancer.* 2006;42(15):2639–46.
55. Doni A, Mantovani G, Porta C, Tuckermann J, Reichardt HM, Kleiman A, et al. Cell- specific regulation of PTX3 by glucocorticoid hormones in hematopoietic and nonhematopoietic cells. *J Biol Chem.* 2008;283(44):29983–92.
56. Doni A. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN- γ . *J Leukoc Biol.* 2006;79(4):797–802.
57. Salio M, Chimenti S, Angelis N De, Molla F, Maina V, Nebuloni M, et al. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(8):1055–64.
58. Giacomini A, Ghedini GC, Presta M, Ronca R. Long pentraxin 3: A novel multifaceted player in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2018;1869(1):53–63.
59. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(5).
60. Suliman ME, Yilmaz MI, Carrero JJ, Qureshi AR, Saglam M, Ipcioglu OM, et al. Novel links between the long pentraxin 3, endothelial dysfunction, and

- albuminuria in early and advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):976–85.
61. Matsui S, Ishii J, Kitagawa F, Kuno A, Hattori K, Ishikawa M, et al. Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):220–5.
 62. Sjöberg B, Qureshi AR, Heimbürger O. Association between levels of pentraxin 3 and incidence of chronic kidney disease in the elderly. *J Intern*. 2016; 124111–2420.
 63. Geng J, Huang C, Jiang S. Roles and regulation of the matrix metalloproteinase system in parturition. *Mol Reprod Dev*. 2016;83(4):276–86.
 64. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Connect Tissue*. 2002;34(4):343–50.
 65. Demedts IK, Morel-Montero A, Lebecque S, Pacheco Y, Cataldo D, Joos GF, et al. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*. 2006;61(3):196–201.
 66. Maskos K. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. *Biochimie*. 2005;87:249–63.
 67. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):562–73.
 68. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *advances in pharmacology*. Elsevier Inc.; 2018;81(1):241–330.
 69. Vandooren J, Born B, Solomonov I, Zajac E, Saldova R, Senske M, et al. Circular trimers of gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 constitute a distinct population of functional enzyme molecules differentially regulated by tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *Biochem J*. 2015;465:259–70.
 70. Bülow RD, Boor P. Extracellular Matrix in Kidney Fibrosis: More Than Just a Scaffold. *J Histochem Cytochem*. 2019;67(9):643–61.
 71. Amin M, Pushpakumar S, Muradashvili N, Kundu S, Tyagi SC, Sen U. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases

- 3 . General concepts of MMPs. *Front Biosci.* 2016;89–118.
72. Zheng G, Lyons JG, Thian KT, Wang Y, Hsu TT, Min D, et al. Disruption of E-cadherin by matrix metalloproteinase directly mediates epithelial-mesenchymal transition downstream of transforming growth factor- β 1 in renal tubular epithelial cells. *Am J Pathol.* 2009;175(2):580–91.
73. Sounni NE, Paye A, Host L, Noël A. MT-MMPs as regulators of vessel stability associated with angiogenesis. *Front Pharmacol.* 2011;2(5):1–11.
74. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827–39.
75. Nissenson AR, Nichols WK. Necrotizing panniculitis in a morbidly obese patient with end- stage renal disease. *Perit Dial Int.* 1998;18(5):546–53.
76. Fassett RG, Driver R, Healy H, Ranganathan D, Ratanjee S, Robertson IK, et al. Comparison of markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness between incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients an observational study. *BMC Nephrol.* 2009;10(1):1–7.
77. Han B, Mura M, Andrade CF, Okutani D, Lodyga M, dos Santos CC, et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: Associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;2(5):709–21.
78. Cai G, Zhang X, Hong Q, Shao F, Shang X, Fu B, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 exacerbated renal interstitial fibrosis through enhancing inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(6):1861–75.
79. Bengatta S, Arnould C, Letavernier E, Monge M, De Préneuf HM, Werb Z, et al. MMP9 and SCF protect from apoptosis in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):787–97.
80. Chang HR, Yang SF, Li ML, Lin CC, Hsieh YS, Lian J Da. Relationships between circulating matrix metalloproteinase-2 and -9 and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2006;366(1–2):243–8.
81. El-Senousy FM, Elwakeel EM, Mohamed RE. Study of Pentraxin-3 as an early

