

## 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/1,73m<sup>3</sup>. Proses penurunan fungsi ginjal yang terjadi akibat PGK bersifat progresif, *irreversibel* dan menimbulkan berbagai komplikasi serta meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.<sup>1,2</sup>

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.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup> 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%).<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup>

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.<sup>7</sup> 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.<sup>6,8</sup>

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.<sup>6,8</sup> 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.<sup>1</sup> Diluar faktor tersebut, terdapat faktor non tradisional yang ikut terlibat, yakni terdapat bukti peran inflamasi dan kerusakan vaskular pada PGK.<sup>9</sup>

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- $\alpha$  dalam fibroblas. PTX-3 juga memiliki perbedaan dengan CRP karena sintesisnya tidak dipengaruhi respon hepatosit seperti stimulasi IL-6.<sup>13</sup>

Gen PTX-3 manusia terletak pada kromosom 3q25 dan diorganisasikan menjadi tiga kode ekson, yaitu kode pertama peptida (asam amino 1-17); kode kedua NH<sub>2</sub>-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.<sup>14</sup>

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.<sup>13,15</sup>

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.<sup>16,17</sup>

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.<sup>12</sup> Akumulasi miofibroblas, ditandai dengan peningkatan ekspresi  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -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).<sup>18</sup> 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 ( $p < 0,05$ ).<sup>19</sup>

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.<sup>20</sup> 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 inhibitorinya.<sup>21</sup>

*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.<sup>22</sup>

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 fibronectin 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.<sup>21</sup>

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.<sup>23</sup>

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.<sup>24</sup> 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.<sup>25</sup>

Penelitian Moranne *et al* (2009), dalam penelitiannya menyatakan peningkatan kadar MMP-9 diperkirakan sekitar 30-50% pasien PGK stadium 4 dan 5.<sup>26</sup> Rodriguez-Sanchez *et al* (2019) menunjukkan peningkatan kadar MMP-9 dan TIMP-1 serum pada pasien hipertensi dengan penurunan LFG ( $p < 0,01$  dan  $p < 0,05$ ).<sup>12</sup> 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.<sup>27</sup> 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.<sup>28</sup>

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.<sup>28</sup>

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.