- marker of diabetic nephropathy in diabetes mellitus. *Int J Diabetes Res.* 2018;(3);41-9.
82. Friese RS, Rao F, Khandrika S, Thomas B, Ziegler MG, Schmid-Schbein GW, et al. Matrix metalloproteinase: discrete elevation in essential hypertension and hypertensive end-stage renal disease. *Clin Exp Hypertens.* 2009; 31 (7): 521–33.
83. Ariani G. Korelasi antara endhotelin-1 serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal kronik (Tesis). Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. 2021.
84. Liu P, Quinn RR, Lam NN, Al-Wahsh H, Sood MM, Tangri N, et al. Progression and regression of chronic kidney disease by age among adults in a population-based cohort in Alberta, Canada. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):1–13.
85. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Rusu E, Zilisteanu D, et al. Inflammation-related patterns in the clinical staging and severity assessment of chronic kidney disease. *Dis Markers.* 2019;2019–25.
86. Goldberg I, Krause I. The role of gender in chronic kidney disease. *Emj.* 2016.58–64.
87. Dubey AK, Sahoo J, Vairappan B, Haridasan S, Parameswaran S, Priyamvada PS. Correction of metabolic acidosis improves muscle mass and renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4; a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(1):121–9.
88. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P, et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: Associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):889–97.
89. Krzanowski M, Krzanowska K, Gajda M, Dumnicka P, Dziewier A, Woziwodka K, et al. Pentraxin 3 as a new indicator of cardiovascular-related death in patients with advanced chronic kidney disease. *Pol arch med wewn.* 2017;1403–38

90. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, et al. Estimating glomerular filtration rate in older people. *Biomed Res Int*. 2014;2014–20
91. Armstrong C. JNC 8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am Fam Physician*. 2014;90(7):503–4.
92. Gürsu M, Aydın Z, Öztürk S, Karadağ S, Uzun S, Döventaş Erdoğan Y, et al. Is pentraxin-3 a stronger marker of inflammation than C-reactive protein in chronic kidney disease? *Turkish Nephrol Dial Transplant J*. 2014;23(2):131–6.
93. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the american heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension*. 2003;42(5):1050–65.
94. Nasution SA. Hubungan kadar pentraxin 3 pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisa dengan lamanya pasien menjalani hemodialisa (Tesis). Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2020.
95. Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(4):471–7.
96. Dell'Oglio MP, Simone S, Ciccone M, Corciulo R, Gesualdo M, Zito A, et al. Neutrophil-dependent pentraxin-3 and reactive oxygen species production modulate endothelial dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(9):1540–9.
97. El Sabai Aziza A, El Hadidi Eman S, Al Hala A, El Sayed Engy. Pentraxin 3 in hemodialysis patients: relationship to comorbidities. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(4):701–9.
98. Wardoyo EY, Nainggolan G, Hustrini NM, Setiati Siti. Factors Associated with arterial stiffness in chronic hemodialysis patients in Jakarta: the role of hemodialysis frequency and Pentraxin 3. *Acta Med Indones J Intern Med*. 2021;53(2):177-184.

99. Dewi YP. Performa formula cockcroft-gault, MDRD dan CKD-EPI.(Tesis). Fak Kedokt Univ Gajah Mada. 2015;(5).
100. Evans M, Van Stralen KJ, Schön S, Prütz KG, Stendahl M, Rippe B, et al. Glomerular filtration rate-estimating equations for patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(10):2518–26.
101. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease, inflammation and cardiovascular outcomes. *Contrib Nephrol*. 2017;191:32–43.
102. García-Tejeda AU, Sampieri CL, Suárez-Torres I, Morales-Romero J, Demeneghi-Marini VP, Hernández-Hernández ME, et al. Association of urinary activity of MMP-9 with renal impairment in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *PeerJ*. 2018;2018(12):1–15.
103. Tan TK, Zheng G, Hsu TT, Wang Y, Lee VWS, Tian X, et al. Macrophage matrix metalloproteinase-9 mediates epithelial-mesenchymal transition in vitro in murine renal tubular cells. *Am J Pathol*. 2010;176(3):1256–70.
104. Kui Tan T, Zheng G, Hsu TT, Ra Lee S, Zhang J, Zhao Y, et al. Matrix metalloproteinase-9 of tubular and macrophage origin contributes to the pathogenesis of renal fibrosis via macrophage recruitment through osteopontin cleavage. *Lab Invest*. 2013;93(4):434–49.
105. Li S Yuan, Huang P H, Yang An-Hang, Tarng D, Yang Wu Chang, Lin Ching-Ching, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency attenuates diabetic nephropathy by modulation of podocyte function and dedifferentiation. *Kidney Int*. 2014;86(2):358–69.
106. Ma Ruilian, Zhang Wei, Tiansong Wang, He Ximin, Huang Zichong, Zu Jingou, et al. Pentraxin3, long expression in mononuclear cells of patients with acute coronary syndrome: correlation with C-reactive protein and matrix metalloproteinase-9 levels. *Journal of Int Med Research*. 2014;42(3):677–83.

LAMPIRAN 1

STRUKTUR ORGANISASI PENELITIAN

- Pelindung : Dr. dr. Najirman, Sp.PD-KR, FINASIM
Dr. dr. Raveinal, Sp.PD-KAI, FINASIM
- Pembimbing : 1. Dr. Dr. Harnavi Harun, SpPD-KGH, FINASIM
2. dr. Drajad Priyono, SpPD-KGH, FINASIM
- Konsultan Statistik : Dr. dr. Hafni Bachtiar, MPH
- Peneliti Utama : dr. Amelia Fitria Dewi
- Tim Peneliti : dr. Hannie Qalbina Syaiful
dr. Rika Florensia
dr. Hendra Saputra
dr. Sri Puji Rahayuningsih
dr. Eli Novi
dr. Syafawani Noor Aladin
- Berkolaborasi dengan : Laboratorium RS Dr. M. Djamil Padang
Laboratorium Biomedik FKUA Padang



LAMPIRAN 2

ETHICAL CLEARANCE



DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"

Nomor : LB.02.02/5.7/117/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : dr. Amelia Fitria Dewi
Principal Investigator

Nama Institusi : PPDS Ilmu Penyakit Dalam
Name of the Institution Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Dengan judul :
Title

**"Korelasi Antara Kadar Pentraxin 3 (PTX3) Serum Dan Matrixs Metalloproteinase 9 (MMP9)
Serum Dengan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu Maret 2022 sampai dengan Maret 2023

This declaration of ethics applies during the period March 2022 until March 2023

Padang, 29 Maret 2022
Chairperson

Dr. dr. Qaira Anum, SpKK(K), FINSDV FAADY
NIP. 19681126 200801 2 014

LAMPIRAN 3

PROTOKOL PENELITIAN

Korelasi antara Kadar Pentraxin 3 Serum dan Kadar Matrix Metalloproteinase- 9 Serum dengan Nilai Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik

Data Umum:

1. No : _____
2. Nama : _____ JK : L/P
3. Umur : _____
4. Alamat : _____
5. Pekerjaan : _____

Anamnesis:

- Riwayat penyakit ginjal kronis yang telah mendapat terapi pengganti ginjal ()
- Riwayat DM ()
- Riwayat menggunakan obat-obat nefrotoksik ()
- Riwayat keganasan ()
- Riwayat penyakit autoimun ()
- Riwayat sirosis hepatitis ()
- Riwayat penyakit paru obstruksi kronik ()

Vital Sign:

- Keadaan umum :
- Kesadaran :
- Tekanan darah :
- Frekuensi nadi :
- Frekuensi nafas :

Pemeriksaan Fisik:

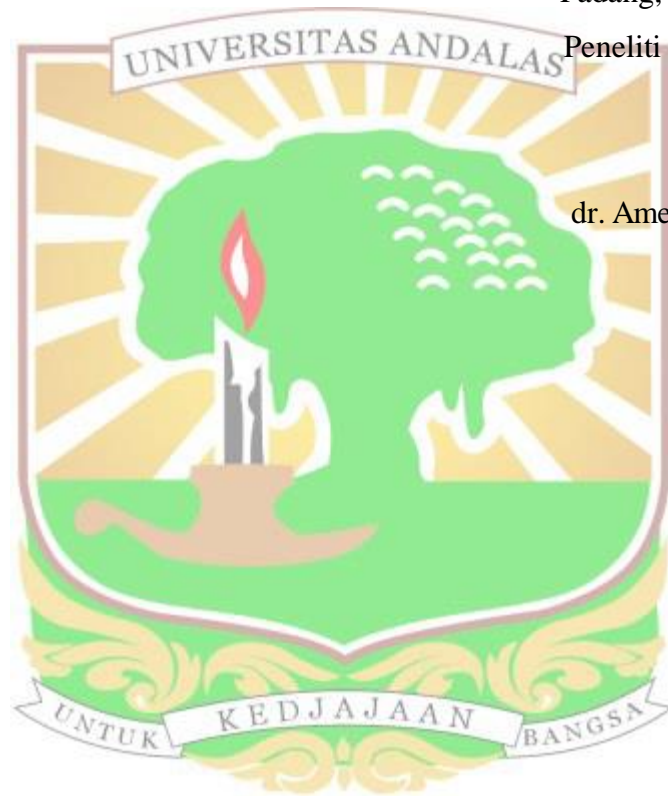
Pemeriksaan Laboratorium:

- Kreatinin serum :
- Kadar Pentraxin 3 serum :
- Kadar MMP-9 serum :

Padang, Maret 2022

Peneliti

dr. Amelia Fitria Dewi



LAMPIRAN 4

**Persetujuan
Ikut Penelitian/Tindakan Medis
(Informed Consent)**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :
Umur :
Jenis kelamin : L/P
Alamat :
Telepon :

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah memberikan

PERSETUJUAN

Untuk ikut penelitian ini dan dilakukan tindakan medis berupa pengambilan sampel darah terhadap diri saya/istri/suami/anak/..... saya* dengan:

Nama :
Umur :
Jenis kelamin : L/P
Alamat :
Telepon :

Yang tujuan, sifat dan perlunya tindakan medis tersebut di atas serta risiko yang dapat ditimbulkan telah cukup dijelaskan oleh dokter dan telah saya mengerti sepenuhnya.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Padang, 2021

Saksi I
Suami/ibu/ayah/keluarga* penderita

Saya yang menyatakan

.....
Tanda tangan dan nama jelas
Saksi II

.....
Tanda tangan dan nama jelas
Peneliti

.....
Tanda tangan dan nama jelas

dr. Amelia Fitria Dewi

*) coret yang tidak perlu

LAMPIRAN 5

CURRICULUM VITAE

Nama : dr. Amelia Fitria Dewi
Jenis Kelamin : Perempuan
Tempat/Tanggal lahir : Padang/ 27 Juni 1988
Alamat : Jl. Cemara II No.1, Lolong, Padang
Agama : Islam
Negeri Asal : Batusangkar
Status Perkawinan : Menikah
Nama Suami : Hanif Al Hakim, ST, MT
Anak/Usia : 1. Fathiya Shaliha Zahin/ 8 tahun
2. Nayaza Akifa Azkadina / 3 tahun
Nama Orang Tua : Ayah : Syafhaini, SH (Alm)
Ibu : Azwita

Riwayat Pendidikan :

- SD Negeri 33 Tanmalaka Padang (1993 – 1999)
- SMP Negeri 1 Padang (1999 – 2002)
- SMA Negeri 10 Padang (2002 + 2005)
- Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang (2005 – 2011)
- PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang (2017 – sekarang)

Riwayat Pekerjaan :

Dokter Umum RS Aisyiyah Padang (Mei 2012 - Mei 2014)

Dokter Umum RSCM Jakarta (Agustus 2014 – Desember 2015)

LAMPIRAN 6

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Amelia Fitria Dewi

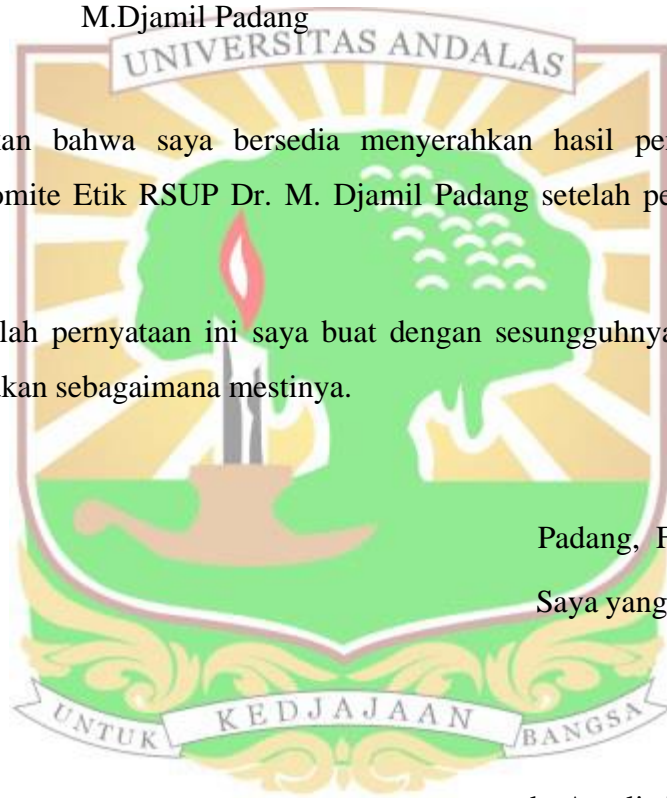
Status : Peserta PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND/RSUP Dr.
M.Djamil Padang

Menyatakan bahwa saya bersedia menyerahkan hasil penelitian saya kepada Komite Etik RSUP Dr. M. Djamil Padang setelah penelitian saya selesai.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, Februari 2022

Saya yang menyatakan,



dr. Amelia Fitria Dewi

LAMPIRAN 7

ANALISIS DATA STATISTIK

1. KARAKTERISTIK DASAR

Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	LK	15	50.0	50.0	50.0
	PR	15	50.0	50.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Tekanan Darah Sistolik

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	140-159	21	70.0	70.0	70.0
	>160	9	30.0	30.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Tekanan Darah Diastolik

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	90-99	21	70.0	70.0	70.0
	>100	9	30.0	30.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Karakteristik Dasar

		Umur	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik	Ureum	Kreatinin
N	Valid	30	30	30	30	30
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		47.90	154.33	93.00	180.77	10.587
Median		49.00	150.00	90.00	190.50	8.200
Mode		62	150	90	54(a)	1.8(a)
Std. Deviation		13.348	14.782	4.661	101.909	8.2430
Minimum		20	140	90	33	1.5
Maximum		64	200	100	437	28.1

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

2. RERATA KADAR PTX3 SERUM PADA PASIEN PGK

Rerata Kadar PTX3 serum

N	Valid	30
	Missing	0
Mean		4.4491
Median		4.4565
Mode		4.51
Std. Deviation		.54389
Minimum		2.68
Maximum		5.71

3. RERATA KADAR MMP-9 SERUM PADA PASIEN PGK

Rerata Kadar MMP-9 serum

N	Valid	30
	Missing	0
Mean		207.0531
Median		201.3380
Mode		193.88(a)
Std. Deviation		21.59734
Minimum		190.15
Maximum		279.62

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

4. RERATA KADAR MMP-9 SERUM PADA PASIEN PGK

Rerata nilai estimasi LFG

N	Valid	30
	Missing	0
Mean		13.60
Median		6.00
Mode		2
Std. Deviation		14.852
Minimum		1
Maximum		48

5. RERATA KADAR PTX3 SERUM, KADAR MMP-9 SERUM DAN NILAI eLFG PADA PASIEN PGK

			Statistic	Std. Error	
Kadar PTX-3 serum	Mean		4.44910	.099300	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4.24601		
		Upper Bound	4.65219		
	5% Trimmed Mean		4.46731		
	Median		4.45650		
	Variance		.296		
	Std. Deviation		.543886		
	Minimum		2.681		
	Maximum		5.709		
	Range		3.028		
	Interquartile Range		.368		
	Skewness		-.740	.427	
	Kurtosis		3.720	.833	
	Kadar MMP-9 serum	Mean		207.05310	3.943116
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	198.98852	
Upper Bound			215.11768		
5% Trimmed Mean			204.16759		
Median			201.33800		
Variance			466.445		
Std. Deviation			21.597336		
Minimum			190.154		
Maximum			279.619		
Range			89.465		
Interquartile Range			14.911		
Skewness			2.411	.427	
Kurtosis			5.432	.833	
eLFG		Mean		13.60	2.712
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	8.05	
	Upper Bound		19.15		
	5% Trimmed Mean		12.48		
	Median		6.00		
	Variance		220.593		
	Std. Deviation		14.852		
	Minimum		1		
	Maximum		48		
	Range		47		
	Interquartile Range		19		
	Skewness		1.188	.427	

6. Uji Normalitas Data

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar PTX-3 serum	.206	30	.002	.893	30	.006
Kadar MMP-9 serum	.301	30	.000	.653	30	.000
eLFG	.272	30	.000	.766	30	.000

a Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LG10PTX3	.237	30	.000	.832	30	.000
LG10MMP9	.279	30	.000	.689	30	.000
LG10eLFG	.142	30	.127	.929	30	.046

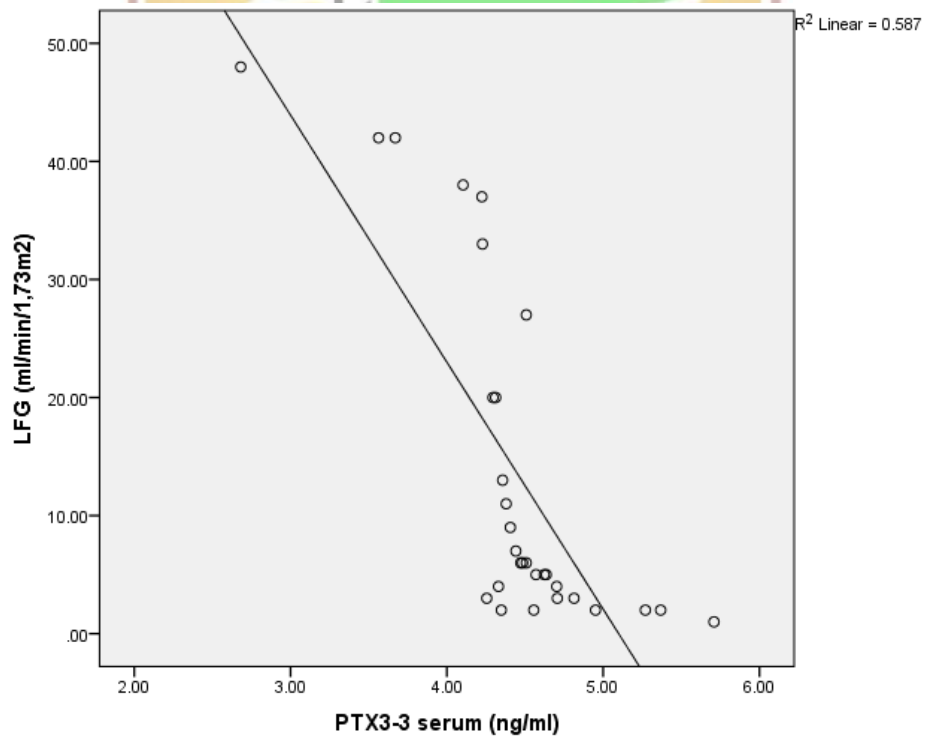
a Lilliefors Significance Correction

7. KORELASI SPEARMAN KADAR PENTRAXIN 3 SERUM DENGAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA PASIEN PGK

Correlations

			Kadar PTX-3 serum	eLFG
Spearman's rho	Kadar PTX-3 serum	Correlation Coefficient	1.000	-.795(**)
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	30	30
eLFG	eLFG	Correlation Coefficient	-.795(**)	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	30	30

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

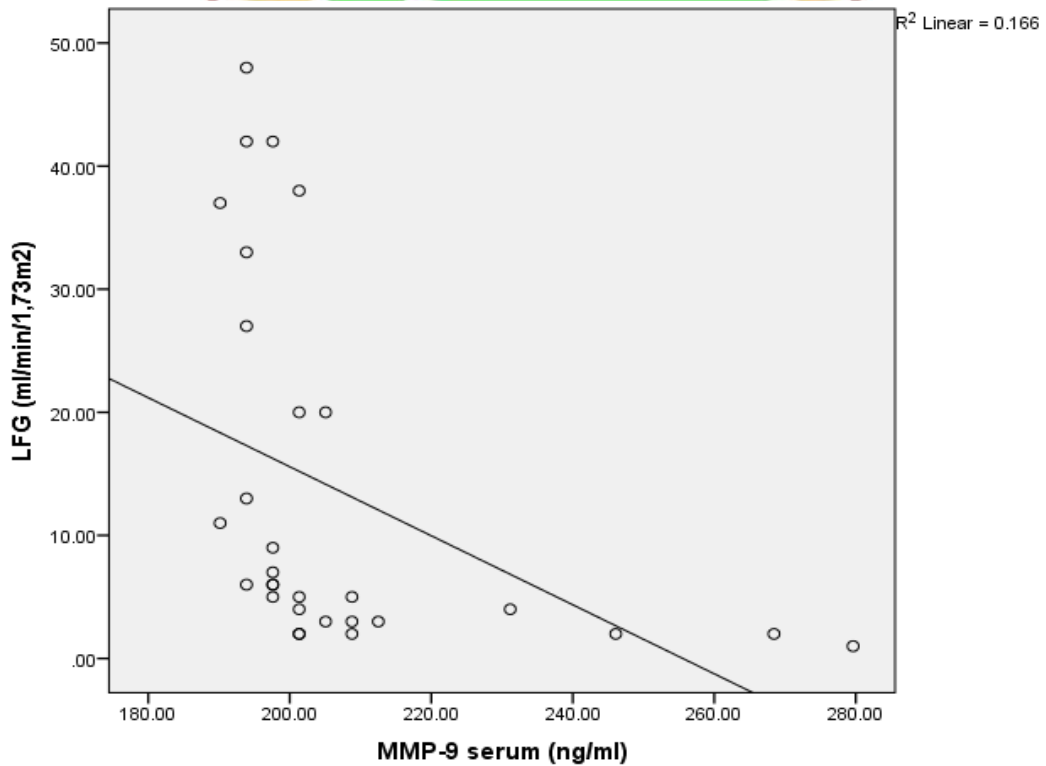


8. KORELASI SPEARMAN KADAR MMP-9 SERUM DENGAN NILAI ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA PASIEN PGK

Correlations

		Kadar MMP-9 serum	eLFG
Spearman's rho	Kadar MMP-9 serum	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	1.000 . 30
	eLFG	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-.746(**) .000 30

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

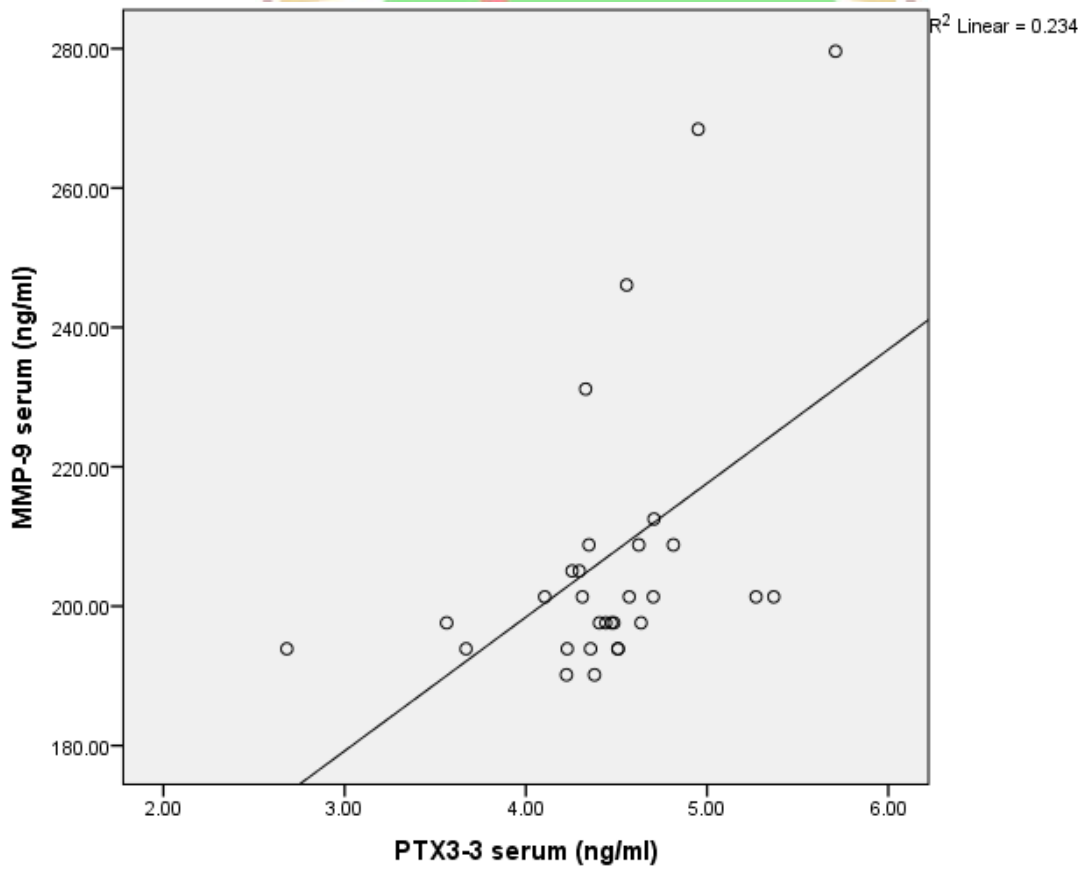


9. KORELASI SPEARMAN KADAR PENTRAXIN 3 SERUM KADAR MMP-9 SERUM PADA PASIEN PGK

Correlations

			Kadar PTX-3 serum	Kadar MMP-9 serum
Spearman's rho	Kadar PTX-3 serum	Correlation Coefficient	1.000	.477(**)
		Sig. (2-tailed)	.	.008
		N	30	30
	Kadar MMP-9 serum	Correlation Coefficient	.477(**)	1.000
		Sig. (2-tailed)	.008	.
		N	30	30

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



LAMPIRAN 8

TABEL INDUK PENELITIAN

NO	KODE	Usia (tahun)	JK	IMT (kg/m ²)	TDS	TDD	Ureum	Kreatinin	eLFG ml/min/1,73m ²	PTX3 ng/mL	MMP9 ng/mL	Stadium PGK
					mmHg	mmHg	mg/dl	mg/dl				
1	DW1	62	PR	27.34	150	90	98	8.1	5	4.57	201.338	5
2	DW2	47	PR	22.89	150	90	141	4.1	13	4.357	193.882	5
3	DW3	62	LK	26.04	140	90	335	11.4	5	4.636	197.61	5
4	DW4	47	PR	19.15	150	90	319	19.9	2	5.27	201.338	5
5	DW5	41	LK	28.34	150	90	56	1.8	48	2.681	193.882	3A
6	DW6	62	PR	20.50	160	100	212	11.1	4	4.703	201.338	5
7	DW7	62	LK	26.26	140	90	122	2.2	33	4.228	193.882	3B
8	DW8	39	LK	29.05	200	100	165	10.1	6	4.508	193.882	5
9	DW9	53	LK	27.55	150	90	54	11.1	5	4.623	208.793	5

10	DW10	59	PR	19.72	150	100	199	7.7	6	4.485	197.61	5
11	DW11	58	LK	30.86	150	90	49	2.0	38	4.104	201.338	3B
12	DW12	57	LK	29.30	140	90	182	3.5	20	4.295	205.065	4
13	DW13	56	PR	22.89	150	90	240	17.5	2	4.556	246.07	5
14	DW14	30	PR	22.66	160	100	278	28.1	1	5.709	279.619	5
15	DW15	44	PR	23.44	150	90	437	24.6	2	4.951	268.436	5
16	DW16	23	PR	22.43	160	90	201	21.2	2	4.348	208.793	5
17	DW17	22	LK	25.28	160	90	220	20.3	3	4.814	208.793	5
18	DW18	64	LK	24.98	140	90	278	17.8	3	4.255	205.065	5
19	DW19	20	LK	23.88	150	90	54	2.5	37	4.224	190.154	3B
20	DW20	37	LK	20.83	150	90	233	14.9	4	4.33	231.159	5
21	DW21	46	PR	26.17	140	90	78	2.2	27	4.508	193.882	4
22	DW22	57	PR	21.64	140	90	182	4.6	11	4.379	190.154	5
23	DW23	63	LK	27.10	150	90	292	6.6	9	4.406	197.61	5

24	DW24	61	LK	27.55	170	100	36	1.8	42	3.563	197.61	3B
25	DW25	51	PR	21.87	140	100	93	1.5	42	3.67	193.882	3B
26	DW26	44	PR	30.47	150	90	126	7.3	7	4.441	197.61	5
27	DW27	40	PR	22.48	170	100	225	8.3	6	4.472	197.61	5
28	DW28	28	PR	24.24	150	90	33	3.1	20	4.312	201.338	4
29	DW29	57	LK	27.68	190	100	265	14.7	3	4.707	212.512	5
30	DW30	45	LK	26.03	180	100	220	27.6	2	5.368	201.338	5

